

# 肺胞蛋白症 診療ガイドライン

The JRS Clinical Practice Guideline for Pulmonary Alveolar Proteinosis

# 2022

編集 | 日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン2022 作成委員会



一般社団法人 日本呼吸器学会

The Japanese Respiratory Society

 **メディカルレビュー社**



# 肺胞蛋白症 診療ガイドライン

The JRS Clinical Practice Guideline for Pulmonary Alveolar Proteinosis

# 2022

編集 | 日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン2022 作成委員会



一般社団法人 日本呼吸器学会

The Japanese Respiratory Society

 メディカルレビュー社



## 1. ガイドラインの名称

日本語名：肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022

英語名：The JRS Clinical Practice Guideline for Pulmonary Alveolar Proteinosis 2022

## 2. ガイドライン発行の母体

日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理」班

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班

日本呼吸器学会「びまん性肺疾患学術部会」

## 3. 監修、編集

監修

日本呼吸器学会

編集

日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022 作成委員会

## 4. 作成委員会

### ■委員長

井上 義一 独立行政法人国立病院機構 近畿中央呼吸器センター臨床研究センター

### ■委員(五十音順)

#### 【日本医療研究開発機構研究班】

赤坂 圭一 日本赤十字社 さいたま赤十字病院呼吸器内科

審良 正則 社会医療法人信愛会 交野病院放射線科

新井 徹 独立行政法人国立病院機構 近畿中央呼吸器センター臨床研究センター

石井 晴之 杏林大学医学部附属病院呼吸器内科

一和多俊男 浦和医師会メディカルセンター

内田 寛治 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

海老名雅仁 東北医科薬科大学医学部内科学第一(呼吸器内科)教室

大河内眞也 東北大学大学院医学系研究科産業医学分野

木田 博 独立行政法人国立病院機構 大阪刀根山医療センター呼吸器内科

北市 正則 独立行政法人国立病院機構 南和歌山医療センター臨床検査科

上甲 剛 独立行政法人労働者健康安全機構 関西労災病院放射線科

杉本 親寿 すぎもと内科クリニック

鈴木 拓児 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

鈴木 雅 北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室

澄川 裕充 独立行政法人国立病院機構 近畿中央呼吸器センター放射線科

瀬戸口靖弘 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学分野

高田 俊範 新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター

武村 民子 地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立循環器呼吸器病センター病理診断科  
田澤 立之 東京医科歯科大学学生支援・保健管理機構保健管理センター  
田中 崇裕 新潟大学医歯学総合病院臨床研究推進センター(SR)  
長 和俊 北海道大学病院周産母子センター  
富井 啓介 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科  
中田 光 新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター先進医療開拓部門  
中山 秀章 東京医科大学睡眠学講座  
広瀬 雅樹 独立行政法人国立病院機構 近畿中央呼吸器センター臨床研究センター(SR)  
森本浩之輔 長崎大学病院感染症内科  
山口 悦郎 社会医療法人厚生会 多治見市民病院呼吸器内科

#### 【厚生労働省科学研究費研究班】

吾妻安良太 日本医科大学大学院科学研究科呼吸器内科学分野  
稲瀬 直彦 国家公務員共済組合連合会 平塚共済病院(びまん性肺疾患研究班代表)  
本間 栄 東邦大学医学部びまん性肺疾患研究先端統合講座

#### 【日本呼吸器学会】

近藤 康博 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科(日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会長)  
萩原 弘一 自治医科大学附属病院呼吸器センター内科部門

#### 【日本肺胞蛋白症患者会】

小林 剛志 日本肺胞蛋白症患者会代表

## 5. 外部評価委員(五十音順)

坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門  
巽 浩一郎 千葉大学真菌医学研究センター呼吸器生体制御学研究部門  
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科健康情報学

## 6. 協力者(事務局)

初田 和由 独立行政法人国立病院機構 近畿中央呼吸器センター臨床研究センター

## 序文

肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis ; PAP) は肺胞腔内、末梢気腔内にサーファクタント由来物質が異常貯留する疾患の総称である。2010～2011年厚生労働科学研究費補助金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」研究班(H22-難治-一般-146、研究代表 井上義一)にて、診断基準、重症度を策定し、2012年『肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針』を作成した。その診断基準や重症度、治療アルゴリズムは、その後の国内、国外の臨床研究、疫学調査、難病指定(指定難病229)でも用いられている。近年、サルゲラモスチムを用いた吸入療法ランダム化比較医師主導治験(PAGE試験)、またモルゲラモスチムを用いた吸入療法ランダム化比較国際共同企業治験(IMPALA試験)の成績が相次いで報告され、近々、遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor ; rh GM-CSF)治療が保険診療で利用可能になるものと期待されている。エビデンスが揃ってきたこともあり、『肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立』を基本にガイドラインを作成すべく、2019年1月、日本呼吸器学会(理事長 長谷川好規〔当時])に、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理(研究代表 井上義一)」から、肺胞蛋白症診療ガイドライン作成の提案書を提出しその後承認された。

本ガイドラインは、PAPの標準的かつ適切な診断、治療、管理を行うためのクリニカルクエスション(CQ)の推奨、提案、作成に加えて、試験的情報を含めたPAPのレビュー、稀少疾患であるPAPの症例紹介も目的とした。

近年、さまざまな疾患で、診療の標準化が試みられ、次々と診療ガイドラインや診療の手引きが作成されている。しかし、準備を開始した2019年から現在(2022年6月)に至るまで、PAPに関する公式なガイドラインは国際的にも国内でも発表されていない。本ガイドラインの発行は、世界初のガイドラインとして大いに期待されている。また、英語のダイジェスト版の発行も予定している。

2022年6月

肺胞蛋白症診療ガイドライン2022作成委員会委員長  
日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業  
「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：  
重症難治例の診断治療管理」班(2017-2019)研究代表  
井上 義一

## 背景、目的と使用上の注意

### 肺胞蛋白症ガイドライン 2022 作成の背景と経緯

肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis ; PAP) は肺胞腔内、末梢気腔内にサーファクタント由来物質が異常貯留する疾患の総称である。2010～2011年厚生労働科学研究費補助金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」研究班(H22-難治-一般-146、研究代表 井上義一)にて、診断基準、重症度を策定し、2012年に『肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針』を作成・出版した。診断基準や重症度、治療アルゴリズムは、その後、指定難病承認の資料となり、国内、国外の臨床研究、疫学調査、難病指定(指定難病229)でも利用されてきた。近年、サルグラモスチムを用いた吸入療法ランダム化比較医師主導治験(PAGE試験)、モルグラモスを用いた吸入療法ランダム化比較国際共同企業治験(IMPALA試験)の成績が相次いで報告された。エビデンスが揃ってきたことから、『肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針』を参考に新たにガイドラインを作成すべく、2019年1月に日本呼吸器学会(理事長 長谷川好規〔当時〕)へ、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理(研究代表 井上義一)」から、肺胞蛋白症診療ガイドライン作成の提案書を提出し、その後承認され、ガイドライン作成を開始した。

### ガイドラインの目的

本ガイドラインは、PAPの標準的かつ適切な診断、治療、管理を行うためのクリニカルクエスションの推奨、提案作成に加えて、試験的情報を含めたPAPのレビューと、稀少疾患であるPAPの症例紹介を目的に作成した。

### ガイドラインの限界と臨床現場で利用する上での注意点

本ガイドラインは、クリニカルクエスション(CQ)についてシステマティックレビューを行い、投票を行った上で、MINDS、GRADEシステムのガイドライン作成システムに準じて、推奨、提案を作成した。しかし稀少疾患であるため、エビデンスとすべき論文や情報はきわめて限られていた。

本ガイドラインは、診療行為に対する総体として益と不利益のバランスを考慮し、診療ガイドラインで示すエビデンスを認識した上での担当医師の裁量権を阻害するものではないこと、また、医事紛争や医療告訴における判断材料に資するためのものではないことを明記したい。標準的な治療法/処置に沿わない対処を行う場合には、患者への十分な説明とカルテへの記載をすることが望ましい。診療結果に対する責任は直接の診療担当者に帰属するものであり、日本呼吸器学会および本ガイドラインの作成にかかわる各種委員は一切の責任を負わない。

### ガイドラインの対象疾患

肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis ; PAP)(自己免疫性肺胞蛋白症〔autoimmune pulmonary alveolar proteinosis ; APAP〕、続発性肺胞蛋白症〔secondary pulmonary alveolar proteinosis ; SPAP〕、先天性肺胞蛋白症/遺伝性肺胞蛋白症〔congenital pulmonary alveolar proteinosis/hereditary pulmonary alveolar proteinosis ; CPAP/HPAP〕、未分類肺胞蛋白症〔unclassified pulmonary alveolar proteinosis ; UPAP〕)とその関連疾患(サーファクタント異常症など)である。

### ガイドラインの利用者

本ガイドラインの利用対象者は、上記疾患に関係する、呼吸器科医、内科医、麻酔科医、血液内科医、小児科医、

看護師、薬剤師、理学療法士、作業療法士、臨床工学技士、政策担当者(難病担当者)、保健師、医学部学生。内容は専門的であるが、患者、その家族、介護者も対象である。

## ガイドラインの作成方法と読み方

### 診療ガイドラインとは

診療ガイドライン(clinical practice guidelines)は、「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」(Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017)である。さらに最近は「健康に関する課題について、医療利用者と提供者の意志決定を支援するために、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」(Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020)と定義されている。診療ガイドラインは疾患に対する治療行為を扱うものとみなされていたが、今日では治療に限らず、予防、健診、リハビリテーション、看護介入、保険指導、社会的支援など幅広い内容が扱われるようになってきた。本ガイドラインは「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」を参考に作成を始めたが、患者会代表にも委員として参加していただいた。また、診療ガイドラインは、医療者の経験を否定するものではなく、またガイドラインに示されるのは一般的な診療方法であるため、必ずしも個々の患者の状況に当てはまるとは限らない。臨床現場において最終的な判断は、主治医が患者と協議して行うことが最も重要である。

### 推奨に関する評価

Minds、GRADE システムに準じて、各クリニカルクエスチョン(CQ)について推奨度の決定は、システマティックレビューの結果を踏まえ、①ステートメント(推奨度カテゴリー)(表 1)、②推奨の強さ(推奨の強さに影響する要因から、「強い」、「やや強い」、「やや弱い」、「弱い」)(表 2)、③エビデンスの質(表 3)、④保険適用について、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」、「実臨床での実績」なども考慮して評価し、投票を行って決定した。なお、GRADE では推奨の強さは「強い」と「弱い」の 2 種が一般的であるが、さまざまな観点から評価し、「強い」、「やや強い」、「やや弱い」、「弱い」に分類した。

表1 ステートメント

推奨度 カテゴリー	内容	
A	「実施する」ことを推奨する	高いレベルの根拠があり、その便益は害、負担、費用に勝り、臨床的に有用性が明らかである。
B	「実施する」ことを提案（条件付きで推奨）する	①低いレベル、または中程度レベルの根拠があり、その便益は害、負担、費用に勝り、臨床的には有用と考えられる。
		②高いレベルの根拠があるが、その臨床的な有用性は高くはない（一部の人にはかなり有効かもしれないが、誰にでも効果が期待できるわけではない）。
		③低いレベルの根拠のみであるが、臨床現場ですでに定着し、その有用性が明らかである（生命に直接関係する介入や、RCTが行われにくい状況などの理由による）。
		④便益と害の双方の根拠があるが、その臨床的な有用性は高くはない。
		⑤中程度レベルの根拠があるが、臨床的には有用性は高くはない（一部の人には有効な場合もあるが、その割合は高くない）。
C	「実施しない」ことを提案（条件付きで推奨）する	①低いレベルの根拠のみであり、その便益は害、負担、費用に劣り、臨床的には有用でないと考えられる。
		②便益と害の双方の根拠があるが、臨床的には有用でないと考えられる。
D	「実施しない」ことを推奨する	無効性あるいは害を示す根拠がある。

(Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 より引用改変)

表2 推奨の強さに影響する要因：「はい」の回答が多いと、推奨度が「強い」とされる可能性が高くなる

推奨の強さに影響する要因	判定
1. アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・全体的なエビデンスが強いほど、推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。</li> <li>・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。</li> </ul>	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
2. 益と害のバランスが確実（コストは含まず）	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。</li> <li>・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる</li> </ul>	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
3. 患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・価値観や好みに確実性（一致性）があるか？</li> <li>・逆に、ばらつきがあればあるほど、または価値観や好みにおける不確実性が大きければ大きいほど、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。</li> </ul>	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
4. 正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうか	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・コストに見合った利益があると判定できるか？（コストに関する報告があれば利用する）</li> </ul>	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

**表3** エビデンスの質(エビデンスカテゴリー、エビデンス総体のエビデンスの確実性)

エビデンスの質 (エビデンスカテゴリー)	定義	カテゴリー決定の根拠の目安
高 [A]	効果の推定値に強く確信がある	システマティックレビュー、無作為化コントロール試験のメタ解析
中 [B]	効果の推定値に中程度の確信がある	1 つ以上のランダム化比較試験
低 [C]	効果の推定値に対する確信は限定的である	非ランダム化比較試験
とても低い [D]	効果の推定値がほとんど確信できない	分析疫学的研究（コホート研究、症例対照研究、横断研究）、記述研究（症例報告やケース・シリーズ）、患者データに基づかない専門委員会や専門家個人の意見

(Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 より引用改変)

# 肺胞蛋白症診療ガイドライン出版にあたって

## ガイドライン作成組織

本ガイドラインは、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理」班を主体として、2017年に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班と日本呼吸器学会「びまん性肺疾患学術部会」を母体として組織された、肺胞蛋白症診療ガイドライン2022作成委員会によって作成された。委員として、ガイドライン作成チーム、システムティックレビューチームで構成し、ガイドライン作成チームはガイドライン執筆者と査読者(重複あり)により構成した。全委員で重要臨床課題を決定し、それぞれに対するクリニカルクエスチョン(CQ)の設定およびその構成要素であるアウトカムの決定を行った。システムティックレビューチームは、決定されたCQに関するエビデンスを系統的にレビューした。全員で投票を行い、推奨を作成した。分担して「第I章 クリニカルクエスチョンと推奨」、「第II章 PAP診療マニュアル 総論」、「第III章 PAP診療マニュアル 各論と症例：APAP・SPAP・CPAP/HPAP」などを執筆、あるいは査読を行い原稿を作成した。最終的には全委員が原稿を確認し、外部評価、パブリックコメントを実施し意見をいただいた。

## ガイドライン作成の手順

### 1. ガイドライン作成作業の経過

以下の日程で委員会を開催し、本ガイドラインを作成した。

- ◆ 2019年4月12日(東京国際フォーラム、東京)、第1回肺胞蛋白症診療ガイドライン作成委員会を開催した。2012年に研究班で作成した『肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針』の紹介と、その改訂とガイドライン作成の意義が委員に説明された。この会議の前に9個のCQ案も提示され、会議後メールで意見交換を行った。
- ◆ 2019年9月16日10:00～16:00(日内会館、東京)、第2回肺胞蛋白症診療ガイドライン作成委員会を開催した。委員の追加、概要、定義、診断基準、画像、病理、診断治療のアルゴリズムについて討論した。各CQについて担当者による発表後、全委員で討論を行い、CQの文言とアウトカムに関する決定を行った。CQは最終的に12となり、システムティックレビューを開始した。
- ◆ 2020年1月13日10:00～16:00(日内会館、東京)、第3回肺胞蛋白症診療ガイドライン作成委員会を開催した。概要、定義、診断基準、画像、病理、診断治療のアルゴリズムについて決定した。各CQについて委員にて投票を行い、推奨文案を決定した。ガイドラインの項目・内容を最終決定した後、ガイドライン作成委員が分担し、MINDS、GRADEシステムに基づく推奨文および補足する説明文の執筆作業を開始した。
- ◆ 2021年2月7日15:00～18:00(オンライン開催)、第4回肺胞蛋白症診療ガイドライン作成委員会を開催した。診療ガイドライン作成について外部評価委員による講演と、ガイドライン作成チームによる各既提出原稿の内容の確認を行った。その後、オンラインで1次原稿の査読、校正を行い、問題点についての議論を行った。一部の原稿について何度も議論が必要であった。
- ◆ 2022年3月に統括委員会による全体の原稿確認および修正を行った。4月に日本呼吸器学会ホームページを利用したパブリックコメント募集を実施し、原稿修正(最終原稿)、最終的校閲を行った。同月に日本呼吸器学会の許可のもと、日本呼吸器学会学術講演会で本ガイドラインの骨子を学会員に発表した。6月にPDF版を刊行した。

### 2. クリニカルクエスチョン(CQ)

本ガイドラインでは、PICO形式(どのような patient に、何をしたら [intervention]、ほかの何と比べて

[comparison]、どのようなアウトカムがどのようになるか？ [outcome])を意識して、CQを作成した。最終的に12のCQを作成し、それぞれについてシステマティックレビューを実施した。

### 3. システマティックレビューでの論文採用基準、Evidence to Decision (EtD) Table 作成までの経緯などについて

CQのシステマティックレビューで検索に利用したデータベースは、PubMed、Cochrane Library、Medical Onlineである。文献検索の対象期間は1958年(最初の報告)から2020年12月までであった。各CQの文献検索・選択の作業は、担当者2名で行ったが、その過程はほかの委員が確認してプロセスの透明性、客観性の担保に努めた。

ただし、稀少疾患であり出版されている論文が少ないことから、一部に日本語論文も含んでいる。エビデンスレベルの高いランダム化比較試験(RCT)の報告は2件のみであった。

各CQの推奨決定において重要と考えられる文献については、個別の文献の概要表を作成し、事前に委員に配布した。パネル会議における推奨の決定に際しては、上記の作業の結果を踏まえ、各CQについて重要なアウトカムに関するエビデンス総体の質(強さ)、益と害のバランス、患者の価値観や意向・希望、コストや利用可能な資源の視点などから投票を行い、決定した。

### 4. 外部評価

本ガイドラインは、外部評価委員、日本呼吸器学会、日本肺胞蛋白症患者会から外部評価を受けた。その後、日本呼吸器学会ホームページでパブリックコメントを収集した。最終的に日本呼吸器学会理事会が承認を行った。評価者からのコメントについては、可能な限り本ガイドラインに反映させた。

### 5. パブリックコメント

2022年4月20日から同年5月5日まで日本呼吸器学会のホームページに本ガイドラインを掲載し、パブリックコメントを募集したが、コメントはなかった。

## ガイドライン作成資金

本ガイドライン作成に関する費用は、日本呼吸器学会から提供された。

## 改訂予定

本ガイドラインは、新しい臨床試験などの結果を受けて、3～5年ごとに改訂する予定である。ただし、重要な知見が得られた場合には、必要に応じて改訂時期の前倒しや部分改訂を検討する。

●利益相反(COI)について

一般社団法人日本呼吸器学会は、COI 委員会を設置し、内科系学会とともに策定した COI に関する当学会の指針ならびに細則に基づき、COI 状態を適正に管理している (COI については、学会ホームページに指針・書式等を掲載している)。

(利益相反開示項目) 該当する場合は具体的な企業名 (団体名) を記載する。

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 (1つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上)
2. 株の保有と、その株式から得られる利益 (1つの企業の年間の利益が 100 万円以上、あるいは当該株式の 5% 以上を有する場合)
3. 企業や営利を目的とした団体から支払われた特許権使用料 (1つの特許権使用料が年間 100 万円以上)
4. 企業や営利を目的とした団体から会議の出席 (発表) に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当 (講演料など) (1つの企業・団体からの年間の講演料が合計 50 万円以上)
5. 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料 (1つの企業・団体からの年間の原稿料が合計 50 万円以上)
6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費 (1つの医学系研究〔治験、共同研究、受託研究など〕に対して、支払われた総額が年間 100 万円以上)
7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学 (奨励) 寄付金 (1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に支払われた総額が年間 100 万円以上)
8. 企業などが提供する寄付講座に申告者が所属している場合
9. 研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの提供 (1つの企業・団体から受けた総額が年間 5 万円以上)

(利益相反事項の開示)

	氏名		利益相反事項		氏名	利益相反事項	
	開示項目	企業名	開示項目	企業名			
委員 委員長	井上 義一	4	日本ベーリンガーインゲルハイム株、ベーリンガーインゲルハイム	委員	1	デンカ株、ノーベルファーマ株	
	吾妻 安良太	4	ベーリンガーインゲルハイム		2	イーベック株	
	石井 晴之	4	日本ベーリンガーインゲルハイム株		3	株医学微生物学研究所	
	内田 寛治	6	日本光電工業株		4	ノーベルファーマ株	
	海老名 雅仁	4	日本ベーリンガーインゲルハイム株		6	コージンバイオ株	
	近藤 康博	4	日本ベーリンガーインゲルハイム株、塩野義製薬株		3	株 LSI メディエンス	
	上甲 剛	4	アストラゼネカ株、日本ベーリンガーインゲルハイム株		4	アストラゼネカ株、ベーリンガーインゲルハイム、中外製薬株	
	富井 啓介	4	日本ベーリンガーインゲルハイム株、アストラゼネカ株、帝人ファーマ株		7	小野薬品工業株、大鵬薬品工業株	
		6	帝人ファーマ株、株フィリップス・ジャパン		6	ファイザー株	
					4	大塚製薬株、株/電通	
			6	(特非) エビデンスベーストヘルスケア協議会			
			7	株 JMDC、(医) 長安会 中村病院			
			4	日本ベーリンガーインゲルハイム株			
				坂東 政司			

〈開示すべき COI が無い委員〉

(委員) 赤坂 圭一、審良 正則、新井 徹、一和多 俊男、稲瀬 直彦、大河内 眞也、木田 博、北市 正則、杉本 親寿、鈴木 拓児、鈴木 雅、澄川 裕充、瀬戸口 靖弘、高田 俊範、武村 民子、田澤 立之、長 和俊、中山 秀章、本間 栄、山口 悦郎、(SR 委員) 田中 崇裕、広瀬 雅樹、(事務局) 初田 和由、(日本肺胞蛋白症患者会代表) 小林 剛志、(外部評価委員) 巽 浩一郎

# 目次

序文	v
背景、目的と使用上の注意	vi
ガイドラインの作成方法と読み方	viii
肺胞蛋白症診療ガイドライン出版にあたって	xi
利益相反(COI)について	xiii
主な略語一覧	xvii

<b>第 I 章</b> クリニカルクエスチョンと推奨	1
クリニカルクエスチョン(CQ)とステートメントの一覧	2
<b>CQ1</b> 肺胞蛋白症(PAP)の鑑別診断と病状評価のために血清マーカー(KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA のいずれか)を測定すべきですか？	4
<b>CQ2</b> 自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の診断のために抗 GM-CSF 抗体を測定すべきですか？	7
<b>CQ3</b> 肺胞蛋白症(PAP)の診断に高分解能 CT(HRCT)検査を行うべきですか？	9
<b>CQ4</b> 肺胞蛋白症(PAP)の診断に気管支肺胞洗浄(BAL)を行うべきですか？	11
<b>CQ5</b> 肺胞蛋白症(PAP)の診断に生検鉗子による経気管支肺生検(TBLB)を行うべきですか？	13
<b>CQ6</b> 肺胞蛋白症(PAP)の診断に経気管支クライオ肺生検(TBLC)を行うべきですか？	15
<b>CQ7</b> 肺胞蛋白症(PAP)をほかの方法で診断できない場合に外科的肺生検(SLB)を行うべきですか？	18
<b>CQ8</b> 自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)でもない肺胞蛋白症(PAP)に対して遺伝子解析を行うべきですか？	20
<b>CQ9</b> 肺胞蛋白症(PAP)の治療のために全肺洗浄(法)(WLL)を行うべきですか？	24
<b>CQ10</b> 自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の治療として遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(rh GM-CSF)治療は選択肢となりますか？	26
<b>CQ11</b> 骨髓異形成症候群(MDS)に合併する肺胞蛋白症(PAP)治療のため同種造血幹細胞移植を行うべきですか？	28
<b>CQ12</b> 肺胞蛋白症(PAP)にステロイドを使用すべきですか？	30

<b>第 II 章</b> PAP 診療マニュアル 総論	33
肺胞蛋白症(PAP)病態カラーイラスト	34
疾患概要、肺胞蛋白症(PAP)の定義、分類	37
肺胞蛋白症(PAP)の疫学	39
肺胞蛋白症(PAP)の診断基準と診断アルゴリズム	41
肺胞蛋白症(PAP)の重症度分類、管理重症度分類と悪化、軽快、自然軽快の定義	44
肺胞蛋白症(PAP)の治療アルゴリズム	46
症状、理学所見：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)、先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP)	47
血液検査 1 (LDH、KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA)：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)	47

白症(SPAP)、先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP) .....	48
血液検査 2 (抗 GM-CSF 抗体、特異性と基準値およびカットオフ)：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)、先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP) .....	51
生理機能検査：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)、先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP) .....	54
肺胞蛋白症(PAP)画像所見 .....	56
気管支肺胞洗浄液(BALF)検査所見 .....	64
肺胞蛋白症(PAP)の病理組織検査 .....	71
洗浄療法(区域洗浄、全肺洗浄〔法〕〔WLL〕) .....	77
遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(rh GM-CSF)吸入治療：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP) .....	82
その他の治療(去痰剤、日常管理、ワクチン)：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)、先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP) .....	85
呼吸管理、呼吸リハビリテーション .....	87
肺移植：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)、先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP) .....	89

### 第Ⅲ章

## PAP 診療マニュアル 各論と症例：APAP・SPAP・CPAP/HPAP .....

### 各論

自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の病態、疫学、合併症、診断 .....	94
自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の治療と治療に伴う合併症、予後 .....	96

### 症例：APAP

自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の自然軽快の一例 .....	98
全肺洗浄(法)(WLL)により改善した自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の一例 .....	100
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)吸入療法が無効であったが、吸入剤型の変更にて軽快した重症自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の一例 .....	102
肺線維症合併自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の一例(顕微鏡的多発血管炎〔MPA〕合併 APAP) .....	105
左肺と脳のノカルジア症の治療後に右肺に顕在化した自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の一例 .....	108
肺アスペルギルス症に続発した自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の一例 .....	111
妊婦例 .....	113

### 各論

続発性肺胞蛋白症(SPAP)の病態、診断、治療、合併症、予後 .....	115
--------------------------------------	-----

### 症例：SPAP

骨髄異形成症候群(MDS)例、全肺洗浄(法)(WLL)後同種骨髄移植、さらに WLL で寛解に至った一例 .....	123
ベーチェット病(BD)に合併した続発性肺胞蛋白症(SPAP)で全肺洗浄(法)(WLL)に反応せず呼吸不全で死亡した一例 .....	127

白血病(急性骨髄性白血病〔AML〕／慢性骨髄性白血病〔CML〕)に合併した続発性肺胞蛋白症(SPAP)	129
<b>各論</b>	
先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP)および肺サーファクタント関連遺伝子変異由来での病態、診断、治療、合併症、予後	133
<b>症例：CPAP/HPAP</b>	
成人発症例：CSF2RB 遺伝子変異	137
成人発症例：CSF2RA 遺伝子変異	140
小児発症例：OAS1 遺伝子変異	142
厚生労働省指定難病、小児慢性特定疾患、呼吸機能障害、高額医療、研究班、患者会、個人調査票など	145
PAPに関する難病対策事業と患者支援	149
患者、家族用説明文書	151
今後の課題	154
付録 システマティックレビューのまとめ	155
索引	161

## 主な略語一覧

【アルファベット順】

略 語	フルスペル	日本語
%DLCO	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide % predicted	%肺拡散能
%FEV <sub>1</sub>	forced expiratory volume in one second % predicted	対標準 1 秒量
%FVC	forced vital capacity % predicted	%努力肺活量
%VC	vital capacity % predicted	対標準肺活量
AaDO <sub>2</sub>	alveolar-arterial oxygen pressure difference	肺泡気動脈血酸素分圧較差
aCGH	array comparative genomic hybridization	アレイ CGH
AIHA	autoimmune hemolytic anemia	自己免疫性溶血性貧血
ALL	acute lymphocytic leukemia	急性リンパ球性白血病
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
APAP	autoimmune pulmonary alveolar proteinosis	自己免疫性肺胞蛋白症
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮（促）迫症候群
ATA	absolute technical atmosphere	絶対工学気圧
ATL	adult T-cell leukemia-lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BALF	bronchoalveolar lavage fluid	気管支肺胞洗浄液
BCV	biphasic cuirass ventilation	英国メディベント社製 RTZ レスピレーター®
BD	Behçet's disease	ベーチェット病
BMT	bone marrow transplantplantation	骨髄移植
CAT	COPD assessment test	COPD アセスメントテスト
CBT	cord blood transplantation	臍帯血移植
cGVHD	chronic graftversus-host disease	慢性移植片対宿主病
ChILD	childhood interstitial lung disease	小児間質性肺疾患
CLL	chronic lymphocytic lymphoma	慢性リンパ性白血病
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CMV-pneumonia	cytomegalovirus pneumonia	サイトメガロウイルス肺炎
COP	cryptogenic organizing pneumonia	特発性器質化肺炎
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPAP/HPAP	congenital pulmonary alveolar proteinosis/ hereditary pulmonary alveolar proteinosis	先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症*
DIP	desquamative interstitial pneumonia	剥離性間質性肺炎
DLCO	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide	肺拡散能
DLT	carlens double lumen tube	カーレンスダブルルーメンチューブ
DSS	disease severity score	疾患重症度スコア
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
ELISA	enzyme-linked immuno-sorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FEV <sub>1</sub>	forced expiratory volume in one second	1 秒量

\* CPAP、HPAP、CPAP（HPAP を含む）の呼称が一般的に同義的に用いられているが、本ガイドライン作成委員会では CPAP あるいは HPAP を総称して CPAP/HPAP と記載する。

略 語	フルスベル	日本語
FEV <sub>1</sub> /FVC	forced expiratory volume in one second/ forced vital capacity	1 秒率
f-NSIP	fibrotic nonspecific interstitial pneumonia	線維性非特異性間質性肺炎
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GGO	ground-glass opacity	すりガラス様陰影
GMAb	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody	抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子自己抗体
GM-CSF	granulocyte macrophage colony stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
GPA	granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HILD	hereditary interstitial lung disease	遺伝性間質性肺疾患
HOT	home oxygen therapy	在宅酸素療法
HP	hypersensitivity pneumonitis	過敏性肺（臓）炎
HRCT	high-resolution computed tomography	高分解能 CT
IIPs	idiopathic interstitial pneumonias	特発性間質性肺炎
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IP	interstitial pneumonia	間質性肺炎
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
IPS	idiopathic pneumonia syndrome	特発性肺炎症候群
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
IVIG	intravenous immunoglobulin	ガンマグロブリン静脈内注射
LBC	liquid-based cytology	液状化検体細胞診
LOH	loss of heterozygosity	ヘテロ接合性消失
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MDS-SPAP	—	骨髄異形成症候群に合併する続発性肺胞蛋白症
mMRC	modified medical research council dyspnea scale	修正 MRC 息切れスケール
MPA	microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
MPL	massive pulmonary lavage	—
MPO-ANCA	myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体
MST	median survival time	生存期間中央値
MUC	mucin	ムチン
NPPV	noninvasive positive pressure ventilation	非侵襲的陽圧換気療法
NSIP	nonspecific interstitial pneumonia	非特異性間質性肺炎
OLB	open lung biopsy	開胸肺生検
OMIM	online mendelian inheritance in man	—
PaCO <sub>2</sub>	partial pressure of arterial carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO <sub>2</sub>	partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧
PAP	pulmonary alveolar proteinosis	肺胞蛋白症
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球
PBSCT	peripheral blood stem cell transplantation	末梢血幹細胞移植
PEEP	positive end-expiratory pressure	呼気終末陽圧
PSL	prednisolone	プレドニゾン
RA	refractory anemia	不応性貧血

略語	フルスベル	日本語
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
rh GM-CSF	recombinant human GM-CSF	遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
ROC	receiver operating characteristic	受信者動作特性
SGRQ	St. George's respiratory questionnaire	—
SLB	surgical lung biopsy	外科的肺生検
SLBL	segmental or lobar bronchoscopic lavage	気管支鏡下区域洗浄
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SPAP	secondary pulmonary alveolar proteinosis	続発性肺胞蛋白症
SpO <sub>2</sub>	saturation of percutaneous oxygen	経皮的酸素飽和度
TBLB	transbronchial lung biopsy	経気管支肺生検
TBLC	transbronchial lung cryobiopsy	経気管支クライオ肺生検
TLC	total lung capacity	全肺気量
TV	tidal volume	1 回換気量
UCTD	undifferentiated connective tissue disease	未分類結合組織病
UIP	usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎
UPAP	unclassified pulmonary alveolar proteinosis	未分類肺胞蛋白症
VATS	video-assisted thoracic surgery	胸腔鏡下肺生検
VCL	volume controlled lavage	—
WLL	whole lung lavage	全肺洗浄（法）





第I章

クリニカル  
クエスチョンと  
推奨

## クリニカルクエスション(CQ)とステートメントの一覧

肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis : PAP)の診断、治療における CQ の位置づけを図に示し、表にステートメントの一覧を示す。

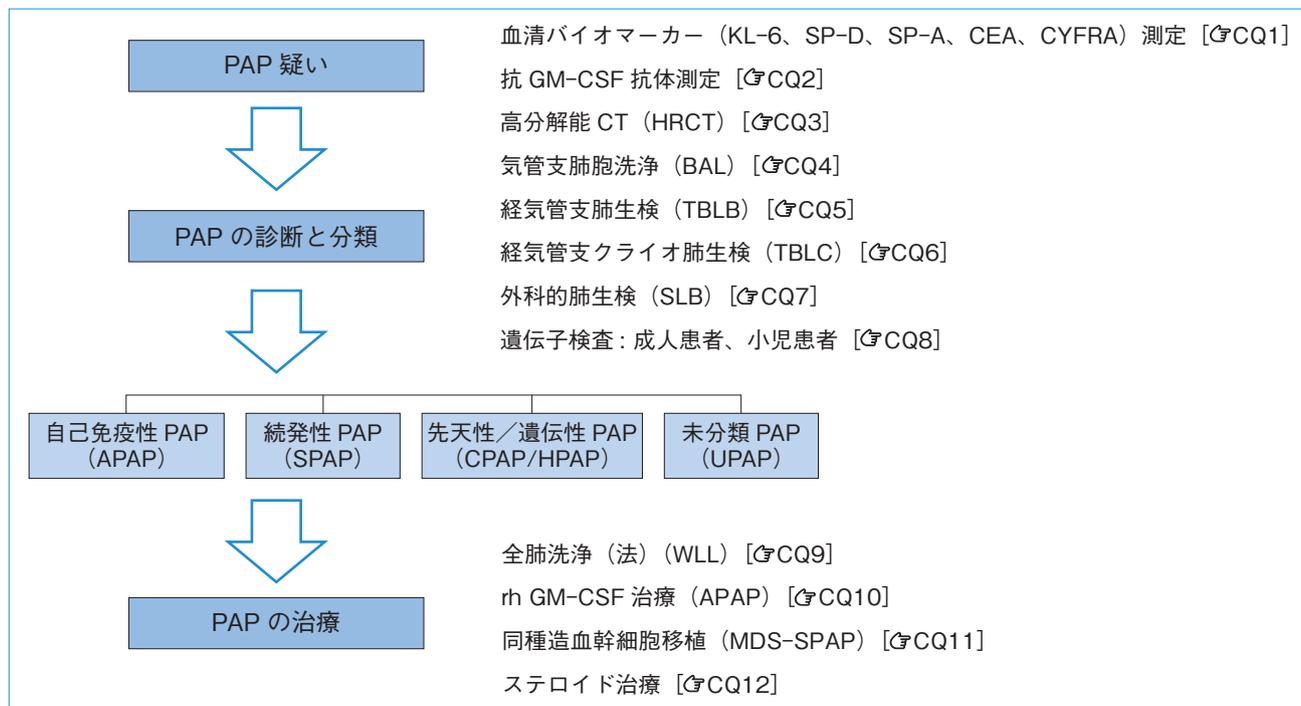


図 PAP の診断、治療

表 CQ の一覧

CQ	ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質
CQ1 肺胞蛋白症 (PAP) の鑑別診断と病状評価のために血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA のいずれか) を測定すべきですか？	PAP の鑑別診断と病状評価のために血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA のいずれか) を測定することを提案する	やや弱い	とても低い
CQ2 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) の診断のために抗 GM-CSF 抗体を測定すべきですか？	APAP の診断のために抗 GM-CSF 抗体を測定することを推奨する	強い	中
CQ3 肺胞蛋白症 (PAP) の診断に高分解能 CT (HRCT) 検査を行うべきですか？	PAP の診断に HRCT 検査を行うことを推奨する	強い	低

CQ	ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質
CQ4 肺胞蛋白症 (PAP) の診断に気管支肺胞洗浄 (BAL) を行うべきですか？	PAP の診断に対して BAL を行うことを推奨する	強い	低
CQ5 肺胞蛋白症 (PAP) の診断に生検鉗子による経気管支肺生検 (TBLB) を行うべきですか？	PAP の診断に TBLB を行うことを提案する	やや強い	低
CQ6 肺胞蛋白症 (PAP) の診断に経気管支クライオ肺生検 (TBLC) を行うべきですか？	PAP の診断に TBLC を行わないことを提案する	やや弱い	とても低い
CQ7 肺胞蛋白症 (PAP) をほかの方法で診断できない場合に外科的肺生検 (SLB) を行うべきですか？	PAP をほかの方法で診断できない場合に SLB を行うことを提案する	やや強い	とても低い
CQ8 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、続発性肺胞蛋白症 (SPAP) でもない肺胞蛋白症 (PAP) に対して遺伝子解析を行うべきですか？	[成人患者] APAP、SPAP でもない成人 PAP に対して遺伝子解析を行うことを提案する	やや強い	低
	[小児患者] APAP、SPAP でもない小児 PAP に対して遺伝子解析を行うことを提案する	やや強い	低
CQ9 肺胞蛋白症 (PAP) の治療のために全肺洗浄 (法) (WLL) を行うべきですか？	PAP の治療において WLL は有効であり、行うことを提案する	強い	低
CQ10 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) の治療として遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (rh GM-CSF) 治療は選択肢となりますか？	APAP の治療として rh GM-CSF の吸入治療を選択肢として提案する	やや強い	中
CQ11 骨髄異形成症候群 (MDS) に合併する肺胞蛋白症 (PAP) 治療のため同種造血幹細胞移植を行うべきですか？	MDS に合併する PAP 治療のため同種造血幹細胞移植を行うことを提案する	やや強い	とても低い
CQ12 肺胞蛋白症 (PAP) にステロイドを使用すべきですか？	PAP の治療にステロイドを使用しないことを提案する	弱い	とても低い

## CQ1

肺胞蛋白症 (PAP) の鑑別診断と病状評価のために血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA のいずれか) を測定すべきですか？

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
PAP の鑑別診断と病状評価のために血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA のいずれか) を測定することを提案する	やや弱い	とても低い	なし

### 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
いいえ	はい	△	いいえ	7	23	0	0	1	0	0	6	24	1

## 背景

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis ; PAP) の患者の血清中では、さまざまな物質が病状の推移とともに変動することが報告されている。なかでも、KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA については日常臨床で測定可能な血液検査項目であり、PAP の鑑別診断と病状評価のマーカーとして使用される。一方で、いずれも PAP に特異的な血清マーカーではなく、画像的にも鑑別を要する間質性肺疾患 (interstitial lung disease ; ILD) や肺がんでも上昇を示す。

## エビデンスのまとめ

文献検索の結果、PAP 患者の血清マーカーのデータを有した論文 29 編 (ランダム化比較試験 [randomized controlled trial ; RCT] 2 編<sup>1,2)</sup>、非盲検薬剤介入試験 1 編<sup>3)</sup>、観察研究 24 編<sup>4-29)</sup>、症例報告は除く) が検出された。抗 GM-CSF 抗体の意義が明らかになる以前の特発性 PAP のデータは大部分が自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis ; APAP) であると考えて検討に加えた。

### 1) PAP の鑑別診断について

APAP 患者では健常者と比較して、ILD マーカーとして知られる血清 KL-6<sup>9,12)</sup>、SP-D<sup>8,12)</sup>、SP-A<sup>4,6)</sup> は高値を示し、肺がんの腫瘍マーカーとして知られる CEA<sup>5,7)</sup>、CYFRA<sup>5)</sup> も高値を示した。また、血清 KL-6<sup>9,12,23)</sup>、CEA<sup>23)</sup>、CYFRA<sup>23)</sup> はほかの ILD (特発性間質性肺炎 [idiopathic interstitial pneumonias ; IIPs]、膠原病関連間質性肺炎、過敏性肺 [臓] 炎 [hypersensitivity pneumonitis ; HP]) よりも高値を示し、受信者動作特性 (receiver operating characteristic ; ROC) 曲線による解析では、ほかの ILD との鑑別能は KL-6、CYFRA、CEA の順で高かった<sup>23)</sup>。

続発性肺胞蛋白症 (secondary pulmonary alveolar proteinosis ; SPAP) においても血清 KL-6、SP-D、SP-A、CEA は上昇し、APAP との間に有意差は認められなかった<sup>14)</sup>。先天性肺胞蛋白症 / 遺伝性肺胞蛋白症 (congenital pulmonary alveolar proteinosis / hereditary pulmonary alveolar proteinosis ; CPAP / HPAP) では血清 SP-D が上昇している症例が報告されている<sup>15)</sup>。

### 2) PAP の病状評価について

APAP において、血清 KL-6<sup>11-13, 16, 20, 22, 27)</sup>、

SP-D<sup>11, 13, 20, 27</sup>、SP-A<sup>10, 11, 13</sup>、CEA<sup>7, 11, 13, 16, 28</sup>、CYFRA<sup>23, 28</sup>は疾患重症度の指標(経皮的酸素飽和度[saturation of percutaneous oxygen; SpO<sub>2</sub>]、肺胞気動脈血酸素分圧較差[alveolar-arterial oxygen pressure difference; AaDO<sub>2</sub>]、肺拡散能[diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; DLCO]、疾患重症度スコア[disease severity score; DSS]<sup>13</sup>、CTスコアなど)と有意な相関を示した。*MUC1* 遺伝子多型は血清KL-6およびAPAPの疾患進行と関連していた<sup>29</sup>。現喫煙者は血清CEAがより高値であり<sup>26</sup>、全肺洗浄(法)(whole lung lavage; WLL)施行例では血清KL-6<sup>12</sup>、CEA<sup>21, 25</sup>、CYFRA<sup>21</sup>がより高値であった。部分肺洗浄あるいはWLLの施行により血清KL-6<sup>9, 17</sup>、SP-D<sup>17</sup>、SP-A<sup>17</sup>、CEA<sup>17, 19</sup>、CYFRA<sup>23</sup>が、また、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF)吸入治療により血清KL-6<sup>1-3, 18</sup>、SP-A<sup>3, 18</sup>、CEA<sup>2, 3, 18</sup>、CYFRA<sup>23</sup>が減少を示した。したがって、APAPにおいて血清マーカーは病状を反映し、治療によって低下する。

SPAPにおいては、胸部CTのすりガラス様陰影(ground-glass opacity; GGO)の程度と血清KL-6、CEAの間に相関を認めなかった<sup>14</sup>。また、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes; MDS)を基礎疾患とするSPAPにおいて、血清KL-6とSP-DはMDSの重症度とは関連していなかった<sup>24</sup>。

## 結論

以上のようなエビデンスに基づき、ガイドライン作成委員会は、PAPの鑑別診断と病状評価のために血清マーカー(KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRAのいずれか)を測定することを提案する(推奨の強さ: やや弱い、エビデンスの質: とても低い)と判断した。

## 注釈

APAPの鑑別診断および病状評価のために血清マーカー測定は有用と考えられるが、他疾患でも高値を示しうるため、複数の血清マーカーによる評価が望ましい。血清マーカーのなかでも、特にKL-6はほかのILDと比較しても高値を示し、病状や治療効果をよく反映する

点で有用と考えられる。APAPの鑑別診断ならびに病状評価は、血清マーカーの結果のみならず、ほかの臨床所見や検査所見とあわせて総合的に検討することが重要である。特に、血清中の腫瘍マーカー(CEA、CYFRA)はAPAPで上昇しうるが、悪性腫瘍の合併の可能性もあり、画像所見などその他の所見もあわせて、慎重に悪性疾患の除外を検討する必要がある。APAP以外のPAPにおける血清マーカーの意義については、エビデンスが乏しいが、現時点ではAPAPに準じて測定することを提案する。

なお、ガイドライン作成委員会で、PAPの診療を専門分野とする医師として、現時点では複数の血清マーカーを測定することは益が不利益を上回ると判断されると解釈されるとの意見があった。

## References

- 1) Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2019; 381: 923-32.
- 2) Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1635-44.
- 3) 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: 345-54.
- 4) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, et al. Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 723-9.
- 5) Hirakata Y, Kobayashi J, Sugama Y, et al. Elevation of tumour markers in serum and bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 1995; 8: 689-96.
- 6) Honda Y, Kuroki Y, Shijubo N, et al. Aberrant appearance of lung surfactant protein A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical significance. *Respiration.* 1995; 62: 64-9.
- 7) Fujishima T, Honda Y, Shijubo N, et al. Increased carcinoembryonic antigen concentrations in sera and bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Respiration.* 1995; 62: 317-21.
- 8) Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152 (6 Pt 1): 1860-6.
- 9) Takahashi T, Munakata M, Suzuki I, et al. Serum and bronchoalveolar fluid KL-6 levels in patients with pulmonary

- alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 ; 158 : 1294-8.
- 10) Seymour JF, Doyle IR, Nakata K, et al. Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis. *Thorax.* 2003 ; 58 : 252-7.
  - 11) Inoue Y, Nakata K, Arai T, et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology.* 2006 ; 11 Suppl : S55-60.
  - 12) Lin FC, Chen YC, Chang SC. Clinical importance of bronchoalveolar lavage fluid and blood cytokines, surfactant protein D, and Kerbs von Lungren 6 antigen in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Mayo Clin Proc.* 2008 ; 83 : 1344-9.
  - 13) 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.
  - 14) 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 : 1348-55.
  - 15) Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis : pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 182 : 1292-304.
  - 16) Bonella F, Bauer PC, Griese M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis : new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med.* 2011 ; 105 : 1908-16.
  - 17) 杉本親寿, 新井 徹, 西山明秀, 他. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 8 例の手技, 効果, 安全性の多面的評価. *日呼吸会誌.* 2011 ; 49 : 569-76.
  - 18) Ohashi K, Sato A, Takada T, et al. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med.* 2012 ; 106 : 284-93.
  - 19) Fang SC, Lu KH, Wang CY, et al. Elevated tumor markers in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chem Lab Med.* 2013 ; 51 : 1493-8.
  - 20) Nei T, Urano S, Itoh Y, et al. Light chain ( $\kappa / \lambda$ ) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol.* 2013 ; 149 : 357-64.
  - 21) Campo I, Mariani F, Rodi G, et al. Assessment and management of pulmonary alveolar proteinosis in a reference center. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 ; 8 : 40.
  - 22) Bonella F, Ohshimo S, Miaotian C, et al. Serum KL-6 is a predictor of outcome in pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 ; 8 : 53.
  - 23) Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, et al. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology.* 2014 ; 19 : 246-52.
  - 24) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis : a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 2014 ; 14 : 37.
  - 25) Zhao YY, Huang H, Liu YZ, et al. Whole Lung Lavage Treatment of Chinese Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis : A Retrospective Long-term Follow-up Study. *Chin Med J (Engl) .* 2015 ; 128 : 2714-9.
  - 26) Hwang JA, Song JH, Kim JH, et al. Clinical significance of cigarette smoking and dust exposure in pulmonary alveolar proteinosis : a Korean national survey. *BMC Pulm Med.* 2017 ; 17 : 147.
  - 27) Tokura S, Akira M, Okuma T, et al. A Semiquantitative Computed Tomographic Grading System for Evaluating Therapeutic Response in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 ; 14 : 1403-11.
  - 28) Shi S, Chen L, Qiu X, et al. Valuable Serum Markers in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Dis Markers.* 2019 ; 2019 : 9709531.
  - 29) Bonella F, Long X, Ohshimo S, et al. MUC1 gene polymorphisms are associated with serum KL-6 levels and pulmonary dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 ; 11 : 48.

## CQ2

自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) の診断のために  
抗 GM-CSF 抗体を測定すべきですか？

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
APAP の診断のために抗 GM-CSF 抗体を測定することを推奨する	強い	中	なし

## 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
はい	はい	はい	はい	28	1	0	0	2	6	23	0	0	2

## 背景

PAP は CT 所見と病理および／あるいは気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage ; BAL) 所見で診断される<sup>1,2)</sup>。次に自己免疫性かそれ以外であるかは、血清中抗 GM-CSF 抗体濃度が上昇しているか否かで決定される<sup>1,2)</sup>。すなわち抗 GM-CSF 抗体濃度の上昇は、APAP の定義および診断基準に含まれ、その測定が前提となる。

## エビデンスのまとめ

## 1) 感度

健常者血清中にもごく低濃度の自己抗体が検出されるので、抗体濃度の上昇を規定し、感度を算出するための適切なカットオフ値が必要である。これまで APAP 患者と並行して健常者の自己抗体濃度を定量測定した報告は 6 編ある<sup>3-8)</sup>。そのなかで健常者とのカットオフ値の記載があるのは 4 編あり<sup>5-8)</sup>、1.65  $\mu\text{g}/\text{mL}$  から 5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とやや幅があるが<sup>5-8)</sup>、いずれの報告でも感度は 100% である。カットオフ値の相違は、測定対象者や測定系と

カットオフ値算出法の違い以外に、標準品が異なっていることに由来する。元来、患者血清中の抗 GM-CSF 抗体は、個々人で異なった免疫グロブリンで構成される IgG 主体のポリクローナル抗体であり、真の標準品は存在しない。一般的にこれまで自己免疫疾患領域では複数の患者由来の血清あるいはそれから抽出した自己抗体が、他患者の平均的な自己抗体の実態に近いであろうとの想定で標準品として広く用いられている<sup>9)</sup>。抗 GM-CSF 抗体についても、初期の研究では患者血清由来のポリクローナル抗体を標準品とした<sup>4,6,10)</sup>。ポリクローナル抗体の標準品は長期安定的確保の点で難があり、人工的に作成したヒト化モノクローナル抗体を標準品とした試みがある<sup>5,7)</sup>。ヒト化モノクローナル抗体は患者由来の血清中ポリクローナル抗体とは異なるものであるが、特定の測定系において同一の反応(多くは吸光度)を示す場合、血清中の抗体濃度を標準品の濃度に置き換えて定量化することは問題にならない。

## 2) 特異度

抗 GM-CSF 抗体はまれに重症筋無力症や塵肺、サルコイドーシス、膠原病、HP など APAP 以外の疾患で

も軽度上昇する<sup>3,6-8,11)</sup>。その意味では自己抗体が上昇することの特異性は100%ではない。十分な例数の非APAP疾患について自己抗体濃度を測定した報告は3編ある<sup>6-8)</sup>。各種間質性肺炎(interstitial pneumonia ; IP)、サルコイドーシス、塵肺をまとめて対象とし、ポリクローナル抗体標準品で2.8 $\mu$ g/mLをカットオフ値とした場合の特異度は98%<sup>6)</sup>、サルコイドーシスを対象にモノクローナル抗体標準品で3.33 $\mu$ g/mLをカットオフ値とした場合は94.8%との観察がある<sup>8)</sup>。一方、APAPとそれらの疾患が合併することもあり<sup>8,12)</sup>、抗GM-CSF抗体の上昇が単なる非特異的抗体産生の亢進によるのか、2疾患の合併なのかは個別に検討しなければならない。

## 結論

以上のようなエビデンスに基づき、ガイドライン作成委員会は、APAPの診断のために抗GM-CSF抗体を測定することを推奨する(推奨の強さ：強い、エビデンスの質：中)と判断した。

## 注釈

2020年5月から、抗GM-CSF抗体の測定はモノクローナル抗体を標準品とした測定キットを用いて、大手臨床検査会社で可能となっているが<sup>7)</sup>、保険適用とはなっていない。早急な保険収載に向けて学会などにより働きかけを強めている。

## References

- 1) Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults : pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med.* 2018 ; 6 : 554-65.
- 2) Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 ; 5 : 16.
- 3) Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 162 (2 Pt 1) : 658-62.
- 4) 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.
- 5) Uchida K, Nakata K, Carey B, et al. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods.* 2014 ; 402 : 57-70.
- 6) Nishimura M, Yamaguchi E, Takahashi A, et al. Clinical significance of serum anti-GM-CSF autoantibody levels in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Biomark Med.* 2018 ; 12 : 151-9.
- 7) Nakata K, Sugi T, Kuroda K, et al. Validation of a new serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody testing kit. *ERJ Open Res.* 2020 ; 6 : 00259-2019.
- 8) Katayama K, Hirose M, Arai T, et al. Clinical significance of serum anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 ; 15 : 272.
- 9) Meroni PL, Biggioggero M, Pierangeli SS, et al. Standardization of autoantibody testing : A paradigm for serology in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 ; 10 : 35-43.
- 10) 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.
- 11) Meager A, Wadhwa M, Bird C, et al. Spontaneously occurring neutralizing antibodies against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with autoimmune disease. *Immunology.* 1999 ; 97 : 526-32.
- 12) 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.

## CQ3

## 肺胞蛋白症(PAP)の診断に高分解能CT(HRCT)検査を行うべきですか？

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
PAPの診断にHRCT検査を行うことを推奨する	強い	低	あり

## 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
はい	はい	はい	はい	29	0	0	0	2	4	4	21	0	2

## 背景

呼吸器臨床において高分解能CT (high-resolution computed tomography ; HRCT) を含むCT検査は胸部X線とともに重要な役割を果たす画像検査であり、PAP症例においてもCT検査がほぼ全例で行われている。胸部X線検査はPAP病変の検出に優れるが、HRCTは胸部X線より詳細な情報を得ることができる。

## エビデンスのまとめ

胸部X線検査はPAP病変の検出には優れており、浅本らでの報告では初診時にPAPが疑われた66症例のうち、胸部X線写真が発見動機となった症例が35症例(53%)であった<sup>1)</sup>。しかしながら胸部X線とCTでは画像上の陰影の広がりや性状と臨床・検査所見との間に明らかな相関は認められなかった。胸部X線では、CTで見られるPAPに特徴的な所見が表れにくい。PAP症例でCTと胸部X線の診断能を直接比較検討した研究は少ないが、PAPを含むびまん性肺胞疾患で比較した論文が検索し得た範囲で3編ある。そのうちPAP症例が最も多いNishimuraらの論文では、134例のびまん性肺

疾患にPAPが11例含まれた症例群で検討している。この研究においてPAP症例で第一診断にあげられた割合はCTで41%、胸部X線で24%、上位3番目までの診断に入った割合はCTで50%、胸部X線で33%であり、いずれもCTが優位に高かった( $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ )<sup>2)</sup>。ほかの2編の論文はいずれもPAPは2例のみで、第一診断にあげる率はCTのほうが高いが、上位3番目までの診断に関しては胸部X線とCTは同等か胸部X線のほうがよかった<sup>3,4)</sup>。このようにCTは胸部X線写真よりも一般に診断能に優れているが、CTでの診断能も非常に高いとはいえない。

Crazy-paving patternはPAPの代表的なHRCT所見であり、PAPを診断する契機になりうる。しかし、PAPでこの所見が現れる頻度は70~80%程度で、全例にみられる訳ではない<sup>5,6)</sup>。また、crazy-paving patternはほかの疾患、急性呼吸窮(促)迫症候群(acute respiratory distress syndrome ; ARDS)や急性IP、COVID-19などの感染症でもみられ、日常臨床ではむしろPAP以外の症例で出会うことが多く、鑑別のためにはHRCTだけでなくほかの検査も必要である<sup>7-9)</sup>。そしてSPAPではcrazy-paving patternの出現頻度が低く、GGOやコンソリデーションなどの非特異的な所見

が主体となることが多いため、HRCT のみでの診断はより困難になる<sup>5,6)</sup>。

CT 検査は診断のみならず、その後の病状評価にも用いられる。CT での GGO の程度は拘束性障害や拡散能障害の程度とよく相関している<sup>10)</sup>。肺野病変の変化は動脈血酸素分圧 (partial pressure of arterial oxygen ; PaO<sub>2</sub>) の変化と関連し<sup>11)</sup>、肺洗浄後には CT での肺野陰影の改善を認める<sup>12)</sup>。GM-CSF 吸入療法の評価では CT を用いた定量評価が用いられている<sup>13,14)</sup>。また、APAP において CT の線維化所見は予後不良を示唆する因子であると報告されている<sup>5)</sup>。

## 結論

以上のようなエビデンスに基づき、ガイドライン作成委員会は、PAP の診断に HRCT 検査を行うことを推奨する (推奨の強さ : 強い、エビデンスの質 : 低) と判断した。

## 注釈

HRCT は PAP の発見や診断、病状評価に有用であり必須の検査と考えられるが、単独では PAP の診断に十分ではない。PAP 類似の画像所見を示す他疾患も多数あり、ほかの臨床所見や検査所見とあわせて総合的に検討することが重要である。APAP 以外の PAP では HRCT での crazy-paving pattern の頻度が下がり PAP と診断することが難しくなるが、肺病変の検出や病状評価のためにも HRCT 検査は必要であると考えられる。

## References

- 1) 浅本 仁, 北市正則, 西村浩一, 他. わが国における原発性肺胞蛋白症 68 症例の臨床的検討. 日胸疾患会誌. 1995 ; 33 : 835-45.
- 2) Nishimura K, Izumi T, Kitaichi M, et al. The diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in diffuse infiltrative lung diseases. *Chest*. 1993 ; 104 : 1149-55.
- 3) Padley SP, Hansell DM, Flower CD, et al. Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin Radiol*. 1991 ; 44 : 222-6.
- 4) Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology*. 1989 ; 171 : 111-6.
- 5) Akira M, Inoue Y, Arai T, et al ; Osaka Respiratory Diseases Symposia Group. Pulmonary Fibrosis on High-Resolution CT of Patients With Pulmonary Alveolar Proteinosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 ; 207 : 544-51.
- 6) Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, et al ; Japanese Center of the Rare Lung Disease Consortium. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2009 ; 136 : 1348-55.
- 7) Johkoh T, Itoh H, Müller NL, et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology*. 1999 ; 211 : 155-60.
- 8) Murayama S, Murakami J, Yabuuchi H, et al. "Crazy paving appearance" on high resolution CT in various diseases. *J Comput Assist Tomogr*. 1999 ; 23 : 749-52.
- 9) Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB, et al. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights Imaging*. 2020 ; 11 : 118.
- 10) Lee KN, Levin DL, Webb WR, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest*. 1997 ; 111 : 989-95.
- 11) Tokura S, Akira M, Okuma T, et al. A Semiquantitative Computed Tomographic Grading System for Evaluating Therapeutic Response in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 ; 14 : 1403-11.
- 12) 滝口恭男, 内山隆司, 長尾啓一, 他. 肺胞蛋白症の胸部 CT 像を中心とした経時的変化に関する検討. 日胸疾患会誌. 1994 ; 32 : 233-8.
- 13) Papiris SA, Griese M, Manali ED. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2020 ; 382 : 197.
- 14) Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al ; IMPALA Trial Investigators. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2020 ; 383 : 1635-44.

## CQ4

## 肺胞蛋白症(PAP)の診断に気管支肺胞洗浄(BAL)を行うべきですか？

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
PAPの診断に対してBALを行うことを推奨する	強い	低	あり

## 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
はい	はい	はい	はい	25	4	0	0	2	1	3	22	3	2

## 背景

BALは、気管支鏡先端を亜区域～亜々区域に楔入し、50 ml程度の生理食塩水を3～4回注入して、上皮被覆液を含む気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid; BALF)を回収する検査手法である。BALFは細胞成分と非細胞成分に大別される。BALFは主として肺胞マクロファージ、リンパ球、好中球、好酸球の血球系細胞であるが、気管支上皮や肺胞上皮も少数含まれることがある。非細胞成分にはリン脂質や蛋白質などの液性成分が含まれる。BALFから得られる情報は、①外観、②総細胞数および細胞分画、③細胞診/病理学的評価、フローサイトメトリー、④細菌学的評価、⑤上清成分に分類される。いずれの項目も、びまん性肺疾患の診断に有用であるが、上清成分に関しては現時点では研究レベルでの利用に限られる<sup>1)</sup>。PAPの診断基準は、①PAPを支持する画像所見、②BALFの外観白濁・顆粒状無構造物質の存在・泡沫状マクロファージ(foamy macrophage)の存在もしくは病理組織学的にPAPと矛盾しない所見、を満たすこととされている。

## エビデンスのまとめ

本CQに答える比較対照試験は存在しないため、重要と考えられる個々の研究、総説、症例報告を参考にして、PAP診断におけるBALの必要性について記載する。

PAPの大多数を構成するAPAPに特徴的とされる画像所見(crazy-paving patternなど)は必ずしもPAP特異的ではなく、SPAPの画像所見は非特異的であることから、画像のみでPAPの診断を下すことは困難である<sup>2,3)</sup>。APAPに対して感度・特異度の高い抗GM-CSF抗体もほかのILDで上昇する例がある<sup>4-6)</sup>。またKL-6、CEA、CYFRAの高値についても、PAP特異的とはいえない<sup>4-6)</sup>。以上より、PAPの診断にはBALもしくは生検(経気管支肺生検〔transbronchial lung biopsy; TBLB〕、胸腔鏡下肺生検〔video-assisted thoracic surgery; VATS〕、開胸肺生検〔open lung biopsy; OLB〕)が必要と考えられる。

BALの外観白濁および無遠心下での沈殿物を肉眼的に確認することは検査中においても容易である。一般的に肺生検より安全であり、BALで有意な所見が得られればVATS、OLBなどの侵襲の大きい肺生検を回避できる<sup>7,8)</sup>。

ギムザ染色、パス染色、パバニコロー染色、ディフ・クイック染色による顆粒状の無構造物質および泡沫状マクロファージの確認は PAP として診断的価値が大きい<sup>9)</sup>。泡沫状マクロファージの形状の違いは APAP と SPAP の鑑別診断に有用との報告がある<sup>10,11)</sup>。また、BAL の細菌学的解析により感染症などの合併を判断することが可能である<sup>8)</sup>。解析の手間はかかるが、BAL から作成するセルブロックの電顕像も診断には有用である<sup>12-14)</sup>。

以上の理由から、PAP の診断において BAL は優先して行うべき検査である。

## 結論

PAP の診断に対して BAL を行うことを推奨する(推奨の強さ：強い、エビデンスの質：低)。

## 注釈

米国胸部疾患学会(ATS)の BAL のガイドラインでは、画像上明らかな通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia; UIP)パターンを呈さない症例の診断において、BAL は臨床評価や画像評価に続く補助診断と位置づけられている。BALF の細胞分画は鑑別診断の参考に有益であるが、BAL 単独では、ILD の除外や確定診断には不十分であり、予後や治療反応性の予測も困難であるとされる。BAL は適切な状況下では、基本的には安全に施行可能な検査であると考えられているが、相対的な禁忌として不安定な呼吸循環状態と重篤な出血傾向があげられている<sup>8)</sup>。BAL 法の限界も知っておくことも必要である。さらに、気管支鏡施行前に画像が類似する COVID-19 を否定しておく必要があるだろう。

最近、Azuma らは BAL と TBLB での PAP の診断率を検討し、それぞれ 90%、81.4% で PAP の陽性所見を認め、BAL と TBLB を併用することで、98.8% の PAP の診断が可能と報告している<sup>15)</sup>。

## References

- 1) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班(編). 気管支肺胞洗浄(BAL)法の手引き 改訂第3版. 東京: 克誠堂出版; 2017.
- 2) Allwood BW, Bennji S. Crazy Paving in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 : 275.
- 3) 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 : 1348-55.
- 4) Nakata K, Sugi T, Kuroda K, et al. Validation of a new serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody testing kit. *ERJ Open Res.* 2020 ; 6 : 00259-2019.
- 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) Katayama K, Hirose M, Arai T, et al. Clinical significance of serum anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 ; 15 : 272.
- 7) Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults : pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med.* 2018 ; 6 : 554-65.
- 8) Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline : the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 ; 185 : 1004-14.
- 9) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003 ; 349 : 2527-39.
- 10) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis : a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 2014 ; 14 : 37.
- 11) 石井晴之. 続発性肺胞蛋白症 : 最新の知見と今後の課題 (特集肺胞蛋白症をめぐる最近の話題). *日胸臨.* 2016 ; 75 : 1226-35.
- 12) Hook GE, Gilmore LB, Talley FA. Multilamelled structures from the lungs of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Lab Invest.* 1984 ; 50 : 711-25.
- 13) Burkhalter A, Silverman JF, Hopkins MB 3rd, et al. Bronchoalveolar lavage cytology in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Clin Pathol.* 1996 ; 106 : 504-10.
- 14) Takemura T, Fukuda Y, Harrison M, et al. Ultrastructural, histochemical, and freeze-fracture evaluation of multilamellated structures in human pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Anat.* 1987 ; 179 : 258-68.
- 15) Azuma K, Takimoto T, Kasai T, et al. Diagnostic yield and safety of bronchofiberscopy for pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Investig.* 2021 ; 59 : 757-65.

## CQ5

## 肺胞蛋白症(PAP)の診断に生検鉗子による経気管支肺生検(TBLB)を行うべきですか？

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
PAPの診断にTBLBを行うことを提案する	やや強い	低	あり

## 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
いいえ	はい	はい	はい	0	26	2	0	3	0	1	19	9	2

## 背景

本邦では、生検鉗子によるTBLBによる病理診断はBALFによる細胞診と並んで、PAPを診断する上で画像所見と血液検査の次に行う必須の検査項目となっている<sup>1)</sup>。また、PAPはTBLB所見で診断が確定する疾患として、広く受け入れられている<sup>2)</sup>。

近年、海外においても、TBLBが診断確定のためのステップとして組み込まれて報告されている<sup>3)</sup>。しかし、PAPの診断確定のための病理組織や細胞診断を用いた検査法(TBLB、BALF、外科的肺生検〔surgical lung biopsy; SLB〕、経気管支クライオ肺生検〔transbronchial lung cryobiopsy; TBLC〕)に関して、感度、特異度や安全性などの比較検討はなされていない。

## エビデンスのまとめ

Inoueらの本邦でのAPAP 223例の全国調査によれば、131例がCTとBALF所見で、76例がCTとBALF所見とTBLBで診断され、16例がSLBで診断されていることを踏まえ、可能であれば組織診を行うことが提言された<sup>1,4)</sup>。

一方、海外からの報告においても、BALFでPAPと診断された比率が高いものの、TBLBとの併用やTBLB単独の検査でも診断されることも多く、頻度は低いがSLBによっても診断が行われている<sup>4-8)</sup>。しかし、海外では本邦で行われているような統一した診断基準や診断のアルゴリズムに沿って各検査が行われていないこともあり、諸外国のPAPの各検査法の診断率などを本邦と単純に比較することはできない。

最近、AzumaらはBALとTBLBでのPAPの診断率を検討し、それぞれ90.7%、81.4%でPAPの陽性所見を認め、BALとTBLBを併用することで98.8%のPAPの診断が可能であったと報告した<sup>9)</sup>。

## 結論

以上のようなエビデンスや委員による投票に鑑み、ガイドライン作成委員会はPAPの病理診断に、TBLBを行うことを提案する(推奨の強さ：やや強い、エビデンスの質：低)。

## 注釈

PAPの診断において、PAPを示す肺胞内での好酸性の細顆粒状物質を組織学的に、また、細胞診学的に証明することが必要とされている<sup>1)</sup>。また、臨床上びまん性肺疾患、感染症や腫瘍などとの鑑別が困難な場合は、TBLBによる病理組織診断が行われている<sup>2,10)</sup>。

## References

- 1) 井上義一. 肺胞蛋白症の診断基準と診断のアルゴリズム. 井上義一, 中田 光(監). 肺胞蛋白症の診断, 治療, 管理の指針. 2012. pp.10-1.
- 2) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会(編). 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 改訂第3版. 東京; 南江堂: 2016. p.29.
- 3) Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med.* 2018 ; 6 : 554-65.
- 4) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al ; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. 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) Bonella F, Bauer PC, Griese M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med.* 2011 ; 105 : 1908-16.
- 6) Xu Z, Jing J, Wang H, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in China: a systematic review of 241 cases. *Respirology.* 2009 ; 14 : 761-6.
- 7) Kiani A, Parsa T, Adimi Naghan P, et al. An eleven-year retrospective cross-sectional study on pulmonary alveolar proteinosis. *Adv Respir Med.* 2018 ; 86 : 7-12.
- 8) Han Q, Luo Q, Chen X, et al. The evaluation of clinical usefulness of transbronchoscopic lung biopsy in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *Clin Respir J.* 2017 ; 11 : 168-75.
- 9) Azuma K, Takimoto T, Kasai T, et al. Diagnostic yield and safety of bronchofiberscopy for pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Investig.* 2021 ; 59 : 757-65.
- 10) Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, et al. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology.* 2012 ; 17 : 478-85.

## CQ6

## 肺胞蛋白症(PAP)の診断に経気管支クライオ肺生検(TBLC)を行うべきですか？

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
PAPの診断にTBLCを行わないことを提案する	やや弱い	とても低い	あり

## 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
いいえ	はい	いいえ	いいえ	0	2	20	3	6	0	0	1	26	4

## 背景

CQ6は「PAPの診断にTBLCを行うべきですか？」の問いであった。この問いに対して、2020年1月13日の投票のあと、TBLC全般についての文献調査を行った。

## エビデンスのまとめ

PAPは適切な臨床所見、画像所見、病理所見で診断される。2020年8月時点での日本での患者数は約900名であり、その90%はAPAPである<sup>1)</sup>。PAPはBALFとTBLB検体の所見で92.8%は診断可能である<sup>2)</sup>。びまん性肺疾患の病理診断のためのTBLCは2000年代後半から報告された<sup>3)</sup>。TBLCでは胸壁から約10mm中樞側の長径5mmか、それ以上の肺組織が採取される。通常2~3mm大までのTBLB検体よりも大きく、挫滅の少ない検体が採取される<sup>3,4)</sup>。TBLCの有害事象は気道内出血、気胸とTBLC後の肺膿瘍形成などである<sup>5-9)</sup>。

免疫抑制状態にない成人のILDのSLBの死亡率は0.6%である<sup>10,11)</sup>。Hanらのメタアナリシスの対象となっ

た免疫抑制状態にないILD症例の胸腔鏡を用いた外科的肺生検(VATS-SLB)の4文献<sup>12-15)</sup>の116例の集計では、VATS-SLBの手術後30日での死亡率は0%であった<sup>11)</sup>。TBLCの報告2,916例では14例(0.48%)が死亡した<sup>5,8)</sup>。死因はTBLC施行時の気道内出血などであった。ペンシルバニア大学は25例のTBLCのうち、3例にTBLC直後にserious hemorrhageを経験したため、TBLCプログラムを中止した<sup>16)</sup>。

ILD 359例の診断のためにTBLB検体1,302個とTBLC検体1,160個を生検した検討では、臨床的に問題となる中等度と重度の気道内出血がTBLBでは4.2%であったのに対して、TBLCでは16.2%であった( $p < 0.05$ )<sup>8)</sup>。重度の生検関連の気道内出血はTBLBの手技では0例であったが、TBLCの手技では4例で起こった<sup>8)</sup>。なお、TBLC後の特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)の急性増悪による死亡が2例に認められた<sup>7)</sup>。

TBLC所見からPAPの診断に至った7例が報告された<sup>7,9,17-19)</sup>。組織学的所見が提示された3例は末梢気腔内にPAP物質が充満した所見であり<sup>17-19)</sup>、TBLB所見でもPAPの診断が可能な症例であった。その他の4例の

なかで初回の TBLC によって PAP と診断された割合は 50%であった<sup>7)</sup>。

線維化肺疾患に対する TBLC による診断が検討された<sup>3,9)</sup>。TBLC 検体では肺線維化病変と臓側胸膜との関係が検討できないため、IPF と線維性 HP の診断では TBLC を診断根拠とする考えは採用されなかった<sup>20,21)</sup>。PAP にほかのILD が合併する率は 1.4%であり<sup>2)</sup>、IPF あるいは線維性 HP で観察できる肺線維化病変であることが多い<sup>22)</sup>。TBLC 検体は臓側胸膜を含まないために、これらの肺病変について診断確定ができない<sup>10,20,21,23)</sup>。

上記のため、TBLC の PAP 診断の役割についての前向き検討の報告はなく、エビデンスの質はとても低い。

## 結論

以上の報告から、ガイドライン作成委員会では、PAP 診断における TBLC の役割について以下のように結論した。PAP の病理診断のために TBLC を行わないことを提案する(推奨の強さ: やや弱い、エビデンスの質: とても低い)。

## 注釈

PAP に肺線維症やほかのILD が合併した場合には SLB が施行されてきた<sup>2,22)</sup>。

2010 年頃から肺線維症の病理診断のために TBLC が検討されてきた。しかし、2020 年のILD の診断のための TBLC のガイドラインでは、TBLC の意義づけは予備的な段階であり、個々の臨床状況に応じて臨床医が TBLC の適応を検討するべきであることが強調された。PAP に肺線維症が合併した病態についての TBLC の適応については言及されなかった<sup>24)</sup>。

また最近、Azuma らは BAL と TBLB を併用することで 98.8% の PAP の診断が可能であったと報告している<sup>25)</sup>。

なお、2022 年 5 月に IPF と IPF 以外の進行性肺線維症の診断と治療に関する国際ガイドラインが出版された<sup>26)</sup>。このなかで、TBLC は、経験あるメディカルセンターにおいて、診断困難なILD 患者の病理組織診断のために、外科的肺生検に代わる許容可能な手段として提案された(条件付き推奨、エビデンスの質: とても低

い)。CQ6 の投票時、このガイドラインは出版されていなかった。また、CQ6 の推奨分は、TBLB で診断可能である PAP に関するものである。

\*

### 【補足】

CQ6 に関する投票(2020 年 1 月 13 日)後に TBLC の有用性ならびに有害事象、世界での実施状況の文献調査が行われ、14 例の死亡例が認識された。また、TBLC によって PAP と診断された症例報告とその背景(国による医療、診断体制などの違い)について調査した。臨床所見が説明された症例について、文献番号順に以下に記載する。

文献番号 17: 2017 年にアルゼンチンから報告された症例は 24 歳男性で、集中治療室 5 ヶ月間、市中肺炎として治療されていた。

文献番号 18: 2018 年に台湾から報告された症例は 54 歳で、半年前から咳嗽、黄色痰と労作時呼吸困難があり、3 ヶ月前から進行性の息切れがあった。SpO<sub>2</sub> 95% で、胸部 CT では両肺野の 80% に異常陰影が認められた。BAL 検体は clear で、微生物学的検査は陰性所見であったが、細胞診所見は記載されなかった。2 × 2 × 1 mm の TBLB 検体では慢性炎症性病変のみで、PAP 診断に至らなかった。そのため TBLC が施行された。現時点での PAP 病理診断基準の観点から、BAL と TBLB 検体について再検討が必要と思われた。

文献番号 19: 2020 年にインドから報告された PAP 症例は 59 歳男性で、1 年間の進行性の労作時呼吸困難と粘稠痰があり、胸部 CT では両肺野 80% 程度に GGO があり、PaO<sub>2</sub> 58 mmHg の状態であった。前医で BAL と TBLB の気管支鏡検査が施行されたが、診断に至らなかったため、抗 GM-CSF 抗体測定ができないインドの状況において、患者自身による再度の TBLB か TBLC かの選択で TBLC が施行された。TBLB 検体には慢性炎症性病変の記載はあったが、TBLB の検体数の記載はなく、前医からの BAL 検体と TBLB 検体の取り寄せが行われなかった。

アルゼンチン(人口 4,044 万人、2017 年)、台湾(人口 2,359 万人、2019 年)、インド(人口 12 億 8,360 万人、2017 年)での APAP を含む PAP の診断症例数は情報が得られなかった。一方、日本(人口 1 億 2,678 万人、2017 年)では、2020 年 8 月時点で約 900 名の PAP が診断さ

れた。日本ではPAPはBALFとTBLB検体の所見で92.8%は診断可能である<sup>2)</sup>。PAPの診断方法について、特にBALFとTBLB検体の日本での病理診断レベルを考慮に入れないと、PAP診断に対するTBLCの役割は比較できない状況であると考えられた。

## References

- 1) 難病情報センター. 肺胞蛋白症(自己免疫性または先天性)(指定難病229). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4775> (閲覧: 2021-03-09)
- 2) 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.
- 3) Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Lung Disease: Update for the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med.* 2017 ; 141 : 891-900.
- 4) Kuse N, Inomata M, Awano N, et al. Management and utility of transbronchial lung cryobiopsy in Japan. *Respir Investig.* 2019 ; 57 : 245-51.
- 5) Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, et al. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis.* 2017 ; 9 : 2186-203.
- 6) Lodhi T, Hughes G, Stanel S, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A State of the Art Review. *Adv Ther.* 2019 ; 36 : 2193-204.
- 7) Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med.* 2019 ; 19 : 16.
- 8) Hetzel J, Eberhardt R, Petermann C, et al. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease—a prospective, randomized, multicentre cross-over trial. *Respir Res.* 2019 ; 20 : 140.
- 9) Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, et al. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Retrospective Analysis of 74 Cases. *Chest.* 2017 ; 151 : 400-8.
- 10) Patel NM, Borczuk AC, Lederer DJ. Cryobiopsy in the Diagnosis of Interstitial Lung Disease. A Step Forward or Back? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 ; 193 : 707-9.
- 11) Han Q, Luo Q, Xie JX, et al. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 ; 149 : 1394-401. e1.
- 12) Miller JD, Urschel JD, Cox G, et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2000 ; 70 : 1647-50.
- 13) Yamaguchi M, Yoshino I, Suemitsu R, et al. Elective video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2004 ; 12 : 65-8.
- 14) Luo Q, Han Q, Chen X, et al. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *J Thorac Dis.* 2013 ; 5 : 283-8.
- 15) Sonobe M, Handa T, Tanizawa K, et al. Videothoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 ; 62 : 376-82.
- 16) DiBardino DM, Haas AR, Lanfranco AR, et al. High Complication Rate after Introduction of Transbronchial Cryobiopsy into Clinical Practice at an Academic Medical Center. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 ; 14 : 851-7.
- 17) Gando S, Duré R, Violi D, et al. Bilateral lung disease, extensive and diffuse. Diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis by bronchoscopic cryobiopsy. *Respir Med Case Rep.* 2017 ; 22 : 260-2.
- 18) Shen MF, Ju TR, Lee CC, et al. Novel application of cryobiopsy in the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis. *Respirol Case Rep.* 2018 ; 6 : e00336.
- 19) Marwah V, Katoch CDS, Sengupta P, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy for the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis in a hypoxemic patient. *Lung India.* 2020 ; 37 : 336-9.
- 20) Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; 198 : e44-e68.
- 21) Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 ; 202 : e36-e69.
- 22) 北市正則, 笠井孝彦, 寺本友昭, 他. 肺胞蛋白症の病理所見(特集 肺胞蛋白症をめぐる最近の話題). *日胸臨.* 2016 ; 75 : 1245-53.
- 23) 北市正則. IPF 病理診断の位置づけ. *呼吸器内科.* 2019 ; 36 : 150-6.
- 24) Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, et al. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020 ; 157 : 1030-42.
- 25) Azuma K, Takimoto T, Kasai T, et al. Diagnostic yield and safety of bronchofiberscopy for pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Investig.* 2021 ; 59 : 757-65.
- 26) Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 ; 205 : e18-e47.

## CQ7

### 肺胞蛋白症(PAP)をほかの方法で診断できない場合に 外科的肺生検(SLB)を行うべきですか？

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
PAPをほかの方法で診断できない場合にSLBを行うことを提案する	やや強い	とても低い	あり

#### 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
はい	はい	はい	△	0	21	5	2	3	0	1	3	24	3

#### 背景

1958年のPAP 27例の報告はSLB 21例、剖検5例、胸部X線の典型的所見1例を対象とした<sup>1)</sup>。1984年にTBLB検体に診断的意義が高い所見が得られるとされた<sup>2,3)</sup>。1995年の68例のPAP報告の診断根拠はTBLB 61例、SLB 7例であった<sup>4)</sup>。1995年に、BALFでの20～50μm径大の顆粒状物質の所見からPAPを診断できると報告された<sup>5)</sup>。2008年のAPAP 223例の報告では、PAPの診断根拠はBALF 218例、TBLB 86例、SLB 16例(7.2%)であった<sup>6)</sup>。2010年に、PAPの基本的所見は0.2μm径大の細顆粒状物質であると報告された<sup>7,8)</sup>。

米国ではILDの診断のためのSLBが1年間に12,000例施行された<sup>9)</sup>。HP合併<sup>10)</sup>やインジウム肺<sup>11)</sup>など、PAP病変以外の合併病態をもつ症例にSLBが行われた。日本でのPAP症例は約900例である<sup>12)</sup>。肺線維症合併PAPの生検診断ではIPFとUIP類似病変をもつ線維性HPが鑑別対象となることが多いため、肺線維化病変と臓側胸膜との関係が検討できるSLBが望ましい<sup>8,13-15)</sup>。

#### エビデンスのまとめ

PAPにILDが合併する頻度は1.4%であり、鑑別困難病態に対してSLBが施行される。SLBが施行されるPAP症例は日本ではPAP症例の1.4%と推定された<sup>6)</sup>。

#### 結論

PAPをほかの方法で診断できない場合にSLBを行うことを提案する(推奨の強さ：やや強い、エビデンスの質：とても低い)。

#### 注釈

PAPはBALFとTBLBで92.8%は病理診断が可能である<sup>6)</sup>。BALFからセルブロックを作製し、薄切した検体のアルシアンブルー・パス染色はPAPの病理診断に有用である<sup>16)</sup>。SLBは1995年以降はほとんどの場合、VATSの手技で行われる。Hanらのメタアナリシスの対象となった、免疫抑制状態にないILD症例に対してVATSの手技を用いたMillerら(Ann Thorac Surg.

2000年)、Sonobeら(Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014年)、Luoら(J Thorac Dis. 2013年)、Yamaguchiら(Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2004年)の4文献116例の集計では、VATS-SLBの手術後30日の死亡率は0%であった<sup>17)</sup>(CQ6:p.15を参照)。

ガイドライン作成委員会では、「推奨の強さ：やや強い、エビデンスの質：とても低い」であった。つまり、PAPの診療を専門分野とする医師としては、正確なPAP診断のためにはSLBは必要と考えるが、それを患者に奨めることが患者の価値観に合うかどうかは、現場の判断になると解釈されるとのコメントが委員からあった。

## References

- Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 1958 ; 258 : 1123-42.
- 泉 孝英, 北市正則, 長井苑子, 他. 講座：病気の生化学(XCVD)肺胞蛋白症. 代謝. 1984 ; 21 : 61-9.
- 北市正則. びまん性散布性肺病変の経気管支肺生検(TBLB)による鑑別診断. 曾根脩輔. 呼吸器疾患の画像診断. 東京：南江堂；1984. pp.141-56.
- 浅本 仁, 北市正則, 西村浩一, 他. わが国における原発性肺胞蛋白症：68症例の臨床的検討. 日胸疾患会誌. 1995 ; 33 : 835-45.
- Mikami T, Yamamoto Y, Yokoyama M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis : diagnosis using routinely processed smears of bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Pathol*. 1997 ; 50 : 981-4.
- 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.
- 北市正則, 肺胞蛋白症の病理診断と鑑別診断. 厚生労働科学 研究費補助金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」に関する研究班. 平成21年度研究報告書. 2010. pp.34-5.
- 北市正則, 笠井孝彦, 寺本友昭, 他. 肺胞蛋白症の病理所見(特集 肺胞蛋白症をめぐる最近の話題). *日胸臨*. 2016 ; 75 : 1245-53.
- Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, et al. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 ; 193 : 1161-7.
- Verma H, Nicholson AG, Kerr KM, et al. Alveolar proteinosis with hypersensitivity pneumonitis : a new clinical phenotype. *Respirology*. 2010 ; 15 : 1197-202.
- Cummings KJ, Nakano M, Omae K, et al. Indium lung disease. *Chest*. 2012 ; 141 : 1512-21.
- 難病情報センター. 肺胞蛋白症(自己免疫性または先天性)(指定難病229). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4775> (閲覧：2021-03-09)
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 ; 198 : e44-e68.
- 北市正則. IPF 病理診断の位置づけ. *呼吸器内科*. 2019 ; 36 : 150-6.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 ; 202 : e36-e69.
- Martin RJ, Coalson JJ, Rogers RM, et al. Pulmonary alveolar proteinosis : the diagnosis by segmental lavage. *Am Rev Respir Dis*. 1980 ; 121 : 819-25.
- Han Q, Luo Q, Xie JX, et al. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases : A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 ; 149 : 1394-401. e1.

## CQ8

# 自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)でもない肺胞蛋白症(PAP)に対して遺伝子解析を行うべきですか？

## 1. 成人患者

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
APAP、SPAP でもない成人 PAP に対して遺伝子解析を行うことを提案する	やや強い	低	あり

## 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
はい	はい	△	△	6	23	0	0	2	0	0	15	14	2

## 背景

PAP は、肺の末梢気腔内に肺サーファクタント由来物質が異常に貯留し、呼吸不全に至る稀少な疾患群である。原因により、①抗 GM-CSF 抗体による APAP、② GM-CSF 受容体遺伝子やサーファクタント関連遺伝子の変異による CPAP/HPAP、③骨髄異形成症候群などの血液疾患や悪性腫瘍、粉塵吸入などの基礎疾患に合併する SPAP、および④未分類肺胞蛋白症(unclassified pulmonary alveolar proteinosis : UPAP)に分類される。①、②は指定難病である。

## エビデンスのまとめ

肺サーファクタントの恒常性維持機構にはサイトカイン GM-CSF の機能が重要であり、その機能不全は肺胞マクロファージの機能を低下させる。その結果、肺サーファクタント由来物質が貯留し、PAP の病態を呈する<sup>1-4)</sup>。PAP の多くは抗 GM-CSF 抗体による APAP であるが、GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖遺伝子である *CSF2RA* 遺伝子変異を有する CPAP/HPAP<sup>5-8)</sup>、および  $\beta$  鎖遺伝子である *CSF2RB* 遺伝子変異を有する CPAP/HPAP<sup>9,10)</sup> が

報告されている。これら GM-CSF 受容体遺伝子変異を有する CPAP/HPAP 患者では、血清 GM-CSF 値(抗 GM-CSF 抗体ではないので注意)が高値を示すので診断の一助となる。遺伝子変異による PAP 患者の多くは小児例であるが、どちらの遺伝子変異でも、成人になってはじめて診断される患者がいる<sup>10,11)</sup>。米国保険データの解析では、*CSF2RA* および *CSF2RB* 遺伝子変異の CPAP/HPAP は PAP 全体の 3% を占めると報告されている<sup>12)</sup>。

## 結論

以上のような報告があるため、ガイドライン作成委員会は、APAP、SPAP が確認できない成人 PAP に対して遺伝子解析を行うことを提案する(推奨の強さ：やや強い、エビデンスの質：低)が、未知の遺伝子変異が関連している可能性もあり、遺伝子変異が必ずしも同定されない可能性があると判断した。

## 注釈

現在のところ報告はないが、後述する「2. 小児患者」でみられる遺伝子変異が成人患者でも同定される可能性

も考えられる。

遺伝子検査は、2020年4月から、「肺胞蛋白症(自己免疫性または先天性)遺伝子検査」として保険収載されている\*。なお、CPAP、HPAP(一般的に遺伝子が同定された

場合)、CPAP(HPAPを含む)は同義語的に用いられている。ガイドライン作成委員会ではあわせて「先天性PAPあるいは遺伝性PAP」として「CPAP/HPAP」と記載することとした。

## 2. 小児患者

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
APAP、SPAPでもない小児PAPに対して遺伝子解析を行うことを提案する	やや強い	低	あり

### 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
はい	はい	△	△	6	23	0	0	2	0	0	15	14	2

### 背景

PAPは、肺の末梢気腔内に肺サーファクタント由来物質が異常に貯留し、呼吸不全に至る稀少な疾患群である。成人と同様に、その原因によりAPAP、CPAP/HPAP、SPAP、原因不明に分類されるが、成人例と比べて小児例ではAPAPの頻度は低い。小児期に発症するILDには遺伝子変異が原因のものが報告されており、PAP、IP、肺の形成異常などの多彩な臨床像を呈する。責任遺伝子としては*SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3*、*NKX2.1*、*GATA2*、*CSF2RA*、*CSF2RB*、*MARS*、*OASI*、*STAT5B*、*FARSB*などがあり、同一遺伝子の変異でも異なる臨床症状を呈することがあるので注意を要する。

### エビデンスのまとめ

前述した「1. 成人患者」の項で示した*CSF2RA*、*CSF2RB*遺伝子以外には、サーファクタントにかかわる遺伝子*SFTPB*<sup>13,14</sup>、*SFTPC*<sup>15,16</sup>、*ABCA3*<sup>17-19</sup>や肺上皮細胞の発生分化に重要な*NKX2.1*<sup>20</sup>、さらに単球・マクロファージ分化にかかわる*GATA2*<sup>21,22</sup>といった遺伝子の変異がPAPに関連して報告されている。さらに最近、PAPと肝障害を呈するmethionyl-tRNA synthetaseの遺伝子である*MARS*遺伝子変異患者が、

インド洋のフランス領のレユニオン島から報告されているが、遺伝子機能とPAPとの関連は不明である<sup>23</sup>。また、PAPと低ガンマグロブリン血症を呈した*OASI*遺伝子変異を有する小児PAP患者が日本から報告されている<sup>24</sup>。*OASI*は2-prime, 5-prime oligoadenylate synthetasesの遺伝子であり、抗ウイルス作用が報告されており<sup>25</sup>、その遺伝子変異はPAPなどの上記症状を示す自己炎症性免疫不全症を呈することが報告されている<sup>26</sup>。その他に、増殖因子やサイトカインの細胞内シグナル伝達および転写因子である*STAT5B*遺伝子変異<sup>27</sup>や、Phenylalanine-tRNA synthetase  $\beta$  chainの遺伝子である*FARSB*変異<sup>28</sup>でもPAP症例が報告されている。

### 結論

以上のような報告があるため、ガイドライン作成委員会は、APAP、SPAPが確証できない小児PAPに対して遺伝子解析を行うことを提案する(推奨の強さ：やや強い、エビデンスの質：低)が、未知の遺伝子変異が関連している可能性もあり、遺伝子変異が必ずしも同定されない可能性があると判断した。

### 注釈

先天性および小児期のILDは、小児間質性肺疾患

(childhood interstitial lung disease ; ChILD) や遺伝性間質性肺疾患(hereditary interstitial lung disease ; HILD)と呼ばれているが、その一部に CPAP/HPAP が含まれる<sup>29-31)</sup>。

遺伝子検査は、2020年4月から、「肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性)遺伝子検査」として保険収載されている\*。

\*検査の申し込みと問い合わせ先

公益財団法人かずさ DNA 研究所 遺伝子検査室

〒292-0818 千葉県木更津市かずさ鎌足 2-5-23

E-mail : onjk@kazusa.or.jp

<https://www.kazusa.or.jp/genetest/>

## References

- 1) Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 ; 5 : 16.
- 2) Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med*. 2018 ; 6 : 554-65.
- 3) Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med*. 2016 ; 37 : 431-40.
- 4) Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. *Annu Rev Pathol*. 2015 ; 10 : 371-93.
- 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) Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 ; 182 : 1292-304.
- 8) Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG, et al. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 ; 9 : 171.
- 9) Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J*. 2011 ; 37 : 201-4.
- 10) 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 : 205-9.
- 11) Ito M, Nakagome K, Ohta H, et al. Elderly-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis and its cytokine profile. *BMC Pulm Med*. 2017 ; 17 : 40.
- 12) McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC, et al. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 ; 13 : 129.
- 13) Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, et al. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 1993 ; 328 : 406-10.
- 14) Nogee LM, Garnier G, Dietz HC, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest*. 1994 ; 93 : 1860-3.
- 15) Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2001 ; 344 : 573-9.
- 16) Tredano M, Griese M, Brasch F, et al. Mutation of SFTPC in infantile pulmonary alveolar proteinosis with or without fibrosing lung disease. *Am J Med Genet A*. 2004 ; 126A : 18-26.
- 17) Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 2004 ; 350 : 1296-303.
- 18) Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, et al. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 ; 172 : 1026-31.
- 19) Beers MF, Mulugeta S. The biology of the ABCA3 lipid transporter in lung health and disease. *Cell Tissue Res*. 2017 ; 367 : 481-93.
- 20) Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, et al. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998 ; 338 : 1317-8.
- 21) Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014 ; 123 : 809-21.
- 22) Griese M, Zarbock R, Costabel U, et al. GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders. *BMC Pulm Med*. 2015 ; 15 : 87.
- 23) Hadchouel A, Wieland T, Griese M, et al. Biallelic Mutations of Methionyl-tRNA Synthetase Cause a Specific Type of Pulmonary Alveolar Proteinosis Prevalent on Réunion Island. *Am J Hum Genet*. 2015 ; 96 : 826-31.
- 24) Cho K, Yamada M, Agematsu K, et al. Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. *Am J Hum Genet*. 2018 ; 102 : 480-6.
- 25) Magg T, Okano T, Koenig LM, et al. Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency. *Sci Immunol*. 2021 ; 6 : eabf9564.
- 26) Wickenhagen A, Sugrue E, Lytras S, et al. A prenylated dsRNA sensor protects against severe COVID-19. *Science*. 2021 ; 374 : eabj3624.
- 27) Eklund SE, Levin DN. ELung Isolation for Whole Lung

- Lavage in a Pediatric Patient With Atypical Airway Anatomy due to Short Stature: A Case Report. *A A Pract.* 2019 ; 13 : 253-6.
- 28) Xu Z, Lo WS, Beck DB, et al. Bi-allelic Mutations in Phe-tRNA Synthetase Associated with a Multi-system Pulmonary Disease Support Non-translational Function. *Am J Hum Genet.* 2018 ; 103 : 100-14.
- 29) Kuo CS, Young LR. Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2014 ; 26 : 320-7.
- 30) Akimoto T, Cho K, Hayasaka I, et al. Hereditary interstitial lung diseases manifesting in early childhood in Japan. *Pediatr Res.* 2014 ; 76 : 453-8.
- 31) Hayasaka I, Cho K, Akimoto T, et al. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. *Pediatr Res.* 2018 ; 83 : 477-83.

## CQ9

### 肺胞蛋白症(PAP)の治療のために全肺洗浄(法)(WLL)を行うべきですか？

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
PAPの治療においてWLLは有効であり、行うことを提案する	強い	低	あり

#### 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
はい	はい	はい	はい	0	29	1	0	1	0	2	27	1	1

#### 背景

WLLは1963年にRamirezらにより報告されて以来、改良を重ねられてきた<sup>1,2)</sup>。施設間での手法の違いはあるものの、現在では有効性と安全性は確立し、世界的にPAPに対する標準的治療法として認識されている<sup>3)</sup>。SLBLは有効性と安全性に関して十分な検討がされておらず、確立した治療法とはいえない<sup>4)</sup>。治療の適応基準は「重症度に応じたPAPの治療の目安」によると、DSS 3以上を適応としており、DSS 5においてはWLLもしくはGM-CSF療法などのほかの試験的治療を行うとされている<sup>5)</sup>。2021年2月の時点でWLLのみが保険診療で施行可能な治療法であり、DSS 3以上の症例において施行を検討すべきである。

#### エビデンスのまとめ

現在までWLLに関してRCTなどの前向き試験は行われていない。2002年にSeymourらによるメタアナリシスが報告されている<sup>2)</sup>。これによると、WLLを受けたPAP 146例の5年生存率は $94 \pm 2\%$ で、WLLを受

けなかった85例では $85 \pm 5\%$ であって、WLLによる有意な生存率の改善が示唆された( $p=0.04$ )。また、WLLを受けた症例の84%において、初回洗浄で臨床所見、身体所見、画像所見の改善を認めた。2017年のGayらの報告によると、33例でWLL前後の $\text{PaO}_2$ の変化を確認し、施行前は $59.1 \pm 9.5$  Torr、施行後は $65.2 \pm 14.2$  Torr ( $p = 0.021$ )と有意に改善していた<sup>6)</sup>。本邦では2011年に杉本らが8例で同様の検討をしており、酸素化、呼吸機能、血清マーカーが有意に改善していた<sup>7)</sup>。

2016年にCampoらは世界14カ国20施設よりWLLに関するアンケートの集計を行った<sup>4)</sup>。この検討によると、施設の経験度および洗浄液量による効果の違いは存在せず、専門施設であれば同等の効果が見込まれるとした。これらの論文でのWLLに関連した合併症発生率は18%から87.5%とばらつきがあったが、一過性の発熱および低酸素血症が主であり、重篤な合併症は低頻度であった。死亡例も計3例認めたが、1例はMDSを基礎としたSPAPで、2例は重症例であった。これらのことから、WLLは侵襲性の高い手技であるが、効果的かつ基本的には安全に施行できるものといえる。

## 結論

以上のようなエビデンスに基づき、ガイドライン作成委員会は、PAPの治療においてWLLは有効であり、行うことを提案する（推奨の強さ：強い、エビデンスの質：低）と判断した。

## 注釈

Campoらの368例での検討によると、1症例あたりに行うWLLの回数は5年間で $2.5 \pm 1.5$ 回（両肺の洗浄で1回と数える）であったとされ、3分の1の症例は繰り返しのWLLを要していた<sup>4)</sup>。すなわち、WLL後にしばしば再増悪を認め、再度の治療を要する。重症例のWLLにおいて、体外式膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation; ECMO)は酸素化の改善目的に用いられることがある<sup>3)</sup>。また、Ohkouchiらによると、5例での検討だが重症例においてWLLに続いてのGM-CSF吸入療法は有効であったと報告された<sup>8)</sup>。

病型の違いによる検討は報告されておらず、すべての病型が適応である。しかし、本症の大部分はAPAPであることより、施術はAPAPのみで推奨とする。SPAPではWLLの効果が得られにくい可能性がある<sup>9)</sup>。

WLLを安全でかつ成功させるためには、この基礎をなす生理学を理解して、綿密な計画を立てる必要がある<sup>10)</sup>。また、学際的なチームアプローチが必要で、呼吸器内科医、麻酔科医、看護師および臨床工学技士などの経験豊富なチームで取り組むことが肝要である<sup>11)</sup>。

ガイドライン作成委員会から、PAPの診療を専門分野とする医師は、適応のある臨床病態の場合にはWLLを行わなければ患者に悪影響を及ぼすと考え、WLLを行うことを提案すると解釈される。そのため、臨床現場ではWLLの適応病態を示したほうがよいとの意見があった。詳細は、「第2章 洗浄療法(区域洗浄、全肺洗

浄〔法〕〔WLL〕」(p.77)参照。

## References

- 1) Ramirez J, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med.* 1963; 112: 419-31.
- 2) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 215-35.
- 3) Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5: 16.
- 4) Campo I, Luisetti M, Griesse M, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11: 115.
- 5) 井上義一. 肺胞蛋白症総論. 肺胞蛋白症の病理診断と鑑別診断. 厚生労働科学研究費補助金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」に関する研究班. 平成21年度研究報告書. 2010. pp.15-20.
- 6) Gay P, Wallaert B, Nowak S, et al. Efficacy of Whole-Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Multicenter International Study of GELF. *Respiration.* 2017; 93: 98-206.
- 7) 杉本親寿, 新井 徹, 西山明秀, 他. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症8例の手技, 効果, 安全性の多面的評価. *日呼吸会誌.* 2011; 49: 569-76.
- 8) Ohkouchi S, Akasaka K, Ichiwata T, et al. Sequential Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Inhalation after Whole-Lung Lavage for Pulmonary Alveolar Proteinosis. A Report of Five Intractable Cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14: 1298-1304.
- 9) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 37.
- 10) Mata-Suarez SM, Castro-Lalín A, Mc Loughlin S, et al. Whole-Lung Lavage—a Narrative Review of Anesthetic Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 36: 587-93.
- 11) 一和多俊男, 内田寛治, 石田 学, 他. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄法に関するワークショップサマリー. *日呼吸会誌.* 2021; 10: 2-9.

## CQ10

### 自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の治療として遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(rh GM-CSF)治療は選択肢となりますか？

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
APAPの治療としてrh GM-CSFの吸入治療を選択肢として提案する	やや強い	中	なし

#### 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
はい	はい	△	△	1	28	0	0	2	0	28	1	0	2

#### 背景

遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(recombinant human GM-CSF；rh GM-CSF)製剤は、がん化学療法後の好中球減少症などを適応症として、1990年代に注射用製剤として欧米で開発された。大腸菌由来のモルグラモスチムと、酵母由来のサルグラモスチムの2種類がある。PAPに対しても当初は皮下注射での治療が試みられたが、近年では本製剤をネブライザーで吸入する方法がとられている。

#### エビデンスのまとめ

##### 1) 皮下注射

1996年に49歳男性PAP患者へ6 $\mu$ g/kg/dayの用量でrh GM-CSFの皮下注射を行い、AaDO<sub>2</sub>と運動耐用量の改善が報告された<sup>1)</sup>。引き続き第II相試験が行われ、米国のグループはサルグラモスチム(5～9 $\mu$ g/kg/day)を12週以上使用して、最終的に7例中5例で改善をみた。一方、欧州・米国・豪州の国際臨床試験中では、14例のPAP患者(12例で抗GM-CSF抗体陽性確認、米国の4

例はサルグラモスチム、ほかはモルグラモスチム投与)が皮下注射(5 $\mu$ g/kg/day)を行い、12週で5例が奏効(PaO<sub>2</sub> 10 mmHg以上の改善)し、20 $\mu$ g/kg/dayの増量でさらに1例奏効した<sup>2,3)</sup>。さらに第II相試験では、中等症の25例にサルグラモスチム皮下注射(5～18 $\mu$ g/kg/day)を行い、6～12ヵ月投与で48%の奏効率がみられた。8割以上の治療例で注射部位の発赤などがみられた<sup>4)</sup>。

##### 2) 吸入治療

2006年の米国の12例(6例で抗GM-CSF抗体陽性確認)の後方視研究<sup>5)</sup>や、2010年の本邦の35例(全例抗GM-CSF抗体陽性)での第II相試験<sup>6)</sup>の結果から、吸入治療は皮下注射より総用量が少なく、奏効率が高い可能性が示唆された。rh GM-CSF吸入治療のランダム化二重盲検比較試験は、本邦の12施設での医師主導治験PAGE試験<sup>7)</sup>と、18ヵ国30施設でモルグラモスチムを使う企業治験IMPALA試験<sup>8)</sup>が2016年より行われ、PAGE試験の結果は2019年に論文報告された。PaO<sub>2</sub>が70 mmHg未満(有症状の患者75 mmHg未満)50 mmHg以上のAPAP患者64例を2群(サルグラモスチム125 $\mu$ gまたはプラセボ)の1日2回7日間の吸

入を隔週で24週間行った。軽症～中等症のAPAP患者でのrh GM-CSFの吸入使用は、プラセボ使用に比べて、25週目のAaDO<sub>2</sub>について有意にいい結果をもたらした<sup>7)</sup>。副次評価項目のCT値や血清マーカーでも有意差がみられた。QOLについては、呼吸困難感の修正MRC息切れスケール(modified medical research council dyspnea scale ; mMRC)で改善がみられたが、COPDアセスメントテスト(COPD assessment test ; CAT)スコアでは有意差はみられなかった。以上の結果をもとに薬事承認申請の準備が進められている。

IMPALA試験の結果は、2020年に論文発表された<sup>8)</sup>。138例のAPAP患者は3群(モルグラモスチム300 μg/day連日46例、300 μg/day-プラセボ隔週交代45例、プラセボ連日47例)で24週の治療を受けた。主要評価項目のAaDO<sub>2</sub>の改善は、酸素投与中の4例の欠測値補完を行い、連日投与群とプラセボ群の間で有意差がみられた(-12.8 mmHg vs. -6.6 mmHg, p=0.03)。さらに連日投与群とプラセボ群の間で、QOLの指標であるSt. George's respiratory questionnaire (SGRQ)ポイント(平均12.4 vs. 5.1, p=0.01)とDLCOの改善(12.0% vs. 4.2%, 95% CI : 2.3 ~ 13.3)で有意差があった。

また、中国の2施設共同ランダム化非盲検比較試験の結果が2020年に発表され、DSS 1～3のAPAP患者でrh GM-CSF吸入(150 μg 1日2回隔週3ヵ月+150 μg 1日1回隔週3ヵ月)のモルグラモスチム群19例とプラセボ群17例の間で、主要評価項目のAaDO<sub>2</sub>の変化量には有意差がなかったが、DLCO、全肺気量(total lung capacity ; TLC)およびSGRQスコアが実薬群で有意に改善したと報告された<sup>9)</sup>。

## 結論

以上のエビデンスに基づき、ガイドライン作成委員会は、APAPの治療としてrh GM-CSFの吸入治療を選択肢として提案する(推奨の強さ：やや強い、エビデンスの質：中)。

## 注釈

rh GM-CSF製剤の皮下注射によるAPAP治療は、特殊な条件下では考慮される可能性があるが、本邦では

皮下注射製剤としての薬事承認はされていない。

2021年現在、サルグラモスチムは承認に向けて準備中であり、モルグラモスチムは第Ⅲ相試験が実施されている。

なお、ガイドライン作成委員会から以下のコメントがあった。rh GM-CSF治療の現時点での適応病態を記載したほうがよいとの意見があった。つまり、PAPの診療を専門分野とする医師は、現時点では治験家族の適応の範囲内で効果と安全性が証明されているため、rh GM-CSFの吸入治療を選択肢として提案する。将来、軽症例や重症例にも有効で安全なrh GM-CSF治療法が開発される可能性はある。

## References

- 1) Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, et al. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1996 ; 335 : 1924-5.
- 2) Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 ; 163 : 524-31.
- 3) Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, et al. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 161 : 1143-8.
- 4) Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2006 ; 130 : 227-37.
- 5) Wylam ME, Ten R, Prakash UB, et al. Aerosol granulocyte-macrophage colony stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2006 ; 27 : 585-93.
- 6) 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 : 1345-54.
- 7) Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 : 923-32.
- 8) Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 : 1635-44.
- 9) Tian X, Yang Y, Chen L, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for mild-to-moderate autoimmune pulmonary alveolar proteinosis - a six month phase II randomized study with 24 months of follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 ; 15 : 174.

## CQ11

### 骨髄異形成症候群(MDS)に合併する肺胞蛋白症(PAP)治療のため同種造血幹細胞移植を行うべきですか？

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
MDSに合併するPAP治療のため同種造血幹細胞移植を行うことを提案する	やや強い	とても低い	あり (MDSに対して)

#### 投票結果

推奨の強さに影響する因子				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
いいえ	はい	いいえ	はい	1	21	4	0	5	0	0	1	28	2

#### 背景

SPAPは血液疾患を基礎疾患にもつことが多いが、そのなかでもMDSに合併するSPAP(MDS-SPAP)の報告例が多い<sup>1)</sup>。MDS-SPAPは診断後の2年生存率が約40%と著しく予後不良で、基礎疾患であるMDSの重症度リスクによらずSPAPの合併が大きな予後不良因子<sup>2)</sup>になっている。いまだ発症機序は明らかになっていないため、治療法は確立されていない。しかし、MDS-SPAPの肺胞マクロファージに骨髄腫瘍細胞と同様の染色体異常(トリソミー8)を認めた報告<sup>3)</sup>や、造血系転写因子であるGATA2の遺伝子異常症とMDS-SPAPとの関連する報告<sup>4)</sup>など、骨髄由来の腫瘍化した肺胞マクロファージの機能障害がMDS-SPAP発症に強く関連していることを示唆している。

#### エビデンスのまとめ

1994年にCordonnierらによりSPAP10例が報告されている<sup>5)</sup>。そのうち慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia; CML)2例と急性リンパ球性白

血病(acute lymphocytic leukemia; ALL)1例に骨髄移植が施行されており、基礎疾患および感染症コントロールがなされるとSPAPは軽快傾向を示した症例もみられた。それ以降、MDS-SPAPにおいて造血幹細胞移植により、移植後SPAPが軽快している本邦の報告例もみられている<sup>6-8)</sup>。2005～2018年における本邦でのMDS-SPAPの造血幹細胞移植施行例は11例であり、そのうち6例(55%)でSPAPが軽快している。そのなかの1例ではSPAPの改善時には肺胞マクロファージがすべてドナー由来に置換されていたという報告もあり、MDS-SPAPに造血幹細胞移植を行うべきであることを示唆している<sup>9)</sup>。

#### 結論

MDS-SPAPはAPAPに比べると、きわめて稀少な肺疾患である。そのため集学的研究は困難で、非ランダム化比較試験を設定することもできない。症例報告からのエビデンスになるが、基礎疾患のコントロールのためにMDSの治療として造血幹細胞移植を優先することの意義は、症例報告からでも十分に考慮できる。

したがって、ガイドライン作成委員会では、MDS-SPAP の治療のため同種造血幹細胞移植を行うことを提案する(推奨の強さ：やや強い、エビデンスの質：とても低い)。

## 注釈

造血幹細胞移植自体は、敗血症や肺炎などの感染症合併や移植片対宿主病(graft-versus-host disease ; GVHD)による死亡例もみられ、高侵襲な治療法である。SPAP を合併した血液疾患に対しての造血幹細胞移植の適応基準は定められてないため、血液疾患のSPAP に対しては血液内科医と慎重な検討の上で、できる限り移植治療を行えるよう全身状態の管理が重要となる。

## References

- 1) 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 : 465-8.
- 2) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med*. 2014 ; 14 : 37.
- 3) Moriyama M, Yano T, Furukawa T, et al. Possible Involvement of Lung Cells Harboring an Abnormal Karyotype in the Pathogenesis of Pulmonary Alveolar Proteinosis Associated with Myelodysplastic Syndrome. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 ; 12 : 1251-3.
- 4) Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014 ; 123 : 809-21.
- 5) Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, et al. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 ; 149 : 788-94.
- 6) Fukuno K, Tomonari A, Tsukada N, et al. Successful cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome resulting in resolution of pulmonary alveolar proteinosis. *Bone Marrow Transplant*. 2006 ; 38 : 581-2.
- 7) Tabata S, Shimoji S, Murase K, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome complicated by severe pulmonary alveolar proteinosis. *Int J Hematol*. 2009 ; 90 : 407-12.
- 8) Hashimoto M, Itonaga H, Nannya Y, et al. Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Treatment with Azacitidine for Myelodysplastic Syndrome. *Intern Med*. 2020 ; 59 : 1081-6.
- 9) 岡田慎理, 北脇年雄, 鈴木優太, 他. 同種骨髄移植によって骨髄異形成症候群に伴う二次性肺胞蛋白症が軽快した1例. *日内会誌*. 2020 ; 109 : 960-7.

## CQ12

### 肺胞蛋白症(PAP)にステロイドを使用すべきですか？

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの質	保険適用
PAPの治療にステロイドを使用しないことを提案する	弱い	とても低い	なし

#### 投票結果

推奨の強さに影響する要因				推奨度カテゴリー					エビデンスカテゴリー				
1	2	3	4	A	B	C	D	棄権	A	B	C	D	棄権
いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	0	8	15	5	3	0	0	0	28	3

#### 背景

1960年代にはエンピリック・セラピーとしてPAPへのステロイド薬投与に関する報告が存在するが、それ以降は治療目的での使用は効果を期待できないとされている<sup>1)</sup>。APAPにおいて、抗体の抑制という観点からステロイド薬の有効性も考えられるが、歴史的に無効であるのは明らかであり、さらには病勢を悪化させる可能性があるとする報告がある<sup>2,3)</sup>。また、肺胞マクロファージや好中球の機能低下がみられるPAPでは感染症を合併しやすく、ステロイド薬投与は易感染性を助長させる危険があり、その使用は奨められていない<sup>3,4)</sup>。

#### エビデンスのまとめ

2002年にSeymourらは、PAPがはじめて報告された1958年から2001年までの間に論文化された410症例をまとめて報告している<sup>1)</sup>。このなかで、当初はステロイド治療が試みられたが効果は認められなかったとしている。現在、ステロイド薬投与に関する前向き試験やプラセボ対照試験は、一般にステロイド薬投与は無効であるとされており、組み込むことができない。後方視的検討は小規模だが以下の報告がある。APAPにおいて、

2015年にAkasakaらは、ステロイド薬投与を受けた31例中23例(74.1%)で重症度の悪化を認め、ステロイド薬投与はAPAPの病勢悪化に関与している可能性があるとして報告している<sup>3)</sup>。さらには症例をステロイド投与量の中央値で高用量群と低用量群の2群に分けて比較検討を行い、高用量群で有意に悪化しており( $p=0.015$ )、用量依存性に有害である可能性を報告している。SPAPでは2014年にIshiiらが予後の検討をしており、31例のMDS-SPAPにおいてステロイド薬の使用は死亡リスクがハザード比3.2(95% CI: 1.09~9.38)であったことを報告している<sup>5)</sup>。CPAP/HPAPにおいては2011年のGrieseらの論文で、長期管理した症例でステロイド薬は無効であったことを報告している<sup>6)</sup>。また、これらすべての論文において、感染症合併のリスク増加の可能性についても言及されている。

#### 結論

ステロイド薬投与は、病型を問わずPAPに対して無効であるばかりではなく有害である可能性が高く、ステロイド治療を行わないことを提案する(推奨の強さ: 弱い、エビデンスの質: とても低い)。

## 注釈

ステロイド薬投与はほかのステロイド反応性の病態が併存する場合のみ検討されるべきである。どちらも数%の発症頻度といわれているが、ほかの自己免疫性疾患もしくは肺線維症を合併することがある。これらの併存疾患治療目的でのステロイド薬使用は臨床判断となる。

ほかの自己免疫性疾患に対するステロイド治療中にPAPを認めた症例において、2020年にSatoらは自験例を含めた既報の7例をステロイド薬投与期間に注目してまとめた。ステロイド薬投与期間が数ヵ月から数年の症例ではステロイド薬減量でPAPの改善を認め、投与期間が数年から10年以上に及ぶ症例ではステロイド薬の減量のみでは改善せず、WLLまで要していたことを見出した<sup>7)</sup>。このことから投与されているステロイド薬は早期にできる限り減量すべきである。

## References

- 1) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis : progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 166 : 215-35.
- 2) Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 ; 5 : 16.
- 3) Akasaka K, Tanaka T, Kitamura N, et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2015 ; 15 : 88.
- 4) Punatar AD, Kusne S, Blair JE, et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Infect.* 2012 ; 65 : 173-9.
- 5) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis : a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 2014 ; 14 : 37.
- 6) Griese M, Ripper J, Sibbersen A, et al. Long-term follow-up and treatment of congenital alveolar proteinosis. *BMC Pediatr.* 2011 ; 11 : 72.
- 7) Sato S, Akasaka K, Ohta H, et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis developed during immunosuppressive treatment in polymyositis with interstitial lung disease : a case report. *BMC Pulm Med.* 2020 ; 20 : 84.





## 第Ⅱ章

# PAP診療マニュアル 総論



## 肺胞蛋白症(PAP)病態カラーイラスト

肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis ; PAP)は、肺胞および呼吸細気管支腔内に過剰なサーファクタントが貯留し、呼吸不全が進行する稀少疾患であるが、病因により、①自己免疫性肺胞蛋白症(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis ; APAP)、②続発性肺胞蛋白症(secondary pulmonary alveolar proteinosis ; SPAP)、③先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(congenital pulmonary alveolar proteinosis/hereditary pulmonary alveolar proteinosis ; CPAP/HPAP)に分類される。このうち、APAPが92%を占めるので、「PAP病態カラーイラスト」としては、APAPに焦点を当て解説する。

PAPと命名されているが、貯留しているのは主として脂質であり、ほかにはサーファクタント蛋白など、肺

胞Ⅱ型上皮由来の蛋白質や、血漿から漏出してくる小分子の蛋白質および pinocytosis で腔内に移動してくるIgG などがある。分泌型IgAは存在しているが、IgMは検出されない。

最近、Cincinnati Childrens Research Foundation の Trapnell らは、APAP患者の気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid ; BALF)の組成から、リン脂質に対するコレステロールの比率が上昇していることを見出した<sup>1)</sup>。つまり、貯留している脂質の組成が正常なサーファクタントの組成とは異なる。図1-Aに示すように、正常な肺胞においては、Ⅱ型肺胞上皮で産生されるサーファクタント蛋白とリン脂質の複合体はラメラ体として肺胞内に分泌され、肺胞上皮で格子状のチェブラーミエリンとなって界面活性を示す。健常な肺

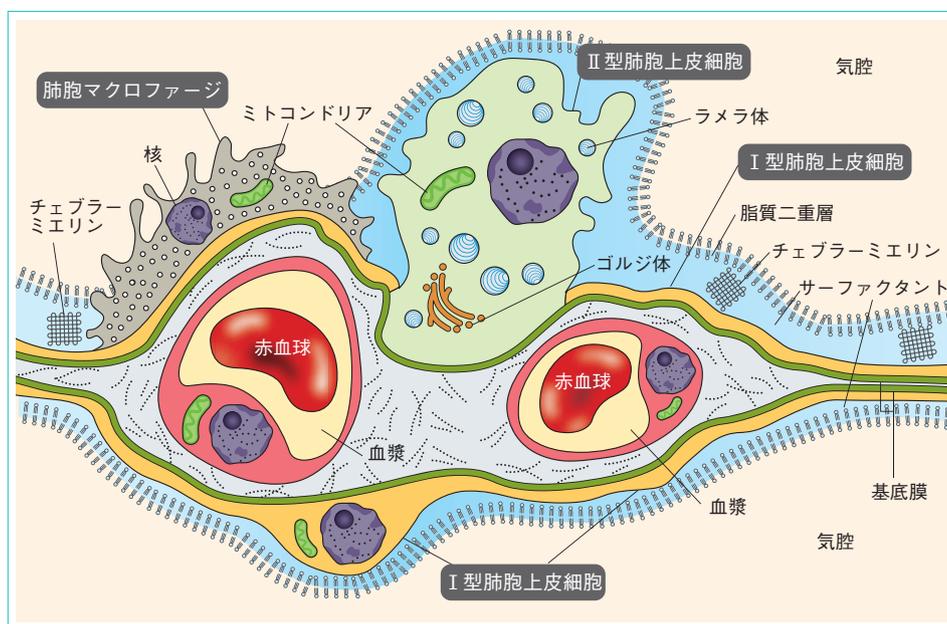


図1-A 健常肺

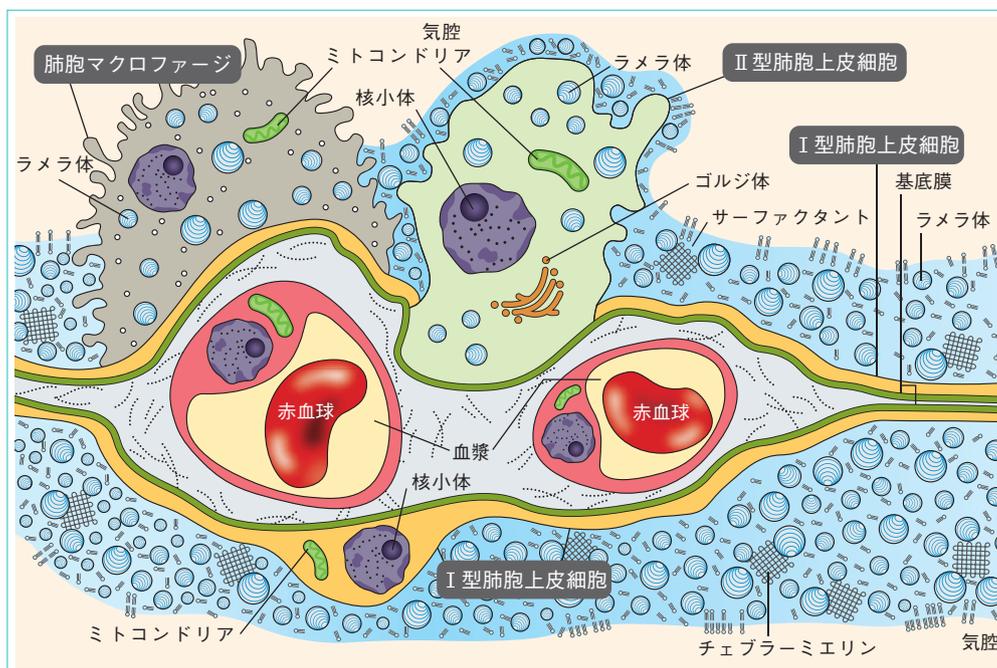


図1-B APAPの肺

胞マクロファージは、定期的にチェブラーミエリンを吸収分解していると考えられる。

APAPの肺胞(図1-B)では、チェブラーミエリン構造を取らず、多くはラメラ体のまま過剰なサーファクタントのなかに貯留する。ラメラ体は大型化した泡沫状マクロファージ(foamy macrophage)のなかにも多数みられる。肺胞マクロファージは、やがて崩壊し、肺胞腔内に貪食したラメラ体からなる無構造物となる。

APAPの原因は、1999年に北村、中田らにより提唱された抗GM-CSF抗体である<sup>2)</sup>。その後、坂上、Trapnellらが、カニクイザルに患者由来精製抗GM-CSF抗体を投与することにより、PAPを発症させることに成功し、病因として確定した<sup>3)</sup>。

図2-Aに示すように、健常の肺では主としてII型上皮が腔内に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF)を放出するが、GM-CSFは肺胞マクロファージの表面にあるGM-CSF受容体に結合し、シグナル伝達によりSTAT5リン酸化が起こり、肺胞マクロファ

ージが終末分化し、成熟マクロファージとなる。成熟マクロファージは、サーファクタント成分を吸収し、分解する。

一方、図2-Bに示すように、APAPの肺においては、肺を覆うサーファクタント中に抗GM-CSF抗体(主としてIgG型)が高濃度存在し、サーファクタント中のGM-CSFを中和してしまう。肺胞マクロファージの終末分化は断たれ、未分化のままサーファクタントを吸収するため、胞体内にラメラ体は蓄積し、泡沫状マクロファージとなる。

## References

- 1) Sallèse A, Suzuki T, McCarthy C, et al. Targeting cholesterol homeostasis in lung diseases. *Sci Rep.* 2017; 7: 10211.
- 2) 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.
- 3) Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, et al. Human GM-CSF autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2679-81.

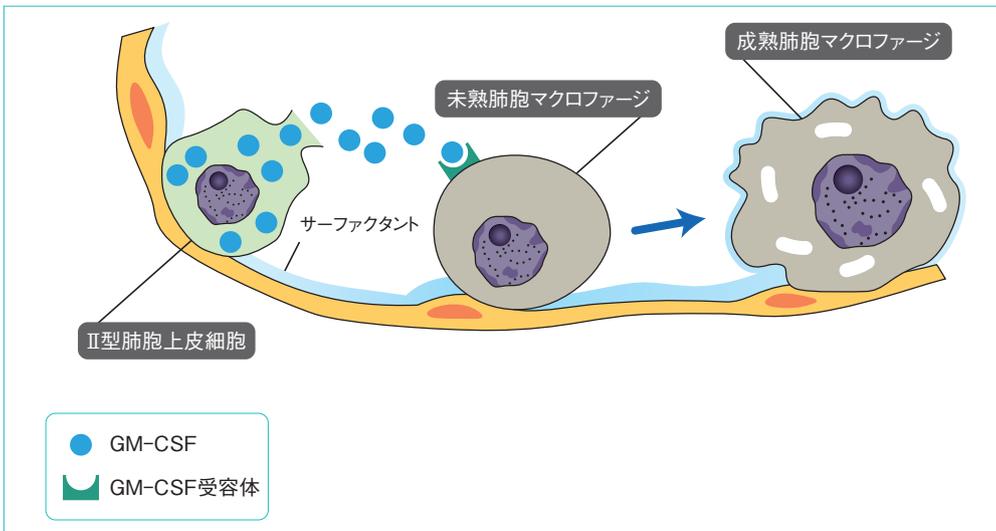


図2-A 健常者における肺胞マクロファージの終末分化

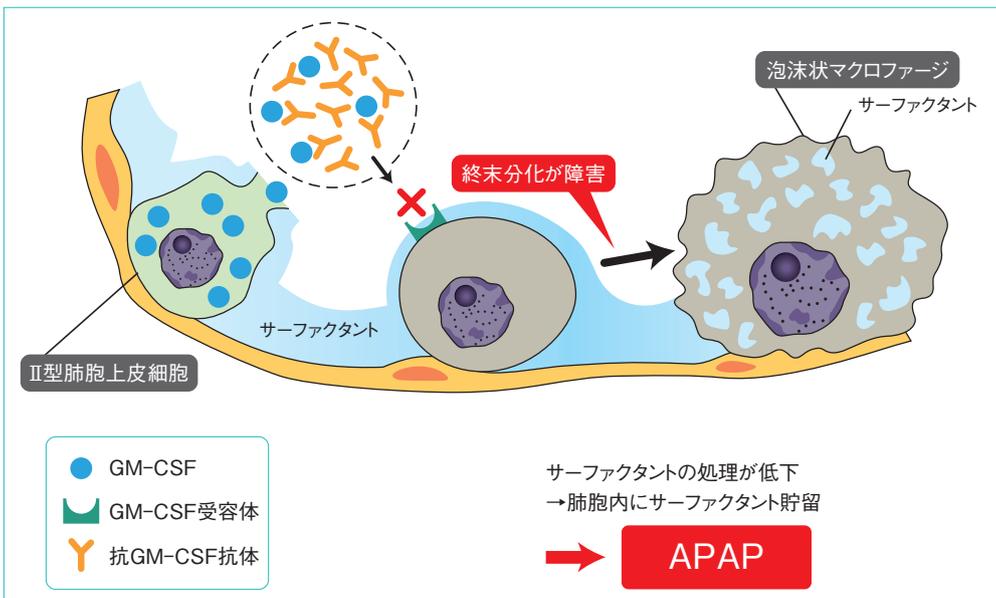


図2-B APAP の肺胞

## 総論

## 疾患概要、肺胞蛋白症(PAP)の定義、分類

## 疾患概要

PAPは1958年にRosenらにより記載され、本邦では1960年に岡らによって紹介された稀少肺疾患である。サーファクタントの生成または分解過程障害により、肺胞腔内を主として末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留をきたす疾患の総称<sup>付記</sup>である。PAPはAPAP、SPAP、CPAP/HPAP(CPAP〔HPAPを含む〕とも記載)、未分類肺胞蛋白症(unclassified pulmonary alveolar proteinosis; UPAP)に分類される。このうち、APAPとCPAP/HPAPは2015年7月1日から厚生労働省による指定難病に、CPAP(遺伝子異常が原因の間質性肺疾患(interstitial lung disease; ILD)を含む)は同じく厚生労働省による小児慢性特定疾病に指定されている。

## 定義

PAPはサーファクタントの生成または分解過程障害により、肺胞腔内を主として末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留をきたす疾患の総称である<sup>付記</sup>。通常両側性である。

## 分類

PAPは表の通りAPAP、SPAP、CPAP/HPAP、UPAPと分類する。成人のPAPの90～95%をAPAPが占め、SPAPとCPAP/HPAPは数%である。

## 付記

Trapnellらは、最近総称としてPAP症候群(pulmonary alveolar proteinosis syndrome)と呼ぶことがある<sup>1)</sup>。ガイドライン作成委員会ではPAP症候群は

表 PAPの分類<sup>注</sup>

PAP分類	説明	抗GM-CSF抗体(血清)
APAP	抗GM-CSF抗体が増加するPAP	基準値から増加*
SPAP	血液疾患などに続発したPAPで、抗GM-CSF抗体が正常(カットオフ未満、陰性)のPAP	基準値内(カットオフ未満、正常)*
CPAP/HPAP	先天的あるいは遺伝的(遺伝子同定)に発症したPAPで、抗GM-CSF抗体が正常(カットオフ未満、陰性)のPAP	基準値内(カットオフ未満、正常)*
UPAP	抗GM-CSF抗体陰性のPAPであるがAPAP、SPAP、CPAP/HPAPとも分類できないPAP	基準値内(カットオフ未満、正常)*

\*: 健常者、ほかのILD患者でも血清抗GM-CSF抗体が微量検出されることがあり、陰性、陽性の表現よりも正常、増加との表現を用いる。抗GM-CSF抗体の基準値は、APAPと健常コントロールのカットオフ値未満を用いる。これまでは陽性、陰性と判定表現してきたが、基準値以上に増加する場合(増加)、基準値未満(正常)と記載する。ただし、カットオフ値前後の場合、再検討などを行い、総合的に慎重に判定することが望ましい。

注: 抗GM-CSF抗体測定は最近まで特定の研究施設でしか測定できなかった。そのため抗GM-CSF抗体の測定ができない場合、かつ原因不明の場合、特発性PAPと呼び、PAPの分類に加えていた。しかしながら現在、検査会社で研究用として外注検査が可能となり(保険適用なし)、ガイドライン作成委員会では、PAPの診断に抗GM-CSF抗体測定を必須とし、特発性PAPの名称は可能な限り用いないこととした。

一般的ではないことから、付記での紹介に留める。なお、CPAP、HPAP（一般的に遺伝子が同定された場合）、CPAP（HPAPを含む）の呼称は同義語的に用いられている。ガイドライン作成委員会ではあわせて「先天性 PAP あるいは遺伝性 PAP」として「CPAP/HPAP」

と記載することとした。

#### Reference

- 1) Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Nat Rev Dis Primers. 2019 ; 5 : 16.

## 総論

## 肺胞蛋白症(PAP)の疫学

## はじめに

抗 GM-CSF 抗体の関連が明らかになる前の PAP の疫学的調査としては、イスラエルでの研究が知られている<sup>1,2)</sup>。

## APAP

APAP は PAP のなかで最も研究されているサブグループであり、全症例の約 90% を占め、ほかの自己免疫疾患と関連していることはまれである。本邦における 1999 年から 2006 年間の 223 症例が報告された調査では、発症率は 100 万人あたり 0.24 人、罹患率は 100 万人あたり 2.04 人であった<sup>3)</sup>。特定地域で発症の偏りはなかった。同調査において、新潟県における発症率、罹患率は 100 万人あたりそれぞれ 0.49 人、6.2 人であった。2006 年から 2016 年にかけて APAP の診断に抗 GM-CSF 抗体の測定が普及するにつれ、測定検体数は年間 80 ~ 100 例に増加した。その結果、2016 年末には累積 872 例に達した。前述の罹患率や有病率は、長期にわたって診断がなされない症例を過小評価していると推測された。そのため、2006 年から 2016 年にかけて新潟県において再調査を行ったところ、発症率、罹患率は 100 万人あたりそれぞれ 1.65 人、26.6 人と推定された<sup>4)</sup>。これと同様に、全国調査の発症率、罹患率は実際より低く評価されている可能性が示唆された。診断時の年齢中央値は 51 歳で、男女比は 2.1 : 1.0 であった。一方、2018 年の米国の大規模研究データによれば、すべての PAP について男性患者よりも女性患者のほうが多く、男性に対して女性は 1.17 倍と報告された<sup>5)</sup>。新潟県の調査における患者の約半数(56%)が喫煙者であり、男性患者の 85% が喫煙者であることから、この性比を説明できるかもしれない。実際、非喫煙者の患者では性比は 1 : 1 である。

## SPAP

SPAP は、血液疾患、特に骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes ; MDS) との関連がよく知られている。31 例の研究では、SPAP の診断時年齢の中央値は男性 53 歳、女性 58 歳であり、その男女比は 1.14 : 1.0 であった<sup>6)</sup>。

## CPAP/HPAP

CD116 としても知られている GM-CSF 受容体サブユニット- $\alpha$  をコードする *CSF2RA* 遺伝子の変異、または GM-CSF/IL-3/IL-5 受容体共通  $\beta$  サブユニットもしくは CD131 としても知られているサイトカイン受容体共通サブユニット- $\beta$  をコードする *CSF2RB* 遺伝子の変異により引き起こされる PAP が知られている。前者は 8 例のケースシリーズの報告がある。5 歳と 8 歳の 2 人の患者は無症状であり、発症年齢の中央値は  $4.8 \pm 1.6$  歳であった。さらに、成人で発症した患者も報告されている<sup>7)</sup>。

乳児、小児、青年および成人において、正常な界面活性物質産生に重要な、*SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3*、*NKX2.1* などの遺伝子の突然変異に関連して発症する PAP がみられる。界面活性物質産生障害の発生率は、米国およびデンマークのデータでは、*ABCA3* 欠損症では年間 3,000 人に 1 人、*SP-B* 欠損症では年間 170 万人に 1 人の割合で発生すると推定されている<sup>8)</sup>。CPAP/HPAP の有病率はきわめて低く、PAP 全症例の 5% 未満であることから、研究におけるサンプルサイズは非常に小さくなる。

## References

- 1) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.*

- 2002 ; 166 : 215-35.
- 2) Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel : ethnic clustering. *Isr Med Assoc J.* 1999 ; 1 : 75-8.
  - 3) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al ; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 177 : 752-62.
  - 4) Kitamura N, Ohkouchi S, Tazawa R, et al. Incidence of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis estimated using Poisson distribution. *ERJ Open Res.* 2019 ; 5 : 00190-2018.
  - 5) Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 ; 5 : 16.
  - 6) 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 : 465-8.
  - 7) Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 182 : 1292-304.
  - 8) Griese M. Chronic interstitial lung disease in children. *Eur Respir Rev.* 2018 ; 27 : 170100.

## 総論

肺胞蛋白症(PAP)の診断基準と  
診断アルゴリズム

## PAPの診断

びまん性肺疾患でPAPを疑う場合、PAPの診断基準(表)に従い高分解能CT(high-resolution computed tomography; HRCT)にてPAPを支持する画像所見に加え、BALF所見あるいは病理組織所見でPAPの病理

細胞学的所見からPAPの診断を行う。その後、血清抗GM-CSF抗体が基準値以上(増加)であれば、APAP、基準値未満(正常)の場合、SPAP、CPAP/HPAP、UPAPについて、診断アルゴリズムに従い診断する。

表 PAPの診断基準

PAPの診断基準
PAPの診断は、原則、以下の2項目を満たすこと。
1. 画像所見：胸部CT(原則、高分解能CT:HRCT)で、PAPを支持する画像所見を有する <sup>注1)</sup> 。 2. 病理・細胞学的所見：以下のaまたはbを満たす。 a. BALFで白濁の外観(米のとぎ汁様、ミルク様)を呈し、放置すると沈殿する。光学顕微鏡でPAPのBAL所見がみられる <sup>注2)</sup> 。 b. 病理組織(TBLB、SLB、剖検)でPAPの病理所見がみられる <sup>注3,4)</sup> 。

注1) HRCTによる「画像基準」と「PAPを支持する画像所見」(詳細は「第II章 肺胞蛋白症(PAP)画像所見」:p.56参照)、APAPの「画像基準」は以下の通り。

主要所見として、①GGO、②小葉内網状影および小葉間隔壁肥厚像、③crazy-paving pattern、④コンソリデーションであり、その分布は①両側性、②地図状分布(辺縁が鮮明)、③subpleural sparingである。

また、線維化所見として、①牽引性気管支拡張像、②嚢胞、③蜂巣肺をまれに認めることがある。

SPAPではGGOはほぼ全例でみられるが、crazy-paving pattern、地図状分布、subpleural sparingの頻度は低い。CPAP/HPAPでもcrazy-paving pattern、コンソリデーションが認められる。

「PAPを支持する画像所見」は、以上の所見のうち、以下の(1)および(2)(2012年の指針ではほぼ確実例)、あるいは(1)のみ(2012年の指針で疑い例)とする。

(1)両側性のcrazy-paving patternを認める(GGO主体であることもある)。

(2)地図状分布、subpleural sparing(胸膜直下に陰影を認めない)を呈することがある。

Crazy-paving patternはほかの疾患で認められるため、鑑別が必要である。

注2) PAPのBALF光学的顕微鏡所見(詳細は「第II章 気管支肺胞洗浄液(BALF)検査所見」:p.64参照)

- ・ギムザ染色、パス染色、パバニコロー染色(ライトグリーンに染色)で、背景に多数の細顆粒状の無構造物質(光学顕微鏡で観察可能である0.2 $\mu$ m大程度)の沈着。
- ・さらに大きな(数十 $\mu$ m程度)大のパス、ライトグリーンに濃染される、無構造顆粒状物質を認める。
- ・マクロファージ(細胞径40~50 $\mu$ m)の細胞境界が不明瞭となり、細胞外の細顆粒状物質に移行する像が認められる。
- ・泡沫状マクロファージ(foamy macrophage)を認める。
- ・BALのリンパ球比率の増加。

注3) PAPの病理所見(詳細は「第II章 肺胞蛋白症(PAP)の病理組織検査」:p.71参照)

(1) PAPの基本的な所見：左右肺にびまん性に肺病変をきたした症例で、

- 末梢気腔内に0.2 $\mu$ m大の弱好酸性細顆粒状物質が充満する。細顆粒状物質に数十 $\mu$ m大の好酸性物質が混在する。数 $\mu$ m大のlipid cleftsが混在する(ヘマトキシリン・エオジン染色)。
- 末梢気腔内の細顆粒状物質はパス染色で陽性所見を示す。
- 末梢気腔内の細顆粒状物質は免疫染色でsurfactant apoprotein(SP-A)に陽性所見を示す。

(2) PAP に伴うことがある所見

- a. 末梢気腔内に大型泡沫細胞が集積する。細胞質の崩壊過程を示す泡沫細胞を含む。
- b. 肺泡領域の間質にリンパ球系細胞浸潤をみる。多くは軽度まで。
- c. 間質性肺線維化病変が存在することがある。まれに肺線維化病変が著明な症例がある。

(3) PAP の肺病変自体では陰性の所見(他疾患と鑑別すべき所見あるいは PAP 以外の肺疾患の合併を考慮すべき所見)

- a. 腫瘍性病変
- b. 肉芽腫性病変
- c. 好中球あるいは好酸球の浸潤
- d. 壊死病変
- e. 肺胞壁のうっ血
- f. フィブリン析出
- g. 炭粉沈着と偏光性物質の沈着

注 4) PAP の診断は BAL、TBLB で十分である。PAP あるいは PAP にほかのILDの合併が疑われる場合、ほかの方法で診断できない場合に SLB が推奨される。PAP の診断にクライオ肺生検を行わないことが提案されたが、エビデンスレベルは低い。

## PAP 診断アルゴリズム

PAP の診断基準で PAP と診断した後、PAP の分類は、 の PAP 診断アルゴリズムに従い、APAP、SPAP、CPAP/HPAP、UPAP に分類する。APAP の診断には定義上、血清中の抗 GM-CSF 抗体が基準値のカットオフ値以上に増加(陽性)していることを確認することが必要である。基準値のカットオフ値未満の場合は SPAP、CPAP/HPAP、UPAP のなかで鑑別を行う。なお、遺伝子異常が判明している場合 HPAP と呼び、CPAP に含めて記載する。厚生労働省の指定難病は、APAP および CPAP/HPAP である。

最近まで、抗 GM-CSF 抗体の測定は一部の研究施設でのみ測定可能であり、保険適用もなかったことから、抗 GM-CSF 抗体の測定を行うことができない場合、原因不明と考えられる PAP について、「特発性 PAP (IPAP)」の診断名を残して指定難病での記載を可能としていた。2020 年から検査会社での外注測定が可能となり、国内での測定は容易になった。IPAP の診断名は現在国際的に用いられることのない歴史的病名である。

遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(recombinant human GM-CSF ; rh GM-CSF)吸入療法を行う場合、抗 GM-CSF 抗体の測定による APAP の診断は必須であることから、ガイドライン作成委員会では PAP の診断に抗 GM-CSF 抗体の測定を必須とし、特発性 PAP の病名は削除した。ただし、2022 年時点で

抗 GM-CSF 抗体の測定は保険適用がない。保険適用と指定難病の認定基準が改定されるまでは時間が必要と思われるが、IPAP の診断名が認定基準で残ることが予想される。指定難病の認定基準改訂は急務である。

近年、Trapnell らは典型的 HRCT 像と抗 GM-CSF 抗体が基準値以上(増加)の場合、病理・細胞所見がなくても APAP の診断は可能としているが<sup>1)</sup>、まれに明らかな APAP を合併しないほかのILDでも抗 GM-CSF 抗体が基準値以上(陽性)を示す報告があるため(偽陽性あるいは PAP の診断基準を満たさない早期例とも考えられる)、ガイドライン作成委員会では、APAP の診断には BALF 所見あるいは病理所見と抗 GM-CSF 抗体基準値以上(増加)を必須とした<sup>2,3)</sup>。

## References

- 1) Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 ; 5 : 16.
- 2) Nakata K, Sugi T, Kuroda K, et al. Validation of a new serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody testing kit. *ERJ Open Res*. 2020 ; 6 : 00259-2019.
- 3) Katayama K, Hirose M, Arai T, et al. Clinical significance of serum anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 ; 15 : 272.

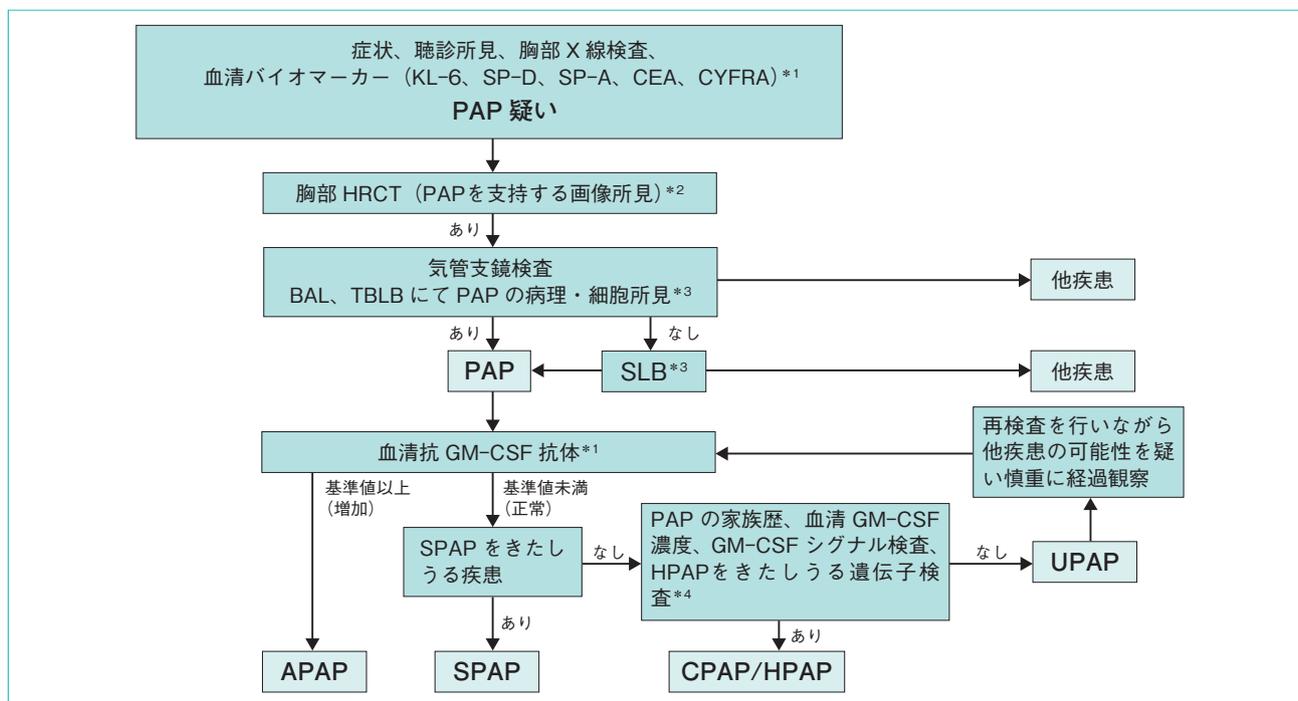


図 PAP 診断アルゴリズム

- \* 1 : KL-6、SP-D、SP-A は IP 疑いの場合は保険で測定が可能である。CEA、CYFRA は保険適用外である。
- \* 2 : 血清抗 GM-CSF 抗体測定は研究用として外注検査が可能であるが、保険適用外である。PAP を疑った段階で血清抗 GM-CSF 抗体を早期に測定することは可能である。基準値以上(増加)(これまで陽性と表現)であっても、APAP の確定診断には気管支鏡検査などによる細胞組織検査は必要である。
- \* 3 : PAP の診断は BAL、TBLB で十分である。PAP あるいは PAP にほかのILDの合併が疑われる場合、ほかの方法で診断できない場合に SLB が推奨される。PAP の診断にクライオ肺生検を行わないことが提案されたが、エビデンスレベルは低い(CQ5 ; TBLB [p.13]、CQ6 ; TBLC [p.15]、CQ7 ; SLB [p.18] 参照のこと)。
- \* 4 : 血清 GM-CSF 濃度、GM-CSF シグナル検査、HPAP をきたしうる遺伝子検査は研究レベルであり、保険適用外である。

# 肺胞蛋白症(PAP)の重症度分類、管理重症度分類と悪化、軽快、自然軽快の定義

## PAPの重症度分類

『肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針』(2012年)で報告された、症状と動脈血酸素分圧(partial pressure of arterial oxygen; PaO<sub>2</sub>) (室内気下、安静臥位)の組み合わせによるPAPの疾患重症度スコア(disease severity score; DSS)を表に示す<sup>1)</sup>。%肺拡散能(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide % predicted; % DLCO)、KL-6などの血清バイオマーカーとも相関し検証されているPaO<sub>2</sub>を経皮的酸素飽和度(saturation of percutaneous oxygen; SpO<sub>2</sub>)で代用する場合もある。PAPの各種疫学調査、各種臨床試験で内外で用いられている<sup>2)</sup>。

ガイドライン作成委員会では、このDSSを引き続き踏襲する。

## PAPの管理重症度分類：難病認定基準

厚生労働省の指定難病では上記DSSに加えて、PAPの難治化要因として、1)明らかな肺線維症の合併、2)反復、継続する感染症合併、3)CPAP/HPAPの場合、4)6分間歩行試験でSpO<sub>2</sub> 90%未満を認める場合、DSSに

表 PAPのDSS

DSS	症状	PaO <sub>2</sub>
1	なし	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr
2	あり	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr
3	不問	70 Torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 60 Torr
4	不問	60 Torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 50 Torr
5	不問	50 Torr > PaO <sub>2</sub>

DSS : disease severity score (疾患重症度スコア)

症状は労作時呼吸困難、咳、痰など。PaO<sub>2</sub>は室内気下、安静臥位で測定する。

(文献1、2より引用)

1度加えて管理区分重症度とし、I～VIで表記し、管理区分重症度の後に括弧を附記し、詳細を記入する。

例：管理区分重症度：Ⅲ(肺線維症合併)<sup>2)</sup>

## 悪化、不変、軽快、自然軽快の定義

2008年に報告された、本邦のAPAPの疫学調査では、PaO<sub>2</sub>(あるいはSpO<sub>2</sub>)を症状と組み合わせでカテゴリー化したDSSの変化(スコア1以上の変化)で評価した<sup>3)</sup>。DSSを用いた定義は簡易であり、多くの患者の評価に適していた。一方、これまでに実施された多くの臨床試験では有効性の主要評価項目として、肺胞気動脈血酸素分圧較差(alveolar-arterial oxygen pressure difference; AaDO<sub>2</sub>)のベースラインからの絶対的变化値を採用した。2010年に報告されたrh GM-CSF吸入療法では、12週間の無治療観察期間にAaDO<sub>2</sub>が10 Torr以上低下した場合を自然軽快あるいは自然寛解と定義して、臨床試験から除外した<sup>4)</sup>。AaDO<sub>2</sub>の臨床的に意味のある変化(minimally clinically important difference; MCID)は10 Torrとされており、AaDO<sub>2</sub>を用いた有効性の評価(悪化、不変、軽快)は一般的に10 Torrを越える変化で定義する。ただ、動脈血液ガス検査は侵襲的であり、かつ結果が不安定で、体位、十分な安静時間を厳密に規定する必要がある。また、有効性の評価に肺拡散能(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; DLCO)(ヘモグロビン補正後)を用いる場合もある。その他、St. George's respiratory questionnaire (SGRQ)などのQOLの変化、半定量、量化された胸部CTの変化、血清バイオマーカーの変化で評価される場合もあるが、AaDO<sub>2</sub>や%DLCOの生理機能の変化(MCID)を用いる定義が一般的である<sup>5,6)</sup>。

## References

- 1) 井上義一, 中田 光(監). 肺胞蛋白症の診断, 治療, 管理の指針. 2012.
- 2) 難病情報センター. 肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性)(指定難病 229) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4775> (閲覧: 2022-02-08)
- 3) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 752-62.
- 4) 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: 1345-54.
- 5) Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2019; 381: 923-32.
- 6) Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al; IMPALA Trial Investigators. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1635-44.

# 肺胞蛋白症 (PAP) の治療アルゴリズム

## PAP の治療アルゴリズム

### 1) APAP の治療

APAP の治療は、対症療法 (去痰剤、鎮咳剤)、洗浄療法 (全肺洗浄 [法] [whole lung lavage ; WLL]、区域洗浄)、試験的治療 (rh GM-CSF 吸入療法ほか、2022 年時点で保険適用なし)、呼吸不全の治療 (長期酸素療法) を行うが、図に示す DSS に応じた治療アルゴリズムを参考にする。

つまり、DSS 1 ( $\text{PaO}_2 \geq 70$  Torr、無症状) では慎重な経過観察、DSS 2 ( $\text{PaO}_2 \geq 70$  Torr、有症状) では経過観察あるいは対症療法 (去痰剤、鎮咳剤)、DSS 3 ( $70 \text{ Torr} > \text{PaO}_2 \geq 60$  Torr) では対症療法、洗浄療法、試験的治療、長期酸素療法、DSS 4 ( $60 \text{ Torr} > \text{PaO}_2 \geq 50$  Torr) では対症療法、洗浄療法、試験的治療、長期酸素療法、DSS 5 ( $50 \text{ Torr} > \text{PaO}_2$ ) では洗浄療法、試験的治療 (rh GM-CSF 吸入療法)、長期酸素療法を行う。洗浄療法は基本的に WLL (全身麻酔下) が行われるが、気管支鏡を用いた区域洗浄も行われる。rh GM-CSF 吸入としてサルグラモスチム、モルグラモスチムの 2 種類の薬剤が用いられている (2022 年時点で未承認)。また、APAP の 20 ~ 30% の患者は自然軽快あるいは自然寛解すること

から、可能であれば 2 ~ 3 ヶ月経過観察を行う<sup>1)</sup>。また、感染症 (アスペルギルス症、ノカルジア症、非結核性抗酸菌症、結核など)、ほかの ILD などの合併症に対する対策も必要である。わずかであるが肺移植の報告もある。

### 2) SPAP の治療

SPAP は基礎疾患の治療 (MDS に対する同種造血幹細胞移植)、洗浄療法を行う。WLL も行われるが、長期予後の改善はみられていない。

### 3) CPAP/HPAP の治療

対症療法として全身状態の管理、酸素投与、人工換気が行われる。WLL 治療の有効性が報告されているが、その効果には幅がある。

### 4) UPAP の治療

必要に応じて対症療法、WLL が実施される。

## Reference

- 1) 井上義一, 中田 光 (監). 肺胞蛋白症の診断, 治療, 管理の指針. 2012. p.12.

DSS	1	2	3	4	5
症状	なし	あり	問わず		
$\text{PaO}_2$ (Torr)	$\text{PaO}_2 \geq 70$		$70 > \text{PaO}_2 \geq 60$	$60 > \text{PaO}_2 \geq 50$	$50 > \text{PaO}_2$
治療	慎重な経過観察	対症療法 (去痰剤、 鎮咳剤)	区域洗浄 WLL 試験的治療 (GM-CSF など) 対症療法 長期酸素療法		

図 DSS に応じた APAP の治療

注:  $\text{PaO}_2$  は室内気下、安静臥位で測定する。

## 総論

## 症状、理学所見：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)、先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP)

本邦の APAP は無症状が 31.4%、有症状では呼吸困難のみの症例が 39%と最も多く、次いで呼吸困難と咳嗽の症例が 10.8%、咳嗽のみが 9.9%と報告されている(図)<sup>1)</sup>。胸部画像の陰影が派手な割りに呼吸困難などの症状が軽度であることが多い。ドイツ<sup>2)</sup>、イタリア<sup>3)</sup>の報告では、それぞれ呼吸困難 94%、67%、咳嗽 66%、31%であった。ほかの症状として、ドイツの報告では倦怠感 49%、体重減少 43%と報告されている<sup>2)</sup>。

MDS を伴う SPAP (MDS-SPAP) では無症状が 16%、有症状では発熱が最も多く 45%、次いで労作時呼吸困難 42%、咳嗽 42%であった<sup>4)</sup>。CPAP/HPAP では重篤な場合が多い。理学所見は乏しいことが多いが、捻髪音やばち指、チアノーゼを認めることもある。

## References

- 1) 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.
- 2) Bonella F, Bauer PC, Griese M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med.* 2011 ; 105 : 1908-16.
- 3) Campo I, Mariani F, Rodi G, et al. Assessment and management of pulmonary alveolar proteinosis in a reference center. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 ; 8 : 40.
- 4) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 2014 ; 14 : 37.

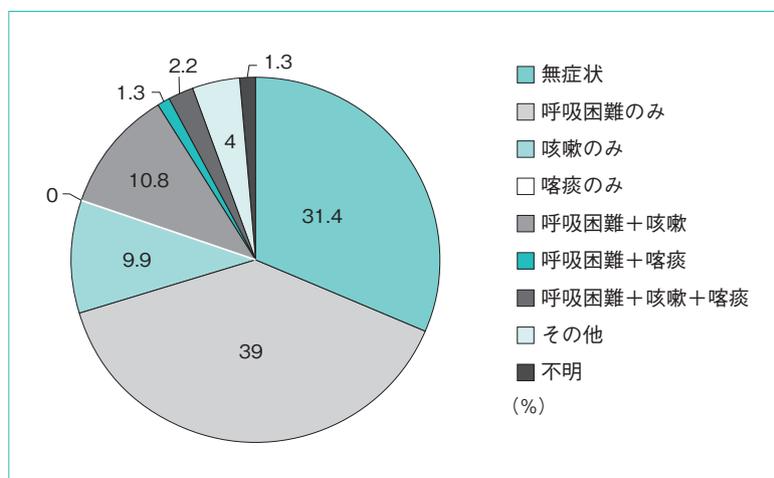


図 APAP の症状

(文献 1 より作成)

## 血液検査 1 (LDH、KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA) : 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、 続発性肺胞蛋白症 (SPAP)、先天性肺胞蛋白症 / 遺伝性肺胞蛋白症 (CPAP/HPAP)

PAP の患者の血清中では、さまざまな物質が病状の推移とともに変動することが報告されている。特に、ILD マーカー (LDH、KL-6、SP-D、SP-A) および腫瘍マーカー (CEA、CYFRA) について多く検討されており、PAP の鑑別診断と病状評価のマーカーとして使用されている。その報告のほとんどは、APAP あるいは抗 GM-CSF 抗体の意義が明らかになる以前の特発性 PAP の症例によるものである。一方で、いずれも PAP に特異的な血清マーカーではなく、画像的にも鑑別を要するILDや肺がんなどでも上昇を示す点には注意を要する。よって、PAP の鑑別診断ならびに病状評価は、血清マーカーの結果のみならず、ほかの臨床所見や検査所見とあわせて総合的に検討することが重要である。

### LDH

血清 LDH が PAP で上昇し、病勢と相関することは古くから報告されている<sup>1)</sup>。ただし、ほかの血清マーカーと比較して非特異的なマーカーである。

### KL-6

KL-6 は Kohno らによって肺がんに対するモノクローナル抗体の1つとして開発された<sup>2)</sup>。KL-6 は分子量 20 kDa 以上の糖蛋白であり、MUC1 ムチン (mucin ; MUC) に分類される。MUC1 は細胞膜直上で切断され可溶性成分となり、血清中で測定される。KL-6 はⅡ型肺胞上皮細胞、細気管支上皮細胞の管腔側で発現し、間質性肺炎 (interstitial pneumonia ; IP) のマーカーとして開発が進んだ。KL-6 は特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias ; IIPs)、膠原病関連 IP、過敏性肺 (臓) 炎 (hypersensitivity pneumonitis ; HP)、放射線肺炎、薬剤性肺障害、急性呼吸窮 (促) 迫症候群 (acute respiratory distress syndrome ; ARDS)、サルコイドー

シスなどのILDならびに肺がんなどの悪性腫瘍で上昇が認められるが<sup>3)</sup>、1998年にTakahashiらは、KL-6が4名のPAP患者の血清中で上昇し(平均6,119 U/mL)、ほかのILDよりも高値であることを示した<sup>4)</sup>。2014年のAraiらの報告でも、48名のAPAP患者の血清KL-6(平均7,320 U/mL)はほかのILDよりも高値で、ほかのILDを鑑別するためのカットオフは2,050 U/mLであった<sup>5)</sup>。また、APAP以外のILD症例で血清KL-6が5,000 U/mLを超える著明高値例は、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF) 64例中1例<sup>6)</sup>、特発性非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia ; NSIP) 21例中1例<sup>7)</sup>で、慢性HP 187例の血清KL-6(四分位範囲)は872 ~ 3,170 U/mLであった<sup>8)</sup>。したがって、少なくとも血清KL-6が5,000 U/mLを超えるような著明高値のILDの場合、APAPの鑑別を忘れないことが重要である<sup>9)</sup>。

2008年の本邦におけるAPAP症例の大規模コホート研究<sup>10)</sup>およびその他の報告<sup>11-16)</sup>でも、血清KL-6が疾患重症度の指標と相関することが示されている。本邦の大規模コホート研究において、最も軽症であるDSS1の群でも血清KL-6は中央値1,120 U/mL(四分位範囲739 ~ 2,480 U/mL)であり<sup>10)</sup>、軽症例でも血清KL-6が基準値 (<500 U/mL) より上昇する例がほとんどである。Bonellaらは、血清KL-6がAPAPの予後予測のマーカーであり、1,526 U/mL以上で疾患進行と、2,157 U/mL以上でWLLの反復と関連し<sup>15)</sup>、MUC1遺伝子多型は血清KL-6およびAPAPの疾患進行と関連していたと報告した<sup>17)</sup>。WLLにより血清KL-6は低下する<sup>18)</sup>。また、本邦のGM-CSF吸入薬の臨床試験において、GM-CSF吸入後に血清KL-6は低下を示した<sup>19-22)</sup>。

## 肺サーファクタント蛋白

肺サーファクタント蛋白にはSP-A、SP-B、SP-C、SP-Dが存在する。そのうち、SP-A、SP-Dは分子量が28～36 kDa、43 kDaの親水性のリポ蛋白で、II型肺胞上皮細胞、クラブ細胞で産生され、肺胞腔内へ分泌される。血清SP-A、SP-DはIPで有用性が確認されているが、1993年にKurokiらがPAP患者で血清SP-Aが上昇することを示し<sup>23)</sup>、1995年にはHondaらが血清SP-Dが上昇することを示した<sup>24)</sup>。2008年の本邦におけるAPAP症例の大規模コホート研究<sup>10)</sup>およびその他の報告<sup>11, 14, 16, 25)</sup>でも、血清SP-A、SP-DがDSSの指標と関連することが示されている。WLLにより血清SP-A、SP-Dは低下する<sup>18)</sup>。また、本邦の早期のGM-CSF吸入薬の臨床試験において、GM-CSF吸入後に血清SP-Aは低下を示したが<sup>19, 20)</sup>、その後に行われたランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)では有意な変化は認められなかった<sup>21)</sup>。

## 腫瘍マーカー(特にCEA、CYFRA)

1995年にHirakataらが6名のPAP患者の血清中の腫瘍マーカーを検討し、CEA、CYFRA、CA19-9、SLXが上昇する症例があることを報告した<sup>26)</sup>。2014年にAraiらはPAP患者の血清CEA、CYFRAがほかのILDよりも高値であることを示し、特にCYFRAがほかのILDとの鑑別能においてKL-6と匹敵していたことを報告した<sup>5)</sup>。複数の研究において、血清CEA、CYFRAがDSSの指標と関連することが示されている<sup>5, 10, 11, 13, 27, 28)</sup>。WLLの施行により血清CEA、CYFRAは減少する<sup>5, 18, 29)</sup>。本邦の早期のGM-CSF吸入薬の臨床試験において、GM-CSF吸入後に血清CEAは低下を示したが<sup>19, 20)</sup>、その後に行われたRCTでは有意な変化は認められなかった<sup>21)</sup>。Araiらの報告では、GM-CSF吸入治療奏効群で血清CYFRAは低下したことが示されている<sup>5)</sup>。

## その他

Bonellaらは、血清中のキチナーゼ様蛋白質YKL-40が健常者群に比べてAPAP患者群で上昇しており、血清YKL-40の高値(>300 ng/mL)がその後の疾患進行と関連していたことを報告している<sup>30)</sup>。

## SPAP、CPAP/HPAPにおける血清マーカー

SPAP、CPAP/HPAPにおける血清マーカーの報告は限られている。2009年のIshiiらの報告では、SPAPでも血清KL-6、SP-D、SP-A、CEAは上昇していたが、APAPとの間に有意差は認めなかった<sup>31)</sup>。しかし、SPAPにおける胸部CTのすりガラス様陰影(ground-glass opacity; GGO)の程度と血清KL-6、CEAの間に相関は認められなかった<sup>31)</sup>。また、MDSを基礎疾患とするSPAPにおいて、血清KL-6とSP-DはMDSの重症度とは関連していなかった<sup>32)</sup>。また、2010年にSuzukiらが8例のHPAP症例を報告し、血清SP-Dが上昇している症例があることを報告している<sup>33)</sup>。

## References

- 1) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 215-35.
- 2) Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, et al. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 1988; 18: 203-16.
- 3) Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig.* 2012; 50: 3-13.
- 4) Takahashi T, Munakata M, Suzuki I, et al. Serum and bronchoalveolar fluid KL-6 levels in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1294-8.
- 5) Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, et al. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology.* 2014; 19: 246-52.
- 6) Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2014; 108: 1031-9.
- 7) Ichiyasu H, Ichikado K, Yamashita A, et al. Pneumocyte biomarkers KL-6 and surfactant protein D reflect the distinct findings of high-resolution computed tomography in nonspecific interstitial pneumonia. *Respiration.* 2012; 83: 190-7.
- 8) Okamoto T, Miyazaki Y, Ogura T, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan. *Respir Investig.* 2013; 51: 191-9.
- 9) 吉澤和孝, 朝川勝明, 坂上拓郎, 他. 特発性間質性肺炎としてステロイド投与中に診断に至った自己免疫性肺胞蛋白症の1例. *日呼吸会誌.* 2018; 7: 379-83.
- 10) 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.

- 11) Inoue Y, Nakata K, Arai T, et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology*. 2006 ; 11 Suppl : S55-60.
- 12) Lin FC, Chen YC, Chang SC. Clinical importance of bronchoalveolar lavage fluid and blood cytokines, surfactant protein D, and Kerbs von Lungren 6 antigen in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Mayo Clin Proc*. 2008 ; 83 : 1344-9.
- 13) Bonella F, Bauer PC, Griese M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med*. 2011 ; 105 : 1908-16.
- 14) Nei T, Urano S, Itoh Y, et al. Light chain ( $\kappa$  /  $\lambda$ ) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol*. 2013 ; 149 : 357-64.
- 15) Bonella F, Ohshimo S, Miaotian C, et al. Serum KL-6 is a predictor of outcome in pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 ; 8 : 53.
- 16) Tokura S, Akira M, Okuma T, et al. A Semiquantitative Computed Tomographic Grading System for Evaluating Therapeutic Response in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 ; 14 : 1403-11.
- 17) Bonella F, Long X, Ohshimo S, et al. MUC1 gene polymorphisms are associated with serum KL-6 levels and pulmonary dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 ; 11 : 48.
- 18) 杉本親寿, 新井 徹, 西山明秀, 他. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 8 例の手技, 効果, 安全性の多面的評価. *日呼吸会誌*. 2011 ; 49 : 569-76.
- 19) 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 : 1345-54.
- 20) Ohashi K, Sato A, Takada T, et al. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med*. 2012 ; 106 : 284-93.
- 21) Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2019 ; 381 : 923-32.
- 22) Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2020 ; 383 : 1635-44.
- 23) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, et al. Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis*. 1993 ; 147 : 723-9.
- 24) Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 ; 152 (6 Pt 1) : 1860-6.
- 25) Seymour JF, Doyle IR, Nakata K, et al. Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis. *Thorax*. 2003 ; 58 : 252-7.
- 26) Hirakata Y, Kobayashi J, Sugama Y, et al. Elevation of tumour markers in serum and bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 1995 ; 8 : 689-96.
- 27) Fujishima T, Honda Y, Shijubo N, et al. Increased carcinoembryonic antigen concentrations in sera and bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Respiration*. 1995 ; 62 : 317-21.
- 28) Shi S, Chen L, Qiu X, et al. Valuable Serum Markers in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Dis Markers*. 2019 ; 2019 : 9709531.
- 29) Fang SC, Lu KH, Wang CY, et al. Elevated tumor markers in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chem Lab Med*. 2013 ; 51 : 1493-8.
- 30) Bonella F, Long X, He X, et al. Serum YKL-40 is a reliable biomarker for pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology*. 2017 ; 22 : 1371-8.
- 31) 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 : 1348-55.
- 32) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med*. 2014 ; 14 : 37.
- 33) Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 ; 182 : 1292-304.

## 総論

## 血液検査2 (抗 GM-CSF 抗体、特異性と基準値およびカットオフ) : 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、続発性肺胞蛋白症 (SPAP)、先天性肺胞蛋白症 / 遺伝性肺胞蛋白症 (CPAP/HPAP)

1998年に、APAPの疾患特異的に抗GM-CSF抗体が特異的に高濃度存在していることが発見された<sup>1,2)</sup>。APAP患者から抽出した抗GM-CSF抗体をカニクイザルに投与することで、PAP類似の肺病変を引き起こすことが確認されるに至って<sup>3)</sup>、抗GM-CSF抗体がAPAPの病因物質として知られるようになった。

GM-CSFに対する自己抗体を測定する方法は、各研究機関で個別に実施されていたが、検出できる最大希釈率で表示したもの<sup>2,4)</sup>、患者から抽出した自己抗体を標準抗体とした酵素結合免疫吸着測定法 (enzyme-linked immuno-sorbent assay ; ELISA)<sup>5)</sup>、あるいはヒト型モノクローナル抗体を標準抗体としたELISA<sup>6)</sup>などが用いられていた。抗GM-CSF抗体は微量だが健常者にも検出されており、そのうちいくつかはGM-CSFとの免疫複合体を形成しているものと思われ<sup>7)</sup>、抗体濃度が低い検体での正確な定量は難しいと考えられているが、APAPではフリーな自己抗体が大部分を占めていると思われ、適切な方法を用いることで定量は可能である。

Nakataと株式会社医学生物学研究所(MBL)は、ELISAの標準抗体として、ヒトマウスキメラモノクローナル抗GM-CSF抗体を開発した。さらに、血清中の抗GM-CSF抗体以外の非特異的IgGの結合を極力抑えることに成功し、従来よりもカットオフ値(APAPと健常コントロール)、あるいは基準値を低く抑えることで、ELISAの感度を高めた。この方法は、2000年に同社により研究用試薬キットとして市販され、2020年5月から、本キットを用いて株式会社エスアールエル(SRL)による受託測定が開始されている。本キットを用いて測定したところ、213人のAPAP患者の血清中抗体濃度は $103.6 \pm 127.5$  U/mLであった。ほかのPAP (SPAP、CPAP/HPAP)や、胸部CT画像上GGOを示す呼吸器疾患患者の血清207検体を対照に用いて検証したとこ

ろ、カットオフ値APAPと健常コントロール)、あるいは基準値を1.65 U/mLと設定すると、感度100%、特異性97.6%であった(図)<sup>8)</sup>。1 U/mLは、20人のAPAPの患者プール血清から精製した抗GM-CSFポリクローナル抗体1  $\mu$ g/mLと同等濃度の本キットの標準抗体濃度と定義されている。

血液疾患などに続発するとされるSPAPでは、本キットで測定した40検体中カットオフを超えたのが1検体であり、1.9 U/mLであった<sup>8)</sup>。

細胞内GM-CSFシグナルの異常、あるいはサーファクタント代謝異常によって発症するCPAP/HPAPは、病態の成り立ちからGM-CSF抗体がかかわらないとされており、本キットでは、HPAP5名のすべてでカットオフ値を下回った(5例の平均値:  $0.148 \pm 0.141$  U/mL)<sup>8)</sup>。一方、膠原病肺、薬剤性肺疾患、IP、肺感染症などのほかの呼吸器疾患では、162例中4例でカットオフ値を上回った(162例の平均値:  $0.517 \pm 0.818$  U/mL)<sup>8)</sup>。本キットを用いると、1.65 U/mLを下回ったときにはAPAPではないといえ、また27 U/mL以上であれば99%の確率でAPAPであるといえる。SRLでは現在基準値を1.7 U/mL未満(参考値)として結果を報告している。

本キットとは異なる標準抗体と方法を用いたNishimuraらの報告では、APAP患者、健常者および慢性呼吸器疾患(サルコイドーシス、IIPs、塵肺症)の患者血清で抗GM-CSF抗体濃度を測定したところ、2.8  $\mu$ g/mLをカットオフとしたときに診断感度は100%、特異度は98%であったとしている<sup>9)</sup>。Katayamaらの報告では、血清抗GM-CSF抗体濃度3.33  $\mu$ g/mLをカットオフとすると、健常者とAPAPの診断感度、特異度ともに100%であった<sup>10)</sup>。サルコイドーシスやHPで抗GM-CSF抗体濃度が上昇していたが、APAP

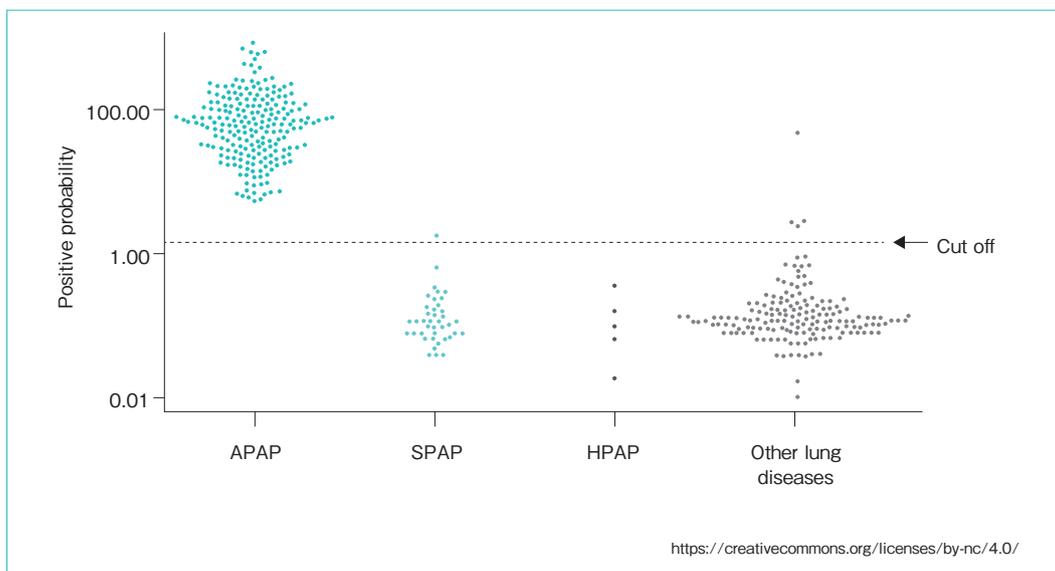


図 血清中抗 GM-CSF 抗体濃度

APAP 患者 (n=213) の抗 GM-CSF 抗体濃度は、SPAP (n=40)、HPAP (n=5)、ほかの呼吸器疾患 (n=162) と比較して有意に高く、カットオフ値を 1.65 U/mL と設定すると、APAP の検出感度 100%、特異度 97.6%であった。  
(文献 8 より引用)

の初期症状である可能性を示唆している。ただし、Nishimura ら、Katayama らの報告は、Nakata らの報告とは別の標準抗体と検出方法、結果表記 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) であるため、注意が必要である。

呼吸器症状が顕著でないが、胸部 X 線写真で異常を指摘された初期の APAP で、抗体検査が診断に有用であったとの報告もある<sup>11)</sup>。

PAP 以外の炎症性腸疾患患者<sup>12)</sup>や悪性腫瘍疾患などで GM-CSF 製剤の使用中の患者で抗体が検出されるとの報告があり<sup>13)</sup>、特異度が 100% でないことから、抗 GM-CSF 抗体値が低い場合は、画像所見に加えて気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage ; BAL) や肺生検が診断上必要となる。また、これまでのところ、血清抗 GM-CSF 抗体濃度が病勢と相関するエビデンスは示されていない<sup>14)</sup>。

MBL 社のキットは、厚生労働省により保険収載が検討されており、実現すれば安価な測定が可能となり、普及が見込める。

## References

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 (2 Pt 1) : 658-62.
- 3) Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, et al. Human GM-CSF autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2009 ; 361 : 2679-81.
- 4) Lin FC, Chang GD, Chern MS, et al. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax.* 2006 ; 61 : 528-34.
- 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) Uchida K, Nakata K, Carey B, et al. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods.* 2014 ; 402 : 57-70.
- 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) Nakata K, Sugi T, Kuroda K, et al. Validation of a new serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody testing kit. *ERJ Open Res.* 2020 ; 6 : 00259-2019.

- 9) Nishimura M, Yamaguchi E, Takahashi A, et al. Clinical significance of serum anti-GM-CSF autoantibody levels in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Biomark Med.* 2018 ; 12 : 151-9.
- 10) Katayama K, Hirose M, Arai T, et al. Clinical significance of serum anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 ; 15 : 272.
- 11) 山崎 啓, 吉井千春, 西田千夏, 他. 抗 GM-CSF 抗体が診断の一助となった早期肺胞蛋白症の 1 例. *日呼吸会誌.* 2008 ; 469 : 712-6.
- 12) Gathungu G, Kim MO, Ferguson JP, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies: a marker of aggressive Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 ; 19 : 1671-80.
- 13) Spitler LE, Cao H, Piironen T, et al. Biological Effects of Anti-Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) Antibody Formation in Patients Treated With GM-CSF (Sargramostim) as Adjuvant Therapy of Melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2017 ; 40 : 207-13.
- 14) Ohashi K, Sato A, Takada T, et al. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2012 ; 39 : 777-80.

## 生理機能検査：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)、先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP)

APAPの呼吸機能については、2008年にInoueらが、本邦における大規模集団のPAP患者の特徴を報告している。本邦の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APAP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<sup>1)</sup>。%努力肺活量(forced vital capacity % predicted ; %FVC)  $88.0 \pm 18.9\%$  (150名)、対標準肺活量(vital capacity % predicted ; %VC)  $89.4 \pm 19.3\%$  (187名)で、1秒率(forced expiratory volume in one second/forced vital capacity ; FEV<sub>1</sub>/FVC)  $84.3 \pm 11.2\%$  (186名)と、平均では換気障害は認められなかった。しかし、%DLCOは、 $68.6 \pm 26.6\%$  (154名)と軽度低下していた。また、図<sup>1)</sup>に示すように自覚症状と低酸素血症の程度に基づいたDSSによる5段階と呼吸機能

との関係では、%DLCOはDSSによく相関していた。最重症のDSS5以外では、%FVC、%VCは正常範囲内であり、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。しかし、DSSとFEV<sub>1</sub>/FVCの間に相関は認めなかった。さらに、罹病期間と%FVC、%VC、FEV<sub>1</sub>/FVC、%DLCOに差を認めなかった。しかし、これ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、重症度、自然経過、治療効果など多様な要因が関与していると考えられる。また、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。他方、2つの二重盲検比較試験では、2019年にTazawaらが、PAGE試験として軽中等症のAPAP患者33名は、コントロール群31名と比べ、25週目において%VCの改善は認めなかったが、%

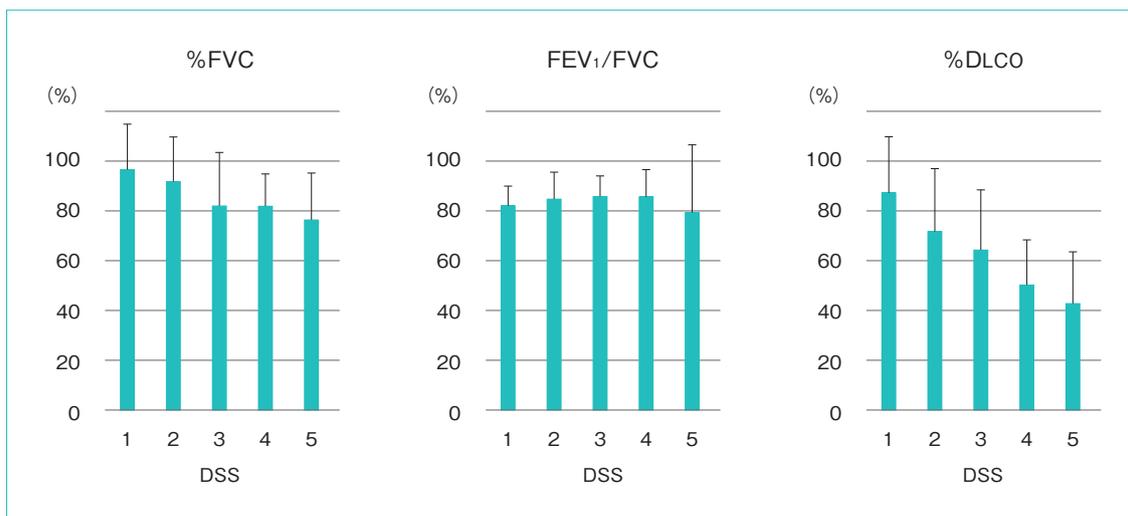


図1 DSSと呼吸機能

%FVC : forced vital capacity % predicted (%努力肺活量)、FEV<sub>1</sub>/FVC : forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (1秒率)、%DLCO : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide % predicted (%肺拡散能)

(文献1より作成)

DLCO  $4.7 \pm 15.57\%$ と有意に改善を認めたと報告した<sup>2)</sup>。2020年に Trapnell らが、IMPALA 試験として APAP 患者 138 名を連日投与群、隔週連日投与群、コントロール群の 3 群に振り分けて、24 週目でコントロール群に比べ、連日投与群で % DLCO が 7.8% の差で有意な改善を報告している<sup>3)</sup>。また Tian らは非盲検比較試験において、rh GM-CSF 吸入の実薬群 19 例とプラセボ群 17 例の間で、投与 6 ヶ月目での % DLCO、% FVC、% 全肺気量 (total lung capacity ; TLC) は差を認めなかったが、経過観察 1 年半後 (24 ヶ月目) で、% DLCO、% TLC に有意な改善がみられたと報告している<sup>4)</sup>。

SPAP の呼吸機能については、あまり報告がない。Ishii<sup>5)</sup>らは、HRCT の画像的特徴を APAP 症例と SPAP 症例各 21 名で比較しており、SPAP 群の % VC は 91.8% (18 名) で差がなく、% DLCO は 44.5% (15 名) と有意な低下があった。また Zhang らは、8 名の SPAP で呼吸機能検査を実施した 7 名中 6 名で努力肺活量 (forced vital capacity ; FVC)、1 秒量 (forced expiratory volume in one second ; FEV<sub>1</sub>) は正常で、DLCO は 5 例中 5 例で中等度の低下があったと報告している<sup>6)</sup>。

CPAP/HPAP の呼吸機能については、さらに報告が少なく、Suzuki らが数例の症例について報告している<sup>7)</sup>。4 名の呼吸機能を実施できたうち、呼吸困難の症状を呈していた 3 名は拘束性換気障害を呈し、% DLCO を評価できた 2 例では、ともに % DLCO 55% 程度に低下していた。

肺胞内にサーファクタントが蓄積する PAP の病態から推定されるように、生理機能検査においては、ガス交

換障害である % DLCO の低下から生じ、重症度、進行状況などによって拘束性換気障害を呈する場合がみられるようになる。

## References

- 1) 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.
- 2) Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 : 923-32.
- 3) Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 : 1635-44.
- 4) Tian X, Yang Y, Chen L, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for mild-to-moderate autoimmune pulmonary alveolar proteinosis - a six month phase II randomized study with 24 months of follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 ; 15 : 174.
- 5) 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 : 1348-55.
- 6) Zhang D, Tian X, Feng R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a single-center retrospective study (a case series and literature review). *BMC Pulm Med.* 2018 ; 18 : 15.
- 7) Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis : pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 182 : 1292-304.

## 肺胞蛋白症(PAP)画像所見

### 胸部 X 線所見

APAP では両側対称性に中下肺野に分布する浸潤影が最も多い<sup>1-3)</sup>。側胸壁胸膜直下、肺尖部、肋骨横隔膜角部に異常影の出現を欠く(図 1-A)。そのような陰影は PAP 症例の 30～60%程度に認められると報告されている<sup>2,4)</sup>。両側肺門部からびまん性に広がる肺水腫に似た両側対称性の蝶形の浸潤影もときにみられる。うっ血性心不全と異なり、心肥大やカーリーの B 線は認められない(図 2-A)。両肺野対称性陰影であることが多いが、左右非対称な陰影や片肺性の陰影もみられる。まれに上肺野優位に陰影がみられることもある<sup>2)</sup>。

PAP の陰影の性状は、気管支透亮像を伴う濃厚な均

等影ではなく、辺縁不鮮明な微細斑状影あるいは GGO であることが多い<sup>5)</sup>。粟粒結核に似た粟粒陰影を呈した症例も報告されている<sup>2)</sup>。PAP のリポ蛋白が末梢気管支を閉塞することによって生じると考えられている板状や区域性の無気肺がみられることがある。Bulla や pneumatocele も生じることがある<sup>1,2)</sup>。胸部 X 線所見上の陰影の程度と臨床症状が解離していることがある (clinikoradiographic discrepancy)<sup>4)</sup>。

PAP の胸部 X 線所見は非特異的であり、初期には肺炎とみなされている場合も多い。

PAP の陰影は自然に緩解したり、移動したりすることがある。長期例で肺胞性陰影から線維化を示唆する間

A 胸部 X 線像



B 胸部 HRCT 像、crazy-paving pattern

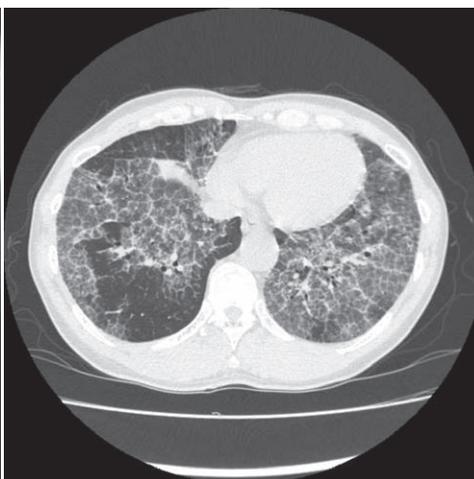


図1 APAP の画像所見①

A：両肺中下野優位に浸潤影が認められる。側胸壁胸膜直下、肋骨横隔膜角部に異常影を欠いている。  
B：小葉間隔壁、小葉内間質肥厚像を伴う GGO が認められる。

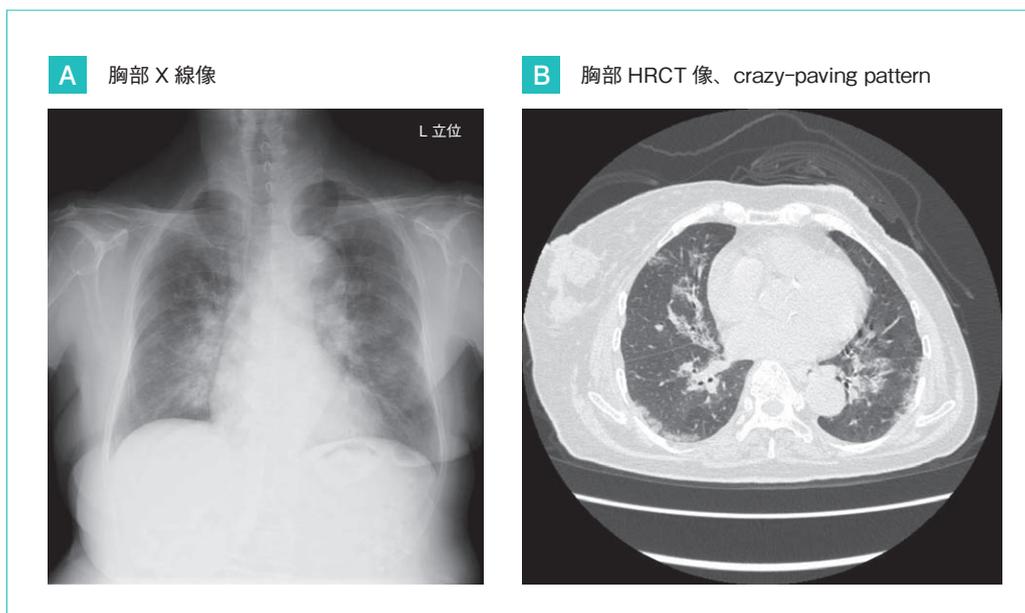


図2 APAP の画像所見②

- A：両側肺門部からびまん性に広がる肺水腫に似た両側対称性の蝶形の浸潤影が認められる。うっ血性心不全と異なり、心肥大やカーリーのB線は認められない。
- B：小葉間隔壁、小葉内間質肥厚像を伴うGGOが肺門側や胸膜下に認められる。

質性陰影へ移行した症例がみられる<sup>1,2)</sup>。陰影が消失する場合、肺末梢から中枢側へ消失するか<sup>6)</sup>、いわゆる“spotty”に消失し非対称の陰影となる傾向がある<sup>2)</sup>。

MDS-SPAPの胸部X線像(図3-A)も基本的には同様の像をとりうるが、APAPと比べ遍在性であることが多い。また、下肺野優位性もみられない<sup>7)</sup>。悪性造血性疾患に関連したPAPでは、両側対称性の蝶形の浸潤影以外に、肺葉性の浸潤影、結節影、肺門リンパ節腫大などがみられる<sup>8)</sup>。

サーファクタント異常症の胸部X線像は肺硝子膜症と似た像を呈する<sup>9)</sup>。サーファクタント異常症では最初は胸部X線像が一見正常か、両肺野の軽度のGGOを示す。生後24時間以内で、びまん性の気管支透亮像を伴うGGOが認められる<sup>10)</sup>。肺硝子膜症、肺炎、肺胞出血、肺水腫などとの鑑別が必要である。

CPAP/HPAPの胸部X線所見は、非特異的な両側性びまん性の網状・微細粒状影を伴う浸潤影ないしGGOである。

### 胸部 HRCT 所見(表)

典型的には、GGO、小葉間隔壁肥厚像、小葉内網状影およびこれらが重なりあった所見、いわゆる crazy-paving pattern が認められる(図1-B、図2-B)。コンソレーションもみられる(図3-B)。Crazy-paving pattern はPAPに高頻度に認められ診断に有用な所見であるが、他疾患でもみられ、非特異的である。ARDS、急性IP、薬剤性肺炎(図4)、肺胞出血(図5)、肺水腫<sup>11)</sup>、細気管支肺胞上皮癌(図6)、NSIP(図7)、器質性肺炎、COVID-19やインフルエンザなどのウイルス性肺炎<sup>12-15)</sup>(図8)、ニューモシスチス肺炎、サルコイドーシス<sup>3)</sup>、放射線肺炎、HP、慢性好酸球性肺炎、リポイド肺炎、肺静脈閉塞症<sup>4)</sup>、レプトスピラ症<sup>16)</sup>、吸引性肺炎<sup>17,18)</sup>、肺胞微石症<sup>19)</sup>、菌状息肉症<sup>20)</sup>、カボシ肉腫<sup>21)</sup>などでみられる。APAPでは80%以上、SPAPで40%程度、ARDS、急性IPで20～30%程度、薬剤性肺炎、肺胞出血で10%程度、その他の疾患では10%以下である<sup>22)</sup>。Crazy-paving patternの描出にはHRCT撮影(スライス厚1.5mm未満)が必要である(図9)。

しばしば地図状分布(geographic distribution)を示

A 胸部 X 線像



B 胸部 HRCT 像

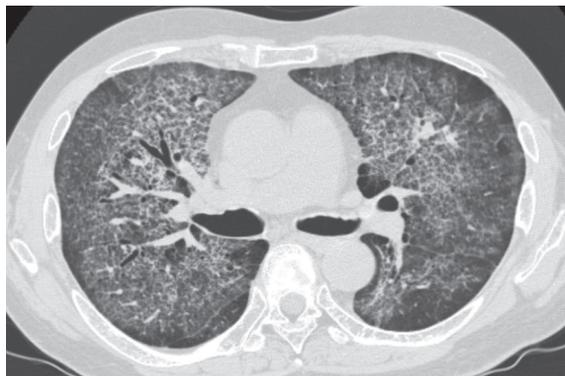


図3 MDS-SPAP の画像所見

A：両側中下肺野優位に浸潤影を認める。  
B：両肺びまん性に小葉間隔壁、小葉内間質肥厚像を伴う GGO が認められる。

し、正常肺領域と GGO が混在し、正常部と病変部が明瞭に区分される(汎小葉性分布)(図 10)。また、胸膜直下の肺野領域が正常に保たれている所見(subpleural sparing)もよく認められる(図 11)。まれな所見として、嚢胞、牽引性気管支拡張、蜂窩肺形成がある(図 12)。

HRCT 画像病理対応から、PAP の GGO は肺胞腔内を占拠したPAS陽性物質と肺胞壁の異常によると考えられる<sup>4, 23)</sup>。PAP の crazy-paving pattern は、病理学的には浮腫とPAS陽性物質で充満したリンパ管拡張による小葉間隔壁の肥厚によることが文献的に示されている<sup>24)</sup>が、そのような病理所見を VATS で得られた標本で認めることはほとんどない。Crazy-paving pattern は、真の小葉間隔壁の肥厚がなくても小葉間隔壁に隣接した肺胞腔内にPAS陽性物質が蓄積することによっても形成されることが報告されている<sup>25)</sup>。また、拡張した小葉内静脈が crazy-paving pattern の形成に関与することが示唆されている<sup>26)</sup>。PAS陽性物質は小葉間隔壁で進展が阻まれ、正常肺野と隣接することがあるため、geographic-lobular distribution を示す。弱拡大の顕微鏡的に結節状の病変を呈するのと同様に結節状陰影がみ

られる。

PAP の続発症として肺の線維化を引き起こすことが報告されている。なお、肺の線維化の一部は肺感染症によるものであるといわれている<sup>27)</sup>。Frazier らは CT 上で線維化所見を 29% に認めている<sup>4)</sup>。本邦のコホート調査ではILDの合併を 1.4% に認めている<sup>28)</sup>。PAP の肺の線維化が偶然の合併であるか、PAP の自然経過の終末期であるかどうかは不明である。PAP の難治例の HRCT 画像の経過に関する報告では、44 例の PAP の初回の HRCT 画像で 4 例(9%)に肺の線維化所見(牽引性気管支拡張像)がみられ、経過 HRCT では 10 例(23%)に肺線維化所見が認められた。また、2 例で蜂窩肺が形成された。HRCT 上、crazy-paving pattern から牽引性気管支拡張像と嚢胞像が生じることが観察されている(図 12)<sup>29)</sup>。

HRCT 上の GGO の程度は拘束性障害、拡散能障害の程度とよく相関する<sup>30, 31)</sup>。PAP の GM-CSF 吸入療法の治療効果判定のための HRCT 評価法が報告されている<sup>32)</sup>。肺密度を用いた客観的評価法も報告されている<sup>33)</sup>。また、びまん性肺疾患における人工知能の活用

表 PAP の HRCT 所見

APAP 画像基準	
主要所見	
1. GGO 2. 小葉内網状影および小葉間隔壁肥厚像 3. Crazy-paving pattern：所見 1 と 2 の重なりあい 4. コンソリデーション	
付記：1. GGO はほぼ全例でみられる。3. crazy-paving pattern は PAP に最も特徴的所見であるがみられない症例もある（71～80%）。4. コンソリデーションは通常広範にはみられないが、これが最も主要な所見となる症例もある。	
主要分布	
1. 両側性 2. 地図状分布 3. Subpleural sparing	
付記：1. 両側性はほとんどの症例でみられる。2. 地図状分布や 3. subpleural sparing は多くの症例でみられる（30～71%）。	
線維化所見	
1. 牽引性気管支拡張像 2. 嚢胞 3. 蜂巣肺	
付記：通常みられないが、初回もしくは経過の CT でみられた場合、予後不良を示唆する所見となる。	

PAP を支持する所見：以下の (1) および (2) (2012 年の指針ではほぼ確実例)、あるいは (1) のみ (2012 年の指針では疑い例) とする。

(1) 両側性の crazy-paving pattern を認める。

(2) 地図状分布や subpleural sparing を呈することがある。

付記：

① PAP の診断は HRCT のみでは困難であるため、本ガイドラインでは PAP ほぼ確実や PAP 疑いを設定せず PAP を支持する所見に留めている。

② PAP の可能性が高い所見であるが、ほかの疾患でも同様な所見を呈することがあるため鑑別を要する\*。

\*鑑別を要する HRCT で crazy-paving pattern を呈する疾患：ARDS、急性 IP、薬剤性肺炎、肺出血、肺水腫、細気管支肺胞上皮癌、NSIP、器質化肺炎、COVID-19 やインフルエンザなどのウイルス性肺炎、ニューモシチス肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、HP、慢性好酸球性肺炎、リポイド肺炎、肺静脈閉塞症、レプトスピラ症、吸引性肺炎、肺泡微石症、菌状息肉症、カボシ肉腫など。

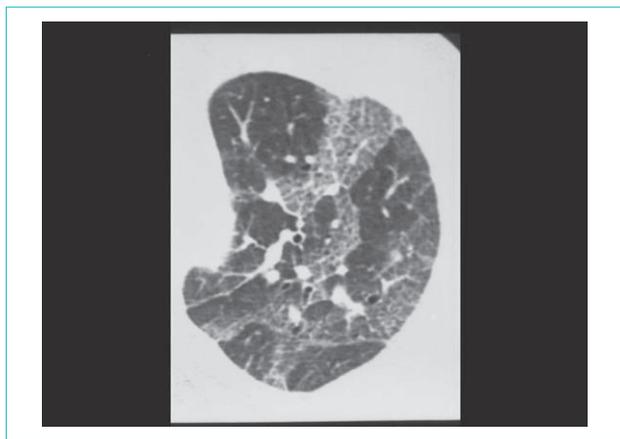


図4 薬剤性肺炎（ゲムシタビン）の胸部 HRCT 像、crazy-paving pattern

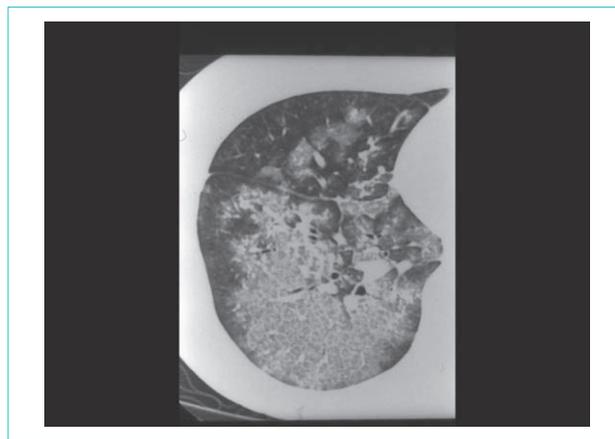


図5 特発性肺胞出血の胸部 HRCT 像、crazy-paving pattern

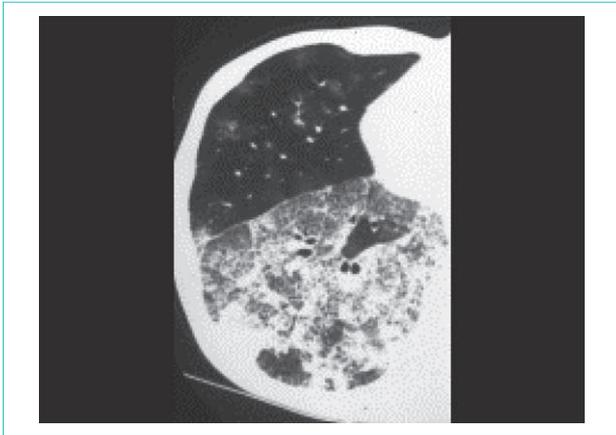


図6 細気管支肺胞上皮癌の胸部 HRCT 像、crazy-paving pattern



図7 NSIP の胸部 HRCT 像、crazy-paving pattern



図8 COVID-19 肺炎の胸部 HRCT 像、crazy-paving pattern

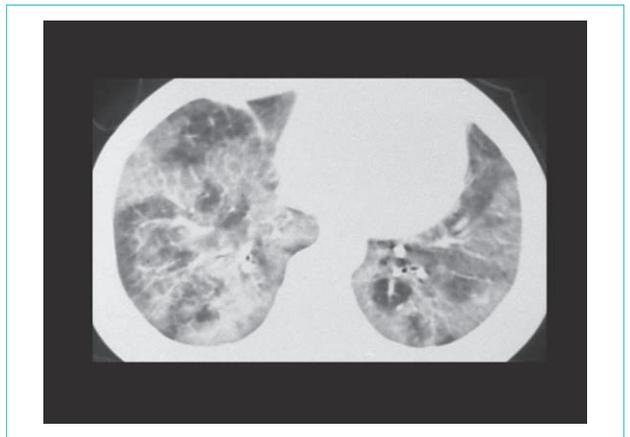


図9 APAP の胸部 CT 像 (10 mm スライス厚)

スライス厚 10 mm の CT では小葉間隔壁、小葉内間質肥厚像が描出されない。

は、まだ実験的であるが進んでいる。PAP 7 症例を含むびまん性肺疾患 130 症例を対象とした研究で、人工ニューラルネットワークを用いると一般放射線科医の診断能が有意に向上したと報告されている<sup>34)</sup>。

肺洗浄により、GGO と小葉間隔壁肥厚像はともに減少するが、いくつかの症例で GGO は減少するものの、小葉間隔壁肥厚像は改善しないことがある。肺洗浄により改善を示す症例では、肺門部の改善が先行する症例と全肺野で均等に改善する症例がみられる<sup>35)</sup>。

SPAP の HRCT 所見も GGO が主体であるが、APAP と 比 べ、crazy-paving pattern、geographic

distribution、subpleural sparing の所見がみられる頻度が低い(図 3-B)。GGO の分布は、APAP では地図状で辺縁が鮮明であり、SPAP では均一で辺縁が不鮮明であることが多い<sup>7)</sup>。SPAP の多くは血液疾患に伴って生じるが、5～10%はシリカなどの粉塵を吸入することによって起こる<sup>4)</sup>。高濃度のシリカの吸入で急性珪肺が生じる。その病理組織像は PAP と類似しており、“silicoproteinosis”とも呼ばれている。急性珪肺の HRCT 所見は、両側性背側優位のコンソリデーションである。結節も認められ、主に小葉中心性に分布する。融合影もみられる。Crazy-paving pattern はほとんど

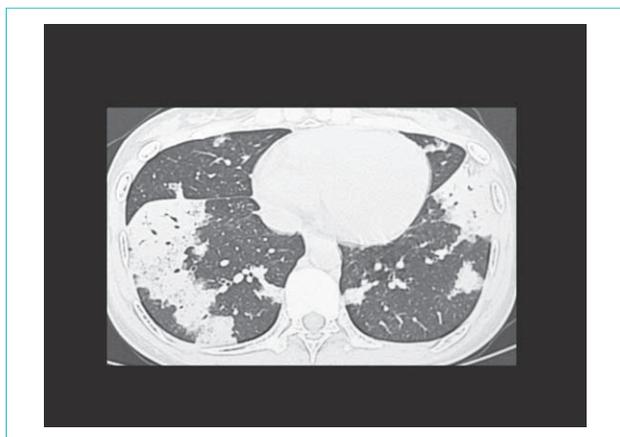


図10 APAP の胸部 HRCT 像、地図状分布 (geographic distribution)

世界地図の大陸のように多発性に陰影がみられ、異常影は小葉間隔壁で明瞭に境界されている。

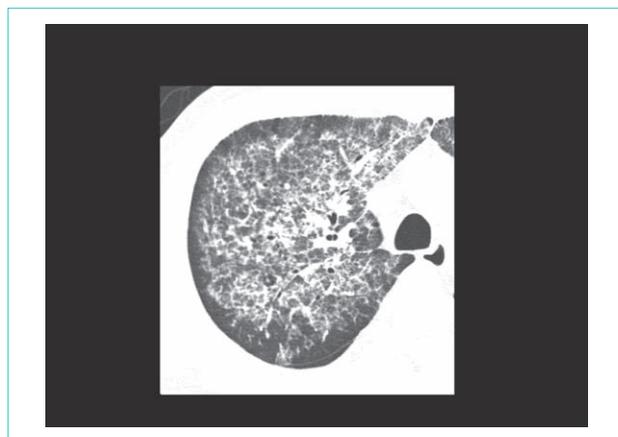


図11 APAP の胸部 HRCT 像、subpleural sparing

胸膜直下に正常肺野が介存し、異常影は胸膜よりわずかに離れてみられる。

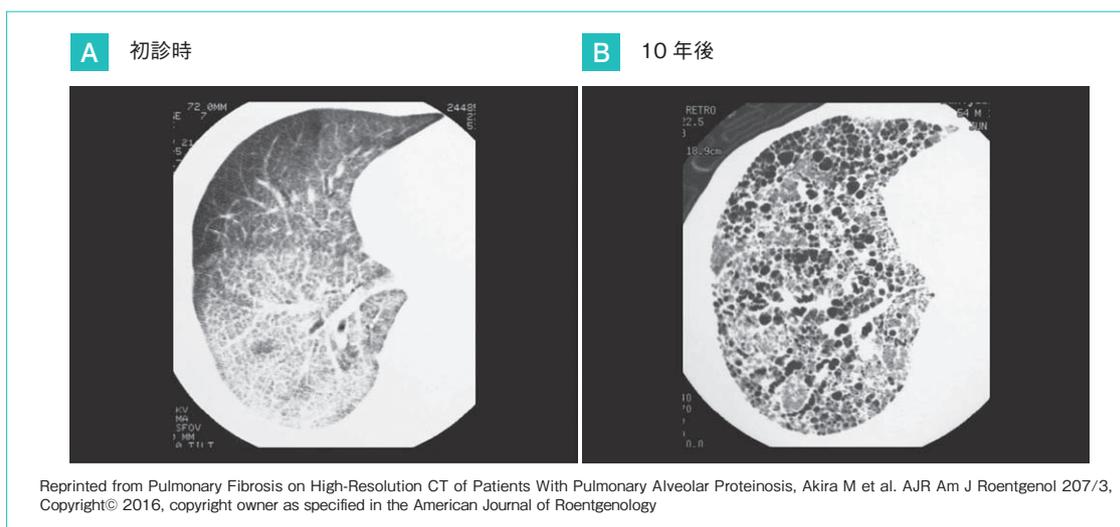


図12 APAP の胸部 HRCT 像

初診の HRCT では小葉内網状影を伴う GGO (crazy-paving pattern) が認められる。10年後の経過 HRCT では牽引性気管支拡張と多数の嚢胞が形成されている。

(文献 29 より引用)

認められない。小葉中心性粒状影は silicoproteinosis の 85%にみられると報告されている<sup>36)</sup>。

CPAP/HPAP、サーファクタント異常では HRCT が施行されにくい、crazy-paving pattern がみられると報告されている。サーファクタント異常の HRCT 所見は、初期には著明な小葉間隔壁肥厚像を伴うびまん性の GGO であり、経過の CT で線維化を伴う著明な小葉間

隔壁肥厚像がみられる。HRCT 所見はサーファクタント異常が考えられるときに有用な情報を提供すると報告されている<sup>37)</sup>。

CPAP/HPAP の初期の HRCT では、両背側にコンソリデーションを伴うびまん性の微細網状粒状影がみられる<sup>37)</sup>。広範なコンソリデーションを伴う症例は予後が悪いことが報告されている<sup>38)</sup>。

PAPはCT、胸部X線写真以外の画像診断が施行されることは少ないが、ほかのモダリティでの所見も報告されている。FDG-PET検査はびまん性肺疾患で施行されることは少なく、PAPのFDG-PET検査所見についてまとまった報告はないが、CTでの肺野陰影に重なって軽度の不均一な集積がみられた報告がある<sup>39, 40)</sup>。ガリウムシンチグラムも一般には行われ<sup>41)</sup>ないが、両肺に集積がみられたという報告がある<sup>41)</sup>。

## References

- 1) Preger L. Pulmonary alveolar proteinosis. *Radiology*. 1969 ; 92 : 1291-5.
- 2) 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.
- 3) Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, et al. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics*. 2003 ; 23 : 1509-19.
- 4) Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, et al. From the archives of the AFIP: pulmonary alveolar proteinosis. *Radiographics*. 2008 ; 28 : 883-99 : quiz 915.
- 5) Ramirez J. Pulmonary alveolar proteinosis: a roentgenologic analysis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1964 ; 92 : 571-7.
- 6) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 1958 ; 258 : 1123-42.
- 7) 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 : 1348-55.
- 8) Carnovale R, Zornoza J, Goldman AM, Luna M. Pulmonary alveolar proteinosis: its association with hematologic malignancy and lymphoma. *Radiology*. 1977 ; 122 : 303-6.
- 9) Herman TE, Nogee LM, McAlister WH, et al. Surfactant protein B deficiency: radiographic manifestations. *Pediatr Radiol*. 1993 ; 23 : 373-5.
- 10) Newman B. Imaging of medical disease of the newborn lung. *Radiol Clin North Am*. 1999 ; 37 : 1049-65.
- 11) Storto ML, Kee ST, Golden JA, et al. Hydrostatic pulmonary edema: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 ; 165 : 817-20.
- 12) Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB, et al. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights Imaging*. 2020 ; 11 : 118.
- 13) Tanaka N, Emoto T, Suda H, et al. High-resolution computed tomography findings of influenza virus pneumonia: a comparative study between seasonal and novel (H1N1) influenza virus pneumonia. *Jpn J Radiol*. 2012 ; 30 : 154-61.
- 14) Marchiori E, Escuissato DL, Gasparetto TD, et al. "Crazy-paving" patterns on high-resolution CT scans in patients with pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Radiol*. 2009 ; 10 : 21-4.
- 15) Chan MS, Chan IY, Fung KH, et al. High-resolution CT findings in patients with severe acute respiratory syndrome: a pattern-based approach. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 ; 182 : 49-56.
- 16) Marchiori E, Gasparetto TD, Escuissato DL, et al. Leptospirosis of the lung presenting with crazy-paving pattern: correlation between the high-resolution CT and pathological findings. *Rev Port Pneumol*. 2008 ; 14 : 887-91.
- 17) Lee KH, Kim WS, Cheon JE, et al. Squalene aspiration pneumonia in children: radiographic and CT findings as the first clue to diagnosis. *Pediatr Radiol*. 2005 ; 35 : 619-23.
- 18) Franquet T, Giménez A, Rosón N, et al. Aspiration diseases: findings, pitfalls, and differential diagnosis. *Radiographics*. 2000 ; 20 : 673-85.
- 19) Gasparetto EL, Tazoniero P, Escuissato DL, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis presenting with crazy-paving pattern on high resolution CT. *Br J Radiol*. 2004 ; 77 : 974-6.
- 20) Sverzellati N, Poletti V, Chilosi M, et al. The crazy-paving pattern in granulomatous mycosis fungoides: high-resolution computed tomography-pathological correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2006 ; 30 : 843-5.
- 21) da Silva Filho FP, Marchiori E, Valiante PM, et al. AIDS-related Kaposi sarcoma of the lung presenting with a "crazy-paving" pattern on high-resolution CT: imaging and pathologic findings. *J Thorac Imaging*. 2008 ; 23 : 135-7.
- 22) Johkoh T, Itoh H, Müller NL, et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology*. 1999 ; 211 : 155-60.
- 23) Miller PA, Ravin CE, Smith GJ, et al. Pulmonary alveolar proteinosis with interstitial involvement. *AJR Am J Roentgenol*. 1981 ; 137 : 1069-71.
- 24) HRCT findings: Parenchymal opacification. In Webb WR, Müller NL, Naidich DP, editor. *High-resolution CT of the Lung*. 5th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer Health ; 2015.p.147.
- 25) Kang EY, Grenier P, Laurent F, et al. Interlobular septal thickening: patterns at high-resolution computed tomography. *J Thorac Imaging*. 1996 ; 11 : 260-4.
- 26) Luo J, Yang D, Zhou S, et al. Crazy paving pattern caused by pulmonary alveolar proteinosis: CT findings and the pathologic basis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014 ; 39 : 924-9.
- 27) Fraimow W, Cathcart RT, Kirshner JJ, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. A correlation of pathological and physiological findings in a patient followed up with serial biopsies of the lung. *Am J Med*. 1960 ; 28 : 458-67.
- 28) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al ; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary

- alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 177 : 752-62.
- 29) Akira M, Inoue Y, Arai T, et al ; Osaka Respiratory Diseases Symposia Group. Pulmonary Fibrosis on High-Resolution CT of Patients With Pulmonary Alveolar Proteinosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 ; 207 : 544-51.
- 30) Lee KN, Levin DL, Webb WR, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest.* 1997 ; 111 : 989-95.
- 31) 審良正則. 画像からみた肺胞蛋白症の特徴. *日胸臨.* 2003 ; 62 : 214-22.
- 32) Tokura S, Akira M, Okuma T, et al. A Semiquantitative Computed Tomographic Grading System for Evaluating Therapeutic Response in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 ; 14 : 1403-11.
- 33) Guan Y, Zeng Q, Yang H, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: quantitative CT and pulmonary functional correlations. *Eur J Radiol.* 2012 ; 81 : 2430-5.
- 34) Fukushima A, Ashizawa K, Yamaguchi T, et al. Application of an artificial neural network to high-resolution CT: usefulness in differential diagnosis of diffuse lung disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 ; 183 : 297-305.
- 35) 滝口恭男, 内山隆司, 長尾啓一, 他. PAPの胸部CT像を中心とした経時的変化に関する検討. *日胸疾患会誌.* 1994 ; 32 : 233-8.
- 36) Marchiori E, Souza CA, Barbassa TG, et al. Silicoproteinosis: high-resolution CT findings in 13 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 ; 189 : 1402-6.
- 37) Newman B, Kuhn JP, Kramer SS, et al. Congenital surfactant protein B deficiency--emphasis on imaging. *Pediatr Radiol.* 2001 ; 31 : 327-31.
- 38) Albafouille V, Sayegh N, De Coudenhove S, et al. CT scan patterns of pulmonary alveolar proteinosis in children. *Pediatr Radiol.* 1999 ; 29 : 147-52.
- 39) Hsu CW, Liu FY, Wang CW, et al. F-18 FDG PET/CT in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Nucl Med.* 2009 ; 34 : 103-4.
- 40) Prabhu M, Raju S, Chakraborty D, et al. Spectrum of 18F-FDG Uptake in Bilateral Lung Parenchymal Diseases on PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2020 ; 45 : e15-9.
- 41) Yeh SD, White DA, Stover-Pepe DE, et al. Abnormal gallium scintigraphy in pulmonary alveolar proteinosis (PAP). *Clin Nucl Med.* 1987 ; 12 : 294-7.

## 気管支肺胞洗浄液(BALF)検査所見

本邦では、BALFの病理所見は組織診断とともに、PAPを診断する上で必須の検査項目である<sup>1,2)</sup>。BALFの細胞成分の検討はAPAPに関するものが多く、SPAP、CPAP/HPAPのBAL所見についてはあまり詳細な検討は行われていないが、APAPに準じた所見である。本稿ではAPAPの所見を中心に述べる。

BALの手技や標本作成は、日本呼吸器学会から発行されている『気管支肺胞洗浄(BAL)法の手引き 改訂第3版』などに沿って行われることが望ましい<sup>3)</sup>。検体処理の際には、無菌的に細菌学的検査用の検体を取り分けた後に細胞診検体の処理を行う。その際に、濃度が高い白濁検体は、数倍程度に希釈を行った上で標本作成する

必要がある。PAPが疑われる際には、複数枚の標本作成し、パパニコロー染色、パス染色やギムザ染色などを行い、出現する背景や細胞同定を行う(図1、2)。なお、近年、液状化検体細胞診(liquid-based cytology; LBC)による標本作成も行われているが、作成法による細胞診像の違いなど比較検討がなされておらず、その評価には注意を要する(図3)。また、BAL細胞診材料からセルブロックを作成し、通常の病理組織と同様にヘマトキシリン・エオジン染色に加え、特殊染色(パス染色やグロコット染色、チールネルゼン染色など)や免疫染色(SP-A、SP-D)が行えるようになり、その汎用性に注目が集まっている(図4)。

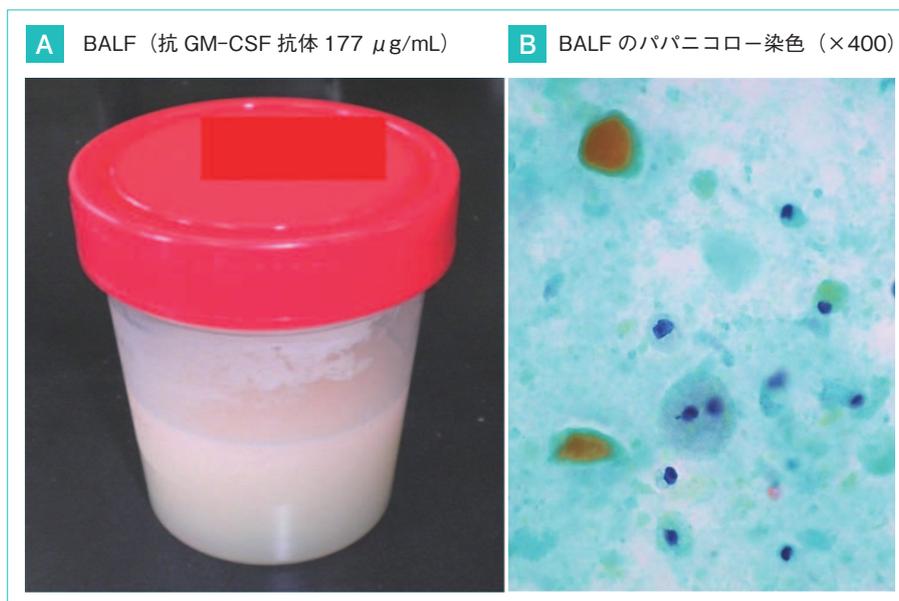


図1 APAP患者(50代男性)のBALFと病理所見

A: 乳白色で米のとぎ汁様の白濁を呈する。  
B: 好酸性の微細顆粒状および大型の無構造物質を認める。

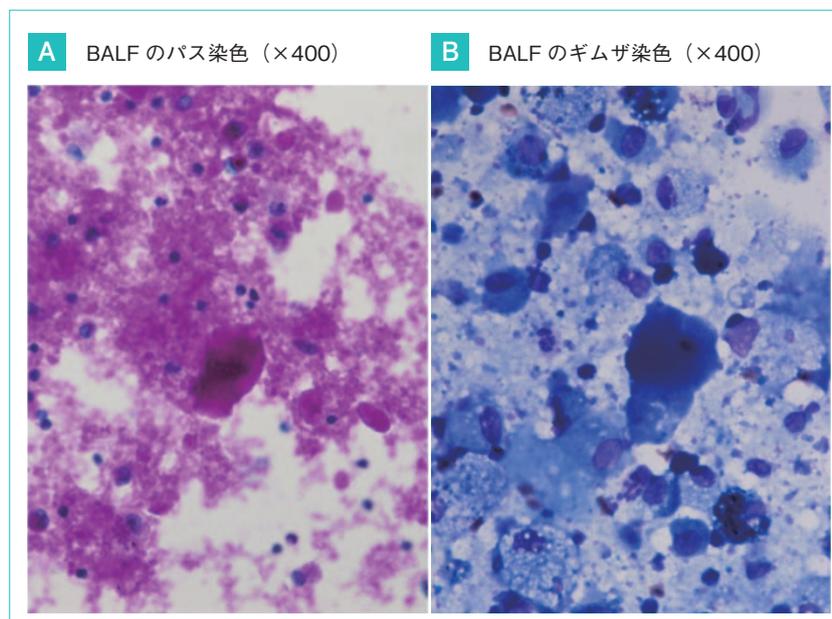


図2 APAP患者(図1)の病理所見

A: 細顆粒状物質や大型の物質は、パス染色陽性を示す。  
B: 顆粒状物質に加え、泡沫状の組織球を認める。

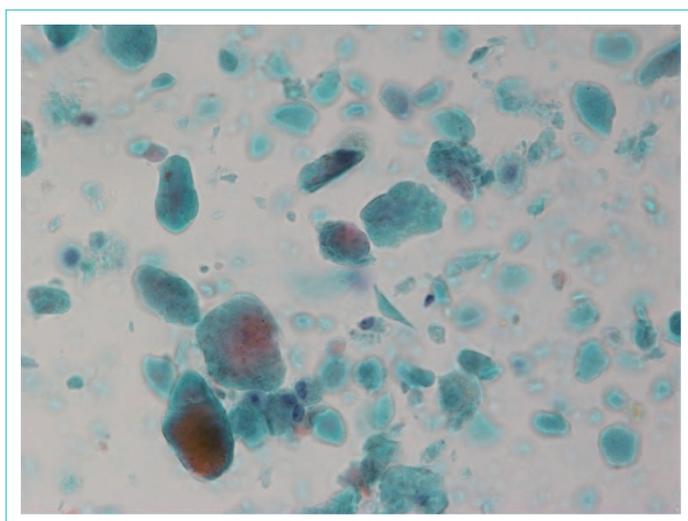


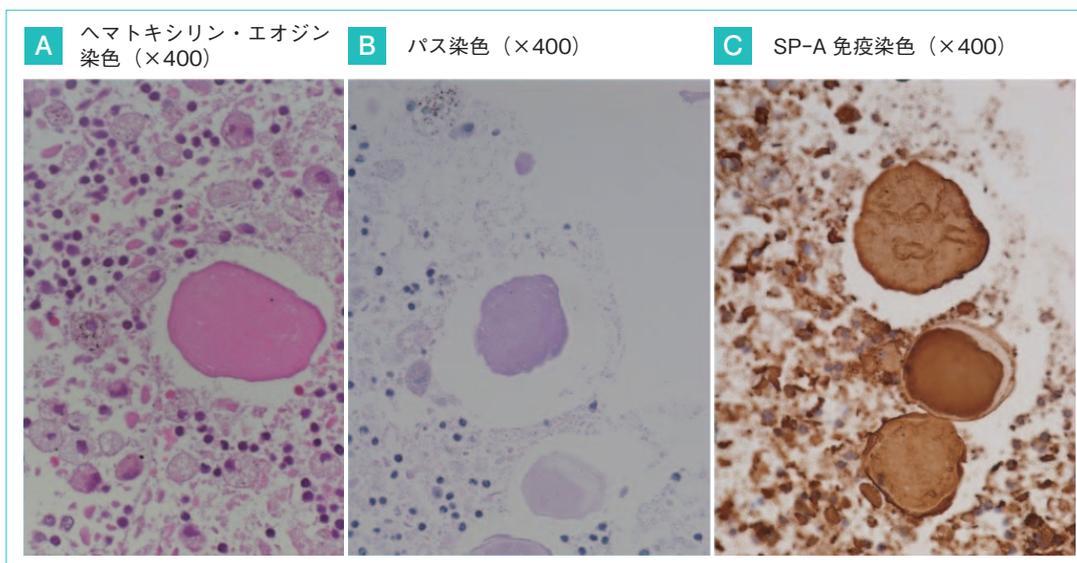
図3 LBC法により検体処理された膠原病に合併したSPAP

40代、女性。抗GM-CSF抗体陰性。パバニコロー染色(×400)。細顆粒状物質や大型の物質が主体となり、微細顆粒状物質は目立たない。

### 肉眼所見

BALFの外観は“米のとぎ汁様”<sup>1,3-5)</sup>、“milky”<sup>6)</sup>と表現されるように、白濁から黄白色を呈し(図1-A)、時間の経過とともに沈殿する(図1-A)。なお、薄く透明感のある症例もあるので、注意する必要がある。同様の外観を示すものに、ニューモシスチス肺炎やリポイド肺

炎などがあげられる。本邦の報告では、細胞診でPAP所見を認めた73例中61例(83.6%)で白濁した外観を呈した<sup>7)</sup>。海外の報告でも75%の症例で“milky”な外観を呈した<sup>5,6)</sup>(表)。



**図4** APAP患者（60代、男性、抗GM-CSF抗体76.5 $\mu$ g/mL）のBALFからセルブロック標本を作成

リンパ球や泡沫状の組織球（マクロファージ）および塵埃細胞に混在して、好酸性細顆粒状や大型硝子様物質が認められ、同物質はパス染色やSP-A免疫染色で確認できる。

## 細胞診所見

BALF（APAP）のパパニコロー染色の細胞診像は、背景にライトグリーン好性を示す淡い細顆粒状物質が散見され、ときにやや大型の好酸性物質も認められ、それらはパス染色に陽性を示す（**図 1-B**、**2-A**）。ギムザ染色での細胞像もほぼ同様である<sup>1-4, 8-10</sup>（**図 2-B**）。

BALの細胞分画では、細胞分類ではリンパ球が増多する報告が多い。Azumaらの報告では、細胞診所見陽性78症例の総細胞数（中央値）は $1.10 \times 10^5$ /mL、分画（中央値）はマクロファージ44.6%、リンパ球42.0%、好中球3.4%、好酸球0.6%、CD4/CD8比は1.4であった<sup>7</sup>。泡沫状マクロファージ（foamy macrophage）がみられる<sup>1, 3, 4, 7</sup>。泡沫状マクロファージの細胞内にパス陽性物質を認める（**表**）<sup>4</sup>。マクロファージ（細胞径40～50 $\mu$ m）の細胞境界は不明瞭となり、細胞外の細顆粒状物質に移行する像が認められる（**表**）。Tazawaらは、3例のAPAP患者のBALで認められた背景、マクロファージ所見はGM-CSF吸入により改善したと報告した<sup>11</sup>）。

電子顕微鏡所見では、背景には多数の類円形の無構造物質と少数のマクロファージが散見され、マクロファージの細胞質内には大小の類円形物質が多数貪食され、ミ

**表** PAPのBALF所見

肉眼所見
・白濁の外観（米のとぎ汁様、ミルク様）を呈し、放置すると沈殿する。
光学顕微鏡所見
・ギムザ染色、パス染色、パパニコロー染色（ライトグリーンに染色）で、背景に多数の細顆粒状の無構造物質（光学顕微鏡で観察観察可能である0.2 $\mu$ m程度）の沈着。
・パス、ライトグリーンに濃染される、さらに大きな（数10 $\mu$ m程度大の）無構造顆粒状物質を認める。
・マクロファージ（細胞径40～50 $\mu$ m）の細胞境界が不明瞭となり、細胞外の細顆粒状物質に移行する像が認められる。
・泡沫状マクロファージ（foamy macrophage）を認める。
・BALのリンパ球比率の増加。

（文献3、4より作成）

エリン様構造を呈する（**図 5**）。

SPAPのBAL所見は基本的にはAPAPと同様の特徴を有するが<sup>2, 4, 12</sup>、血液疾患、遺伝子異常を背景とし、SPAPでは異常な骨髓由来細胞が病態に関与し、MDS-SPAPでは肺泡マクロファージは小型化、核面積/細胞面積（N/C）比が大きい特徴を有するとの報告もある<sup>8</sup>）

(図3、図6、図7)。

CPAP/HPAP、なかでも GM-CSF レセプター異常は基本的に APAP と同様の所見であるが<sup>13)</sup>、ほかの遺伝子異常、特に新生児期に発症する CPAP/HPAP の BAL 所見について体系的な報告はない(図8<sup>13)</sup>、表)。

## PAPの診断

表に示す BAL 所見を確認し、「第II章 肺胞蛋白症 (PAP) の診断基準と診断アルゴリズム」(p.41)に従って診断する。

細胞診上の鑑別は、淡い細顆粒状物質を確認した場合には、感染症や悪性腫瘍などに伴う変性壊死物があがり、膠原病肺、石綿肺や HP などでも少量出現するとされている<sup>10)</sup>。大型の好酸性物質は、類デンプン小体、アミロイド、石灰化小体があがる。それぞれの物質が量的に少ない場合には、見逃されたり確定診断に至らなかったりすることもあるので、臨床上 PAP が疑われる場合には、TBLB、SLB などによる病理組織診断を行い、適宜特殊染色や免疫染色などを追加し、検討を加える必要がある<sup>1, 3, 12, 14, 15)</sup>。

Inoue らの報告では、248 例の PAP の 58.7% の患者は HRCT と BAL 所見で診断された<sup>15)</sup>。Azuma らの報告では、PAP 86 例中 78 例 (90.7%) の BAL 所見にて PAP 所見が陽性であった<sup>7)</sup>。

## References

- 1) 井上義一. 肺胞蛋白症の診断基準と診断のアルゴリズム. 井上義一, 中田 光(監). 肺胞蛋白症の診断, 治療, 管理の指針. 2012. pp.10-11.
- 2) 難病情報センター. 肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性)(指定難病 229). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4775> (閲覧: 2021-09-27)
- 3) 井上義一, 寺本友昭, 笠井孝彦. C. その他のびまん性肺疾患 1. 肺胞蛋白症(PAP). 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班(編). 気管支肺胞洗浄(BAL)法の手引き 改訂第3版. 東京: 克誠堂出版; 2017. pp.122-5.
- 4) 北市正則, 笠井孝彦, 寺本友昭, 他. 肺胞蛋白症の病理所見. 日胸臨. 2016; 75: 1245-53.
- 5) Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. Lancet Respir Med. 2018; 6: 554-65.
- 6) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med.

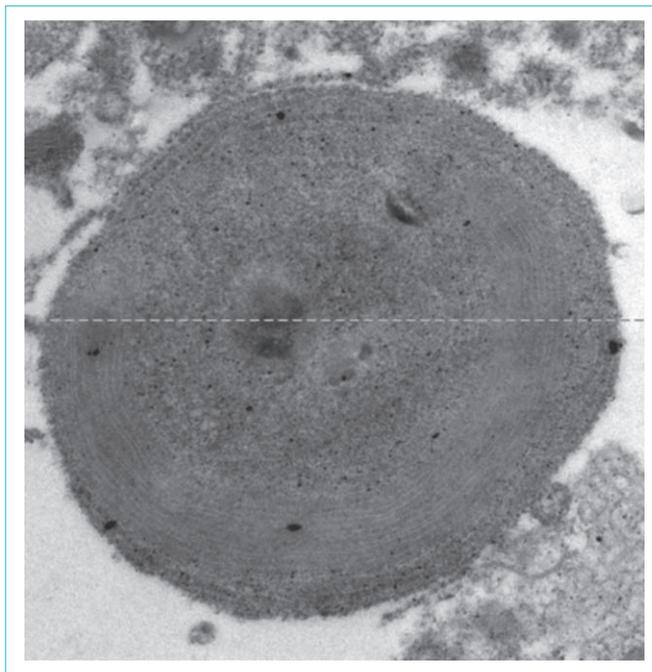


図5 APAP 患者の BAL (電子顕微鏡)

マクロファージの細胞質内には大小の類円形物質が多数貪食され、ミエリン様構造を呈する。

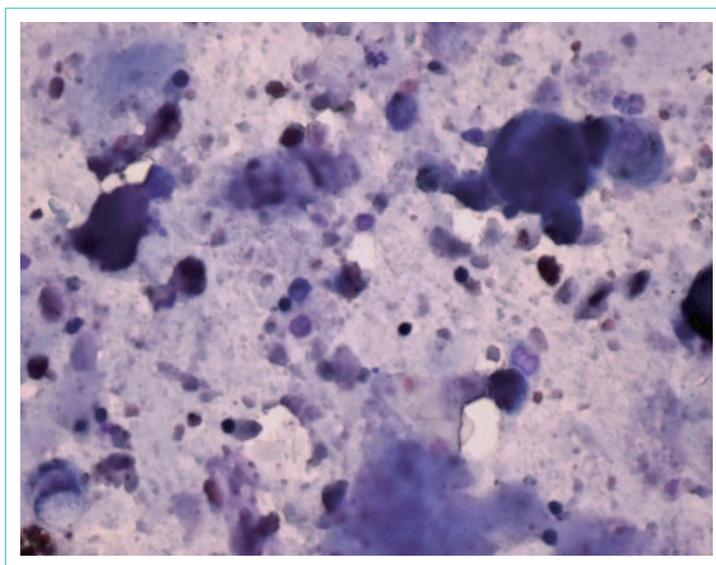


図6 SPAP (MDS MPN/RAEB-1、76歳、女性)のBAL所見(ギムザ染色)

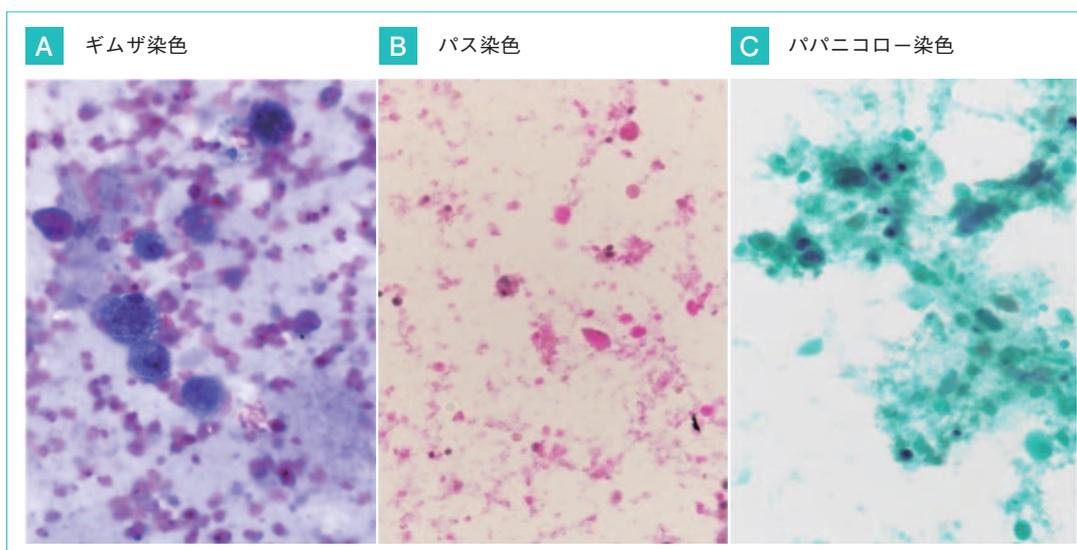


図7 SPAP (MDS RCMD、IPSS Int-1、57歳、男性)のBAL所見

2002 ; 166 : 215-35.

- 7) Azuma K, Takimoto T, Kasai T, et al. Diagnostic yield and safety of bronchofiberscopy for pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Investig.* 2021 ; 59 : 757-65.
- 8) 石井晴之. 続発性肺胞蛋白症：最新の知見と今後の課題 (特集肺胞蛋白症をめぐる最近の話題). *日胸臨.* 2016 ; 75 : 1226-35.
- 9) Mikami T, Yamamoto Y, Yokoyama M, et al. Pulmonary

alveolar proteinosis: diagnosis using routinely processed smears of bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Pathol.* 1997 ; 50 : 981-4.

- 10) Chou CW, Lin FC, Tung SM, et al. Diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis: usefulness of papanicolaou-stained smears of bronchoalveolar lavage fluid. *Arch Intern Med.* 2001 ; 161 : 562-6.
- 11) Tazawa R, Hamano E, Arai T, et al. Granulocyte-macrophage

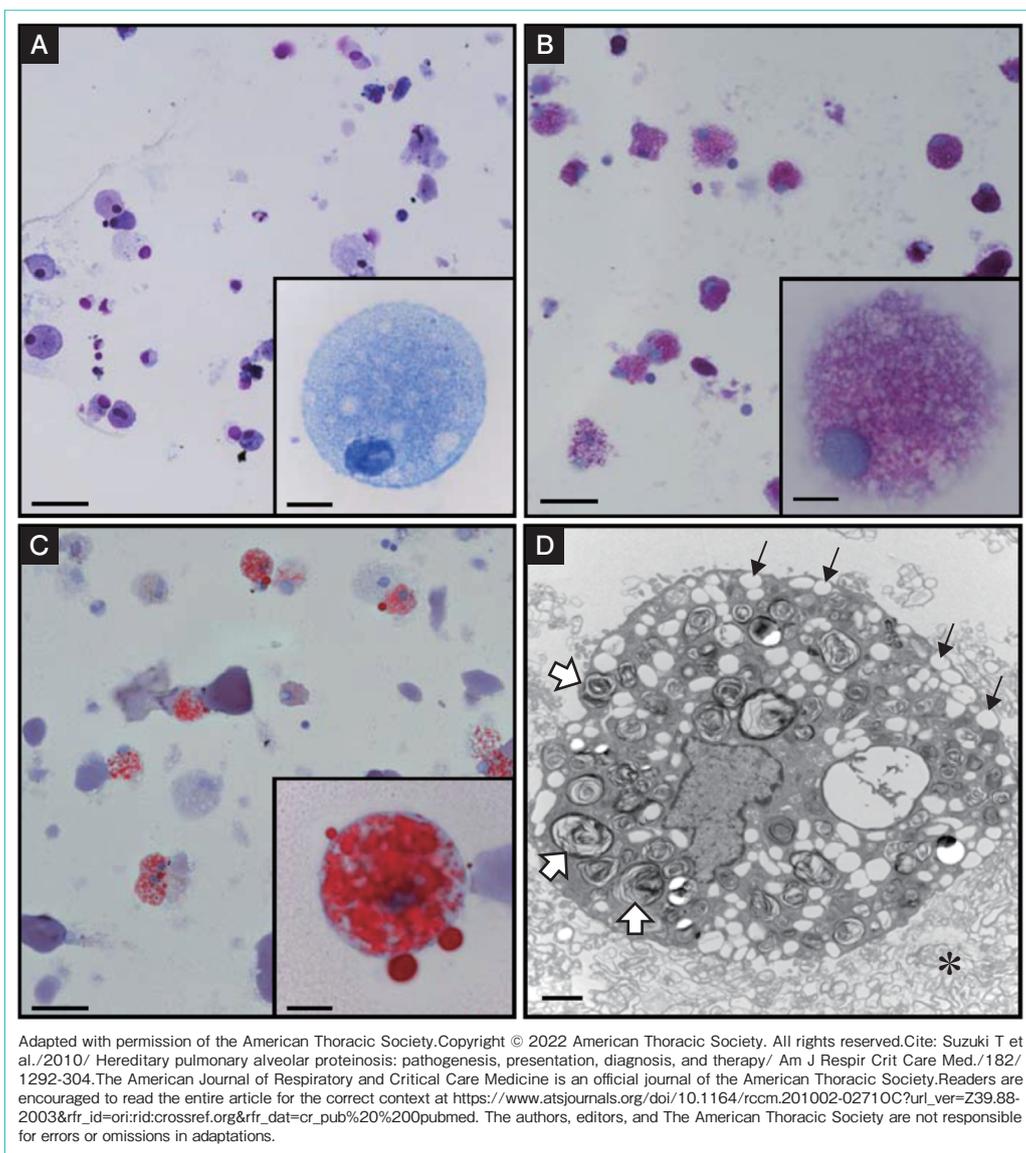


図8 HPAP (CSF2RA 遺伝子変異、5歳、女性)のBAL所見

- A : 泡沫マクロファージ(ディフ・クイック染色)。  
 B : 泡沫マクロファージ(パス染色)。  
 C : 泡沫マクロファージ(オイルレッドO染色 [scale bar = 20 μm、拡大写真 2 μm])。  
 D : 電子顕微鏡所見(scale bar=2μm)。泡沫状マクロファージ細胞内のラメラ体(⇨)および脂肪滴(→)と細胞外のサーファクタント異常集積(\*)が観察される。

(文献13より引用改変)

- colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005 ; 171 : 1142-9.
- 12) Maygarden SJ, Iacocca MV, Funkhouser WK, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: a spectrum of cytologic, histochemical, and ultrastructural findings in bronchoalveolar lavage fluid. Diagn Cytopathol. 2001 ; 24 : 389-95.
- 13) Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2010 ; 182 : 1292-304.
- 14) Shattuck TM, Bean SM. Pulmonary alveolar proteinosis. Diagn Cytopathol. 2013 ; 41 : 620-2.
- 15) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al ; Japanese Center of

the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary

alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 177 : 752-62.

## 総論

## 肺胞蛋白症(PAP)の病理組織検査

PAPは、1958年にRosen、Castleman、Liebowらが病理診断を行った27症例(剖検5例、生検21例、画像所見による診断1例)を総括して報告したのが最初である<sup>1)</sup>。ここでの生検は1953年から1957年の施行であり、肋間筋の切離を伴う開胸肺生検(open lung biopsy; OLB)と推察された。1970年頃までは外科的肺生検(surgical lung biopsy; SLB)は右肺中葉切除が施行される症例があった。1960年に報告された本邦で最初のPAPの症例報告は19歳女性で、1958年2月から全身倦怠感があり、1960年2月に右肺中葉切除検体で病理診断された症例であった<sup>2)</sup>。PAPを含むびまん性肺疾患の病理診断のために、1970年頃から経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy; TBLB)が施行されるようになった。本邦では1984年に、悪性腫瘍とともにPAPの病理診断がTBLBで可能であることが示された<sup>3)</sup>。しかし、欧米ではPAPの病理診断所見は2021年の時点までSLB所見で提示されてきた。SLBの方法として1995年頃から、肋間筋の切離を行わない胸腔鏡下のSLBが施行されるようになり、現在に至っている。予定手術(elective surgery)としての胸腔鏡下のSLBは安全な生検手技あることが示された(CQ6とCQ7の記載を参照:p.15～p.19)。PAPはサーファクタントの生成または分解過程障害により、肺胞腔内を主として末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留をきたす疾患の総称である<sup>4,5)</sup>。通常両側性である。

PAPはAPAP、SPAP、CPAP/HPAP、UPAPに分類され、さまざまな病態で発症するが、PAP症候群と呼ぶ報告もある<sup>6)</sup>。

成人のPAPの95%以上はAPAPであり、PAPの病理所見の報告の多くはAPAPで報告され、SPAP、CPAP/HPAPについて体系的な報告はきわめて限られ

ている。SPAP、CPAP/HPAPの病理所見も、APAPで認められる末梢気腔内の好酸性の顆粒状のサーファクタント由来物質の異常貯留が基本である。しかしながら、背景疾患の所見や肺線維症の合併が加わると小さな肺組織やBALFでは診断が困難であり、SLBあるいは剖検で診断されることも少なくない<sup>1,7-13)</sup>。

## PAP診断における病理診断方法

Inoueらの248例の本邦のPAPコホート疫学研究において58.7%の患者でHRCTとBALF、34.1%の患者はHRCT、BALとTBLBの所見でPAPと診断された。残りの7.2%の患者はHRCT、BAL、TBLB、さらに胸腔鏡下肺生検(video-assisted thoracic surgery; VATS)で診断されていた<sup>14)</sup>。また最近、AzumaらはBALとTBLBでのPAPの診断率を86例で検討した。これらの86例は全例APAPであった。BAL所見では90.7%の症例でPAPの診断が可能だった。TBLB所見では81.4%でPAPの診断が可能であった。BAL所見とTBLB所見の併用では98.8%の症例でPAPの診断が可能であった<sup>15)</sup>。病理検査の手段について、本ガイドラインでは、PAPの診断に生検鉗子によるTBLBを行うことが提案された(エビデンスの質:低)。経気管支クライオ肺生検(transbronchial lung cryobiopsy; TBLC)を行わないことが提案された(エビデンスの質:とても低い)。ほかの方法で診断できない場合にSLBを行うことが提案された(エビデンスの質:とても低い)。

病理組織の染色は、ヘマトキシリン・エオジン染色とエラスチカ・ワンギーソン染色をまず行う。ヘマトキシリン・エオジン染色所見でPAPを疑った場合、パス染色とSP-A免疫染色を行って、PAPの診断確認を行う。この追加染色の依頼時には、グロコット染色、チール・ネルゼン染色とグラム染色も依頼する。ニューモシスチ

ス・イロベチイ (*pneumocystis jirovecii*) を含む微生物感染症を鑑別するためである。SP-A 染色所見を含む追加報告の時点では BALF を対象とした一般細菌と抗酸菌の検査が陰性であることを確認する。「第Ⅱ章 肺胞蛋白症(PAP)の診断基準と診断アルゴリズム」(p.41) に従って診断する<sup>4,5)</sup>。

## APAP の病理所見

SLB 検体で観察すると、肺病変には斑状分布あるいは部位による強弱がみられる。ヘマトキシリン・エオジン染色を行うと、病変部では末梢気腔内に好酸性の蛋白様物質が充満している。PAP では、末梢気腔内の蛋白様の好酸性物質は  $0.2\mu\text{m}$  程度の細顆粒状物質であることが特徴である。この細顆粒状物質は光学顕微鏡の対物  $\times 40$  の視野で識別される。これらの細顆粒状物質の集積部位に  $10\sim 20\mu\text{m}$  径の好酸性物質の形成がみられる。好酸性細顆粒状物質の集積部位には幅  $2\sim 3\mu\text{m}$  の裂隙として lipid clefts を認める。PAP の病変部位では肺間質に軽度のリンパ球系細胞浸潤がみられる。末梢気腔内の細顆粒状物質に対する PAS 染色、SP-A に対する免疫染色で陽性所見を認める。末梢気腔内の PAS 染色陽性の蛋白様物質は電子顕微鏡で検討されてきた<sup>4, 13)</sup>。筆者の観察では、直径  $0.2\sim 4\mu\text{m}$  の好オスミウム小体あるいは多層構造物質として認められ、直径  $0.2\mu\text{m}$  前後

のものが多かった<sup>16)</sup> (図 1、2)。

## 線維化を伴う PAP

PAP、特に APAP の肺病変に慢性線維化 IP を伴うことがある。図 3 に示す症例は、末梢気腔内の好酸性の  $0.2\mu\text{m}$  程度の細顆粒状物質が認められなくなり、 $10\sim 20\mu\text{m}$  径の好酸性物質が残存して認められることから、PAP の肺病変過程での肺線維化病変である可能性が示唆された。

APAP では、 $5\sim 10$  年の PAP としての臨床経過の過程で慢性線維化 IP の肺病変が明らかになる症例と、初診時点から慢性線維化 IP の肺病変を合併している症例がある。慢性線維化 IP の病型は、通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia ; UIP) パターンあるいは線維性非特異性間質性肺炎 (fibrotic nonspecific interstitial pneumonia ; f-NSIP) パターンが多い<sup>4)</sup> (図 3)<sup>13)</sup>。

## SPAP

SPAP の肺病理所見は生検時点では APAP の病理所見と類似するといわれるが、肺胞隔壁への炎症細胞浸潤や水腫性変化、また腔内に器質化滲出物や出血を伴うため、腔内の好酸性細顆粒状物質が確認しにくい。そのため、APAP の病理所見となるヘマトキシリン・エオジン染色における好酸性蛋白様物質の存在を確認することが

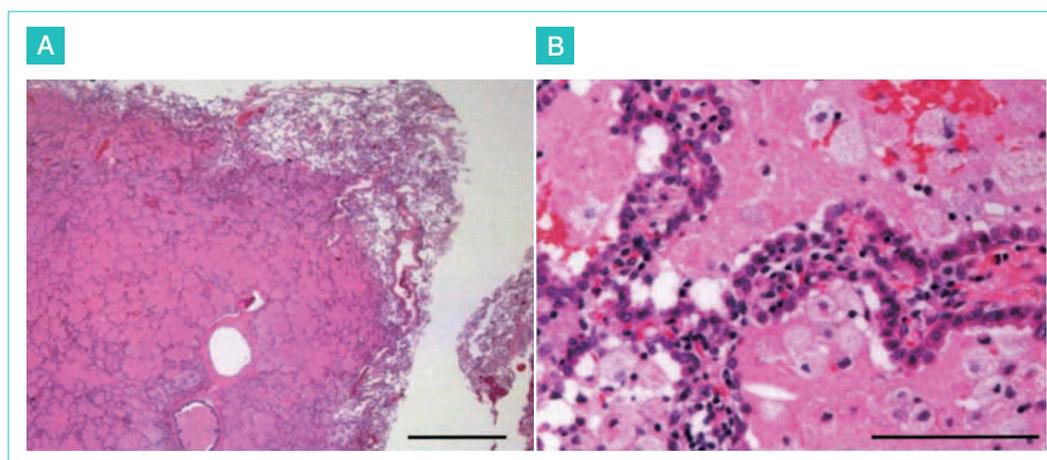


図1 APAP、SLB 検体

- A : 肺病変には斑状分布あるいは部位による強弱を認めた。病変部では膜性細気管支と呼吸細気管支以下の末梢気腔内に好酸性物質が充満している (ヘマトキシリン・エオジン染色、 $\times 2$ 、Bar=1 mm)。  
B : 末梢気腔内に PAP の基本病変である  $0.2\mu\text{m}$  大の好酸性物質が充満している。末梢気腔内に泡沫細胞の集積も認めた。肺胞壁にはⅡ型肺胞上皮細胞の増生とリンパ球系細胞浸潤も認めた (ヘマトキシリン・エオジン染色、 $\times 40$ 、Bar=100  $\mu\text{m}$ )。

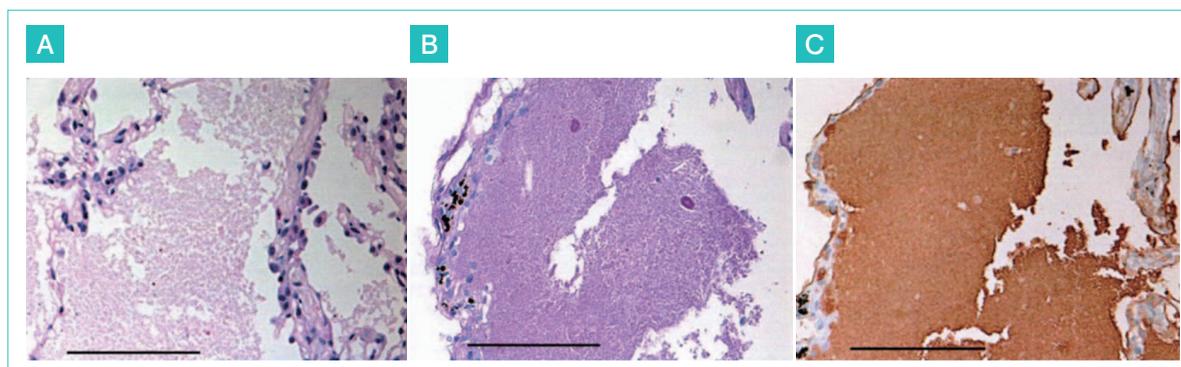


図2 APAP、TBLB 検体

- A：末梢気腔内に  $0.2\mu\text{m}$  大の弱好酸性細顆粒状物質が充満している(ヘマトキシリン・エオジン染色、 $\times 40$ 、 $\text{Bar}=100\mu\text{m}$ )。  
 B：末梢気腔内の細顆粒状の好酸性物質にPAS染色陽性所見を認めた。 $0.8\sim 1.3\mu\text{m}$  径の顆粒状物質には高度のPAS染色陽性所見を認めた(PAS染色、 $\times 40$ 、 $\text{Bar}=100\mu\text{m}$ )。  
 C：末梢気腔内の細顆粒状の好酸性物質に免疫染色で抗 SP-A 抗体に陽性所見を認めた(SP-A 染色、 $\times 40$ 、 $\text{Bar}=100\mu\text{m}$ )。

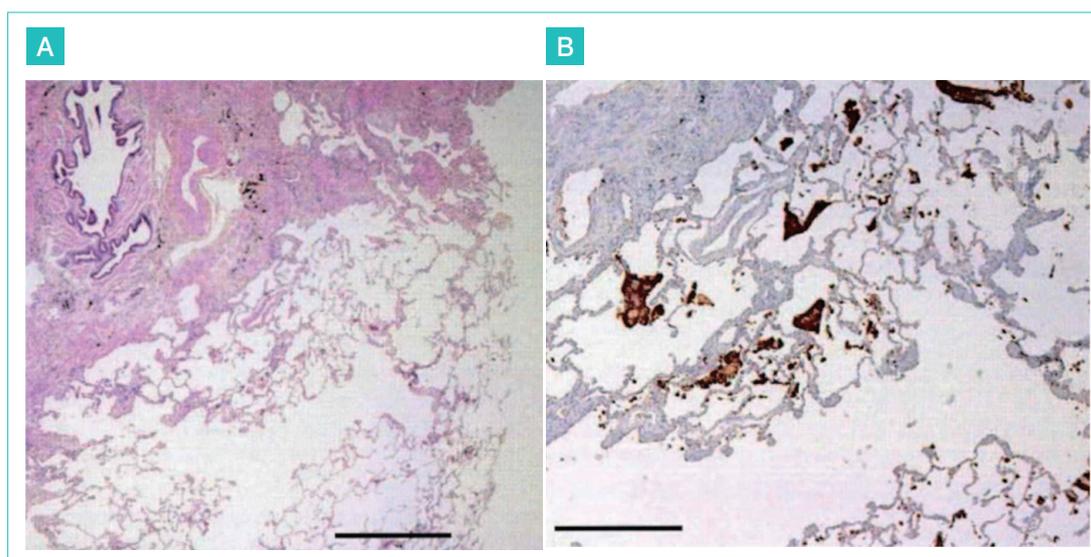


図3 慢性線維化IP (UIPパターン) を合併した APAP、SLB 検体

- A：胸膜下に優勢に密な線維化病変が形成されている。末梢気腔内の好酸性物質はこの拡大では目立たない(ヘマトキシリン・エオジン染色、 $\times 2$ 、 $\text{Bar}=1\text{mm}$ )。  
 B：SP-A 免疫染色では多数の箇所末梢気腔内に陽性物質を認めた。ヘマトキシリン・エオジン染色所見から予想したよりも多数の箇所PAPに相当する所見を認めた(SP-A 染色、 $\times 2$ 、 $\text{Bar}=1\text{mm}$ )。

(文献 13 より引用)

重要で、PAS染色でも陽性となる  $0.2\mu\text{m}$  径の細顆粒状物質の集簇をみつけることが大切である。

特に剖検例では、死亡前のこれらの所見が加わり複雑となる。PAPの病理診断の作業としては、 $0.2\mu\text{m}$  径の細顆粒状物質の集簇部位を検出することが大切である<sup>7)</sup>(図4、5)<sup>13)</sup>。

## CPAP/HPAP

PAPとしての基本病変はAPAPの場合と類似している。

2008年にSuzukiらが報告した、SLBを行ったGM-CSFレセプター $\alpha$ 鎖異常の1例ではAPAPに類していた<sup>17)</sup>。2011年にTanakaらが報告した、肺移植となっ

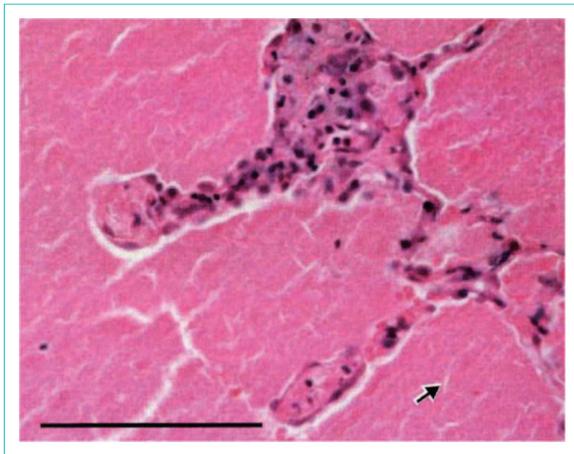


図4 CMLを合併したSPAP、SLB検体

末梢気腔内に0.2μm大の好酸性細顆粒状物質の充満を認めた。好酸性細顆粒状物質が集簇した部位には1×10μm大の裂隙(lipid cleft)を認めた(矢印)(ヘマトキシリン・エオジン染色、×40、Bar=100μm)。

(文献13より引用)

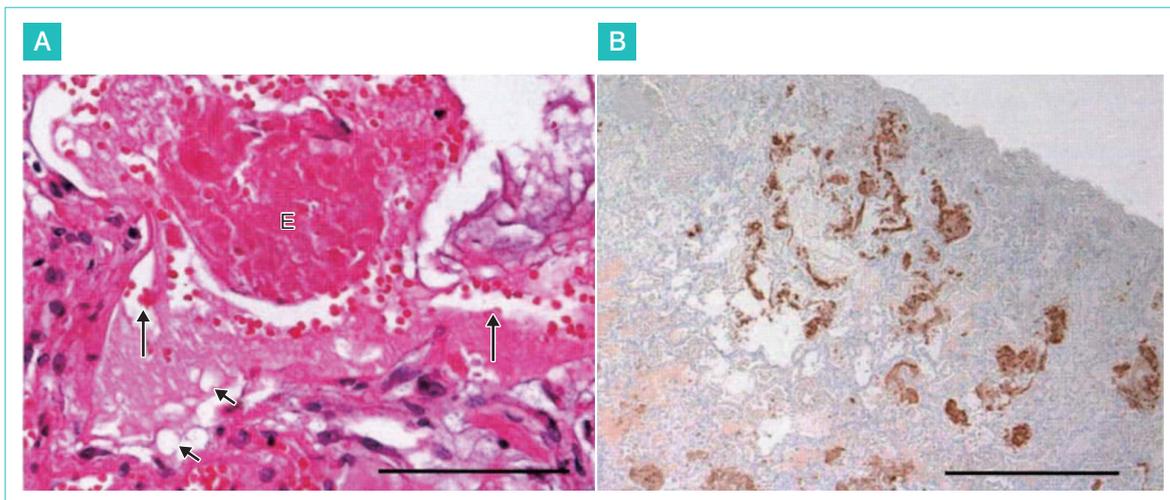


図5 MDSに合併したSPAP、剖検検体

A: 末梢気腔内に出血、水腫性変化のほか、PAPの肺病変を認めた。PAPの成分は7~20μm径の好酸性顆粒状物質が主体である(E)。水腫性の部位は好酸性が軽度で、細顆粒状の特徴を欠いていた。水腫性の部位には3~10μm大の空胞形成をみる(短い矢印)。赤血球は3~4μm径の強い好酸性の類円形構造としてみる(長い矢印)(ヘマトキシリン・エオジン染色、×40、Bar=100μm)。  
B: SP-A染色では末梢気腔内の細顆粒状物質に陽性所見を認めた(SP-A染色、×4、Bar=1mm)。

(文献13より引用)

たGM-CSFレセプターβ鎖異常の1例は線維化が著明であり、その病理所見を示す<sup>9,11)</sup>(図6)<sup>13)</sup>。

## PAPの鑑別診断

① PAPの肺病変としては、腫瘍性病変、肉芽腫性病変、好中球あるいは好酸球の浸潤、壊死病変、肺胞壁毛細血管のうっ血、フィブリン析出、炭粉沈着、偏光性物質の沈着をみない。これらの所見を認めたときは、PAPとは別の肺疾患である可能性とともに、PAPに別

疾患が合併した可能性を検討する必要がある。PAPに膠原病肺、HPやサルコイドーシスが合併した報告もある<sup>18,19)</sup>。PAPに肺感染症を合併することはまれではないが、長い経過の肺感染症にAPAPを合併してくる可能性も示唆されている<sup>4,20)</sup>。

②末梢気腔内の肺病変として、水腫性変化、粘液貯留、壊死病変が特に問題となる。末梢気腔内の好酸性物質が0.2μm径の細顆粒状物質から構成されていることから、水腫性変化と粘液貯留を鑑別する。好酸性物質の内部に

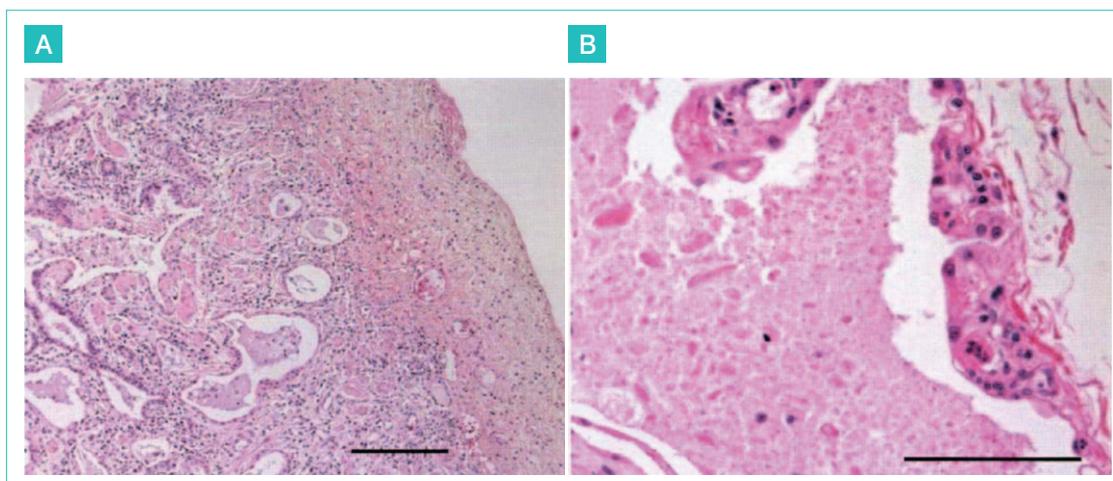


図6 CPAP/HPAP、GM-CSF 受容体β鎖異常、肺移植のための肺摘出検体

- A: 右肺上葉。胸膜下に慢性線維化IPの肺病変を認めた。胸膜下の線維化病変内に平滑筋増生を認めた(ヘマトキシリン・エオジン染色、×10、Bar=200μm)。  
 B: 右肺上葉。肺組織の深部では末梢気腔内に0.2μm大の好酸性細顆粒状物質の充満を認めた。末梢気腔内には5~15μm大の好酸性顆粒状物質も認めた。PAPの肺病変が存在すると診断した(ヘマトキシリン・エオジン染色、×40、Bar=100μm)。(文献13より引用)

好中球をみないこと、好酸性物質が有核細胞の ghost cells から構成されていることを確認して、末梢気腔内の壊死病変と鑑別する<sup>4,13)</sup>(表)。

③泡沫細胞自体は種々の肺疾患で出現することがある。特発性器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia ; COP)では末梢気腔内に泡沫細胞の集簇を認める。慢性嚔下性肺炎では細葉中心部に泡沫細胞の集簇を認めることがある。このような場合でも、末梢気腔内の0.2μm径の細顆粒状物質の充満や、泡沫細胞の細胞質に細顆粒状物質が充満されて、細胞外の細顆粒状物質に移行していく像は認めない<sup>4,13)</sup>。

## References

- Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958 ; 258 : 1123-42.
- 岡 捨己, 金上晴夫, 那須省三郎, 他. 肺胞蛋白症(Pulmonary alveolar proteinosis)の症例と考察. *日胸臨.* 1960 ; 19 : 391-402.
- 北市正則. E. 生検. 3.びまん性散布性肺病変の経気管支肺生検(TBLB)による鑑別診断. 曾根脩輔(編). 呼吸器疾患の画像診断. 東京 : 南江堂 ; 1984. pp.141-56.
- 北市正則, 高木理博, 清水重喜. 肺胞蛋白症の病理所見(病理診断と鑑別診断). 井上義一, 中田 光(監). 厚生労働科学研究費補助金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」に関する研究班. 平成22年度 総括・分担研究報告書. 2011. pp.32-44.
- Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med.* 2018 ; 6 : 554-65.
- Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 ; 5 : 16.
- 石井晴之. 続発性肺胞蛋白症 : 最新の知見と今後の課題 (特集肺胞蛋白症をめぐる最近の話題). *日胸臨.* 2016 ; 75 : 1226-35.
- Green D, Dighe P, Ali NO, et al. Pulmonary alveolar proteinosis complicating chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 1980 ; 46 : 1763-6.
- 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 : 205-9.
- Bush A, Pabary R. Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Breathe (Sheff).* 2020 ; 16 : 200001.
- Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 182 : 1292-304.
- Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 166 : 215-35.
- 北市正則, 笠井孝彦, 寺本友昭, 他. 肺胞蛋白症の病理所見 (特集 肺胞蛋白症をめぐる最近の話題). *日胸臨.* 2016 ; 75 : 1245-53.
- Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al ; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a

**表** PAP の病理組織所見

(1) PAP の基本的な所見
<p>左右肺にびまん性に肺病変をきたした症例で、</p> <p>a. 末梢気腔内に 0.2 <math>\mu\text{m}</math> 大の弱好酸性細顆粒状物質が充満する。細顆粒状物質に数十 <math>\mu\text{m}</math> 大の好酸性物質が混在する。数 <math>\mu\text{m}</math> 大の lipid clefts が混在する (ヘマトキシリン・エオジン染色)。</p> <p>b. 末梢気腔内の細顆粒状物質はパス染色で陽性所見を示す。</p> <p>c. 末梢気腔内の細顆粒状物質は免疫染色で SP-A に陽性所見を示す。</p>
(2) PAP に伴うことがある所見
<p>a. 末梢気腔内に大型泡沫細胞が集積する。細胞質の崩壊過程を示す泡沫細胞を含む。</p> <p>b. 肺泡領域の間質にリンパ球系細胞浸潤をみられる。多くは軽度まで。</p> <p>c. 間質性肺線維化病変が存在することがある。まれに肺線維化病変が著明な症例がある。</p>
(3) PAP の肺病変自体では陰性の所見 (他疾患と鑑別すべき所見あるいは PAP 以外の肺疾患の合併を考慮すべき所見)
<p>a. 腫瘍性病変</p> <p>b. 肉芽腫性病変</p> <p>c. 好中球あるいは好酸球の浸潤</p> <p>d. 壊死病変</p> <p>e. 肺胞壁のうっ血</p> <p>f. フィブリン析出</p> <p>g. 炭粉沈着と偏光性物質の沈着</p>

large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 177 : 752-62.

- 15) Azuma K, Takimoto T, Kasai T, et al. Diagnostic yield and safety of bronchofiberscopy for pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Investig.* 2021 : S2212-5345 (21) 00073-3.
- 16) 泉 孝英, 北市正則, 長井苑子, 他. 病気の生化学 XCVI 肺胞たん白症. 代謝. 1984 ; 21 : 461-9.
- 17) Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med.* 2008 ; 205 : 2703-10.
- 18) Katayama K, Hirose M, Arai T, et al. Clinical significance of

serum anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 ; 15 : 272.

- 19) Arai T, Kasai T, Shimizu K, et al. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicated with Sarcoidosis: the Clinical Course and Serum Levels of Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating Factor Autoantibody. *Intern Med.* 2020 ; 59 : 2539-46.
- 20) Arai T, Inoue Y, Akira M, et al. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Pulmonary Aspergillosis. *Intern Med.* 2015 ; 54 : 3177-80.

## 総論

## 洗浄療法(区域洗浄、全肺洗浄〔法〕〔WLL〕)

## 肺洗浄法の分類と標準的洗浄法

PAP に対する肺洗浄は、気管支鏡下区域洗浄(segmental or lobar bronchoscopic lavage ; SLBL) と WLL に分類される。

SLBL は医中誌で検索した症例報告を用いて、WLL は厚生労働科学研究費補助金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」研究班(以下、厚労省研究班)のアンケート調査<sup>1,2)</sup>と文献<sup>3,4)</sup>を用いて本邦における洗浄方法を検討したが、両者とも標準的な方法は存在しなかった。2016年に Campo らは WLL の方法、適応、治療効果の評価と合併症を明らかにする目的で、小児および成人 PAP 患者に対して WLL を施行した 27 医療機関センターが参加した国際サーベイランス(成人例は 20 医療機関から回答)を行ったが<sup>5)</sup>、世界的にも標準的な WLL 方法は存在しなかった。PAP は稀少疾患であるため、肺洗浄の施行経験が少ない医療機関が多く、また医療環境が異なるために標準的な方法が確立しなかったと考えられる。

## SLBL と WLL の特徴

SLBL は、WLL に比べ簡便性が高く、洗浄中の SpO<sub>2</sub> の低下は軽度である。松岡らは SLBL の有害事象として、135 回中 22 回(16.3%)の肺洗浄により 37～38℃の発熱が出現したと報告しているが<sup>6)</sup>、発熱以外に有害事象の報告はなされておらず、安全性は高い。しかし、SLBL は治療効率が低いため頻回の施行が必要であり、洗浄時の苦痛が強いために WLL を希望する患者も存在する。

WLL は、治療効率がよく患者の苦痛は少ないが、全身麻酔や洗浄器具の準備などがあり、簡便とはいえない。また、WLL は SLBL より高度な低酸素血症が出現

する。

医中誌で検索した症例報告では、SLBL で加療した症例は肺洗浄前の大気下の PaO<sub>2</sub> が 60 Torr 以上の比較的軽症例が多く、SLBL 中に SpO<sub>2</sub> ≤ 90% に低下したときには経鼻的に酸素吸入が施行されていた。一方、WLL は、肺洗浄前の大気下の PaO<sub>2</sub> が 60 Torr 未満の比較的重症の症例に対して施行されることが多く、体位、高濃度酸素投与、呼気終末陽圧(positive end-expiratory pressure ; PEEP)などによって酸素化が維持される。

## SLBL の方法

前述したように、洗浄液の注入量や洗浄回数などは報告によって異なっていたが、一般的な SLBL の方法は次の通りである。

- ①気管支鏡挿入：気管支鏡を亜区域支に楔入
- ②洗浄液：37℃に加温した生理食塩水
- ③1回注入量：20～150 mL
- ④各亜区域の洗浄回数：3～5回
- ⑤1回の区域肺洗浄：1～2区域の亜区域支で肺洗浄
- ⑥肺洗浄頻度：1～3回/1～2週
- ⑦肺洗浄合計回数：7～14回

## WLL の主な変遷

1965年に Ramirez らは、自発呼吸可能な局所または浅い全身麻酔下に、カーレンスダブルルーメンチューブ(carlens double lumen tube ; DLT)を挿管して洗浄肺と換気肺を分離し、洗浄肺の無気肺化(degassing)を行ってから 37℃に加温した生理食塩水を1回のみ注入して排液する、massive pulmonary lavage (MPL)法の原型となる方法を報告した<sup>7)</sup>。1967年、全身麻酔下に前記の WLL を繰り返す MPL 法を報告し<sup>8)</sup>、現在に至るまで MPL 法は WLL の基本的方法となっている。

側臥位で下側肺の WLL は洗浄液の漏出リスクは低下するが、シャント血流が増加して著しい低酸素血症が出現するため<sup>9)</sup>、1970年に Rogers らは、低酸素血症を軽減する目的で volume controlled lavage (VCL)法を報告した<sup>10)</sup>。本法は、degassing せずに片側肺の安静時酸素摂取量(約 125 mL/min)以下の速度で洗浄液を注入して、肺内に機能的残気量相当の洗浄液を残し、1回換気量(tidal volume ; TV)に相当する洗浄液の追加注入と排液を繰り返す。VCL 法は洗浄効率が悪く、肺内に残留する生理食塩水は毎時約 350 mL 吸収されるため<sup>11)</sup>、循環血漿流量が増加する。

1998年に Bingisser らは洗浄効率の向上を図るため、修正 WLL 法を報告した<sup>12)</sup>。本法は、手動換気、頻回の体位変更、理学療法士の激しい胸部パーカッションを行うが、a) 用手換気による圧損傷<sup>12)</sup>、b) 頻回の体位変更による気管チューブの偏位<sup>13)</sup>、c) 室温の洗浄液を用いて数時間かかることによる低体温症<sup>14)</sup>と循環血漿流量増加<sup>15)</sup>のリスクが高くなる。

2004年に Beccaria らは、側臥位で下側肺を換気して、上側肺を WLL する方法を報告した<sup>16)</sup>。Degassing 後に 37℃に加温した TV 相当の生理食塩水を注入し、パーカッションを続けながら排液が透明になるまで注入と排液を繰り返す。本法は、洗浄側肺が心臓より高い位置となるためシャント血流が減少して低酸素血症が軽減し、胸壁のパーカッションのアクセスも容易となる。

また、酸素化の補助療法を併用した WLL も報告されており、1970年に Seard らは partial cardiopulmonary bypass を<sup>17)</sup>、1976年に Altose らは体外式膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation ; ECMO)を<sup>18)</sup>、1984年に Henk らは 2 絶対気圧(atmosphere absolute ; ATA)の高圧酸素ウォークインチャンバーで<sup>19)</sup> WLL を施行した PAP 症例を報告した。

## 各項目別 WLL の手順

WLL を安全かつ効果的に実行するには WLL の経験が重要であるが、呼吸器内科医師、麻酔科医師、看護師および理学療法士などの学際的なチームアプローチも大切である。標準的な WLL 方法の普及と経験豊富なチーム形成には、WLL 施行施設基準を作成して各地域に拠点医療機関を設置し、APAP 患者を集めて WLL を施行することが有用と思われる。

次に、APAP 20 症例に対して WLL を 114 回施行した自験例に文献の考察を加え、厚労省と国立研究開発法人日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development ; AMED)難治性疾患実用化研究事業「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理」班で検討した WLL 方法を示す<sup>20)</sup>。

## 1) WLL の適応と禁忌

国際サーベイランスにおける適応基準は、非特異的肺機能低下 100%、安静時 PaO<sub>2</sub> 低下 90%、胸部画像所見増悪 79%、自覚症状 42%であった<sup>5)</sup>。厚労省研究班における適応基準は安静時 PaO<sub>2</sub> < 70 Torr としているが、PaO<sub>2</sub> ≥ 70 Torr であっても病状が進行する症例や、SLBL を希望しない症例も適応と考えられる。なお、約 1/3 の APAP は自然寛解するため<sup>21)</sup>、診断から最低 3 ~ 6 ヶ月間は経過観察する。

国際サーベイランスにおける禁忌は、重症心血管疾患、心不全、敗血症、重症肺感染症と線維症終末期であった<sup>5)</sup>。APAP は肺非結核性抗酸菌症や肺アスペルギルス症などを併発することがあり、感染症を治療した上で PAP と感染症の進行を慎重に検討し、本人と家族の同意を得られた場合には WLL を施行する。

## 2) 最初に WLL する肺の選択

国際サーベイランスでは、13 医療機関は画像所見がより高度な肺から、6 医療機関は右肺より相対的に容量小さい左肺から WLL が施行されていた<sup>5)</sup>。

## 3) 気管チューブと固定位置

左側用は右側用 DLT よりカフが長いため、固定が容易で換気肺への洗浄液漏出リスクが少ないので左側用 DLT を用いる。Degassing により肺容量が著明に減少し、DLT が抜けるので深めに固定する。体位を側臥位に変換後に細径気管支鏡で観察し、DLT の右先端は気管分岐部までの距離を約 1.0 ~ 2.0 cm、左先端は上下気管分岐までの距離を約 0.5 ~ 1.8 cm に固定する。

## 4) 気管チューブカフ圧

カフ圧が 30 cmH<sub>2</sub>O を超えると気管~気管支粘膜血流が減少し、50 cmH<sub>2</sub>O になると血流は消失するため<sup>22)</sup>、

推奨されるカフ圧は30 cmH<sub>2</sub>O未満とされている。しかし、WLLでは換気肺への洗浄液のリークを防止するため、カフ圧を50 mmHg (68 cmH<sub>2</sub>O)にすべきとの報告もなされている<sup>23)</sup>。高いカフ圧であっても短時間の挿管では気管支粘膜の局所性虚血性変化などの合併症の出現はまれであり<sup>24)</sup>、WLLにおいて高いカフ圧による気管～気管支損傷の報告はなされていない。

2013年8月～2019年8月の間に行った、洗浄肺を上側にしたWLL(66回)の自験例は、カフ圧を40 cmH<sub>2</sub>Oとして平均DLT挿管時間は約2時間であったが、洗浄液のリークや気道損傷は出現しなかった。

換気肺への洗浄液の漏れを防止するためには、洗浄肺を30～40 cm H<sub>2</sub>Oで加圧して換気肺から空気の漏出がないことを確認して、洗浄液は心臓レベルから約30 cmの高さから注入する。

### 5) 全身麻酔

国際サーベイランスでは、18医療機関でプロポフォール、オピオイドと神経筋遮断薬の組み合わせによる静脈麻酔が行われていた<sup>5)</sup>。

### 6) Degassing

Degassingは洗浄効率向上のために施行され、洗浄肺を100% O<sub>2</sub>で10分間換気してから強制的に陰圧で気道吸引して、気道を10～15分間クランプして吸収性無気肺化する。自験例では気道吸引せずにdegassingしたが、胸部X線写真上、12回のWLLで5回は不成功であったが、洗浄液の注入と排液を2～3回繰り返すと、排液時のSpO<sub>2</sub>がより低下して洗浄液の注入速度と注入量が増加することから、degassingされたことが判断できる。

### 7) WLL 体位

国際サーベイランスでは、仰臥位が12医療機関、90度の側臥位が6医療機関、30～45度の側臥位が2医療機関であり、また7医療機関は排液を促すために排液時にトレンデレンブルグ体位にしていた<sup>5)</sup>。

はじめのWLLまたは経験が少ない医療機関では、術中の低酸素血症と換気肺への洗浄液漏出のリスクのバランスを考慮すると、仰臥位が妥当な体位と考えられる。洗浄肺を上にした側臥位は、WLL中の高度な低酸

素血症の防止に有効であり<sup>16)</sup>、degassing時の縦隔の偏位が軽度であるために気管チューブ位置の変動が小さく、経験を積めば洗浄液の漏出もなく安全に施行できる体位である。

### 8) WLL 方法、洗浄液と器具

国際サーベイランスでは、1医療機関のみが修正WLL法<sup>12)</sup>を、ほかの医療機関はMPL法<sup>8)</sup>を用いていた。洗浄液は、14医療機関が37℃に加温した生理食塩水で、自験例も37℃に加温した生理食塩水を用いたが十分な洗浄効果が得られた<sup>5)</sup>。注入方法は、1医療機関のみが心臓レベルから30 cmの高さから注入する圧規定法で、ほかは容量規定法を用いており、両者とも注入量は800～1,000 mLと同様であった。また、洗浄肺に空気が混入しないように、チューブとY字管と挿管チューブをしっかりとタイガんで連結して、洗浄液を満たしてから注入する。

洗浄効率は、サイクル数と洗浄液留置時間に影響を受けず、総時間と注入量に一部依存する<sup>25)</sup>。圧規定法を用いた場合、初回注入速度は安静時の片側肺酸素摂取量(約125 mL/min)以下の100 mL/minで注入し、肺内への留置2分、排液1分として、2回目以降は注入1分、肺内への留置2分、排液1分を1サイクルとして基本的に20回洗浄する。また、各洗浄の注入量と排液量を記録して、肺内に残存する洗浄液量を確認する。

### 9) WLL 中の人工呼吸器の設定

基本的にpressure control ventilation +PEEPで人工呼吸管理する。PEEPを使用すると洗浄液注入時に酸素化が改善するが、排液時にシャントが増悪する可能性がある<sup>26)</sup>。また、洗浄肺を上側にした側臥位でのWLLでは、洗浄を繰り返すと洗浄液残留量が増加して縦隔が下方へ圧排され、下側の換気肺の拡張が制限されると換気量が低下してend-tidal PCO<sub>2</sub> (PETCO<sub>2</sub>)が上昇するが、PETCO<sub>2</sub>上昇時は換気圧を上げて換気量を増す。

### 10) パーカッション

理学療法士による徒手的なパーカッション、機械的パーカッション(rotary directional-stroke percussor at 36 Hz、G-5、General Physiotherapy、St Louis)と非パーカッション群の3群に分けて洗浄効果を比較した検

討では、徒手的パーカッションで最も高い洗浄効果が得られた<sup>27)</sup>。近年、英国メディバント社製 RTX レスピレータ<sup>®</sup> (biphasic cuirass ventilation ; BCV) を用いた方法が報告されたが<sup>28)</sup>、自験例では BCV を用いたパーカッションは再洗浄を必要とする症例が多いため、使用を中止した。

### 11) 1回のセッションにおける洗浄終了基準

厚労省研究班の検討会において、PAP 以外の肺炎患の濁度が約 50 NTU であるため、洗浄終了基準を濁度 100 NTU 以下とする提案がなされた (NTU は比濁計濁度単位)。自験例では、基本的に洗浄回数 20 回で終了したが、約 3/4 の WLL において 15 ~ 20 回洗浄すると濁度 (自験では笠原理化学工業株式会社製 TR-30<sup>®</sup> で測定) が 100 NTU 以下となった。

### 12) WLL 後の処置と対側肺の洗浄時期

洗浄液を十分に吸引して両側肺を 100% O<sub>2</sub> 換気し、シングルルーメンの気管チューブへ交換して抗生剤を投与した。ICU で 12 ~ 24 時間人工呼吸管理をして、酸素化の改善を確認してからウィーニングする。

国際サーベイランスでは、17 医療機関は左右肺の WLL を別々のセッションで施行し、また、約半数の医療機関が 1 ~ 2 週間間隔で施行していた<sup>5)</sup>。自験例では、洗浄間隔は 1 週間であったが問題はなかった。

### 13) WLL の有害事象

国際サーベイランスでは、推定 1,110 回における WLL の合併症は、一過性発熱が 18% で最も多く、次いで低酸素血症 14.2%、喘鳴 6.1% の順であった<sup>5)</sup>。

### 14) WLL 後のフォローアップと WLL 施行回数

国際サーベイランスでは、全医療機関で WLL 2 時間 ~ 2 週間後に胸部 X 線写真および呼吸機能検査が施行され、12 医療機関は WLL 8 ヶ月以降に胸部 X 線写真・CT と呼吸機能検査が施行されていた<sup>5)</sup>。なお、6 医療機関において、バイオマーカーと抗 GM-CSF 抗体価が測定されていた。

国際サーベイランスでは、5 年間追跡した APAP 368 症例における左右 WLL を 1 回とした WLL の施行回数は  $2.5 \pm 1.5$  回で、約 2/3 の症例は 1 回のみで、10% の

症例は 5 回以上施行されて平均間隔は  $8.0 \pm 6.5$  ヶ月であった<sup>5)</sup>。

自験例では陰影がほぼ消失するまで WLL を繰り返し、左右 WLL を 1 回とした回数は平均  $2.60 \pm 1.67$  (1 ~ 6) 回で、WLL 間隔は平均  $15.0 \pm 10.8$  (2.0 ~ 39.0) ヶ月であった。

### References

- 1) 一和多俊男. 本邦における自己免疫性肺胞蛋白症に対する全肺洗浄に関するアンケート調査. 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書. 2011.
- 2) 一和多俊男. 本邦における自己免疫性肺胞蛋白症に対する全肺洗浄に関するアンケート調査. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書. 2012.
- 3) 杉本親寿, 新井 徹, 西山明秀, 他. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 8 例の手技, 効果, 安全性の多面的評価. 日呼吸会誌. 2011; 49: 569-76.
- 4) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班(編). 気管支肺胞洗浄(BAL)法の手引き 改訂第 3 版. 東京: 克誠堂出版; 2017.
- 5) Campo I, Luisetti M, Griese M, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. Orphanet J Rare Dis. 2016; 11: 115.
- 6) 松岡緑郎, 高木 寛, 吉良枝郎. 肺胞蛋白症に対する気管支・肺洗浄療法: 特に気管支鏡下反復肺洗浄法の有用性について (Applied Bronchoscopy の現状と将来への展望). 気管支学. 1983; 5: 385-92.
- 7) Ramirez J, Kieffer RF Jr, Ball WC Jr. Bronchopulmonary lavage in man. Ann Intern Med. 1965; 63: 819-28.
- 8) Ramirez J. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment by massive bronchopulmonary lavage. Arch Intern Med. 1967; 119: 147-56.
- 9) Rogers RM, Szidon JP, Shelburne J, et al. Hemodynamic response of the pulmonary circulation to bronchopulmonary lavage in man. N Engl J Med. 1972; 286: 1230-3.
- 10) Rogers RM, Tantum KR. Bronchopulmonary lavage. A "new" approach to old problems. Med Clin North Am. 1970; 54: 755-71.
- 11) Blenkarn GD, Lanning CF, Kylstra JA. Anaesthetic management of volume controlled unilateral lung lavage. Can Anaesth Soc J. 1975; 22: 154-63.
- 12) Bingisser R, Kaplan V, Zollinger A, et al. Whole-lung lavage in alveolar proteinosis by a modified lavage technique. Chest. 1998; 113: 1718-9.
- 13) Rebelo HM, Guedes L, Veiga D, et al. Anaesthetic, procedure and complications management of serial whole-lung lavage in an obese patient with pulmonary alveolar proteinosis: case

- report. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012 ; 62 : 869-77.
- 14) Nandkumar S, Desai M, Butani M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis with respiratory failure--anaesthetic management of whole lung lavage. *Indian J Anaesth.* 2009 ; 53 : 362-6.
  - 15) Silva A, Moreto A, Pinho C, et al. Bilateral whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis--a retrospective study. *Rev Port Pneumol.* 2014 ; 20 : 254-9.
  - 16) Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2004 ; 23 : 526-31.
  - 17) Seard C, Wasserman K, Benfield JR, et al. Simultaneous bilateral lung lavage (alveolar washing) using partial cardiopulmonary bypass. *Am Rev Respir Dis.* 1970 ; 101 : 877-84.
  - 18) Altose MD, Hicks RE, Edwards MW Jr. Extracorporeal membrane oxygenation during bronchopulmonary lavage. *Arch Surg.* 1976 ; 111 : 1149-53.
  - 19) Jansen HM, Zuurmond WW, Roos CM, et al. Whole-lung lavage under hyperbaric oxygen conditions for alveolar proteinosis with respiratory failure. *Chest.* 1987 ; 91 : 829-32.
  - 20) 一和多俊男, 内田寛治, 石田 学, 他. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄法に関するワークショップサマリー. *日呼吸会誌.* 2021 ; 10 : 2-9.
  - 21) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 166 : 215-35.
  - 22) Seegobin RD, van Hasselt GL. Endotracheal cuff pressure and tracheal mucosal blood flow: endoscopic study of effects of four large volume cuffs. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 ; 288 : 965-8.
  - 23) Rogers MC, Covino BG, Tinker JH. Principles and practice of anesthesiology. Maryland Heights : Mosby Year Book ; 1993.
  - 24) Knowlson GT, Bassett HF. The pressures exerted on the trachea by endotracheal inflatable cuffs. *Br J Anaesth.* 1970 ; 42 : 834-7.
  - 25) Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, et al. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015 ; 308 : L105-17.
  - 26) Hodges O, Zar HJ, Mamathuba R, et al. Bilateral partial lung lavage in an infant with pulmonary alveolar proteinosis. *Br J Anaesth.* 2010 ; 104 : 228-30.
  - 27) Hammon WE, McCaffree DR, Cucchiara AJ. A comparison of manual to mechanical chest percussion for clearance of alveolar material in patients with pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest.* 1993 ; 103 : 1409-12.
  - 28) Nakamura K, Omura S, Kajiura K, et al. Removal of lung lavage fluid during whole-lung lavage using biphasic cuirass ventilation chest percussion in a patient with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Lung India.* 2019 ; 36 : 540-2.

# 遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (rh GM-CSF)吸入治療：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)

## 製剤について

骨髄移植後の回復促進などの適応として欧米で開発された rh GM-CSF 製剤は、本邦では未承認薬である。2種類ある製剤のうち、大腸菌由来モルグラモスチムは内在性のヒト GM-CSF と同じアミノ酸配列であるが、酵母由来サルグラモスチムは 23 番目のアミノ酸がアルギニンからロイシンに置換され、糖鎖がついている。元来は注射用製剤で、吸入治療での使用はオリジナルの適応の投与経路と異なる。このため、薬事承認されている欧米でも吸入投与での臨床試験の前に、動物での非臨床毒性試験やヒトでの薬物動態データが規制当局より求められた。酵母由来のサルグラモスチムについては本邦の医師主導試験の一環として当該試験が行われ、大腸菌由来のモルグラモスチムについては治験依頼者の企業により当該データが準備されて、PAP に対する吸入治療の臨床試験が行われた。

## ネブライザーと吸入方法

2000 年のメイヨークリニックでの第 1 例から、ジェットネブライザー (PARI LC プラスネブライザー・PARI ボーイ SX およびその後継機種) が用いられてきた。5 $\mu$ m 以下の噴霧粒子を効率よく作製でき、簡便・堅牢な構造で家庭での洗浄・消毒などの管理が容易なため、世界的に普及している。生理食塩水で希釈する吸入方法で 15 分程度かかる。IMPALA 試験ではじめて、膜型ネブライザーが専用の洗浄機器とともに臨床試験で使用された。膜型ネブライザーでは液量 1 mL 程度で数分程度の吸入で終了する。

## 吸入治療研究

2000 年に米国で 40 歳女性 PAP 患者への吸入投与で肺機能改善が報告され<sup>1)</sup>、2005 年の本邦の 3 例のハイ

ロット研究<sup>2)</sup>、2006 年の米国の 12 例の後方視研究<sup>3)</sup>、2010 年の本邦の 35 例<sup>4)</sup>での第 II 相試験の結果から、吸入治療は皮下注射より使用総量が少なく、奏効率が高い可能性が示唆された。

GM-CSF 吸入治療の二重盲検ランダム化比較試験は、本邦 12 施設の PAGE 試験 (2016 年～2018 年、64 例の APAP) と、本邦を含む 18 カ国 30 施設の IMPALA 試験 (2016 年～2019 年、138 例の APAP) が行われた。

PAGE 試験の成績の概要については CQ10 (p.26) に記載されているように、PaO<sub>2</sub> が 70 mmHg 未満 (有症状の患者 75 mmHg 未満) 50 mmHg 以上の APAP 患者 64 例を対象に、サルグラモスチム 125  $\mu$ g またはプラセボの 1 日 2 回 7 日間の吸入を隔週で 24 週間行った。主要評価項目の AaDO<sub>2</sub> の平均 ( $\pm$  SD) の変化量 (ベースラインから 25 週まで) は、GM-CSF 群 (33 例) のほうがプラセボ群 (30 例) よりも有意に改善した ( $-4.50 \pm 9.03$  mmHg vs.  $0.17 \pm 10.50$  mmHg,  $p=0.02$ )。CT 上の肺野密度の変化量も、GM-CSF 群のほうが良好であった (群間差  $-36.08$  Hounsfield 単位, 95% CI:  $-61.58 \sim -6.99$ )。重篤な有害事象は GM-CSF 群の 6 例とプラセボ群の 3 例に発現した。また、現在の喫煙者 (CS) + 元喫煙者 (ES) と今まで喫煙したことのない非喫煙者 (NS) を比べると、CS+ES 群では AaDO<sub>2</sub> の改善がほとんどみられなかったことが注目された<sup>5)</sup>。

IMPALA 試験については、2020 年に論文発表がされた。138 例の APAP 患者は 3 群 (モルグラモスチム 300  $\mu$ g/day 連日 46 例、300  $\mu$ g/day-プラセボ隔週交代 45 例、プラセボ連日 47 例) に分けられ、24 週の治療を受けた。主要評価項目の AaDO<sub>2</sub> の改善は、連日投与群とプラセボ群の間で有意差がみられなかった (平均 12.7 mmHg vs. 7.6 mmHg,  $p=0.12$ ) が、4 例 (モルグラモスチム各群 1 例とプラセボ群 2 例) が酸素投与を受け

ており、そのデータを欠測値補完して有意の改善がみられた(-12.8 mmHg vs. -6.6 mmHg,  $p=0.03$ )。二次評価項目で連日投与群とプラセボ群の間に有意差がみられたのは、SGRQ ポイント(平均 12.4 vs. 5.1,  $p=0.01$ )と、DLCO の改善(12.0% vs. 4.2%, 95% CI: 2.3 ~ 13.3)だった。有害事象での治療中止例は連日投与群 2 例、隔週投与群 1 例、プラセボ群 1 例だった<sup>6)</sup>。

PAGE 試験と IMPALA 試験は、20 年にわたり先行研究で用いられてきた AaDO<sub>2</sub> と、各国規制当局が重視する QOL スコアという、2 つの評価項目に関して、相補う結果となった。PAGE 試験については、そのデータを用いて本邦で製造販売承認申請の準備が進められている。IMPALA 試験については、後続の IMPALA 2 試験が実施されている。

最近発表された、中国の北京協和医学院と南京大学医学院附属鼓楼医院の 2 施設共同のランダム化非盲検比較試験では、DSS 1 ~ 3 (PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg) の軽症~中等症の APAP 患者が対象とされ、rh GM-CSF (華北製薬「华北吉姆欣 [HUABEI JIMUXIN]」吸入(150  $\mu$ g 1 日 2 回隔週 3 ヶ月 + 150  $\mu$ g 1 日 1 回隔週 3 ヶ月)のモルグラモスチム群 19 例とプラセボ群 17 例の間に、主要評価項目の AaDO<sub>2</sub> の変化量には有意差がみられなかったが、DLCO ( $p=0.010$ )、TLC ( $p=0.027$ ) および SGRQ スコア ( $p < 0.05$ ) が実薬群で有意に改善したと報告された<sup>8)</sup>。この試験では、6 ヶ月の治療終了後、18 ヶ月の観察期間があり、観察期間中も SGRQ スコアは実薬群で有意( $p < 0.05$ )に良好なままだった。これらの結果は、軽症~中等症患者での GM-CSF 吸入効果のデータを補完するものと結んでいる<sup>7)</sup>。

## 今後の課題

承認申請における課題の 1 つが治療期間である。PAGE 試験では、24 週治療後の効果評価を行ったが、より長期の吸入が治療効果をあげるのに有用との議論がある<sup>8)</sup>。肺胞マクロファージの回転を考えると、長期の治療は有利と思われる。一方で、2010 年の多施設第 II 相試験では、24 週の治療後の観察期間中の改善例もみられ、24 週の治療で一度休止して経過を観察する意義も考えられた<sup>4)</sup>。PAGE 試験では 24 週の治療期間終了後、後治療に入る例が多く、使用製剤量が予定準備量を超えたため、後治療期間を 24 週から 18 週に短縮する必

要があり、48 週の長期投与データが得られなかった。長期投与の安全性・有効性のデータに関しては、今後の課題として残っている。

もう 1 つの課題が喫煙者における治療効果で、PAGE 試験で明らかになった GM-CSF の吸入使用による 25 週目の AaDO<sub>2</sub> の有意な改善効果は、喫煙者ではみられなかった。この機序として、PAGE 試験の喫煙・既喫煙群は非喫煙群に比べて、GM-CSF 吸入治療により血清抗 GM-CSF 抗体の上昇が有意に高かったことから、抗体産生などに関連する免疫変容による可能性も考えられる。

また、標準治療である WLL との併用も検討されるべき課題である。当初 GM-CSF 吸入治療を受け、効果の乏しかった APAP 5 例に WLL を行い、引き続き GM-CSF 吸入治療を行い、著効がみられたことが報告され、WLL の治療効果を GM-CSF 吸入治療が補強する可能性が示唆された<sup>9)</sup>。重篤な PAP 例では吸入による GM-CSF の肺胞への到達が難しく、WLL との併用が必要となる可能性があり、臨床試験での結果を得る必要がある<sup>10)</sup>。

## References

- 1) Wylam ME, Ten RM, Katzmann JA, et al. Aerosolized GM-CSF improves pulmonary function in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 161 : A889.
- 2) Tazawa R, Hamano E, Arai T, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 ; 171 : 1142-9.
- 3) Wylam ME, Ten R, Prakash UB, et al. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2006 ; 27 : 585-93.
- 4) 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 : 1345-54.
- 5) Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 : 923-32.
- 6) Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 : 1635-44.
- 7) Tian X, Yang Y, Chen L, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for mild-to-moderate autoimmune pulmonary alveolar proteinosis - a six month

- phase II randomized study with 24 months of follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 ; 15 : 174.
- 8) Papiris SA, Tsirigotis P, Kolilekas L, et al. Long-term inhaled granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: effectiveness, safety, and lowest effective dose. *Clin Drug Investig.* 2014 ; 34 : 553-64.
  - 9) Ohkouchi S, Akasaka K, Ichihata T, et al. Sequential Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Inhalation after Whole-Lung Lavage for Pulmonary Alveolar Proteinosis. A Report of Five Intractable Cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 ; 14 : 1298-304.
  - 10) Morgan C. Insights into the Treatment of Severe Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 ; 14 : 1268-9.

## 総論

## その他の治療(去痰剤、日常管理、ワクチン)：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)、先天性肺胞蛋白症/遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP)

## アンブロキシオール塩酸塩

多くの PAP の原因が抗 GM-CSF 抗体であることがまだ知られていなかった頃から、サーファクタントアクチベーターとしてのアンブロキシオール塩酸塩による治療効果が報告されていた<sup>1)</sup>。1995 年当時、国内 68 例の PAP 患者の症例報告の解析がなされたが、このなかでアンブロキシオール塩酸塩を治療のために服薬していたのは 1 例で、BAL も施行されていたためその効果は不明であった<sup>2)</sup>。その後 2015 年には、PaO<sub>2</sub> が 62.6 Torr の 90 歳女性<sup>3)</sup>、および 43.2 Torr の 72 歳女性<sup>4)</sup>の、いずれも自然寛解を認めない APAP の呼吸状態悪化症例に対して、アンブロキシオール塩酸塩の単独投与で改善効果を示したことが報告された。PAP 患者に対する治療効果に関しては一般的に対照群の設定がなく、自然寛解の除外が困難であることから、明確なエビデンスを提供するものはない。しかしアンブロキシオール塩酸塩は、去痰薬として長年多くの気管支炎患者に処方され、安全性が確認されており、肺胞上皮細胞に対する作用に関するさまざまな基礎研究<sup>5)</sup>からもその補助的な臨床効果を期待させ、処方否定するものではないように考えられる。

## リツキシマブ

リツキシマブは抗 CD20 モノクローナル抗体であり、悪性リンパ腫に対して保険適用がある薬剤である。2011 年に 10 人の PAP 患者に対するリツキシマブの治療効果が報告され<sup>6)</sup>、効果を示すいくつかの症例も報告されてきた。その後、2018 年に 13 人の APAP 患者にリツキシマブを投与した報告では、6 ヶ月間での病態の改善を確認できなかったものの、1 年後には 4 人(30%)の患者に AaDO<sub>2</sub> の低下を認め、呼吸状態の改善が確認された<sup>7)</sup>。しかし、これらはもともと軽度な症例であり、その効果は自然改善の可能性があること、GM-CSF 吸入

療法の効果のほうが高かったことなどから、決して積極的に奨められる薬剤ではないと結論づけられている<sup>7)</sup>。また、Nagasawa らは、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus ; SLE) 患者に伴う APAP におけるリツキシマブの改善効果を認めたが、抗 GM-CSF 抗体の減少がみられなかったことも報告しており<sup>8)</sup>、副次的な要素による可能性を示していると考えられる。このように、これまでのところリツキシマブを強く推奨する根拠は得られていない。

## 日常管理

喫煙や粉塵の吸入が PAP の発症要因であることは、2011 年の東日本大震災における PAP 例の発症の増加からも示されている<sup>9)</sup>。また、基礎実験的に過度の炎症が抗 GM-CSF 抗体を原因としない PAP 類似病変を形成することが報告されたが<sup>10)</sup>、実際、臨床上也肺炎を繰り返す骨髄移植後患者の両側肺に発症した難治性 PAP の症例報告がある<sup>11)</sup>。この難治性 PAP 症例では、さらに骨髄移植のドナーである母親から右肺移植を受けることによって残存していた対側肺の PAP までも著明に改善しており、これは呼吸運動の改善による肺胞クリアランスの効果とも考えられ、呼吸リハビリテーションの重症性も想起させる<sup>11)</sup>。

## ワクチン

肺胞マクロファージの活性が低下している PAP は、肺胞腔内に貯留している蛋白成分への感染が発症しやすく、重症化しやすいことが知られているが、肺炎球菌やインフルエンザに対するワクチンには、感染予防による PAP の悪化を防ぐことを示す具体的なデータはない。しかし、感染予防のワクチンは、マスクや手洗いなどと同様に、積極的に奨めることはあっても避けるべき根拠

もない。

## References

- 1) Diaz JP, Manresa Presas F, Benasco C, et al. Response to surfactant activator (ambroxol) in alveolar proteinosis. *Lancet*. 1984 ; 1 : 1023.
- 2) 浅本 仁, 北市正則, 西村浩一, 他. わが国における原発性肺胞蛋白症 68 症例の臨床的検討. *日胸疾患会誌*. 1995 ; 33 : 835-45.
- 3) 沼田岳士, 大澤 翔, 本間祐樹, 他. 超高齢者に発症した自己免疫性肺胞蛋白症の 1 例. *日呼吸誌*. 2015 ; 4 : 181-4.
- 4) Oda N, Tamai K, Suzuki Y, et al. Marked improvement in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis with severe hypoxemia in a patient treated with ambroxol: a case report. *J Med Case Rep*. 2015 ; 9 : 100.
- 5) Takeda K, Miyahara N, Matsubara S, et al. Immunomodulatory Effects of Ambroxol on Airway Hyperresponsiveness and Inflammation. *Immune Netw*. 2016 ; 16 : 165-75.
- 6) Kavuru MS, Malur A, Marshall I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2011 ; 38 : 1361-7.
- 7) Soye B, Borie R, Menard C, et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir Res*. 2018 ; 19 : 74.
- 8) Nagasawa J, Kurasawa K, Hanaoka R. Rituximab improved systemic lupus erythematosus-associated pulmonary alveolar proteinosis without decreasing anti-GM-CSF antibody levels. *Lupus*. 2016 ; 25 : 783-4.
- 9) Hisata S, Moriyama H, Tazawa R, et al. Development of pulmonary alveolar proteinosis following exposure to dust after the Great East Japan Earthquake. *Respir Investig*. 2013 ; 51 : 212-6.
- 10) Wong WF, Kohu K, Nakamura A, et al. Runx1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. *J Immunol*. 2012 ; 188 : 5408-20.
- 11) Kobayashi K, Ohkouchi S, Sasahara Y, et al. Improvement of native pulmonary alveolar proteinosis after contralateral single living-donor lobar lung transplantation: A case report. *Pediatr Transplant*. 2020 ; 24 : e13659.

## 総論

## 呼吸管理、呼吸リハビリテーション

## 呼吸管理

## 1) 安定期

PAPは重症化するとガス交換障害により低酸素血症を生ずる。ほかのILDと同様に、拡散障害ならびに換気血流比不均衡が主たる原因と考えられ、労作時に低酸素血症は顕著となる。PAPのDSS 4(安静時PaO<sub>2</sub> 50 Torr以上60 Torr未満)は、在宅酸素療法(home oxygen therapy; HOT)の適応(PaO<sub>2</sub> 55 Torr未満、もしくは60 Torr未満で運動負荷時に著しい低酸素血症を伴う場合)に相当する。PAPのDSS 3(PaO<sub>2</sub> 60 Torr以上70 Torr未満)でも6分間歩行試験でSpO<sub>2</sub> 90%未満であれば4と判定されるが、労作時のみの低酸素血症に対する酸素療法の有効性は不明である。ただし、線維化を伴うILDにおいては労作時酸素投与のランダム化比較試験(AmbOx試験)においてQOL改善が示されており<sup>1)</sup>、極端な労作時低酸素血症を伴う場合は考慮してよい。また、肺高血圧症を伴う場合は安静時PaO<sub>2</sub>の値にかかわらずHOTの適応となる。

PAPの慢性経過で線維化が進行し、低換気によるII型呼吸不全で重症となれば非侵襲的陽圧換気療法(noninvasive positive pressure ventilation; NPPV)が考慮されうるが、適切な実施基準はほかのILD同様不明である。

## 2) 増悪期

PAPの増悪や肺炎併発などによって急速に低酸素血症が進行する場合は、状態に応じて低流量システムから高流量システムに至るまでの各種酸素療法を行う。PAPの急速な進行が疑われる場合はできるだけ早くWLLのできる体制を準備するか、WLLの可能な施設への紹介を検討すべきで、PaO<sub>2</sub> < 70 Torrで適応を考慮してよい。

## 呼吸リハビリテーション

これまでPAPに対する呼吸リハビリテーションの提案や研究結果は文献上見当たらない。しかしながら、類似病態であるILDに対する有効性を示すエビデンスは、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)と比較すると乏しいものの次第に集積されつつあり、ATS/ERSのステートメントにおいても対象疾患として明確に記載されている<sup>2)</sup>。またILDの種類や程度によらず有効であることも示されており<sup>3,4)</sup>、PAPにおいてもILDに準じた考え方や方法を適応することは妥当と考えられる。ILDの典型であるIPFについては本邦の『特発性肺線維症の治療ガイドライン2017』においても呼吸リハビリテーションを行うことが「推奨の強さ：やや強い、エビデンスの質：低」で提案されている。

一般にILDは顕著な息切れに伴う運動耐容能の低下が特徴であり、それがQOLや予後の悪化をもたらすため、運動耐容能をいかに改善・維持させるかが呼吸リハビリテーションの重要なポイントである。週2回の監督下30分の有酸素運動(自転車もしくは歩行でSpO<sub>2</sub> > 88%を上回るように酸素吸入も併用)と上下肢の筋力トレーニングおよび自宅での運動処方からなる8週間の運動療法は、IPFと粉塵吸入に関連するILD、膠原病関連ILD、その他ILD(PAP患者は含まれていない)を含むILD患者に対して、6分間歩行距離と健康関連QOLにおいて臨床的に意義ある有意な改善をもたらすことがRCTで示されている<sup>4)</sup>。PAP患者においてもこのようなプログラムが有効であることが推測される。

## References

- 1) Visca D, Mori L, Tspouri V, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung

- disease (AmbOx) : a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018 ; 6 : 759-70.
- 2) Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 188 : e13-64.
  - 3) Tonelli R, Cocconcelli E, Lanini B, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology: a multicenter prospective study. *BMC Pulm Med.* 2017 ; 17 : 130.
  - 4) Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2017 ; 72 : 610-9.

## 総論

## 肺移植：自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)、先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP)

## 本邦における肺移植について

肺移植は、「現在の医療において肺移植の他に有効な治療法がなく、生命の危機が迫っている(2年生存率が50%以下)と予想される患者」を対象に行われる<sup>1)</sup>。適応疾患として、①肺高血圧症、②IIPs、③その他のIP、④肺気腫、⑤造血幹細胞移植後肺障害、⑥肺移植手術後合併症、⑦肺移植後移植片慢性機能不全、⑧その他の呼吸器疾患、⑨その他、肺・心肺移植関連学会協議会で承認する進行性肺疾患があげられている<sup>1)</sup>。適応基準としては、レシピエントの年齢が両肺移植では55歳未満、片肺移植では60歳未満、かつ、その他の除外条件をクリアすることが求められている<sup>1)</sup>。移植実施施設(岡山大学病院、京都大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、東北大学病院、国立研究開発法人国立循環器病研究センター、獨協医科大学病院、福岡大学病院、長崎大学病院、千葉大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院)への患者紹介から始まり、中央肺移植適応検討委員会を経て、日本臓器移植ネットワークに登録されるのに平均約3～6ヵ月を要する<sup>2)</sup>。

本邦では2019年末までに、脳死肺移植526例、生体肺移植234例の実績があり<sup>1)</sup>、2016年の報告では、平均待機期間は800日以上、5年生存率は脳死肺移植では72.3%、生体肺移植では71.6%であった<sup>3)</sup>。

## PAPに対する肺移植

PAPでは、本邦ではこれまでに少なくとも4例の報告がある<sup>4-7)</sup>。PAPの大半を占めるAPAPは、WLLやGM-CSF吸入療法によって良好なコントロールが得られることが多く、一般的には肺移植の適応にはなりにくい。しかし、進行性の線維化により呼吸不全へと至る一部の治療抵抗例において、肺移植による治療が考慮される。治療抵抗性の進行性線維化に対し、脳死両肺移植を

実施した本邦症例がある<sup>4)</sup>。少し古いですが、米国から41歳女性、脳死両側肺移植を行ったが、3年後再発したと報告されている症例がAPAPであった可能性があるが<sup>8)</sup>、移植肺におけるAPAPの再発や長期予後に関する十分なデータは存在しない。

SPAPは基礎疾患のコントロールが困難な症例や、全身状態が不良の症例が多いため、肺移植に至らない場合が多い。本邦では、9歳時に先天性赤芽球癆に対して母親より骨髄移植を受けた後、移植片対宿主病(graft-versus-host disease; GVHD)として閉塞性細気管支炎とSPAPが発症した14歳女性に対して、同母親より片側生体肺移植が行われた症例がある<sup>5)</sup>。興味深いことに、肺移植後7年の経過で対側の自己肺のSPAPが改善したことが報告され、肺移植後免疫抑制剤減量がSPAP改善の原因ではないかと考察されている。またスイスから、30歳時に急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia; AML)に対して造血幹細胞移植を受けた女性が、移植後6ヵ月以内に他臓器のGVHDとともにSPAPを発症し、移植37ヵ月後に両肺移植を受けた症例が報告されているが、移植後の経過記載はない<sup>9)</sup>。SPAPは基礎疾患が多様であり、肺移植の適応は症例ごとに慎重な考察が必要である。

CPAP/HPAPは、肺胞マクロファージに異常を引き起こす遺伝子(*CSF2RA*, *CSF2RB*, *GATA2*, *OAS1*)の変異に起因する場合と、II型肺胞上皮細胞に特異的に発現する遺伝子(*SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*)の変異に起因する場合により対応が異なる<sup>10)</sup>。肺胞マクロファージに異常を引き起こす遺伝子の変異に起因する場合として、本邦より、*CSF2RB*ナンセンス突然変異を認める成人発症CPAP/HPAPの43歳女性に対する両側生体肺移植症例の報告がある<sup>6)</sup>。移植より9ヵ月後、移植肺の肺胞マクロファージはレシピエント骨髄由来のマクロ

ファージに置き換わり、PAPの再発を認めた。本症例は肺線維化、呼吸不全進行により5年後死亡された。移植後、ドナー肺はレシピエント由来の肺胞マクロファージに置き換わることによって再発を認めるため、肺胞マクロファージに異常を引き起こす遺伝子の変異に起因するCPAP/HPAPに対しては骨髄移植が適当であると考えられている<sup>11)</sup>。また、近年盛んに研究が行われている肺胞マクロファージ移植は、革新的治療法として期待されている<sup>12)</sup>。

一方、II型肺胞上皮細胞に特異的に発現する遺伝子の変異に起因する場合として、本邦よりSP-C異常症で生体肺移植を行った9歳男性例が報告されているが、移植後短期間で死亡されている<sup>7)</sup>。米国はSP-B異常症に対する移植症例が多く、生後2ヵ月で脳死両側肺移植を受け、2年後経過良好であった2症例が報告されている<sup>13)</sup>。II型肺胞上皮細胞に特異的に発現する遺伝子の変異に起因するCPAP/HPAPに対しては肺移植が根治的な治療法になるが、国内における小児の肺移植は体格の問題と小児の脳死ドナーが極端に少ないことから非常に少ない。

## 肺移植に続発するPAP

IPFに対して片肺脳死肺移植を行った後に、ドナー肺にSPAPを発症した本邦症例報告を含め<sup>14)</sup>、これまでに少なくとも13例の肺移植に続発するPAPが報告されている<sup>15-21)</sup>。移植の対象となった原疾患はIIPs、COPD、アイゼンメンジャー症候群、肺動脈性肺高血圧症と多様である。抗GM-CSF抗体は7例で測定されているが、全例陰性であった。肺移植後の二次性PAPはドナー肺に起こること、免疫抑制剤の使用に関連し、免疫抑制剤の減量や中止に伴って改善する例があることなどが報告されている。このため、免疫抑制療法強化は病態の悪化を招く可能性が指摘されており、移植後の拒絶反応との鑑別が重要となる<sup>14, 15)</sup>。

## References

- 1) 日本肺および心臓移植研究会. <http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/> (閲覧: 2021-02-24)
- 2) 日本呼吸器学会, 日本胸部外科学会(編). 肺移植のためのガイドブック. 2009年6月改訂.
- 3) Date H. Current status and problems of lung transplantation in Japan. *J Thorac Dis.* 2016 ; 8 (Suppl 8) : S631-6.
- 4) Ono M, Saito R, Tominaga J, et al. Pathological features of explant lungs with fibrosis in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirol Case Rep.* 2017 ; 5 : e00255.
- 5) Kobayashi K, Ohkouchi S, Sasahara Y, et al. Improvement of native pulmonary alveolar proteinosis after contralateral single living-donor lobar lung transplantation: A case report. *Pediatr Transplant.* 2020 ; 24 : e13659.
- 6) Takaki M, Tanaka T, Komohara Y, et al. Recurrence of pulmonary alveolar proteinosis after bilateral lung transplantation in a patient with a nonsense mutation in CSF2RB. *Respir Med Case Rep.* 2016 ; 19 : 89-93.
- 7) 立石 格, 中野裕介, 粟生耕太, 他. 長期管理を行った肺サーファクタント蛋白C遺伝子変異を有する先天性肺胞蛋白症の1例. *人工呼吸.* 2017 ; 34 : 72-8.
- 8) Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest.* 1997 ; 111 : 1457-8.
- 9) Lawi D, Dubruc E, Gonzalez M, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis treated by lung transplant: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2020 ; 30 : 101108.
- 10) 長 和俊. 専門性の高い呼吸器疾患 間質性肺炎. 小児科診療. 東京: 診断と治療社; 2019.
- 11) Cho K, Yamada M, Agematsu K, et al. Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. *Am J Hum Genet.* 2018 ; 102 : 480-6.
- 12) Suzuki T, Arumugam P, Sakagami T, et al. Pulmonary macrophage transplantation therapy. *Nature.* 2014 ; 514 : 450-4.
- 13) Hamvas A, Noguee LM, Mallory GB Jr, et al. Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr.* 1997 ; 130 : 231-9.
- 14) Ikeda S, Sekine A, Baba T, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis predominant in the transplanted lung in patients with idiopathic interstitial pneumonia: an autopsy case. *J Thorac Dis.* 2018 ; 10 : E351-4.
- 15) Philippot Q, Cazes A, Borie R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis after lung transplantation: a single-centre series. *Eur Respir J.* 2017 ; 49 : 1601369.
- 16) Gal AA, Bryan JA, Kanter KR, et al. Cytopathology of pulmonary alveolar proteinosis complicating lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004 ; 23 : 135-8.
- 17) Yousem SA. Alveolar lipoproteinosis in lung allograft recipients. *Hum Pathol.* 1997 ; 28 : 1383-6.
- 18) Narotzky S, Kennedy CC, Maldonado F. An unusual cause of respiratory failure in a 25-year-old heart and lung transplant recipient. *Chest.* 2015 ; 147 : e185-8.
- 19) Tokman S, Hahn MF, Abdelrazek H, et al. Lung transplant recipient with pulmonary alveolar proteinosis. *Case Rep Transplant.* 2016 ; 2016 : 4628354.
- 20) Divithotawela C, Apte SH, Tan ME, et al. Pulmonary alveolar proteinosis after lung transplantation. *Respirol Case Rep.*

2020 ; 8 : e00566.

21) Albores J, Seki A, Fishbein MC, et al. A rare occurrence of

pulmonary alveolar proteinosis after lung transplantation.  
Semin Respir Crit Care Med. 2013 ; 34 : 431-8.





## 第三章

# PAP診療マニュアル 各論と症例： APAP・SPAP・ CPAP/HPAP

# 自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の病態、疫学、合併症、診断

## 病態

自己免疫性肺胞蛋白症(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP)は、血清 GM-CSF 抗体陽性を示す肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis; PAP)である<sup>1)</sup>。顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF)は 23kDa の糖蛋白で、造血系細胞に対してさまざまな作用をもつ<sup>2)</sup>。肺胞マクロファージに対しては転写因子 PU.1 を介して分化を促進し、貪食、殺菌、サーファクタント代謝に重要な役割を果たす<sup>3)</sup>。APAP においては、GM-CSF 中和能をもつ抗 GM-CSF 抗体の存在により、肺胞マクロファージの分化が阻害され、肺胞腔内のサーファクタント代謝が遅延するために末梢気腔内にサーファクタント由来物質が貯留する<sup>4)</sup>。

## 疫学

本邦における調査<sup>1,5)</sup>では、約 3 分の 2 が男性、診断時年齢中央値は 51 歳<sup>1)</sup>、約 3 分の 1 以上が非喫煙者で、26%<sup>1)</sup>と 35%<sup>5)</sup>の症例に粉塵吸入歴を認めた。約 3 分の 1 は無症状であった。

2006 年～2016 年の APAP 患者の解析で、患者数はポワソン分布に従い、47 都道府県の患者数と人口は相関し地域差がなく、罹患率推計は人口 100 万人対 1.65 であることが判明した。さらに、さまざまな治療や経過観察を受けた APAP 患者 103 例の予後調査(平均生存期間 16.1 年)から、本邦の有病率は 26.6/人口 100 万人と推計された<sup>5)</sup>。

## 合併症

本邦における調査では約 3 分の 1 の症例で合併症を認めた<sup>1,5)</sup>。最も重要な合併症は感染症である。GM-CSF は肺胞マクロファージの分化促進に加えて、顆粒球対

しても、血管内皮への接着に必要とされる CD11b の発現増強、貪食能・呼吸バースト・細菌殺傷能力の亢進作用をもつ<sup>6)</sup>。したがって、APAP においては肺胞マクロファージ、顆粒球の機能低下を生じ、易感染性を示す<sup>6)</sup>。本邦の 212 例の APAP のうち、12 例(5.7%)に感染症を認め、アスペルギルス症 4 例、非結核性抗酸菌症 3 例、結核 2 例、肺炎 1 例、C 型肝炎 1 例、体部白癬 1 例であった<sup>1)</sup>。PAP 報告例の 13%に感染症を認め<sup>7)</sup>、起因菌はノカルジア 42%、抗酸菌 37%、真菌 20%であったが<sup>8)</sup>、本邦ではノカルジア感染合併例の報告例は少ない<sup>9)</sup>。感染症は APAP の合併症であると同時に、APAP の病状に影響する可能性がある。結核<sup>10)</sup>、アスペルギルス症<sup>11)</sup>、その他の感染症<sup>12)</sup>治療後に APAP の病状が改善した例や、アスペルギルス症発症後に APAP が発症し、アスペルギルス症の悪化とともに APAP が悪化した例<sup>13)</sup>の報告がある。

PAP 症例に線維化病変が出現することが報告されてきたが<sup>14,15)</sup>、その頻度は本邦の APAP 212 例のうち 3 例(1.4%)で、診断時または経過中に線維化を認めた APAP は予後不良であった<sup>16)</sup>。膠原病肺<sup>17)</sup>、サルコイドーシス<sup>18)</sup>、過敏性肺(臓)炎(hypersensitivity pneumonitis; HP)<sup>19,20)</sup>など、ほかの間質性肺疾患(interstitial lung disease; ILD)との合併例の報告もある。APAP の線維化病変の病態、ほかの ILD との関連については現時点では不明であり、今後、多数例の検討が必要と考えられる。

## 診断

「第 2 章 肺胞蛋白症(PAP)の診断基準と診断アルゴリズム」(p.41)に従い、APAP の診断を行う。

## References

- 1) 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.
- 2) Hamilton JA, Anderson GP. GM-CSF Biology. *Growth Factors.* 2004 ; 22 : 225-31.
- 3) Shibata Y, Berclaz PY, Chroneos ZC, et al. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity.* 2001 ; 15 : 557-67.
- 4) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003 ; 349 : 2527-39.
- 5) Kitamura N, Ohkouchi S, Tazawa R, et al. Incidence of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis estimated using Poisson distribution. *ERJ Open Res.* 2019 ; 5 : 00190-2018.
- 6) 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.
- 7) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 166 : 215-35.
- 8) Punatar AD, Kusne S, Blair JE, et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Infect.* 2012 ; 65 : 173-9.
- 9) Sugimoto C, Kobayashi H, Kanoh S, et al. [Radiological findings in initial pulmonary alveolar proteinosis detected in the post-treatment course of nocardiosis]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2006 ; 44 : 738-41.
- 10) Onari Y, Yamaoka N, Taniwaki M, et al. [Remission of pulmonary alveolar proteinosis during antituberculosis chemotherapy]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2003 ; 41 : 392-6.
- 11) Kobayashi T, Ebina M, Oshima M, et al. [Case of alveolar proteinosis associated with pulmonary aspergillosis]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 1999 ; 88 : 135-7.
- 12) Kobayashi T, Arai T, Hirose M, et al. Temporary remission of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after infectious episodes. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2017 ; 34 : 85-90.
- 13) Arai T, Inoue Y, Akira M, et al. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Pulmonary Aspergillosis. *Intern Med.* 2015 ; 54 : 3177-80.
- 14) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958 ; 258 : 1123-42.
- 15) Hudson AR, Halprin GM, Miller JA, et al. Pulmonary interstitial fibrosis following alveolar proteinosis. *Chest.* 1974 ; 65 : 700-2.
- 16) Akira M, Inoue Y, Arai T, et al. Pulmonary Fibrosis on High-Resolution CT of Patients With Pulmonary Alveolar Proteinosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 ; 207 : 544-51.
- 17) Kinehara Y, Kida H, Inoue Y et al. Development of microscopic polyangiitis-related pulmonary fibrosis in a patient with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *BMC Pulm Med.* 2014 ; 14 : 172.
- 18) Arai T, Kasai T, Shimizu K, et al. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicated with Sarcoidosis: the Clinical Course and Serum Levels of Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating Factor Autoantibody. *Intern Med.* 2020 ; 59 : 2539-46.
- 19) Verma H, Nicholson AG, Kerr KM, et al. Alveolar proteinosis with hypersensitivity pneumonitis: a new clinical phenotype. *Respirology.* 2010 ; 15 : 1197-202.
- 20) Katayama K, Hirose M, Arai T, et al. Clinical significance of serum anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 ; 15 : 272.

# 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) の治療と治療に伴う合併症、予後

## APAP の治療と重症度

APAP の治療は重症度による<sup>1)</sup>。軽症の場合には、自然寛解例がみられることがあるので経過観察をしばらく行う<sup>2)</sup>。中等症以上の場合には、全肺洗浄(法) (whole lung lavage ; WLL) や区域肺洗浄、GM-CSF 吸入が行われ、あるいは血漿交換、リツキシマブ投与などが試みられている。病状によっては肺移植が選択される場合もある。これらに加えて、対症療法や酸素投与が行われる。

## 肺洗浄

全身麻酔下片側 WLL は、1960 年代に Ramirez らにより開発・導入され<sup>3)</sup>、現在まで標準治療として APAP および一部の続発性肺胞蛋白症 (secondary pulmonary alveolar proteinosis ; SPAP) で用いられる。挿管し、全身麻酔下に片肺で換気を行いながら、対側肺への温生理食塩水の注入・排水を繰り返して、物理的にサーファクタント由来蓄積物を除く。片肺あたりの総注入量は 20 L 程度である<sup>4)</sup>。本法の施行は、熟練した医療者チームが必要で、各施設での実際の方法は異なり、標準化されていない。生理食塩水の適正な使用量や、胸壁叩打の方法や有効性などの問題も未解決である。WLL の適応基準については、コンセンサスの得られた基準はなく、呼吸困難症状、酸素化、CT 上の陰影の増悪に基づいて専門施設で決められる。局所麻酔下での気管支ファイバースコープによる気管支鏡下区域洗浄 (segmental or lobar bronchoscopic lavage ; SLBL) も用いられることがある。

## GM-CSF

GM-CSF ノックアウトマウスの所見が報告されてすぐに、皮下注射での投与が 1996 年から試みられているが、奏効率は 5 割程度にとどまる<sup>4)</sup>。より効果が期待さ

れる投与方法として、ネブライザーによる吸入治療が試されている。2016 ~ 2018 年に本邦で国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development ; AMED) 研究費により行われたランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) では、プラセボ群との間で肺胞動脈酸素分圧較差 (alveolar-arterial oxygen pressure difference ; AaDO<sub>2</sub>) の改善で有意差がみられ、喫煙者でその効果がみられないことが注目された<sup>5)</sup>。GM-CSF 吸入治療と肺洗浄の併用も試みられている。初回の GM-CSF 吸入治療で十分な効果が得られず、WLL をして気道内で吸入 GM-CSF の肺胞への到達を阻む物質を除去し、再度 GM-CSF 吸入を行って、著明な改善をみた患者群が報告されている<sup>6)</sup>。

## 抗体に対する治療法

抗 GM-CSF 抗体の減量・抑制を目的とした治療法も試みられている。ステロイド投与は、後向きコホート研究で PAP の重症度を悪化させ、感染のリスクを上げる可能性がある<sup>7)</sup>。抗 GM-CSF 抗体を除去する血漿交換や、B 細胞を抑えるリツキシマブの使用が試みられている<sup>8)</sup>。明確な結論を得るには、前向き研究が必要である。

## APAP の治療に伴う合併症

WLL は経験ある施設・スタッフが行えば安全な処置とされるが、合併症として発熱、低酸素、気胸、水気胸、感染症、急性呼吸窮(促)迫症候群 (acute respiratory distress syndrome ; ARDS)、気道出血などが知られている<sup>9)</sup>。細菌性肺炎が合併している場合には WLL は控える。GM-CSF 皮下注射では 85% の患者に注射局所で発赤腫脹などの反応がみられた<sup>4)</sup>。GM-CSF 吸入では大きな有害事象はみられていない<sup>5)</sup>。

## 日常管理

軽症例では定期的な経過観察が行われる。上述の特異的な治療に加えて、咳、痰などの症状に対する対症療法や、低酸素に対する酸素療法などにより症状を和らげ、低酸素を改善し、より容易な日常生活となるよう支援する。

## 予後

概ね APAP と推定される特発性 PAP の報告では、343 例中、2 年、5 年、10 年生存率は 78.9%、74.7%、68.3%であった。65 例の死亡例のうち 60 例は PAP 関連死亡であり、47 例は呼吸不全、12 例は感染症、1 例は WLL 時の心停止であった<sup>2)</sup>。生存中に診断された特発性 PAP の PAP 特異的な生存についての検討では、5 年生存率は 88%、PAP を原因とする 5 年以内の死亡の 80% 以上は観察開始から 1 年以内に発生した<sup>2)</sup>。また、自然軽快は 7.9%<sup>2)</sup>、30%<sup>10)</sup>の症例に認めた。

## References

- 1) 井上義一. 重症度に応じた肺胞蛋白症の治療. 井上義一, 中田光(監). 肺胞蛋白症の診断, 治療, 管理の指針. 2012. pp.25-6.
- 2) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 166 : 215-35.
- 3) Ramirez J, Nyka W, McLaughrin J. Pulmonary alveolar proteinosis. Diagnostic technics and observations. *N Engl J Med.* 1963 ; 268 : 165-71.
- 4) Campo I, Luisetti M, Griese M, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 ; 11 : 115.
- 5) Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2006 ; 130 : 227-37.
- 6) Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 : 923-32.
- 7) Ohkouchi S, Akasaka K, Ichiwata T, et al. Sequential Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Inhalation after Whole-Lung Lavage for Pulmonary Alveolar Proteinosis. A Report of Five Intractable Cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 ; 14 : 1298-304.
- 8) Akasaka K, Tanaka T, Kitamura N, et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2015 ; 15 : 88.
- 9) Soyez B, Borie R, Menard C, et al. Rituximab for autoimmune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir Res.* 2018 ; 19 : 74.
- 10) 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.

## 症例：APAP

### 自己免疫性肺胞蛋白症（APAP）の自然軽快の一例

年齢：67歳（初診時）

性別：女性

主訴：労作時呼吸困難

現病歴：当院初診3年前より労作時呼吸困難を自覚。近医にて胸部X線写真、CTで異常を指摘され、前医に紹介受診。気管支鏡検査を施行するも特異的な所見は得られず、当院へ紹介受診。

#### 追加データと検査所見

既往歴：パーキンソン病(66歳)、脂質異常症(47歳)、  
陰腫瘍摘出(40歳)、虫垂炎手術(20歳)

喫煙歴：なし

血液検査所見：血清 KL-6 5,727 U/mL、SP-D 157 ng/  
mL、抗 GM-CSF 抗体 50.1  $\mu$ g/mL (カット  
オフ値 $\geq$  0.50)

呼吸機能検査所見：FVC 2.14 L (97.3%)、FEV<sub>1</sub>/FVC  
G 79.44%、% DLCO 60.0%

動脈血液ガス分析(室内気、臥位)：PaCO<sub>2</sub> 39.4 Torr、  
PaO<sub>2</sub> 71.5 Torr、AaDO<sub>2</sub> 34.0 Torr

画像所見：

胸部X線検査：初診時、両側下肺野優位にGGOがみ  
られた。

胸部CT検査：初診時、両側肺野に crazy-paving  
pattern を認め、一部にはコンソリ  
デーションも伴い、陰影は地図状の分  
布、胸膜下がスペアされ、PAPとし  
て矛盾しないと考えられた(図-A)。

気管支鏡検査所見：

BALF (右 B<sup>3</sup>)：外観は白濁。回収率 93/150 mL、細  
胞数  $0.75 \times 10^5$ /mL、細胞分画(マク  
ロファージ 33.1%、リンパ球  
54.0%、好中球 8.1%、好酸球 4.8%)、  
CD4/CD8 比 1.48

BAL 細胞診：好酸性顆粒状物質とリンパ球、泡沫細胞  
が多数認められた。

TBLB (右 B<sup>3</sup> と B<sup>8,9</sup>)：末梢気腔内にパス染色陽性の好  
酸性顆粒状物質が認められた  
(図-D)。BALF と TBLB の所  
見は PAP として矛盾しない所  
見と考えられた。

#### 診断・治療・経過

画像所見と気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage  
fluid；BALF)と経気管支肺生検(transbronchial lung  
biopsy；TBLB)の所見から PAP と診断した。血清抗  
GM-CSF 抗体が陽性であることから APAP と診断し  
た。去痰薬のみで経過観察した。初診から約半年後には  
すりガラス様陰影(ground-glass opacity；GGO)が軽減  
し(図-B)し、3年後には限局性 GGO のみ(図-C)であっ  
た。初診から8年後、陰影の再燃はみられていない。

#### 考察

PAP の自然軽快の明解な定義は存在しないが、浅本  
らは原発性 PAP 68 例中 16 例(23.5%)<sup>1)</sup>、Seymour らは  
PAP 303 例中 24 例(7.9%)<sup>2)</sup>、Inoue らは APAP 144 例  
中 43 例(29.8%)<sup>3)</sup>に自然軽快を認めることを報告した。  
PAP が自然軽快する病態については不明であるが<sup>2)</sup>、臨  
床試験を実施する場合に重要な考慮対象となる APAP

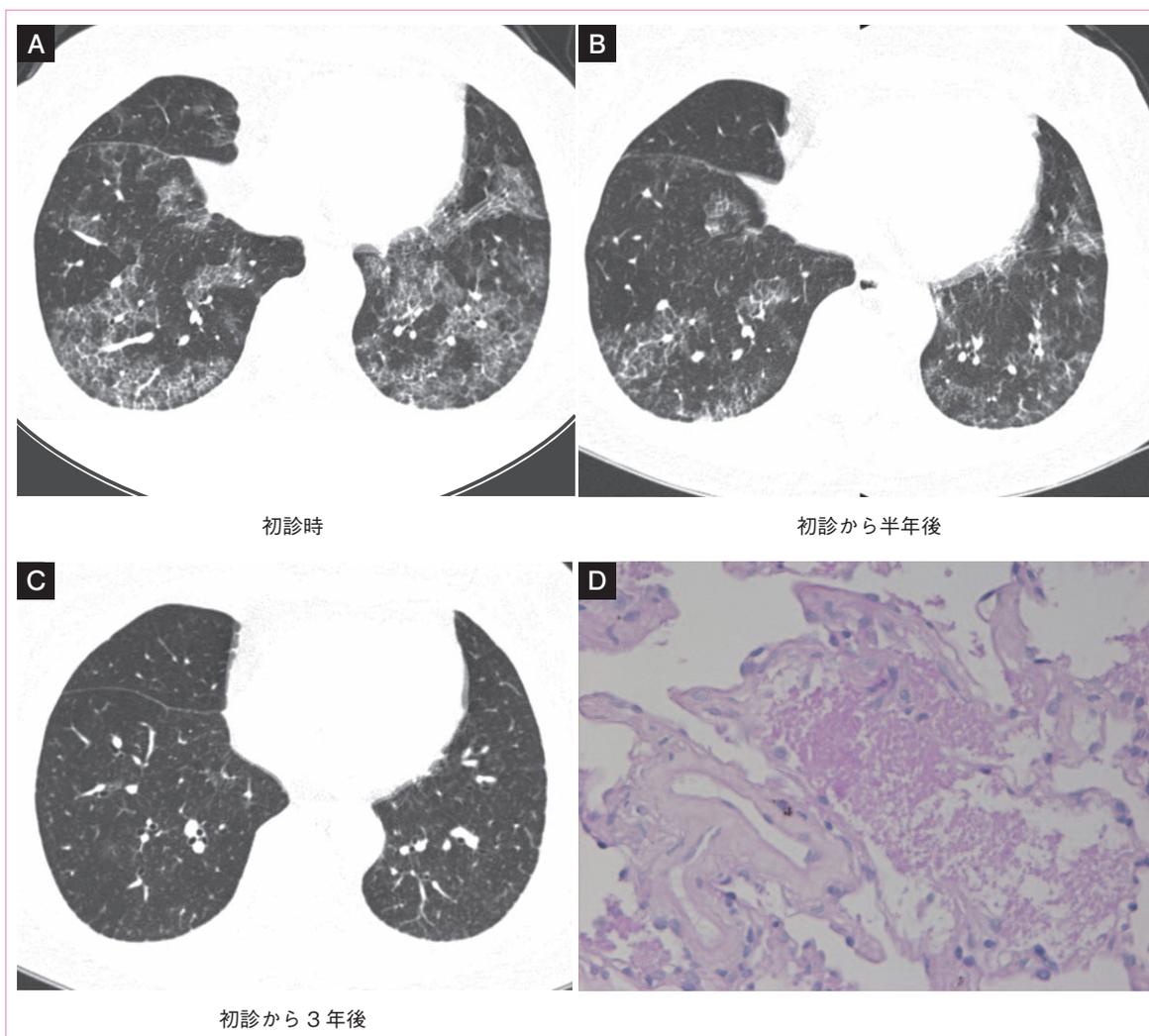


図 HRCT、TBLB の肺組織

A：初診時。両側肺野びまん性に crazy-paving pattern の陰影がみられた。地図状分布を示し、一部胸膜下がスベアされていた。

B：半年後の CT では GGO が縮小した。

C：3年後の CT では、広範にみられていた GGO は消失し、両側下肺野背側にわずかに GGO と線状影が残るのみであった。

D：TBLB の肺組織には末梢気腔内にバス染色陽性の好酸性細顆粒状物質の充満を認めた(バス染色)。

の自然史と考えられた。

#### References

- 1) 浅本 仁, 北市正則, 西村浩一, 他. わが国における原発性肺胞蛋白症: 68 症例の臨床的検討. 日胸疾会誌. 1995; 33: 835-45.
- 2) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 215-35.
- 3) 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.

## 症例：APAP

### 全肺洗浄（法）（WLL）により改善した 自己免疫性肺胞蛋白症（APAP）の一例

年齢：66歳

性別：男性

主訴：労作時呼吸困難、白色痰

現病歴：20XX年6月頃より mMRC グレード1の労作時呼吸困難を認めた。8月に mMRC グレード2の軽労作時による呼吸困難を認めるようになり、白色痰も伴い近医受診した。胸部 X 線検査で両肺野の陰影を認め、IPの疑いのためプレドニゾン(PSL) 25 mg/日 で内服開始となった。1週間内服後に地域の基幹病院に紹介受診。PSL投与が中止され精査となった。TBLBで PAPの病理所見を認め、血清抗 GM-CSF 抗体は 20.2 U/mL (基準値は 1.65 未満) と陽性を示したため、APAPと診断された。低酸素血症に対して HOT となり、9月に WLL 目的に別の医療機関紹介受診となった。

#### 追加データと検査所見

既往歴：高血圧症、脂質異常症、痔瘻手術後

職業歴：トラック運転手

喫煙歴：既喫煙者。20本/日×17年。29歳から46歳まで喫煙。46歳から禁煙。

現症：体温 36.3℃、血圧 109/88 mmHg、心拍 93 回/分、呼吸数 18 回/分、SpO<sub>2</sub> 95% (O<sub>2</sub> 3L/分、鼻カニューラ)

胸部聴診で所見なし。軽度ばち状指あり。ほかに特記すべき理学所見なし。

検査所見：TBLBでは、肺胞腔内に好酸性の微細顆粒状物質の貯留と、一部にコレステリン結晶を認めた。

入院時血液検査：血清 KL-6 9.319 U/mL (基準値は 500 未満)、SP-A 99.5 ng/mL (基準値は 43.8 未満)、SP-D 420 ng/mL (基準値は 110 未満)、CEA 24.2 ng/mL (基準値は 5.0 以下) と血清マーカーが高値を示した。安静時 O<sub>2</sub> 3 L/分での動脈血液ガス分析では、pH 7.45、PaCO<sub>2</sub> 35.8 Torr、PaO<sub>2</sub> 76.8 Torr、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24.3 mmol/L であった。

肺機能検査：%VC 100%、%FEV<sub>1</sub> 94.1%、DLCO 48.7% と拡散障害を認めた。

胸部 X 線検査では、両肺野対称性に肺門側優位にいわゆる bat-wing appearance を呈する浸潤影を認めた。胸部 CT では両肺野広汎に GGO を認め、crazy-paving pattern を呈し、中下葉主体に subpleural sparing を呈する部位も認めた。

#### 診断・治療・経過

アンプロキソール塩酸塩 45 mg/日 内服を継続し、既報に示した方法で WLL を施行した<sup>1)</sup>。左肺 WLL 時には生理食塩水を初回 1.6 L 注入し、2分間滞留後に排液、これを 1 サイクルとして、1回 0.6 ~ 0.9 L の生理食塩水の注入と排液を 26 サイクル施行した(合計約 22 L 注入、洗浄時間 1 時間 57 分)。1週間後に右肺 WLL を行った。初回注入量 1.9 L、その後 1回 1.0 ~ 1.1 L の注入として 25 サイクル施行した(合計約 27 L、洗浄時間 1 時間 59 分)。

WLL 後、労作時呼吸困難の軽減、疾患重症度スコア (disease severity score ; DSS) が 5 から 3 に低下<sup>2)</sup>、画像所見の改善、および血清マーカー値の低下を確認した

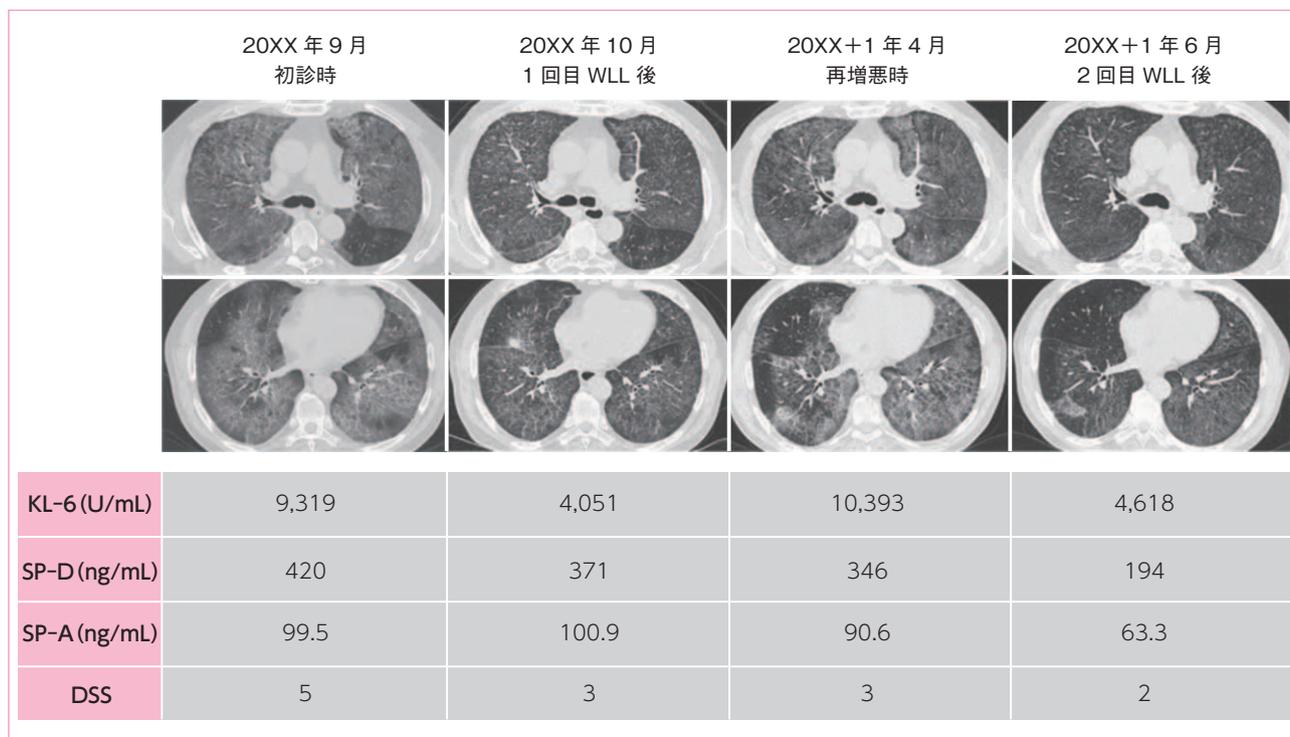


図 本症例の経過

(図)。しかし、その後の経過で労作時呼吸困難の再燃、画像所見および血清 KL-6 値の再増悪を認めた。このため、20XX+1年4月に2回目のWLLを施行した。前回同様に1週間の間隔をあけて左肺、右肺の順で洗浄を行った。左肺WLLは初回注入量1.8L、その後1回1.0~1.5Lの生理食塩水注入を30サイクル施行した(合計約33L注入、洗浄時間2時間23分)。右肺WLLは初回注入量2.2L、その後1回1.3~1.5Lの注入を30サイクル施行した(合計約43L注入、洗浄時間2時間38分)。いずれのWLLにおいても、初回回収液は黄色の顆粒状物質で混濁し、洗浄を繰り返すことにより、混濁は著明に軽減した。

2回目のWLL後に労作時呼吸困難は消失した。翌月には室内気で経皮的酸素飽和度(saturation of

percutaneous oxygen ; SpO<sub>2</sub>) 95%と酸素化は改善し、在宅酸素療法(home oxygen therapy ; HOT) 離脱となった。

#### References

- 1) 赤坂圭一, 中田 光. 肺胞蛋白症に対する肺胞洗浄法. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班(編). 気管支肺胞洗浄(BAL)法の手引き 改訂第3版. 東京: 克誠堂出版; 2017. pp.179-87.
- 2) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177 : 752-62.

## 症例：APAP

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 吸入療法が無効であったが、吸入剤型の変更にて軽快した重症自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) の一例

年齢：50歳

性別：女性

主訴：労作時呼吸困難

現病歴：X-1歳時、労作時呼吸困難を自覚し近医受診した際、胸部写真にて両側性びまん性GGOを指摘された。総合病院にて、特徴的なCT所見、TBLBおよびBAL所見、抗GM-CSF抗体の存在によりAPAPと診断された。アンプロキシソール塩酸塩内服、WLLが行われたが悪化し、当院に紹介となった(図1)<sup>1)</sup>。

### 追加データ

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

喫煙歴：なし

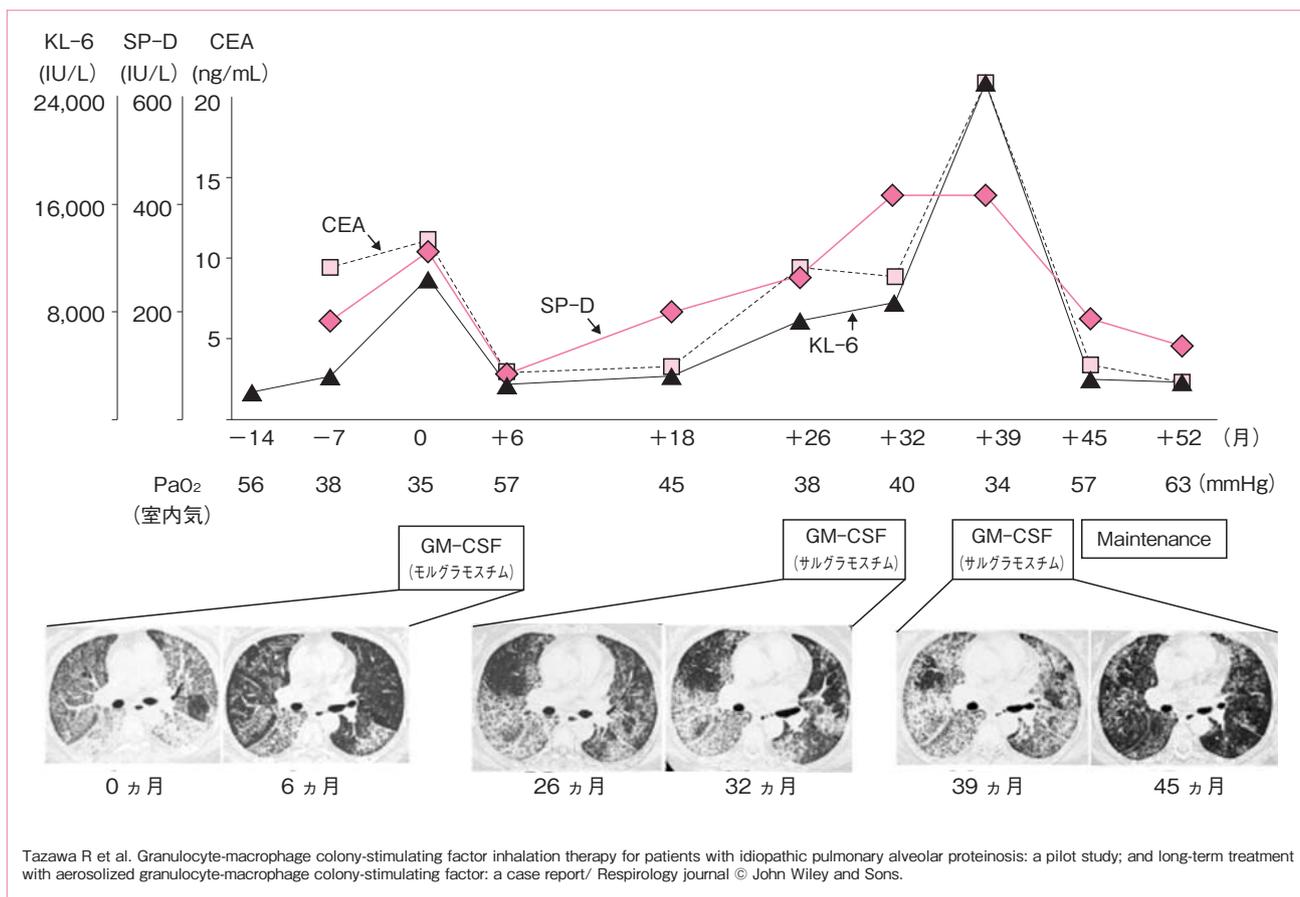
職業歴：事務職

### 診断・治療・経過

X-1歳時、労作時呼吸困難を自覚し近医受診した際、胸部写真にて両側性びまん性GGOを指摘された。総合病院にて、特徴的なCT所見、TBLBおよび気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage; BAL)所見、抗GM-CSF抗体の存在によりAPAPと診断された。アンプロキシソール塩酸塩内服、WLLが行われたが悪化し、当院に紹介となった(図1)<sup>1)</sup>。

再度WLLを施行するも無効であったため、本邦初のGM-CSF吸入療法を試みることとなり、倫理委員会承認、患者同意取得後、GM-CSF吸入療法の1回目を開始された。開始時の室内気における動脈血酸素分圧(partial pressure of arterial oxygen; PaO<sub>2</sub>)は35 mmHgであった(図1)。1回目は大腸菌由来のリコンビナントGM-CSF(モルグラモスチム 125 μgを生理食塩水2 mLに希釈)を1日2回、PARI LCプラスネブライザーを用いて吸入した。1週間投薬、1週間休薬のサイクルを12回繰り返したところ、自覚症状、検査所見とも軽快し治療奏効と判断し、経過観察となった(図

1)<sup>1)</sup>。しかしながら半年後に再増悪し、2回目のGM-CSF吸入療法導入となった。2回目は酵母由来のGM-CSF(サルグラモスチム 125 μgを生理食塩水2 mLに希釈)を1日に2回、PARI LCプラスネブライザーを用いて吸入した。前回同様、1週間投薬、1週間休薬のサイクルを12回、計24週間治療を行った。2回目の治療で病勢をやや遅らせたが、期待される治療効果は得られなかった(図1)<sup>1)</sup>。治療終了後、PAPは著明に悪化した(PaO<sub>2</sub> 34 mmHg、CEA 20.7 ng/mL、KL-6 25,400 U/mL)。そのため7週後に3回目のGM-CSF吸入療法を開始した。薬剤をより効率的に肺胞に到達させる目的で、サルグラモスチムは水溶液バイアル(500 μg/vial)に変更した。噴霧粒子がより小さいPARI LCスプリントスターネブライザーに変更し治療を行ったところ、臨床所見・画像所見・検査値などが著明に改善した。薬剤投与量は1、2回目と同じ125 μg × 2吸入/日、隔週ごとの投薬・休薬を12回繰り返し、計24週治療した。さらに3回目の治療後、維持療法として125 μg × 2吸入/日を2日間投与、12日間休薬するという方法で1年施行、その後1日投与13日休薬を6ヵ月継続し、その後1日投与27日休薬を1年間継続し、治療を終了した。治療終了後10年以上経過するが、再増悪はなく、HOTからも離脱した(図2)。全経過中、GM-CSFに起因すると考えられる有害事象は現れなかった。



Tazawa R et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhalation therapy for patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a pilot study; and long-term treatment with aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a case report/ Respirology journal © John Wiley and Sons.

図1 当患者の臨床経過

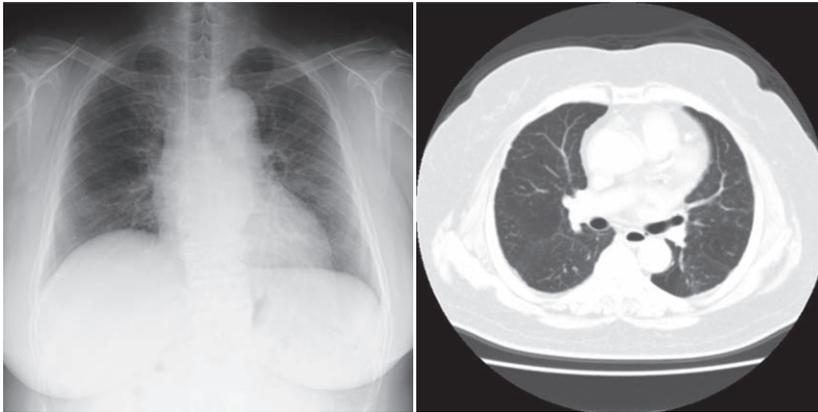
GM-CSF 吸入療法 1 回目 (GM-CSF [モルグラモスチム 125 $\mu$ g  $\times$  2/日、隔週ごとに休薬治療期間 24 週] + PARI LC プラスネブライザー) は奏効したが、再増悪。GM-CSF 吸入療法 2 回目 (GM-CSF [サルグラモスチム 125 $\mu$ g  $\times$  2/日、隔週ごとに休薬、治療期間 24 週] + PARI LC プラスネブライザー) は病勢を若干遅らせたものの、効果は不十分であった。GM-CSF 吸入療法 3 回目で、ネブライザーをより小粒子の噴霧が可能な機種に変更したところ (GM-CSF [サルグラモスチム 125 $\mu$ g  $\times$  2/日、隔週ごとに休薬、治療期間 24 週] + PARI LC スプリントスターネブライザー)、著効した。この症例ではさらに 24 週の維持療法を追加し、外来経過観察中であるが、2 年近く増悪を認めず、HOT も離脱可能となった。

(文献 1 より引用)

Reference

1) Tazawa R, Nakata K, Inoue Y, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhalation therapy for patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a

pilot study; and long-term treatment with aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a case report. Respirology. 2006; 11 Suppl: S61-4.



KL-6 987 U/mL (<500)  
SP-D 128.4 ng/mL (<110)  
CEA 3.0 ng/mL (<5.0)

血液ガス

pH 7.384  
PaCO<sub>2</sub> 44.1 Torr  
PaO<sub>2</sub> 63.0 Torr  
AaDO<sub>2</sub> 31.9 Torr  
SaO<sub>2</sub> 92.3%

臥位にて5分経過後採取  
(座位でのSpO<sub>2</sub>は96%)

**図2** 当患者のX + 20年後の画像および臨床データ

PAPの再燃なく経過している。しかしながらKL-6、SP-D高値と臥位の低酸素血症は継続している。この症例のように、APAP寛解後もKL-6、SP-D高値と臥位の低酸素血症を呈する患者は多い。

## 症例：APAP

肺線維症合併自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) の一例  
(顕微鏡的多発血管炎 [MPA] 合併 APAP)

年 齢：75 歳  
 性 別：男性  
 主 訴：咳嗽、労作時の呼吸困難感 (mMRC グレード 2)、体重減少 (1 年で 10 kg 減)  
 現病歴：2 ヶ月間続く咳嗽と労作時の呼吸困難感を主訴に近医を受診し、胸部 X 線検査で胸部異常陰影を指摘され、紹介受診となった。

## 追加データと検査所見

既往歴：特記事項なし

家族歴：PAP の家族歴なし

生活歴：喫煙 20 本/日 × 30 年 (20 ~ 50 歳)、酒屋店主、  
 粉塵曝露歴なし

初診時現症：身長 158.6 cm、体重 51.6 kg、体温 36.6 °C、  
 血圧 109/69 mmHg、脈拍 77/分、呼吸数  
 16/分、SpO<sub>2</sub> 96% (室内気)、呼吸音 no  
 rale

血液検査所見 (表)：

LDH 376 U/L、血清 KL-6 17,330 U/mL、SP-D 293 ng/  
 mL、CEA 12 ng/mL、CYFRA 26.5 ng/mL と上昇を認  
 めた。

血液ガス (室内気)：pH 7.414、PaO<sub>2</sub> 90.9 mmHg、  
 PaCO<sub>2</sub> 37.1 mmHg、AaDO<sub>2</sub>  
 12.5 mmHg

胸部 X 線検査 (図)：両側下肺野に GGO がみられた。

胸部 CT 検査 (図)：両側下肺野優位に crazy-paving  
 pattern を認めた。

気管支鏡検査所見：

BALF (左 B<sup>5</sup>)：乳白色の外観 (表) で、総細胞数 3.2  
 × 10<sup>5</sup>/μL、マクロファージ 50%、  
 リンパ球 36%、好中球 12%、好酸球  
 2% であった。TBLB では肺胞壁に  
 沿ってパス染色で陽性物質を認めた。

## 診断・臨床・経過

前述の所見に加え、抗 GM-CSF 抗体は 28 μg/mL と  
 上昇しており、APAP と診断した。

本症例は経過中、WLL や GM-CSF 吸入療法を含め  
 た治療は希望されず、外来で経過観察の方針とした。初  
 診より 9 ヶ月後、咳嗽症状は悪化し、発熱の症状も出現  
 した。両側に空洞性肺結節を認めたため、感染症の関与  
 を疑い気管支鏡検査を行ったが、一般菌・抗酸菌ともに  
 有意な菌の検出は認めず (ただし、抗 MAC 抗体 2.59 U/  
 mL [正常 0.7 未満] と陽性であり、非結核性抗酸菌症  
 も関与していると考えられた)、その際の気管支鏡検査  
 では BALF は透明であった。

酸素化は悪化傾向を認め、HOT を開始したが、高分  
 解能 CT (high-resolution computed tomography ;  
 HRCT) では肺野の GGO はむしろ改善傾向で、胸膜直下  
 の蜂巢肺および牽引生気管支拡張が出現した。血清抗  
 GM-CSF 抗体は 23.5 μg/mL と上昇したまま推移してい  
 たが、血清抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体  
 (myeloperoxidase-anti-neutrophil  
 cytoplasmic antibody ; MPO-ANCA) は 134 IU/L と陽  
 性で、血尿および蛋白尿の所見を認め、顕微鏡的多発血  
 管炎 (microscopic polyangiitis ; MPA) の診断基準を満  
 たしていた。経時的に肺の線維化および容量減少は進行  
 した (図)。

表 血液検査所見

血算	
WBC	6,300 / $\mu$ L
RBC	$341 \times 10^4$ / $\mu$ L
Hb	11.6 g/dL
Plt	$17.6 \times 10^4$ / $\mu$ L
Neu	65.9 %
Lym	25.4 %
Mo	7.1 %
Eo	1.2 %

生化学	
TP	7.2 g/dL
Alb	4.2 g/dL
ALP	241 IU/L
AST	37 IU/L
ALT	13 IU/L
$\gamma$ -GTP	26 IU/L
LDH	376 IU/L
BUN	17 mg/dL
Cr	0.84 mg/dL
CRP	0.10 mg/dL
Na	138 mmol/L
K	4.4 mmol/L
Cl	105 mmol/L
KL-6	17,330 U/mL
SP-D	293 ng/mL
抗核抗体	40 倍 (Homogeneous)
CEA	12 ng/mL
CYFRA	26.5 ng/mL
ProGRP	34.1 pg/mL

血液ガス (室内気)	
pH	7.414
PaO <sub>2</sub>	90.9 mmHg
PaCO <sub>2</sub>	37.1 mmHg
AaDO <sub>2</sub>	12.5 mmHg
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.3 mEq/L
BE	-0.5 mEq/L

BALF	
細胞数	$3.2 \times 10^5$ / $\mu$ L
M $\phi$	50 %
Lym	36 %
Neu	12 %
Eo	2 %



BALF 外観  
乳白色

## 考察

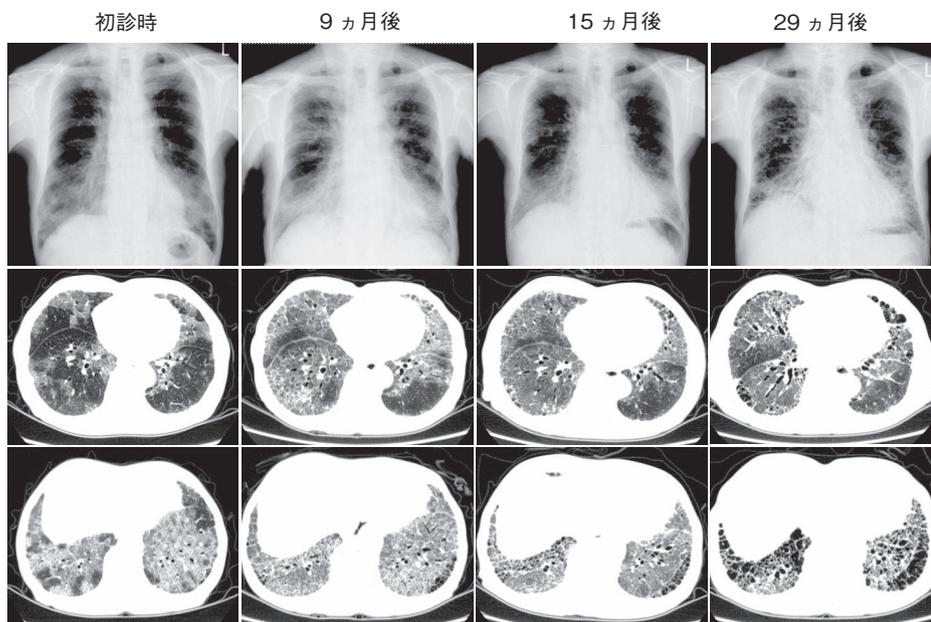
自己免疫疾患は、遺伝的および環境的要因による自己抗原に対する免疫寛容の機能不全によって誘発されると一般的には考えられている<sup>1)</sup>。APAP ではほかの自己免疫疾患を伴う報告がある<sup>2-4)</sup>。APAP と ANCA 関連血管炎との関連について解明するにはさらなる研究が必要であるが、肺線維症を合併した APAP の症例では MPA を含むほかの自己免疫疾患の合併も考慮して検査を行う必要がある。

\*

本症例は、ケースレポートとして報告した<sup>5)</sup>。

## References

- 1) Selmi C, Lu Q, Humble MC. Heritability versus the role of the environment in autoimmunity. *J Autoimmun.* 2012 ; 39 : 249-52.
- 2) 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.
- 3) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 166 : 215-35.
- 4) Fukushima K, Tsujino K, Futami S, et al. Natural Autoantibodies in Chronic Pulmonary Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 ; 21 : 1138.
- 5) Kinehara Y, Kida H, Inoue Y, et al. Development of microscopic polyangiitis-related pulmonary fibrosis in a



KL-6 (U/mL)	17,330	30,420		4,349	
SP-D (ng/mL)	293	319		307	
抗核抗体 (倍)	40 (Homogeneous)			1,280 (Homogeneous, Speckled)	
抗 SS-A 抗体 (U/mL)				132	141
抗 SS-B 抗体 (U/mL)				<5	<5
PR3-ANCA (U/mL)				<1	<1
MPO-ANCA (U/mL)				134	300<
尿蛋白		2+		2+	2+
尿潜血		2+		3+	3+
FVC (%FVC) (L)	3.17 (101.1)	2.46 (81.3)		1.95 (65.8)	
%DLCO (mL/分/mmHg)	66.8	32.6		11.9	

図 胸部 X 線検査、胸部 CT 検査

patient with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.

BMC Pulm Med. 2014 ; 14 : 172.

## 症例：APAP

### 左肺と脳のノカルジア症の治療後に右肺に顕在化した自己免疫性肺胞蛋白症（APAP）の一例

年齢：55歳

性別：女性

主訴：右上肺野の胸部異常影

現病歴：51歳時に診断された AIHA に対し、1年間 PSL 10 mg 隔日投与中、52歳時に左中肺野に6 cm 大の腫瘤影を呈した肺ノカルジア症と多発ノカルジア脳膿瘍(菌種は同定できなかった)を発症。ノカルジア症に対し、ST 合剤を主体に抗菌薬 18 ヶ月経口投与し、ノカルジア病変は改善<sup>1)</sup>。肺ノカルジア症発症時の胸部 CT にて右肺尖部に限局性 GGO を認めた。ノカルジア症が重症であったことから右上葉陰影は経過観察とした。その後、左肺の肺ノカルジア症は改善したが、右上葉の陰影は増大傾向にあり、55歳時に精査となった<sup>2)</sup>。

#### 追加データと検査所見

既往歴：AIHA (51歳、PSL 少量投与)

検査所見：

血清学的検査：抗 GM-CSF 抗体 155.69  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、KL-6 271 U/mL、SP-D 17.2 ng/mL、SP-A 32.1 ng/mL

BALF (右 B<sup>3</sup>a)：米のとぎ汁様の外観。細胞数  $0.8 \times 10^5/\text{mL}$

細胞分画：マクロファージ 79%、リンパ球 20%、CD4/CD8 比 1.35

BALF 細胞診：パス陽性顆粒状無構造物質、TBLB は検体採取不可。

胸部 CT：ノカルジア発症時に右上葉胸膜下に GGO がみられた。徐々に斑状分布の陰影は増加・拡大し、浸潤影と GGO のなかに血管影や小葉間隔壁と思われる線状影がみられ

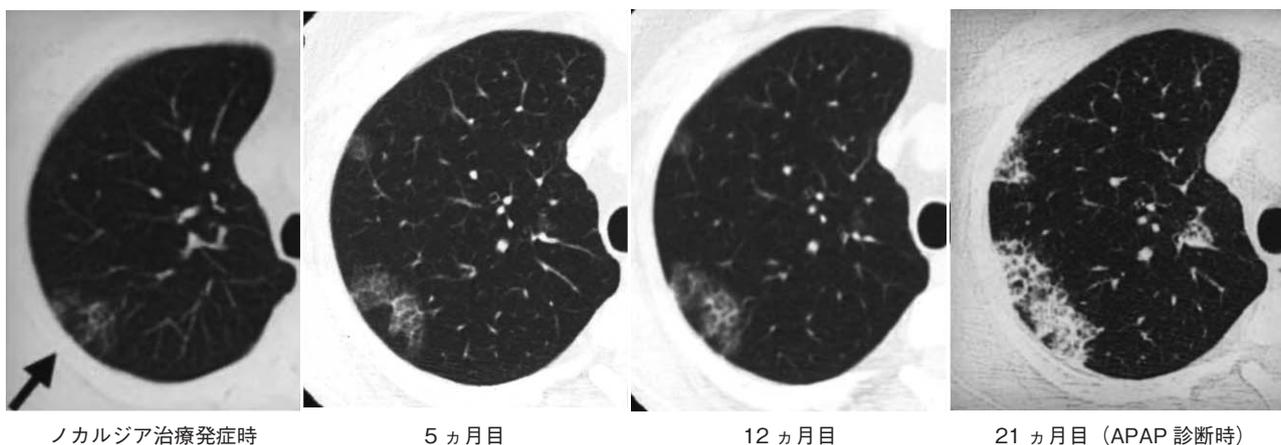


図 胸部CT 画像の経過

た(crazy-paving pattern)(図)。

### 診断・治療・経過

胸部 CT 所見と BALF 所見から右肺上葉陰影は PAP と診断した。さらに血清抗 GM-CSF 抗体陽性のため APAP と診断した。自己免疫性溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia; AIHA)に対するプレドニゾロン(prednisolone; PSL)少量投与は継続し、APAP については無治療経過観察とした。最終的に AIHA に血小板減少症を伴い(エヴァンス症候群)、ステロイド性糖尿病を背景に、敗血症、尿路感染症、誤嚥性肺炎を併発し 66 歳で永眠された。APAP の進展は軽微であり、呼吸器科的治療介入は不要であった。

### 考察

本症例は AIHA に対する PSL 治療中に脳と左肺のノカルジア症を発症し、同時に右肺に APAP が認められた症例である<sup>1,2)</sup>。APAP が肺ノカルジア症とともに増悪し、ノカルジア症治療にて APAP が改善した症例が報告された<sup>3)</sup>。ノカルジア症の多くは免疫不全者に発症し、PAP との合併も報告された<sup>4)</sup>。Acquired PAP<sup>注釈</sup> 410 例の検討では 56 例に日和見感染症が認められ、そのうち 34 例(60.7%)はノカルジア症であった。7 例で脳病変をきたし、5 例が死亡例であった。1 例ではノカルジア症が PAP 診断の 4 年前から存在した<sup>5)</sup>。

ノカルジアは、1888 年に西インド諸島のグアドループ島の家畜のリンパ節疾患(farcy)から Edmond Nocard によって発見された好気性でグラム染色陽性のフィラメント状の細菌である。ノカルジア属は土壤中に生息し、気道からの吸入により肺に侵入する。血行性に播種して脳ノカルジア症を起こす<sup>4,6)</sup>。ノカルジアに対する生体防御には T 細胞、マクロファージを含む細胞性免疫が重要である<sup>4)</sup>。

肺ノカルジア症は組織学的には膿瘍形成を伴う壊死性急性気管支肺炎を特徴とし、壊死病変周囲には反応性に肉芽腫を形成することがある<sup>7)</sup>。肉芽腫性病変には多形核白血球、マクロファージとリンパ球を含む。多核巨細胞がノカルジアによる肉芽腫性病変にはときどきみられるが、結核菌による肉芽腫性病変とは異なり、類上皮細胞は通常は含まない<sup>4)</sup>。

肺ノカルジア症 144 例の報告では PAP 合併病態は含

まれていなかった<sup>8-10)</sup>。PAP に対する日和見感染症として肺ノカルジア症は重要である<sup>11,12)</sup>。一方、肺ノカルジア症からみた場合、PAP が合併する症例はまれと考えられた。

AIHA では赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球の寿命が著しく短縮し、貧血をきたす病態である。日本での患者数は約 2,600 人である<sup>13-15)</sup>。特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura; ITP)の患者総数は日本では約 2 万人であり、毎年約 3,000 人の患者が新たに ITP に罹ると考えられている<sup>16)</sup>。エヴァンス症候群は、AIHA と ITP あるいは免疫性好中球減少症が同時あるいは経時的に起こる症候群であり、平均 4.8 年の予後成績では 24%の死亡率と報告された<sup>17)</sup>。

AIHA の治療経過中に血小板減少症をきたしたエヴァンス症候群と APAP の合併の報告は、現時点では本症例のみである。エヴァンス症候群では温式抗体による AIHA と ITP が起こる<sup>18)</sup>。エヴァンス症候群ではインターフェロン- $\gamma$ の上昇に伴って T 細胞ホメオスタシスの混乱が起こり、その結果、赤血球と血小板に対する B 細胞の活性化が起こるとの推定がなされた<sup>18)</sup>。

肺ノカルジア症の慢性型では一肺葉の多くに慢性肺炎が起こり、組織学的所見としては泡沫細胞集簇と多数の小型膿瘍を伴って、リンパ球、類内皮細胞と巨細胞を含む広汎な線維化病変を示すとの記載がなされた<sup>19)</sup>。あくまで仮説であるが、APAP 発生機序の 1 つがこのような慢性肺炎病巣で、B 細胞から APAP の発病機序である 23kDa ( $3.8111 \times 10^{-23}$ g)の造血サイトカインの蛋白である GM-CSF に対する自己抗体が産生されたのではないかという推定から考察を行った<sup>20-22)</sup>。本症例では 50 代前半から約 10 年の経過で、赤血球と GM-CSF と血小板に対して自己抗体が産生されたと理解された。肺ノカルジア症を含めた 4 病態の関連性を明確にできなかったが、APAP 発生機序を考える上で注目された。

### 注釈

2002 年の Seymour らの論文では、二次性、先天性以外の PAP を Acquired PAP と分類しており、その多くが現在の分類の APAP と考えられる。

## References

- 1) 下川路伊亮, 小林英夫, 叶宗一郎, 他. 多発肺膿瘍を併発した肺ノカルジア症の1例. 日呼吸会誌. 2005; 43: 375-8.
- 2) 杉本親寿, 小林英夫, 叶宗一郎, 他. ノカルジア感染が発見契機となり, 早期の画像所見を観察しえた肺胞蛋白症. 日呼吸会誌. 2006; 44: 738-41.
- 3) 山口昭三郎, 高柳 昇, 徳永大道, 他. *Nocardia farcinica* 感染とともに増悪し, ノカルジア症治療にて軽快した自己免疫性肺胞蛋白症の1例. 日呼吸会誌. 2010; 48: 580-3.
- 4) Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev*. 1994; 7: 213-64.
- 5) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 215-35.
- 6) 光山正雄. アクチノマイセス属, ノカルジア属. 吉田眞一, 柳雄介, 吉開泰信(編). 戸田新細菌学 第34版. 東京: 南山堂; 2013. pp.439-42.
- 7) Anna-Luise A, Katzenstein MD, editor. *Nocardiosis and actinomycosis*. Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. 13th. Philadelphia: Saunders; 2006. p.281-6.
- 8) Kurahara Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, et al. Pulmonary nocardiosis: a clinical analysis of 59 cases. *Respir Investig*. 2014; 52: 160-6.
- 9) Takiguchi Y, Ishizaki S, Kobayashi T, et al. Pulmonary Nocardiosis: A Clinical Analysis of 30 Cases. *Intern Med*. 2017; 56: 1485-90.
- 10) Ercibengoa M, Càmarà J, Tubau F, et al. A multicentre analysis of *Nocardia pneumonia* in Spain: 2010-2016. *Int J Infect Dis*. 2020; 90: 161-6.
- 11) Punatar AD, Kusne S, Blair JE, et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Infect*. 2012; 65: 173-9.
- 12) Chung A, Muller NL. Pulmonary alveolar proteinosis. *Atlas of Interstitial Lung Disease Pathology*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p.173-80.
- 13) 自己免疫性溶血性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ. 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和1年改訂版. <http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/09.pdf> (閲覧: 2021-02-16)
- 14) 難病情報センター. 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)(指定難病61). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/269> (閲覧: 2021-02-16)
- 15) Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 2018: 382-9.
- 16) 難病情報センター. 特発性血小板減少性紫斑病(指定難病63). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/157> (閲覧: 2021-02-16)
- 17) Michel M, Chanet V, Dechartres A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009; 114: 3167-72.
- 18) Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, et al. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med*. 2018; 9: 171-84.
- 19) Spencer H. *Pulmonary nocardiosis. Pathology of the Lung: Excluding Pulmonary Tuberculosis*. 3rd ed. Oxford: Pergamon Press; 1977. pp.252-6.
- 20) Shi Y, Liu CH, Roberts AI, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and T-cell responses: what we do and don't know. *Cell Res*. 2006; 16: 126-33.
- 21) Fukushima K, Tsujino K, Futami S, et al. Natural Autoantibodies in Chronic Pulmonary Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 1138.
- 22) Dorland. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 32nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p.470.

症例：APAP

肺アスペルギルス症に続発した自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) の一例

症例：59 歳、男性。過去に喫煙歴あり。

主訴：咳嗽

既往歴：肺結核

臨床経過

2 ヶ月継続する咳嗽にて受診し、胸部 CT では左上葉の肺結核遺残空洞に真菌を疑う菌球を認めた(図-A、B)。血清アスペルギルス抗体陽性、気管支洗浄液培養で *Aspergillus fumigatus* 陽性を示したことから、simple pulmonary aspergilloma と診断した。イトラコナゾール投与を開始したが、胸部 CT では菌球の増大とともに、両肺野に crazy paving appearance が出現した(図-C、D)。気管支肺胞洗浄液は米のとぎ汁様を呈し、

経気管支肺生検組織では末梢気腔内の PAS 染色陽性微細顆粒状物質貯留と II 型肺胞上皮過形成を伴う肺胞中隔の肥厚を認めた。血清抗 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) 自己抗体陽性 (90 μg/mL、正常 < 0.5 μg/mL)、血清 KL-6、SP-D 上昇 (5,700 U/mL、583 ng/mL) も合わせて、肺アスペルギルス症に続発した自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) と診断した。

APAP の診断 6 ヶ月後、両側肺野陰影の増悪(図-E、

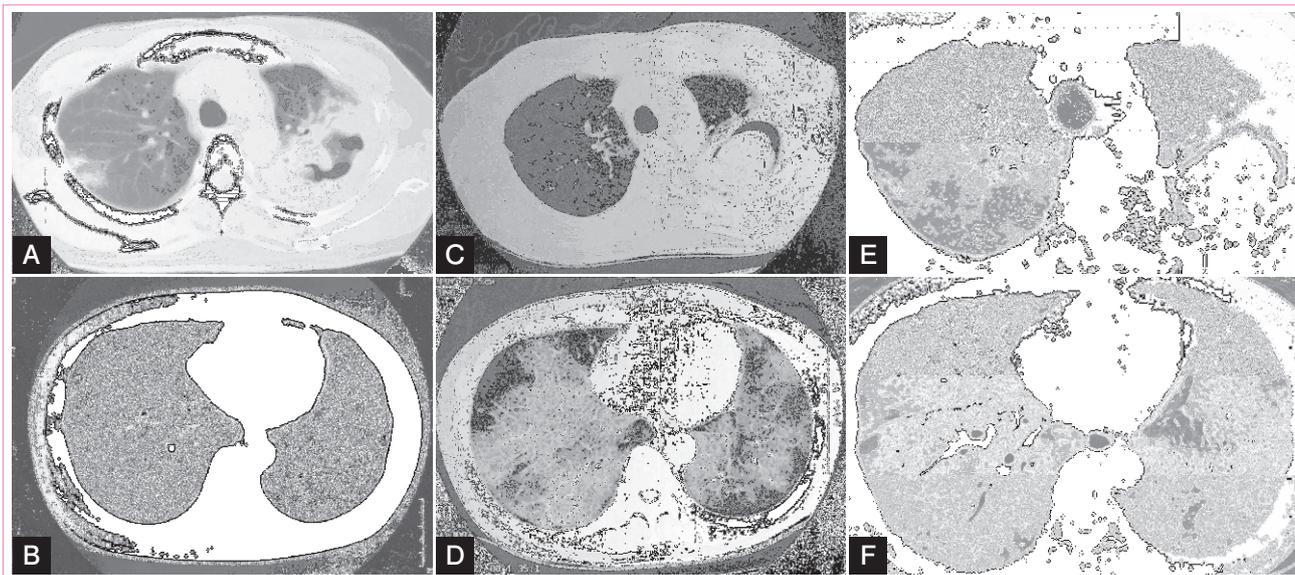


図 胸部 CT

アスペルギルス診断時にはすりガラス様陰影(GGO)を認めなかった(A、B)。自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)診断時には真菌による菌球(C)とともに、下肺野優位に APAP に矛盾しない GGO を認めた(D)。菌球の増大(E)とともに、GGO が全肺野に拡大した(F)。

F) とともに、血清 KL-6、SP-D は 24,500 U/mL、1,180 ng/mL に上昇し、%肺活量は 39.5%、肺拡散能は 20.4%、PaO<sub>2</sub> (室内気、臥位) は 36.8 Torr に低下した。全肺洗浄は感染症増悪を危惧し施行せず、GM-CSF 吸入を 8 週間、皮下注を 3 週間行ったが低酸素血症は改善しなかった。ミカファンギン点滴、アンホテリシン B 吸入を追加したが、GM-CSF 吸入開始 4 ヶ月後に呼吸不全のため死亡した。

死後の肺組織では、PAS 染色陽性顆粒状物質の末梢気腔内充填を認めたが、間質性肺炎や真菌様構造は認めなかった。主たる死因は APAP の進行と考えた。

## 考察

APAP による免疫不全が原因でアスペルギルス症が持続することは報告されているが<sup>1)</sup>、本例のように simple aspergilloma の後に APAP が発症し、aspergilloma の切除後に APAP が改善した例<sup>2)</sup>やアスペルギルス副鼻腔炎治療後に APAP が改善した例<sup>3)</sup>が報告されている。さらに、アスペルギルスの培養上澄がマクロファージ機能を低下させること<sup>4)</sup>、アスペルギスは II 型肺胞上皮細胞からの SP-D 産生を増強すること<sup>5)</sup>、アスペルギルス感染マウスにおいて自己抗体産生に関与する Th2 反応が亢進すること<sup>6)</sup>から、今後の検証が必要であるが、アスペルギルス感染は APAP の発症、悪化に関わる可能性が考えられた。

\*

本稿の内容は Internal Medicine の許諾を得て、下記の論文から転載したものである。

Arai T, Inoue Y, Akira M, et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis following pulmonary aspergillosis. Intern Med. 2015 ; 54 : 3177-80.

## References

- 1) Matsuhisa T, Mori T, Urata A, et al. Pulmonary alveolar proteinosis exacerbated by aspergilloma. J Jpn Soc Respir Endoscopy. 2005 ; 27 : 372-7.
- 2) Kobayashi T, Ebina M, Oshima M, et al. [Case of alveolar proteinosis associated with pulmonary aspergillosis]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 1999 ; 88 : 135-7.
- 3) Lin KP, Sheng WH, Wang CP, et al. Resolution of secondary pulmonary alveolar proteinosis following treatment of rhinocerebral aspergillosis. Int J Infect Dis. 2010 ; 14 Suppl 3 : e246-9.
- 4) Murayama T, Amitani R, Ikegami Y, et al. Suppressing effects of Aspergillus fumigatus culture filtrates on human alveolar macrophages and polymorphonuclear leucocytes. Eur Respir J. 1996 ; 9 : 293-300.
- 5) Atochina EN, Beers MF, Tomer Y, et al. Attenuated allergic airway hyper-responsive in C57BL/6 mice is associated with enhanced surfactant protein (SP) -D production following allergic sensitization. Respir Res. 2003 ; 4 : 15.
- 6) Haczku A, Cao Y, Vass G, et al. IL-4 and IL-13 forms a negative feedback circuit with surfactant protein-D in the allergic airway response. J Immunol. 2006 ; 176 : 3557-65.

## 症例：APAP

## 妊婦例

年 齢：36 歳

性 別：女性

主 訴：健診発見で無症状(後に労作時呼吸困難出現)

現病歴：20XX-17年10月に健康診断で胸部異常陰影を指摘され、前医より紹介された。

## 追加データと検査所見

既往歴：特記すべきことなし

生活歴：主婦

前医にて胸腔鏡下肺生検(video-assisted thoracic surgery；VATS)でPAPと診断される。アンブロキシソール塩酸塩を約1年間内服したが、無症状であったため自己判断で内服と通院を中止した。20XX-6年10月に労作時呼吸困難が出現したため某大学病院を受診し、抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子自己抗体(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody；GMAB)を測定して130.7 $\mu$ g/mLと高値であったことから、APAPの増悪と診断された。

## 診断・治療・経過

20XX-5年1月、SpO<sub>2</sub>が90%へ低下したためWLL目的で当院へ紹介となり、20XX-5年1月～20XX-1年5月の間に寛解と増悪を繰り返して左右肺WLLを3回施行した。20XX-1年9月に妊娠し、APAPの増悪と妊娠による換気制限が加わって低酸素血症が出現したため、20XX年2月からHOTを開始した。20XX年5月、妊娠36週5日で帝王切開にて女兒(体重2,192g)を出産した。新生児はSpO<sub>2</sub>と血清KL-6が正常であり、母体内でAPAPが発症しなかったことが示唆された。一方、母親は出産直前の室内空気下のPaO<sub>2</sub>は56.3 Torrであったが、出産1週間後には39.3 Torrまで低下したため左肺WLLを施行した。2週後に右肺、3週後に再度左肺WLLを施行した。出産4週間後には室内空気下の

SpO<sub>2</sub>が97%まで改善したためHOTを中止した。

## 検査所見とWLL後の経過

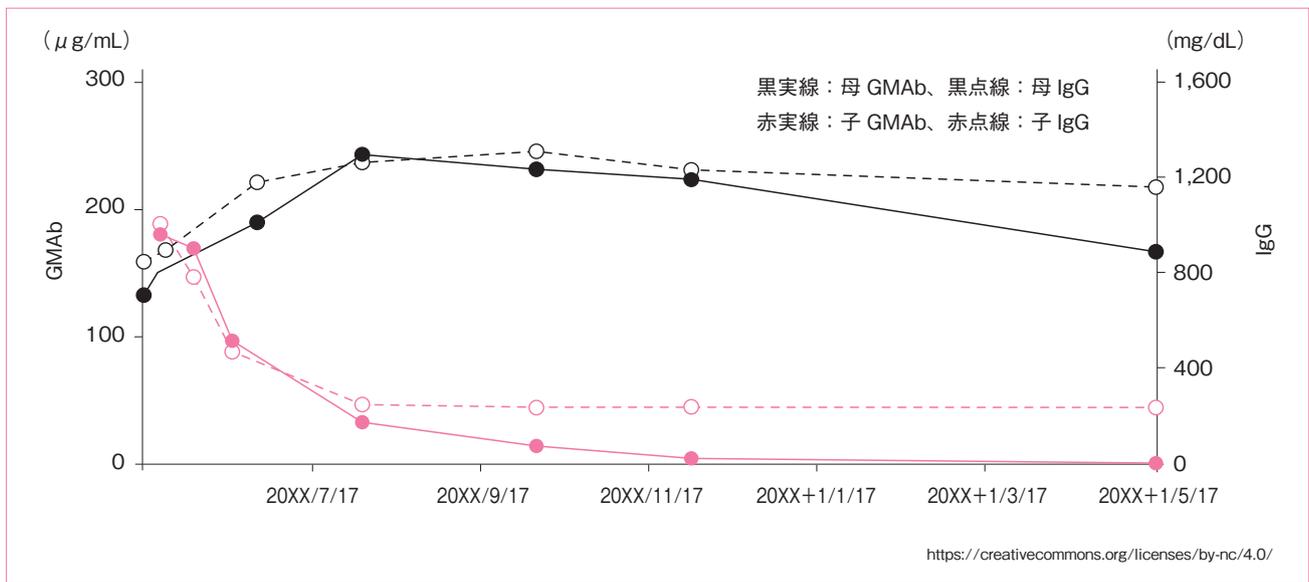
分娩後、母親の血清GMAB値は総IgG値の上昇に応じて軽度上昇し、3ヵ月でピークに達してからベースライン値まで緩徐に低下した。対照的に、新生児の血清GMAB値はカットオフ値(1.65 $\mu$ g/mL)以下まで急激に低下し、血清IgG値も生後3ヵ月間は低下して定常状態となった(図)<sup>2)</sup>。

20XX+2年7月の時点において、母親は他医療機関にて無治療で経過観察されているが寛解状態を維持しており、子どもも順調に成長している。

## 考察

Pubmedで検索した限り、妊婦PAPに関する症例報告は、妊娠時にWLLを施行した症例<sup>1)</sup>と本症例<sup>2)</sup>のみであった。

本症例において、新生児と母親の総IgGに対する血清GMABの比率が類似していたことは、母親のGMABが新生児循環に受動的に移行したことが示唆された。一方、新生児の血清GMABが指数関数的に急速に低下したことから、新生児にはGMAB生産システムがなかったことが示唆された。この結果、GMABが急激に減少して、新生児がAPAPを発症しなかったと思われる。新生児の血液に存在するGMABは、新生児固有のGM-CSFと結合すると高分子量の免疫複合体が形成され、この複合体はFc受容体依存的に急速に分解されるた



母体(黒線)と新生児(赤線)における血清GMAb(実線)と総IgG(点線)濃度の変動

(文献2より引用)

め<sup>3)</sup>、新生児の血液中の母親由来のGMAbの分解が促進されると思われる。

### References

- 1) Matuschak GM, Owens GR, Rogers RM, et al. Progressive intrapartum respiratory insufficiency due to pulmonary alveolar proteinosis. Amelioration by therapeutic whole-lung bronchopulmonary lavage. Chest. 1984 ; 86 : 496-9.
- 2) Ichiwata T, Ishida M, Itoh Y, et al. Does maternal autoantibody that transfer to newborn cause disease? Respirol Case Rep. 2019 ; 7 : e00494.
- 3) Piccoli L, Campo I, Fregni CS, et al. Neutralization and clearance of GM-CSF by autoantibodies in pulmonary alveolar proteinosis. Nat Commun. 2015 ; 6 : 7375.

## /// 各 論 ///

続発性肺胞蛋白症(SPAP)の病態、診断、治療、  
合併症、予後

## 疾患概念と病態

1958年にPAPの疾患概念が提唱された後、1980年代から基礎疾患を有するPAPが報告され、それらをSPAPと呼ぶようになった。しかし1999年に抗GM-CSF抗体が発見され、PAPのほとんどは抗体陽性であることから、現在はまず血清やBALF中の抗GM-CSF抗体の有無によって分類している<sup>1)</sup>。そのため、SPAPは基礎疾患を有するPAPで、かつ血清およびBALF中の抗GM-CSF抗体陰性としており、血液疾患・膠原病・感染症などの基礎疾患を有するPAPでも抗GM-CSF抗体陽性であれば、SPAPではなくAPAPと分類される。

SPAPの病態はいまだ不明である。SPAPでは抗GM-CSF抗体は存在せず、GM-CSF受容体異常もみられない。しかし、SPAPにおいても肺胞マクロファージの分化異常や機能障害<sup>2)</sup>が指摘されている。実際に、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes; MDS)に合併したSPAPの肺胞マクロファージに骨髄腫瘍細胞と同様の染色体異常(トリソミー8)を認めた報告<sup>3)</sup>、MDSに合併したSPAP(MDS-SPAP)に対して骨髄移植を行った症例で、SPAPの改善時には肺胞マクロファージがすべてドナー由来に置換されていた報告<sup>4)</sup>、そして造血系転写因子であるGATA2の遺伝子異常症にSPAP発症が関連している報告<sup>5)</sup>がみられており、SPAP発症の病態は骨髄由来の腫瘍化した肺胞マクロファージの機能障害による可能性が高い。

## 基礎疾患

SPAPの基礎疾患は、粉塵曝露や薬剤に関連するもの、血液疾患や感染症に合併するもの、後天性免疫不全症候群(AIDS)<sup>6-8)</sup>や重症複合型免疫不全<sup>9,10)</sup>に合併するものが報告されている。血液疾患では、MDS<sup>11-18)</sup>や白

血病<sup>19-24)</sup>に合併するものが多く、悪性リンパ腫<sup>25,26)</sup>、多発性骨髄腫<sup>27,28)</sup>、ファンconi貧血<sup>29,30)</sup>などと合併した報告もある。自己免疫疾患ではベーチェット病(Behçet's disease; BD)に続発した症例<sup>31)</sup>もみられている。感染症では呼吸器感染症に続発し、ニューモシスチス肺炎(*pneumocystis jiroveci*)<sup>32)</sup>、抗酸菌感染症<sup>33,34)</sup>などが基礎疾患として報告されている。粉塵曝露に関連するものは、大量の粉塵を吸入するために肺胞マクロファージの機能が飽和し、サーファクタントが処理できなくなってしまうのが原因と考えられている。急性珪肺症(acute silicosis)<sup>35)</sup>、アルミニウム<sup>36)</sup>やチタン<sup>37)</sup>などの金属や有機粉塵での報告例がある。また、薬剤に関連したものはbusulfanによる報告<sup>38)</sup>がある。しかし、これらのうち1999年以前の報告や海外例では、抗GM-CSF抗体が測定されていないものが多い。

本邦における抗GM-CSF抗体陰性を確認しているSPAP 66例の基礎疾患は、血液疾患(58例)が全体の88%を占めている<sup>39)</sup>。そして血液疾患のなかではMDS-SPAPが44例と最も多い。そのなかにはBDも併発しているMDS-SPAPが4例みられている。また、血液疾患以外では自己免疫性疾患6例、抗酸菌感染症2例であった(図1)<sup>39)</sup>。2011年に本邦のSPAP 40例の基礎疾患を海外報告例と比較報告したが<sup>40)</sup>、その後の症例集積でも本邦ではMDS-SPAPが明らかに多い傾向は変わっていない(表1)<sup>39)</sup>。海外では慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia; CML)に合併したSPAP報告例が最も多い。

診断<sup>39)</sup>

SPAPの診断は、病理学的にPAP所見(肺胞を主体とした気腔内にヘマトキシリン・エオジン染色で好酸性、PAS染色陽性の無構造物質サーファクタントの貯留)を

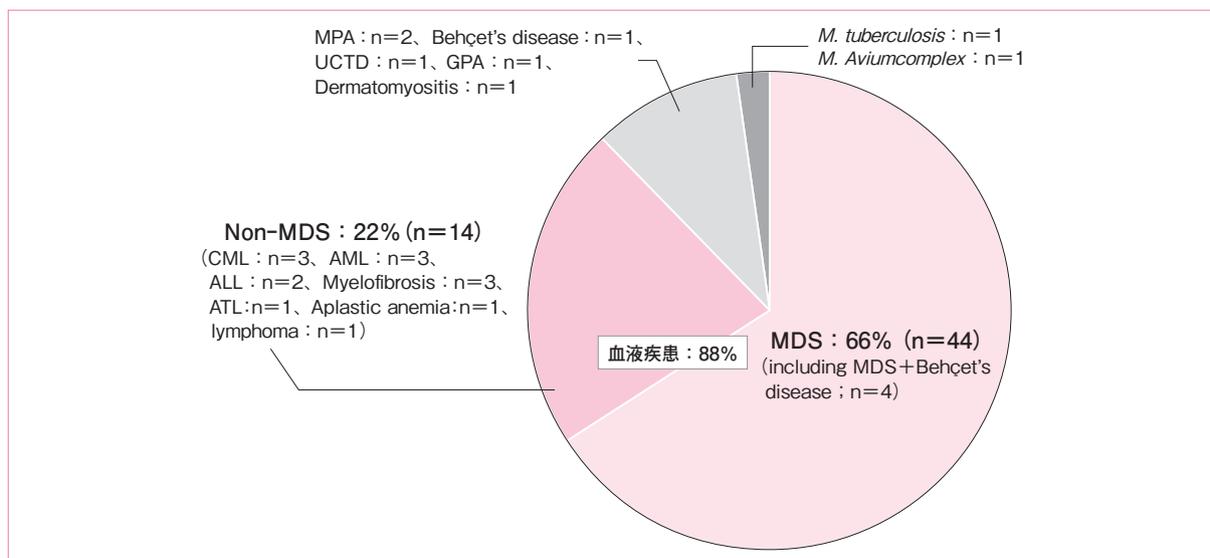


図1 SPAPにおける基礎疾患の内訳 (n=66)

MPA : microscopic polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎)、UCTD : undifferentiated connective tissue disease (未分化結合組織病)、GPA : granulomatosis with polyangiitis (多発血管炎性肉芽腫症)、CML : chronic myelogenous leukemia (慢性骨髄性白血病)、AML : acute myeloid leukemia (急性骨髄性白血病)、ALL : acute lymphoblastic leukemia (急性リンパ性白血病)、ATL : adult T-cell leukemia-lymphoma (成人T細胞白血病リンパ腫

(文献 39 より引用)

認め、何らかの基礎疾患を有して抗GM-CSF抗体陰性が確認された症例と定義される。そのため確定診断にはAPAP同様に、気管支鏡によるBALやTBLB、あるいは外科的肺生検(surgical lung biopsy ; SLB)が要求される。しかし、SPAPにおいては基礎疾患の活動性、合併症の有無、そして全身状態の不良などから侵襲的検査が行えず、確定診断できない場合も少なくない。SPAPを確定診断するためには、呼吸状態が安定し、出血傾向や感染症合併がない状況下での侵襲的検査が望ましい。SPAPをより早期に疑うために、SPAPの臨床的所見の特徴を以下に記述する。

### 1) 臨床症状・検査所見

SPAPでは咳嗽や労作時呼吸困難など呼吸器症状を主体とするだけでなく、24%の症例で発熱も伴っている(図2)<sup>39)</sup>。一般的には、発熱の原因として血液疾患など基礎疾患の悪化や感染症合併を優先的に鑑別していくが、SPAPの鑑別も念頭に置ければ早期診断へのアプローチにつながる。

また、検査所見として血清KL-6値やSP-D値は、

SPAPでは診断時に必ずしも異常高値を示さない症例もみられる。SPAPの診断時KL-6値(中央値)は1,960 U/mLだが、約30%の症例で1,000 U/mL以下であった。診断時SP-D値(中央値)は147 ng/mLで、やはり約30%の症例で正常基準値110 ng/mL未満であった。これらの結果は、血清マーカーの数値でSPAP診断を否定的に考えてはいけないことを示唆している。

### 2) 画像所見

PAPの画像所見は両側肺野に広がるGGOが主体で、小葉間隔壁の肥厚を伴うcrazy-paving patternを伴うことが特徴的である<sup>41)</sup>。しかし、本邦の全国調査例でHRCTが撮影されているAPAP、SPAPともに21例ずつの画像所見を比較検討すると、それぞれの画像所見は異なっている<sup>42)</sup>。

GGO、コンソリデーション、小葉間隔壁の肥厚はAPAP、SPAPともに認められるが、なかでもGGOは全症例で主体となる所見である。このGGOの分布は境界明瞭で地図状に広がるpatchy geographic pattern、境界不明瞭でびまん性に広がるdiffuse pattern、上記の

表1 SPAP の基礎疾患（国内外データ）

	Japan-2015 (n = 66)	Japan-2011 (n = 40)	Other Country (n = 57)
< Hematological disorders >	58 (88%)	35 (88%)	43 (76%)
<b>Myelodysplastic syndrome (MDS)</b>	<b>44 (66%)</b>	<b>26 (65%)</b>	<b>6 (10%)</b>
Chronic myeloid leukemia	3	2	16
Myelofibrosis	3	2	1
Acute myeloid leukemia	3	1	8
Acute lymphoid leukemia	2	1	3
Adult T cell leukemia	1	1	0
Aplastic anemia	1	1	1
Lymphoma	1	1	3
Multiple myeloma	0	0	1
Plasmacytoma	0	0	1
Alymphoplasia	0	0	1
Essential thrombocytosis	0	0	1
< Infectious diseases >	2 (3%)	2 (5%)	3 (5%)
< Autoimmune diseases >	6 (9%)	3 (7%)	4 (7%)
< Post organ transplantation >	0	0	4 (7%)
< Non hematological malignancy >	0	0	3 (5%)

(文献 39 より引用)

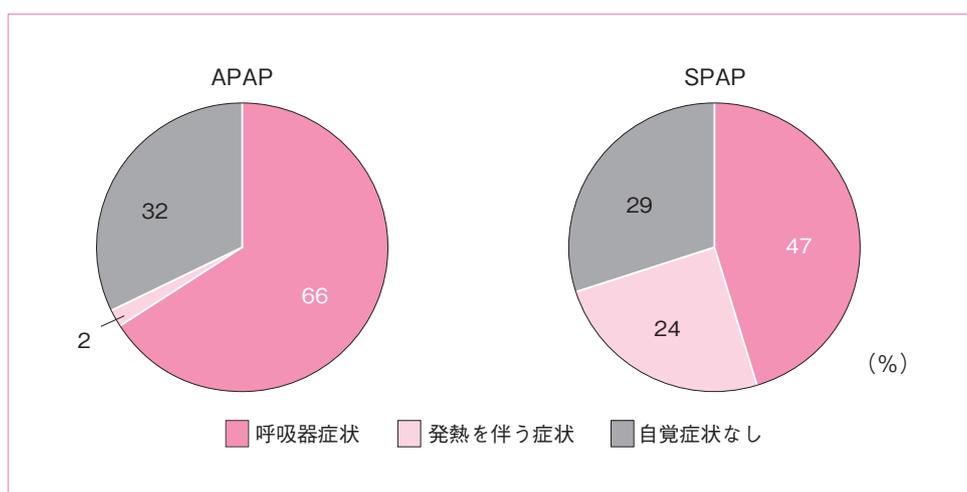


図2 PAP 診断時の臨床症状

(文献 39 より引用)

パターンが混合した mixed pattern の3つのパターンに分別され、APAP において GGO の分布は patchy geographic pattern が優位(71%)なのに対し、SPAP では diffuse pattern の GGO 分布を優位(62%)に認める。また、GGO の分布する肺野領域にも相違があり、SPAP は左右の上中下肺野とも均一に分布し優位な分布領域を認めないが、APAP では上肺野に比べ下肺野優位に分布する。その他の画像所見として胸膜直下を回避する GGO (subpleural sparing GGO)は SPAP よりも APAP で有意(71%)にみられ、また、PAP に特徴的所見とされている crazy-paving pattern は APAP、SPAP あわせた 42 例全体でみると 43%に認められるが、SPAP では 14%の症例にしかみられていない。

SPAP の約 3 割は無症状であるため(図 2)<sup>39)</sup>、画像所見による早期発見・診断には重要である。しかし、これらの SPAP にみられる画像所見は心不全、肺胞出血、日和見感染(サイトメガロウイルス肺炎 [cytomegalovirus pneumonia ; CMV-pneumonia]、ニューモシスチス肺炎)などとの鑑別を要する。

## 合併症、治療、予後

### 1) 合併症

SPAP 診断後の経過中に最も多い合併症は感染症である。基礎疾患に血液疾患がみられるため、日和見感染症として *P. aeruginosa* や *Aspergillus spp.* の呼吸器感染症や敗血症が多い。またメチシリン感受性黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌や非結核性抗酸菌の感染症もみられる。これらの日和見感染症は呼吸不全や全身状態の悪化を導き、予後不良となる重大な危険因子である。また、血液疾患の基礎疾患による血小板減少から脳血管障害や肺胞出血などの臓器出血を併発する症例もみられる。

### 2) 治療

SPAP は基礎疾患を有しているため、基礎疾患のコントロールが治療として優先される<sup>20, 43)</sup>。MDS-SPAP において、MDS に対する造血幹細胞移植により移植後 SPAP が軽快している<sup>4, 44-46)</sup>。本邦では 2005～2018 年にかけて MDS-SPAP 11 例に造血幹細胞移植を行っている(表 2)<sup>39)</sup>。そのうち 6 例(55%)で SPAP が軽快しており、移植後 2 ヶ月以降に画像所見も明らかに改善する

症例が散見される(図 3)<sup>39)</sup>。しかし、敗血症や肺炎などの感染症合併や移植片対宿主病(graft-versus-host disease ; GVHD)による死亡例もみられ、SPAP を合併した血液疾患に対しての造血幹細胞移植の適応基準は定められていない。そのため、血液疾患の SPAP に対しては血液内科医と慎重な検討の上で、できる限り移植治療を行えるよう全身状態の管理が重要となる。また、PAP の標準的治療とされる肺洗浄(WLL、区域気管支洗浄)は、SPAP においても造血幹細胞移植の適応外症例や呼吸不全が重篤な症例では行われることもあるが、長期予後の改善はみられていない(図 4)。SPAP における肺洗浄治療は、単に一時的に酸素可能を改善するのみであり、かえって肺洗浄により感染症の合併や、さらなる呼吸不全へと悪化するケースが多い<sup>39)</sup>。

### 3) 予後

SPAP において最も重要な臨床上の問題点は予後である。SPAP 診断後の予後は、66 例全例で生存期間中央値 17 ヶ月(図 5)、さらに SPAP のなかで最も多い MDS-SPAP 44 例だけでも生存期間中央値 17 ヶ月、2 年生存率は 42%とかなり不良な状態である<sup>39)</sup>。この原因は基礎疾患の悪化、感染症の合併、全身状態不良による臓器障害、そして PAP 自体の増悪など、SPAP ではさまざまな要因による。2 年以上生存している SPAP 症例では、基礎疾患の悪化がなく、PAP 自体も無治療で軽快、不変のものが大部分である。また、基礎疾患(血液疾患)に移植治療を施行し PAP が改善した症例でも、移植後の感染症合併や GVHD による全身状態の悪化など基礎疾患自体のコントロールが難渋化してしまうこともある。

## References

- 1) 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.
- 2) Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J Clin Invest.* 1997 ; 100 : 2211-7.
- 3) Moriyama M, Yano T, Furukawa T, et al. Possible Involvement of Lung Cells Harboring an Abnormal Karyotype in the Pathogenesis of Pulmonary Alveolar

表2 本邦で移植治療されたMDS-SPAP 症例 (n=11)

No.	移植時期	性	年齢	MDS の病型	移植方法	PAP の改善	移植後の生存期間	予後	合併症
1	2005	男	45	RAEB	CBT	CR	21 ヲ月	生存	—
2	2007	女	45	RAEB	CBT	NC	4 ヲ月	死亡	GVHD (liver failure)
3	2007	男	47	RA	BMT	PR	7 ヲ月	死亡	Sepsis ( <i>Trichosporon</i> )
4	2007	男	27	RCMD	PBSCT	NC	87 日	死亡	cGVHD
5	2009	女	42	RAEB-1	CBT	NC	12 日	死亡	Sepsis ( <i>S. maltophilia</i> )
6	2010	男	46	RCMD	PBSCT	PR	19 ヲ月	生存	—
7	2010	男	64	RAEB-2, AML	CBT	PD	6 ヲ月	死亡	CMV-pneumonia
8	2011	女	51	RAEB-1, BD	BMT	PR	38 ヲ月	生存	—
9	2014	女	67	RAEB-2	PBSCT	PD	1 ヲ月	死亡	Deterioration of PAP
10	2015	女	55	REEB-2	BMT	PR	55 ヲ月	死亡	cGVHD (BO)
11	2018	男	45	REEB-2	BMT	PR	3 ヲ月	生存	—

MDS : myelodysplastic syndromes (骨髓異形成症候群)、RAEB : refractory anemia with excess of blasts (末梢血芽球 2%以上 20%未満、または骨髓芽球 5%以上 20%未満)、RAEB-1 (または骨髓芽球 5%以上 10%未満)、RAEB-2 (または骨髓芽球 10%以上 20%未満)、RA : refractory anemia (不応性貧血)、RCMD : refractory cytopenia with multi-lineage dysplasia (多血球系異形成を伴う不応性血球減少症)、AML : acute myeloid leukemia (急性骨髓性白血病)、BD : Behçet's disease (ベーチェット病)、CBT : cord blood transplantation (臍帯血移植)、BMT : bone marrow transplantation (骨髓移植)、PBSCT : peripheral blood stem cell transplantation (末梢血幹細胞移植)、CR : complete response (完全奏効)、PR : partial response (部分奏効)、PD : progressive disease (進行)、SD : stable disease (安定)、GVHD : graft-versus-host disease (移植片対宿主病)、sepsis : 敗血症、cGVHD : chronic graft-versus-host disease (慢性移植片対宿主病)、CMV-pneumonia : cytomegalovirus pneumonia (サイトメガロウイルス肺炎)

(文献 39 より引用改変)

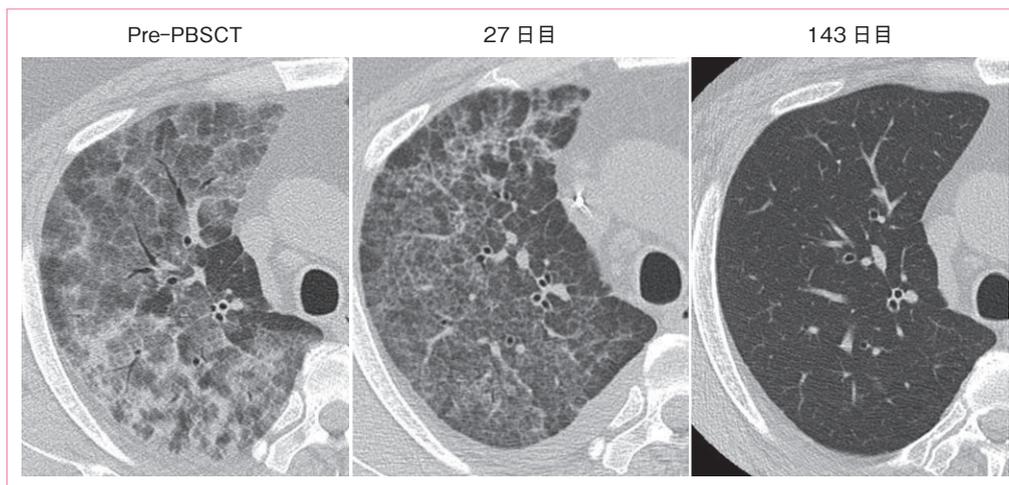


図3 移植治療が著効したMDS-SPAP

PBSCT : peripheral blood stem cell transplantation (末梢血幹細胞移植)

(文献 39 より引用)

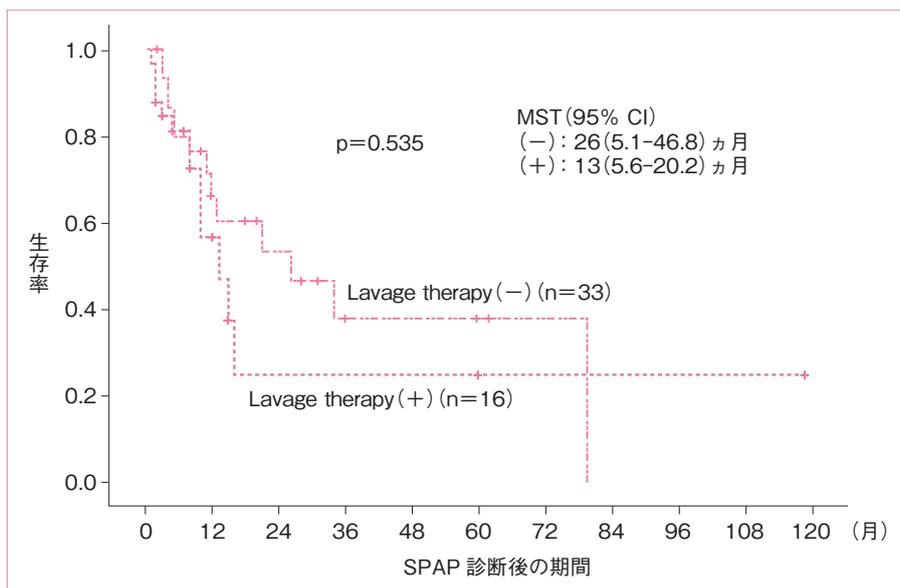


図4 肺洗浄施行の有無によるSPAP 診断後の生存期間

MST : median survival time (生存期間中央値)

(文献 39 より引用)

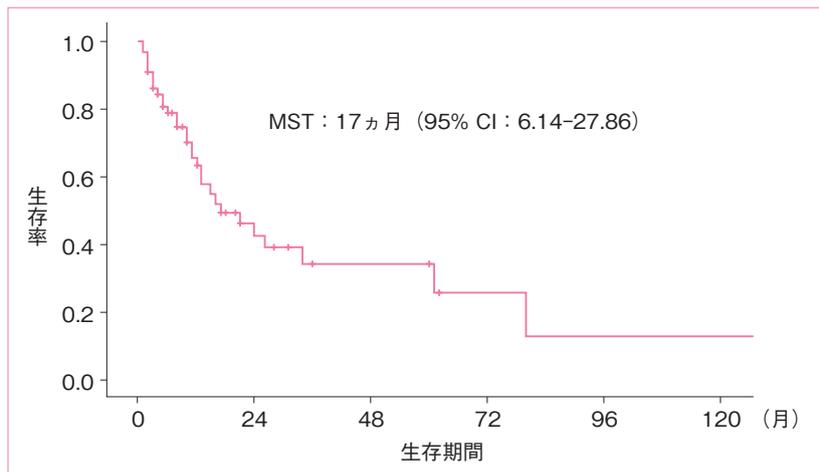


図5 SPAP 診断後の生存期間 (n=66)

MST : median survival time (生存期間中央値)

(文献 39 より引用)

Proteinosis Associated with Myelodysplastic Syndrome. Ann Am Thorac Soc. 2015 ; 12 : 1251-3.

- 4) 岡田慎理, 北脇年雄, 鈴木優太, 他. 同種骨髄移植によって骨髄異形成症候群に伴う二次性肺胞蛋白症が軽快した1例. 日内

会誌. 2020 ; 109 : 960-7.

- 5) Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. Blood. 2014 ; 123 : 809-21.

- 6) Floarea-Strat A, Grigoraş A, Dobrescu G, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in AIDS patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2004 ; 108 : 287-9.
- 7) Crişan A, Tudorache V, Nicoară E, et al. AIDS patient with pneumocystosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Pneumologia*. 2009 ; 58 : 121-4.
- 8) Ruben FL, Talamo TS. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med*. 1986 ; 80 : 1187-90.
- 9) Patiroglu T, Akyildiz B, Patiroglu TE, et al. Recurrent pulmonary alveolar proteinosis secondary to agammaglobulinemia. *Pediatr Pulmonol*. 2008 ; 43 : 710-3.
- 10) Bedrossian CW, Luna MA, Conklin RH, et al. Alveolar proteinosis as a consequence of immunosuppression. A hypothesis based on clinical and pathologic observations. *Hum Pathol*. 1980 ; 11 (5 Suppl) : 527-35.
- 11) Kajiume T, Yoshimi S, Nagita A, et al. A case of myelodysplastic syndrome complicated by pulmonary alveolar proteinosis with a high serum KL-6 level. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999 ; 16 : 367-71.
- 12) Terashima T, Nakamura H, Meguro S, et al. Pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995 ; 33 : 645-51.
- 13) Nakata K, Tamura T, Aikawa K, et al. A case of pulmonary alveolar proteinosis complicated with myelodysplastic syndrome. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 1991 ; 80 : 106-7.
- 14) Ito T, Yoshii C, Imanaga T, et al. A case of pulmonary alveolar proteinosis complicated with pneumoconiosis and myelodysplastic syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2001 ; 39 : 710-5.
- 15) Xie LX, Zhao TM, Wang QY, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2007 ; 120 : 1114-6.
- 16) Yokomura K, Chida K, Suda T, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2002 ; 40 : 599-604.
- 17) Ohnishi T, Yamada G, Shijubo N, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Intern Med*. 2003 ; 42 : 187-90.
- 18) Yoshioka Y, Ohwada A, Harada N, et al. Increased circulating CD16+ CD14dim monocytes in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology*. 2002 ; 7 : 273-9.
- 19) Du EZ, Yung GL, Le DT, et al. Severe alveolar proteinosis following chemotherapy for acute myeloid leukemia in a lung allograft recipient. *J Thorac Imaging*. 2001 ; 16 : 307-9.
- 20) Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, et al. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 ; 149 (3 Pt 1) : 788-94.
- 21) Shoji N, Ito Y, Kimura Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis as a terminal complication in myelodysplastic syndromes: a report of four cases detected on autopsy. *Leuk Res*. 2002 ; 26 : 591-5.
- 22) Tomonari A, Shirafuji N, Iseki T, et al. Acquired pulmonary alveolar proteinosis after umbilical cord blood transplantation for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2002 ; 70 : 154-7.
- 23) Miyoshi I, Daibata M, Takemoto S, et al. Pulmonary alveolar proteinosis complicating acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2005 ; 131 : 1.
- 24) Doki N, Hoshino T, Irisawa H, et al. Acute myeloid leukemia complicated with pulmonary alveolar proteinosis at presentation. *Rinsho Ketsueki*. 2005 ; 46 : 522-6.
- 25) Carnovale R, Zornoza J, Goldman AM, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: its association with hematologic malignancy and lymphoma. *Radiology*. 1977 ; 122 : 303-6.
- 26) Lugassy G, Michaeli J, Hurwitz N, et al. Pulmonary alveolar proteinosis associated with recurrence of Hodgkin's disease in the lung. *Isr J Med Sci*. 1990 ; 26 : 446-9.
- 27) Vella FS, Simone B, Giannelli G, et al. Case of multiple myeloma mimicking an infectious disease with fever, intrahepatic cholestasis, renal failure, and pulmonary insufficiency. *Am J Hematol*. 2003 ; 72 : 38-42.
- 28) Proks C, Zamrazil V, Kuzma J. Kahler's myeloma with cryoglobulinemia and pulmonary alveolar paraproteinosis. *Neoplasma*. 1966 ; 13 : 217-22.
- 29) Eldar M, Shoenfeld Y, Zaizov R, et al. Pulmonary alveolar proteinosis associated with fanconi's anemia. *Respiration*. 1979 ; 38 : 177-9.
- 30) Steens RD, Summers QA, Tarala RA. Pulmonary alveolar proteinosis in association with Fanconi's anemia and psoriasis. A possible common pathogenetic mechanism. *Chest*. 1992 ; 102 : 637-8.
- 31) Uchiyama M, Nagao T, Hattori A, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. *Respirology*. 2009 ; 14 : 305-8.
- 32) Crişan A, Tudorache V, Nicoară E, et al. AIDS patient with pneumocystosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Pneumologia*. 2009 ; 58 : 121-4.
- 33) Bakhos R, Gattuso P, Arcot C, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: an unusual association with *Mycobacterium avium*-intracellulare infection and lymphocytic interstitial pneumonia. *South Med J*. 1996 ; 89 : 801-2.
- 34) Goldschmidt N, Nusair S, Gural A, et al. Disseminated *Mycobacterium kansasii* infection with pulmonary alveolar proteinosis in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 2003 ; 74 : 221-3.
- 35) Xipell JM, Ham KN, Price CG, et al. Acute silicoproteinosis. *Thorax*. 1977 ; 32 : 104-11.
- 36) Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *Am Rev Respir Dis*. 1984 ; 130 : 312-5.
- 37) Keller CA, Frost A, Cagle PT, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary

- concentrations of titanium. *Chest*. 1995 ; 108 : 277-80.
- 38) Littler WA, Kay JM, Hasleton PS, et al. Busulphan lung. *Thorax*. 1969 ; 24 : 639-55.
- 39) 石井晴之. 続発性肺胞蛋白症 : 最新の知見と今後の課題. *日胸臨*. 2016 ; 75 : 1226-35.
- 40) 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 : 465-8.
- 41) Holbert JM, Costello P, Li W, et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 ; 176 : 1287-94.
- 42) 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 : 1348-55.
- 43) Ishii H. Knowledge of Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicated with Myelodysplastic Syndrome. *Intern Med*. 2020 ; 59 : 1019-20.
- 44) Fukuno K, Tomonari A, Tsukada N, et al. Successful cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome resulting in resolution of pulmonary alveolar proteinosis. *Bone Marrow Transplant*. 2006 ; 38 : 581-2.
- 45) Tabata S, Shimoji S, Murase K, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome complicated by severe pulmonary alveolar proteinosis. *Int J Hematol*. 2009 ; 90 : 407-12.
- 46) Hashimoto M, Itonaga H, Nannya Y, et al. Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Treatment with Azacitidine for Myelodysplastic Syndrome. *Intern Med*. 2020 ; 59 : 1081-6.

症例：SPAP

骨髄異形成症候群（MDS）例、全肺洗浄（法）（WLL）後  
同種骨髄移植、さらに WLL で寛解に至った一例

年 齢：47 歳

性 別：男性

主 訴：労作時呼吸困難

現病歴：X-1 年 1 月に血小板減少進行をきっかけに MDS と診断された。骨髄移植の適応と考えられたが、同胞には HLA 一致ドナーが存在せず、X 年 2 月の全身スクリーニングで胸部 X 線を含めて異常所見は認めず、非血縁ドナーより同種骨髄移植を施行することとなった。X 年 5 月 15 日、同種骨髄移植目的で他院移植センターへ入院となったが、18 日午後より発熱・労作時呼吸困難を認め、胸部画像よりニューモシスチス肺炎が疑われ、当院へ転院となった(図 1、2)。

追加データ

既往歴：慢性 B 型肝炎、高血圧、2 型糖尿病

生活歴：喫煙 60 本/日×約 30 年

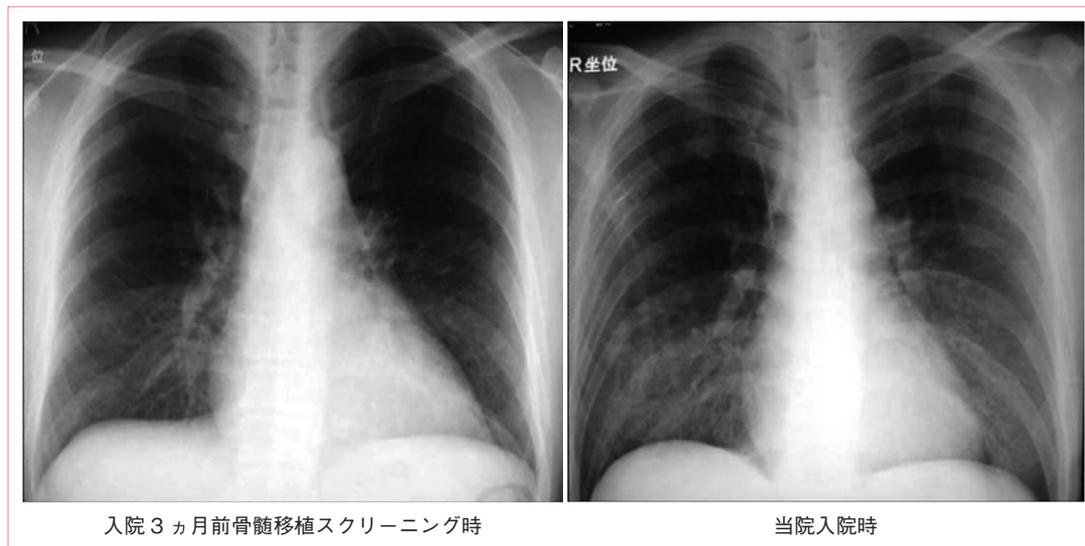


図1 胸部 X 線写真

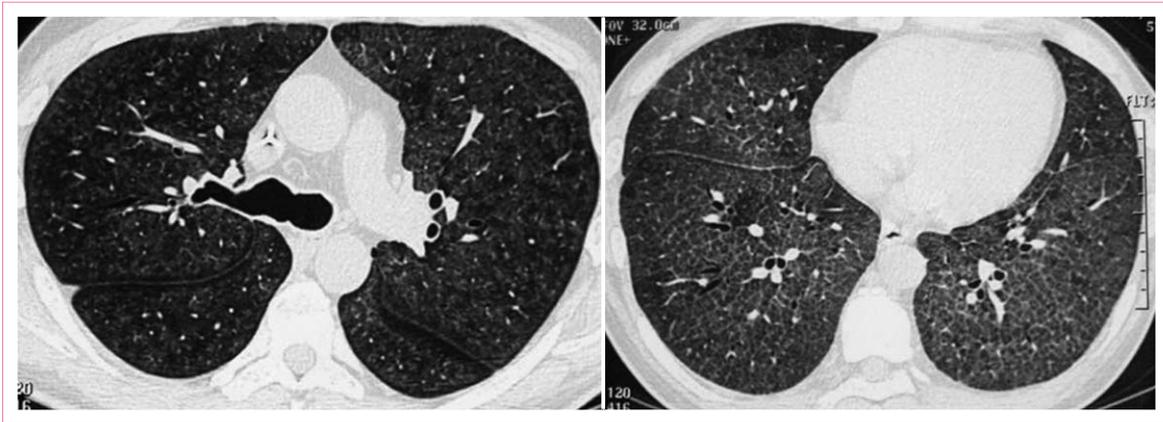


図2 入院時胸部 CT

両肺びまん性の GGO を認める。下肺では crazy-paving pattern を呈する。

表 入院時検査所見

CBC	
WBC	6,400 / $\mu$ L
RBC	$505 \times 10^4$ / $\mu$ L
HB	14.6 g/dL
Plt	$3.0 \times 10^4$ / $\mu$ L
Retic.	10 %
Blast	5 %

Coagulation	
APTT	27.9 sec.
PT(act)	86.5 %
Fib.	413 mg/dL
D-dimmer	1.1 $\mu$ g/mL

ABG	
室内気	
pH	7.483
pCO <sub>2</sub>	38.6 mmHg
pO <sub>2</sub>	56.0 mmHg
BE	5.3 mmol/L

Biochemistry	
TP	6.6 g/dL
Alb	3.6 g/dL
T-bil	0.5 mg/dL
AST	12 IU/L
ALT	13 IU/L
ALP	178 IU/L
$\gamma$ -GTP	34 IU/L
LDH	260 IU/L
CPK	34 IU/L
Amy	16 IU/L
BUN	20 mg/dL
Cre	0.8 mg/dL
Na	132 mEq/L
K	4.6 mEq/L
Cl	96 mEq/L
Ca	8.6 mg/dL
CRP	10.0 mg/dL

Other	
SP-A	62.7 ng/mL
SP-D	200 ng/mL
KL-6	3,115 U/mL
CEA	11 ng/mL
CA19-9	9.6 U/mL
CMV-DNA	<100
CMV anti.	陰性
$\beta$ -D グルカン	<1.2 pg/mL

肺機能検査	
VC	4.06 L
%VC	91.2 %
FVC	4.06 L
FEV <sub>1</sub>	3.41 L
FEV <sub>1</sub> /FVC	83.9 %
DLCO	7.25 ml/min/mmHg
%DLCO	31.1 %

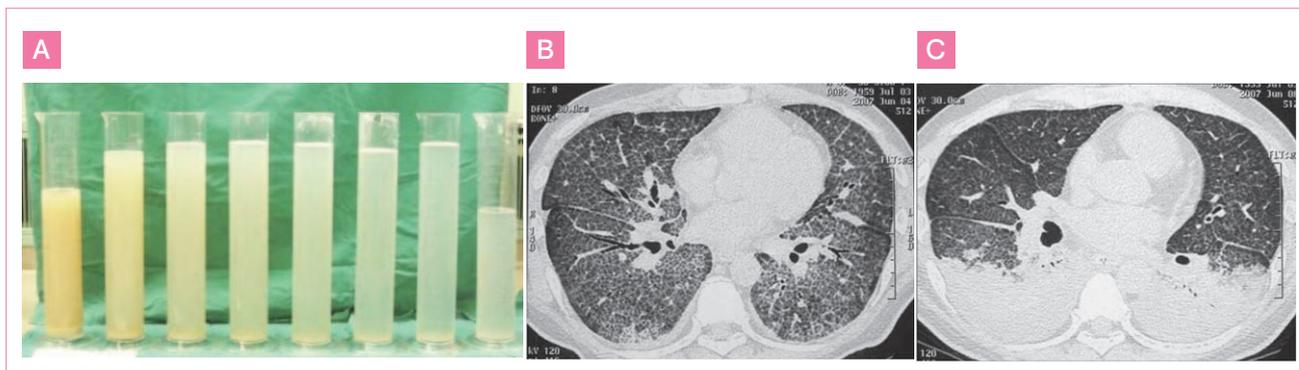


図3 WLL 所見

A：第19病日、呼吸状態の改善を図るため全身麻酔下にWLLを施行した。生理食塩水を用いて右肺を22L、左肺を15Lでそれぞれ洗浄した。回収液は乳濁色から次第に淡い白色液に変化した。

B：洗浄前HRCT。

C：洗浄後HRCT。生理食塩水注入に伴う背側のコンソリデーションはその後次第に消失した。腹側のcrazy-paving patternは軽減している。

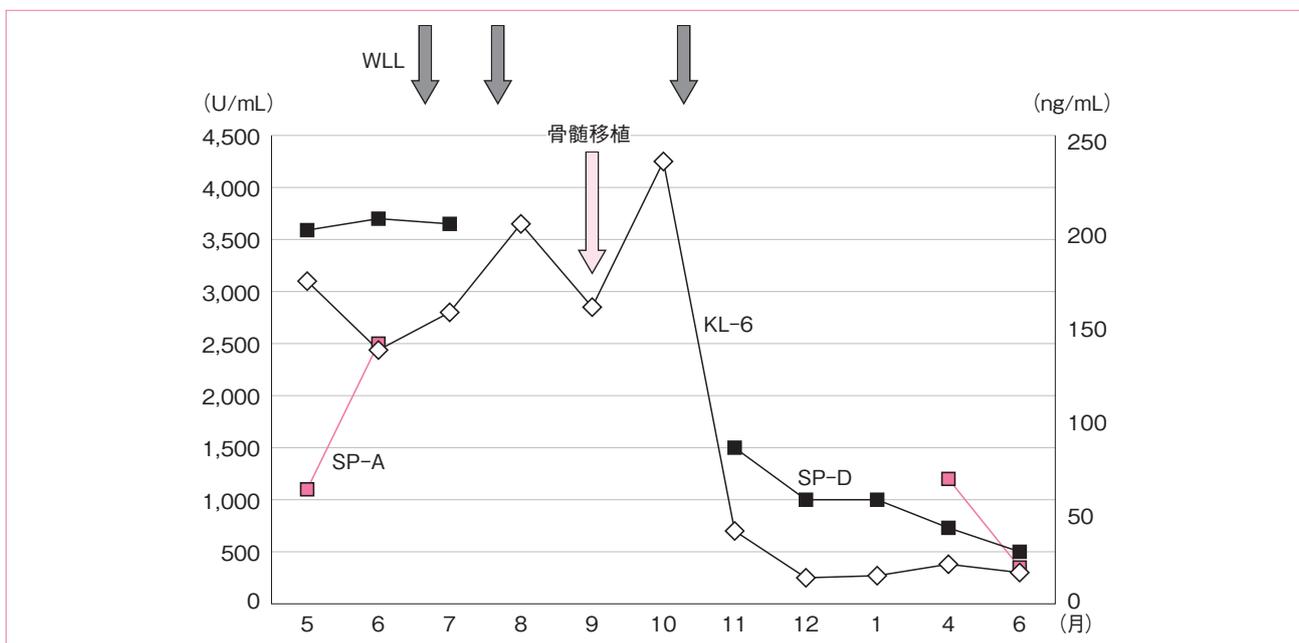


図4 血清マーカーの推移

呼吸不全の進行のためWLLを2回実施した後、骨髄移植を施行した。その後さらにもう一度WLLを実施した後、状態は安定化した。

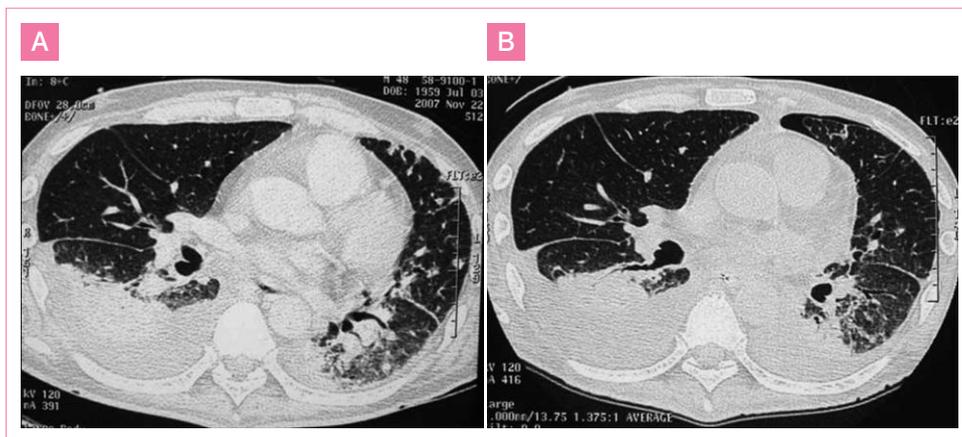


図5 骨髄移植後の胸部 HRCT

A：骨髄移植 2 ヶ月後。

B：骨髄移植 5 ヶ月後。肺内 GGO の消失が維持されている。

### 診断・治療・経過

患者は血小板減少、末梢血中への骨髄芽球出現、骨髄細胞の染色体異常(47, XY, +8)により MDS-RA と診断され、血小板輸血頻回のために同種骨髄移植を予定されていた。

ニューモシスチス肺炎が疑われて転院となったが、入院後の BAL で白色混濁液を回収し、BALF 中にパス染色陽性物質を認めた。細菌および真菌培養は陰性、ニューモシスチス・カリニ PCR も陰性であり、血中の SP-D、SP-A、KL-6 の著明高値、抗 GM-CSF 抗体陰性であることより MDS-SPAP と診断した。

入院 14 日目に PaO<sub>2</sub> 42.4 mmHg まで低下したため、凝固因子補充のために新鮮凍結血漿輸血を行いながら

WLL (左肺 15 L、右肺 22 L)を行い、呼吸状態は改善した。しかしその後も発熱が持続し、病状は MDS-RAEB の状態に進行した。1 ヶ月後再び呼吸状態悪化したため 2 回目の WLL を施行したのち、refractory anemia with excess of blasts (RAEB) および SPAP の状態改善を図るため、骨髄バンクドナーより骨髄移植を実施した。その後、ドナー幹細胞の完全生着が確認され GVHD もグレード 1 のみであったが、再度呼吸状態と陰影の悪化があり、移植 26 日後に 3 回目の WLL を行った。その後は酸素化と陰影の改善、KL-6 などの血清マーカーの改善が持続し、輸血不要の状態が移植 20 ヶ月以上持続した。

## 症例：SPAP

ベーチェット病 (BD) に合併した続発性肺胞蛋白症 (SPAP) で全肺洗浄 (法) (WLL) に反応せず呼吸不全で死亡した一例<sup>1)</sup>

年 齢：39 歳

性 別：女性

主 訴：湿性咳嗽、発熱

現病歴：X-11 年、回盲部穿孔にて腸部分切除を施行され、BD と診断された。以後、外来通院されコルヒチン 1 mg、サラゾスルファピリジン 3 g にて治療されていた。

X-6 年、発熱、皮疹、そして大腸の多発潰瘍形成にて入院。PSL 20 mg、コルヒチン 2 mg、サラゾスルファピリジン 3 g 開始。外来にて皮疹、微熱のコントロールに難渋した。X-5 年および X-4 年、皮疹・下痢・発熱の症状による増悪のため、入院を繰り返した。X-1 年より乾性咳嗽出現、徐々に労作時の咳嗽が増強した。X 年、湿性咳嗽が増悪し発熱もみられ、胸部異常陰影が認められ入院した。

## 追加データと検査所見

既往歴：8 歳にて血小板減少性紫斑病

家族歴：なし、ペット飼育なし、飲酒歴なし

喫煙歴：30 本/日、20 年間

入院時身体所見：意識清明、身長 159.7 cm、体重 64 kg、体温 36.5℃、血圧 124/80 mmHg、脈拍 130/min、眼瞼結膜、黄疸なし、貧血なし、甲状腺腫なし、顔面両頬部に瘰癧様湿疹あり、腹部には術後瘢痕と一部潰瘍ケロイドあり。下肢には茶褐色の色素沈着を認める。胸部聴診上、wheezes (-)、crackles (-)、心雑音 (-)、腹部 軟、肝脾腫なし、表在リンパ節触知せず。

神経学的所見：特記事項なし

入院時検査所見：CRP 3.5 と軽度上昇あるが、白血球数 4,900/ $\mu$ L と正常であった。血清 KL-6、SP-D、SP-D とともに高値で、LDH も 546 と高値であった。また、室内気下 PaO<sub>2</sub> 84 Torr であったが、入院後は PaO<sub>2</sub> 65.3 Torr と低下傾向を認めた。

胸部 X 線所見：両側肺野に淡い GGO が散発的に多発しており、右上肺野と左下肺野に優位に認めら

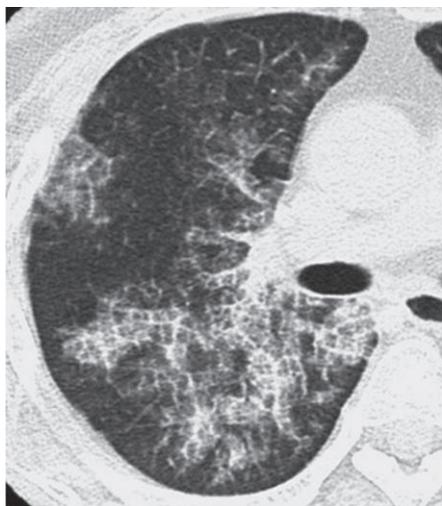
れた。胸水貯留やリンパ節腫大を示唆する所見は認められなかった。

胸部 CT 所見(図 1)<sup>1)</sup>：肺門から広がる GGO が geographic pattern として分布し、その内部には crazy-paving pattern を伴っている。そして汎小葉性 GGO は全肺野に多発して、一部には癒合傾向が認められた。

## 診断・治療・経過

画像所見および検査所見からは、BD での治療薬の薬剤性肺障害やニューモシスチス肺炎、そして PAP の合併が考えられ、気管支鏡にて BAL を施行した。BALF は白濁した外観を示し、BALF の細胞診標本ではPAS染色陽性の無構造物質(サーファクタントを含むと考えられる)が認められた。血清および BALF 中の抗 GM-CSF 抗体は陰性であった。以上の所見から BD に合併した SPAP と診断された。

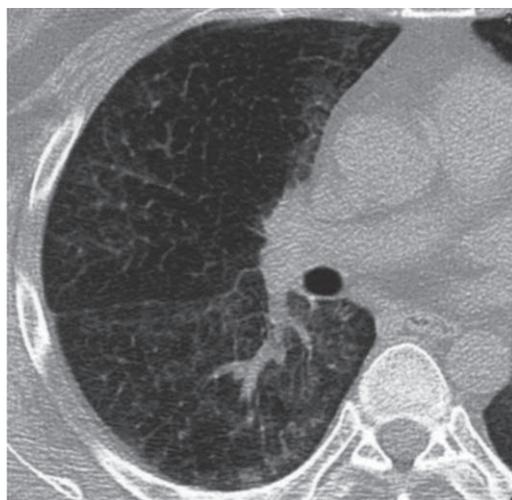
入院後に低酸素血症が進行し、WLL 目的で他院に転院した。左肺に WLL を行い、2 週間後に右肺に WLL を行ったが、その後呼吸不全は遷延し敗血症性ショックを合併して死亡した。



Uchiyama M et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease/  
Respirology © John Wiley and Sons.

図1 入院時

(文献1より引用)



Uchiyama M et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease/  
Respirology © John Wiley and Sons.

図2 診断1年前

(文献1より引用)

## 考察

本症例は、腸管型 BD (活動期中等症) の治療中に SPAP を合併していた。気管支鏡による BALF 所見で PAP を診断後、急速に呼吸不全が悪化し3ヵ月後に WLL の敗血症性ショックにて死亡した。臨床的な問題点としては、3つ検討するべきことがある。

1つ目は、SPAP 診断についてである。X-1年に撮影された胸部 CT (図2)<sup>1)</sup>にて淡い GGO を指摘されていたが、その時点では SPAP 診断されていなかった。SPAP は稀少疾患のため画像所見から一般的には鑑別診断にあがりにくい、SPAP は典型的な画像所見をとらない症例が少なくないことが<sup>2)</sup>、早期診断されにくい原因である。

2つ目は、SPAP におけるステロイド内服薬の長期使用についてである。本症例において SPAP 診断1年前に GGO が指摘された後は、PSL 20 mg に増量されていた。SPAP においてステロイド使用は予後不良因子になるため<sup>3)</sup>、本症例でもステロイド増量が病状悪化に関連した可能性がある。

3つ目は、SPAP における WLL の有用性についてで

ある。SPAP においては基礎疾患がコントロールされていないと、WLL 後の予後は不良である<sup>4)</sup>。WLL 後の SPAP 増悪や感染症合併にて急速に悪化することがあり、基礎疾患や全身状態によって WLL を行う場合は慎重に時期を検討するべきである。

## References

- 1) Uchiyama M, Nagao T, Hattori A, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. *Respirology*. 2009; 14 : 305-8.
- 2) 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 : 1348-55.
- 3) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med*. 2014; 14 : 37.
- 4) 石井晴之. 続発性肺胞蛋白症: 最新の知見と今後の課題. *日胸臨*. 2016; 75 : 1226-35.

## 症例：SPAP

## 白血病（急性骨髄性白血病〔AML〕／慢性骨髄性白血病〔CML〕）に合併した続発性肺胞蛋白症（SPAP）

## 症例①（AML例）

年 齢：68歳

性 別：女性

主 訴：高熱、全身倦怠感、低酸素血症

現病歴：MDSからAMLに転化した後、アザシチジンで17回治療を受けた。高熱、全身倦怠感、低酸素血症が出現した。

## 症例②（CML例）

年 齢：41歳

性 別：女性

主 訴：労作時呼吸困難の増悪

現病歴：X-9年、CMLと診断後、ハイドロキシウレアとイマチニブで治療されていた。X-3年後、乾性咳と胸部X線写真を契機に間質性陰影の出現を認めたが、鎮咳薬のみで治療が継続された。X-1年後、CMLは移行期に入り、X年、労作時呼吸困難が増悪し入院した。

## 追加データと検査所見

## 症例①

胸部CTを施行したところ、crazy-paving patternおよびGGOが指摘された(図1)<sup>1)</sup>。血清KL-6は1,539 U/mL、BALFは白濁しており、抗GM-CSF抗体は陰性であることよりSPAPと診断した<sup>1)</sup>。

## 症例②

血清KL-6は3,702 U/mL、PaO<sub>2</sub>は79.5 mmHg、CT画像では両側下肺を中心に斑状のGGOが出現した(図2)<sup>1)</sup>。イマチニブの薬剤性肺炎が疑われ、イマチニブ中止の上、ステロイドパルス療法が行われた。呼吸苦は軽快したものの、血清KL-6の上昇(4,486 U/mL)を認めため、45病日にBAL、TBLBを施行され、肺胞出血と診断された。PSL 20 mg内服が継続されたが、呼吸苦の増強、血清KL-6のさらなる上昇(6,182 U/mL)を認め、61病日に再度BAL、TBLBが行われた。白濁

したBALFが回収され、パス染色にて好酸性の顆粒状無構造物質を確認したことより、SPAPと診断した(図3)<sup>2)</sup>。BALFの細胞は多くが破壊され、泡沫状マクロファージ(foamy macrophage)は確認できなかった。BALFに含まれる細胞の多くがbcr/abl変異を有することより、CML細胞由来と推測された。血清・BALF中抗GM-CSF抗体は陰性であった。PSLを減量し、97病日よりイマチニブを再開することで呼吸不全と画像所見は若干軽快したが、緑膿菌肺炎と肺胞出血の合併により135病日に死亡された<sup>2)</sup>。

## 考察

白血病は多彩な肺病変を合併する。感染症、肺胞出血、白血病細胞浸潤に伴う肺病変、PAP、悪性腫瘍、白血病治療に伴ったびまん性肺疾患(うっ血性肺水腫、薬剤性肺障害、特発性肺炎症候群[idiopathic pneumonia syndrome; IPS]、器質化肺炎、閉塞性細気

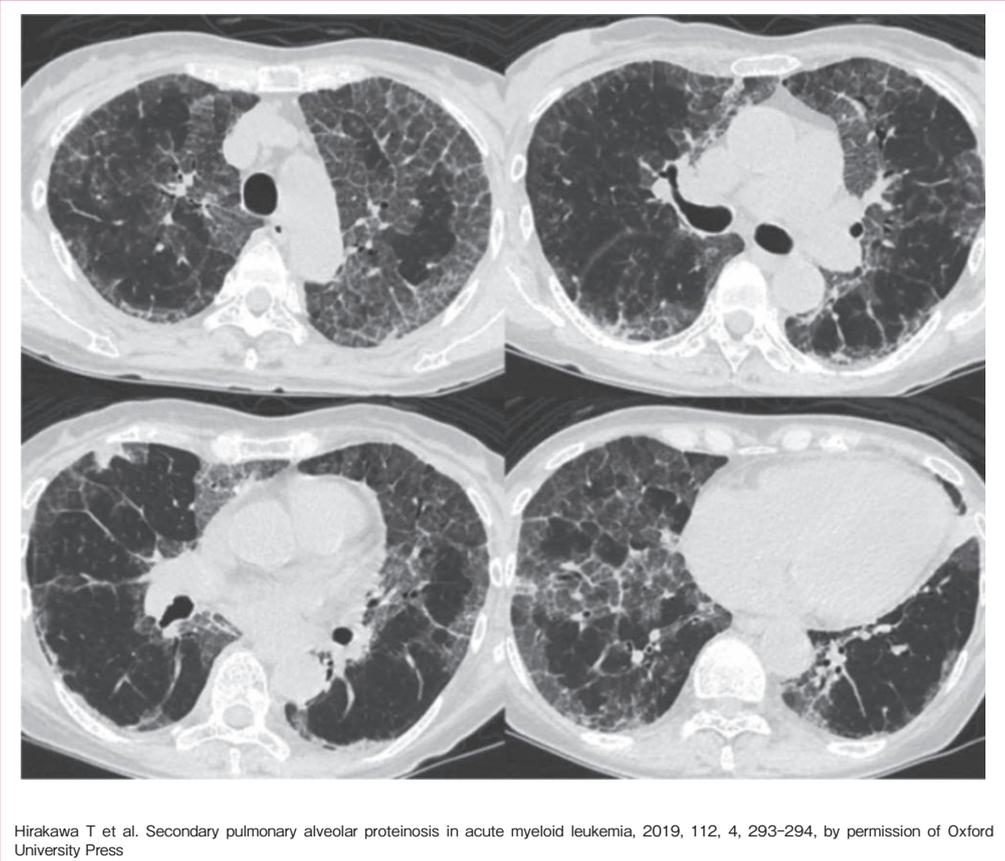


図1 AML に合併したSPAP の例 (文献 1 より引用改変)

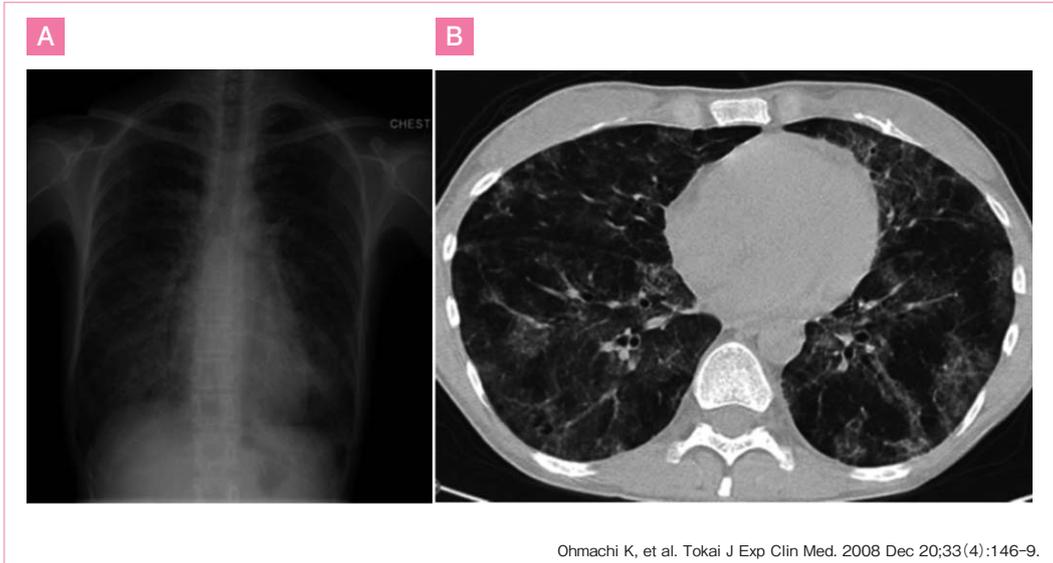
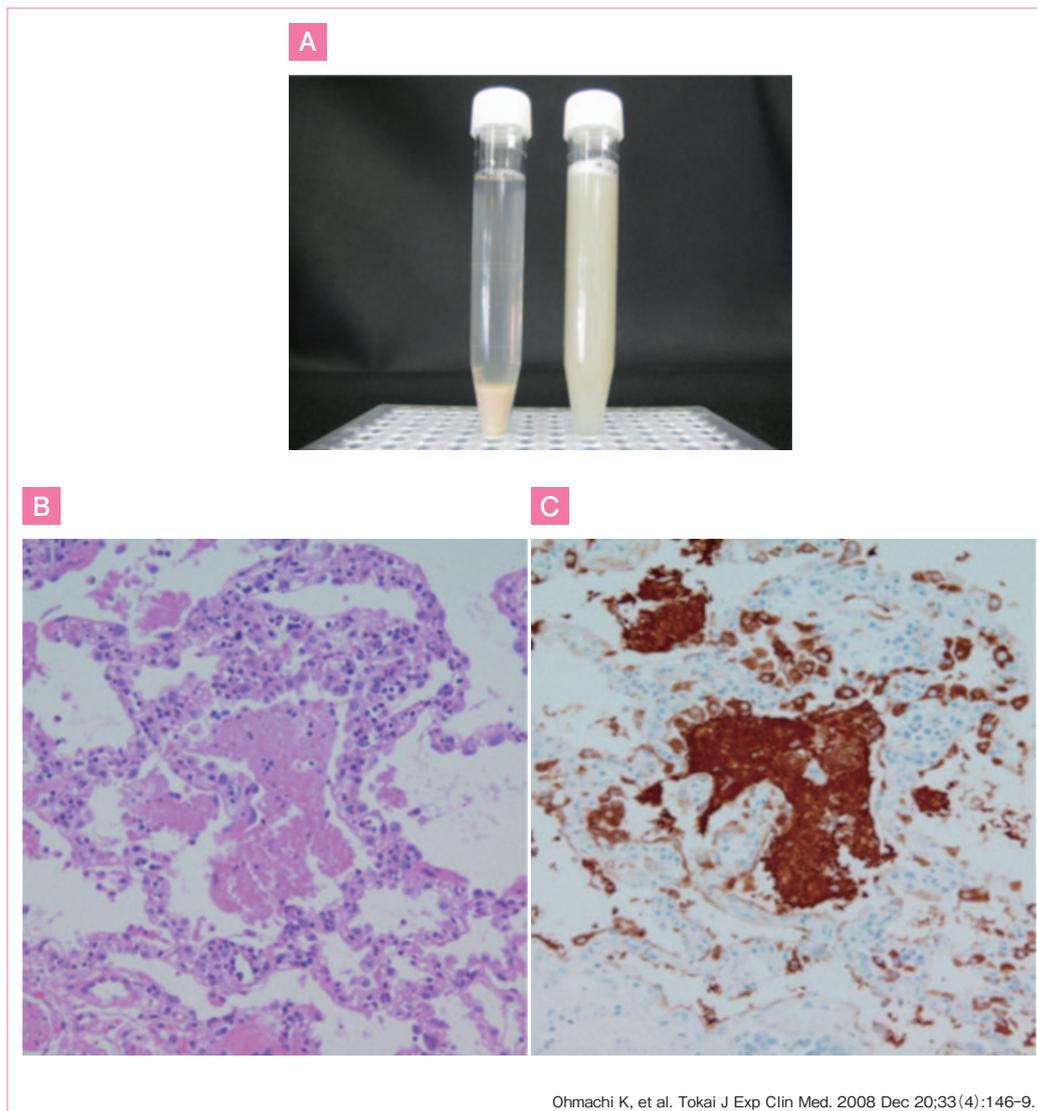


図2 CML に合併した SPAP の例 (文献 2 より引用改変)



Ohmachi K, et al. Tokai J Exp Clin Med. 2008 Dec 20;33(4):146-9.

図3 CML に合併した SPAP の例

- A : BALF は白濁しており(米のとぎ汁様)、微小な白濁した顆粒が見られた(右側)。1日静置させると、著しい沈殿物が認められた(左側)。
- B : 肺組織の切片には、肺腔内にコレステリンの裂け目を伴う好酸性に染まるサーファクタントが認められた。肺胞壁の線維化は局所的で軽度で認められた(ヘマトキシリン・エオジン染色)。
- C : 肺胞内の物質は免疫組織化学的にサーファクタントアポタンパク質に陽性であった。

(文献 2 より引用改変)

管支炎)などである<sup>3)</sup>。2年間に施設で診療した造血器腫瘍の肺炎合併 113 例に対して、BAL を施行したところ、6 例(5.3%)が PAP であったという報告がある<sup>4)</sup>。この報告では、リンパ系腫瘍より骨髄系腫瘍(AML、CML)で PAP の合併が多いと考察されている。本邦において、白血病患者に PAP が合併する頻度は欧米より低い

と考えられるが、白血病合併肺病変の鑑別診断として、PAP を念頭に置く必要はあると思われる。

白血病に伴う PAP は、経過中に発症するものが多く、骨髄細胞の機能異常、気道への腫瘍細胞浸潤、感染に加え、治療薬の影響(ステロイドや ABL チロシンキナーゼインヒビターなど)も少なからずあると考えられ

る。これら PAP のほとんどが SPAP だが、APAP も合併する<sup>5,6)</sup>。

SPAP の原因となる原因疾患は、日本では MDS、欧米では白血病、中国では結核が多いとされる<sup>7,8)</sup>。欧米では、*GATA2* 遺伝子異常が注目されている<sup>9)</sup>。

## References

- 1) Hirakawa T, Taniwaki M, Yamasaki M, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in acute myeloid leukemia. *QJM*. 2019 ; 112 : 293-4.
- 2) Ohmachi K, Ogiya D, Morita F, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in a patient with chronic myeloid leukemia in the accelerated phase. *Tokai J Exp Clin Med*. 2008 ; 33 : 146-9.
- 3) 橋本直純, 長谷川好規. 白血病の肺病変. 日本臨牀 別冊新領域別症候群シリーズ 2009 年 3 月号「呼吸器症候群(第 2 版)3」NO.10. 東京:日本臨牀社; 2009. pp.294-6.
- 4) Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, et al. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 ; 149 (3 Pt 1) : 788-94.
- 5) Yoshimura M, Kojima K, Tomimasu R, et al. ABL tyrosine kinase inhibitor-induced pulmonary alveolar proteinosis in chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2014 ; 100 : 611-4.
- 6) Imoto N, Harunori N, Furukawa K, et al. GM-CSF Autoantibody-positive Pulmonary Alveolar Proteinosis with Simultaneous Myeloproliferative Neoplasm. *Intern Med*. 2017 ; 56 : 435-9.
- 7) 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 : 465-8.
- 8) Zhang D, Tian X, Feng R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a single-center retrospective study (a case series and literature review). *BMC Pulm Med*. 2018 ; 18 : 15.
- 9) Griese M, Zarbock R, Costabel U, et al. *GATA2* deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders. *BMC Pulm Med*. 2015 ; 15 : 87.

## /// 各 論 ///

## 先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(CPAP/HPAP)および肺サーファクタント関連遺伝子変異由来での病態、診断、治療、合併症、予後

## 病態

PAPは、肺の末梢気腔内に肺サーファクタント由来物質が異常に貯留し呼吸不全に至る稀少な疾患群・病態の総称である<sup>1-3)</sup>。

サーファクタント貯留の原因により、①抗GM-CSF抗体による「APAP」、②GM-CSF受容体遺伝子やサーファクタント関連遺伝子などの変異による「先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症(congenital pulmonary alveolar proteinosis/hereditary pulmonary alveolar proteinosis; CPAP/HPAP)」、③MDSなどの血液疾患や悪性腫瘍や粉塵吸入などの基礎疾患に合併する「SPAP」、および④その他・未分類肺胞蛋白症(unclassified pulmonary alveolar proteinosis; UPAP)に分類される。①、②は指定難病である。

APAPは1つの疾患単位と考えられるが、CPAP/HPAPはおおのこの遺伝子変異に基づく複数の疾患単位の集合であり、原因が未同定のものも存在する。

肺サーファクタントはⅡ型肺胞上皮細胞より産生・分泌される。同細胞によって再び取り込まれて再利用もしくは分解されるか、または肺胞マクロファージによってサイトカインGM-CSF依存的に取り込まれて処理される。こうして肺サーファクタントは、その産生と取り込みのバランスによって恒常性が維持されている<sup>3)</sup>(図)。

GM-CSFシグナル経路に障害(抗GM-CSF抗体やGM-CSF受容体遺伝子[*CSF2RA*、*CSF2RB*]変異、*STAT5B*遺伝子変異)があるとGM-CSFが作用せず、肺胞マクロファージの機能が低下するために「肺胞腔内からのクリアランスの低下」が起こり、サーファクタントが貯留しPAPの病態を呈すると考えられる<sup>1-3)</sup>。

肺サーファクタントは90%の脂質と10%の蛋白質で構成されるが、このサーファクタント蛋白に関連した遺伝子の異常でも「肺サーファクタント自体の異常」に

よってPAP(あるいはPAP様病態)を示すことが知られている。

サーファクタント関連遺伝子異常を伴うPAPとして、*SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3*といった遺伝子の異常がある。サーファクタント蛋白は親水性のSP-AとSP-Dと疎水性のSP-BとSP-Cによって構成され、SP-BとSP-Cがサーファクタントの界面活性機能に必須な役割を担っている。*ABCA3*はⅡ型肺胞上皮細胞内で、サーファクタント産生にとって必須な細胞内輸送を担っている。したがって、これらの遺伝子異常はサーファクタントの機能あるいは産生の障害を生じ、PAPの病態を引き起こす<sup>4)</sup>。

## 診断

先天性および小児期のILDは、小児間質性肺疾患(childhood interstitial lung disease; ChILD)や遺伝性間質性肺疾患(hereditary interstitial lung disease; HILD)と呼ばれているが、その一部にCPAP/HPAPが含まれる。遺伝子異常が存在しても軽症状、無症状の小児例や、大人になってから有症状となる成人発症例の患者も報告されているので、注意を要する。鑑別疾患として、感染症、先天性心疾患、染色体異常を含む先天異常症候群、呼吸器の形態異常、骨系統疾患、神経筋疾患、重症新生児仮死による新生児遷延性肺高血圧症、早産や子宮内炎症に起因する慢性肺疾患などがあげられる<sup>5-7)</sup>。

典型例では肺HRCTで、地図状に分布するマスクメロンの皮様所見(crazy-paving pattern)やGGOといった間質性肺炎(interstitial pneumonia; IP)像を呈する。BALFは白濁の外観(米のとぎ汁様)を呈し、病理・細胞学的所見では好酸性、顆粒状のPAS染色陽性な無構造物質の沈着や、泡沫状マクロファージ(foamy macrophage)が認められる。

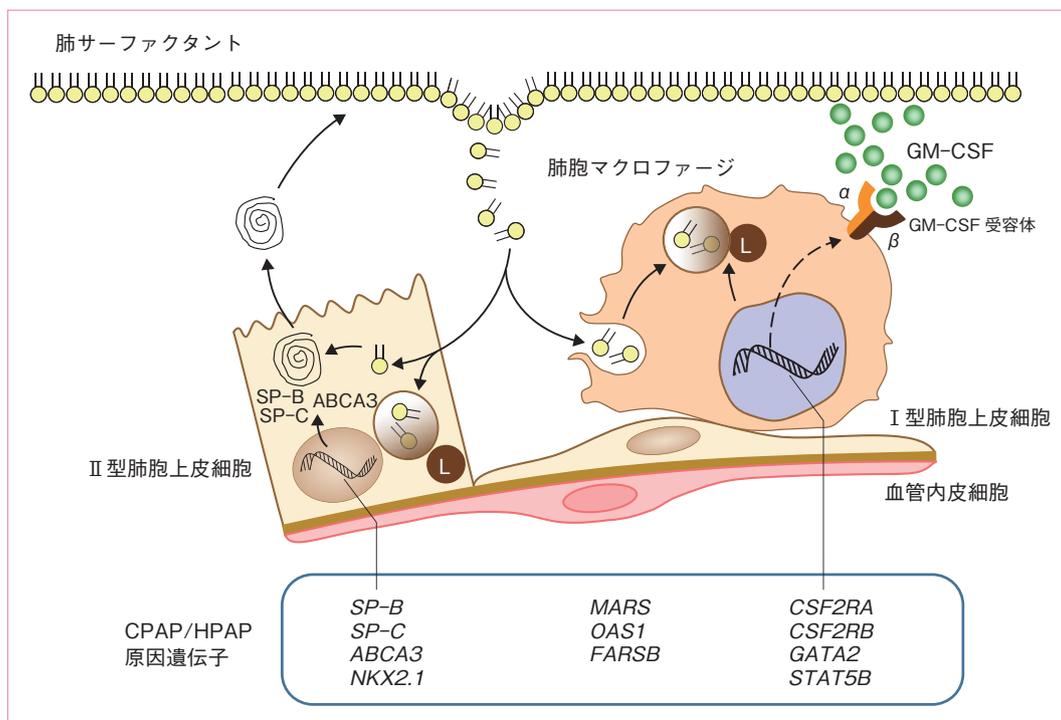


図 肺サーファクタントの調節と CPAP/HPAP の原因遺伝子

肺サーファクタントはII型肺胞上皮細胞より産生・分泌され、サイトカイン GM-CSF 依存的に肺胞マクロファージに取り込まれて処理されることにより、その産生と取り込みのバランスによって恒常性が維持されている。CPAP/HPAP の原因としては、肺胞マクロファージの遺伝子異常として GM-CSF 受容体遺伝子 (*CSF2RA*, *CSF2RB*) や造血系転写因子の *GATA2*, *STAT5B* 遺伝子の異常がある。また、サーファクタント関連遺伝子異常として *SFTPB* (SP-B)、*SFTPC* (SP-C)、*ABCA3* といった遺伝子の異常、その他には肺や脳や甲状腺の形態形成に重要な *NKX2.1* (TTF1) 遺伝子の異常も原因となる。また、*MARS*, *OAS1*, *FARSB* といった遺伝子の変異による CPAP/HPAP が報告されている。

APAP と CPAP/HPAP の重複の報告はない。血清抗 GM-CSF 抗体陰性で、PAP に関連する基礎疾患のない患者 (APAP や SPAP の可能性の低い患者) では、遺伝子変異に関連した CPAP/HPAP を疑う必要がある<sup>1-3)</sup>。

GM-CSF 受容体遺伝子 (*CSF2RA*, *CSF2RB*) 異常の CPAP/HPAP は、乳児期以降にあるいは成人で診断されているが、その呼吸症状には無症状から重症まで大きな幅がある<sup>8-13)</sup>。また、本遺伝子異常患者では血清 GM-CSF 値 (抗 GM-CSF 抗体ではないので注意) が高値を示すことが報告されている。米国保険データの解析では、*CSF2RA* および *CSF2RB* 異常の CPAP/HPAP は PAP 全体の 3% を占めると報告されている<sup>14)</sup>。

SP-B 遺伝子変異では多くの場合、成熟 SP-B が欠損症し、サーファクタント機能不全が生じる。そのため、出生時から呼吸窮迫症状を示し、致死的な呼吸不全が起

こる<sup>15,16)</sup>。病理学的には、PAP や剥離性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia ; DIP) の像を呈する。

SP-C 遺伝子変異の多くは、SP-C 蛋白の折り畳み構造や輸送に重要な C 末側の変異である。SP-C 異常症は一般に常染色体優性遺伝を示すが、両親の遺伝子に異常がなく、両親の配偶子に生じた突然変異が原因と考えられる例もある。さらに、同一遺伝子変異を有していても臨床的には PAP や非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia ; NSIP)、通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia ; UIP) などの異なる多様な IP 像を示し、発症形式や重症度もさまざまである<sup>17,18)</sup>。

*ABCA3* は II 型肺胞上皮細胞内でサーファクタント産生にとって必須な細胞内輸送を担う。これまでに 200 以上の遺伝子変異が知られている<sup>19-21)</sup>。*ABCA3* 異常症で

は、SP-C 異常症と同様に、CPAP/HPAP や NSIP や DIP などさまざまな家族性 IP の病態を示しうる。

Online mendelian inheritance in man (OMIM)では、サーファクタント代謝異常(surfactant metabolism dysfunction)として5つに分類している。SP-B 欠損症は SMDP1、SP-C 異常症は SMDP2、*ABCA3* 異常症は SMDP3、GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖異常(*CSF2RA* 遺伝子変異)は SMDP4、GM-CSF 受容体  $\beta$  鎖異常(*CSF2RB* 遺伝子変異)は SMDP5 と分類されている。

PAP に関連するその他の遺伝子変異として、肺や脳や甲状腺の形態形成に重要な *NKX2.1* (TTF1)<sup>22)</sup>、造血系転写因子である *GATA2*<sup>23,24)</sup>、methionyl-tRNA synthetase の遺伝子である *MARS*<sup>25)</sup>、2-prime, 5-prime oligoadenylate synthetases の遺伝子 *OASI*<sup>26)</sup>、phenylalanine-tRNA synthetase  $\beta$  chain の遺伝子である *FARSB*<sup>27)</sup>、さまざまな増殖因子やサイトカインの細胞内シグナル伝達および転写因子である *STAT5B*<sup>28)</sup> がある。CPAP/HPAP の原因検索には、これらの遺伝子検索も有用である。

## 治療

対症療法として全身状態の管理、酸素投与、人工換気が行われる。CPAP/HPAP に対する WLL 治療の有効性が報告されているが、その効果には幅がある<sup>1-3,13,29)</sup>。II 型肺胞上皮細胞に発現する遺伝子の異常に起因する疾患(SP-B 欠損症、SP-C 異常症、*ABCA3* 異常症)の呼吸不全進行例や線維化症例に対しては肺移植が、一方、肺胞マクロファージに発現する遺伝子の異常に起因する疾患(GM-CSF 受容体異常症、*GATA2* 異常症)に対しては骨髄移植が選択肢として検討される場合がある<sup>30)</sup>。遺伝子治療は研究段階である<sup>31,32)</sup>。一般的に PAP に対してステロイド剤は無効であり、感染などの副作用を考慮して使用は控える。しかし、SP-C 異常症に起因する IP の一部に対しては、ステロイド剤あるいはクロロキン製剤が奏効することがある。*ABCA3* 異常症の一部にはステロイド剤、クロロキン製剤およびマクロライド系抗菌薬が奏効することがある。

## 合併症

小児例では発育成長障害がみられることがある。また、*NKX2.1* (TTF1) 遺伝子変異では甲状腺機能低下や

神経症状を伴うことがある。*GATA2* 遺伝子変異では、単球減少や非結核性抗酸菌症などの感染症の合併が報告されている。*MARS* 遺伝子変異の PAP では肝障害が、*OASI* 遺伝子変異による PAP では低ガンマグロブリン血症が、*FARSB* 遺伝子変異では脳動脈瘤・脳石灰化・肝硬変が、*STAT5B* 遺伝子変異では成長ホルモンをはじめとした内分泌障害が合併する。

## 予後

予後は、生後すぐに致死的となるものから、肺線維症と類似の慢性の経過を辿るものまでさまざまである。特に、SP-B 欠損症は出生後早期から重篤な呼吸障害を発症し、生命予後はきわめて悪い。

## 付記

なお、CPAP、HPAP (一般的に遺伝子が同定された場合)、CPAP (HPAP を含む)の呼称は同義語的に用いられている。ガイドライン作成委員会ではあわせて「先天性 PAP あるいは遺伝性 PAP」として「CPAP/HPAP」と記載することとした。

## References

- 1) Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Nat Rev Dis Primers. 2019 ; 5 : 16.
- 2) Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. Lancet Respir Med. 2018 ; 6 : 554-65.
- 3) Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. Clin Chest Med. 2016 ; 37 : 431-40.
- 4) Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. Annu Rev Pathol. 2015 ; 10 : 371-93.
- 5) Kuo CS, Young LR. Interstitial lung disease in children. Curr Opin Pediatr. 2014 ; 26 : 320-7.
- 6) Akimoto T, Cho K, Hayasaka I, et al. Hereditary interstitial lung diseases manifesting in early childhood in Japan. Pediatr Res. 2014 ; 76 : 453-8.
- 7) Hayasaka I, Cho K, Akimoto T, et al. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. Pediatr Res. 2018 ; 83 : 477-83.
- 8) Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in *CSF2RA*. J Exp Med. 2008 ; 205 : 2703-10.
- 9) Martinez-Moczygemba M, Doan ML, Elidemir O, et al. Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GM-CSFR $\alpha$  gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1. J Exp Med. 2008 ; 205 : 2711-6.

- 10) Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 182 : 1292-304.
- 11) Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG, et al. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 ; 9 : 171.
- 12) Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J.* 2011 ; 37 : 201-4.
- 13) 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 : 205-9.
- 14) McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC, et al. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 ; 13 : 129.
- 15) Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, et al. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1993 ; 328 : 406-10.
- 16) Nogee LM, Garnier G, Dietz HC, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest.* 1994 ; 93 : 1860-3.
- 17) Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2001 ; 344 : 573-9.
- 18) Tredano M, Griese M, Brasch F, et al. Mutation of SFTPC in infantile pulmonary alveolar proteinosis with or without fibrosing lung disease. *Am J Med Genet A.* 2004 ; 126A : 18-26.
- 19) Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med.* 2004 ; 350 : 1296-303.
- 20) Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, et al. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 ; 172 : 1026-31.
- 21) Beers MF, Mulugeta S. The biology of the ABCA3 lipid transporter in lung health and disease. *Cell Tissue Res.* 2017 ; 367 : 481-93.
- 22) Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, et al. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998 ; 338 : 1317-8.
- 23) Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood.* 2014 ; 123 : 809-21.
- 24) Griese M, Zarbock R, Costabel U, et al. GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders. *BMC Pulm Med.* 2015 ; 15 : 87.
- 25) Hadchouel A, Wieland T, Griese M, et al. Biallelic Mutations of Methionyl-tRNA Synthetase Cause a Specific Type of Pulmonary Alveolar Proteinosis Prevalent on Réunion Island. *Am J Hum Genet.* 2015 ; 96 : 826-31.
- 26) Cho K, Yamada M, Agematsu K, et al. Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. *Am J Hum Genet.* 2018 ; 102 : 480-6.
- 27) Xu Z, Lo WS, Beck DB, et al. Bi-allelic Mutations in Phe-tRNA Synthetase Associated with a Multi-system Pulmonary Disease Support Non-translational Function. *Am J Hum Genet.* 2018 ; 103 : 100-14.
- 28) Eklund SE, Levin DN. Lung Isolation for Whole Lung Lavage in a Pediatric Patient With Atypical Airway Anatomy due to Short Stature: A Case Report. *A A Pract.* 2019 ; 13 : 253-6.
- 29) Campo I, Luisetti M, Griese M, et al ; WLL International Study Group. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 ; 11 : 115.
- 30) Frémond ML, Hadchouel A, Schweitzer C, et al. Successful haematopoietic stem cell transplantation in a case of pulmonary alveolar proteinosis due to GM-CSF receptor deficiency. *Thorax.* 2018 ; 73 : 590-2.
- 31) Suzuki T, Arumugam P, Sakagami T, et al. Pulmonary macrophage transplantation therapy. *Nature.* 2014 ; 514 : 450-4.
- 32) Arumugam P, Suzuki T, Shima K, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Gene-Pulmonary Macrophage Transplantation Therapy of PAP in *Csf2ra*<sup>-/-</sup> Mice. *Mol Ther.* 2019 ; 27 : 1597-611.

## 症例：CPAP/HPAP

## 成人発症例：CSF2RB 遺伝子変異

年 齢：35 歳(PAP 診断時)

性 別：女性

主 訴：呼吸困難感と咳嗽(X 年 11 月)

現病歴：CT と BAL および TBLB により PAP と診断された。呼吸不全が進行し合計 5 回の WLL が行われたが、徐々にその効果が乏しくなり、X + 5 年には HOT が開始され、X + 5 年に GM-CSF 吸入療法の目的で A 病院に紹介となった。

## 追加データと検査所見

既往歴：特記事項なし

生活歴：喫煙なし、飲酒なし、粉塵吸入歴なし

血液検査(X + 5 年)：WBC 10,600/ $\mu$ L (Neu 73%、Ly 23%、Mo 4%、Eo 0%、Baso 0%)、RBC 471  $\times 10^4$ / $\mu$ L、Hb 12.0 g/dL、Hct 38.2%、Plt 24.0  $\times 10^4$ / $\mu$ L

血 清：LDH 348 IU/L、KL-6 > 9,000 U/mL、CEA 15.5 ng/mL、抗 GM-CSF 抗体 0  $\mu$ g/mL

画像所見 1 (CT、X + 5 年)：初診時には全肺野に GGO を認め、crazy-paving pattern を呈していた(図-A)。

BALF：抗 GM-CSF 抗体 0  $\mu$ g/mL、GM-CSF 75.95、12.5  $\times$  12.5  $\mu$ m から 42.5  $\times$  15  $\mu$ m 径の大きさで濃い紫色の小体が認められ、PAP における coarse granules (macro-granules) に相当すると考えられた。薄い紫色の小体(82.5  $\times$  75  $\mu$ m 径など)がみられ、0.2  $\mu$ m 径の fine granules (micro-granules) の集合体と考えられた。泡沫細胞質をもつマクロファージが細胞径 20  $\times$  17.5  $\mu$ m、核は 12.5  $\times$  10  $\mu$ m 径、核小体は 2.5  $\times$  2  $\mu$ m 径の大きさで認められた。全体として PAP の BALF 所見と考えられた(図-B：ディフ・クイック染色)。

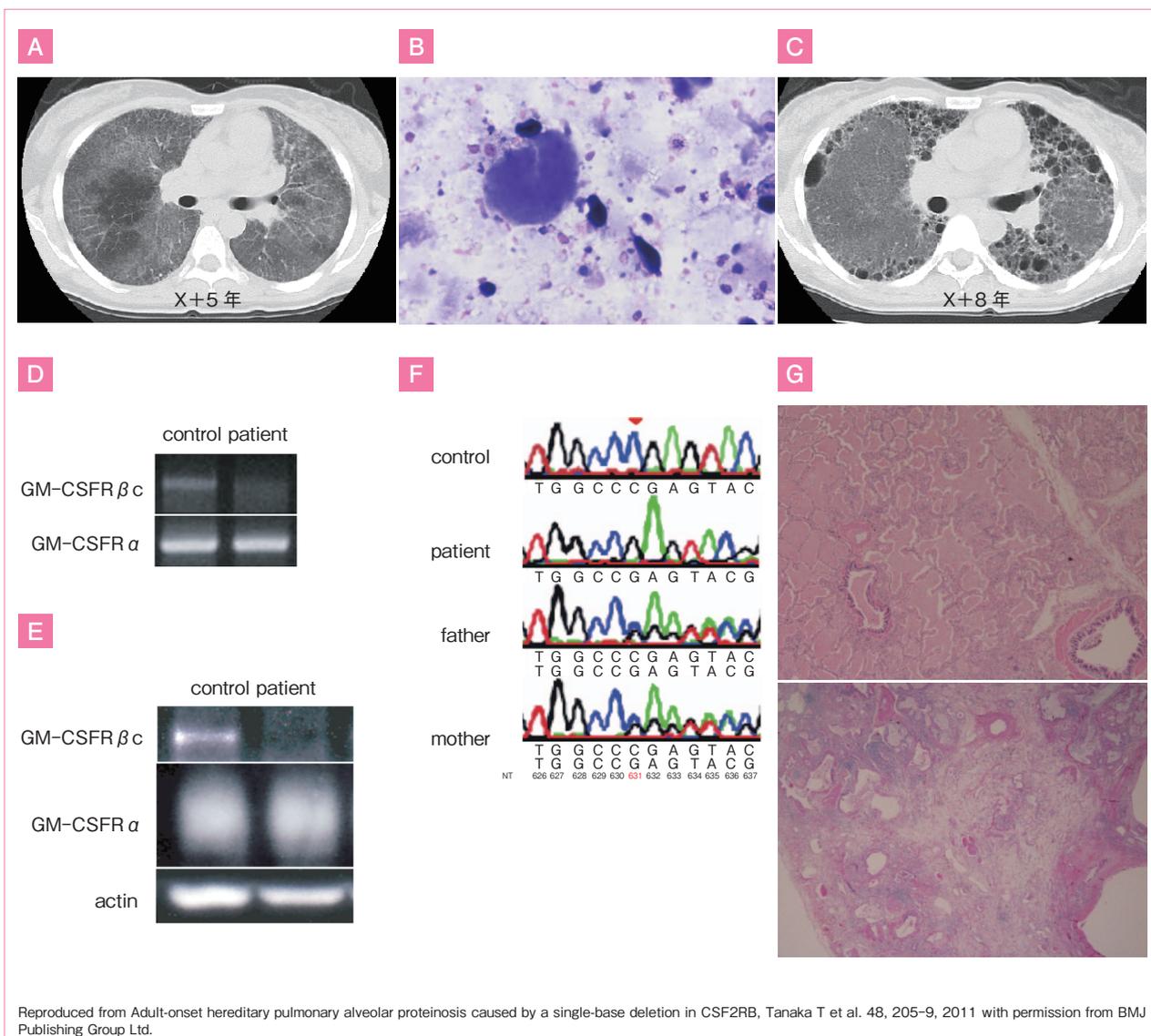
## 診断・治療・経過

抗 GM-CSF 抗体陰性でかつ血液疾患などの基礎疾患を認めず、分類不能 PAP と診断して GM-CSF 吸入療法を試したが効果は得られなかった。徐々に呼吸不全が進行し、ほかに有効な治療法がないと判断したため X + 8 年に生体肺移植を行い、酸素不要で日常生活が送れるようになるまで改善した。

画像所見 2 (CT、X + 8 年)：嚢胞状変化と網状影・牽引性気管支拡張像などの線維化所見がみられた(図-C)。

肺移植後に遺伝子解析を進めたところ、GM-CSF レセプター  $\beta$  鎖の遺伝子(CSF2RB)(図-D：PCR)と蛋白(図-E：western blotting)の発現がなく、シーケンスの結果 CSF2RB のエクソン 6 に一塩基欠損を認めた(図-F)<sup>1)</sup>。

病理(移植時摘出肺)：右肺上葉では胸膜下に平滑筋増生を含む慢性線維化 IP が認められ、肺組織の深部では末梢気腔内に 0.2  $\mu$ m 大の好酸性細顆粒状物質(micro-granules または fine granules)の充満、および 5~15 mm 大の好酸性顆粒状物質(macro-granules または coarse granules)が認められた。以上から PAP の肺病変が存在すると診断された(図-G 上、ヘマトキシリン・エオジン染色：対物レンズ  $\times 2$  で撮影。写真の横幅 = 6 mm)。右肺下葉では広範な線維化病



Reproduced from Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB, Tanaka T et al. 48, 205-9, 2011 with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

☒ HPAP 症例の画像・BAL 所見、遺伝子解析の結果、病理所見

(D・E・F: 文献1より引用)

変が嚢胞性病変とともに認められ、線維化病変は慢性線維化IPと考えられた(☒-G 下、ヘマトキシリン・エオジン染色: 対物レンズ×2で撮影。写真の横幅=6 mm)<sup>2)</sup>。

移植直後は順調に経過していたが、1年後移植肺にPAPの再発が顕在化した<sup>3)</sup>。すでに遺伝子異常を特定していたため、骨髄移植による治療を検討したが、腎機能低下や感染症などの理由で断念した。その後、肺アスペルギルス症

と移植後閉塞性細気管支炎合併症が続発し、再び呼吸不全となってX+13年に永眠された。

**考察**

PAPは原因によって自己免疫性、続発性、先天性、遺伝性に分類される。CPAP/HPAPはPAP全体の1%以下と推定されている。本症例はGM-CSFレセプターβ鎖の遺伝子異常が特定されたHPAPである<sup>3)</sup>。APAPの5年生存率(96%)に対して、HPAPの予後はきわめ

て悪い。

### References

- 1) 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 : 205-9.
- 2) 北市正則, 笠井孝彦, 寺本友昭, 他. 肺胞蛋白症の病理所見. *日胸臨.* 2016 ; 75 : 1245-53.
- 3) Takaki M, Tanaka T, Komohara Y, et al. Recurrence of pulmonary alveolar proteinosis after bilateral lung transplantation in a patient with a nonsense mutation in CSF2RB. *Respir Med Case Rep.* 2016 ; 19 : 89-93.

### 成人発症例：CSF2RA 遺伝子変異

年齢：77歳

性別：女性

主訴：労作時呼吸困難

現病歴：3年前の健診では異常を指摘されていなかったが、1ヵ月前より労作時呼吸困難を認め、紹介受診となった。

#### 追加データと検査所見

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴なし、粉塵曝露歴なし、主婦。

現症：診察上特に異常所見を認めなかった。

検査所見：

動脈血液ガス分析：PaO<sub>2</sub> 47 mmHg (室内気)と低酸素血症を認めた。

血清検査：KL-6 4,314 U/mL、SP-D 400 ng/mL、CEA 13.2 ng/mL、 $\beta$ -D glucan 陰性、アスペルギルス抗原陰性、抗 GM-CSF 抗体陰性、GM-CSF 濃度 91.3 pg/mL

BALF：外観白濁、(マクロファージ 64%、リンパ球 26%、好中球 9%、好酸球 1%)、泡沫状マクロファージ(foamy macrophage)と顆粒状の無構造物質の沈着を認める、抗 GM-CSF 抗体陰性、GM-CSF 濃度 488.3 pg/mL

胸部 X 線：両下肺野を中心に GGO を認める(図-A)<sup>1)</sup>

胸部 HRCT：両下肺野を中心に GGO および crazy-paving pattern がみられた(図-B)<sup>1)</sup>

#### 診断・治療・経過

典型的な HRCT 所見および BAL 検査で白濁した BALF (図-C)と泡沫状マクロファージなどの所見(図-D)から、PAP と診断された<sup>1)</sup>。

血清および BALF 中の抗 GM-CSF 抗体は陰性であったが、血清 GM-CSF 値は 91.3 ng/mL と高値を示し、

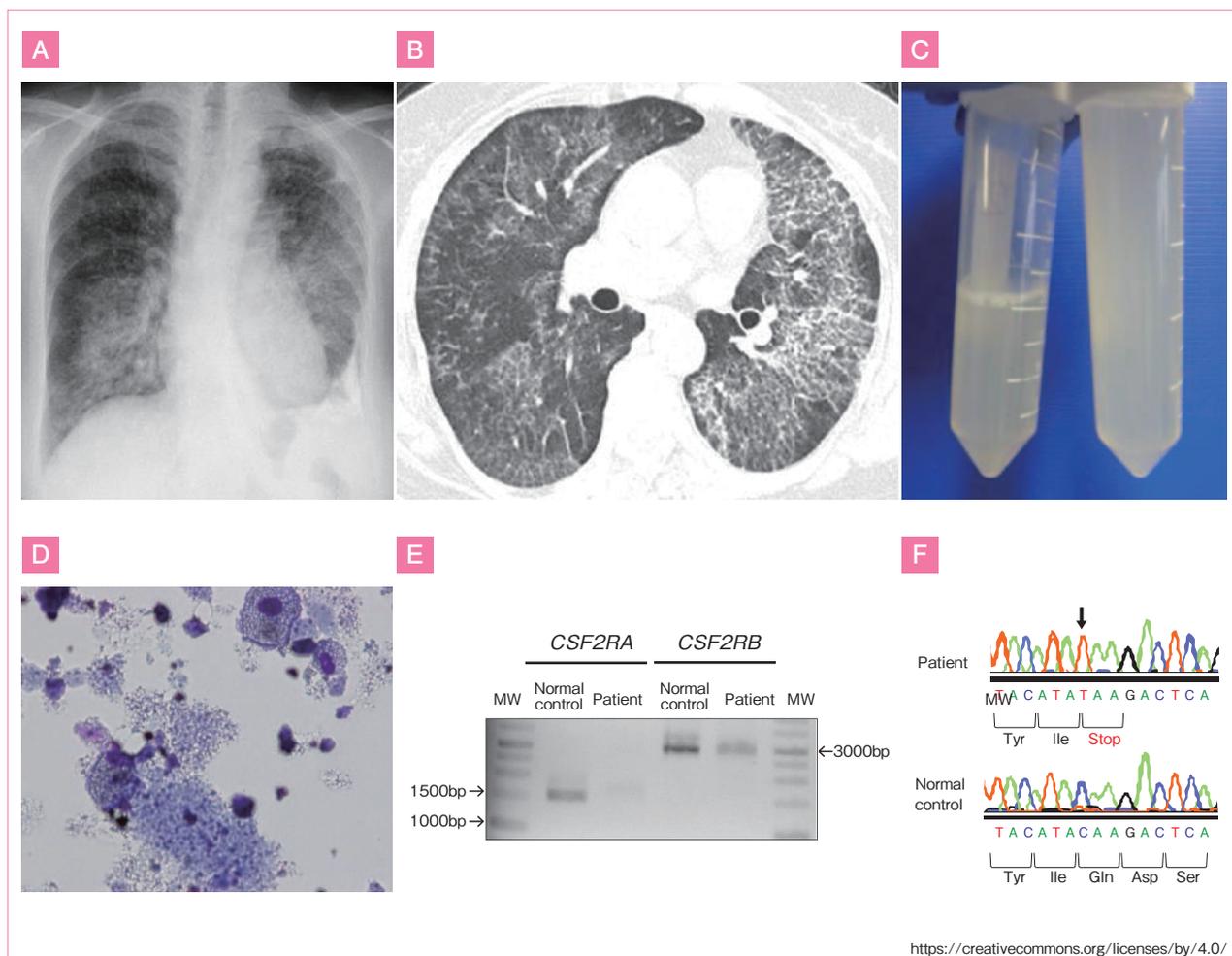
GM-CSF シグナルの障害が示唆された。

末梢血単核球(peripheral blood mononuclear cells ; PBMC)を用いて、STAT5 のリン酸化についてウエスタンブロットングおよびフローサイトメトリーで調べた。コントロール PBMC では IL-2 および GM-CSF 刺激による STAT5 リン酸化が確認されたが、患者 PBMC では IL-2 刺激による STAT5 リン酸化はみられなかったものの、GM-CSF 刺激によるリン酸化は認められなかった。

GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖および  $\beta$  鎖の発現について検索すると、健常コントロールでは両者の発現が確認されたが、患者では  $\alpha$  鎖の発現がみられなかった。RT-PCR 法によって GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖遺伝子および  $\beta$  鎖遺伝子(CSF2RA および CSF2RB)の mRNA を調べると、健常者では両者が検出されたが、患者では CSF2RB の発現は確認されたものの、CSF2RA の発現はみられなかった(図-E)<sup>1)</sup>。

DNA シークエンス検査を施行し、CSF2RA 遺伝子のエクソン7の508塩基に C > T の Q170X となるナンセンス変異を認めた(図-F)<sup>1)</sup>。

ゲノム微細領域のコピー数の変化(欠失、重複)や LOH を測定することを目的に、アレイ CGH (array comparative genomic hybridization ; aCGH)を行った。その結果、Xp22.33p22.11 に CSF2RA 遺伝子座を含んだ 22.8-Mb のヘテロ接合性消失(loss of heterozygosity ; LOH)が認められた。



<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

図 CSF2RA 遺伝子変異による CPAP/HPAP 成人発症例

- A: 胸部 X 線は両下肺野を中心に GGO を認めた。  
 B: 胸部 HRCT は両下肺野を中心に GGO および crazy-paving pattern を認める。  
 C: BALF は白濁を呈していた。  
 D: BAL 細胞では泡沫状マクロファージなどの所見が認められた。  
 E: RT-PCR 法による GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖遺伝子および  $\beta$  鎖遺伝子 (*CSF2RA* および *CSF2RB*) の mRNA の発現。健常者では両者が検出されたが、患者では *CSF2RB* の発現は確認されたものの、*CSF2RA* の発現はみられなかった。  
 F: DNA シークエンス検査で、*CSF2RA* 遺伝子のエクソン 7 の 508 塩基に C > T の Q170X となるナンセンス変異を認めた。

(文献 1 より引用改変)

以上から、*CSF2RA* 遺伝子座を含む 22.8-Mb の LOH 領域が確認され、GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖の 170 番目のアミノ酸グルタミンをストップコドンに代えるホモ接合の *CSF2RA* 変異 (Q170X) による CPAP/HPAP と診断された。

本患者には WLL が行われ、呼吸状態の著明な改善が認められた。

#### Reference

- 1) Ito M, Nakagome K, Ohta H, et al. Elderly-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis and its cytokine profile. BMC Pulm Med. 2017; 17: 40.

## 症例：CPAP/HPAP

### 小児発症例：OAS1 遺伝子変異

年齢：0歳

性別：女性

主訴：全身の発疹と発熱(日齢23)

現病歴：患児は女児で、妊娠39週、出生体重2,290gで出生した。日齢23に全身の発疹と発熱を認めた。抗生剤投与は無効であり、IVIGにより解熱した。日齢42に胸部X線写真で異常陰影を認めた。

#### 検査所見

日齢67の血液検査：WBC 14,200/ $\mu$ L (Seg 38、Lym 56、Eos 5、Bas 1)、GOT 25 U/L、GPT 13 U/L

血清：LDH 645 U/L、フェリチン 206 ng/mL、KL-6 1,789 U/mL、CRP 4.69 mg/dL、IgG 240 mg/dL、IgA 0 mg/dL、IgM 10 mg/dL

#### 家族歴

患児は健康な両親の第四子である。第一子は男児で、妊娠38週、出生体重2,896gで出生した。日齢39に肺炎の診断で入院し、進行性の呼吸障害のため日齢91に死亡し、剖検によりPAPと診断された。第二子は男児で健康である。第三子は男児で、妊娠36週、出生体重2,852gで出生した。日齢39に肺炎の診断で入院した。進行性の呼吸障害を認め、BALでPAPと診断された。体外式膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation；ECMO)を導入し、父親からの骨髄移植を受けたが、移植細胞の生着前に日齢163に腎不全のため死亡した。剖検の結果はPAPおよびサイトメガロウイルス感染症であった。

患児は女児で、妊娠39週、出生体重2,290gで出生した。日齢23に全身の発疹と発熱を認めた。抗生剤投与は無効であり、ガンマグロブリン静脈内注射(intravenous immunoglobulin；IVIG)により解熱した。

日齢42に胸部X線写真で異常陰影を認め、日齢67にBALを行ってPAPと診断した(図)<sup>1)</sup>。

#### 診断・治療・経過

酸素化障害が進行し、血清IgGが102 mg/dLまで低下したため、日齢102にBALおよびIVIGを行ったところ、酸素投与中止が可能であった。そのため、定期的なIVIGを開始したところ、長期間にわたって酸素化の障害を食い止めることが可能であった。ウイルス感染によると考えられる気管支炎や急性胃腸炎などを繰り返し、強い臨床症状を認めたが、その都度回復した。5歳からHOTが必要となり、11歳で呼吸不全のため死亡した。健康な兄からの骨髄移植を計画したが、呼吸状態が不良のため移植不可能と判断された。剖検の結果はPAPであった。

血清KL-6値は出生時には91 U/mLであったが、日齢96には5,763 U/mLまで上昇し、その後は高値が持続した。感染症に罹患していない時期の白血球数は12,000から20,000/ $\mu$ Lで推移したが、白血球分画は正常であった。血清SP-Aは高値が持続したが、血清SP-Dは定量限界以下が続いた。血清抗GM-CSF抗体は陰性であった。

#### 責任遺伝子の検索

第一子、第三子の保存DNAおよび両親、健康な第二

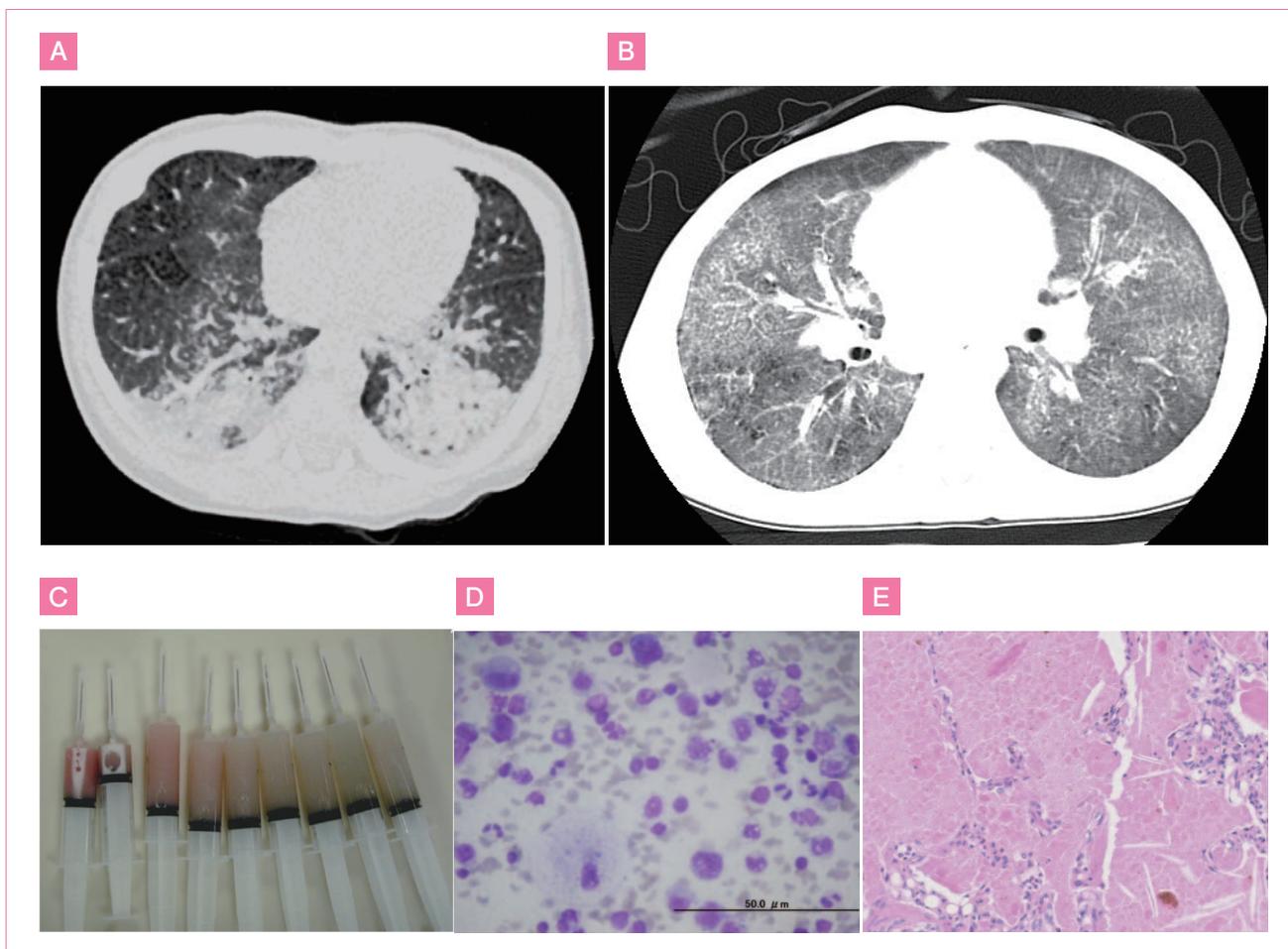


図 OAS1 異常症による PAP

- A: 日齢 42 の肺 CT: 両肺野にびまん性の GGO と背面側に強いコンソリデーションを認める。  
 B: 9 歳時点の肺 CT: 両肺野にびまん性の GGO と crazy-paving pattern を認める。  
 C: 日齢 67 の BALF: 吸引順に左から並べた BALF を吸引した 50 mL 注射器。乳白色の洗浄液であり、多量の沈殿物を認める。洗浄開始時には血液の混入があった。  
 D: 日齢 67 の BAL スライド: BALF の肉眼所見が PAP に一致するのに反して、BAL スライドに観察される肺胞マクロファージの多くが小型・未熟で泡沫化していない(ギムザ染色、× 40)。  
 E: 肺の剖検所見: 肺胞に好酸性の顆粒物質が充満しており、PAP に一致する所見である(ヘマトキシリン・エオジン染色、× 10)。

(文献 1 より引用)

子、本児の末梢血白血球から抽出した DNA を用いて全エクソーム解析を行った。男女ともに発症しており、両親が健康であることから常染色体劣性遺伝モデルで解析を行ったところ、責任遺伝子の候補は抽出されなかった。常染色体優性遺伝モデルで解析を行ったところ、患児 3 人にのみ OAS1 の共通の変異(c. 227C > T, p. Ala76Val)をヘテロ接合性に認めた。両親の DNA を用いてディープシーケンスを行ったところ、母親の

DNA の約 4% に同一の変異を同定した。そのため、母親の性腺モザイクにより 3 名の同胞発症が成立したと考えられた<sup>1)</sup>。

### OAS1 異常症の特徴

この家系と血縁のない、低ガンマグロブリン血症を合併する乳児期発症の PAP 2 例についてサンガー法により OAS1 のダイレクトシーケンスを行ったところ、

それぞれに変異を認めた(c. 326C>A、p. Cys109Try および c. 592C > G、p. Leu198Val)。

3家系5例の症例の臨床経過から、OAS1異常症の特徴として、①出生時には呼吸障害を認めない、②ウイルス感染を契機に乳児期に発症する、③進行性の酸素化障害を認める、④BALあるいは肺組織診断でPAPと診断される、⑤肺泡マクロファージが小さくて未熟であり泡沫化していない、⑥分画の異常を伴わない白血球増多を認める、⑦低ガンマグロブリン血症を認める、⑧IVIGにより臨床症状が軽減する、⑨IVIG開始前には脾腫を認める、⑩ウイルス感染症に対して過剰に反応することが明らかとなった。

## OAS1 変異による PAP

筆者らは OAS1 に変異を認める PAP 小児発症例を 5

例経験し、そのなかの 1 例を報告した。OAS1 は、インターフェロン刺激により発現し、ウイルス由来の RNA を分解する RNase を活性化する自然免疫に関連する蛋白質である。OAS1 の変異が PAP を発症する機序はいまだ不明である。

## Reference

- 1) Cho K, Yamada M, Agematsu K, et al. Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. Am J Hum Genet. 2018 ; 102 : 480-6.

## 厚生労働省指定難病、小児慢性特定疾患、呼吸機能障害、高額医療、研究班、患者会、個人調査票など

### 厚生労働省指定難病

難病情報センター

「肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性)(指定難病 229)」  
(<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4774>)

肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis ; PAP)は、自己免疫性肺胞蛋白症(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis ; APAP)、続発性肺胞蛋白症(secondary pulmonary alveolar proteinosis ; SPAP)、CPAP(遺伝子解析がなされた場合、遺伝性 PAP [HPAP] と呼び、CPAP に含める。本ガイドラインでは、先天性肺胞蛋白症/遺伝性肺胞蛋白症 [congenital pulmonary alveolar proteinosis/hereditary pulmonary alveolar proteinosis ; CPAP/HPAP] と記載する)、未分類肺胞蛋白症(unclassified pulmonary alveolar proteinosis ; UPAP)に分類される。そのうち、APAP と CPAP は、厚生労働省指定難病に指定されている(229 肺胞蛋白症〔自己免疫性又は先天性〕)。

指定難病に認定され、医療費助成の対象となるのは、PAP の診断基準に沿って APAP (抗 GM-CSF 抗体測定不可の特発性 PAP を含む)、CPAP (HPAP を含む)と診断され、管理区分重症度Ⅲ度以上の患者である。管理区分重症度とは、PAP 重症度(表 1)<sup>1)</sup>に加えて難治例を考慮した重症度である。

表1 PAP の DSS

DSS	症状	PaO <sub>2</sub>
1	なし	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr
2	あり	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr
3	不問	70 Torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 60 Torr
4	不問	60 Torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 50 Torr
5	不問	50 Torr > PaO <sub>2</sub>

DSS : disease severity score (疾患重症度スコア)

(文献 1 より引用)

### 管理区分重症度

以下(1)~(4)の場合、難治例として、重症度を1度加えて管理区分重症度とする(I~VIで表記)。その場合、管理区分重症度の後に括弧を附記し、詳細を記入。

- (1) 明らかな肺線維症の合併
- (2) 反復、継続する感染症合併
- (3) CPAP の場合
- (4) 6分間歩行試験で、経皮的酸素飽和度(saturation of percutaneous oxygen ; SpO<sub>2</sub>) 90%未満を認める場合

【例】DSS 2 の患者で明らかな肺線維症を合併している場合は、重症度を1度加えて、管理区分重症度Ⅲとなる。

【記載例】管理区分重症度：Ⅲ (肺線維症合併)

### 小児慢性特定疾患

小児慢性特定疾病情報センター

「3. 慢性呼吸器疾患 - 4. 間質性肺疾患 - 5. 先天性肺胞蛋白症(遺伝子異常が原因の間質性肺疾患を含む。)」  
([https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_04\\_005/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_005/))

CPAP (遺伝子異常が原因の間質性肺疾患 [interstitial lung disease ; ILD] を含む。本ガイドラインでは CPAP/HPAP と記載)は、医療費助成の対象となる疾患であり、診断の手引きに沿った診断のもと、小児慢性特定疾病指定医にて医療意見書を作成し、各自治体担当窓口(自治体によって担当窓口が異なる)にて申請する。

小児慢性特定疾病情報センター(ウェブサイト)が下記の基本理念で運営されている。

「慢性疾患を抱える子どもとその家族への支援の在り方」として

1. 公平で安定的な医療費助成の仕組みの構築(医療費助成を義務的経費として位置付け)

2. 研究の推進と医療の質の向上
3. 慢性疾患児の特性を踏まえた健全育成・社会参加の促進、地域関係者が一体となった自立支援の充実

## 呼吸機能障害

日本呼吸器障害情報センター  
(<https://j-breath.jp/index.html>)

身体障害者福祉法施行規則(昭和25年4月6日厚生省令第15号)により、身体障害者を対象とした国や自治体のサービスと制度である。医療費の軽減、税制(税金の軽減)、公共交通機関の料金の割引サービス、雇用など自治体ごとのサービスが利用できる。

永続する一定の障害がみられる場合、指定医の診断書

表2 身体障害者障害程度等級表

種別	呼吸器機能障害
1級	呼吸器の機能の障害により自己の身の周りの日常生活活動が極度に制限されるもの
2級	—
3級	呼吸器の機能の障害により家庭内での日常生活活動が著しく制限されるもの
4級	呼吸器の機能の障害により社会での日常生活活動が著しく制限されるもの

(文献2より引用)

表3 身体障害者障害程度等級表

1級	呼吸困難が強いため歩行がほとんどできないもの 呼吸障害のため指数の測定ができないもの 指数が20以下のもの 動脈血酸素分圧(PaO <sub>2</sub> )が50 Torr以下のもの
2級	—
3級	指数が20を超え30以下のもの 動脈血酸素分圧(PaO <sub>2</sub> )が50 Torrを超え60 Torr以下のもの またはこれらに準ずるもの
4級	指数が30を超え40以下のもの 動脈血酸素分圧(PaO <sub>2</sub> )が60 Torrを超え70 Torr以下のもの またはこれらに準ずるもの

(文献2より作成)

のもと、身体障害者手帳の交付申請の手続きを行う。自治体により多少異なることがあるので、市区役所・町村役場の福祉担当窓口で相談する。

呼吸器機能障害の認定対象が定められており、呼吸機能障害については、1級、3級、4級となっている(2級が創設されていない)(表2、3、4)<sup>2)</sup>。呼吸機能の障害の判定には、予測肺活量1秒率(以下「指数」という)、動脈血ガスおよび医師の臨床所見によるものとする。

### 【判定に必要な検査】

- ・肺機能検査
- ・動脈血液ガス分析
- ・6分間歩行試験(必要に応じて)

## 高額療養費制度

厚生労働省

「高額療養費制度を利用される皆さまへ」

([https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuhoken/juuyou/kougakuiryuu/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuhoken/juuyou/kougakuiryuu/index.html))

医療費の家計負担が重くならないよう、医療機関や薬

表4 活動能力の程度(修正MRCグレード分類)障害等級

等級	修正MRC	
非該当	0	激しい運動をしたときだけ息切れがある。
4級	1	平坦な道を早足で歩く、または緩やかな上り坂を歩くときに息切れがある。
	2	息切れがあるので、同年代の人より平坦な道を歩くのが遅い、または平坦な道を自分のペースで歩いているとき、息切れのために立ち止まることがある。
3級	3	平坦な道を約100m、または数分歩くと息切れのために立ち止まる。
1級	4	息切れがひどく家から出られない、または衣服の着替えをするときにも息切れがある。

(文献2より作成)

局の窓口で支払う医療費が1ヵ月(暦月：1日から末日まで)で上限額を超えた場合、その超えた額を支給する「高額療養費制度」がある。上限額は、年齢(69歳以下、70歳以上)、所得(現役並み、一般、住民税非課税など)により異なる(表5、6)<sup>3)</sup>。いくつかの条件を満たすことにより、負担をさらに軽減する仕組みも設けられている。

## 研究班

- ・びまん性肺疾患に関する調査研究班(2021年現在)
- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理」研究班(2019年まで)

表5 70歳以上の方の上限額(2018年8月診療分から)

適用区分		ひと月の上限額(世帯ごと)	
		外来(個人ごと)	
現役並み	年収 約1,160万円～ 標報 83万円以上/課税所得 690万円以上	252,600円 + (医療費 - 842,000) × 1%	
	年収 約770万円～約1,160万円 標報 53万円以上/課税所得 380万円以上	167,400円 + (医療費 - 558,000) × 1%	
	年収 約370万円～約770万円 標報 28万円以上/課税所得 145万円以上	80,100円 + (医療費 - 267,000) × 1%	
一般	年収 156万円～約370万円 標報 26万円以下 課税所得 145万円未満等	18,000円 (年14万4千円)	57,600円
非課税等 住民税	II 住民税非課税世帯	8,000円	24,600円
	I 住民税非課税世帯 (年金収入80万円以下など)		15,000円

注：1つの医療機関等での自己負担(院外処方代を含む)では上限額を超えないときでも、同じ月の別の医療機関等での自己負担を合算することができる。この合算額が上限額を超えれば、高額療養費の支給対象となる。

(文献3より引用)

表6 69歳以下の方の上限額

適用区分		ひと月の上限額(世帯ごと)
ア	年収 約1,160万円～ 健保 標報 83万円以上 国保 旧ただし書き所得 901万円超	252,600円 + (医療費 - 842,000) × 1%
イ	年収 約770万円～約1,160万円 健保 標報 53万円～79万円 国保 旧ただし書き所得 600万～901万円	167,400円 + (医療費 - 558,000) × 1%
ウ	年収 約370万円～約770万円 健保 標報 28万円～50万円 国保 旧ただし書き所得 210万～600万円	80,100円 + (医療費 - 267,000) × 1%
エ	年収 ～約370万円 健保 標報 26万円以下 国保 旧ただし書き所得 210万円以下	57,600円
オ	住民税非課税者	35,400円

注：1つの医療機関等での自己負担(院外処方代を含む)では上限額を超えないときでも、同じ月の別の医療機関等での自己負担(69歳以下の場合は2万1千円以上であることが必要)を合算することができる。この合算額が上限額を超えれば、高額療養費の支給対象となる。

(文献3より引用)

## 患者会

日本肺胞蛋白症患者会 (<http://pap-net.jp>)

## 個人調査票

「肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性)(指定難病 229)」の臨床調査個人票は、難病情報センターからダウンロード可能。([https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload\\_files/File/229-201704-kojin.pdf](https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/229-201704-kojin.pdf))

指定医が臨床調査個人票を記載し、指定難病の認定申請を行う。1年に1回更新申請が必要である。

「先天性肺胞蛋白症(遺伝子異常が原因の間質性肺疾患を含む)」については、小児慢性特定疾病情報センターからダウンロード可能(<https://www.shouman.jp/>

[disease/details/03\\_04\\_005/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_005/))。

指定医が「慢性呼吸器疾患 小児慢性特定疾病 医療意見書」を記載し申請する。1年に1回の継続申請が必要である。

## References

- 1) 難病情報センター. 肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性)(指定難病 229). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4775> (閲覧: 2022-01-31)
- 2) 東京都福祉保健局東京都心身障害者福祉センター. 身体障害認定基準 2. 障害種別ごとの基準 (6)呼吸器機能障害(平成30年度改正). [https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shinsho/shinshou\\_techou/sintaisyougaininteikijyun.files/6.kokyuukikinousyougaiheisei30nenndokais.pdf](https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shinsho/shinshou_techou/sintaisyougaininteikijyun.files/6.kokyuukikinousyougaiheisei30nenndokais.pdf) (閲覧: 2022-01-31)
- 3) 厚生労働省保健局. 高額療養費制度を利用される皆さまへ(平成30年8月診療分から). <https://www.mhlw.go.jp/content/000333279.pdf> (閲覧: 2022-01-31)

## PAP に関する難病対策事業と患者支援

### 本邦の PAP 研究と難病対策事業

1994年、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor ; GM-CSF) 遺伝子欠損マウスにおいて肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis ; PAP) 類似の病態が報告されて以来、PAP を巡る研究は GM-CSF シグナル伝達異常を中心に進められてきた。1999年に本ガイドライン作成委員である中田らにより、特発性 PAP 患者の血液、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid ; BALF) 中で抗 GM-CSF 抗体が発見された。その後、疫学調査、基礎的、臨床的研究、遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (recombinant human GM-CSF ; rh GM-CSF) 吸入療法の開発が相次いで論文化された。これらの活動を通して、本邦では呼吸器内科、小児科、麻酔科、血液内科、病理、放射線科、基礎研究者、統計専門家などの多分野専門家による PAP の共同研究ネットワークが形成され、次々と成果が発表された。

2003年から米国国立衛生研究所 (National Institute of health ; NIH) 研究費による第1次 Rare Lung Disease Consortium (RLDC) が発足し、われわれ日本の PAP 研究グループは欧州の PAP 研究者 (Euro PAP) とともに RLDC に参加し、国際共同研究体制がスタートした。一方、アジアでは中国、韓国、日本の研究者による連携体制ができ、合同会議が何度か開催された (Asian PAP)。

2010年、難病対策に特化した公的研究費として厚生労働科学研究費補助金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」研究班が発足し(表1)、PAP の診断基準、重症度が作成された。2012年にはその基準をもとに本ガイドラインの基礎となる『肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針』が発表された。難治性疾患克服研究事業での活動の結果、自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis ; APAP) と先天性肺胞蛋白症 / 遺伝性肺胞蛋白症 (congenital pulmonary alveolar proteinosis / hereditary pulmonary alveolar

proteinosis ; CPAP/HPAP) は 2015年7月1日付けで厚生労働省の指定難病に認定され、また小児の CPAP も同日付で小児科領域の慢性特定疾病に認定された。最近、本邦で実施されたサルグラモスチムを用いた吸入療法ランダム化比較医師主導治験 (PAGE 試験)、また本邦も中心的に参加したモルグラモスチムを用いた吸入療法ランダム化比較国際共同企業治験 (IMPALA 試験) の成績が相次いで New England Journal of Medicine 誌に発表された。

### 患者、家族、患者会支援活動

本ガイドラインの一部の委員は、2003年からスタートした RLDC にも参画した。RLDC では、臨床の研究者と患者組織 (患者会) が NIH のもとに協力する研究体制が稀少疾患の克服に必要であるとしている。そして、RLDC では患者あるいは患者会の支援を積極的に行っていた。本邦でも 2010年、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業として「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」研究班が開始されたが、われわれは患者支援のための教育セミナーを企画し、PAP 患者に PAP 患者会設立を呼びかけた。その結果、2010年1月9日に患者の教育セミナーとして第1回 PAP 勉強会 (大阪、千里ライフサイエンスセンタービル)、さらに 2010年10月10日に第2回 PAP 勉強会 (東京、ベルサール八重洲) を開催し、同日、日本肺胞蛋白症患者会発足準備会が発足した。2011年7月18日に第3回 PAP 勉強会 (大阪、千里ライフサイエンスセンタービル) を開催し、同日、日本肺胞蛋白症患者会が発立された。その後われわれは毎年、年に1回大阪と東京で交互に患者や家族のための勉強会を開催し、同じ会場で日本肺胞蛋白症患者会総会も開催され、われわれ研究者との連携が良好となり、本ガイドライン作成にあたって、患者会会長はガイドライン作成委員として、患者会の立場で助言をいただいた (表2)。

**表1** 難治性疾患克服研究事業における PAP を対象とした主な公的研究班

2010～2011年	平成22～23年度厚生労働科学研究費補助金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」研究班
2012～2013年	平成24～25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性稀少肺疾患（肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、オスラー病）に関する調査研究」
2014年	平成26年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服」
2014～2016年	平成26～28年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」肺胞蛋白症部会
2015～2016年	平成27～28年度日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服」班
2015～2017年	平成27～29年度日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「自己免疫性肺胞蛋白症に対する酵母由来組換え GM-CSF 吸入の多施設共同医師主導治験」班
2017～2019年	平成29～令和1年度日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理」班
2017～2019年	平成29～令和1年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」肺胞蛋白症部会
2019～2021年	令和1～3年度日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「横断的オミクス解析を駆使した肺胞蛋白症の病態解明とインシリコ・リポジショニング創薬」班
2020～2022年	令和2～4年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」肺胞蛋白症部会

**表2** 患者、家族教育、支援と QOL 改善：日本 PAP 患者会支援と PAP 勉強会開催

2010年1月9日	第1回 PAP 勉強会（大阪、千里ライフサイエンスセンタービル）
2010年10月10日	第2回 PAP 勉強会（東京、ベルサール八重洲） 日本肺胞蛋白症患者会総会発足準備会
2011年7月18日	第3回 PAP 勉強会（大阪、千里ライフサイエンスセンタービル） 日本肺胞蛋白症患者会総会設立（同会場で午前中に開催）
2012年10月20日	第4回 PAP 勉強会（東京、TKP 東京駅ビジネスセンター） 日本肺胞蛋白症患者会総会開催（同会場で午前中に開催）
2013年7月7日	第5回 PAP 勉強会（大阪、毎日インテシオ） 日本肺胞蛋白症患者会総会開催（同会場で午前中に開催）
2014年11月23日	第6回 PAP 勉強会（東京、品川インターシティ） 日本肺胞蛋白症患者会総会開催（同会場で午前中に開催）
2015年10月25日	第7回 PAP 勉強会（大阪、グランフロント大阪タワー B） 日本肺胞蛋白症患者会総会開催（同会場で午前中に開催）
2016年10月22日	第8回 PAP 勉強会（東京、フクラシア東京ステーション） 日本肺胞蛋白症患者会総会開催（同会場で午前中に開催）
2017年10月29日	第9回 PAP 勉強会（大阪、グランフロント大阪ナレッジキャピタル カンファレンスルーム Tower B） 日本肺胞蛋白症患者会総会開催（同会場で午前中に開催）
2018年11月23日	第10回 PAP 勉強会（東京、品川インターシティホール & 貸会議室） 日本肺胞蛋白症患者会総会開催（同会場で午前中に開催）
2019年10月14日	第11回 PAP 勉強会（大阪、グランフロント大阪ナレッジキャピタル カンファレンスルーム Tower B02） 日本肺胞蛋白症患者会総会開催（同会場で午前中に開催）
2020年10月17日	第12回 PAP 勉強会（新潟、オンライン） 日本肺胞蛋白症患者会総会開催（新潟、オンライン）
2021年11月6日	第13回 PAP 勉強会（大阪、TKP ガーデンシティ PREMIUM 心斎橋、ハイブリッド） 日本肺胞蛋白症患者会総会開催（同会場で開催、ハイブリッド）

## 患者、家族用説明文書

### はじめに～肺の表面を覆うサーファクタント

肺は、人が息を吸ったり吐いたりすると、それにつられて膨らんだり縮んだりします。人の身体の60～65%は、水からできています。水は、自身の表面積をできるだけ小さくしようとする力(表面張力)をもっています。もし肺の表面が水で覆われていると、一度縮んだ肺は、次に息を吸っても表面張力のため膨らむことができません。

肺の表面にみられる水と空気のような境界を、界面といいます。実は、肺の表面にある界面は、水ではなくサーファクタントと呼ばれるもので覆われています。サーファクタントは、およそ90%の脂質と10%の蛋白質からできています。肺の界面、つまり水と空気の境目に存在するサーファクタントは、蛋白質を水(肺)側へ、脂質を空気(大気)側に向けて並んでいます。すると水のもつ表面張力が下がって(界面活性作用)、肺が完全に縮んでも息を吸えばもう一度膨らむようになります。このように、サーファクタントのおかげで人は呼吸し続けることができるわけです。



写真 表面張力により丸くなった水滴

### 肺胞蛋白質とは

肺を顕微鏡で拡大してみると、果物のブドウのように小さな丸い袋が集まってできていることがわかります。この一つひとつの袋を、肺胞(はいほう)と呼びます。正確にいえば、サーファクタントは肺胞の表面にある水と空気の境界(界面)を覆っているのです。

肺胞蛋白質(pulmonary alveolar proteinosis ; PAP)は、肺胞のなかに必要以上にサーファクタントが貯まることで、さまざまな症状が出てくる病気です。この病気の原因がわからずと前、患者さんの肺を顕微鏡で見た学者は、肺胞のなかにたくさんの蛋白質が貯まっているのを見つけました。それで、この病気を肺胞蛋白質(PAP)と名付けました。

身体から取り出した肺を顕微鏡で観察するには、肺をさまざまな薬品で処理する作業が必要です。この薬品には、脂を溶かしてしまう成分が含まれています。そのため、サーファクタントの90%を占める脂質は標本をつくる途中で流れ出してなくなってしまいます。こうして、サーファクタントの蛋白質だけが肺胞に残ってみえた、というのがPAPという名前がつけられた理由です。

PAPは、原因に応じて3種類に分けられます。一番多いのが自己免疫性肺胞蛋白質(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis ; APAP)で、PAP全体の9割を占めます。遺伝子の異常が原因の先天性肺胞蛋白質/遺伝性肺胞蛋白質(congenital pulmonary alveolar proteinosis/hereditary pulmonary alveolar proteinosis ; CPAP/HPAP)とあわせて、難病指定を受けています。それ以外に、主に血液の病気に伴って起きるPAPがあり、続発性肺胞蛋白質(secondary pulmonary alveolar proteinosis ; SPAP)といわれます。

### APAPの原因はなんですか

PAPは、“肺胞のなかに必要以上にサーファクタントが貯まることでさまざまな症状が出てくる病気”と述べました。サーファクタントは、肺胞の壁にある細胞でつ

くられています。健康な人では、余ったサーファクタントは肺胞マクロファージという細胞が取り込んで分解します。肺胞マクロファージは、白血球の一種である単球が肺胞で変化したものです。単球を肺胞マクロファージに変化させるのが、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor ; GM-CSF)という物質です。

ところで、麻疹(はしか)や風疹は一度かかると二度とその病気になることはありません。人の身体には免疫という仕組みがあり、麻疹や風疹ウイルスに対する抗体(病原体にくっついて無力化する働きをもつ蛋白質)ができるからです。ところが、どういうわけかこの仕組みが乱れ、ウイルスのような外からの病原体ではなく、自分の身体の一部を病原体と錯覚して免疫反応が起こることがあります。これを自己免疫反応、またこうしてできた抗体を自己抗体と呼びます。

自己免疫反応によって GM-CSF に対する自己抗体(抗 GM-CSF 抗体)ができると、GM-CSF が働かなくなります。すると、単球が肺胞マクロファージに変化しなくなるため、余分なサーファクタントは分解されずどんどん肺胞に貯まってきます。それが進むと、肺そのものは膨らんでみえますが、実際には縮んだままであるのと同じことになって、呼吸ができなくなってしまいます。こうして起こる PAP を、GM-CSF に対する自己免疫反応が原因であるため、自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)と呼んでいます。

## 自己免疫性以外の PAP の原因はなんですか

抗 GM-CSF 抗体とは関係なく、別の病気の合併症として PAP がみられることが知られています。ある病気に引き続いて発症するということから、続発性肺胞蛋白症(SPAP)と呼ばれています。日本では、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes ; MDS)という血液の病気の合併症としてみられる場合が最も多いことがわかっています。

もう1つの PAP である CPAP/HPAP は、遺伝子の異常が原因で起こる PAP です。CPAP/HPAP にみられる遺伝子異常の一部は、GM-CSF の働きを抑制することがわかっています。生まれつきの遺伝子異常のため、多くは生後間もない時期に PAP を発症します。

## どんな症状がでますか

PAP のうち、3人に1人はまったく症状がありません。この場合、健康診断でみつかったり、別の病気を目的として撮影された胸部レントゲンや CT で発見されたりするものです。症状がある人のうち一番多くみられるのは、運動をしたときの息切れです。以前は何でもなかった坂道や階段を登ったときや、軽い肉体労働をただけなのにすぐに息が苦しくなることで病気に気づきます。こうした息切れは、身体の酸素不足を反映します。息切れが進むと食欲が落ちて、体重が減ることもしばしばです。息切れの次には、咳を訴える人が多いようです。ただ、息切れや咳はほかの病気でもみられることがあるので、症状から PAP を疑うことはできません。

## どんな検査をしますか

PAP の診断には、いくつかの検査を組み合わせで行います。まず、胸部レントゲンや CT といった放射線検査で特徴的な陰影を確認することが大切です。また、血液検査で身体の酸素濃度を調べたり、PAP で増えることが多い血液マーカーを測ったりします。さらに、肺のなかにサーファクタント由来物質が貯まっていることを確認するための検査を行います。ファイバースコープを入れて肺胞を洗う気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage ; BAL)や、実際に肺の一部分を取ってきて顕微鏡で観察する肺生検という検査も行われます。

肺のなかにサーファクタント由来物質が貯まっていることがわかれば、次はその原因を調べる検査に移ります。原因のところで述べたように、抗 GM-CSF 抗体がみつければ、APAP と診断されます。自己抗体がみつからないときには、SPAP を疑って血液疾患などがないかどうか調べます。さらに CPAP が疑われる場合は、原因となる遺伝子異常を調べることもあります。

## どんな治療法がありますか

PAP の3人に1人はレントゲンを撮れば影がありますが、自覚症状はありません。また、APAP は、病状が悪化せずに自然によくなることも珍しくありません。そのため、病気が軽い場合には、痰切りや咳止めなど

状に応じた治療を行いながら、注意深く経過を観察します。

これに対して、息切れや咳などの症状が強くなるのは、肺のなかにサーファクタント物質がたくさん貯まっている証拠です。身体の中の酸素不足が続くと内臓に負担がかかり、ひいては命にかかわってくることもあります。そうならないように、自宅でも酸素を吸えるような在宅酸素療法(home oxygen therapy ; HOT)の導入を考えます。また、感染症をきっかけとして呼吸状態が悪化することもあるため、手洗い・うがいなどを行うことが大切です。そのほかにも、インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの接種、禁煙なども治療の重要な一環です。

酸素を吸っても十分な酸素濃度が保てないときには、肺のなかに貯まっているサーファクタントを取り除く治療が必要になってきます。入院し全身麻酔をかけて、おおよそ1週間間隔で片方ずつ肺を洗う全肺洗浄(法)(whole lung lavage ; WLL)という治療が行われます。

## 普段の生活で気をつけることはありますか

PAPでは、健康な人と比べるとさまざまな病原体による感染症になりやすい傾向があります。こうした感染症を予防するため、外出後の手洗い、うがい、マスクの着用などが勧められます。また、家庭菜園などでの土いじりも感染症を引き起こす可能性がありますから、控えたほうがよいかもしれません。

またPAPでは、身体の中の酸素濃度が低い割に息切れの自覚が乏しい方がときどきみられます。そういう

人は、自分で思っている以上に酸素濃度が低いことがあります。その場合、普段の生活でどのくらい酸素濃度が下がるかを把握し、日常生活において酸素不足にならないような工夫や注意が必要です。また、主治医から勧められた場合はHOTをはじめてみましょう。

多くのPAPの方が、発病前と同じ仕事を続けています。ただし、粉塵に曝露されるような作業に従事している場合は、配置転換を考えてもらう必要があります。ときには、粉塵曝露がPAP発症の引き金になることがあります。運動は、筋力維持のためにも可能な範囲で行いましょう。でも、仕事も運動も身体の酸素濃度が低下しないよう十分に注意して下さい。

## 医療費助成の制度はありますか

PAPには医療費助成の制度がありますが、助成を受けるためにはいくつか条件があります。まず、APAPまたはCPAP/HPAPの診断が間違いないことが条件です。BALまたは肺生検で肺のなかに多くのサーファクタント由来物質が蓄積していること、加えてAPAPでは抗GM-CSF抗体が陽性であることが必要です。一方、CPAP/HPAPでは、遺伝子異常の特定や先天性が疑われる病歴があれば大丈夫です。

ただ、APAPまたはCPAP/HPAPであれば全員が助成を受けられるわけではありません。PAPは、症状および安静時の酸素濃度によって5段階の重症度に分類されます。医療費助成は、重症度3以上の方が対象になります。なお、SPAPの患者さんは、残念ながらPAPの医療費助成の対象となりません。

## 今後の課題

2012年に発行された『PAPの診断、治療、管理の指針』から10年が経過し、さまざまな研究成果が発表され、最近、ランダム化比較試験の論文がNew England Journal Medicineに2件発表され、ガイドラインを発行することとなった。今後の課題として重要と思われる点をまとめる。

- ・特定疾患の認定基準は、抗GM-CSF抗体の測定が一部の研究室に限られ、一般的でなかった時代に作成されたため、歴史的病名である「特発性PAP」の病名を残した。抗GM-CSF抗体の測定は最近、コマーシャルベースで外注検査が可能となった。しかし、現段階(2022年6月)で保険適用はない。ガイドライン作成委員会では、抗GM-CSF抗体の測定が可能となったこと、国際的に「特発性PAP」は用いられていないことから、「特発性PAP」は採用しなかったが、その経緯を付記した。今後、抗GM-CSF抗体測定の保険適用が急がれるとともに、認定基準のアップデートが急務である。
- ・現在の外注検査では、健常者と自己免疫性肺胞蛋白症(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP)で求められた抗GM-CSF抗体の基準値は、1.7 U/mL未満(参考値)と記載されている。基準値を超える患者はAPAP患者以外でも数%報告されていることから、抗GM-CSF抗体値の解釈時には測定方法と基準値を考慮し、特に非典型的である場合は、APAPの診断は慎重に行うことが必要である。今後、大規模なコホートでの基準値の検証とともに、基準値以上でありながらAPAPと診断できない症例についての検討も必要であろう。
- ・本ガイドラインの診断アルゴリズムでは、肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis; PAP)の細胞病理診断(気管支鏡検査)後に抗GM-CSF測定を行うこととした。本検査法が保険収載され、測定が安価で容易になれば、測定のタイミングの見直しの検討も必要かもしれない。
- ・続発性肺胞蛋白症(secondary pulmonary alveolar proteinosis; SPAP)では、原疾患の肺病変や合併症のため高分解能CT(high-resolution computed tomography; HRCT)像は非典型的で病理検査も困難であり、診断は必ずしも容易ではない。SPAPのさらなる症例集積と検討が必要である。
- ・先天性肺胞蛋白症/遺伝性肺胞蛋白症(congenital pulmonary alveolar proteinosis/hereditary pulmonary alveolar proteinosis; CPAP/HPAP)の診断では、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF)シグナルの確認、各種遺伝子検査が必須である。遺伝子異常が同定されればHPAPと呼ぶ。なお、これまで先天性PAP(遺伝性PAPを含む)と記載することが多かった、一般的に遺伝性遺伝子が同定されたものをHPAPと呼ぶ。ガイドライン作成委員会では、あわせて「先天性PAPあるいは遺伝性PAP」として「CPAP/HPAP」と記載することとした。この鑑別に必要な検査や手順は、現時点でも研究レベルであり、標準化されていない。これら特殊検査の標準化、保険適用が望まれる。
- ・PAPの診断は経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy; TBLB)で十分診断可能との報告もあり、ほかの方法で診断できない場合、肺線維症など合併例などでは外科的肺生検(surgical lung biopsy; SLB)が提案された。経気管支クライオ肺生検(transbronchial lung cryobiopsy; TBLC)はガイドラインでは行わないことを提案したが、今後安全性を含めて症例集積と検討が必要である。
- ・これまでAPAPの治療は、全肺洗浄(法)(whole lung lavage; WLL)が治療のゴールドスタンダードであった。遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(recombinant human GM-CSF; rh GM-CSF)による吸入療法は新たな治療選択となる。今後、適切な用量、期間、投与方法、WLLのタイミングなどの検討が必要であろう。
- ・SPAP、CPAP/HPAPの予後は不良であり、有効で安全な標準的治療法の開発が必要である。
- ・肺線維症の合併、繰り返す感染症の合併はPAPの難治化要因であるが、その有効な対策と治療法の開発が必要である。
- ・APAP、SPAP、CPAP/HPAPともに病因、病態が明らかにされつつあるが、さらに最新の技術による遺伝子、分子病態の解明とそれに基づく、より特異的でかつ安全な治療法の開発が期待される。

## ■付録 システマティックレビューのまとめ

本ガイドラインを作成するにあたり、文献検索はPubMed、Cochrane Library、Medical Onlineを用いた。文献検索の対象期間は、1958年にRosenらによつてはじめて報告された疾患<sup>1)</sup>であることより、1958年から2021年1月までの期間と設定した。また、上記期間に肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis：PAP)に対するランダム化比較試験(randomized controlled trial：RCT)の報告は、Tazawaら<sup>2)</sup>とTrapnellら<sup>3)</sup>による報告のみである。両報告では、肺胞気動脈血酸素分圧較差(alveolar-arterial oxygen pressure difference：AaDO<sub>2</sub>)および%肺拡散能(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide % predicted；% DLCO)について評価しているが、薬剤および投与方法、組入れ基準が異なることに留意すべきである(表)。本邦において、APAPは2008年の報告で100万人あたり6.2人、2019年のポアソン分布による推定では26.6人と低い有病率<sup>4,5)</sup>で、患者数が少ない稀少疾患である。ゆえに、RCT以外の報告も限定的で、本ガイドラインで用いた文献はエビデンスのカテゴリーとしては全体的に低くなる。本ガイドラインでは上記RCT<sup>2,3)</sup>、そのほかの比較対照群のある臨床試験、比較対照群のある観察研究、比較対照群をもたないケースシリーズなどを採用し、動物実験に関する報告は除外した。一方で、対象疾患の稀少性を考慮し、記述研究および患者データに基づかない専門科個人の意見(専門家委員会報告など)を一部で採用した。

各CQに対する文献検索作業は2名の担当者で行った。しかし、文献検索に至る過程、作業などはほかの委員が確認することで、本ガイドラインの文献に対する客観性の担保に努めた。以下に、CQごとの検索方法と論文数を記載する。

表 PAP に対する GM-CSF 治療の効果の RCT

AaDO <sub>2</sub>	Value at Week 24		Change from Baseline		Estimated Difference Difference, GM-CSF vs. Placebo
	GM-CSF n=79	Placebo n=77	GM-CSF n=79	Placebo n=77	
Trapnell, et al 2020	26.4±13.7	31.6±12.7	-11.9±14.9	-7.0±11.4	-6.2 (-11.7 to -0.8)
Tazawa, et al 2019	33.0±12.9	35.5±14.1	-4.50±9.03	0.17±10.50	-5.7 (-10.5 to -1.4)

-15 -10 -5 0 5  
Estimated Difference (mmHg)

%DLCO	Value at Week 24		Change from Baseline		Estimated Difference Difference, GM-CSF vs. Placebo
	GM-CSF n=79	Placebo n=77	GM-CSF n=79	Placebo n=77	
Trapnell, et al 2020	63.3±22.5	53.6±15.5	11.5±17.4	4.0±11.0	7.8 (2.3 to 13.3)
Tazawa, et al 2019	68.75±21.56	64.53±22.34	4.70±15.57	0.37±14.46	6.87 (0.62 to 13.05)

-5 0 5 10 15  
Estimated Difference (%)

CQ1 肺胞蛋白症(PAP)の鑑別診断と病状評価のために血清マーカー(KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA のいずれか)を測定すべきですか？

検索式		件数		
KL-6 は PAP の診断に測定すべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Diagnosis	1,301	7	36
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND KL-6	29	2	19
4	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND KL-6 AND Diagnosis	26	1	2
5	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Serum AND Biomarker	59	0	0
Total (#2 OR #3 OR #4 OR #5) = 11				
SP-D は PAP の診断に測定すべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Diagnosis	1,301	7	36
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND SP-D	59	2	9
4	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND SP-D AND Diagnosis	29	1	0
5	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Serum AND Biomarker	59	0	0
Total (#3 OR #4) = 11				
SP-A は PAP の診断に測定すべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Diagnosis	1,301	7	36
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND SP-A	95	3	21
4	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND SP-A AND Diagnosis	33	1	1
5	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Serum AND Biomarker	59	0	0
Total (#2 OR #3 OR #4 OR #5) = 11				
CEA は PAP の診断に測定すべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Diagnosis	1,301	7	36
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND CEA	22	4	7
4	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND CEA AND Diagnosis	17	1	2
5	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Serum AND Biomarker	59	0	0
Total (#2 OR #3 OR #4 OR #5) = 11				
CYFRA は PAP の診断に測定すべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND CYFRA	6	3	36
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND CYFRA AND Diagnosis	4	1	0
4	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Serum AND Biomarker	59	0	0
Total (#3 OR #4) = 4				

CQ2 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) の診断のために抗 GM-CSF 抗体を測定すべきですか？

検索式		件数		
APAP の診断のために抗 GM-CSF 抗体を測定すべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Autoantibody AND Diagnosis	63,511	2	192
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Diagnosis	1,332	9	36
4	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND anti-GM-CSF autoantibody AND Diagnosis	36	2	0
Total (#1 OR #2 OR #3 OR #4) = 12				

CQ3 肺胞蛋白症 (PAP) の診断に高分解能 CT (HRCT) 検査を行うべきですか？

検索式		件数		
PAP の診断に HRCT 検査を行うべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND CT	141	10	57
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND CT AND Diagnosis	128	4	11
4	Diffuse lung diseases AND CT AND accuracy	80	7	2
5	専門委員会や専門科個人の意見	2		
Total (#3 OR #4 OR #5) = 14				

CQ4 肺胞蛋白症 (PAP) の診断に気管支肺胞洗浄 (BAL) を行うべきですか？

検索式		件数		
PAP の診断に BAL を行うべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Diagnosis	1,301	7	36
3	Pulmonary alveolar proteinosis AND Bronchoalveolar	614	6	50
4	Bronchoalveolar lavage AND Guideline AND Interstitial lung disease	26	0	0
5	専門委員会や専門科個人の意見	1		
Total (#2 OR #3 OR #4 OR #5) = 14				

CQ5 肺胞蛋白症(PAP)の診断に生検鉗子による経気管支肺生検(TBLB)を行うべきですか？

検索式		件数		
PAPの診断に生検鉗子によるTBLBを行うべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Diagnosis	74	7	36
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Transbronchial lung biopsy	73	1	25
4	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Transbronchial lung biopsy AND Diagnosis	68	0	13
5	専門委員会や専門科個人の意見	2		
6	検索作業後に追加した文献	1	0	0
Total (#1 OR #4 OR #5 OR #6) = 9				

CQ6 肺胞蛋白症(PAP)の診断に経気管支クライオ肺生検(TBLC)を行うべきですか？

検索式		件数		
PAPの診断にTBLCを行うべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Lung biopsy AND Interstitial lung disease	17,618	146	166
3	Transbronchial lung cryobiopsy	244	34	15
4	Transbronchial lung cryobiopsy AND Interstitial lung disease	3	0	0
5	専門委員会や専門科個人の意見	3		
Total (#1 OR #2 OR #4 OR #5) = 24				

CQ7 肺胞蛋白症(PAP)をほかの方法で診断できない場合に外科的肺生検(SLB)を行うべきですか？

検索式		件数		
PAPをほかの方法で診断できない場合診断にSLBを行うべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Diagnosis	1,332	9	36
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Diagnosis AND Transbronchial lung biopsy	75	0	13
4	専門委員会や専門科個人の意見	7		
Total (#1 OR #2 OR #4) = 17				

CQ8 自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)、続発性肺胞蛋白症(SPAP)でもない肺胞蛋白症(PAP)に対して遺伝子解析を行うべきですか？

検索式		件数		
APAP、SPAP でもない PAP に対して遺伝子解析を行うべきですか？ (成人患者)		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Diagnosis	1,332	9	36
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Diagnosis AND Mutation	94	1	2
Total (#2 OR #3) = 12				
APAP、SPAP でもない PAP に対して遺伝子解析を行うべきですか？ (小児患者)		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Surfactant	17,245	37	534
3	Pulmonary Surfactant AND Mutation	754	3	9
4	Infant lung disease AND Mutation	2,296	15	3
Total (#1 OR #2 OR #3 OR #4) = 29				

CQ9 肺胞蛋白症(PAP)の治療のために全肺洗浄(法)(WLL)を行うべきですか？

検索式		件数		
PAP の治療のために WLL を行うべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Treatment	1,044	24	32
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Treatment AND Whole lung lavage	265	12	8
4	専門委員会や専門科個人の意見	1		
Total (#2 OR #3 OR #4) = 11				

CQ10 自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の治療として遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(rh GM-CSF)治療は選択肢となりますか？

検索式		件数		
APAP の治療として rh GM-CSF 治療は選択肢となりますか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Treatment	1,044	24	32
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Treatment AND GM-CSF	287	18	9
Total (#3) = 9				

CQ11 骨髄異形成症候群(MDS)に合併する肺胞蛋白症(PAP)治療のため同種造血幹細胞移植を行うべきですか？

検索式		件数		
MDS に合併する PAP 治療のために同種造血幹細胞移植を行うべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary alveolar proteinosis AND Myelodysplastic syndromes	35	0	1
3	専門委員会や専門科個人の意見	1		
Total (#1 OR #2 OR #3) = 9				

CQ12 肺胞蛋白症(PAP)にステロイドを使用すべきですか？

検索式		件数		
PAP にステロイドを使用すべきですか？		PubMed	Cochrane Library	Medical Online
1	Pulmonary Alveolar Proteinosis	2,159	41	1,028
2	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Treatment	1,000	18	10
3	Pulmonary Alveolar Proteinosis AND Treatment AND Steroid	47	0	0
Total (#2 OR #3) = 7				

References

- 1) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958 ; 258 : 1123-42.
- 2) Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 : 923-32.
- 3) Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al ; IMPALA Trial Investigators. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 : 1635-44.
- 4) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al ; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. 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) Kitamura N, Ohkouchi S, Tazawa R, et al. Incidence of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis estimated using Poisson distribution. *ERJ Open Res.* 2019 ; 5 : 00190-2018.

# 索引

## 欧文

### A

ABCA3	21, 39, 133, 134
ABCA3 欠損症	39
ABCA3 異常症	135
ABL チロシンキナーゼインヒビター	131
acute silicosis (急性珪肺症)	115
AIDS (後天性免疫不全症候群)	115
AIHA (自己免疫性溶血性貧血)	109
ALL (急性リンパ球性白血病)	28
AML (急性骨髄性白血病)	129
APAP (自己免疫性肺胞蛋白症)	7, 20, 26, 30, 37
ARDS (急性呼吸窮 [促] 迫症候群)	9, 57
Asian PAP	149
aspergilloma	112
<i>Aspergillus fumigatus</i>	111

### B

BAL (気管支肺胞洗浄)	11, 64, 157
BALF (気管支肺胞洗浄液)	11, 13, 15, 41, 71
bcr/abl 変異	129
BD (ベーチェット病)	115, 127
busulfan	115

### C

CAT (COPD アセスメントテスト)スコア	27
CD116	39
CD131	39
CEA	4, 43, 48, 156
ChILD (小児間質性肺疾患)	21
clinicoradiographic discrepancy	56
CML (慢性骨髄性白血病)	28, 74, 129
Cochrane Library	155
COI (利益相反)	xiii
COVID-19	9, 12, 57
COVID-19 肺炎	60
CPAP (先天性肺胞蛋白症)	37
CPAP/HPAP (先天性肺胞蛋白症/遺伝性肺胞蛋白症)	20, 22, 30, 37
CQ (クリニカルクエスション)	xi, 2, 155
crazy-paving pattern	9, 11, 41, 57, 59
CSF2RA	21, 133, 134, 140

CSF2RA 遺伝子変異	20, 39, 69, 135, 140
CSF2RB	21, 133, 134, 137, 140
CSF2RB 遺伝子変異	20, 135, 137
CYFRA	4, 43, 48, 156
C 型肝炎	94

### D

degassing (無気肺化)	77
DIP (剥離性間質性肺炎)	134
DLT (カーレンスダブルルーメンチューブ)	77
DSS (疾患重症度スコア)	44

### E

ELISA (酵素結合免疫吸着測定法)	51
end-tidal PCO <sub>2</sub> (PETCO <sub>2</sub> )	79
Euro PAP	149

### F

FARSB	21, 135
FEV <sub>1</sub> /FVC (1 秒率)	54
foamy macrophage (泡沫状マクロファージ)	11, 35, 41, 66, 129

### G

GATA2	21, 135
GATA2 遺伝子異常	132
GATA2 の遺伝子異常症	115
GGO (すりガラス様陰影)	9, 41, 57, 59
GM-CSF (顆粒球マクロファージ刺激因子) 遺伝子欠損マウス	149
GM-CSF (顆粒球マクロファージ刺激因子) 受容体 $\alpha$ 鎖異常	135
GM-CSF (顆粒球マクロファージ刺激因子) 受容体 $\alpha$ 鎖遺伝子	20
GM-CSF (顆粒球マクロファージ刺激因子) 受容体 $\beta$ 鎖異常	75, 135
GM-CSF (顆粒球マクロファージ刺激因子) 吸入療法	102
GM-CSF (顆粒球マクロファージ刺激因子) 治療	155
GM-CSF/IL-3/IL-5 受容体共通 $\beta$ サブユニット	39
GVHD (移植片対宿主病)	29

## H

HILD (遺伝性間質性肺疾患)	22
HOT (在宅酸素療法)	87
HP (過敏性肺〔臓〕炎)	7, 57, 94
HPAP (遺伝性肺胞蛋白症)	37
HRCT (高分解能 CT)	9, 41, 58, 59, 61, 71, 157

## I

IMPALA 試験	26, 27, 82, 149
IPAP (特発性 PAP)	37, 42
ITP (特発性血小板減少性紫斑病)	109

## K

KL-6	4, 43, 48, 156
------	----------------

## L

LBC (液状化検体細胞診)法	65
LDH	48
lipid clefts	76

## M

MARS	21, 135
MCID (臨床的に意味のある変化)	44
MDS (骨髓異形成症候群)	28, 68, 74, 115, 129, 132
MDS-RA	126
MDS-RAEB	126
MDS-SPAP (骨髓異形成症候群に合併する続発性肺胞蛋白症)	28, 58
Medical Online	155
methionyl-tRNA synthetase	21, 135
milky	65
MPA (顕微鏡的多発血管炎)	105, 106
MPO-ANCA (抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体)	105
MUC1 遺伝子多型	5

## N

NKX2.1	21, 39, 135
NSIP (非特異性間質性肺炎)	57, 60, 134

## O

OAS1	21, 135
------	---------

OAS1 遺伝子変異	142
OLB (開胸肺生検)	11
OMIM (online mendelian inheritance in man)	134

## P

PAGE 試験	26, 82, 149
PAP (肺胞蛋白症)	4, 9, 11, 13, 15, 18, 24, 30, 37, 151
PAP 重症度	145
PAP 症候群	37
PAP 勉強会	149, 150
PEEP (呼吸終末陽圧)	77, 79
PETCO <sub>2</sub> (end-tidal PCO <sub>2</sub> )	79
phenylalanine-tRNA synthetase $\beta$ chain	21, 135
PICO 形式	xi
pressure control ventilation	79
PubMed	155

## R

RCT (ランダム化比較試験)	155
rh GM-CSF (遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)吸入	46
rh GM-CSF (遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)吸入治療	82
rh GM-CSF (遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)治療	26, 159
RLDC (Rare Lung Disease Consortium)	149

## S

SFTPB	21, 39, 133
SFTPC	21, 39, 133
SGRQ (St. George's respiratory questionnaire)	27, 83
silicoproteinosis	60
simple aspergilloma	112
simple pulmonary aspergilloma	111
SLB (外科的肺生検)	13, 15, 18, 158
SLBL (気管支鏡下区域洗浄)	24, 77
SMDP1	135
SMDP2	135
SMDP3	135
SMDP4	135
SMDP5	135
SP-A	4, 43, 48, 156
SPAP (続発性肺胞蛋白症)	20, 28, 30, 37, 117
SP-B 異常症	90
SP-B 遺伝子変異	134
SP-B 欠損症	135

SP-C 異常症	90, 135
SP-D	4, 43, 48, 156
STAT5B	21, 133, 135
STAT5 リン酸化	35
subpleural sparing	41, 59
surfactant metabolism dysfunction (サーファクタント代謝異常)	135

## T

TBLB (経気管支肺生検)	11, 13, 15, 71, 158
TBLC (経気管支クライオ肺生検)	13, 15, 158
TTF1	135

## U

UIP (通常型間質性肺炎)	134
UPAP (未分類肺胞蛋白症)	37

## V

VATS (胸腔鏡下肺生検)	11, 18
----------------	--------

## W

WLL (全肺洗浄 [法])	24, 46, 77, 100, 102, 159
----------------	---------------------------

## 和文

### あ

悪性リンパ腫	115
アザシチジン	129
アスペルギルス症	94
アスペルギルス副鼻腔炎	112
アルミニウム	115
アンプロキソール塩酸塩	85, 102

### い

易感染性	30
移植片対宿主病 (GVHD)	29
遺伝子解析	20, 21, 159
遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (rh GM-CSF) 吸入	46
遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (rh GM-CSF) 吸入治療	82
遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	

(rh GM-CSF) 治療	26, 159
遺伝性間質性肺疾患 (HILD)	22
遺伝性肺胞蛋白症 (HPAP)	37
イトラコナゾール	111
イマチニブ	129
医療費助成	153
インフルエンザワクチン	153

## え

エヴァンス症候群	109
疫学	39
液状化検体細胞診 (LBC) 法	65
エビデンスの質	vii, x
エラスチカ・ワンギーソン染色	7

## か

開胸肺生検 (OLB)	11
片肺移植	89
過敏性肺 (臓) 炎 (HP)	7, 57, 94
カボシ肉腫	57
顆粒状無構造物質	11
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 遺伝子欠損マウス	149
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 受容体 $\alpha$ 鎖異常	135
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 受容体 $\alpha$ 鎖遺伝子	20
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 受容体 $\beta$ 鎖異常	75, 135
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 吸入療法	102
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 治療	155
カーレンスダブルルーメンチューブ (DLT)	77
患者会	148
患者、家族用説明文書	151
感染症	94
管理区分重症度	145
管理重症度分類	44

## き

気管支鏡	11
気管支鏡下区域洗浄 (SLBL)	24, 77
気管支肺胞洗浄 (BAL)	11, 64, 157
気管支肺胞洗浄液 (BALF)	11, 13, 15, 41, 71
気管チューブ	78
気管チューブカフ圧	78

器質化肺炎	57
ギムザ染色	12, 41
吸引性肺炎	57
急性間質性肺炎(急性 IP)	57
急性珪肺症(acute silicosis)	115
急性呼吸窮(促)迫症候群(ARDS)	9, 57
急性骨髄性白血病(AML)	129
急性リンパ球性白血病(ALL)	28
胸腔鏡下肺生検(VATS)	11, 18
胸部 X 線	9
胸部 X 線写真	62
禁煙	153
菌状息肉症	57
筋力トレーニング	87

## く

区域洗浄	46
グラム染色	71
クリニカルクエスション(CQ)	xi, 2
グロコット染色	71
クロロキン製剤	135

## け

経過観察	46
経気管支クライオ肺生検(TBLC)	13, 15, 158
経気管支肺生検(TBLB)	11, 13, 15, 71, 158
外科的肺生検(SLB)	13, 15, 18, 158
結核	94
血漿交換	96
血清 GM-CSF	20
血清マーカー	4, 24
牽引性気管支拡張像	59
顕微鏡的多発血管炎(MPA)	105, 106

## こ

抗 GM-CSF 抗体	7, 35, 37, 42, 51, 157
高額療養費制度	146
膠原病	7
膠原病肺	94
抗酸菌感染症	115
好酸性の顆粒状無構造物質	129
厚生労働省指定難病	145
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業	149
酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)	51
抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体(MPO-ANCA)	105

後天性免疫不全症候群(AIDS)	115
高分解能 CT(HRCT)	9, 41, 58, 59, 61, 71, 157
呼気終末陽圧(PEEP)	77, 79
呼吸管理	87
呼吸機能障害	146
呼吸細気管支	34
呼吸リハビリテーション	87
国際サーベイランス	78
骨髄異形成症候群(MDS)	28, 68, 74, 115, 129, 132
骨髄異形成症候群に合併する続発性肺胞蛋白症(MDS-SPAP)	28, 58
骨髄移植	90, 126
米のとぎ汁様	65
コンソリデーション	9, 59

## さ

在宅酸素療法(HOT)	87
サーファクタント	34, 133, 151
サーファクタント異常	61
サーファクタント異常症	57
サーファクタント代謝	94
サーファクタント代謝異常(surfactant metabolism dysfunction)	135
細顆粒状物質	41, 72, 76
細気管支肺胞上皮癌	57, 60
サルグラモスチム	26, 46, 82, 102, 149
サルコイドーシス	7, 57, 94
酸素投与	46

## し

ジェットネブライザー	82
試験的治療	46
自己炎症性免疫不全症	21
自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)	7, 20, 26, 30, 37
自己免疫性溶血性貧血(AIHA)	109
システマティックレビュー	xii, 155
自然寛解	44, 46
自然軽快	44, 46, 98
疾患重症度スコア(DSS)	44
指定医	148
指定難病	37
重症筋無力症	7
重症度分類	44
重症複合型免疫不全	115
修正 MRC グレード分類	146
小児間質性肺疾患(ChILD)	21
小児 PAP	21

小児慢性特定疾患	145
小児慢性特定疾病	37
小児慢性特定疾病情報センター	145
上皮被覆液	11
小葉間隔壁	58
小葉間隔壁肥厚像	57, 59
小葉中心性粒状影	61
小葉内網状影	57, 59
人工換気	46
新生児	113
身体障害者障害程度等級表	146
身体障害者福祉法施行規則	146
診断アルゴリズム	41
診断基準	41
塵肺	7
診療ガイドライン	viii

## す

推奨の強さ	viii, ix
ステートメント	viii, ix, 2
ステロイド	30, 128, 131, 160
ステロイド剤	135
すりガラス様陰影 (GGO)	9, 41, 57, 59

## せ

成人 PAP	20
生体肺移植	89
成長ホルモン	135
セルブロック	18, 64
洗浄療法	46, 77
染色体異常	115
全身麻酔	79
先天性肺胞蛋白症 (CPAP)	37
先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症 (CPAP/HPAP)	20, 22, 30, 37
全肺洗浄 (法) (WLL)	24, 46, 77, 100, 102, 159

## そ

造血幹細胞移植	118
側臥位	78
続発性肺胞蛋白症 (SPAP)	20, 28, 30, 37, 117

## た

対症療法	46
対標準肺活量 (% VC)	54

体部白癬	94
多発性骨髄腫	115
多発ノカルジア脳膿瘍	108

## ち

チール・ネルゼン染色	71
チェブラーミエリン	34
地図状分布	41, 57, 59
チタン	115
腸管型 BD	128
長期酸素療法	46

## つ

通常型間質性肺炎 (UIP)	134
----------------	-----

## て

低ガンマグロブリン血症	21, 135
ディフ・クイック染色	12
転写因子 PU.1	94

## と

同種骨髄移植	126
同種造血幹細胞移植	28, 46, 160
投票	xii
特発性 PAP (IPAP)	37, 42
特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)	109
特発性肺胞出血	59
トリソミー 8	28, 115
トレンデレンブルグ体位	79

## な

難病情報センター	145
難病対策事業	149
難病認定基準	44

## に

日常管理	85
日本 PAP 患者会	150
日本肺胞蛋白症患者会	149
ニューモシスチス・イロベチイ	71
ニューモシスチス肺炎	57, 115, 127
妊婦	113

## ね

ネブライザー ..... 82

## の

脳死肺移植 ..... 89

嚢胞 ..... 59

ノカルジア ..... 94

ノカルジア感染 ..... 94

ノカルジア症 ..... 108

## は

パーカッション ..... 79

肺移植 ..... 89

肺炎 ..... 94

肺炎球菌ワクチン ..... 153

敗血症性ショック ..... 128

肺サーファクタント関連遺伝子変異 ..... 133

肺硝子膜症 ..... 57

肺静脈閉塞症 ..... 57

肺水腫 ..... 57

肺線維症 ..... 15, 105, 106

ハイドロキシウレア ..... 129

肺ノカルジア症 ..... 108, 109

肺胞 ..... 34

肺胞出血 ..... 57, 129

肺胞蛋白症 (PAP) ..... 4, 9, 11, 13, 15, 18, 24, 30, 37, 151

肺胞微石症 ..... 57

肺胞マクロファージ ..... 35

肺胞マクロファージ移植 ..... 90

白濁 ..... 11

剥離性間質性肺炎 (DIP) ..... 134

パス染色 ..... 12, 41

パス陽性物質 ..... 58

白血病 ..... 115, 129, 132

発症率 ..... 39

パパニコロー染色 ..... 12, 41

## ひ

非結核性抗酸菌症 ..... 94, 105

非特異性間質性肺炎 (NSIP) ..... 57, 60, 134

日和見感染症 ..... 109

## ふ

ファンコニ貧血 ..... 115

## へ

ベーチェット病 (BD) ..... 115, 127

ヘマトキシリン・エオジン染色 ..... 71

ヘマトキシリン・エオジン染色所見 ..... 71

## ほ

放射線肺炎 ..... 57

蜂巢肺 ..... 59

泡沫細胞 ..... 75, 76

泡沫状マクロファージ (foamy macrophage)  
..... 11, 35, 41, 66, 129

保険適用 ..... vii

## ま

膜型ネブライザー ..... 82

マクロファージ ..... 66

マクロライド系抗菌薬 ..... 135

慢性好酸球性肺炎 ..... 57

慢性骨髄性白血病 (CML) ..... 28, 74, 129

## み

未分類肺胞蛋白症 (UPAP) ..... 37

## む

無気肺化 (degassing) ..... 77

## も

モルグラモスチム ..... 26, 46, 82, 102, 149

## や

薬剤性肺炎 ..... 57, 59

## ら

ライトグリーン ..... 41

ラメラ体 ..... 34

ランダム化比較試験 (RCT) ..... 155

## り

利益相反 (COI) ..... xiii

リコンビナント GM-CSF ..... 102

リツキシマブ	85, 96
罹病率	39
リポイド肺炎	57
両肺移植	89
緑膿菌肺炎	129
臨床的に意味のある変化 (MCID)	44
リンパ球	66

## れ

レプトスピラ症	57
レユニオン島	21

## 数字・記号

II型上皮	35
1秒率 (FEV <sub>1</sub> /FVC)	54
2-prime, 5-prime oligoadenylate synthetases	21, 135
% DLCO (%肺拡散能)	54
% FVC (%努力肺活量)	54
% VC (対標準肺活量)	54

## 肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022

---

2022年6月15日 第1版発行

編集 日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022 作成委員会

発行者 日本呼吸器学会（代表） 平井 豊博

発行所 一般社団法人 日本呼吸器学会

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目28番8号 日内会館7階

TEL：03-5805-3553（代） FAX：03-5805-3554

✉info@jrs.or.jp URL：https://www.jrs.or.jp/

制作 株式会社メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル

TEL：03-3835-3041（代） FAX：03-3835-3063

---

●本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込み、および送信（送信可能化権を含む）・上映・譲渡に関する許諾権は一般社団法人日本呼吸器学会が保有しています。

---



# 肺胞蛋白症 診療ガイドライン

The JRS Clinical Practice Guideline for Pulmonary Alveolar Proteinosis

# 2022

