

Respiratory Medicine 呼吸器内科®

Vol.22 No.2

Aug. 2012

特集 呼吸器疾患

- 呼吸器腫瘍(AI) 信州大学病院呼吸器内科 林田美江, ほか
- BAL(気管支鏡)による肺疾患群 近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科 徐緒子, ほか
- 肺がん 新潟大学呼吸器内科 高田俊範, ほか
- 肺胞微細症 埼玉医科大学呼吸器内科 萩原弘一
- Erdheim-Chester病 順天堂大学呼吸器内科 長瀬久美, ほか
- 原発性線毛機能不全症の診断と治療 杏林大学呼吸器内科 小出卓, ほか
- EML4-ALK陽性肺がん 自治医科大学呼吸器機能研究部 間野博行
- Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) 九州大学胸部疾患研究施設 高山浩一, ほか
- 肺動脈性肺高血圧症 千葉大学呼吸器内科 須田理香, ほか
- LCH(Langerhans cell histiocytosis) 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科 中澤篤人, ほか

話題

- シロリムスの現状と今後 順天堂大学呼吸器内科 安藤克利, ほか
- クリゾチニブの現状と今後 がん研有明病院呼吸器内科 中富克己, ほか
- 肺高血圧症治療薬の最前線 大阪大学保健センター 瀧原圭子

特集

希少呼吸器疾患

肺胞蛋白症*

高田 俊 範**

中 田 光***

Key Words : anti-GM-CSF antibody, alveolar macrophage, surfactant, crazy paving appearance, whole lung lavage

はじめに

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis ; PAP) は、サーファクタントの生成または分解過程の障害により、肺胞腔内や終末気管支内にサーファクタント由来リポ蛋白質物質が集積する疾患群である。肺胞蛋白症には、先天性、二次性、および従来原発性(あるいは特発性)と呼ばれていた自己免疫性の三病型がある。

先天性肺胞蛋白症

1. 小児の肺胞蛋白症

小児の肺胞蛋白症には、先天性、後天性、二次性、特発性の四病型がみられる。先天性は、サーファクタント蛋白やGM-CSF受容体の遺伝子変異によって起こる。後天性は成人と同じく、抗GM-CSF中和自己抗体を病因とする。二次性も成人と同様、感染、血液疾患、免疫不全、化学物質や鉱物の吸入に続発する。さらに、病理学的にサーファクタント代謝の異常が疑われるが遺伝子異常が検出されない例があり、特発性肺胞蛋白症と分類される。これらの症例では、サー

ファクタントの細胞内代謝異常が想定される。

2. 遺伝子異常が原因の肺胞蛋白症

サーファクタントの産生や機能維持に重要な遺伝子に変異が起きますと、サーファクタントの機能障害を生じる。現在まで、サーファクタント蛋白 B および C, ATP-binding cassette transporter A3の欠損が知られている。これらの遺伝子変異により、家族性あるいは孤発性の呼吸器疾患をきたす¹⁾。また、GM-CSFの受容体欠損を原因とする肺胞蛋白症も報告されている。GM-CSF受容体欠損による肺胞蛋白症は成人発症例もある²⁾ことから、抗GM-CSF自己抗体が陰性で基礎疾患のない成人肺胞蛋白症には、遺伝子変異が原因の肺胞蛋白症が含まれている可能性がある。

二次性肺胞蛋白症

1. 基礎疾患

二次性肺胞蛋白症は、血液疾患(特に骨髄異形成症候群)、呼吸器感染症(ニューモシスチス肺炎や非結核性抗酸菌症など)、高濃度粉塵吸引(シリカ、アルミニウム、チタン、インジウム錫酸化物)などに続発して発症する。二次性肺胞蛋白症では抗GM-CSF自己抗体は陰性で、GM-CSFの相対的欠乏により肺胞マクロファージの機能障害が起こると考えられている。一方、インジウム錫酸化物吸入後に発症した肺胞蛋白症で抗

* Pulmonary alveolar proteinosis.

** Toshinori TAKADA, M.D., Ph.D.: 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学分野〔〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1-757〕; Division of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata 951-8510, JAPAN

*** Koh NAKATA, M.D., Ph.D.: 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

GM-CSF自己抗体が陽性となった例が報告されている。この場合、吸入物質が肺胞マクロファージを直接障害したのではなく、吸入曝露により自己免疫機序が働き肺胞蛋白症を発症したと考えられる。

2. 二次性肺胞蛋白症の臨床

本邦における二次性肺胞蛋白症40例の調査によれば、成人発症肺胞蛋白症の約10%を占め、好発年齢は40～50歳代で、男女比は1.5:1と男性にやや多い。基礎疾患として、骨髄異形成症候群などの血液疾患、呼吸器感染症、あるいは自己免疫疾患を持つ。症状は原疾患によりさまざまであるが、22%の症例で発熱がみられた。予後は不良で、2年生存率49%、5年生存率は35%であった。

検査成績では、血清抗GM-CSF自己抗体は陰性で、血清KL-6、CEAが高値となり肺胞気動脈血酸素分圧較差と相関する。呼吸機能検査では、%VCは多くの場合正常であるが進行例では低下する。%DLcoは、病初期から低下している。閉塞性障害はみられない。気管支肺胞洗浄(BAL)では特徴的なミルク状(米のとぎ汁様)の洗浄液がみられ、自己免疫性と異なり、細胞数、特にリンパ球比率が増加することが多い³⁾。

本邦における肺胞蛋白症42例(自己免疫性21例、二次性21例)の胸部高分解能CTでは、すりガラス影が主要所見であるが、二次性では自己免疫性のようなcrazy paving patternをとらず、びまん性に胸膜直下まで広がることが多い。また病変は、自己免疫性では下葉優位であるのに対して、二次性では頭尾側に広がる⁴⁾。

自己免疫性肺胞蛋白症

これまで特発性あるいは原発性肺胞蛋白症と呼ばれていたほとんどの症例で、抗GM-CFS自己抗体の存在が証明された。本疾患のすべての病態は、抗GM-CSF自己抗体を原因とする肺胞マクロファージでのGM-CSFシグナル伝達障害により生じている。そのため、本疾患は自己免疫性肺胞蛋白症と呼ばれるようになった。

1. 病 因

本疾患は、GM-CSFを標的とする自己抗体の産生が病因である。抗GM-CSF中和自己抗体は、ラ

テックス凝集法により感度100%、特異度98%で後天性肺胞蛋白症の血清中に検出される。抗GM-CSF中和自己抗体は肺胞内に高濃度に存在し、強い親和性と特異性でGM-CSFと結合する。また、GM-CSFの標的エピトープは症例ごとに異なっているが、N末端から78から94のアミノ酸配列が認識されている頻度が高い。さらに、ヒトおよびマウスで、抗GM-CSF中和自己抗体による好中球機能障害が確認されている。

2. 病 態

(1) 健常肺でのサーファクタントホメオスタシス

サーファクタント脂質と蛋白は、II型肺胞上皮細胞から産生される。分泌されたサーファクタントは表面活性を持つが、徐々に物理的、生物的に不活化され、70～80%は再びII型肺胞上皮細胞に取り込まれる。残りのサーファクタントは、肺胞マクロファージおよび肺間質マクロファージに取り込まれ異化を受ける。サーファクタントの異化は成熟したマクロファージが担当し、マクロファージの成熟にはGM-CSFが必須である。

(2) 自己免疫性肺胞蛋白症にみられるサーファクタント異化の障害

自己免疫性肺胞蛋白症では、抗GM-CSF中和自己抗体により肺胞マクロファージでのGM-CSFシグナル伝達が障害されている。このため、肺胞マクロファージによるサーファクタントの取り込みは正常であるが、サーファクタントの異化が障害される。こうして、肺胞マクロファージ内に層状のサーファクタント凝塊が大量に蓄積する。サーファクタントの異化が障害されるため、細胞外(=肺胞腔内)にはサーファクタントプールが増加し、細胞遺残物も集積する。この結果、肺胞腔はこれらの物質で充満し、有効なガス交換表面積が減少してさまざまな臨床症状をきたす⁵⁾。

(3) 好中球機能異常

GM-CSFは好中球の成熟にも関与しているため、抗GM-CSF中和自己抗体による好中球機能障害がヒトおよびマウスで確認されている。欧米では、好中球機能障害が一因と考えられるノカルジア症の合併が高頻度に見られるが、本邦の自己免

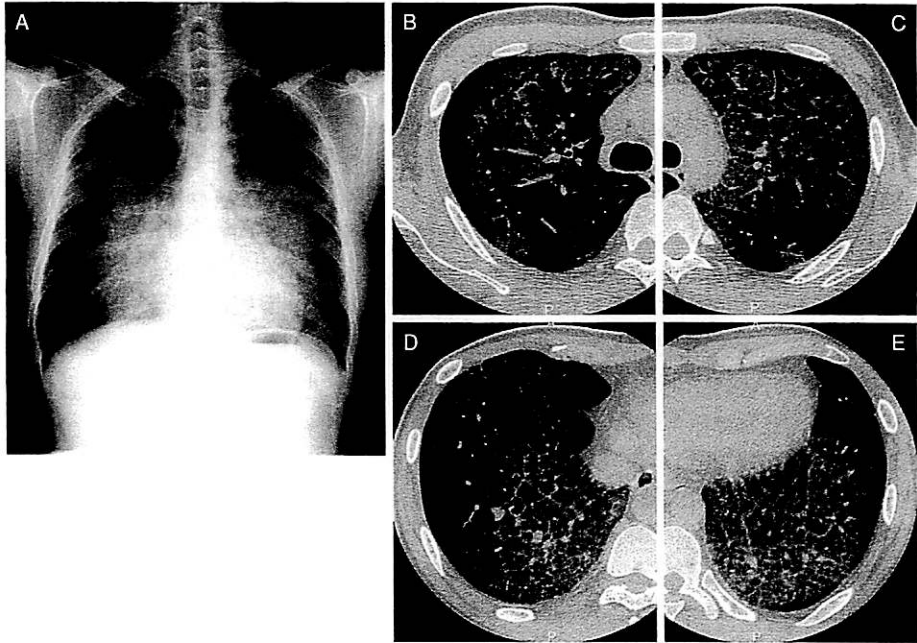


図1 自己免疫性肺胞蛋白症の典型的な胸部X線と高分解能CT

症例は32歳男性。2年前の2月に、検診胸部X線異常で発見された。4月に気管支肺胞洗浄が行われ洗浄液中にPAS陽性物質がみられたため、肺胞蛋白症と診断された。以降、徐々に喀痰、咳嗽、労作時呼吸困難が進行したため、本年1月に当科に紹介され受診した。初診時の検査で抗GM-CSF抗体陽性が判明し、自己免疫性肺胞蛋白症と確定診断された。胸部X線では、両側肺門優位のすりガラス影(A)が認められ、胸部高分解能CTではほぼ全肺にcrazy paving pattern(B~E)がみられた。

疫性肺胞蛋白症患者では日和見感染症は稀にしかみられない⁶⁾。理論的には本邦の症例でも好中球機能異常の存在が推定されるが、臨床的に問題になることは少ない。好中球機能異常の人種差については、まだ明らかにされていない。

3. 臨床

(1) 疫学

本疾患の発症率、病型〔先天性、二次性、および自己免疫性(従来は原発性)〕別頻度、発症年齢、男女比、喫煙歴などに関する欧米の報告では、90%以上が自己免疫性に分類され、30歳代後半の男性喫煙者に多いとされている⁷⁾。ただし、男性に多いのは男性の喫煙率が高いことと関連している可能性がある。一方本邦の症例では、約90%が自己免疫性で、発症率と罹病率は100万人あたりそれぞれ0.49と6.2人であった。男女比は2.1:1で、診断年齢の中央値は51歳、喫煙歴と粉塵吸入歴はそれぞれ51%と23%に認められた⁹⁾。

(2) 症状・画像所見

約3分の1の症例は無症状で、健康診断で偶然に発見される。有症状の場合は、進行性の労作時呼吸困難について咳嗽、喀痰を訴えることが多い。感染症を伴えば発熱、胸痛、血痰などもみられる。胸部X線では、典型的には両側肺門中心に左右対称に広がるすりガラス影(図1-A)で、淡い結節影を伴うこともある。胸部高分解能CTでは、約70%の症例ですりガラス影の上に細かい多角形の線状影が重なった「メロンの皮様」の像(crazy paving appearance)がみられる(図1-B~E)。ただし、画像所見に比べて症状や理学所見が乏しいことが多い。

(3) 検査成績

末梢血検査で、多血症がみられることがある。生化学検査では、血清LDH、CEA、KL-6、SP-A、SP-Dが高値となる。これらの数値は、他のびまん性肺疾患(特発性間質性肺炎、サルコイドーシス、膠原病肺)に比べ本症で有意に高値を示す。

CEAとKL-6は、疾患重症度とよく相関する⁶⁾。血液ガス分析では、約50%に低酸素血症($\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$)と肺動脈血酸素分圧較差の開大がみられる。肺機能検査では、初期には拡散能低下がみられ進行すると%VCが低下する。

(4) BAL

BAL液は、肉眼的にミルク状(米のとぎ汁)に白濁している。細胞分画では、一部の症例ではリンパ球数の増加がみられ、進行例では細胞数、特に肺泡マクロファージ数が減少する。光学顕微鏡では、直径40~50ミクロンと大型で小さな核を持つ泡沫肺泡マクロファージと、PAS染色陽性の粒状物質の中に大きな無構造の好酸性物質が観察される。電子顕微鏡では、融合した膜構造と無構造な細胞の残骸がみられる。

(5) 病理所見

肺組織の病理所見では、肺泡はPAS染色陽性の顆粒状好酸性物質で充満している。免疫染色を行うと、肺腔内に蓄積している物質はサーファクタント蛋白であることがわかる。

(6) 診断

以下の3項目を満たせば、自己免疫性肺泡蛋白症と診断される。

- ①肺高分解能CTで、地図状のスリガラス様陰影がみられる。
- ②病理・細胞学的に、以下のaあるいはbの所見がみられる。
 - a. 肺生検〔経気管支肺生検(TBLB)または外科的肺生検〕で肺泡蛋白症を支持する所見がみられる。
 - b. BAL液が肉眼的に白濁し、光学顕微鏡で顆粒状の好酸性無構造物質や泡沫マクロファージがみられる。

- ③血清中の抗GM-CSF自己抗体が陽性である。本邦における自己免疫性肺泡蛋白症223例は、59%が高分解能CTとBALで、34%が高分解能CT、BALおよびTBLBで、7%が外科的肺生検で診断されている。高分解能CT所見と抗GM-CSF抗体陽性の2項目のみで診断可能かどうかは、まだ明らかではない。

(7) 鑑別診断

頻度は少ないがサーファクタント蛋白やGM-CSF受容体の遺伝子変異などが原因である肺泡蛋白

症、また血液悪性疾患、感染症、シリカ吸入などに続発する二次性肺泡蛋白症、および胸部CTでcrazy paving appearanceをきたすことのある疾患、たとえば気管支肺泡上皮癌、リポイド肺炎、肺泡出血、急性呼吸促進症候群、および肺炎(ニューモシスチス肺炎、ノカルジア肺炎)などを鑑別する。

4. 治療と予後

(1) 経過と治療方針

自己免疫性肺泡蛋白症の自然経過は、自然寛解、有症状だが安定、あるいは進行悪化のいずれかをとる。無症状の場合は安定あるいは自然寛解することが多く、進行悪化する例は8%にとどまる。有症状の場合、安定、自然寛解、進行悪化の割合はそれぞれ45%、30%、25%となる⁶⁾。また、罹患期間が長いほど進行悪化の経過を取ることが多い。本疾患の治療方針は、経過と病状に応じて以下のようにする。

- ①無症状あるいは呼吸機能障害が軽微(拡散能あるいは労作時酸素飽和度の軽度の低下のみ)な場合、自覚症状、呼吸機能検査、画像所見を定期的にみながら経過観察とする。
- ②中等度の労作により呼吸困難を自覚したり労作時に酸素吸入が必要であったりする場合は、労作時のみ在宅酸素療法に導入し、さらなる増悪がないかどうかを経過観察する。
- ③軽度の労作や安静時にも呼吸困難があったり酸素吸入が必要であったりする場合、全肺洗浄やGM-CSF補充療法を考慮する。

(2) 全肺洗浄

自己免疫性(原著では「原発性」)肺泡蛋白症では、1960年代早期から全肺洗浄が行われてきており、現在でも標準的治療となっている⁷⁾。全肺洗浄は、①全身麻酔下で、②37℃加温生理食塩水を洗浄液として、③胸部タッピングを併用し、④ダブルルーメン気管内挿管チューブを用いて片肺ずつの洗浄を繰り返す。低酸素血症が高度である場合は、必要に応じて体外式人工肺による呼吸補助を用いながら全肺洗浄を行うこともある。通常、1回1~1.5リットルの加温生理食塩水を用いて、洗浄液が透明になるまで10~15回反復洗浄する。合併症には、気管内挿管チューブの位置異常による非洗浄肺への生理食塩水の

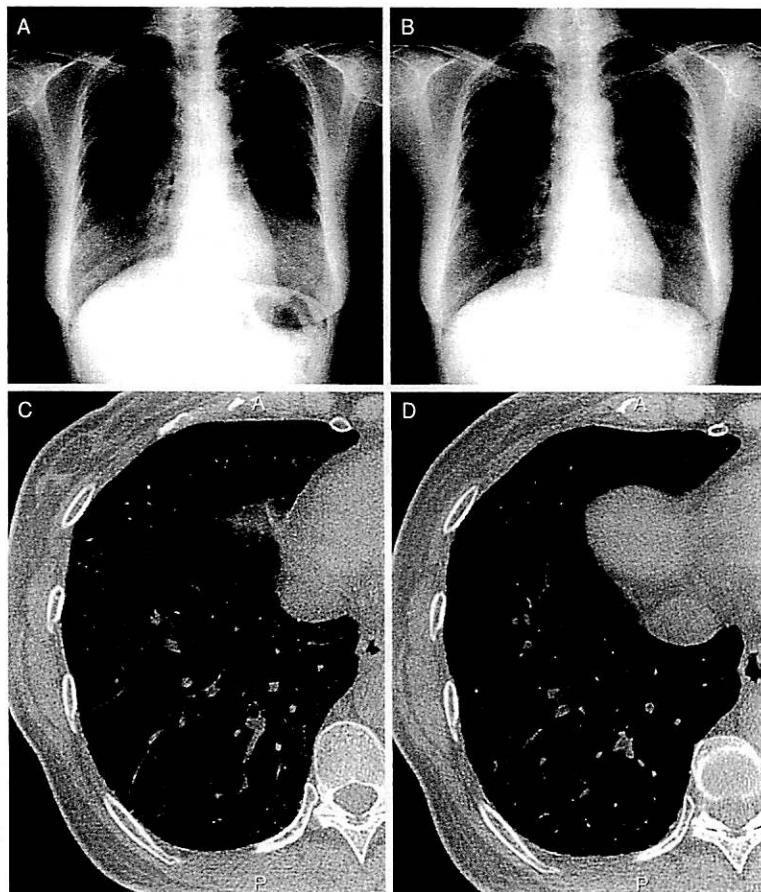


図2 GM-CSF吸入治療が奏功した症例の胸部X線と高分解能CT
 症例は54歳女性。3年前の2月に、検診胸部X線異常で発見された。2年前の秋から、朝の喀痰と息切れを自覚した。12月に気管支肺胞洗浄が行われ、洗浄液中にPAS陽性物質がみられた。また、抗GM-CSF抗体陽性であったため、自己免疫性肺胞蛋白症と確定診断された。以降、徐々に喀痰、咳嗽、労作時呼吸困難が進行したため、昨年10月からGM-CSF吸入治療が開始された。治療前(A, C)に比べ、6か月後の胸部X線と高分解能CTでは、すりガラス影とcrazy paving patternがいずれも改善している(B, D)。

流入や、水胸などがある。

前向き無作為試験は行われていないが、全肺洗浄により臨床的、生理学的、およびX線上の改善が得られる。全肺洗浄を行った症例は施行しない症例に比べ、より重症であると思われるが、前者は後者に比べ有意に生存期間が延長する⁷⁾。肺胞蛋白症の再発、呼吸器症状の明らかな進行、あるいは再洗浄が必要になるまでの期間を有効期間と判断すると、全肺洗浄は平均15か月間有効である。30~40%の症例は1回の全肺洗浄で済むが、残りの症例は6~12か月後に再度

全肺洗浄が必要となる。3年以上再発しない症例は、全体の20%以下にすぎない。また、気管支鏡を用いた選択的肺葉洗浄が有効であったという報告もあるが、肺葉洗浄の臨床的有効性は明らかではない。

(3) GM-CSF補充療法

1994年、GM-CSFノックアウト(GM^{-/-})マウスに、偶然ヒトの自己免疫性肺胞蛋白症類似の肺病変が発見された⁸⁾。GM^{-/-}マウスでは肺胞マクロファージによるサーファクタント異化が障害されていたが、サーファクタント脂質と蛋白

の合成に異常はなかった。このマウスに対してGM-CSF吸入治療、ダブルトランスジェニックマウスを用いた肺特異的なGM-CSF遺伝子発現、あるいはアデノウイルスを用いた肺特異的なGM-CSF遺伝子発現を用いて局所的なGM-CSF補充療法を行ったところ、自己免疫性肺胞蛋白症類似病変が改善した。GM^{-/-}マウスにみられた肺病変所見および局所GM-CSF補充療法の効果から、ヒトの自己免疫性肺胞蛋白症に対してもGM-CSF補充療法の治療研究が開始された。欧米で行われているGM-CSF皮下注治療では、40~50%の有効率が得られた。本邦では多施設共同GM-CSF吸入臨床試験が行われ、約60%の症例で奏功した(図2)⁹⁾。

GM-CSF治療は、患者に対する負担や有効性などから、本疾患に対するきわめて有望な治療である。しかし、本療法はまだ臨床試験の段階であるため、自己免疫性肺胞蛋白症と診断されて呼吸不全をきたしている症例をみた場合、まず全肺洗浄を試みるべきである。GM-CSF治療では、GM-CSFの投与経路(皮下注、吸入)、投与量、投与間隔、および投与期間など解決すべき点が残されている。これらの点が解決され、有効例と無効例の差異、および本治療後の予後を規定する因子などが明らかになれば、GM-CSF治療は全肺洗浄と並ぶ自己免疫性肺胞蛋白症のもう一つの標準的治療になると期待される。

(4) その他の治療

進行例で肺移植が行われ、移植肺に再発した例が報告されている。また、血漿交換やリツキシマブを用いた治療も試みられているが、その効果は一定の見解が得られていない。

(5) 予後

自己免疫性肺胞蛋白症は稀な疾患であるが、適切な治療を行えば比較的予後の良い疾患である。したがって臨床的、特に胸部高分解能CTで本症が疑われた場合、早期に診断し専門医の受診を勧める。予後を予測する指標は今のところ明らかではないが、全肺洗浄の効果は若年者ほど低い傾向がみられる⁷⁾。

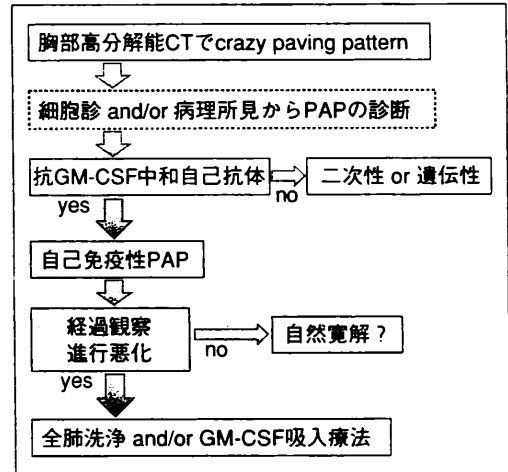


図3 肺胞蛋白症の診断、鑑別、治療のフローチャート
細胞診、あるいは組織診で肺胞蛋白症と診断された場合、抗GM-CSF抗体価を測定する。抗GM-CSF抗体が陽性であれば、自己免疫性肺胞蛋白症と診断される。自己免疫性肺胞蛋白症と診断され無治療で進行悪化する症例には、全肺洗浄やGM-CSF吸入治療を考慮する。抗GM-CSF抗体が陰性の場合にはまず二次性肺胞蛋白症を疑い、基礎疾患、特に骨髄異形成症候群などの血液疾患の有無を検索する。

肺胞蛋白症の 診断、鑑別、治療のまとめ

肺胞蛋白症の診断、鑑別、治療のフローチャートを示す(図3)。それぞれのポイントは以下のようになる。

- ・胸部高分解能CTで典型的な陰影がみられた場合、BALを行う。BAL液はミルク状に白濁し、光学顕微鏡でPAS陽性物質を取り込んだ肺胞マクロファージが観察される。
- ・肺生検組織の病理学的検査では、末梢細気管支から肺胞腔までPAS陽性顆粒状物質が充満している像がみられる。
- ・上記の所見に加えて、血清抗GM-CSF中和自己抗体が陽性であれば、自己免疫性肺胞蛋白症と診断される。抗GM-CSF中和自己抗体が陰性であった場合、基礎疾患の有無を検索する。基礎疾患がない場合は、遺伝子変異を原因とする肺胞蛋白症の可能性はある。
- ・自己免疫性肺胞蛋白症と診断され、呼吸困難と低酸素血症が著しい場合、全身麻酔下でダブルルーメン気管挿管チューブを使用した全

肺洗浄が適応となる。

本疾患に関する最新の情報は、肺胞蛋白症に関するホームページ<http://www.pap-guide.jp/index.html>を参照されたい。近日中に、本疾患診療の詳細なガイドラインが発表される予定である。

文 献

- 1) Hamvas A, Cole FS, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology* 2007 ; 91 : 311.
- 2) Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, et al. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet* 2011 ; 48 : 205.
- 3) Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis : pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J* 2011 ; 37 : 465.
- 4) Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009 ; 136 : 1348.
- 5) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2527.
- 6) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, 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.
- 7) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis : progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 215.
- 8) Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994 ; 264 : 713.
- 9) Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 181 : 1345.

* * *