

Evidence Based Respiratory Disease

2011-2012

EBM

呼吸器疾患  
の治療

東京女子医科大学教授

帝京大学教授

帝京大学教授

日本大学教授

永井厚志  
大田健二  
江口研修  
橋本

編集

中外医学社

疾患頻度は上記の報告と異なる可能性がある。また二次性 PAP とそれ以外の PAP の診断には、個々の症例を詳しく調査する必要がある。

## 5 本邦の患者に適応する際の注意点

臨床症状、胸部 X 線写真、胸部 HRCT 写真、および気管支肺胞洗浄検査で PAP が疑われた場合には、抗 GM-CSF 中和自己抗体を測定する（特許第 4372904 号）。測定は新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに依頼する。

問い合わせ先は <http://www.bmrctr.jp/lab0/index.htm>

## 6 コメント

抗 GM-CSF 中和自己抗体測定が可能になり、自己免疫性 PAP の診断は比較的容易になった。しかしながら、ごく少数であるが明らかな基礎疾患がなく、病理学的には PAP の診断がついているにもかかわらず自己抗体が検出されない症例もみられ、こうした症例の病態解明が今後の課題である。

### ■文献■

- 1) deMello DE, Lin Z. Pulmonary alveolar proteinosis: A review. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001; 20: 413-32.
- 2) Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: Clinical features and outcomes. *Chest.* 1998; 114: 1357-62.
- 3) Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA, et al. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: Experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc.* 1987; 62: 499-518.
- 4) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 215-35.
- 5) 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: 752-62.
- 6) Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 658-62.

## 2. 病態における GM-CSF の位置づけは？

### 1 序論

自己免疫性 PAP 患者では、血清および BAL 液中に抗 GM-CSF 中和自己抗体が存在する<sup>1,2)</sup>。すなわち、健常肺では、GM-CSF により成熟した肺胞マクロファージがサーファクタントの異化を担当する。ところが、自己免疫性 PAP 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、肺泡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、また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て有効なガス交換表面積が減少するため、さまざまな臨床症状をきたす。近年これらに加え、病態における GM-CSF の位置づけを考えるうえで重要な知見が報告されてきている。

## 2 指針

上記に加えて、以下のエビデンスにあげた原著論文を参照されたい。また本疾患の病態の全体像を知るには、次のレビューを読むことをお勧めする<sup>3)</sup>。この分野は日進月歩であるので、医学論文データベースを随時調べ新しい情報を得るのが、病態研究の動向を知る最もよい方法である。

## 3 エビデンス

### 1) Uchida K, et al (N Engl J Med. 2007; 356: 567-79)<sup>4)</sup>

PAP12名、健常者61名、12名の疾患コントロール症例、および GM- $\alpha$  マウスと野生マウスを対象に、好中球機能を検討した。PAP症例由来の好中球は、形態と分化は正常であったが、GM-CSFを添加しても貪食能と抗菌活性は傷害されていた。この好中球機能異常は、GM- $\alpha$  マウス由来の好中球でも観察された。健常者由来の好中球に PAP症例から得られた抗 GM-CSF 中和自己抗体を加えると、PAP症例の好中球にみられた機能異常が濃度依存性に再現された。さらにマウス GM-CSF 抗体を野生型マウスに注射することにより、好中球機能障害が引き起こされた<sup>4)</sup>。

### 2) Suzuki T, et al (J Exp Med. 2008; 205: 2703-10)<sup>5)</sup>

Martinez-Moczygemba M, et al (J Exp Med. 2008; 205: 2711-6)<sup>6)</sup>

6歳と8歳の姉妹に発症した家族性肺胞蛋白症例で、GM-CSF-R $\alpha$ -encoding alleles (CSF2RA) に遺伝子異常が見出された<sup>5)</sup>。これとは別に、3歳時に肺胞蛋白症と診断された4歳の Turner 症候群女児で、GM-CSF-R $\alpha$  鎖エクソン 5-13 欠損がみつかった<sup>6)</sup>。

### 3) Uchida K, et al (Blood. 2009; 113: 2547-56)<sup>7)</sup>

72名の健常者血液を調べたところ、GM-CSF 自己抗体は少量ではあるが全員に検出された。また、血清 GM-CSF は従来の報告より多量に存在していたが、99%以上は GM-CSF 自己抗体に結合しており中和されていた。さらに、自己免疫性 PAP 発症を引き起こす、GM-CSF 自己抗体の閾値が明らかになった<sup>7)</sup>。

## 4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

本邦症例の集積では、臨床的に自己免疫性 PAP が強く疑われるにもかかわらず、血清抗

GM-CSF 中和自己抗体が検出できない症例が少数であるがみられる<sup>8)</sup>。このような症例の病態はまだ明らかにされていない。また、欧米の報告ではノカルジア症の合併が有名であるが、本邦の自己免疫性 PAP 患者ではノカルジア症はまれである<sup>9)</sup>。理論的には本邦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。しかし、好中球機能異常の人種差については明らかにされていない。

## 5 本邦の患者に適応する際の注意点

上記<sup>4)</sup>の理由により、本邦症例と欧米の症例では好中球機能異常に差がある可能性がある。本邦の後天性 PAP 症例から得られた好中球を対象として、追試が必要である。

## 6 コメント

自己免疫性 PAP の病態解明は、実験動物およびヒト検体を対象とした研究での breakthroughs が重なってもたらされた translational research の一つの理想型といえる。GM-CSF のヒト innate immunity における役割、さらに一歩進んで、GM-CSF 自己抗体を炎症性疾患や自己免疫疾患治療に臨床応用することも視野に入ってくる可能性がある。

### ■文献■

- 1) Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med.* 1999; 190: 875-80.
- 2) Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 658-62.
- 3) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2527-39.
- 4) Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 567-79.
- 5) Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med.* 2008; 205: 2703-10.
- 6) Martinez-Moczygemba M, Doan ML, Elidemir O, et al. Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GM-CSFRalpha gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1. *J Exp Med.* 2008; 205: 2711-6.
- 7) Uchida K, Nakata K, Suzuki T, et al. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood.* 2009; 113: 2547-56.
- 8) 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: 752-62.
- 9) Nakata K, Inoue Y, Takada T, et al. Clinical features of pulmonary alveolar proteinosis. *The Lung Perspectives.* 2007; 15: 59-63.

<b>§ 11. 器質化肺炎</b>	〈山口悦郎〉	171
1. 器質化肺炎の原因にはどのようなものがあるか？	.....	171
2. 診断に有用な検査は何か？	.....	173
3. OP の治療の標的	.....	175
4. OP の治療に免疫抑制薬は必要か？	.....	176
<b>§ 12. 好酸球性肺炎</b>	〈伊藤 亘 荻原順一〉	181
1. 好酸球性肺炎の診断に有用な検査は何か？	.....	181
2. 喘息を伴う好酸球性肺炎の治療指針は？	.....	185
3. 好酸球性肺炎の急性型の診断と治療は？	.....	191
<b>§ 13. サルコイドーシス</b>	〈森本泰介 吾妻安良太〉	195
1. サルコイドーシスの病因は？	.....	195
2. ステロイド使用の適応と使用方法は？	.....	198
3. 免疫抑制療法の適応と使用方法は？	.....	204
4. サルコイドーシス研究の動向は？	.....	210
<b>§ 14. Wegener 肉芽腫症</b>	〈山口正雄〉	217
1. Wegener 肉芽腫症の診断に有効な検査は？	.....	217
2. Wegener 肉芽腫症の再燃例における有効な治療は？	.....	221
3. Wegener 肉芽腫症における併存症とその対策は？	.....	226
<b>§ 15. 肺胞蛋白症</b>	〈高田俊範 中田 光〉	229
1. 診断指針は？	.....	229
2. 病態における GM-CSF の位置づけは？	.....	230
3. 推奨される治療法と予後は？	.....	233
<b>§ 16. 特発性間質性肺炎</b>	〈杉山幸比古〉	237
1. 特発性間質性肺炎の鑑別診断に有用な検査は？	.....	237
2. 特発性肺線維症における新薬の評価と位置づけは？	.....	241
3. 特発性肺線維症の急性増悪の診断基準は？	.....	245
4. 特発性肺線維症の急性増悪における治療指針は？	.....	250

EBM呼吸器疾患の治療 2011-2012 ©

発行 2011年5月25日 1版1刷

編集 永井厚志  
大田健  
江口研二  
橋本修

発行者 株式会社 中外医学社  
代表取締役 青木 滋  
〒162-0805 東京都新宿区矢来町 62  
電話 (03) 3268-2701 (代)  
振替口座 00190-1-98814 番

印刷・製本/三和印刷(株)

<KS・YT>

ISBN978-4-498-13006-7

Printed in Japan



<(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。  
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構  
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.  
or.jp) の許諾を得てください。