

10. 肺胞蛋白症

pulmonary alveolar proteinosis (PAP)

新潟大学大学院医歯学総合研究科(第二内科) 高田俊範

同 医歯学総合病院生命科学医療センター 中田 光

- | | |
|-------|--|
| 診断の要点 | <ul style="list-style-type: none">● 肺高分解能 CT 撮影で、「メロンの皮様」の像を認める。● 肺生検で、肺胞を充満する PAS 染色陽性の顆粒状好酸性物質の存在、あるいは気管支肺胞洗浄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の沈着や泡沫マクロファージの存在が確認される。● 血清中の抗 GM-CSF 抗体が陽性である。 |
| 治療の要点 | <ul style="list-style-type: none">● 無治療で進行悪化する症例(全体の 1/3)に治療が必要である。● 標準的治療は全肺洗浄。気管支鏡を用いた選択的肺葉洗浄の有効性は不明である。● GM-CSF 吸入療法(臨床試験)は、約 60% の症例に有効である。 |

歴史と定義

肺胞蛋白症(PAP)は、肺胞腔内にリポ蛋白質(主としてリン脂質とサーファクタントアポ蛋白)が集積するまれな疾患である。PAP には、サーファクタント蛋白の遺伝子変異や GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 受容体異常などが原因である先天性、血液悪性疾患や感染症などに合併する続発性、および従来特発性あるいは原発性と呼ばれていた 3 つの病型がある (Table 1)。従来の特発性 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。本疾患のすべての病態はこの抗 GM-CSF 中和自己抗体に起因するシグナル伝達障害により生じていることから、近年では本疾患を自己免疫性 PAP と呼んでいる。以下の項目は、自己免疫性 PAP について解説する。

診療の実際

1. 疫学・病因

本邦の症例では、①約 90% が自己免疫性で、②発症率と罹病率は 100 万人あたりそれぞれ 0.49 人と 6.2 人、③男女比は 2.1:1 で、④診断年齢の中央値は 51 歳、および、喫煙歴と粉塵吸入歴

をそれぞれ 57% と 23% に認めた¹⁾。

自己免疫性 PAP の病因は、GM-CSF を標的とする自己抗体の産生である²⁾。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 と結合するため、肺胞マクロファージでの GM-CSF シグナル伝達が障害される。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異化が障害され、細胞内に層状のサーファクタント凝塊が大量に蓄積する。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て臨床症状をきたす。

2. 症状・徴候

自己免疫性 PAP 患者では、進行性の労作時呼吸困難を訴えることがもっとも多い。しかしながら、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。感染症を伴えば発熱、胸痛、および血痰などもみられる。

3. 検査所見・鑑別診断

血清 LDH の上昇がしばしばみられる。血清 CEA、KL-6、および SP-A、B、D も高値を示す。CEA と KL-6 は、疾患重症度とよく相関する。肺機能検査では、初期には拡散能低下、重症例で拘束性障害がみられる。血液ガスでは低酸素血症と、

Table 1. 肺胞蛋白症の分類

	肺胞蛋白症			
	先天性	自己免疫性	続発性	未分類
従来分類	先天性	後天性のうちの特発性* あるいは原発性	後天性のうちの続発性	名称なし
原因	遺伝子異常など	抗 GM-CSF 自己抗体	他疾患に合併・続発	左記に属さず
頻度		成人発症の約 90%	成人発症の約 10%	

*現在では、先天性、続発性が否定され、かつ抗 GM-CSF 自己抗体が未測定の場合。

肺胞動脈血酸素分圧較差の開大をきたす。胸部 X 線像では、典型的には両側肺門中心に左右対照に広がるスリガラス影がみられ、淡い結節影も伴う。胸部高分解能 CT では、約 70% の症例で、スリ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。気管支肺胞洗浄液は牛乳様に白濁し、大きな泡沫肺胞マクロファージと、一部の症例ではリンパ球数の増加がみられる。光学顕微鏡的に、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。肺組織の病理像では、PAS 染色陽性の顆粒状好酸性物質が肺胞を充満している。免疫染色では、サーファクタント蛋白が多量に蓄積している。抗 GM-CSF 中和自己抗体は、ラテックス凝集法を用いることにより、自己免疫性 PAP の血清中に感度 100%、特異度 98% で検出される。

鑑別診断には、頻度は少ないが、サーファクタント蛋白の遺伝子変異や GM-CSF 受容体異常などが原因である先天性、および血液悪性疾患や感染症などに続発する続発性 PAP があげられる。また、胸部 CT で crazy paving appearance をきたすことのある疾患、たとえば気管支肺胞上皮癌、lipid 肺炎、肺胞出血、肺胞浮腫、および肺炎などを鑑別すべきである。

4. 治療・予後

自己免疫性 PAP 症例の自然経過は、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り、無治療の場合、約 3 分の 1 の症例が PAP そのものの進行による呼吸不全か、合併する感染症

で死亡する。無治療で進行悪化する症例に全肺洗浄が必要となる。

1960 年代早期から、自己免疫性 PAP に対して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³⁾。全肺洗浄は、①全身麻酔下で、②洗浄液には大量の生理食塩水を用いて、③胸部タッピングを併用し、④片肺ずつの肺洗浄を順次繰り返すが、低酸素血症が高度である場合には必要に応じて体外式人工肺による呼吸補助を用いる。

GM-CSF ノックアウトマウスにみられたヒト自己免疫性 PAP 類似の肺病変が、局所 GM-CSF 補充療法により改善したことから、ヒトの自己免疫性 PAP に対しても GM-CSF 補充療法の研究が開始された。本邦では多施設共同 GM-CSF 吸入臨床試験が行われ、約 60% の症例に有効性がみられた⁴⁾。

自己免疫性 PAP はまれな疾患であるが、適切な治療を行えば比較的予後のよい疾患である。したがって臨床的、とくに胸部 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。PAP の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。

文 献

- 1) Inoue Y et al : Am J Respir Crit Care Med 177 : 752, 2008
- 2) Trapnell BC et al : N Engl J Med 349 : 2527, 2003
- 3) Seymour JF, Presneill JJ : Am J Respir Crit Care Med 166 : 215, 2002
- 4) Tazawa R et al : Am J Respir Crit Care Med 181 : 1345, 2010