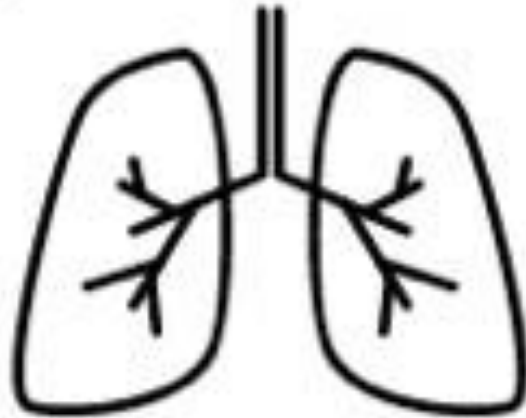


PAGE II - 薬事承認に向けて



# **PAP 祭 2023**

2023年 日本呼吸器学会  
於東京国際フォーラム（有楽町駅前）  
4月28日ホールE（B2F）

**びまん性肺疾患—稀なびまん性肺疾患 1 + 2**

**掲示・閲覧 8:00—10:50**

**発表 10:50—11:50**

## 目次/抄録集

巻頭言 新潟大学医歯学総合病院 中田 光・・・	3
PP34. 気管切開下に全肺洗浄を行った重症難治性自己免疫性肺胞蛋白症の一例 .....	4
PP35. 自己免疫性肺胞蛋白症の家系内発症例.....	6
PP38. 東日本大震災後の自己免疫性肺胞蛋白症患者の臨床経過.....	8
PP39. 骨髄異形成症候群に合併した続発性肺胞蛋白症におけるドライバー遺伝子 .....	10
PP40. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する全身麻酔下片肺全肺洗浄術の実際～多職種連携に向けた、全肺洗浄パスの作成～.....	12
PP41. 自己免疫性肺胞蛋白症再燃難治例に対するGM-CSF長期吸入の経験.	14
PP42. 自己免疫性肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入療法の有効性は喫煙歴の有無に影響される.....	16
PP43. 自己免疫性肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入療法後の2年予後調査	18
PP44. カニクイザルでのrhGM-CSF製剤の反復吸入による抗GM-CSF抗体とBALTの誘導.....	20
PP55. 肺胞蛋白症におけるX線動態画像評価の検討.....	22
PP56. 自己免疫性肺胞蛋白症のBALFは何故白濁しているのか? .....	24
PP57. 肺胞蛋白症における胸部CT画像を用いた肺洗浄の定量的な評価.....	26

P A P 祭2023は、PAGE2試験 参加の関係者から12演題がエントリーされ、2023年4月28日の10時50分から、1時間、ポスター会場4で10題、5で2題の発表が行われました。

どの演題も単にカルテを集めて短時間で仕上げたものでなく、多くの時間を割いた臨床経験と観察、解析の成果であることは、この後に続く抄録集をご覧になって頂ければ、

よくおわかりになると思います。田澤立之先生、引地麻梨先生が座長を務められ、短時間ではありましたが、活発な議論が行われました。

60冊作成した抄録集は、全て配布されました。

私は、3年前に新潟大学を退官し、若い先生方と肺胞蛋白症について議論する機会が少なくなってきましたが、やはり学会の原点は、ポスター発表ですね。久々に若い先生方が真剣に発表されて、直接、議論することができ、大変励まされました。

もうすぐ、ノーベルファーマ社によるsargramostim の薬事承認申請がなされ、全国16施設では、PAGE II 試験が進行中です。来年の今頃は、世界初のGM-C S F 吸入療法が承認になっていることと思います。

その記念にP A P 祭2024を企画します。特殊な症例、難治例に対する治療や経過について、議論するまたとない機会となるでしょう。

来年が待ち遠しいです。皆様、どうぞよろしく願いたします。

中田 光

#### PP34. 気管切開下に全肺洗浄を行った重症難治性自己免疫性肺胞蛋白症の一例

A case of severe refractory autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treated with whole lung lavage under tracheotomy

吉田 知栄子 1、石丸 裕子 1、石村 達弘 2、田嶋 功一朗 2、村本 啓 1、坂田 晋也 1、猿渡 功一 1、冨田 雄介 1、一安 秀範 1、坂上 拓郎 1

熊本大学病院呼吸器内科 1、熊本大学病院麻酔科 2

【背景】肺胞蛋白症の標準治療は全肺洗浄術（whole lung lavage：WLL）であるが、気管切開下に施行した報告はこれまでにない。

【症例】20歳女性。X-1年より自己免疫性肺胞蛋白症に対し、右8回、左5回のWLLで加療した。左5回目のWLL時にdouble lumen tube（DLT）の挿管困難があり、声門下狭窄が示唆された。加えて左5回目のWLL後に細菌性肺炎を合併し人工呼吸器離脱困難となり気管切開術を行った。肺胞蛋白症の病勢が強くWLLが必要と判断し気管切開下に右9回目の洗浄を行った。気管切開下では、DLTの固定および縦隔気腫の予防のため気管切開孔周囲に生食ガーゼを巻き付けフィルムドレープを用いた。また、対側への洗浄液リーク予防のため洗浄側下での体位でWLLを完遂した。人工呼吸器離脱困難な低肺機能症例であったが、洗浄側下の体位でも問題となる低酸素血症なくWLLを完遂しえた。その後も右4回、左4回のWLLを気管切開下に施行したが、通常のWLL手技に新たに加わる有害事象は観察されなかった。

【結語】気管切開下のWLLは経口挿管下のWLLと同様に施行することが可能である。

★吉田 知栄子先生の一言

坂上拓郎先生のご指導のもと、肺胞蛋白症の診療に従事しています。肺胞蛋白症の治療としての全肺洗浄術や GM-CSF 吸入療法を行っており、希少疾患ではありますが、おひとりおひとりが安心して病気と向き合えるよう丁寧な説明や診療を行うことを心がけています。



## PP35. 自己免疫性肺胞蛋白症の家系内発症例

### Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in siblings

島 賢治郎 1、高田 俊範 1、菊地 利明 1、白井 雄也 2、岡田 随象 2、中田 光 3  
新潟大学呼吸器・感染症内科学分野 1、大阪大学遺伝統計学 2、新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター先端医療開拓部門 3

1999 年から2020 年まで1211 例の抗GM-CSF自己抗体陽性の自己免疫性肺胞蛋白症 (aPAP) 例を経験し、1 例も家系内発症例は認めなかったが、2021 年に初めて姉弟例を経験した。

83 歳の姉は、73 歳時に aPAP を発症し、軽度の咳・痰症状を有するが呼吸不全はなく、長期に安定している。70 歳の弟は、68 歳時に aPAP を発症し、咳と体動時の息切れを自覚しているが呼吸不全は認めていない。CT 上、姉は下肺優位にすりガラス影を認めるが、弟は全肺に一樣にすりガラス影の分布を認めている。血清抗 GM-CSF 自己抗体濃度は、姉が  $160.3 \mu\text{g/ml}$ 、弟が  $182.2 \mu\text{g/ml}$  とほぼ同等だったが、中和能 (IC50) は姉が 566 倍であったのに対し、弟は 4259 倍と遙かに強かった。この結果に一致して、自己抗体の GM-CSF への結合能 ( $K_{av}$ ) は姉が 170nM であるのに対し、弟は 1.3nM と強かった。抗体の親和性や中和能は超可変部位の配列で決まると言われており、姉弟例の抗 GM-CSF 自己抗体の性状の相違は、共通の遺伝要因の上に異なる後天的要因が作用したためと考え、さらに要因解析を進めている。

★島 賢治郎先生からの一言

当科では菊地利明教授が責任医師を務める肺非結核性抗酸菌症に対するGM-CSF 吸入療法  
の特定臨床研究を実施しており、私は分担医師および実務担当者として携わっております。  
自己免疫性肺胞蛋白症以外の呼吸器疾患への GM-CSF 吸入療法の応用に興味があります。



## PP38. 東日本大震災後の自己免疫性肺胞蛋白症患者の臨床経過

### Clinical course of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after the 2011 Fukushima disaster

谷野 功典 1、二階堂 雄文 1、佐藤 佑樹 1、東川 隆一 1、河俣 貴也 1、渡邊 菜摘 1、福原 奈緒子 1、中田 光 2、柴田 陽光 1

福島県立医科大学呼吸器内科 1、新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター2

【背景】これまで我々は 2011 年の東日本大震災後に自己免疫性肺胞蛋白症（APAP）が増加していたことから粉塵暴露が原因である可能性を報告したが（Tanino Y, et al. Allergol Int, 2016）、大震災と APAP の発症、増悪との関係は不明な点が多い。

【目的】大震災と APAP の発症、増悪との関係を明らかにする。

【方法】既報で報告した東日本大震災後 4 年間 2011 年 3 月 11 日から 2015 年 3 月 10 日の APAP 患者 7 例の臨床経過を解析した。更に、その後 4 年間の APAP 患者数を震災前、震災後 4 年間と比較した。

【結果】APAP7 例を最終診察日までの平均 85 カ月間で評価したところ、7 例中 5 例は改善し、うち 3 例は KL-6 が正常化していた。1 例は 24 カ月間の経過で病状に著変なく、もう 1 例は呼吸不全にて死亡していた。また、震災前後の APAP 患者数は、2015 年 3 月 11 日から 2019 年 3 月 10 日までの 4 年間では入院患者数は 7 例であり、震災前 4 年間の 1 例より多かったが、震災後の 4 年間とは同じであった。

【結論】大震災は APAP の発症、増悪に関係し、粉塵暴露による APAP は一過性である可能性がある。



★谷野 功典先生からの一言

北海道生まれ、北海道育ちの道産子です。

1993年に北海道大学を卒業し、北海道大学第一内科に入局。その後、米国シアトルのUniversity of WashingtonのDr. Thomas Martin labで細胞外マトリックスをテーマに3年あまり研究を行い、2006年の帰国時から現在の福島県立医科大学に勤務しています。

肺胞蛋白症をはじめとした間質性肺疾患を中心に診療・研究を行っており、福島県内の自己免疫性、二次性肺胞蛋白症患者の診療を中田光先生、石井晴之先生のお力をお借りして進めています。



PP39. 骨髄異形成症候群に合併した続発性肺胞蛋白症におけるドライバー遺伝子

Driver genes for secondary pulmonary alveolar proteinosis complicated with myelodysplastic syndrome

石井 晴之 1、谷野 功典 2、中田 光 3

杏林大学呼吸器内科学 1、福島県立医科大学呼吸器内科 2、新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター3

【背景】続発性肺胞蛋白症（SPAP）は非常に稀な疾患で、我々の集学的研究によって様々な臨床情報が明らかになった。基礎疾患の 6 割以上が骨髄異形成症候群（MDS）に続発し、2 年生存率が約 40%と著しく予後不良である。この MDS に合併した SPAP（MDS-SPAP）では 1 番および 8 番の染色体異常が高率にみられ、特有のドライバー遺伝子の存在が疑われる。【目的】MDS-SPAP の病因に関連する遺伝子異常を明らかにすることを目的とした。

【方法】MDS-SPAP 症例の末梢血単核球を分離し、エクソーム解析により体細胞遺伝子変異を同定した。その結果から得られた候補遺伝子をターゲットシーケンスにて確認した。

【結果】MDS（CMML）-SPAP におけるエクソーム解析を行ったところ、エピジェネティック制御 TET2, ASXL1, 転写制御 RUXX1, コヒーシ複合体 STAG2 の異常をみとめた。そして 5 例のターゲットシーケンスでは、3 例に TET2, ASXL1 そして 2 例に U2AF1 が確認された。【結論】同定された遺伝子異常は MDS 自体のものかもしれないが、候補遺伝子異常を探求していく有用な結果が得られた。

★石井 晴之先生からの一言

2006年から続発性肺胞蛋白症（SPAP）の全国行脚をはじめ、コロナ禍まで北海道の帯広市から沖縄の豊見城市まで30施設以上に直接調査訪問させていただきました。各施設の主治医の先生方に温かく本研究の協力ご支援をいただき、Very rare lung diseaseであるSPAPも90例を超える症例データを集積することができました。これはSPAPにおける世界最大のデータベースになります。SPAPの診断後の予後は著しく不良であること、そしてわが国では骨髄異形成症候群(MDS)に合併したものが多いことは、大きな重要な臨床情報です。SPAPの予後を改善させていくためにも、1)早期発見のための啓蒙,そして2)発症リスク因子や病態の解明を進めていかなければと思っております。



## PP40. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する全身麻酔下片肺全肺洗浄術の実際～多職

種連携に向けた，全肺洗浄パスの作成～

### Whole lung lavage for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis

新井 徹 1、井上 康 1、蓑毛 祥次郎 1、小林 岳彦 1、龍華 美咲 1、西原 昂 1、島矢 未奈子 1、滝本 宜之 1、井上 義一 1

NHO 近畿中央呼吸器センター全肺洗浄チーム 1

【背景】抗 GM-CSF 自己抗体が陽性の自己免疫性肺胞蛋白症（APAP）の標準療法は全身麻酔下全肺洗浄術（WLL）である。【対象と方法】当院において2001年から2022年にWLLを施行したAPAP33例（男性/女性：20/13）の経験から，術前，術中，術後の多職種との連携のためクリニカルパスを作成した。【結果】術前に線維化や感染が疑われる症例では気管支鏡で評価した。1例はカンサシ症と診断され洗浄を中止した。洗浄は一和多らの方法（JRS 2009）に準拠した。片肺換気 FiO<sub>2</sub> 100%における PaO<sub>2</sub> は予測困難であった。1例で仰臥位片側換気下 PaO<sub>2</sub> 50Torr に低下し，洗浄を中止した。洗浄側上の洗浄で PaO<sub>2</sub> 70Torr 以上の保持が可能であった。ECMO を1例で使用した。体位は洗浄側上の側臥位とし，加温生理食塩水で洗浄を行った。洗浄後の明らかな嚥下障害1例，嘔声を4例で認め，言語聴覚士による嚥下評価で食事のステップアップを行った。洗浄後せん妄を2例に認めた。上記の経験から WLL パスを作成した。【結語】全例において安全に WLL 実施可能であった。WLL パスの有用性評価が必要である。

★新井 徹先生からの一言

私は大阪大学医学部を卒業し、大阪府立羽曳野病院、大阪府立成人病センター勤務の後、IL-10 によるブレオマイシン肺傷害モデルマウスにおける肺線維化の抑制の研究で学位を取得しました。2000 年から現在の病院で勤務し、主に、間質性肺疾患、肺胞蛋白症(PAP)、リンパ脈管筋腫症(LAM)など呼吸器難病の診療に関わり、PAP の全肺洗浄の責任者をしております。研究活動では IPF の病態における PDGF や IL-11 の関与、間質性肺疾患の急性増悪の予後、病態、治療、PAP のバイオマーカー、GM-CSF 吸入などに関する論文を発表しています。



#### PP41. 自己免疫性肺胞蛋白症再燃難治例に対する GM-CSF 長期吸入の経験

Experience of long-term inhalation of GM-CSF for patients with relapsed and intractable autoimmune alveolar proteinosis

大河内 眞也 1、田澤 立之 2、中田 光 3

東北大学産業医学分野 1、東京医科歯科大学保健管理センター2、新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター3

自己免疫性肺胞蛋白症 (aPAP) は、抗 GM-CSF 自己抗体による肺胞マクロファージ成熟阻害により肺胞内にサーファクタントが過剰に貯留し呼吸不全が進行する希少難病である。

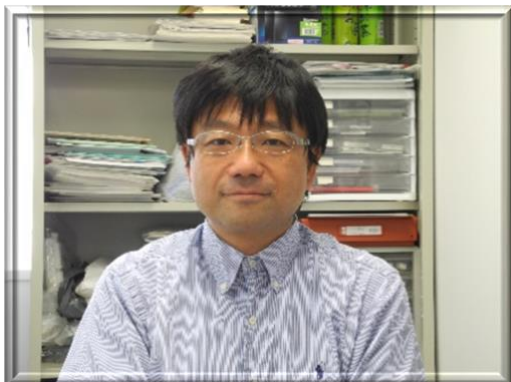
aPAP に対する標準治療は全身麻酔下に数十リットルの生理食塩水を用いる全肺洗浄法

(WLL) であるが、1/3 の患者が 5 年以内に複数回の WLL を受けるとされ、患者の肉体的・経済的負担は大きい。

2005 年に患者負担の少ない GM-CSF 吸入にて重症 aPAP の治療が可能であることが報告されたことを端緒に GM-CSF 吸入療法の有効性・安全性が 2 つの第 III 相臨床試験により示された。今後、aPAP の治療選択肢が広がることが期待されるが、これら臨床試験における GM-CSF 吸入期間は半年であり、長期吸入の有用性、安全性についての報告は限られる。本発表では、3 年以上にわたり GM-CSF 吸入療法を行った例を複数収集し報告する。これらの例では重篤な副作用は皆無で、完治例、WLL の間隔を広げること成功した例が含まれる。本発表の目的は、これら症例を通して GM-CSF 長期吸入療法の有用性・安全性を考察することである。

★大河内 眞也先生からの一言

東北大学病院の呼吸器内科を兼担し、びまん性肺疾患や睡眠時無呼吸を担当しています。私が興味を持っていることは以下のようなことです。①当院は日本有数の肺移植センターであり、多くの患者様の最後の砦です。患者様をバックアップする外科、放射線科、病理科、内科チームの連携を強めていくこと。②産業医学と呼吸器内科の境界領域で仕事をする。新規じん肺や、職場の感染症喫煙対策、番外編で働き方改革にも関わっています。③基礎研究。間葉系幹細胞研究で得られた知見から新規治療を開発すること。一見バラバラですが、これらのいくつかが自分の中で反応して、新しいことを生みだすことを目指しています。



PP42. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法の有効性は喫煙歴の有無に影響される

The efficacy of GM-CSF inhalation for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis is influenced by smoking status

北村 信隆 1、田澤 立之 2、中田 光 3、 PAGE Research Group4

新潟大学医歯学総合病院臨床研究推進センター

目的：近年、自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法の有効性が報告されている（田澤ら、NEJM, 2019）。しかし、その効果に影響を与える要因は不明である。有効性に影響する要因を特定するため、各種要因と AaDO<sub>2</sub> の変化との関係を分析した。

方法：GM-CSF 吸入療法に関する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（PAGE 試験）を実施し、患者 33 名と 30 名がそれぞれ GM-CSF 群とプラセボ群に割り付けられた。主要評価項目はベースラインから 25 週目までの AaDO<sub>2</sub> の変化とした。統計解析では、各種要因による層別解析ならびに、時間、治療群、各種要因とそれらの交互作用による線型混合モデルを実施した。

結果：ベースラインから 25 週目までの AaDO<sub>2</sub> の変化量は、GM-CSF 群では喫煙群に較べて非喫煙群で大きく減少したが、プラセボ群では減少していなかった。線形混合モデルにより、時間、治療群、喫煙歴の交互作用は有意であった（ $P=0.040$ ）。

考察：GM-CSF 吸入の有効性は喫煙により減弱され得ることが示唆された。



★北村 信隆先生からの一言

私は口腔外科ならびに歯周病の専門医として臨床に従事しながら、生物統計家として、新潟大学医歯学総合病院における口腔外科、医療情報部、生命科学医療センター、臨床研究推進センターを経て、現在は高度医療開発センターにて様々な研究に携わっております。医療情報部では数理統計学の研鑽ならびにバリデーションスタディや機械学習等に関する理論的研究を行い、その後それらを臨床ならびに基礎的研究に応用してきました。機械学習に関しては、現在注目されているAIの理論的裏付けとなる方法論で、同研究を開始した当初より、将来この方法が広く応用される時代が必ず来ると確信しておりましたが、その後現在のような状況になって本当に感慨深いものがあります。今後もさらに生物統計学を深めつつ臨床、研究に貢献できればと考えております。

よろしくお願いたします。



#### PP43. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法後の 2 年予後調査

Two-year cohort study after GM-CSF inhalation therapy for autoimmune alveolar proteinosis

中田 光 1、田澤 立之 2、北村 信隆 1、 PAGE Research Group<sup>3</sup>

新潟大学 1、東京医科歯科大学 2、全国 12 施設 3

目的：我々は、自己免疫性肺胞蛋白症 64 例に対する 24 週間の GM-CSF 吸入療法の第 III 相医師主導治験を実施し、その有効性を報告した (田澤ら, NEJM, 2019)。治療効果持続期間や晩発性副作用の有無を知るために治験終了後直ちに調査を開始し、2 年予後を追跡した。方法：EDC を用いてデータ収集、データマネージメント、モニタリング、統計解析した。結果：治験被験者 64 例のうち、61 例から同意を得て、2 年間の追跡調査を行った。その結果を要約すると、① GM-CSF 吸入療法の酸素化改善効果は一過性であること-実薬群が偽薬群よりも動脈血酸素分圧の改善が上回ったのは 1 年後までだった。② 無追加治療期間には、登録時の %VC が影響していた。③ 晩発性の副作用は、認められなかった。④ コホートの 2 年目は、1 年目、登録時に比べて動脈血酸素分圧が改善した。考察：既報でも予後の閾値として %VC=80% を挙げているが (田澤ら, Chest, 2014)、本調査でも確認された。治療介入の目安として %VC が 80% 以下にならないように管理していくことが重要と思われる。

## 中田 光先生からの一言

私はいつも人生を3つの時期に分けて考えています。第1の人生は、日本にとっても、私にとっても高度成長期でした。自分が右肩上がりであることを信じておりました。40歳で留学から帰国すると同時に東大医科研のチベットと呼ばれた微生物株保存施設の1人助手に左遷され、そこから這い上がる過程で、肺胞蛋白症の抗GM-CSF自己抗体に出会いました。あとは、何が何だか、いろんな人が入れ替わり立ち替わり現れて、沢山のの人に導かれて新潟大学の教授になり、血清診断のキットとGM-CSF吸入療法の開発を手がけ、16年間があっという間に過ぎて、3年前に退官しました。退官と同時にノーベルファーマ社とコージンバイオ社の出資による共同研究部門が新設され、そのポストに就き、第三の人生が始まりました。第三の人生では、時間はゆっくり過ぎています。じっくりと自分が何をやるべきなのかを考え、人との交流を味わいながら、第一、第二の人生で観れなかった景色を沢山観たいと思います。



PP44. カニクイザルでの rhGM-CSF 製剤の反復吸入による抗 GM-CSF 抗体と

BALT の誘導

Repeated rhGM-CSF inhalation and anti-GMCSF antibody production from induced BALT in non-human primates

田澤 立之 1、大橋 瑠子 2、北村 信隆 3、田中 崇裕 3、中垣 和英 3、中田 光 3

東京医科歯科大学保健管理センター1、新潟大学分子・診断病理学分野 2、新潟大学医歯学総合病院 3

背景：rhGM-CSF 製剤による反復吸入治療は、肺胞蛋白症患者で酸素化指標の改善が示され、非結核性抗酸菌症患者での治療研究が進んでいる。同製剤の皮下注射では抗 GM-CSF 抗体が生じるが、吸入治療での同抗体についての知見は少ない。

方法：ヒト GM-CSF と 95% の相同性をもつカニクイザル 2-3 歳齢雌雄各 12 例を、用量 4 群（対照、5, 100, 500  $\mu$ g/kg/日、7 日間吸入 7 日間休薬を 13 回繰り返す）で、ジェットネブライザー投与とし、4 週、12 週、26 週後に血中の抗体価を測定し、27 週後に剖検で組織学的な検索を行った。

結果：4 週後に実薬吸入 18 例中 13 例で、12 週後に全例で抗体陽性となった。下気道に沿って BALT が誘導され、IgG および IgA 産生細胞が増加した。抗 GM-CSF 抗体産生細胞は BALT 中に確認されたが、肺門リンパ節や脾臓には見られなかった。

結論：rhGM-CSF 製剤の反復吸入により、下気道に BALT が誘導され、その BALT 中の抗 GM-CSF 抗体産生細胞により外因性の rhGM-CSF の生理活性を減弱する抗薬物抗体が産生される可能性が考えられた。

★田澤 立之先生からの一言

2000 年より自己免疫性肺胞蛋白症（aPAP）の GM-CSF 吸入治療研究に従事してきました。東北大学病院遺伝子・呼吸器内科で、本症重症例での GM-CSF 吸入治療を行って寛解に導き、続く早期Ⅱ相・多施設Ⅱ相試験、新潟大学での全国 12 施設での医師主導偽薬対照ランダム化比較試験（PAGE 試験）の計画・実施・結果解析に携わりました。また、稀少肺疾患の遺伝子解析研究、リンパ脈管筋腫症のラパマイシンの治療研究等に従事し、遺伝医療支援センターの運営および医科学修士課程遺伝カウンセリングプログラムの設置・講義に携わりました。現職では、医歯学系大学の学生・教職員の健康管理・産業医業務と、吸入 GM-CSF の肺での動態の数値モデル研究を担当しています。



## PP55. 肺胞蛋白症における X 線動態画像評価の検討

### Evaluation of X-ray dynamic images in pulmonary alveolar proteinosis

石田 学<sup>1</sup>、中島 裕美<sup>1</sup>、森田 喜久子<sup>1</sup>、野田 晃成<sup>1</sup>、麻生 純平<sup>1</sup>、布川 寛樹<sup>1</sup>、中元 康雄<sup>1</sup>、中本 啓太郎<sup>1</sup>、本多 紘二郎<sup>1</sup>、高田 佐織<sup>1</sup>、皿谷 健<sup>1</sup>、石井 晴之<sup>1</sup>

杏林大学付属病院呼吸器内科<sup>1</sup>

【背景・目的】肺胞蛋白症（PAP）は、肺胞腔内にサーファクタントの異常貯留を呈する稀少疾患で、重症度は動脈血酸素分圧によって分類される。病状には肺機能検査や画像診断が重要であり、近年使用可能になった、呼吸の動きを反映したデジタル X 線動画撮影システムの有用性について検討することを目的とした。

【方法】当院で診断した自己免疫性 PAP を対象に、全肺洗浄前後で X 線動態画像撮影を行い、両側肺の最大面積（mm<sup>2</sup>）、最少面積（mm<sup>2</sup>）、面積変化率（%）、そして横隔膜変位（mm）を測定した。また、それらのデータと %FVC、%DLco、A-aDO<sub>2</sub> との相関性を分析した。

【結果】4 例での全肺洗浄前後における各項目平均値は、最大面積が 44288.5→44714.8、最小面積が 25872.1→29010.58、面積変化率が 41.43→35.2、横隔膜変位が 85.1→100.0 であり、A-aDO<sub>2</sub> と最も高い相関を示したのは %DLco であった（ $r=-0.969$ ,  $p<0.0001$ ）。

【結論】X 線動態画像は、努力性肺活量より低侵襲で高齢者でも評価しやすい。現在、症例集積しているデータを含め、有用性を明確に提示する。

★杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科 石田 学

皆さん、こんにちは。

杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科 石田 学と申します。

現在の私の同院での担当は、全肺洗浄です。

勿論、始めから全肺洗浄に興味があった訳ではありませんが、所属上長である石井 晴之教授より特命を受け、日本で最も全肺洗浄の経験を御持ちの一和多 俊男教授の元で 2 年間指導を受け、全肺洗浄を会得しました。

今では、全肺洗浄のみが呼吸器内科医としての私の存在意義であり、誇りです。

新しいことに次々手を出すよりも、現状での経験を積み重ねることの方が重要であると考えております。

好きな言葉は「Que sera sera」 「No pain, no gain」です。

宜しく御願い致します。



PP56. 自己免疫性肺胞蛋白症の BALF は何故白濁しているのか？

Why are patients BALF with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis cloudy?

赤坂 圭一 1、中田 光 2、山縣 彰 2、野牧 萌 1、高塚 真規子 1、太田 啓貴 1、塚原 雄太 1、草野 賢次 1、西沢 知剛 1、川辺 梨恵 1、山川 英晃 1、佐藤 新太郎 1、天野 雅子 1、松島 秀和 1

さいたま赤十字病院呼吸器内科 1、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 2

BALF の白濁は肺胞蛋白症の 1 診断基準となっている。この白濁の原因となっている無構造物は何で何故白濁するのか詳細は不明である。全肺洗浄法で得られた白濁した液を静置すると黄白色の沈殿を生ずる。上清を捨て 3 つに分けて、1) 純水、2) 生理食塩水、3) PBS を加えて上清廃棄を繰り返すと、1) では沈殿が消失することが分かった。2) では位相差顕微鏡下で不整形の沈殿物が観察された。3) では沈殿物は球状の粒が観察された。この球状の沈殿物をクロロホルム・メタノール抽出し、抽出物と不溶成分に分離して乾固させ重量を量ると 1:2.5 の比になっていた。次に沈殿物を純水に溶かし、そこに 10 倍濃縮 PBS を加えたところ再び沈殿物が現れた。クロロホルム・メタノール抽出成分の主成分はリン脂質、コレステロール、SP-B、SP-D などの疎水性タンパクと思われた。一方、クロロホルム・メタノール不溶成分はタンパクであると思われた。以上の結果から、肺胞に充満している無構造物は蛋白質主体であり、生理的な塩濃度下で脂質と蛋白がミセル化して沈殿を形成して、これが白濁を呈すると思われた。



★赤坂 圭一先生の一言

診療に関して、呼吸器内科学全般に興味をもっております。一方で、学問としては肺胞蛋白症に興味をもっております。他のびまん性肺疾患と比較すると、病態・病因がはっきりとしています。そのうえで、まだまだ分からないことが沢山あります。幸いにも今まで多くの本疾患の治療にあたらせて頂きました。2016年よりさいたま赤十字病院に勤務しておりますが、累計約50例の診療を致しました。これよりみえてきた新たな知見、新潟大学中田光先生らとの研究からの発見がいくつかあります。研究の進みは恥ずかしいほどにゆっくりですが、少しでも学問の進歩に寄与できるよう努力を重ねていく所存です。



PP57. 肺胞蛋白症における胸部 CT 画像を用いた肺洗浄の定量的な評価

Quantitative CT evaluation of lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis

谷澤 公伸 1、半田 知宏 1,2、山田 直生 1、小熊 毅 1、田辺 直也 1、池添 浩平 1、坂本 亮 3、平井 豊博 1

京都大学呼吸器内科学講座 1、京都大学呼吸不全先進医療講座 2、京都大学放射線医学講座 3

背景：肺胞蛋白症において、肺洗浄による画像変化の定量的な評価はほとんど試みられていない。

目的：PAP に対する肺洗浄の効果を定量的な画像指標を用いて評価する。

方法：間質性肺疾患を対象とした CT 画像自動解析ソフトを用いて、PAP に対する肺洗浄 17 例（片側全肺洗浄 13 例、片肺区域/部分洗浄 4 例）の効果を定量的に評価した。肺洗浄前後の HRCT 画像において、正常肺、すりガラス影、網状影、コンソリデーションなどの占める割合を両肺全体、洗浄側および非洗浄側の片肺全体、片肺の外側領域、内側領域でそれぞれ比較した。

結果：肺洗浄の前後で、正常肺は両肺全体の  $50.9 \pm 13.0\% \rightarrow 54.8 \pm 12.9\%$ 、すりガラス影は  $30.5 \pm 14.6\% \rightarrow 26.9 \pm 12.4\%$  と変化した。正常肺は、洗浄側の片肺全肺において  $24.7 \pm 6.6\% \rightarrow 28.2 \pm 5.9\%$  ( $P=0.03$ )、洗浄側の片肺外側領域において  $17.1 \pm 4.6\% \rightarrow 19.8 \pm 3.9\%$  ( $P=0.02$ ) と増加した。

結論：肺胞蛋白症に対する肺洗浄は、洗浄側の片肺において正常肺領域を増加する。

★谷澤 公伸先生の一言

2008年の大学院入学以来、半田知宏先生のもとで、間質性肺疾患の診療、臨床研究に取り組んできました。間質性肺疾患において、形態とその経時的な変化を決めるものは何か、診断ベースの議論に留まらない臨床研究を目指しています。現在は、定量的な画像解析ソフトを用いて、経時的な変化を含めた形態評価の精緻化や新たな意義付けを進めています。個々の患者さんが、長い patient journey のなかで、どの地点にいて、どの方向に向かっているのか、道標を示せるような医師になりたいと願っています。また、膠原病やサルコイドーシスなどの全身性疾患や血液疾患、移植医療や化学療法に関連した呼吸器疾患にも関心があります。

