

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

『肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、  
管理の標準化と指針の確立』に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 井 上 義 一

平成 23 年 3 月

## 【自己免疫性肺胞蛋白症の生理機能（呼吸機能）】

はじめに

肺胞蛋白症（PAP）がまれな肺疾患で、症例報告や少数の症例の検討にとどまっているため、呼吸機能について述べた論文もほとんどなく、わずかに Lee らの肺洗浄前後の 7 名の症例の検討報告<sup>1</sup>や、報告例の再検討による Seymour の総説<sup>2</sup>、最近では、Byun の報告<sup>3</sup>がある程度である。しかし、最近、Inoue らが、日本人の自己免疫性 PAP 223 症例について検討しており、その中で自己免疫性 PAP の呼吸機能について報告<sup>4</sup>している。それらの論文と、GM-CSF 吸入療法の呼吸機能に及ぼす効果を概説する。

### PAP 患者における過去の呼吸機能の報告

Lee<sup>1</sup>らは、7 症例の肺洗浄前後において、胸部単純 X 線や高分解能 CT（HRCT）の画像と呼吸機能について検討している。HRCT におけるスリガラス陰影の範囲と重症度を評価し、拘束性障害の存在や、拡散能の低下および低酸素血症に有意に関連することを示した。また、胸部 X 線所見においても同様な傾向がみられたと報告している。

Seymour<sup>2</sup>の 2002 年の総説における PAP の呼吸機能は、画像所見と一緒に記述され、わずか 1 段落 200 文字程度の記載しかない。その中で、呼吸機能所見では、拘束性障害が一般的にみられ、むしろ、肺活量の低下が軽度であるのに対し、拡散能障害が強いとしている。また、Lee らの論文を引用し、胸部単純 X 線や HRCT の画像に範囲や重症度が増すと、呼吸機能やガス交換能の障害の程度が増悪するとまとめている。呼吸機能所見ではないが、少数の症例においては PAP 終末には、肺線維化を呈したとも述べている。

また、2010 年に Byun<sup>3</sup>も、韓国の特発性症例 38 名を検討し、軽度の拘束性障害と、拡散能障害、低酸素血症を呈していたと報告している。

これらは、PAP についての検討であり、厳密な意味で自己免疫性 PAP とは診断されていないが、発症年齢や経過等から、多くが自己免疫性であると考えられ、その特徴を反映していると考えられる。

### 自己免疫性 PAP についての最近の呼吸機能の報告

Inoue<sup>4</sup>らは、日本において大規模集団の PAP 患者の特徴を報告している。HRCT と気管支肺胞洗浄（BAL）細胞診、または経気管支肺生検（TBLB）やビデオ・アシスト胸腔鏡手術（VATS）の組み合わせにより診断された日本の PAP 患者 248 例を登録し、血清抗 GM-CSF 抗体を測定し、上昇のみられた自己免疫性 PAP であった 223 例（90%）について、その特徴について横断的に検討している。全例に呼吸機能が実施されているわけではないが、%努力肺活量 88.0 ± 18.9%（150 名）、%（静的）肺活量 89.4 ± 19.3%（187 名）で、一秒率 84.3 ± 11.2%（186 名）と登録対象の全体の平均では、拘束性障害も閉塞性障害も認められなかった。しかし、拡散能（%DLCO）は、68.6 ± 26.6%（154 名）と軽度低下し、動脈血ガス分析では、酸素分圧 71.8 ± 13.5mmHg と低酸素血症が認められていた。性差では、%努力肺活量のみ差を認めたと報告している。

また、自覚症状と低酸素血症の程度に基づいた重症度スコア（DSS）によって 5 段階に分け、呼吸機能との関係についても検討をおこなっている。その中で、%DLCO は、DSS によく相関していた。しかし、PAP は拘束性障害を呈するといわれているが、最重症に該当する DSS 5 以外では、肺活量は正常範囲内であった。ただ、弱いながらも、DSS に相関して、肺活量は低下する傾向があった。また、DSS と気流制限である閉塞性障害の間に相関は認められなかった。

さらに、罹病期間を 3 段階に分け、呼吸機能との検討も行っている。発症 1 年以下、1 年から 10 年

以下、10年以降と3群に分けているが、3群間においては肺活量、一秒率、%DLCOに差を認めなかった。しかし、これらは、登録時での呼吸機能の検討であり、PAPの進行例や改善例も含まれているため、解釈には、注意を要する。

加えてオンライン上の追加情報として、血清抗GM-CSF抗体濃度と、呼吸機能の間に相関は認めなかったとも報告している。

#### GM-CSF吸入と呼吸機能への効果

Nakataらのグループは、自己免疫性PAPに対して、GM-CSF吸入の臨床研究を行っている。Nakayama<sup>5</sup>らが、その呼吸機能の面から26名の症例について発表し、動脈血ガス分析上、改善のみられた群(Responder)と、改善のなかった群(Non-responder)で検討している。Responderは16名(62%)にみられ、%肺活量が78から87%と改善したが、Non-responderは、%肺活量70%程度と不変であった。また、肺活量の改善の程度は、酸素化の改善の程度と相関を認めていた。GM-CSF吸入療法の有効例においては、呼吸機能の改善も期待できることを示された。

#### まとめ

現時点での知見としては、以下に要約される。

1. 自己免疫性PAP患者は必ずしも呼吸機能上、換気障害を呈するわけではなく、画像的範囲、低酸素血症を加味した重症度を反映して、拘束性障害を呈してくる。
2. 肺活量の低下に比べ、低酸素血症や拡散能の低下をより生じやすい。
3. GM-CSF吸入療法の有効な症例では、呼吸機能の改善ももたらす。

#### 参考文献

- (1) Lee KN, Levin DL, Webb WR et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. CHEST 1997; 111:989-95
- (2) John F. Seymour, Jeffrey J. Presneill. Pulmonary Alveolar Proteinosis Progress in the First 44 Years. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 215-235.
- (3) Byun MK, Kim DS, Kim YW et al. Clinical features and outcomes of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Korean population. J Korean Med Sci 2010; 25: 393-398
- (4) Yoshikazu Inoue, Bruce C. Trapnell, Ryushi Tazawa et al. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 752-62.
- (5) 中山秀章、中田光. 特発性肺胞蛋白症の肺機能とGM-CSF吸入療法の効果. 日呼吸会誌 2006; 増刊号: 53

(中山秀章)