

●症 例

肺結核治療中に改善を示した肺胞蛋白症の1例

大成洋二郎 山岡 直樹 谷脇 雅也 中尾 涼子
村井 博 寺田 満和 倉岡 敏彦

要旨：症例は32歳，男性．肺胞蛋白症のため1995年5月よりAmbroxolの投与と頻回の気管支肺洗浄を施行されていたが効果に乏しく治療に難渋していた．2000年7月より発熱，咳嗽が出現し喀痰検査より抗酸菌塗沫ガフキー2号，結核菌PCR法陽性となり肺結核症と診断され当院に入院となった．入院後に抗結核剤の投与を行ったところ，肺結核症の改善に伴い肺胞蛋白症の改善も認めたが，抗結核剤の中止後は再び悪化傾向にある．肺胞蛋白症と肺結核症が合併した症例の報告は比較的少なく，肺胞蛋白症に対する抗結核剤の効果，気管支肺洗浄の効果についてもさまざまな治療経過が報告されている．両者を合併した症例での治療方法については今後の症例の集積が必要であると考えた．

キーワード：肺胞蛋白症，肺結核症，抗結核剤

Pulmonary tuberculosis, Antituberculous chemotherapy, Pulmonary alveolar proteinosis

はじめに

肺胞蛋白症は1958年にRosenら¹⁾によって最初に報告された肺胞腔内にPAS陽性のサーファクタントが充満する比較的まれな疾患である．治療法については，自然軽快例も存在するが，気管支肺洗浄が唯一の確立された治療法である．今回我々は気管支肺洗浄の効果が乏しく治療に難渋していた肺胞蛋白症に肺結核症を合併し，抗結核剤の使用により肺結核症と同時に肺胞蛋白症も改善した症例を経験した．興味深い経過をたどったので報告する．

症 例

症例：32歳，男性，事務員．

主訴：発熱，咳嗽．

既往歴：20歳 アレルギー性鼻炎．

喫煙歴：15本/日，15年．

現病歴：1995年5月に咳嗽，発熱が出現し，近くの総合病院を受診した．胸部X線写真にて両下肺野に浸潤影を認め，胸部CT写真で肺胞蛋白症を疑われたため気管支鏡検査が施行された．気管支肺洗浄液は白色混濁しており，経気管支肺生検での病理組織では好酸性無構造物の沈着を認めたため肺胞蛋白症と診断された．またその時の肺胞洗浄液の抗酸菌の塗沫検査は陰性であった．診断後は別の総合病院で全身麻酔下肺洗浄を3回施

行後，1カ月に1回の割合で気管支鏡下肺部分洗浄を受けていたが，症状は一進一退であった．2000年7月より発熱，咳嗽が出現したため同病院に入院したところ，入院後の喀痰検査にて抗酸菌塗沫ガフキー2号，結核菌PCR法陽性となったため8月11日に当院に転院となった．

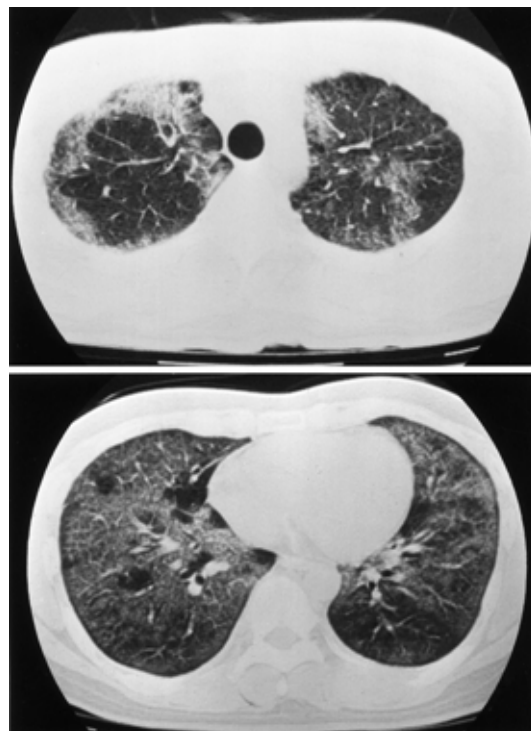
入院時現症：身長182cm，体重68kg，体温39.2℃，血圧116/78mmHg，脈拍72/分，整，胸部両肺でfine crackleを聴取．

入院時検査所見（Table 1）：末梢血検査では，白血球数は8,430/mm³，好中球は76.4%と軽度上昇していた．生化学検査は肝機能障害を認め，CRP 14.1mg/dl，赤沈は57mm/hrと炎症反応の上昇を来していた．またLDH 1,020 IU，CEA 25.5 ng/ml，KL-6 9,240 U/mlと高値を示していた．血液ガス分析は酸素5 L/min吸入にてpH 7.44，pCO₂ 43.1 mmHg，pO₂ 87.5 mmHgであり著明な低酸素血症を認めた．喀痰検査ではガフキー6号，結核菌PCR法陽性であった．

画像所見：1999年4月の肺胞蛋白症にて加療中の胸部X線正面像をFig. 1，胸部CT像をFig. 2に示した．胸部X線では両中下肺野に浸潤影を認め，胸部CTではほぼ全肺野にスリガラス影を認める．次に，2000年8月の肺結核症を発症した際の胸部X線正面像をFig. 3，胸部CT像をFig. 4に示した．胸部X線では肺門部にbutterfly様の陰影，両中下肺野を中心に浸潤影，また右上肺野にも浸潤影を認める．胸部CTではスリガラス影に加えconsolidationも認め，右上葉にcavityと肺野末梢では小葉中心性の粒状影を認めた．

Table 1 Laboratory data on admission

<u>Hematology</u>		TP	7.1 g/dl
WBC	8,430 /mm ³	Alb	3.8 g/dl
Neu	76.4%	BUN	12.6 mg/dl
Ly	13.6%	Cr	0.6 mg/dl
Mo	7.5%	UA	3.7 mg/dl
Eo	0.6%	Na	141 mEq/l
Bas	0.6%	K	4.2 mEq/l
Other	1.3%	Cl	105 mEq/l
RBC	533 × 10 ⁴ /mm ³	Ca	4.8 mEq/l
Hb	16.6 g/dl	P	3.3 mg/dl
Ht	48.9%	T-chol	175 mg/dl
Plt	41.0 × 10 ⁴ /mm ³	TG	148 mg/dl
<u>Serology</u>		CEA	25.5 ng/ml
ESR	57 mm/hr	KL-6	9,240 U/ml
CRP	14.1 mg/dl	<u>Blood gas analysis</u>	
<u>Biochemistry</u>		PH	7.44
GOT	157 IU	PaCO ₂	43.1 mmHg
GPT	241 IU	PaO ₂	87.5 mmHg
LDH	1,020 IU	HCO ₃	29.1 mEq/l
ALP	530 IU	BE	4.9 mEq/l
γ-GTP	244 IU	(O ₂ : 5 L/min by nasal cannula)	
ChE	282 IU	<u>Sputa</u>	
T-Bil	0.4 mg/dl	Gaffky	6 +
		<i>M. tuberculosis</i> PCR	(+)

**Fig. 1** Chest radiograph taken in April 1999 showing ground glass opacities in the middle and lower fields of both lungs.**Fig. 2** Chest CT scan taken in April 1999 shows ground glass opacities in the whole of both lungs.

臨床経過：入院時に肝機能障害を認めたため、INH (isoniazid), EB (ethambutol), SM (streptomycin) で治療を開始し、肝機能の改善の後、RFP (rifampicin) を追加した。また経過中に気胸を併発したため胸腔ドレナージを施行し、一部気胸腔は残存したが改善した。治

療開始2カ月以降は結核菌の排菌は陰性化し11月7日に退院し、退院後はINH, RFP, EB 3剤での治療を継



Fig. 3 Chest radiograph taken in August 2000 shows ground glass opacities in the middle and lower fields of both lungs and in the upper field of the right lung.



Fig. 5 Chest radiograph taken in June 2001 shows marked improvement of the ground glass opacities.

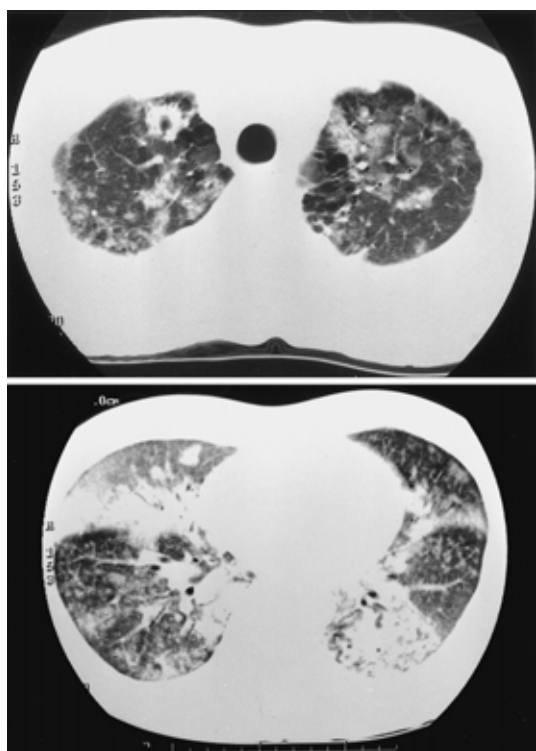


Fig. 4 Chest CT scan taken in August 2000 shows ground glass opacities, including consolidation throughout both lungs, and a cavity in the upper field of the right lung.

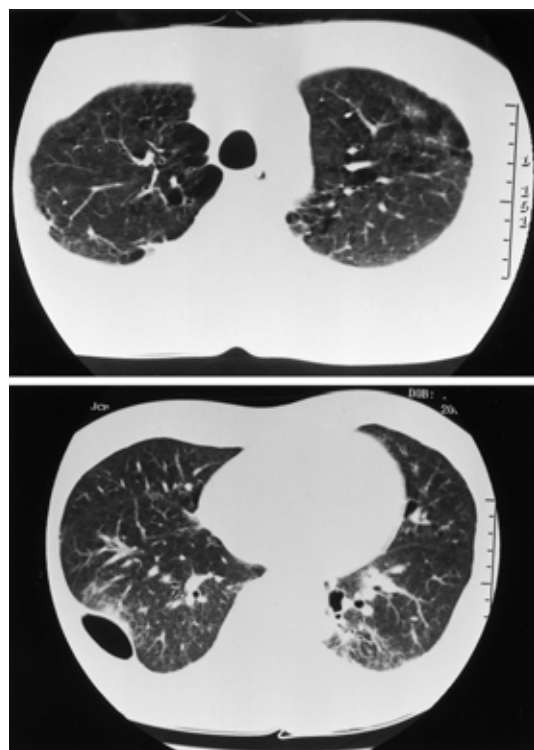


Fig. 6 Chest CT scan taken in June 2001 shows only slight ground glass opacity.

続した。2001年6月（結核治療開始10ヵ月後）の胸部X線正面像をFig. 5, 胸部CT像をFig. 6に示した。胸

部X線では両下肺野にわずかに浸潤影を認めるのみであり、胸部CTでは気胸腔の残存とわずかにスリガラス影を認めたがcavityは消失していた。抗結核剤は2001年11月で終了し、経過中に抗結核剤による副作用の出

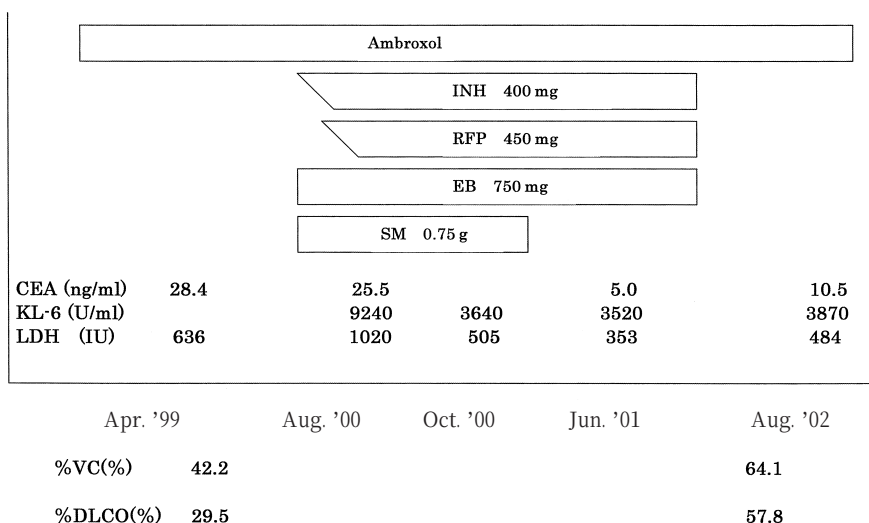


Fig. 7 Clinical course

現は認めなかった。臨床経過を Fig. 7 に示す。結核治療開始後より肺結核症による陰影だけでなく肺胞蛋白症によると考えられる陰影の改善も認めた。また肺胞蛋白症での経過中に持続高値を示していた CEA, LDH は正常範囲内まで改善し, KL-6 も低下を示した。肺機能検査においても DLCO の改善を認めた。しかし抗結核剤中止後に CEA, LDH, KL-6 の再上昇傾向が認められているので今後の経過観察が必要である。

考 察

肺胞蛋白症は肺胞腔内に PAS 陽性のサーファクタントが充満する疾患で, 1958 年に Rosen ら¹⁾によって最初に報告された。我が国でも徐々に報告例が増えてきているものの依然として稀な呼吸器疾患のひとつである。

肺胞蛋白症には原疾患をもたない特発性と血液悪性腫瘍, 肺感染症, HIV 感染症や化学物質の吸入暴露などにより生じる二次性のものが存在する。本症例では基礎疾患の存在はなく職業歴からも原発性肺胞蛋白症であると考えられる。

本症の基本病態は肺胞腔内へのサーファクタントの異常蓄積である。この原因としては, 肺胞 II 型上皮細胞による過剰産生²⁾や, 肺胞マクロファージの機能障害による処理能力低下³⁾などが考えられている。

近年 Hoffman ら⁴⁾は granulocyte/monocyte colony stimulating factor (GM-CSF) 欠損マウスに肺胞蛋白症が起こり, GM-CSF がサーファクタントの除去や異化を調節していることを報告している。また Kitamura ら⁵⁾は肺胞蛋白症患者における血清中の抗 GM-CSF 抗体は, 感度 100%, 特異度 98% と報告している。さらに Honda ら⁶⁾は気管支肺胞洗浄液中の Surfactant protein A (SP-

A) が肺胞蛋白症患者において有意に高値を示すとしている。本症例では抗 GM-CSF 抗体や SP-A の測定は行っていないが, これらは診断に有用であると考えられ, 今後本疾患が疑われた場合は積極的に検査すべきであると考えられる。

肺胞蛋白症の治療としては, 気管支鏡を用いた部分肺洗浄や全身麻酔下での全肺洗浄は唯一確立された治療法であり, 低酸素血症や呼吸困難を来す症例に施行される場合が多い。気管支肺洗浄では約 82% の症例で症状の改善が認められている⁹⁾。しかし, 気管支肺胞洗浄を繰り返し行っても再燃し, 呼吸状態が悪化する症例も認められ⁹⁾¹⁰⁾, さらに経過により線維性変化を来す症例も認められる。また約 25% の症例で自然寛解の報告がされており⁷⁾, Ambroxol により改善を認めた症例の報告も散見される⁸⁾ため治療法の選択には慎重になるべきである。また最近では GM-CSF の投与が有効であるとの報告もあり¹¹⁾今後の治療法として注目されている。本症例では気管支洗浄が繰り返し行われ, Ambroxol の内服も併用されていたが, 効果については著効とは言えなかった。

肺胞蛋白症は経過中に高頻度に一般細菌, 真菌感染症を合併するが, 本症例のように肺結核症の合併例の報告は比較的少ない。本症例での結核感染の原因は, 発症 1 年前に職場の同僚が排菌のある肺結核に罹患しており, 接触者として感染した可能性が考えられる。本症例では抗結核剤の投与を開始したところ, 肺胞蛋白症によると考えられる陰影もほぼ消失し, 頻回に施行されていた気管支肺洗浄も不必要となった。また経過中に持続的に高値であった CEA, LDH, KL-6 の低下, 肺機能検査では DLCO の改善も認め, 肺結核症の治療に伴い肺胞蛋白

症の改善を認めた。本症例における肺胞蛋白症の改善の原因としては、自然軽快や Ambroxol の効果による改善の可能性も否定はできないが、抗結核剤の中止後に CEA, LDH, KL-6 の再上昇を認めていることも含めた臨床経過から、結核菌感染あるいは抗結核剤の作用の関与が強く疑われる。本症例と同様に肺結核症を合併し抗結核剤の投与により原疾患である肺胞蛋白症が改善した症例¹²⁾も報告されているが、その機序の詳細は不明である。また肺結核症を合併した症例に気管支肺胞洗浄を施行し、肺胞蛋白症は改善したが肺結核症は増悪した症例¹³⁾や、両者ともに改善を来した症例¹⁴⁾などが報告されている。両者を合併した症例での治療経過はさまざまであり、肺胞蛋白症に対する抗結核剤の効果、気管支肺胞洗浄の有用性については今後の検討課題であると考えられる。

文 献

- 1) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA : Pulmonary alveolar proteinosis. *New Engl J Med* 1958 ; 258 : 1123—1142.
- 2) Prakash UBS, Barham SS, Carpenter HA, et al : Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis : Experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc* 1987 ; 62 : 499—518.
- 3) Sigh GS, Katyal SL, Bedrossian CWN, et al : Pulmonary alveolar proteinosis : Staining for surfactant apoprotein in alveolar proteinosis and in conditions stimulating it. *Chest* 1983 ; 83 : 82—86.
- 4) Hoffman JA, Hull WM, Dranoff G, et al : Pulmonary epithelial cell expression of GM-CSF corrects the alveolar proteinosis in GM-CSF deficient mice. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 649—655.
- 5) Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al : Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Med* 2000 ; 162 : 658—662.
- 6) Honda Y, Takahashi H, Shijubo N, et al : Surfactant Protein—A concentration in Bronchoalveolar lavage fluids of Patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1993 ; 103 : 496—499.
- 7) Shah PL, Hansell D, Lawson PR, et al : Pulmonary alveolar proteinosis : clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000 ; 55 : 67—77.
- 8) 飯干宏俊, 迎 寛, 脇坂ありさ, 他 : Ambroxol 投与により陰影の改善をみた肺胞蛋白症の 1 例. *日胸* 1998 ; 57 : 490—495.
- 9) 浅本 仁, 北市正則, 西村浩一, 他 : わ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—845.
- 10) 仲岡裕右, 青木圭子, 上原新一郎, 他 : 両側気胸を併発した原発性肺胞蛋白症の 1 例. *日呼吸会誌* 2002 ; 40 : 373—377.
- 11) Seymour JF, Presnell JJ, Schoch OD, et al : Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar Proteinosis 2001 ; 163 : 524—531.
- 12) Morinari H, Terashi R, Okubo S, et al : Remission of pulmonary alveolar proteinosis during antituberculous chemotherapy. *Eur J Respir Dis* 1987 ; 71 : 54—55.
- 13) 神頭 徹, 望月敏弘, 乾 健二, 他 : 肺胞蛋白症と肺結核症を合併した 1 例. *日胸疾会誌* 1984 ; 22 : 1160—1164.
- 14) Larthan SR, Williams JD, Mclean RL, et al : Pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1971 ; 59 : 452.

Abstract

Remission of Pulmonary Alveolar Proteinosis During Antituberculosis Chemotherapy

Yojiro Onari, Naoki Yamaoka, Masaya Taniwaki, Ryoko Nakao,
Hiroshi Murai, Michikazu Terada and Toshihiko Kuraoka

Department of Internal Medicine, Federation of National Public service and Affiliated Personnel Mutual aid Associations, Yoshijima Hospital, 3-2-33, Yoshijima-higashi, Nakaku, Hiroshima 730-0822, Japan.

The patient was a 32-year-old man in whom pulmonary tuberculosis had occurred 5 years after the presumptive onset of pulmonary alveolar proteinosis. A diagnosis of pulmonary tuberculosis was made by sputum smears positive for acid-fast bacilli. Computer tomography of the chest showed ground glass opacities, consolidation and cavitation. Rifampicin, isoniazid and ethambutol were given daily, and streptomycin three times a week. Serial chest radiographs revealed progressive clearing not only of the new but also of the old lung infiltrates thought to be due to pulmonary alveolar proteinosis. Serum LDH and CEA returned to normal values. This case indicates the possibility of improving pulmonary alveolar proteinosis by tuberculosis infection or antituberculosis therapy.