

## 【症例 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<sup>(1)</sup>。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  $2.007 \mu\text{g/ml}$  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<sup>(2)</sup>。

### 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<sup>(3)</sup>。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<sup>(4)</sup>。

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<sup>(5-6)</sup>。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 人の肺胞蛋白症患者のうち 34 人にノカルジア感染の合併を見たという<sup>(7)</sup>。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ことである<sup>(2)</sup>。

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。

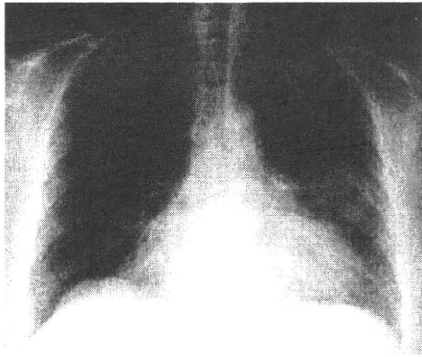


図1. 肺ノカルジア症での初診時胸部レントゲン写真。左中〜下肺野に手掌大の腫瘤影を認める。腫瘤は胸壁に接しており、経皮生検によりノカルジア症と診断された。治療により陰影は消失した（文献2より引用）。

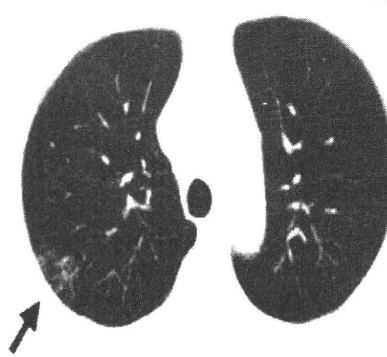


図2. 肺ノカルジア症での初診時CT。右上葉にわずかなスリガラス影を認めた。このようなスリガラス影は他の部位には認めなかった。

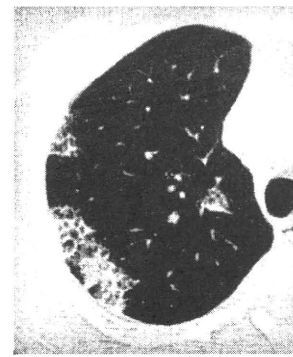


図3. 肺胞蛋白症と診断された時のCT所見。crazy-paving appearanceとgeographic distribution patternを呈している。

## 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<sup>1)</sup>、土橋佳子<sup>2)</sup>、杉本親寿<sup>3)4)</sup>、小林英夫<sup>4)</sup>、※井上義一<sup>3)</sup>)

- 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<sup>(1,2)</sup>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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>、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<sup>3)4)5)</sup>や重症複合型免疫不全<sup>6)7)</sup>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)<sup>8-15)</sup>や白血病に合併するものが多く<sup>16-21)</sup>、悪性リンパ腫<sup>22,23)</sup>、多発性骨髄腫<sup>24,25)</sup>、Fanconi貧血<sup>26,27)</sup>、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<sup>28)</sup>もみられている。感染症では呼吸器感染症に続発し、ニューモシステイス肺炎(*pneumocystis jiroveci*)<sup>29)</sup>、抗酸菌感染症<sup>30,31)</sup>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 silicosis<sup>32)</sup>、アルミニウム<sup>33)</sup>やチタン<sup>34)</sup>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による報告<sup>35)</sup>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(表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49歳(24歳～77歳)で、男女比は23/17と男性に多い傾向である。基礎疾患の大部分を血液疾患(35例)が占めている(図1)。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21例にみられた。また11例は基礎疾患と同時期にSPAPも診断されていた(図2)。

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(23%)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 38%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った。

#### ● 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<sup>37)</sup>。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 ともに 21 例ずつの画像所見を比較検討すると、それぞれの画像所見は異なっている<sup>38)</sup>。

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 3)、境界不明瞭でびまん性にひろがる diffuse pattern (図 4)、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(表 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 5) 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 5) 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 6)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、ニューモシステス肺炎)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%)、10/36(28%)、9/35(26%)、16/34(47%)みとめられる。診断後の SPAP 経過中、これらの血清マーカーは病状により変動するが、なかでも KL-6 は活動性の指標になる。また APAP においては KL-6、CEA が疾患重症度と相関する<sup>1)</sup>が、SPAP では明らかな相関はみられない。

診断時の肺機能検査では、SPAP は拡散能障害を主体に拘束性換気障害を呈する。23 例中 8 例(35%)に拘束性換気障害(%VC <80%)をみとめたが、閉塞性換気障害(FEV<sub>1.0%</sub> <70%)を呈した症例はみとめなかった。

#### ● 病理学的所見

SPAP の気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid : BALF)は、白濁した特徴的な外観を呈しており、BALF のサイトスピン標本では大型で核の偏在した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みとめ、好酸性の無構造物質として SF もみられる。また病理組織所見として肺胞腔内に好酸性の無構造物質 (PAS 陽性)として SF が充満している像なども APAP と同様である。しかし明らかに APAP と異なる所見は SF が充満している病変部周囲に組織障害がみられ胞隔など肺の正常構築の変化が明らかなこと(図 7)である。組織障害の変化は症例により様々で、

線維化、器質化、出血、炎症細胞浸潤など呈している。これらの組織障害をみとめた領域周囲や内部に残された正常肺胞領域においてはⅡ型肺胞上皮細胞の過形成が目立つ所見もみられる。

### 診断、鑑別診断：

PAPの診断は肺胞を主体とした気腔内にHE染色で好酸性、PAS染色陽性の無構造物質 surfactantの貯留をみとめる病理学的所見による。そのため気管支鏡による気管支肺胞洗浄や経気管支肺生検、あるいは外科的肺生検が要求される。しかしSPAPにおいては基礎疾患の活動性、合併症の有無、そして全身状態の不良などから生検できず診断に苦慮する場合も少なくない。SPAPを確定診断するためには、より呼吸状態が安定した状況下で侵襲的検査による病理学的所見をえる必要がある。

SPAPは上述したように画像所見が多彩で基礎疾患の経過中、鑑別診断に挙げられず診断に難渋化する場合もある。SPAP40例の確定診断方法を図8に示すが、10例(25%)は気管支鏡検査にて確定診断に至らず胸腔鏡下肺生検を要している。また生前診断が困難で剖検所見にてSPAPが診断される症例もみられる。

鑑別診断としては胸部画像所見からは、心不全、肺胞出血、日和見感染(サイトメガロウイルス肺炎、ニューモシスティス肺炎)が挙がる。そして基礎疾患に用いている薬剤による薬剤性肺障害や血液疾患や腫瘍性疾患では基礎疾患の悪化による腫瘍細胞の浸潤なども鑑別していかなければならない。

### 合併症、治療、予後：

#### ● 合併症

SPAP診断後の経過中に最も多い合併症は感染症である。基礎疾患に血液疾患がみられるため日和見感染症として*P. aeruginosa*や*Aspergillus spp.*の呼吸器感染症や敗血症が多い。またMSSA, MRSAや非結核性抗酸菌の感染症もみられる。これらの日和見感染症は呼吸不全や全身状態の悪化を導き予後不良となる重大な危険因子である。感染症以外には血液疾患による出血傾向から脳血管障害や肺胞出血などの臓器出血、また血液疾患の移植治療後のGVHDによる臓器障害を呈する症例もある。

#### ● 治療

原因不明であるPAPの治療は、肺胞腔内に貯留したSFを除去することを目的とした肺洗浄が施行される。SPAPでも同様、対症療法が主体で呼吸不全に対し酸素療法、高度な呼吸不全例に関して全身麻酔下で全肺洗浄が行われる。しかしSPAPにおける肺洗浄治療は一時的な酸素化能を改善するが安定した呼吸不全の改善は期待できず、逆に肺洗浄により感染症の合併や更なる呼吸不全の悪化する場合もある。基礎疾患を有するSPAPでは原疾患のコントロールを優先的に行うことが重要である<sup>17),39)</sup>。本邦でもMDSに対し移植治療を行った3例のSPAPは、移植後にSPAPが軽快している<sup>40)</sup>。そのためには血液疾患のSPAPに対しては可能なかぎり移植治療を行えるように全身状態の管理をしていく必要がある。

#### ● 予後

2009年11月時点でのSPAP38例の生存曲線を(図9)に示す。SPAPの2年生存率は49%、5年生存率は35%とAPAPに対し著しく予後不良である。この原因は基礎疾患の悪化、感染症の合併、全身状態不良による臓器障害、そしてPAP自体の増悪などSPAPではさまざまな要因による。2年以上生存しているSPAP症例では、基礎疾患の悪化がなく、PAP自体も無治療で軽快、不変のものが大部分である。また基礎疾患(血液疾患)に移植治療を施行しPAPが改善した症例でも移植後の感染症合併やGVHDによる全身状態の悪化など基礎疾患自体のコントロールが難渋化してしまうこともある。

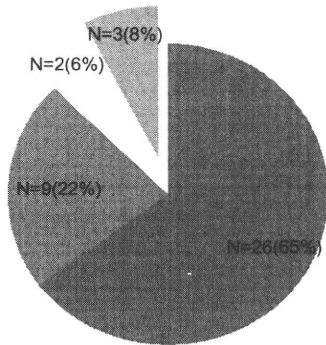
< 表 1 : 続発性肺胞蛋白症の基礎疾患 n=40 >

	基礎疾患	合併症
血液疾患	CML	Basedow, Sweet disease
	non Hodgkin lymphoma	AML
	MDS	
	MDS/RAEB	alveolar hemorrhage
	MF	AML M7
	MDS/RAEB	NTM/ <i>M.kansasii</i>
	MDS/RA	MDS
	Behcet's disease	PBC
	MDS	
	MDS	NTM/ <i>M.kansasii</i>
	Aplastic anemia	
	MDS	
	MDS/RAEB	
	MF	
	MDS	MDS
	Behcet's disease	
	AML M0	MDS, MF
	Behcet's disease	
	ALL	
	MDS/RAEB	
	MDS	
	MDS	HBV, NIDDM
	ATL	
	MDS/RCMD	
	MDS	
	MDS/RA	
CML		
MDS (RAEB-2)	HBV carrier	
MDS	NTM	
Behcet's disease	MDS, NTM	
MDS		
Aplastic anemia	MDS	
Tuberculosis		
NTM/MAC		
microscopic polyangitis		
Behcet's disease		
Wegener granulomatosis		
感染症		
自己免疫性疾患		

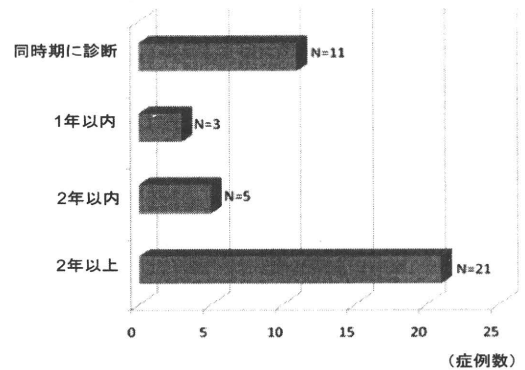
< 表 2 : 自己免疫性および続発性肺胞蛋白症の画像所見 >

	合計 n=42 (%)	自己免疫性 n=21 (%)	続発性 n=21 (%)	p value
• Appearance of GGO				
Patchy geographic pattern	20 (48)	15 (71)	5 (24)	0.002 §
Diffuse pattern	17 (40)	4 (19)	13 (62)	0.005 §
Mixed pattern	5 (12)	2 (10)	3 (14)	0.634
• Subpleural sparing	22 (52)	15 (71)	7 (33)	0.013 §
• Crazy paving appearance	18 (43)	15 (71)	3 (14)	0.001 §

§ p value < 0.05 on chi-square test

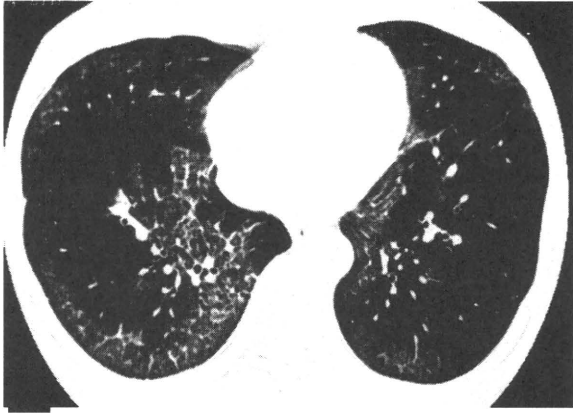


■ MDS ■ その他の血液疾患 ■ 抗酸菌感染症 ■ 自己免疫疾患

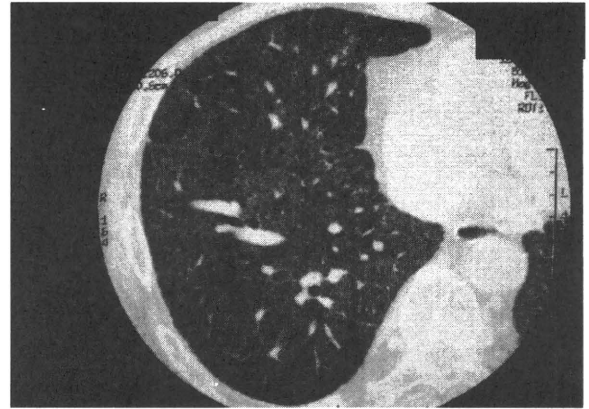


< 図 1 : 基礎疾患別の症例数 >

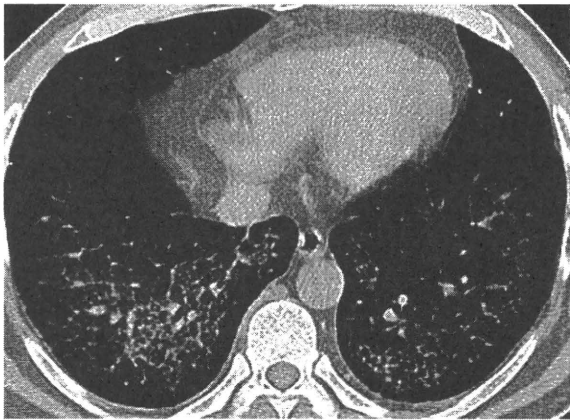
< 図 2 : 基礎疾患の罹病期間別の症例数 >  
(続発性肺胞蛋白症診断時)



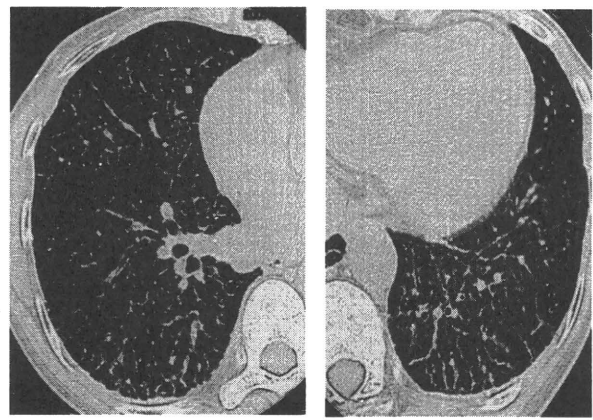
<図 3 : Patchy geographic pattern >



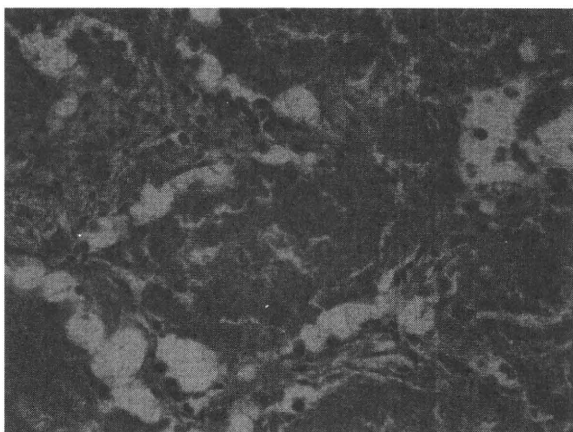
<図 4 : Diffuse pattern >



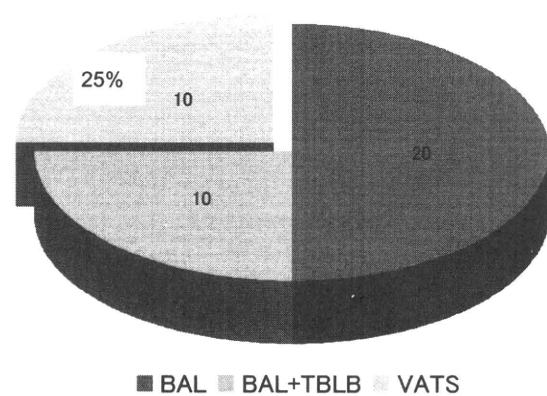
<図 5: Subpleural sparing and crazy paving appearance >



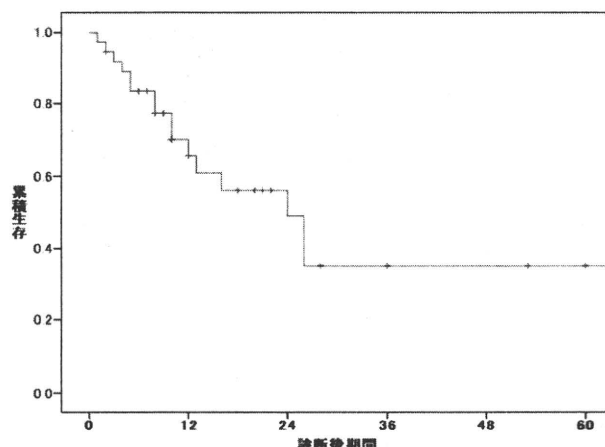
<図 6 : MDS に合併した SPAP  
(著明な小葉間隔壁の肥厚) >



<図 7 : pathological findings in patient with SPAP >



<図 8 : SPAP の確定診断方法 (n=40) >



<図 9 : SPAP の生存曲線 (n=38)>

## Reference

- 1) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a Large Cohort of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Patients in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 177(7):752-762, 2008
- 2) Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common  $\beta$  chain expression. *J Clin Invest* 100:2211-2217, 1997
- 3) Floarea-Strat A, Grigoras A, Dobrescu G, Grigoras C, Creteanu M, Teodorescu I. Pulmonary alveolar proteinosis in AIDS patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi* 2004; 108(2): 287-9
- 4) Crisan A, Tudorache V, Nicoara E, Laza R. AIDS patient with pneumocystosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Pneumologia* 2009; 58(2): 121-4
- 5) Ruben FL, Talamo TS. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986; 80(6): 1187-90
- 6) Patiroglu T, Akyildiz B, Patiroglu TE, Gulmez IY. Recurrent pulmonary alveolar proteinosis secondary to agammaglobulinemia. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(7): 710-3
- 7) Bedrossian CW, Luna MA, Conklin RH, Miller WC. Alveolar proteinosis as a consequence of immunosuppression. A hypothesis based on clinical and pathologic observations. *Hum Pathol* 1980; 11(5 Suppl): 527-35
- 8) Kajiume T, Yoshimi S, Nagita A, Kobayashi K, Kataoka N, Nakajima M, Matsushima T. A case of myelodysplastic syndrome complicated by pulmonary alveolar proteinosis with a high serum KL-6 level. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16(4): 367-71
- 9) Terashima T, Nakamura H, Meguro S, Fujimori H, Mori M, Yamaguchi K, Kanazawa M, Kato R, Kobayashi K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Nihon kyobu shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33(6): 645-51
- 10) Nakata K, Tamura T, Aikawa K, Yoshida H, Mikuni O, Inoue M, Nasuhara K. A case of pulmonary alveolar proteinosis complicated with myelodysplastic syndrome. *Nippon*

Naika Gakkai Zasshi 1991; 80(1): 106-7

- 11) Ito T, Yoshii C, Imanaga T, Hayashi T, Kawanami K, Kido M. A case of pulmonary alveolar proteinosis complicated with pneumoconiosis and myelodysplastic syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001; 39(9): 710-5
- 12) Xie LX, Zhao TM, Wang QY, Chen LA, Li AM, Wang DJ, Qi F, Liu YN. Secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Chin Med J* 2007; 120(12): 1114-6
- 13) Yokomura K, Chida K, Suda T, Miwa S, Nakano H, Kuwata H, Suzuki K, Matsuda H, Asada K, Nakamura Y, Inui N, Shirai M, Suzuki K, Nakamura H. Secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2002; 40(7): 599-604
- 14) Ohnishi T, Yamada G, Shijubo N, Takagi-Takahashi Y, Itoh T, Takahashi H, Satoh M, Koba H, Nakata K, Abe S. Secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Intern Med* 2003; 42(2): 187-90
- 15) Yoshioka Y, Ohwada A, Harada N, Satoh N, Sakuraba S, Dambara T, Fukuchi Y. Increased circulating CD16<sup>+</sup>CD14<sup>dim</sup> monocytes in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology* 2002;7:273-279
- 16) Du EZ, Yung GL, Le DT, Masliah E, Yi ES, Friedman PJ. Severe alveolar proteinosis following chemotherapy for acute myeloid leukemia in a lung allograft recipient. *J Thorac Imaging* 2001; 16(4): 307-9
- 17) Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, et al.: Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 788-794, 1994
- 18) Shoji N, Ito Y, Kimura Y, et al.: Pulmonary alveolar proteinosis as a terminal complication in myelodysplastic syndrome. *Leukemia Research* 1464: 1-5, 2001
- 19) Tomonari A, Shirafuji N, Iseki T, Ooi J, Nagayama H, Masunaga A, Tojo A, Tani K, Asano S. Acquired pulmonary alveolar proteinosis after umbilical cord blood transplantation for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2002; 70(2): 154-7
- 20) Miyoshi I, Daibata M, Takemoto S, Machida H, Taguchi H. Pulmonary alveolar proteinosis complicating acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2005; 131(1): 1
- 21) Doki N, Hoshino T, Irisawa H, Sakura T, Miyawaki S. Acute myeloid leukemia complicated with pulmonary alveolar proteinosis at presentation. *Rinsho Ketsueki* 2005; 46(7): 522-6
- 22) Carnovale R, Zornoza J, Goldman AM, Luna M. Pulmonary alveolar proteinosis: its association with hematologic malignancy and lymphoma. *Radiology* 1977; 122(2): 303-6
- 23) Lugassy G, Michaeli J, Hurwitz N, Oren R, Wishnitzer R, Eliraz A, Berrebi A. Pulmonary alveolar proteinosis associated with recurrence of Hodgkin's disease in the lung. *Isr J Med Sci* 1990; 26(8): 446-9
- 24) Vella FS, Simone B, Gianneli G, Pesolo M, Ingravallo G, Gentile A, Antonaci S. Case of multiple myeloma mimicking an infectious disease with fever, intrahepatic cholestasis, renal failure, and pulmonary insufficiency. *Am J Hematol* 2003; 72(1): 38-42
- 25) Proks C, Zamrazil V, Kuzma J. Kahler's myeloma with cryoglobulinemia and pulmonary

- alveolar proteinosis. *Neoplasma* 1966; 13(2): 217-22
- 26) Eldar M, Shoenfeld Y, Zaizov R, Fogel R, Asherov J, Liban E, Pinkhas J. Pulmonary alveolar proteinosis associated with fanconi's anemia. *Respiration* 1979; 38(3): 177-9
  - 27) Steens RD, Summers QA, Taeala RA. Pulmonary alveolar proteinosis in association with Fanconi's anemia and psoriasis. A possible common pathogenetic mechanism. *Chest* 1992; 102(2): 637-8
  - 28) Uchiyama M, Nagao T, Hattori A, et al.: Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. *Respirology* 14: 305-308, 2009
  - 29) Crisan A, Tudorache V, Nicoara E, Laza R. AIDS patient with pneumocystosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Pneumologia* 2009; 58(2): 121-4
  - 30) Bakhos R, Gattuso P, Arcot C, Reddy VB. Pulmonary alveolar proteinosis: an unusual association with *Mycobacterium avium-intracellulare* infection and lymphocytic interstitial pneumonia. *South Med J* 1996; 89(8): 801-2
  - 31) Goldschmidt N, Nusair S, Gural A, Amir G, Izhar U, Laxer U. Disseminated *Mycobacterium kansasii* infection with pulmonary alveolar proteinosis in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2003; 74(3): 221-3
  - 32) Xipell JM, Ham KN, Price CG, et al.: Acute silicoproteinosis. *Thorax* 32: 104-111, 1977
  - 33) Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, et al.: Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 130: 312-315, 1984
  - 34) Keller CA, Frost A, Cagle PT, et al.: Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentrations of titanium. *Chest* 108: 277-280, 1995
  - 35) Littler WA, Kay JM, Hasleton PS, et al.: Busulphan lung. *Thorax* 24: 639-655, 1969
  - 36) Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J* 37:2:465-468, 2011
  - 37) J. Michael Holbert, Philip Costello, Wei Li, et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR* 176:1287-1294,2001
  - 38) Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, et al.: Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 136:1348-1355,2009
  - 39) Fukuno K, Tomonari A, Tsukada N, et al. Successful cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome resulting in resolution of pulmonary alveolar proteinosis. *Bone Marrow Transplantation* 38:581-582,2006
  - 40) Tabata S, Shimoji S, Murase S, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome complicated by severe pulmonary alveolar proteinosis. *Int J Hematol* 90:407-412, 2009

## 【続発性肺胞蛋白症の症例】

[症例 1 : MDS に伴って発症した呼吸不全を伴う重症続発性肺胞蛋白症で、2 回の全肺洗浄ののち同種骨髄移植を受け、さらに 1 回の全肺洗浄の上寛解に至った症例<sup>1)</sup>。]

症例： 47 歳、男性。

主訴： 呼吸困難

既往歴：慢性 B 型肝炎，高血圧，2 型糖尿病

生活歴：喫煙 60 本/日×約 30 年

現病歴：2006 年 1 月に血小板減少進行をきっかけに骨髄異形成症候群(MDS-RA)と診断された。骨髄移植の適応と考えられたが、同胞には HLA 一致ドナーが存在せず、2007 年 2 月の全身スクリーニングで胸部レントゲンを含めて異常所見は認めず、非血縁ドナーより同種骨髄移植を施行することとなった。2007 年 5 月 15 日、同種骨髄移植目的で他院移植センターへ入院となったが、18 日午後より発熱・息切れを認め、胸部画像よりニューモシチス肺炎が疑われ当院へ転院となった。(図 1、2)

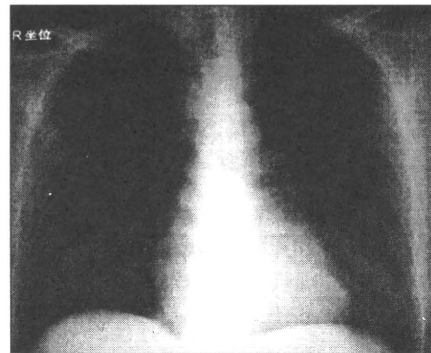
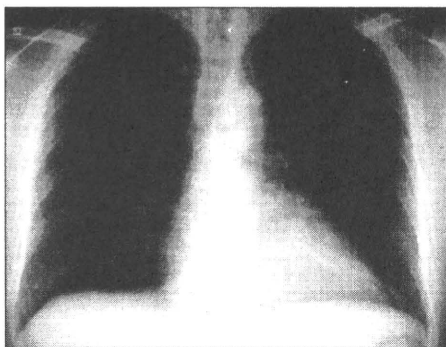


図 1 胸部レントゲン

入院 3 ヶ月前骨髄移植スクリーニング時

当院入院時

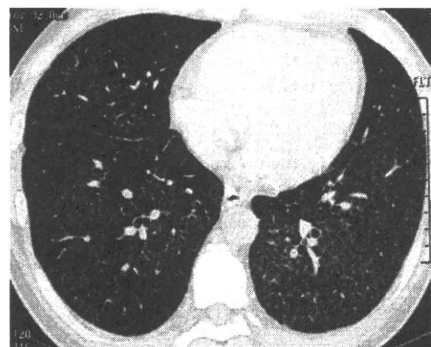
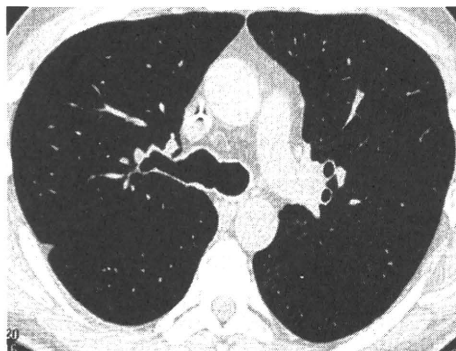


図 2 入院時胸部 CT

両肺びまん性のすりガラス状影を認める。下肺では Crazy-paving appearance を呈する。

表1

## 入院時検査所見

【CBC】		【Biochemistry】		【Other】	
WBC	6400 / $\mu$ l	TP	6.6 g/dl	SP-A	62.7 ng/mL
RBC	505万 / $\mu$ l	Alb	3.6 g/dl	SP-D	200 ng/mL
HB	14.6 g /dl	T-bil	0.5 mg/dl	KL-6	3115 U/mL
Plt	3.0万 / $\mu$ l	AST	12 IU/l	CEA	11 ng/mL
Retic.	10 ‰	ALT	13 IU/l	CA19-9	9.6 U/mL
Blast	5 %	ALP	178 IU/l	CMV-DNA	<100
【Coagulation】		$\gamma$ -GTP	34 IU/l	CMV anti.	陰性
APTT	27.9 sec.	LDH	260 IU/l	$\beta$ -Dグルカン	<1.2 pg/mL
PT(act)	86.5 %	CPK	34 IU/l	【肺機能検査】	
Fib.	413 mg/dl	Amy	16 IU/l	VC	4.06 L
D-dimmer	1.1 $\mu$ g/ml	BUN	20 mg/dl	%VC	91.2 %
【ABG】 Room Air		Cre	0.8 mg/dl	FVC	4.06 L
pH	7.483	Na	132 mEq/L	FEV1	3.41 L
pCO <sub>2</sub>	38.6 mmHg	K	4.6 mEq/L	FEV1%	83.9 %
pO <sub>2</sub>	56.0 mmHg	Cl	96 mEq/L	DLCO	7.25 ml/min/mmHg
BE	5.3 mmol/L	Ca	8.6 mg/dl	%DLCO	31.1 %
		CRP	10.0 mg/dl		

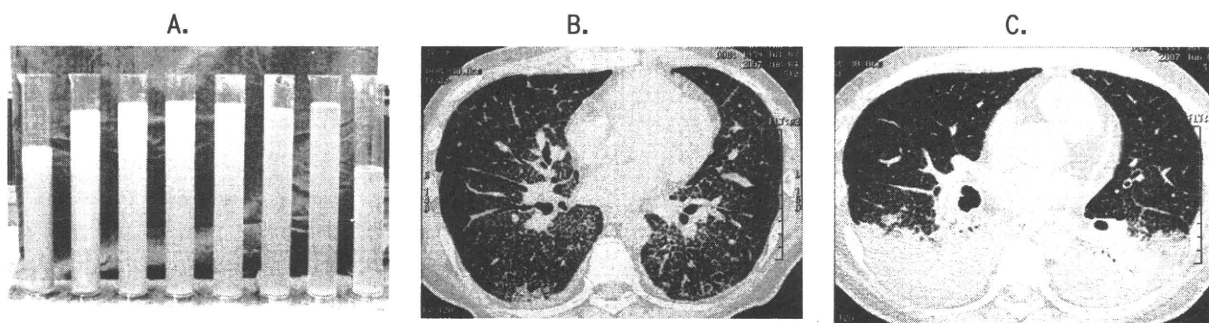


図3 全肺洗浄

- A: 第19病日、呼吸状態の改善を図るため全身麻酔下に全肺洗浄を施行。生理食塩水を用いて右肺を22L、左肺を15Lでそれぞれ洗浄した。回収液は乳濁色からしだいに淡い白色液に変化した。
- B: 洗浄前HRCT。
- C: 洗浄後HRCT。生食注入に伴う背側のコンソリデーションはその後次第に消失した。腹側のCrazy-paving appearanceは軽減している。

図4

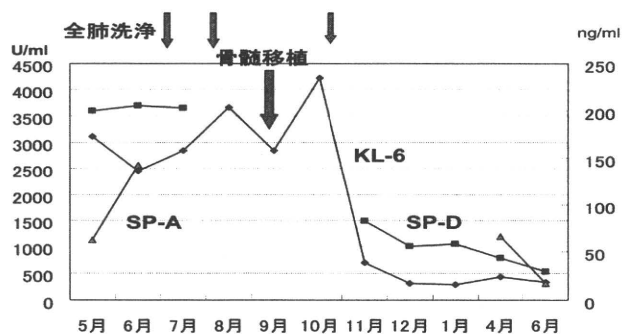


図4 血清マーカーの推移

呼吸不全の進行のため全肺洗浄を2回実施した後骨髄移植を施行。その後さらに一度全肺洗浄した後状態は安定化した。

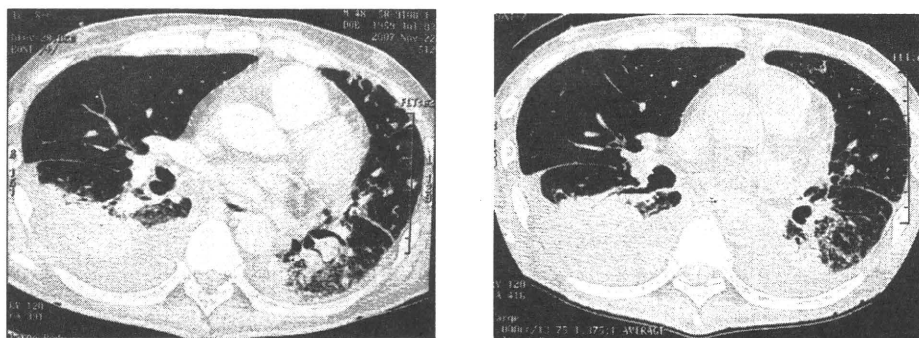


図5 骨髄移植後の胸部 HRCT

骨髄移植 2 ヶ月後

骨髄移植 5 ヶ月後

肺内すりガラス状影の消失が維持されている。

#### 参考文献

- 1) Tabata S, Shimoji S, Murase S, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome complicated by severe pulmonary alveolar proteinosis. Int J Hematol 2009; 90:407-412.

## 〔症例 2： ベーチェット病に合併した続発性肺胞蛋白症で全肺洗浄に反応せず呼吸不全で死亡した症例 1〕

症 例： 39 歳、女性。

主 訴： 湿性咳嗽、発熱

既往歴： 8 歳 血小板減少性紫斑病

28 歳 ベーチェット 病

家族歴： 特記事項なし ペット飼育歴： なし

喫煙歴： 30 本/日 20 年間 飲酒歴： なし

現病歴： 1994 年 回盲部穿孔にて近医で腸部分切除を施行され、Bechet' s 病と診断された。(口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚病変、外陰部潰瘍、皮膚の針反応あり)、以後外来通院され Colchicine 1mg, Salazosulfapyridine 3g にて治療されていた。

1999 年 7/29~8/17 発熱、皮疹、大腸多発潰瘍形成にて入院となり、Predonisolone 20mg, Colchicine 2mg, Salazosulfapyridine 3g を開始されたが、以後も皮疹、微熱のコントロールに難渋し、2000 年 10 月、2001 年 5 月、皮疹・下痢・発熱の症状による増悪のため入院を繰り返した。

2004 年 6 月上旬より乾性咳嗽出現、徐々に労作時の咳嗽が増強した。2004 年 12 月 C T (図 1) で小葉間隔壁肥厚像あり。

2005 年 10 月 18 日湿性咳嗽がさらに増悪し、胸部異常陰影の増強(図 2, 3)もみとめ入院となった。

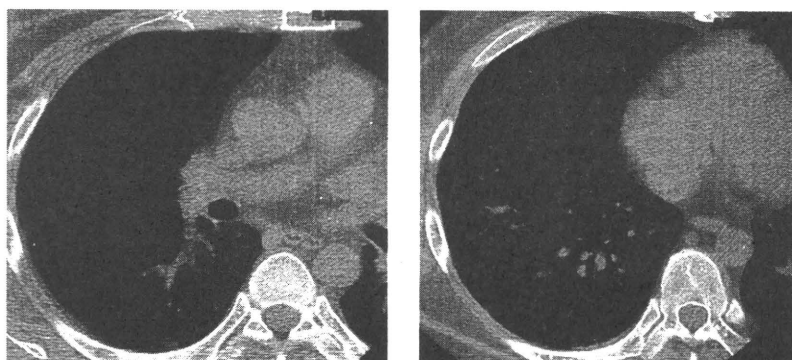


図 1 肺 HRCT (2004 年 12 月)

入院 10 ヶ月前の胸部 CT ですすでに小葉間隔壁肥厚像、すりガラス状陰影を認める。



図 2 入院時胸部レントゲン写真 (2005 年 10 月)

両肺にすりガラス状陰影を認める。

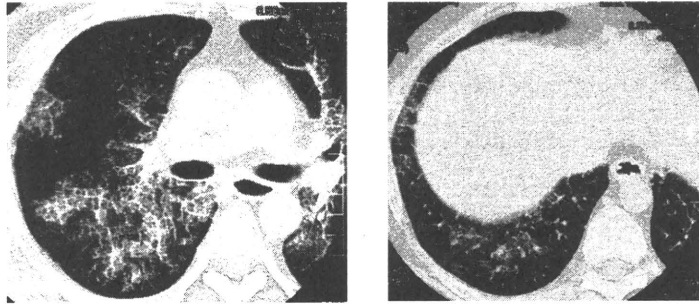


図3 肺HRCT (2005年10月)

両下肺にGGO、Crazy-pavingが明らかである。

入院時現症：意識清明、身長 159.7cm、体重 64kg、体温 36.5℃、血圧 124/80 mmHg、脈拍 130/min、眼瞼結膜 黄疸なし、貧血なし。甲状腺腫なし。顔面両頬部にざ瘡様湿疹あり。腹部には術後癒痕と一部潰瘍あり、ケロイドあり。下肢には茶褐色の色素沈着をみとめる。表在リンパ節触知せず。神経学的所見は特記事項なし

表1 血液学的検査

Haematology		Coagulation		Biochemistry			Serology/other	
WCC	4.49 × 10 <sup>9</sup> /L	PT-INR	1.08	TP	78 g/L	CRP	35 mg/L	
Neu	64%	APTT	28.4 s	Alb	44 g/L	ESR	15 mm/h	
Eos	4%	Fib	3.3 g/L	LDH	546 IU/L	IgG	15.48 g/L	
Baso	1%			GOT	46 IU/L	IgA	1.67 g/L	
Mono	13%			GPT	59 IU/L	IgM	1.83 mg/L	
Lym	18%			ALP	306 IU/L	ANA	—	
RCC	4980 × 10 <sup>3</sup> /L			γ-GTP	84 IU/L	RF	31 IU/mL	
Hb	147 g/L			T.Bil	4 mg/L	CEA	28.0 ng/mL	
Hct	46.3%			BUN	72 mg/L	KL-6	4160 U/mL	
PLT	582 × 10 <sup>3</sup> /L			Cr	7 mg/L	SP-A	238 ng/mL	
				UA	73 mg/L	SP-D	118 ng/mL	
				Na	144 mEq/L	Anti-GM-CSF Ab	—	
				K	5.0 mEq/L	β-D glucan	—	
				Cl	105 mEq/L	Aspergillus-Ag	—	
				T-Cho	2.52 g/L	Ferritin	55 ng/mL	
				TG	2.63 mg/L	HIV-Ab	—	
				HDL-C	480 mg/L			
				FBS	1.17 g/L			
				HbA1c	5.8%			

BAL: 乳白色混濁液回収。BAL 中 SP-A: 36300 ng/ml, SP-D: 9900ng/ml. 鏡検では大量の好酸性、PAS 陽性の無構造のリポ蛋白を認めた。細胞診陰性。結核菌PCR, ニューモシスチスPCRいずれも陰性。

経過：上記検査結果よりベーチェット病に続発した肺胞蛋白症と診断された。入院後乾性咳嗽と労作時呼吸困難の増悪、低酸素血症の増強を認めたため、2週間後に右肺全肺洗浄を施行された。その後1ヵ月ごとに計2回左右の全肺洗浄が実施されたが病状の改善なく、呼吸不全で死亡された。全肺洗浄後のKL-6は改善を認めなかった。

#### 参考文献

- 1) Uchiyama M, Nagao T, Hattori A et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet' s disease. *Respirology* 2009; 14: 305-308

(富井啓介、石井晴之)

(C) 先天性肺胞蛋白症および  
肺サーファクタント関連遺伝子変異由来  
の肺胞蛋白症

## 【先天性肺胞蛋白症の病態】

はじめに

肺胞蛋白症は、種々の原因による肺胞マクロファージのサーファクタント処理能力低下に引き起こされる疾患である。最近の進歩した分子生物学的研究により肺胞蛋白症の病因が明らかになってきつつある。このような中で明らかになった原因により肺胞蛋白症は、大きく3つに分類されてきている。それは、抗 GM-CSF 抗体による自己免疫性肺胞蛋白症、骨髄異型性症候群をはじめとする肺胞マクロファージに至る血球系の分化成熟段階の障害に由来する2次性肺胞蛋白症、GM-CSF 受容体遺伝子変異に代表される種々の遺伝子異常に由来する先天性肺胞蛋白症である。

本章では、先天性肺胞蛋白症について病態、診断、治療について解説するが、多くがまだ確定したのではなく探索、研究段階であるため 今後も新しい知見がでるにつれ変化していくと考えられる。先天性肺胞蛋白症は、遺伝性或いは突然変異により生じたサーファクタント関連遺伝子異常により発症した肺胞蛋白症を想定した概念である。サーファクタント関連遺伝子とは、便宜上 つけた名称であり、これまで肺胞蛋白症の原因として特定されたか、臨床的に関連性が考えられているものをさして用いる。ここでは、サーファクタント関連遺伝子として GM-CSF 受容体遺伝子、surfactant protein C (SP-C)、ATP-binding cassette transporter A3 (ABC-A3) 遺伝子を取り上げる。

### GM-CSF 受容体遺伝子変異

自己免疫性肺胞蛋白症は、肺胞マクロファージの機能を活性化する GM-CSF に対する自己抗体が出現し発症する。一方、GM-CSF が結合する肺胞マクロファージ上の受容体遺伝子変異によるサーファクタント処理機能低下によりおこる肺胞蛋白症が明らかになった。これは、鈴木と Trapnell が、GM-CSF 自己抗体の高値でない家族性の肺胞蛋白症症例から GMCSF 受容体の  $\alpha$  鎖をコードする CSF2R 遺伝子の変異に起因する家族性肺胞蛋白症の存在をはじめ報告した<sup>(1)</sup>。GM-CSF 受容体は、 $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖の二量体からなり複雑な細胞内シグナル生み出すことが明らかになっているが、これまで変異を認めたのは  $\alpha$  鎖のみである。

頻度は、まだ明らかでなく、GMCSF 自己抗体低値の肺胞蛋白症や家族性の場合、GMCSF 受容体遺伝子とくに CSF2R 遺伝子の解析は、実施してみる必要がある。

診断と治療<sup>(2)</sup>

鈴木と Trapnell らの報告では、自己免疫性肺胞蛋白症と異なる点は、以下の4点である。1) 常染色体劣性遺伝で小児症例が多い ( $6.4 \pm 1.2$  歳)、2) GM-CSF の自己抗体が低値、3) 血漿、BALF 中の GM-CSF 高値、4) 白血球の GM-CSF 刺激下における CD11b 発現の増加とリン酸化 STAT5 の消失。画像、BALF、組織の所見は、自己免疫性肺胞蛋白症と大きな違いはない。治療については、自己免疫性肺胞蛋白症同様 全肺洗浄が効果を有する。経過観察には血清 SP-D が有用である。根治的には、骨髄移植が1例試みられたが感染症で死亡している。また、動物実験では GMCSF 受容体の遺伝子治療が効果を有しているがヒトへの応用はまだ実施の段階ではない。

### SP-C 遺伝子変異

Surfactant protein C (SP-C)は、肺胞 II 型上皮細胞から分泌される疎水性 surfactant 蛋白の1つである。SP-C 遺伝子変異は、家族性間質性肺炎の母子から同定され間質性肺炎の発症との関わりで注目されている<sup>(3)</sup>。本邦において瀬戸口らは、家族性間質性肺炎症例において小児および若年発症の間質性肺炎では SP-C 遺伝子の変異を 20%弱に認め、一方孤発例に於ける間質性肺炎では、小児発症例の

み SP-C 遺伝子変異を 40%弱に認め、その中で exon2,exon3 に変異を認める症例に肺胞蛋白症が存在することを報告している<sup>(4)</sup>。しかし、疫学上の頻度は、ほとんどが 2 歳までの小児例であるため診断の困難さから不明である。診断については、参考所見として、小児症例で画像所見で両肺にすりガラス状陰影を呈し、BALF 中サーファクタント所見フォーミーマクロファージの存在と血清、BALF 中 GMCSF 自己抗体低値を有した場合、GMCSF 受容体遺伝子、SP-C 遺伝子、次に述べる ABC-A3 遺伝子の解析を試みてみることを勧めたい。治療は、現在まで動物実験でも試みられたものはなく確定したものはない。

### ATP-A3 遺伝子変異

ATP-binding cassette transporter (ABC transporter) A3 は、膜輸送を担う蛋白質のうち最も大きなスーパーファミリーを形成する ABC transporter の中の ABC-A に属する 12 のサブグループの一つである。ABCA3 は肺胞 II 型上皮細胞の lamellar body (ラメラ体) の outer limiting membrane、肺胞腔側の plasma membrane、multivesicular bodies に存在し、サーファクタント脂質の transporter としてまたラメラ体形成に関わっていることが明らかになっている<sup>(5)</sup>。ABCA3 遺伝子変異を持った症例は、臨床的に 新生児の呼吸促迫症候群、新生児或いは小児の間質性肺炎、肺胞蛋白症を発症することが報告されている<sup>(6)(7)</sup>。

肺胞蛋白症については、肺胞蛋白症のみを発症しているものと間質性肺炎に合併しているものがある。これまでの報告では、肺胞蛋白症を単独で発症している症例は、誕生 3 ヶ月以内であり、長期に生存した症例はない。診断的は、症状的には、呼吸促迫を呈し、肺生検組織、BALF 所見と遺伝子検査で確定しているが、ABCA3 遺伝子変異のタイプにより ABCA3 蛋白の機能が軽度のものか重度に障害されているものまで存在しており、臨床症状もその機能の障害程度に依存している。遺伝は常染色体劣性遺伝を呈している。治療は、全身性ステロイド、ハイドロキシクロロキン等が投与されているが効果ははっきりしていない。根治的には肺移植が実施されているが、長期生存の効果ははっきりしていない。ABCA3 変異による肺胞蛋白症は、まだその発症機序は解明されておらず有効な治療法は今後の研究の結果を待たねばならない状況である。

### 文献

1. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Noguee LM, Wood RE, Zimmerman SL, Smolarek T, Dishop MK, Wert SE, Whitsett JA, Grabowski G, Carey BC, Stevens C, van der Loo JC, Trapnell BC. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med*. 2008;205:2703-10.
2. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, Carey BC, Wood RE, Luisetti M, Wert SE, Rubin BK, Kevill K, Chalk C, Whitsett JA, Stevens C, Noguee LM, Campo I, Trapnell BC. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1292-304.
3. Noguee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett J. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 344:573-579, 2001.
4. Setoguchi Y, Kume S, Kono Y, Togashi Y. Mutations in the surfactant protein C (SFTPC) gene encoding non-BRICHOS domain could be linked to developing sporadic infant-onset interstitial lung disease, *Am J Respir Crit Care Med* A2500, 2010
5. Mastubara Y, Sakai H, et al. ABC-A3-mediated choline-phospholipids uptake into intracellular

vesicle in A549 cells. FEBS Letters 581:3139-3144, 2007

6. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. N Engl J Med. 350:1296-303,2004
7. Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, Nogee LM, Langston C, Mallory GB, Sockrider MM, Fan LL. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. Thorax. 2008 63:366-73.

(瀬戸口靖弘)