

肺胞蛋白症の病態と治療

渡辺 雅人 中田 光

要 旨

肺胞蛋白症 (Pulmonary alveolar proteinosis, PAP) は肺胞および呼吸細気管支内にサーファクタント (Surfactant, SF) が貯留する希な肺疾患である。臨床的には先天性、二次性、特発性に分類される。二次性は血液疾患や感染症に続発し、特発性は抗GM-CSF自己抗体により発症する。GM-CSF欠損マウスの研究により、GM-CSFシグナル異常、肺胞マクロファージの成熟障害、サーファクタントの代謝障害が主要な病態であることがわかった。また、特発性で出現する自己抗体は、GM-CSFを強力に中和しPAPを発症する。これらの研究より、肺におけるGM-CSFの重要な役割が明らかになった。治療として全肺洗浄が有効であるが、近年はGM-CSF療法が良好な成績をあげている。本稿では、肺内におけるGM-CSFの役割とPAPの病態、最近の治療法について概説する。〔日内会誌 94:763~768, 2005〕

Key words: 肺胞蛋白症, GM-CSF, 抗GM-CSF自己抗体, GM-CSF吸入療法

はじめに

肺胞蛋白症 (Pulmonary alveolar proteinosis, PAP) は肺胞および呼吸細気管支内にサーファクタント (Surfactant, SF) が貯留する希な肺疾患である。1958年にRosen¹⁾らがはじめて報告して以後、約40年間その病態は不明であった。1994年にDranoffらがGranulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) 欠損マウスでPAPを発症すると報告²⁾し、PAPとGM-CSFの関係がはじめて明らかになった。また、PAPの原因は多彩で、小児に発症する先天性、血液疾患や感染症などに続いて発症する二次性、GM-CSFに対する自己抗体によって起こる特発性がある。近年、肺移植後に合併するPAPの報告も散見される。治療法として、全肺洗浄の有効性は確立しているが、近年はGM-CSF療法が試みられ、

良好な成績を得ている。本稿では、PAPの病態および治療法を中心に概説する。

1. 肺胞蛋白症の病態

PAPは病因に基づいて先天性、二次性、特発性に分類される。病因によって多少の差異はあるが、①GM-CSFシグナル異常、②肺胞マクロファージの成熟障害、③サーファクタントの代謝障害が、PAPの主要な病態といえる。ここでは、PAPの臨床的な分類と、個々の病因から発症に到るメカニズムについて述べる。

1) 肺胞蛋白症の分類

先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP, cPAP) の原因としてSurfactant Protein-B (SP-B) 欠損症、GM-CSF受容体β鎖の異常、SP-CのN末端のプロセッシング異常、未熟なSP-Bの蓄積などが報告されている。SP-B欠損症では、SP-B cDNAのcodon121のframe shift mutation, Arg 236 Cys, SP-B mRNAレベルの異常などが報告されている。β鎖の異常は、β鎖のDNA配列のうちcodon 602

わたなべ まさと, なかた こう: 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

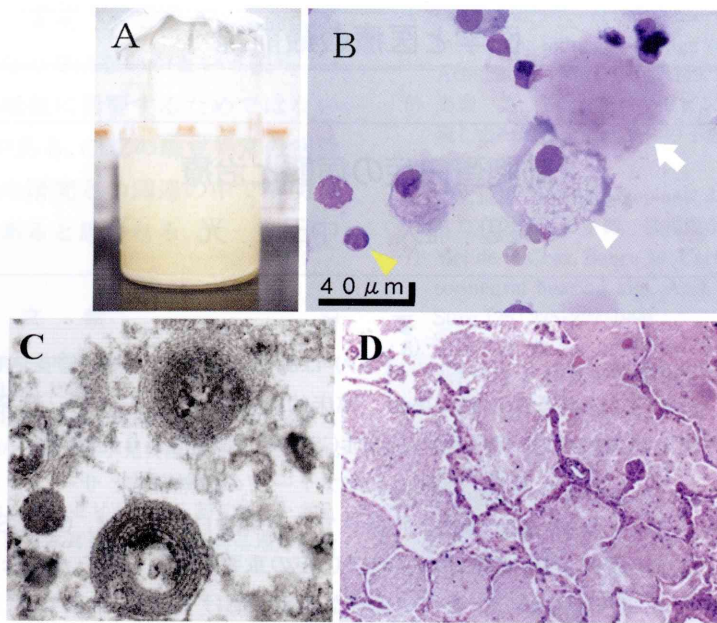


図 1. 肺胞蛋白症患者のBALFおよび病理所見

A: BALF外観. 乳白色に混濁している. B: BALFのサイトスピン標本. 大型で核の偏在した泡沫状マクロファージ (Ghost like cell) (白矢頭), 小型マクロファージ (黄色矢頭), 好酸性の無構造物質 (白矢印) を認める. ($\times 1,000$, Diff-Quik染色) C: SFの電子顕微鏡所見. 無構造物質と膜が融合した構造のlamellar bodyを認める. D: TBLB標本. 肺構造は正常に保たれているが, 肺胞壁はリンパ球浸潤のために軽度肥厚している. 肺胞腔内にHE染色で好酸性に染まるSFが充満し, AMがSFに埋もれている. ($\times 400$, HE染色)

がCCTからACTへpoint mutationし, 蛋白の立体構造が変化して受容体機能が低下すると考えられている.

二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP, sPAP) の原因として血液疾患, 呼吸器感染症, 粉塵や毒物の吸入などがある. 血液疾患では, 骨髓異型性症候群, 白血病が多く, 悪性リンパ腫, 多発性骨髓腫, Fanconi貧血などもある. 急性骨髓性白血病に伴うPAPでは, 骨髓芽球のGM-CSF受容体 β 鎖や α 鎖の欠損といった, 受容体異常を伴うクローンが増殖して発症するとの報告³⁾がある. 呼吸器感染症では, カリニ肺炎, 肺抗酸菌症, 肺アスペルギルス症, クリプトコッカス症などが多い. 病原体が侵入するとSP-A, SP-Dが結合し, 肺胞マクロファージの貪食を増強する (オプソニン効果). SP-A, SP-Dが過剰に放出されると, PAPを発症すると考えられている. 粉塵吸

入では, 珪酸, アルミニウム, チタンの大量吸入により, 肺胞マクロファージの貪食能が飽和してPAPを発症すると考えられている. 薬剤に関連するPAPとして, busulfanやchlorambucilによるものが報告されている. 最近では, 肺移植後に合併するPAPの報告も散見され, 今後の詳細な検討が期待される.

特発性肺胞蛋白症 (idiopathic PAP, iPAP) は, PAPの約 80% を占める. iPAPでは, 血清およびBALF中にGM-CSFに対する自己抗体が出現する. 自己抗体の結合力は強力で, GM-CSF低親和性受容体の約 1,000 倍, 高親和性受容体の 5~10 倍に相当する. また, iPAP患者の肺内の自己抗体量は, 肺内GM-CSF量の 4,000 倍以上に相当する. 過剰量の自己抗体が, 強力な結合力でGM-CSFを中和するためPAPが発症すると考えられる. また, 自己抗体の出現は疾患特異的であり,

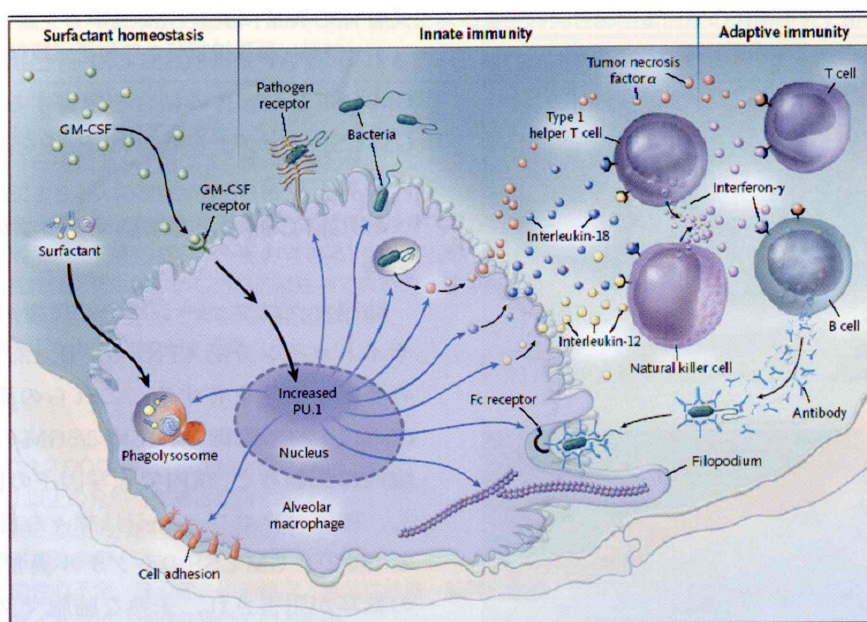


図2. GM-CSFシグナルによる肺胞マクロファージの機能制御

GM-CSFシグナルにより転写因子PU. 1が発現する。肺胞マクロファージはPU. 1の働きにより、細胞接着、SF代謝、病原体認識分子(Toll-like受容体、マンノース受容体など)、Toll-like受容体のシグナル伝達、貪食(細菌、真菌、ウイルス)、細胞内殺菌、サイトカイン分泌(TNF- α 、IL-12、IL-18)、Fc受容体を介した貪食、細胞骨格形成といった多彩な機能を獲得する。(文献10より引用)

血清中の抗GM-CSF抗体価のcut offを3 μ g/mlとすると、感度特異度ともに100%で診断可能である。ただし、自己抗体価は病勢と関連しない。

自己抗体の産生部位はいまだ明確ではないが、iPAPと珪肺を合併した症例でBALF中の細胞よりT細胞のmonoclonal expansionを認めたとの報告⁴⁾もあり、iPAPの自己抗体産生部位を検討する上で重要な知見といえる。

2) 肺胞蛋白症の病理像

PAPの気管支肺胞洗浄液(Bronchoalveolar lavage fluid, BALF)は、濁った乳白色の外観を示す(図1A)。泡沫状のマクロファージや単球様の小型マクロファージとリンパ球の増加を認めるが、炎症性細胞の浸潤はない。SFはHE染色で好酸性・PAS染色陽性の無構造物質として認められる(図1B)。電子顕微鏡では、SF中にla-

mellar bodyや無構造物質(図1C)、tubular myelinを認める。肺胞マクロファージはlamellar bodyやtubular myelinを大量に貪食している。これらの所見はPAPに特徴的であり、肺胞マクロファージが未熟なために、SF処理能が低下していることを反映している。病理学的には、肺胞構造は保たれ、肺胞壁は正常かやや肥厚し内部に好酸性のSFが充填する(図1D)。

3) GM-CSFシグナル異常と肺胞蛋白症

Dranoffらが報告²⁾したGM-CSF欠損マウスでは、血液学的な異常は示さず、肺にのみ症状を来とし、肺症状はヒトのPAPと酷似した。Nishinakamuraらは、GM-CSF受容体 β 鎖欠損マウスでも同様にPAPを発症すると報告⁵⁾した。これらの報告により、GM-CSF欠損マウスは肺胞蛋白症の動物モデルと考えられるようになった。GM-CSFは、骨髄系細胞の増殖、マクロファージ、樹状

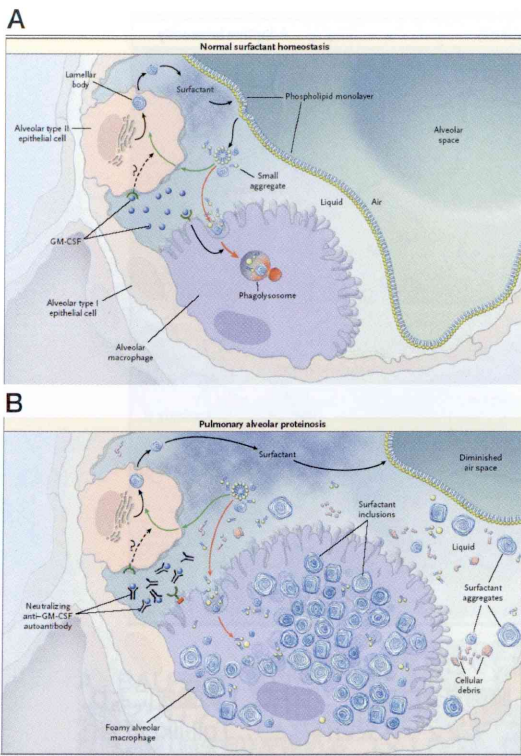


図 3.

A: 正常肺におけるサーファクタント (SF) 代謝
SFはII型肺胞上皮細胞で合成される.SP-B、-Cとリン脂質の複合体はlamellar bodyとして肺胞内に分泌され、肺胞上皮で格子状のtubular myelinとなって界面活性を示す.SFは分解された後、肺胞マクロファージおよびII型肺胞上皮細胞で代謝される。SF代謝には、GM-CSFが重要な役割を果たしている。
B: GM-CSFシグナル異常による肺胞蛋白症の発症
肺胞マクロファージのSF代謝能が低下し、肺胞マクロファージはSFを蓄積して肥大しやがて破裂する。肺胞内には、SFや細胞断片が蓄積する。

(文献 10 より引用)

細胞、NK細胞などの機能を制御するサイトカインである。肺では、主に、II型肺胞上皮細胞、肺胞マクロファージが産生する。他方、GM-CSF受容体は1本の α 鎖と、2本の β 鎖よりなる。GM-CSFは、まず α 鎖(低親和性受容体)と結合し、次に2本の β 鎖が結合して複合体(高親和性受容体)を形成し、 β 鎖チロシン残基のリン酸化を介して細胞内にシグナルを伝達する。一部のcPAPや、血液疾患に関連したsPAPでは、GM-CSF

受容体の異常によりGM-CSFシグナルがブロックされる。iPAPでは抗GM-CSF自己抗体が出現し、GM-CSFと受容体の結合を阻害する。このようなGM-CSFのシグナル異常は、PAPを誘導すると考えられている。

4) GM-CSFによる肺胞マクロファージの機能維持

肺胞マクロファージは、SF代謝、病原体認識、サイトカイン分泌(TNF- α 、IL-12、IL-18)などの多彩な機能を有する。これらの機能は、GM-CSFによって制御されている。GM-CSF刺激が細胞内に伝わると、核内で転写因子のPU.1が発現し、肺胞マクロファージは様々な機能を獲得する(図2)。GM-CSFのシグナル異常では、PU.1の転写が阻害され、未熟な肺胞マクロファージが誘導される。未熟な肺胞マクロファージはSFを十分に代謝できないため、細胞質内にSFが蓄積する。こうして大型の細胞質に小型の核をもつ泡沫状マクロファージが形成される。

5) サーファクタント代謝と肺胞蛋白症

肺胞表面にはSFの薄い膜が存在して界面活性効果を示す。PAPはSFが肺胞内に異常に蓄積することにより発症する。SFは90%のリン脂質と10%のSurfactant Protein (SP)よりなる。リン脂質やSPはII型肺胞上皮細胞で合成・分泌される。SPは親水性のSP-A、SP-D、疎水性のSP-B、SP-Cに分けられる。SP-B、SP-Cはリン脂質とともに集合して、層状の構造をしたlamellar bodyとして分泌される。lamellar bodyは、肺胞上皮で集合して格子状のtubular myelinとなり、肺胞表面を覆ってSFとしての生理活性を示す。SFは化学的・機械的に分解されたあと、70~80%はII型肺胞上皮細胞に取り込まれ、半分はリサイクルされ、半分は分解される。残りの20~30%は、肺胞マクロファージが取り込み分解する(図3A)。肺胞マクロファージのSF代謝能が低いと、肺胞マクロファージは肥大して破裂し、肺胞内には多量のSFや細胞断片が蓄積する(図3B)。ところで、GM-CSF欠損マウスの肺では、SP-

表．平成15年度厚生労働省「GM-CSF吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治療研究」班のGM-CSF吸入療法の選択基準および除外基準（概略）

選択基準

以下の1)～5)の全てを満たす症例

- 1) 年齢16歳以上80歳以下、性別は問わない。
- 2) 文書により本人の同意が得られる。
- 3) 治療前、治療中、治療後に評価のため短期間検査入院が可能。
- 4) 特発性肺胞蛋白症の症例。下記のAあるいはBを満たし、血清自己抗体陽性(3 $\mu\text{g/ml}$ 以上)。
A：経気管支肺生検ないし外科的肺生検で典型的病理像を認める。
B：気管支肺胞洗浄液で典型的所見を認める。
- 5) 安静時PaO₂ 70mmHg未満

除外基準

以下の1)～9)のいずれか1項目を満たす症例

- 1) WBC 12,000/mm³以上の症例
- 2) 38℃以上の発熱を有する症例
- 3) Grade2以上の浮腫を有する症例
- 4) 骨髄系悪性疾患
- 5) うっ血性心不全、狭心症、出血傾向、原発性肺癌、転移性肺癌、気管支喘息などを有し治療効果評価困難な症例
- 6) 他のサイトカイン治療を受けている症例
- 7) 妊娠中または授乳中の女性
- 8) 6カ月以内に肺洗浄をうけた症例
- 9) その他、担当医師が不適当と認めた症例

A, B, CのmRNA発現量は増加していない⁶⁾。したがってSP-A, B, Cの分泌量も増加していない。さらに、GM-CSF欠損マウスの肺ではフォスファチジルコリン（リン脂質の主成分）やSP-A（SPの主成分）のクリアランスが著明に低下している⁷⁾。したがって、GM-CSFシグナル異常に伴うPAPは、SFの産生亢進ではなく代謝障害のために発症すると考えられる。

2. 肺胞蛋白症の治療

PAPの治療法は原因により異なる。cPAPはSF補充療法にも関わらず致死的であるが、一部の症例では肺移植も試みられている。sPAPは原疾患の治療により改善する。血液疾患では適応があれば骨髄移植を行い、感染症は原因となる病原体に対する治療を行う。粉塵吸入では粉塵暴露を回避し、薬剤性では原因薬剤を中止する。呼吸不全の強い症例では、肺洗浄が行われる。

iPAPは自然経過で病勢が変動することを考慮して治療法を検討する。呼吸不全の無い症例では、無治療で経過を観察する。呼吸不全を伴う症例では、肺洗浄またはGM-CSF療法を検討する。本邦におけるGM-CSF吸入療法の適応基準の概略は、動脈血酸素分圧(PaO₂) 70mmHg未満(安静, Room Air)、抗GM-CSF自己抗体陽性が12週間持続する症例としている。この12週間は未治療観察期間として、酸素投与などで経過を観察する。この間にGM-CSF吸入療法の選択基準および除外基準(表)を検討し、吸入療法の適応を決定する。12週の未治療経過観察が不可能な重症例や、除外基準に該当する症例では肺洗浄を検討する。(本稿の記載は平成15年度の厚生労働省研究班の基準であり、今後変更される可能性もある。)また、iPAPは自己免疫疾患であるが、ステロイド剤や免疫抑制剤は無効である。

肺洗浄は、PAPの有効な治療法として確立している⁸⁾。全身麻酔下で行う全肺洗浄が一般的で

あるが、高齢者など全肺洗浄が困難な場合には通常の気管支鏡下で区域洗浄を行う。肺洗浄は侵襲的であり、あくまで対症療法である。少数ながら全肺洗浄にも反応しない症例もある点が問題である。

GM-CSF療法は、1996年にSeymourらが始めて報告⁹⁾した。以後、各国でさまざまな臨床試験が行われ有効性と安全性が示されている。本邦では、GM-CSF吸入療法が試みられている。iPAPは抗GM-CSF自己抗体が原因で発症するため、抗原にあたるGM-CSFを投与するのは一般的には禁忌のように思われる。しかし、GM-CSF吸入療法で使用するGM-CSF量は、肺内に存在する自己抗体量と比べ十分に少量である。また、GM-CSF吸入療法が奏効した症例では、BALF中の自己抗体価は有意に低下している。したがって、吸入療法は補充療法ではなく、他の機序で効果が得られていると考えられる。本邦では、厚生労働省「重症特発性肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入療法」研究班で、平成14年度には、3例のGM-CSF吸入療法を施行し、いずれも劇的な改善を認めた。(2例では在宅酸素療法を離脱することが出来た。) また、平成15年度には12例のGM-CSF吸入療法を施行し、平成16年10月現在も進行中である。GM-CSF吸入療法における、治療効果の予測因子の検討が今後の課題と言える。

おわりに

PAPの病態解析に関連して、肺胞内におけるSPの役割、GM-CSFシグナルによる転写因子PU.1を介した肺胞マクロファージの機能維持などの研究が進んだ。とりわけ、SP-A、SP-Dは肺内の

自然免疫と密接に関連し、肺胞マクロファージは転写因子PU.1を介してIL-12, 18を分泌し、T細胞やB細胞とともに獲得免疫に作用する。このようにPAPの研究は、肺胞マクロファージを中心とした、肺内の免疫調節機構のより詳細な解明に、大きく貢献すると期待される。

文 献

- 1) Rosen SH, et al: Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 258: 1123-1142, 1958.
- 2) Dranoff G, et al: Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 264: 713-716, 1994.
- 3) Dirksen U, et al: Defective expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3/interleukin-5 receptor common beta chain in children with acute myeloid leukemia associated with respiratory failure. *Blood* 92: 1097-1103, 1998.
- 4) Hosokawa T, et al: A case of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis accompanied by T-cell receptor gene rearrangement in bronchoalveolar lavage fluid cells. *Respirology* 9: 286-288, 2004.
- 5) Nishinakamura R, et al: Mice deficient for the IL-3/GM-CSF/IL-5 beta c receptor exhibit lung pathology and impaired immune response, while beta IL3 receptor-deficient mice are normal. *Immunity* 2: 211-222, 1995.
- 6) Reed JA, et al: Distinct changes in pulmonary surfactant homeostasis in common beta-chain- and GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 278: L1164-L1171, 2000.
- 7) Ikegami M, et al: Surfactant metabolism in transgenic mice after granulocyte macrophage-colony stimulating factor ablation. *Am J Physiol* 270: L650-L658, 1996.
- 8) Kavuru MS, et al: Therapeutic whole lung lavage, a stop-gap therapy for alveolar proteinosis. *Chest* 122: 1123-1124, 2002.
- 9) Seymour JF, et al: Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 335: 1924-1925, 1996.
- 10) Trapnell BC, et al: Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 349: 2527-2539, 2003.