

る³⁾。一方、全肺洗浄でも改善しない例が10%弱の症例にみられ、また15%弱で6ヶ月以内に再度全肺洗浄を繰り返す必要が生じるとされている²⁾。Seymourは全肺洗浄後3年間、蛋白症に対する治療が不要であったのは20%以下であったとしている³⁾。'responders'と'nonresponders'の背景因子の違いは判明していないが⁴⁾、respondersでは通常速やかに効果が得られるので、個々の症例の重症度と経過に応じて治療を選択すべきである。

参考文献

- 1) Ramirez-RJ. Bronchopulmonary lavage : New techniques and observations. Chest 1966; 50: 581-88.
- 2) Michaud G, Reddy C, Emst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. (Procedure videos online) Chest 2009; 136: 1678-81.
- 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) Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. Chron Respir Dis 2006; 3: 149-59.

表1 入院時検査所見

Hematology		γ -GTP	38 mU/ml
WBC	8,900 / μ l	ALP	114 mU/ml
Neut	65.3 %	Serology	
Lym	29.3 %	CRP	1.88 mg/dl
Mo	3.8 %	KL-6	23,200 U/ml
Eo	0.6 %	SP-D	504 ng/ml
Ba	1.0 %	SP-A	280 ng/ml
RBC	487×10^4 / μ l	CEA	33.5 ng/ml
Hb	15.9 g/dl	CYFRA	55.4 ng/ml
Ht	47.1 %	Blood gas analysis	
Plt	21.6×10^4 / μ l	pH	7.468
ESR	70 mm/h	PaO ₂	52.5 Torr
Biochemistry		PaCO ₂	32.8 Torr
TP	6.6 g/dl	Pulmonary function	
Alb	3.7 g/dl	VC	2.63 L
BUN	15.5 mg/dl	%VC	72.5 %
Cr	0.9 mg/dl	FEV1	2.39 L
AST	50 mU/ml	FEV1%	93.7 %
ALT	60 mU/ml	%DLco	37.0 %
LDH	419 mU/ml	GM-CSF-Ab	
			161.13 μ g/ml

図1 入院時胸部レントゲン写真

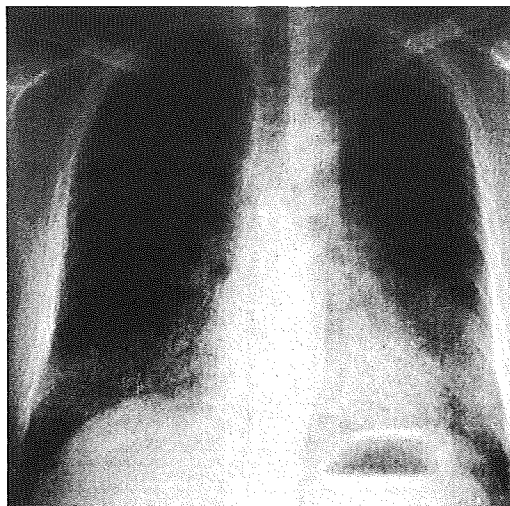
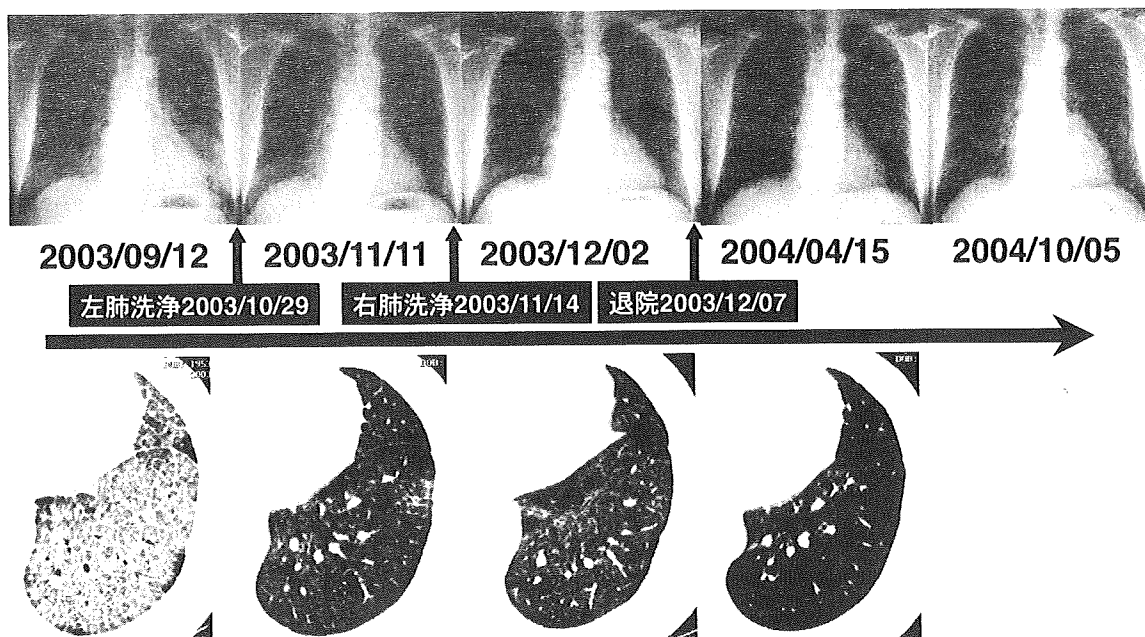


図 2a、b、c 入院時胸部 HRCT



図3 全肺洗浄前後の画像所見および各種パラメーターの推移

全肺洗浄前後の画像変化



全肺洗浄前後での血清マーカーの変遷

	2003/09/12 入院時	2003/11/11 左肺洗浄後	2003/11/26 右肺洗浄後	2003/12/02 退院前	2004/04/15	2004/10/05
%VC (%)	72.5	75.0	76.5	NA	NA	NA
%DLco (%)	37.0	44.2	71.7	NA	NA	NA
PaO ₂ (Torr)	52.5	71.4	74.0	NA	82.1	NA
AaDO ₂ (Torr)	57.9	34.2	31.5	NA	19.0	NA
KL-6 (U/ml)	23200	24300	12300	11200	2630	3820
SP-D (ng/ml)	504	328	228	227	348	317
SP-A (ng/ml)	280	NA	NA	NA	NA	88.2
LDH (IU/l)	419	336	289	262	270	284
CEA	33.5	14.4	7.4	6.0	1.9	3.0
CYFRA	55.4	7.4	4.5	4.4	2.7	4.8

(土橋佳子、井上義一)

【症例 2 当初 GM-CSF 吸入療法が無効であったが、吸入剤型および吸入器・吸入方法の変更にて著効した重症後天性肺胞蛋白症の一例】

肺胞蛋白症は自己免疫性、先天性、二次性（AIDS、血液悪性疾患など）に分けられるが、90%以上が自己免疫性である¹。自己免疫性の原因として顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に対する自己抗体が何らかの機序により産生される事で、肺胞内マクロファージの成熟障害が惹起され、そのため引き起こされる肺胞内サーファクタントのクリアランス障害が主病態であることが明らかになっている²。現在では肺胞蛋白症の治療として全肺洗浄が一般的であるが、苦痛と危険を伴う手技であるとともに、有用ではない症例も存在することより、低侵襲で有効な代替治療の確立が望まれている³。GM-CSF の皮下注射が自己免疫性肺胞蛋白症の AaDO₂ 改善に有効であった事が示されているが数週に及ぶ皮下注射が必要である事より実用的な治療ではない¹。そのため現在の臨床試験の主眼は吸入療法であり、一般的な治療として早期に確立されることが望まれている⁴。今回、肺胞洗浄が無効で、当初 GM-CSF 吸入療法でも不十分な効果しか得られなかったにも関わらず、吸入製剤の剤型変更、吸入器・吸入方法の変更、維持療法の追加等で良好な治療効果を得られた自己免疫性肺胞蛋白症の重症例を経験したので報告する⁵。

症例：50 歳、女性

既往歴：特記すべきことなし、喫煙歴：なし、職業歴：事務職、家族歴：特記すべきことなし

臨床経過：49 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すりガラス陰影を指摘された。総合病院にて特徴的な CT 所見、気管支肺胞洗浄所見、経気管支鏡生検所見、GM-CSF に対する自己抗体の存在などにより、自己免疫性肺胞蛋白症と診断された。ムコソルバン[®] 内服・全身麻酔下での左側全肺洗浄を試みるも自覚症状は悪化し、さらに画像所見の悪化、低酸素血症の進行、CEA・KL-6・SP-D の上昇などを認めたため当科に紹介となった（図 1）。同時期に在宅酸素療法を導入された。当科で全肺洗浄を施行するも無効であったため、GM-CSF 吸入療法を試みることになり、倫理委員会承認・患者同意取得後、GM-CSF 吸入療法の 1 回目開始された。開始時の室内気における PaO₂ はわずか 35mmHg 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（molgramostim、Leucomax、Novartis、Basel、Switzerland; 125ug を生理食塩水 2ml に希釈）を 1 日に 2 回、LC PLUS jet nebulizer[™]（PARI、Starnberg、Germany）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、計 24 週間治療を行ったところ、自覚症状、検査所見とも軽快し治療奏功と判断し経過観察となった（図 1）。しかしながら半年後に、自覚症状の悪化、画像所見の悪化、低酸素血症の進行、CEA・KL-6・SP-D の上昇などより再燃と判断し、第 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（sargramostim、Leukin[®]、Berlex、Montville、NJ、USA; 凍結乾燥品 125ug を生理食塩水 2ml に希釈）を 1 日に 2 回、LC PLUS jet nebulizer[™]（PARI）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。第 2 回目の治療で、病勢をやや遅らせたと考えられたが期待される治療効果は得られなかった（図 1）。治療終了後、肺胞蛋白症は著明に悪化した（PaO₂ 34mmHg、CEA 20.7ng/ml、KL-6 25400U/ml、SP-D 423ng/ml）。そのため 2 回目吸入療法終了から 7 週後、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、酵母由来 GM-CSF（sargramostim、Leukin[®]、Barlex）は水溶液バイアルとして供給される剤型（500ug/vial）に変更した。また噴霧粒子がより小さいネブライザー（LC PLUS jet nebulizer[™]（PARI））（図 2）に変更し治療を開始したところ、臨床所見・画像所見・検査値などが著明に改善した。なお薬剤の投与量は、1、2 回目と同じ 125ug×2 吸入/日、隔週毎の投薬・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、維持療法を 125ug×2 吸入/日、2 日間投与、12 日間休薬するという方法で 1 年施行後、1 日投与 13 日休薬を半年、

1日投与27日休薬を1年と漸減し治療を終了した。現在治療終了から2年近いが、再増悪は無く、在宅酸素療法からも離脱可能となった。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。

考察

当症例は全肺胞洗浄後も臨床所見や画像や検査・低酸素血症の改善が認められず、GM-CSF吸入療法の奏功がなければ、致命的な経過をたどった可能性が高いと考えられる。当症例における1回目の吸入療法は奏功したかにみえたが、短期間で増悪し、2回目の吸入療法の効果は限定的であった。3回目の吸入療法ではGM-CSF製剤の剤型変更、薬剤の平均粒子径をより小さくすることにより薬剤の吸入効率を上げる工夫などを行い有効な治療結果を得ることができた。症状の改善は、第1回目の治療から累積したGM-CSFの総量が有効域に達したためもたらされた可能性もあるが、吸入デバイスや剤型の工夫により、GM-CSFの肺胞到達率が改善されたことによる可能性が高いと考える。また3回目の吸入療法に引き続いて維持療法を行ったことが当患者の予後を改善した可能性も示唆される。当症例の経験から重症の自己免疫性肺胞蛋白症患者においてGM-CSF吸入療法が有効である例が存在することが証明されたが、GM-CSFの投与量、投与方法、投与スケジュール、投与デバイス、維持療法の在り方などについて今後、さらなる検討が必要である。なお現在のところLeucomax®は入手不可能であり、その代替薬として大腸菌由来リコンビナントGM-CSF (molgramostim, Amoytop Biotech, Xiamen, Fujian, P.R.China) の本邦での臨床試験が計画され、その結果が待たれているところである。

[引用文献]

- 1) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003;349:2527-39.
- 2) Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:658-62.
- 3) Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000;55:67-77.
- 4) 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.
- 5) Tazawa R, Nakata K, Inoue Y, Nukiwa T. 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.

図1 当患者の臨床経過。GM-CSF吸入療法1回目（GM-CSF (Leucomax®, 125ug×2/日、隔週毎に休薬治療期間24週)+LC PLUS jet nebulizer (PARI))は奏功したが、再増悪。GM-CSF吸入療法2回目（GM-CSF (Leukine®, lyophilized preparation, 125ug×2/日、隔週毎に休薬、治療期間24週)+LC PLUS jet nebulizer™ (PARI))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 (Leukine®, liquid preparation, 125ug×2/日、隔週毎に休薬、治療期間24週)+LC STAR jet nebulizer™ (PARI GmbH))、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、在宅酸素療法も離脱可能となった。(文献⁵より引用)

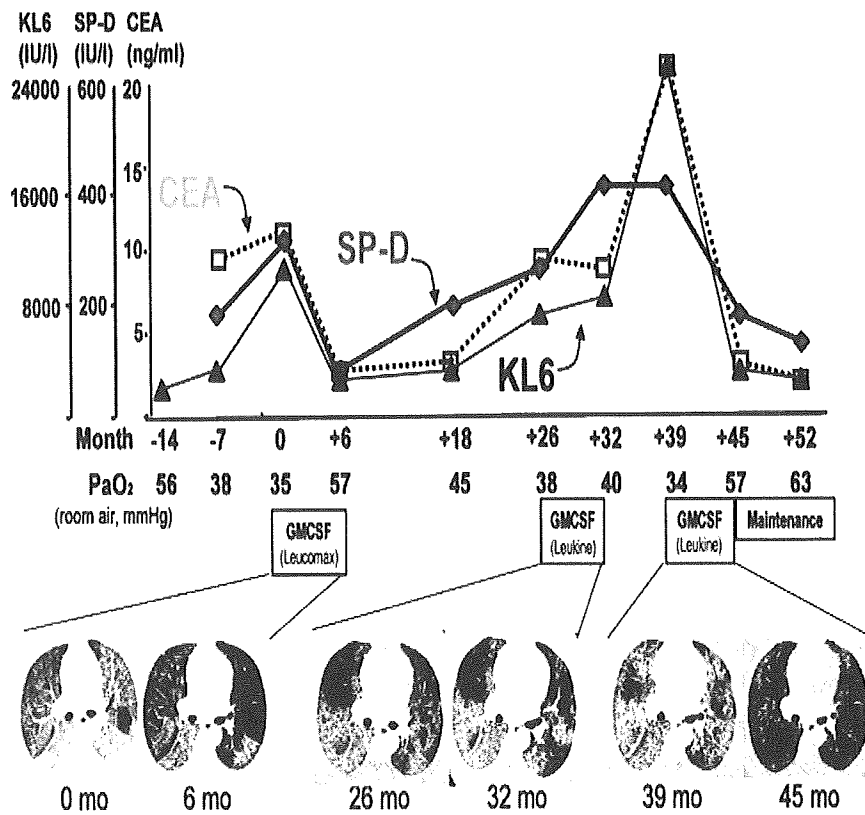


図 2

LC PLUS jet nebulizer™と LC STAR jet nebulizer™の違い。後者のほうが噴霧薬液の粒子径を小さくすることが可能である。(PARI USA ホームページより改変引用 <http://www.pari.com/pdd/>)

LCPlus performance with the PARI PRONEB® Ultra II compressor: Treatment times of 6 to 7 Minutes, 65% of medication < 5um , 3.5 um MMD

LC® Star performance with the PARI PRONEB® Ultra II compact compressor: Treatment times of 6.5 to 8 minutes, 78% of medication < 5um , 3.1 um MMD



(大河内真也、田澤立之、貫和敏博)

[3. 経過観察中に自然寛解した自己免疫性肺胞蛋白症の一例]

症例：57 歳男性

主訴：労作時呼吸困難

既往歴：40 歳十二指腸潰瘍 52 歳大腸ポリープ切除

家族歴：母 子宮癌 父 気管支喘息

生活歴：喫煙 30 本×30 年、飲酒 56 歳まで缶ビール 350ml/日、粉塵吸入なし

20 代までトラック、52 歳までタクシー運転手、その後事務職

現病歴：2004 年夏ごろより軽度の全身倦怠感を自覚、10 月頃から労作時呼吸困難も自覚したが、放置していた。

2005 年 1 月には労作時呼吸困難が増強し、1 月 18 日、近医受診。胸部単純レントゲン写真と胸部 CT にて異常陰影を指摘され、間質性肺炎を疑われたが、セカンドオピニオンを求めて他県の某大病院の呼吸器科を受診。同院に 2005 年 3 月入院し、気管支鏡検査（気管支肺胞洗浄、経気管支肺生検）を実施したところ肺胞蛋白症の診断に至った。呼吸困難の自覚があり、GM-CSF 吸入療法を希望して 3 月 22 日外来紹介となった。

初診時現症：156.4cm、52.3kg、36.1℃、117/66mmHg、結膜に貧血黄疸なし、表在リンパ節触知せず、胸部聴診上心音正常、ラ音なし、腹部異常なし、神経学的所見異常なし

初診時検査所見(表 1):血液検査では LDH が 272IU/l、血清検査では KL-6 が 8030U/ml、CEA が 9.2ng/ml とそれぞれ上昇していた。室内気で PaO₂ 68.9Torr と低酸素血症を認めた。肺機能検査では拡散能低下が認められた。胸部レントゲン(図 1)では両肺に網状影、結節影、すりガラス陰影が散在し、特に左側中下肺野を中心に分布していた。胸部 CT(図. 2a、b)では両側びまん性にすりガラス陰影とそれに重なる小葉間隔壁、小葉内間質の肥厚がモザイク状に存在し、crazy-paving appearance を呈していた。

前医での気管支鏡所見：気管支肺胞洗浄液は外観白濁、経気管支肺生検では、肺胞腔内にエオジン好性、PAS 陽性の顆粒状無構造物質の充満を認めた。

当科受診後の経過：血清抗 GM-CSF 抗体を新潟大学中田光先生に依頼して測定したところ 107.1 μg/ml (<3.0 μg/ml) と高値を呈し、自己免疫性肺胞蛋白症と診断された。GM-CSF 吸入療法の登録基準を満たしており、2005 年 4 月より 3 ヶ月の無治療経過観察を開始した。前医より処方されていた塩酸アンブロキソール(Ambroxol)は中止した。

外来で経過を追ったところ、最初の 1 ヶ月は不変であったが、2 ヶ月経過したところより労作時呼吸困難が軽減し、観察期間終了時の 7 月には KL-6 4890U/ml と低下し、血液ガス所見、画像所見も改善を認めた(図 3)。A-aDO₂ は 47.9Torr→28.6Torr と 10Torr 以上の改善を呈し、GM-CSF 吸入治療開始基準を満たさず、さらに無治療期間を継続することとなった。その後も改善を続け、2006 年には陰影はほぼ消失し、呼吸困難も改善、血液検査所見はすべて正常化した。4 年以上経過した現在まで外来で経過観察を続けているが、増悪はみられていない。

考察：肺胞蛋白症は 1958 年に Rosen らにより初めて報告された。当初より、その臨床経過には、「症状が持続しつつも安定している群」、「進行増悪する群」、「自然軽快する群」があると記されている¹⁾。その後の報告では自然寛解の頻度は 7.9%から 29%程度と様々である。

Seymour らは、303 例の後天性肺胞蛋白症患者のうち、24 例(7.9%)が自然寛解し、寛解までの期間(中央値)は診断から 20 ヶ月(3-61 ヶ月)であったと報告した²⁾。寛解例をそれ以外の 279 例と比較解析したところ、年齢・性比・喫煙率・LDH の値などに差はなかった。

我が国においては、浅本らが原発性肺胞蛋白症 68 例を検討し、17 例の無治療症例中、16 例で自

然寛解したとの報告がある³⁾。また Inoue らによる日本の大規模疫学研究では自己免疫性肺胞蛋白症で登録時に無症状であった39例のうち11例(28.2%)が治療介入なしに自然軽快したとしている⁴⁾。

本症例は、前医より塩酸アンブロキソールを数日間処方された以外には何も治療は行っていない。当時勤めていた会社の事務所が幹線道路に面していたことから、排気ガスと発病との関係を危惧され、本症診断確定後自主的に仕事を休職された。寛解後の2006年8月より、空気清浄機を設置して同じ職場に復職されたが、現在まで再発は認めておらず、職場環境と発病との因果関係は不明であった。

- 1) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 1958;258:1123-42.
- 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) 浅本 仁, 北市正則, 西村浩一, 他. 我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.
- 4) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:752-62.

(土橋佳子)

表1 初診時の検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	5300 / μ l	AST	23 IU/l	CRP	0.05 mg/dl
Neu	49 %	ALT	10 IU/l	KL-6	7320 U/ml
Lym	45 %	LDH	249 IU/l	CEA	9.2 ng/ml
Mo	4 %	ALP	212 IU/l	ACE	7.0 U/l
Eo	2 %	γ -GTP	20 IU/l	GM-CSF Ab	
Ba	1 %	Na	144 mEq/l		107.1 μ g/ml
RBC	505×10^4 / μ l	K	3.8 mEq/l	Pulmonary function	
Hb	15.0 g/dl	Cl	110 mEq/l	VC	2.89 L
Hct	45.8 %	TP	6.8 g/dl	%VC	86.8 %
Plt	19.2×10^4 / μ l	Alb	4.0 g/dl	FEV1	2.24 L
ESR	7 mm/H	UN	11 mg/dl	FEV1%	81.2 %
Arterial blood gas		Cr	0.7 mg/dl	%DLco	51.7 %
pH	7.426	CK	63 IU/l		
PaCO ₂	38.4 Torr				
PaO ₂	68.9 Torr				
HCO ₃ ⁻	24.7 mmol/l				

図1 初診時胸部単純写真

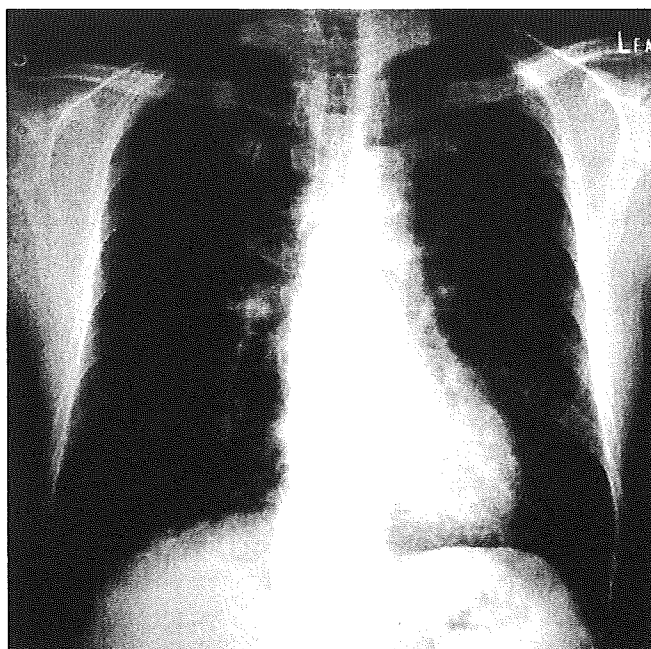


図 2a、b 初診時胸部 HRCT

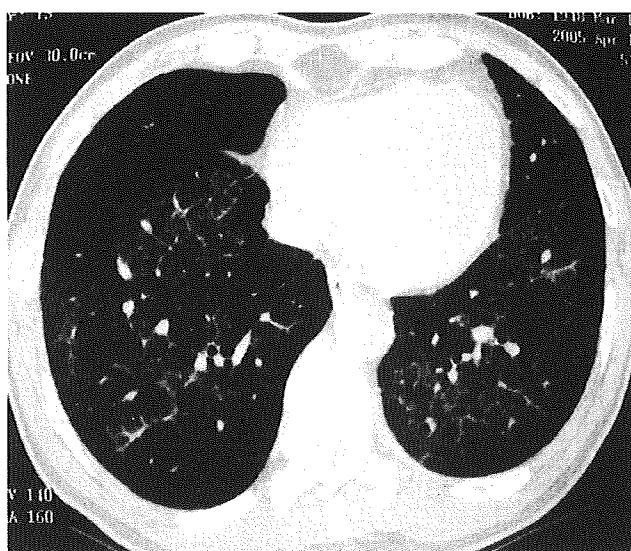
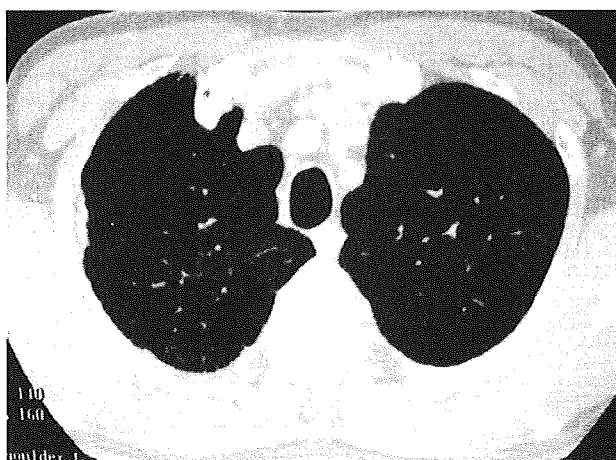
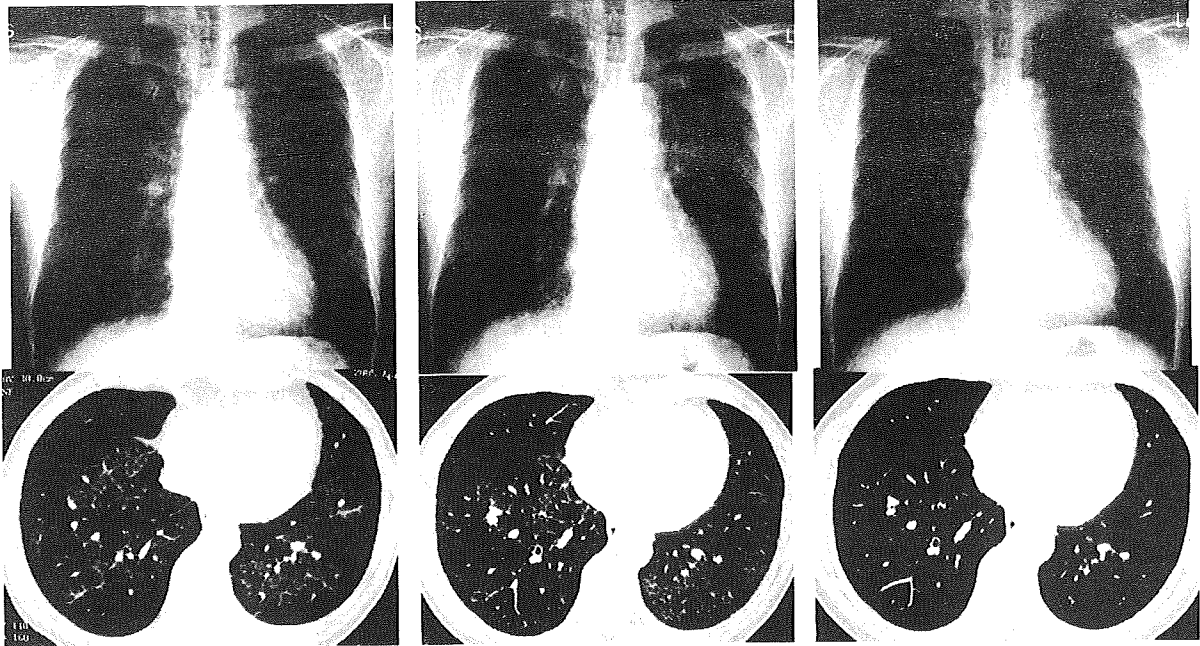


図3 臨床経過

2005.4

2005.7

2006.2



KL-6(U/ml)	7320	4890	409
CEA(ng/ml)	9.2	4.9	1.2
LDH(IU/L)	249	242	154
A-aDO ₂ (Torr)	47.9	28.6	14.7

[4. 胸膜直下、末梢肺野主体に陰影の分布を示す自己免疫性肺胞蛋白症]

症例：15歳、男性

主訴：胸部異常影

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

生活歴：高校生、喫煙歴、飲酒歴なし

現病歴：学校の検診で胸部異常影を指摘され、精査目的に当科紹介となった。自覚症状は特になし。入院時現症：身長 164 cm、体重 58 kg、体温 36.4℃。呼吸音に異常を認めない。下腿浮腫はなく、表在リンパ節は触知しない。

入院時検査所見：白血球数は正常で CRP の上昇も認めなかった。LDH 337 mU/ml、KL-6 780 U/ml、SP-D 238 ng/ml でありいずれも軽度の上昇を認めた。血液ガス所見、肺機能検査に異常を認めなかった（表 1）。

胸部単純 X 線：両側肺野末梢に淡いすりガラス影を認めた（図 1）。

胸部 CT：胸膜直下に分布する斑状、帯状のすりガラス影を認めた。中枢側の肺野には陰影は乏しかった。肺胞蛋白症として典型的な所見である crazy-paving pattern は認めなかった（図 2a-b）。

入院後経過：右 B₃にて BAL を施行し白色混濁様の洗浄液を回収、PAS 染色陽性の無構造な蛋白様物質を認め肺胞蛋白症と診断した。血清抗 GM-CSF 抗体は 227.7 mg/ml と高値であった。基礎疾患は特になし、膠原病を示唆する血液所見や症状も認めず自己免疫性肺胞蛋白症と考えられた。以後外来にて無治療経過観察しているが、呼吸状態、画像所見とも増悪を認めていない。

考察：肺胞蛋白症の画像所見に関する検討は数多くなされており、一般的に陰影の分布は肺門部に近い中枢肺野に優位であり、末梢肺野には少ないとされる。本症例のように胸膜直下、末梢肺野主体に陰影の分布を示す肺胞蛋白症の症例はまれである。末梢側優位の分布を呈する機序については明らかになっていないが、本疾患の早期変化を反映し、中枢側に陰影が出現してくる前段階である可能性や、自然軽快の過程で末梢の cleaning が遅れ胸膜下に陰影が残存する可能性などが推測されている¹⁻³。

参考文献

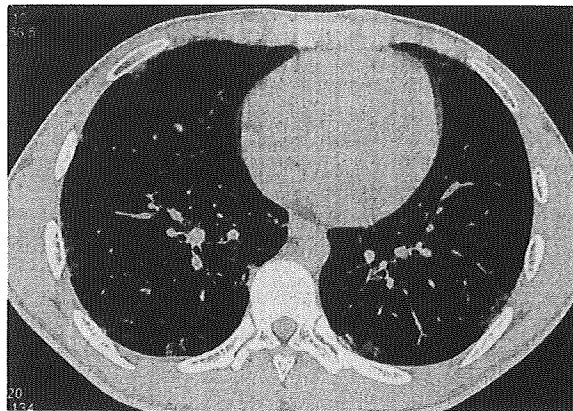
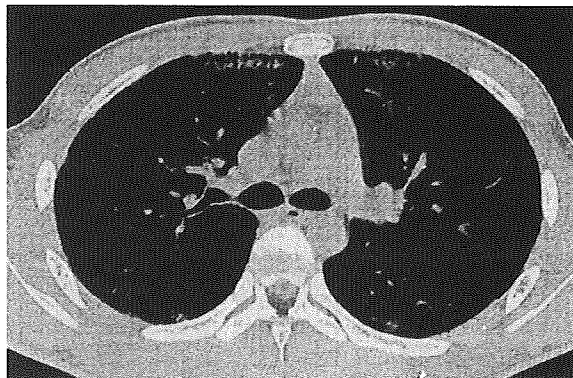
- 1) 乾直輝, 千田金吾, 須田隆文, 他. 胸膜直下に斑状影を呈した肺胞蛋白症の 1 例. 日呼吸会誌 1999; 37: 333-336.
- 1) Mohri K, Miyashita N, Obase Y, et al. 胸膜下領域にすりガラス様陰影の両側性局在を認めた肺胞蛋白症(Pulmonary Alveolar Proteinosis with Bilateral Ground-glass Opacities Localized in Subpleural Areas). 気管支学 2007; 29: 275-278.
- 2) 芳賀高浩, 笠松紀雄, 小林健, 他. 胸膜直下に斑状のすりガラス影を呈した肺胞蛋白症の 1 例. 日呼吸会誌 2009; 47: 71.

Hematology		γ -GTP	12 mU/ml
WBC	6,600 / μ l	ALP	243 mU/ml
Neut	61.5 %	Serology	
Eo	1.9 %	CRP	0.1 mg/dl
Mono	6.2 %	KL-6	780 U/ml
Lymp	29.6 %	SP-D	238 ng/ml
RBC	487×10^4 / μ l	ANA	(-)
Hb	14.8 g/dl	ACE	10.0 mU/ml
Ht	44.9 %	Blood gas analysis	
Plt	29.0×10^4 / μ l	pH	7.39
ESR	2 mm/h	PaO ₂	95.6 Torr
Biochemistry		PaCO ₂	40.1 Torr
TP	7.3 g/dl	Pulmonary function	
Alb	4.3 g/dl	VC	4.26 L
BUN	9 mg/dl	%VC	104.4 %
Cr	0.69 mg/dl	FEV1	3.72 L
AST	12 mU/ml	FEV1%	88.2 %
ALT	6 mU/ml		
LDH	337 mU/ml		

図1 入院時胸部単純X線



図 2a, b



(自治医科大学 内科学講座呼吸器内科学部門 山沢英明、杉山幸比古)

[5. 免疫抑制療法中に合併したノカルジア症に引き続き発症した自己免疫性肺胞蛋白症の一例]

症例

症例は55歳の女性である。51歳時に自己免疫性溶血性貧血を発症したため、プレドニゾロン30mgで治療開始後、徐々に漸減され、3ヶ月後よりプレドニゾロン10mgの隔日投与を開始された。52歳時に発熱と左下葉の手拳大の腫瘤影が出現し、肺ノカルジア症の診断を受けた(図1)。

一時、ノカルジアによる多発脳膿瘍の合併も見られたが、抗菌薬治療(ST合剤、ABPC/SBT、PAPM、MINO、AMPC/CVAなど)を18か月行いノカルジア肺病変、脳病変とも改善した⁽¹⁾。なお、プレドニン10mgの隔日投与は引き続き継続され、現在に至るまで行われている。

ノカルジア感染症での初診時に右肺尖部にわずかな限局性濃度上昇域を認めたが、増悪時も含め治療経過中に陰影の変化を認めず、肺胞たんぱく症を積極的に疑うものではなかった(図2)。しかしノカルジア感染症発症後2年を経過してから右肺尖部の異常陰影が増悪し、crazy-paving appearanceとgeographic distribution patternを呈した(図3)。

確定診断のために気管支肺胞洗浄と経気管支肺生検、BAL液中抗GM-CSF抗体の定量が試みられた。BAL液よりPAS陽性物質が証明され、細胞数 $0.8 \times 10^5/\text{ml}$ 、細胞分画はマクロファージ79%、リンパ球20%、抗中球1%、CD4/8比1.35であり、若干のリンパ球増多を見た。血液中のKL-6、SP-A、SP-Dはそれぞれ271U/ml、32.1ng/ml、17.2ng/mlと正常範囲内であったが、BAL液中のKL-6、SP-A、SP-Dはそれぞれ3,280U/ml、12,700ng/ml、3,660ng/mlと高値を示した。さらにBAL液中の抗GM-CSF抗体は2.007ug/mlと陽性であり、以上の所見より肺胞蛋白症と診断された。現在のところ陰影は徐々に増悪傾向であるが、呼吸不全等を合併していないため経過観察中である⁽²⁾。

考察

肺胞蛋白症の原因として、抗GM-CSF抗体が関与することが知られており、マクロファージや好中球の機能不全を引き起こしている可能性が示唆されている⁽³⁾。UchidaらはPAP患者あるいはGM-CSFノックアウトマウス由来の好中球はその形態や成熟に異常は認められないものの、貪食能に異常が見られることを示している⁽⁴⁾。

診断目的で実施された、感染症状を呈さない肺胞蛋白症患者のBAL液から、高頻度に非結核性抗酸菌、ノカルジア菌、アスペルギルスが培養される事が知られている⁽⁵⁻⁶⁾。特にノカルジア感染の頻度は高いとされ、2002年のSeymourらの報告によれば410人の肺胞蛋白症の患者のうち34人にノカルジア感染の合併を見たという⁽⁷⁾。本邦では報告が少なく、これまでに肺胞蛋白症の登録患者のうち2例のノカルジア感染合併例が知られている(井上らによる。2009年ERSにて発表)。

ノカルジア感染が抗GM-CSF抗体の形成に先んずるのか、それとも抗GM-CSF抗体の形成がノカルジア感染に先んずるのか明らかでなく、今後ノカルジア感染(さらに病原性の比較的低い非結核性抗酸菌感染症やアスペルギルスなど)が、どのようなメカニズムでPAP患者の免疫系(好中球やマクロファージなど)に影響を与えるか解明していくことが、PAPの病因を解明する一つの鍵となる可能性がある。本邦でも、今後の症

例集積が期待される場所である⁽²⁾。

本症例ではノカルジア感染が肺胞蛋白症の増悪に先行し、軽快後、半年経過してから肺胞蛋白症増悪が認められた。当患者の免疫系に、ノカルジア感染の既往が抗 GM-CSF 抗体産生を促した可能性を考えると非常に興味深い。肺胞蛋白症の発生機序を考える上で、非常に示唆に富む症例と考えられる。



図 1. 肺ノカルジア症での初診時胸部レントゲン写真。左中〜下肺野に手掌大の腫瘍影を認める。腫瘍は胸壁に接しており、経皮生検によりノカルジア症と診断された。治療により陰影は消失した（文献 2 より引用）。

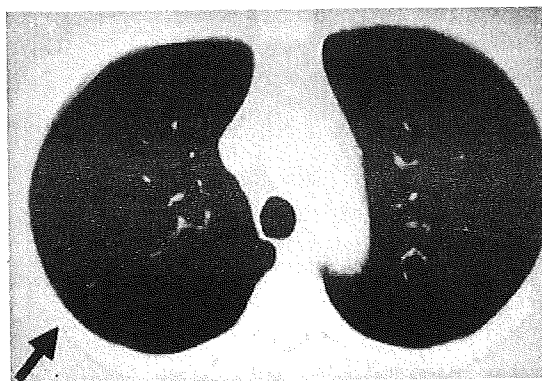


図 2. 肺ノカルジア症での初診時 CT。右上葉にわずかなスリガラス影を認めた。このようなスリガラス影は他の部位には認めなかった。

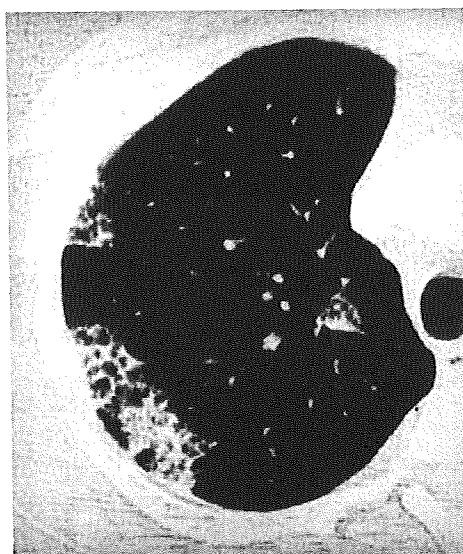


図 3. 肺胞蛋白症と診断された時の CT 所見。crazy-paving appearance と geographic distribution pattern を呈している。

文献

- 1) 下川路伊亮, 小林英夫, 叶宗一郎, 元吉和夫, 相田真介. 多発脳膿瘍を併発した肺ノカルジア症の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌 2005;43:375-8.
- 2) 杉本親寿, 小林英夫, 叶宗一郎, 元吉和夫, 相田真介. 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. 日本呼吸器学会雑誌 2006;44:738-41.
- 3) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2003;349:2527-39.
- 4) 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.
- 5) Juvet SC, Hwang D, Waddell TK, Downey GP. Rare lung disease II: pulmonary alveolar proteinosis. Can Respir J 2008;15:203-10.
- 6) Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. Thorax 2000;55:67-77.
- 7) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:215-35.

(大河内真也¹⁾、土橋佳子²⁾、杉本親寿³⁾⁴⁾、小林英夫⁴⁾、※井上義一³⁾)

1) 東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野

2) 長崎大学病院感染症内科 (熱研内科)

3) 近畿中央胸部疾患センター

4) 防衛医大第三内科

※当症例報告は、杉本、小林らの報告(1-2)を両氏および日本呼吸器学会の許可を得て大河内、土橋、井上が編集したものである。

(B) 続発性肺胞蛋白症

【続発性肺胞蛋白症】

疾患概念と病態：

1958年に肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis: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が報告されるようになり続発性肺胞蛋白症(secondary pulmonary alveolar proteinosis:SPAP)と呼ばれるようになった。従来の分類は、新生児に発症する先天性(congenital pulmonary alveolar proteinosis:CPAP)、血液疾患や感染症などの基礎疾患を有する続発性(SPAP)、そして特発性(idiopathic pulmonary alveolar proteinosis:IPAP)と臨床像によるものであった。しかし1999年にGM-CSFに対する自己抗体が発見され、IPAPのほとんどは抗体陽性であることより、現在はまず血清や気管支肺胞洗浄液中の抗GM-CSF抗体の有無により分類している。¹⁾

そのためSPAPの診断は、基礎疾患を有するPAPで、かつ血清および肺胞洗浄液中の抗GM-CSF自己抗体陰性のものとする。それに対し抗体陽性のPAPを自己免疫性(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis:APAP)とし、抗体陰性かつ明らかな基礎疾患をみとめないものを分類不能型(unclassified PAP)と定義している。

APAPの病因はGM-CSFを標的とする自己抗体で、これによるGM-CSFシグナル異常が起こり肺胞マクロファージの機能低下を惹起させ、サーファクタント(surfactant:SF)の分解能障害を呈していると考えられている。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がみられているが²⁾、抗GM-CSF抗体は陰性で明らかな病因・病態は不明である。

基礎疾患と疫学：

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、AIDSや重症複合型免疫不全に合併するものが報告されている。血液疾患では、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome:MDS)や白血病に合併するものが多く^{3,4)}、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、Fanconi貧血、骨髄線維症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に続発した症例⁵⁾もみられている。感染症では呼吸器感染症に続発し、カリニ肺炎(*pneumocystis jiroveci*)、抗酸菌感染症、肺アスペルギルス症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SF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 silicosis⁶⁾、アルミニウム⁷⁾やチタン⁸⁾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やchlorambucilによる報告⁹⁾がある。

現在、本邦における抗GM-CSF抗体陰性を確認したSPAPは調査上40例みられる。同調査期間内に抗GM-CSF抗体陽性のAPAP確定診断例は360例みられており、SPAPが非常に稀少な肺疾患であることがわかる。SPAP40例における基礎疾患の内訳は血液疾患が35例(87%)と大半をしめており、なかでもMDSに合併したSPAPが26例と最も多い。またベーチェット病に続発したSPAPが5例あり、そのうち4例はMDSも合併していた。血液疾患以外では、抗酸菌感染症や自己免疫性疾患の症例が少数みられる。

(Table 1)

臨床像と検査所見：

本邦における SPAP40 例の診断時平均年齢は 47 歳（24 歳～77 歳）で、男女比は 24 / 16 と男性に多い傾向である。基礎疾患の大部分を占める血液疾患 35 例での診断時平均年齢は 49 歳である。SPAP が診断された時点での基礎疾患の罹病期間は平均 55 カ月で、2 年以上基礎疾患を有するものが 40 例中 19 例にみられる。また 9 例は基礎疾患と同時期に SPAP も診断されている。（図 3）

臨床症状は労作時呼吸困難、咳嗽、そして発熱を主訴に受診され、自覚症状を有する症例の大部分は労作時呼吸困難や咳嗽など呼吸器症状をみとめる。しかし無症状で胸部異常陰影を指摘された症例も 9 例(18%)にみられる。また SPAP において発熱は随伴される症状として 22%と多く、3 例が労作時呼吸困難＋発熱、4 例が咳嗽＋発熱、そして 3 例で発熱のみの症状である。

● 画像所見

PAP の画像所見は両側肺野に拡がる ground glass opacity (GGO)が主体で、小葉間隔壁の肥厚を伴う crazy paving appearance を伴うことが特徴的である¹⁰⁾。しかし本邦の全国調査例で高分解能 CT(High resolution computed tomography: HRCT)が撮影されている APAP、SPAP とともに 21 例ずつの画像所見を比較検討¹⁸⁾すると、それぞれの画像所見は異なっている¹¹⁾。

GGO、consolidation、小葉間隔壁の肥厚は APAP、SPAP 共にみとめられるが、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ひろがる Patchy geographic pattern（図 4）、境界不明瞭でびまん性にひろがる diffuse pattern（図 5）、上記の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 と SPAP の間に特徴的な相違がみとめられる(Table 2)。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%)にみとめる。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みとめないが、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: 図 6)は SPAP よりも APAP で優位(71%)にみられ、また PAP に特徴的所見とされている crazy paving appearance（図 6）は APAP、SPAP 合わせた 42 例全体でみると 43%にみとめられるが、SPAP では 14%の症例にしかみられていない。

基礎疾患の経過中、胸部 CT にて APAP の所見同様、GGO を伴う小葉間隔壁の肥厚などがみられれば PAP 合併を疑いやすいが、びまん性に拡がる Diffuse pattern の GGO を呈する例が少なくない。また 4 例の MDS に合併した SPAP では、GGO よりも著明な小葉間隔壁の肥厚が連続性に拡がる特徴的な所見（図 7）を呈している。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、ニューモシスチス肺炎）などとの鑑別を要する。

● 検査所見

SPAP において診断時の血清マーカーはそれぞれ平均値 KL-6 3834 U/ml(n=36)、SP-D 236 ng/ml(n=36)、SP-A 103 ng/ml(n=35)、CEA 7.4 ng/ml(n=34)と高値を示す。しかし診断時に正常値である場合もそれぞれの血清マーカーで 3/36(8%)、12/36(33%)、9/35(26%)、