

続発性肺胞蛋白症における肺胞マクロファージの形態解析

石井晴之¹⁾ 中田光²⁾ 石田学¹⁾
和田翔子¹⁾ 小田未来¹⁾ 小出卓¹⁾
皿谷健¹⁾ 田澤立之²⁾
井上義一³⁾ 滝澤始¹⁾

- 1) 杏林大学医学部第一内科学（呼吸器内科）
- 2) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
- 3) 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター

【背景】

続発性肺胞蛋白症（sPAP）は自己免疫性肺胞蛋白症（aPAP）の10%程度に認められる非常に稀な肺疾患である。これまでに我々は、sPAPに合併する基礎疾患として骨髄異形成症候群が最も多くみられていること、そして予後が著しく不良であることを報告してきた。しかし、aPAPが抗GM-CSF自己抗体の存在によりGM-CSFシグナル異常による肺胞マクロファージ（AM）の機能低下が明らかなのに対し、sPAPにおいてAM機能異常の病因は不明のままである。

【目的】

aPAPとsPAPは共にAMの機能異常を認めるが、細胞形態の相異を評価した研究は皆無である。本研究において両者のAMの形態異常を比較・検討することを目的とする。この研究結果において、sPAPの病態解明の糸口をつかめる可能性がある。

【方法】

1999年以降に抗GM-CSF自己抗体が陰性で気管支肺胞洗浄液（BALF）から肺胞蛋白症が確定診断されたsPAP 10例を対象に、BALF標本（スメア、サイトスピン）におけるAMの形態をデジタル蛍光顕微鏡によって評価した。株式会社キーエンスBZX-700を用いAMの大きさ・核の大きさ・N/C比率を測定し、各項目の平均値・中央値を算出した。またaPAP 10例と健常者5例のBALF標本を比較

対象群として、統計学的評価にはSPSS ver. 22（IBM）を用いて $p < 0.05$ を有意な差として検討した。

【結果】sPAP 10例におけるAMの大きさ（中央値）は $102\mu\text{m}^2$ であり、aPAPの $315\mu\text{m}^2$ と比較し有意に小さな細胞であることがわかった。また、AMの核の大きさ（中央値）もaPAPは $57\mu\text{m}^2$ であるのに対して、sPAPは $32\mu\text{m}^2$ と有意に小型であった。しかしながら、N/C比率はaPAPが17%に対してsPAPは35%と有意に高値（図1）であった。このN/C比に関して、sPAPの測定したすべてのAM細胞のヒストグラム（図2）では2峰性のピークがみられた。N/C比率20-25%のピークはaPAPや健常者の分布と同様であるが、N/C比率40%以上の細胞分布はsPAPに特徴的な所見であった。またsPAPと健常者を比較すると細胞サイズには有意な差はないが、核のサイズやN/C比は明らかに健常者よりもsPAPは高値であった。これは、sPAPのAMがaPAPよりも小型で細胞質内の泡沫物質が少なくsPAPのAM自体が未熟で貪食能力もaPAPより低下している可能性が示唆された。

【考察】

1999年に抗GM-CSF自己抗体の存在が肺胞蛋白症の病態に重要であることが発見され、それ以降、肺胞蛋白症の病型分類に必須条件のものになっている。現在までに我々の研究グループの調査にて本邦で診断された肺胞蛋白症は870例で、この90%以上が抗GM-CSF自己抗体陽性の自己免疫性肺胞蛋白症である。それに比して抗GM-CSF自己抗体陰性例はわずか76例で、基礎疾患を有する続発性肺

胞蛋白症は66例と非常に希少な肺疾患である。そのため本疾患に関しては集学的研究がほとんど皆無であったが、症例集積が進み我々のJapanese Rare Lung Disease Consortiumのネットワークにより集学的研究が可能になった。

本研究においてはsPAPのAM細胞自体が明らかにaPAPと異なる形態であることを示せた。肺胞蛋白症のAM細胞は細胞内に処理できないサーファクタントが含有しているために泡沫状に腫大しているため細胞サイズは大きい。しかしsPAPでは泡沫状に腫大したAMは存在するが、その以外の細胞サイズが小さなAMが多く存在していた。そしてこれらの細胞はN/C比率が逆に高く、正常者のAMとも異なる形態であった。本研究では明らかにはできていないが、これらのN/C比率の高い細胞は基礎疾患である骨髄異形成症候群による骨髄からの未熟細胞もしくは異型細胞である可能性もみられた。

【結論】

aPAPとsPAPでは肺胞蛋白症という同一の疾患にも関わらずAMの細胞形態が異なることを明らかにすることができた。細胞自体の機能障害はsPAPの場合、腫瘍化している異常細胞の集団群が肺内に存在して、本来のAM機能が維持されていない可能性が本研究結果から想定される。これだけではまだまだ、sPAP発症の明らかなメカニズムは証明できないが、当初推定していたひとつの糸口にはなる結果であり重要な解析を行うことができた。

【講演記録】

- 1) 石井晴之：骨髄異形成症候群と肺胞マクロファージ：続発性肺胞蛋白症を中心に。第51回学術研究会 日本肺サーファクタント—界面医学会 肺サーファクタント及び界面現象に関する学術集会、大阪、2015年10月31日。
- 2) Ishii H, Tazawa R, Inoue Y, Saraya T, Koide T, Handa T, Morita M, Yamamoto S, Tanino Y, Ohkouchi S, Tomii K, Nakata K. The analysis of alveolar macrophage form on BALF specimens in secondary alveolar proteinosis. American Thoracic Society 2015 International Conference; Poster session: Denver, May 19, 2015.
- 3) H Ishii, R Tazawa, Y Inoue, K Nakata. Significance of high-

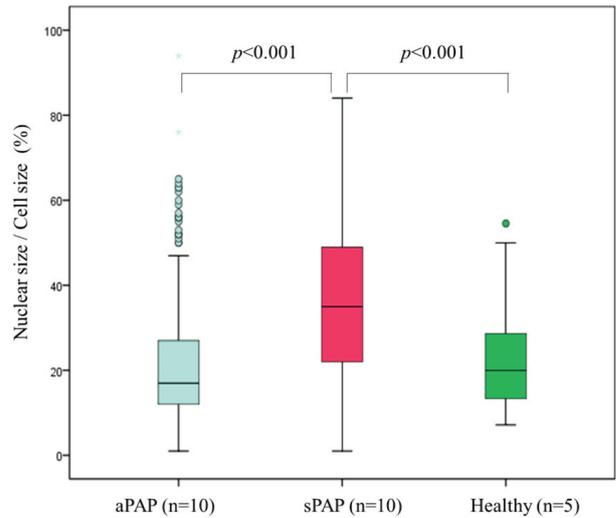


図1 N/C比率の比較

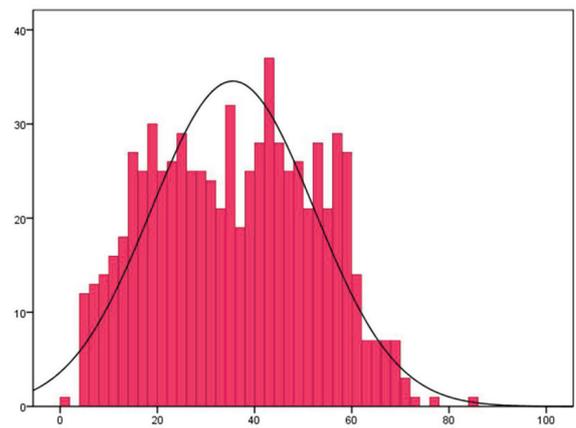


図2 N/C比率 (sPAP) の分布

resolution CT findings by using densitometry in patient with Pulmonary Alveolar Proteinosis. - What range of density is applied in ground glass opacity in patients with PAP? -. 20th Congress of Asian Pacific Society of Respirology. Poster Session: Kuala Lumpur, Malaysia, Dec 4, 2015.