

(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor : GM-CSF)により分化・増殖が維持されている。

肺サーファクタントに由来する無構造物質が肺胞内に蓄積して呼吸不全に至る疾患が肺胞蛋白症であるが、大部分（約 92%）は、1999 年に中田らが発見した抗GM-CSF自己抗体が出現する自己免疫性肺胞蛋白症（有病率：人口 100 万人対 26.6）である。この自己抗体により、GM-CSF の生理活性が失われ、肺胞マクロファージの機能が障害され、肺サーファクタントの除去能が下がって発症する。あとの 7.5% 程度は血液疾患や免疫疾患に伴う続発性、0.5% 程度が GM-CSF 受容体の変異等による遺伝性とされる。

発症は緩徐で、患者は労作時呼吸困難等の症状がいつから生じているかはっきり言えないことが多く、症状が軽いわりに画像所見が進んでおり、健康診断胸部X線発見例が少なくない。画像所見、気管支鏡下肺胞洗浄液の白濁ならびに血中抗GM-CSF抗体等より診断される。

標準治療は全肺洗浄で、全身麻酔下で片肺に

温生理食塩水 0.5~1 l/回の注入排液を 20~40 回程度繰り返す。外来でも可能な新規治療として、GM-CSF 吸入治療研究が 2000 年より行われている。肺胞における GM-CSF と病因である抗 GM-CSF 抗体とのバランスのは正をねらうもので、2016~18 年の本邦の医師主導治験（PAGE 試験（Pulmonary Alveolar Proteinosis GM-CSF Inhalation Efficacy Trial in Japan）：登録 64 例）では、プラセボ群に比し GM-CSF 群で有害事象に有意差なく酸素化の有意な改善をみた。さらに、本邦を含む 18 カ国での国際共同治験（IMPALA（Efficacy and Safety of Inhaled Molgramostim in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis）試験：登録 138 例）でも GM-CSF の吸入治療の安全性・有用性が確認された。

抗 GM-CSF 抗体検査キットの開発・市販や GM-CSF 吸入薬の薬事承認申請準備が進み、本邦の多くの内科医の貢献と患者会の協力で、稀少疾患ながら、病態に沿う新しい診断・治療の道が開かれている。

3. アドバンス・ケア・プランニングの実践とその効用

神戸大学医学部附属病院緩和サポート科 木澤 義之

アドバンス・ケア・プランニング（advance care planning : ACP）とは、「患者・家族・医療従事者の話し合いを通じて、患者の価値観を明らかにし、これから治療・ケアの目標や選好を明確にするプロセス」と定義される。ACP の話し合いで、身体的なことにとどまらず、心理的、社会的、スピリチュアルな側面から、広く患者の気がかりをその内容とする。そして、意思決定能力の低下に備えて、代理意思決定者が選定され、医療・ケアの選好等の話し合いの結果が記録され、定期的に見直すことが推奨されている。

ACP の概念は「意思決定能力を失った場合に備えて、前もって今後の治療・ケア・生活について家族等や医療従事者と話し合っておくこと」であり、2018 年に改訂された「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」に盛り込まれ、その普及が進められてきた。一方で、ACP に関しては、その言葉の概念に誤解や混乱が生じている。

本講演では、ACP を、1) 目的、2) 概念整理、3) 事前指示書等の類似語との異同、4) ACP の効用とエビデンス、の 4 点から整理したうえで、その実践について概説する。ACP 実践の要

点は、1)侵襲的でないコミュニケーションを心掛けること、2)代理意思決定者をまず選定し、代理意思決定者と共に話し合いを進めること、3)事前指示書やDNAR (Do Not Attempt Resus-

citation) 指示等の書類や決まりにとらわれず、患者の価値や具体的な希望、また、その理由を探索し共有すること、の3点である。

4. 副腎疾患の最前線

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学（第三内科） 小川 佳宏

副腎は代表的な内分泌器官であり、中胚葉由来の皮質と外胚葉由来の髄質の2層構造より構成される。副腎皮質の球状層、束状層、網状層ではミネラルコルチコイド、グルココルチコイドならびに副腎アンドロゲンなどのステロイドホルモンが産生されるが、副腎髄質ではカテコラミンが産生され、ストレス応答などの生体の恒常性維持において主要な役割を果たしている。最近、加齢や性差による副腎由来ホルモンの軽微な変動の病態生理的意義が注目されている。近年の画像診断技術の進歩により、副腎偶発腫の診断機会が増加しているが、機能性副腎腫瘍であるアルドステロン産生腫瘍（原発性アルドステロン症）、コルチゾール産生腫瘍（Cushing症候群）あるいはカテコラミン産生腫瘍（褐色細胞腫）では、過剰に分泌される副腎由来ホルモンにより特徴的な臨床像を呈する。一方、副腎偶発腫の約半数は、良性の非機能性腫瘍として多くは経過観察あるいは放置されているが、非機能性と判定された副腎腫瘍の一部において、

通常の測定法では検出されないステロイドホルモンの産生が確認される場合があり、高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症ならびにサルコペニア等の代謝障害が高頻度に認められる。また、副腎偶発腫には副腎癌や副腎原発悪性リンパ腫のように治療方針が全く異なるものも散見され、十分な注意が必要である。

近年、次世代シークエンサーによる全ゲノム解析により、アルドステロン産生腫瘍、コルチゾール産生腫瘍、カテコラミン産生腫瘍の原因遺伝子が複数同定され、遺伝子レベルで腫瘍の発生機構や機能性・非機能性に関する理解が進んできた。近い将来、ホルモンの自律性分泌の有無や腫瘍組織の形態学的特徴に加えて分子遺伝学的知見を踏まえた副腎腫瘍の新しい診断分類と治療指針の確立が期待される。本講演では、副腎疾患に関する最近の話題とともに、シングルセル解析や機械学習等の新しい研究手法の臨床応用の将来展望を概説する。

5. 悪性リンパ腫 治療の進歩

三重大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 山口 素子

悪性リンパ腫は、リンパ球に由来する悪性腫瘍の総称であり、WHO分類改訂第4版（2017年）において90を超える多様な病型の集合体で

ある。国内外共に増加傾向にあり、その治療法は近年大きく変わりつつある。

B細胞リンパ腫では、標準治療は1970年代生