

●症 例

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

杉本 親寿¹⁾ 小林 英夫¹⁾ 叶 宗一郎¹⁾ 元吉 和夫¹⁾ 相田 真介²⁾

要旨：ノカルジア症治療中の女性に、胸部 CT でのみ認識できる淡い限局性スリガラス陰影が右上肺野に認められ、徐々に増強してきた。気管支肺胞洗浄を実施したところ、米のとぎ汁様外観、PAS 陽性物質、サーファクタント増加、抗 GM-CSF 抗体が確認され肺胞蛋白症と判明した。限局性陰影を示す早期の肺胞蛋白症においても、詳細に CT 所見を観察すれば crazy-paving や小葉性分布などの所見を呈することを確認した。早期のために見逃されている肺胞蛋白症の存在が予想され注意を要する。

キーワード：肺胞蛋白症、CT 所見、crazy-paving 所見、ノカルジア症

Pulmonary alveolar proteinosis, CT findings, Crazy-paving appearance, Nocardiosis

緒 言

著者らは、自己免疫性溶血性貧血に対してプレドニゾン投与中に発症した肺・脳ノカルジア症を本誌に既報した¹⁾。その後の治療経過追跡において、当初は把握できなかった限局性の早期肺胞蛋白症の合併を確認したので追加報告する。早期肺胞蛋白症の画像所見についての確立した知見は乏しいため、早期診断の一助としての経過と所見を呈示する。

症 例

症例：55 歳，女性。

主訴：右上肺野異常陰影。

既往歴：糖尿病（-），肝疾患（-），喫煙歴（-）。

臨床経過：既報の経過を概説する¹⁾。51 歳時，自己免疫性溶血性貧血に対しプレドニゾン 10mg 隔日を維持量とし服用中であった。52 歳時，左前胸部痛，発熱のため入院となった。胸部正面 X 線 (Fig. 1) では，左中肺野に約 6cm 大の腫瘤影を認め，超音波ガイド下経皮針生検を用いた病理組織学所見ならびに生検培養結果より肺ノカルジア症と診断した¹⁾。治療中に頭痛，嘔吐が出現し頭部 MRI で多発性ノカルジア脳膿瘍が発見されたが，抗菌薬治療により病変は改善し，計 18 カ月間の経口投与を継続した。その後もプレドニゾン投与継続中だが，肺病変，脳病変ともに再燃を生じていない¹⁾。

以下，今回の経過を記載する。



Fig. 1 Chest radiograph on first admission showing a large mass in the left middle lung field. Transthoracic aspiration biopsy from the mass lesion yielded nocardial growth.

肺ノカルジア症のため撮影した 52 歳時の初回 CT (1 cm スライス厚) を示す (Fig. 2)。右肺尖の側胸壁直下に，内部に血管を透見できる淡い不整形の限局性濃度上昇域が存在する。濃度上昇領域はこのスライス 1 枚のみに存在し，左中肺野のノカルジア症以外にはレトロスペクティブに読影しても他の肺野に異常所見は確認できなかった。この時点では，陰影の存在は認識したものの質的診断はなしえず，また，ノカルジア症が重篤であったために積極的検討は行わなかった。

この 3 カ月後，ノカルジア症の治療評価を兼ね，胸部 HRCT (2mm スライス厚) を撮影した (Fig. 3)。この時点でも限局性スリガラス陰影は右肺尖領域にのみ存在し，他肺野にはノカルジア感染後癥痕を見るだけであった。Fig. 2 では不明だったが，Fig. 3 では当初指摘した

〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2

¹⁾防衛医大第 3 内科

²⁾同 検査部

(受付日平成 17 年 11 月 30 日)

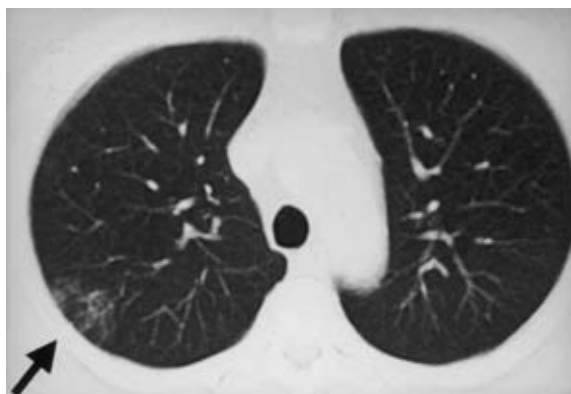


Fig. 2 Chest CT (1cm collimation) on first admission showed a localized ground glass area in the right upper lung (arrow). The ground glass lesion was limited to this slice level.

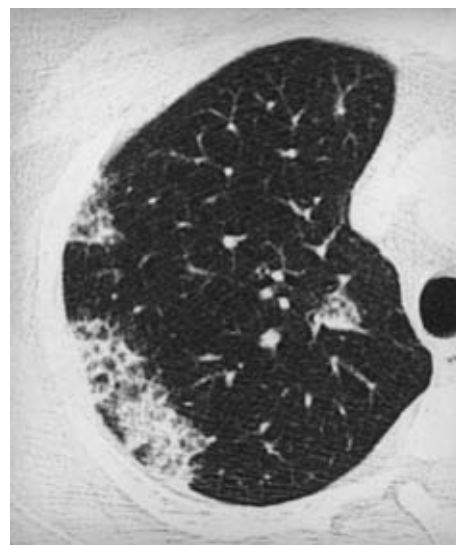


Fig. 4 Chest CT (2mm collimation) obtained 2 years after admission. This slice level is the same as that of figure 3. The ground glass opacities were apparently enlarged. Crazy-paving appearance and geographic distribution also presented.

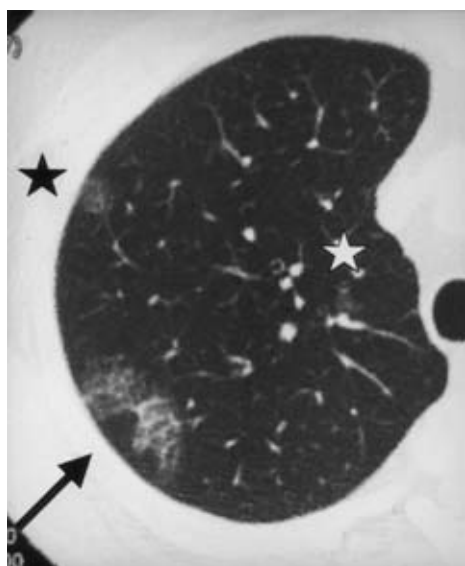


Fig. 3 Chest CT (2mm collimation) performed 3 months after admission. HRCT detected 3 foci of localized ground glass opacity (arrow, black asterisk and white asterisk). The lesion shown by an arrow revealed a crazy-paving appearance and unaffected secondary lobule.

陰影に加え、さらに腹側の胸壁直下および縦隔側の、計3カ所に微細スリガラス陰影が同定された。この時点で、3カ月間持続する陰影であることから鑑別診断を検討したが、疑診を特定できず引き続きCT経過観察とした。しかしレトロスペクティブに評価すると、最大病変は内部に血管影を透見する crazy-paving appearance と、陰影の末梢側には小葉間隔壁により平滑な辺縁を示す健常小葉が隣接する geographic distribution を呈しており、肺胞蛋白症を疑える所見であった^{2)~4)}。

Fig. 4 はノカルジア発症から2年後、Fig. 3 から1年9カ月後の54歳時である (Fig. 4)。3カ所の陰影は明らかに拡大し、濃淡が混在し部分的には内部血管影が認識可能である。腹側陰影の後方辺縁が小葉間隔壁により明確に境界されている。しかしやはり陰影の存在は右肺尖にとどまり、他肺野にはノカルジア感染痕跡のみであった (Fig. 5)。自覚症状は有さないものの陰影は悪化するため、気管支肺胞洗浄 (BAL) と経気管支肺生検 (TBLB) を試みた。なお BAL は右 B³a にて、TBLB は右 B¹ と B² にて実施した。

BAL 液は白濁した米のとぎ汁様外観を示し、細胞診にて PAS 陽性物質が確認された。洗浄液解析では、細胞数 $0.8 \times 10^5/\text{ml}$ 、細胞分画ではマクロファージ 79%、リンパ球 20%、好中球 1%、リンパ球 CD4/8 比は 1.35 だった。洗浄液中の SP-A 12,700ng/ml (血清中 32.1ng/ml)、SP-D 3,660ng/ml (血清中 17.2ng/ml)、KL-6 3,280 U/ml (血清中 271U/ml) といずれも高値を示した。さらに BAL 液中の抗 GM-CSF 抗体は $2.007 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった (新潟大学生命科学センター医療センターにて測定)。TBLB では十分な標本採取がなしえなかったが、BAL 液において 1) 米のとぎ汁様外観、2) PAS 陽性で顆粒状無構造物質の存在、3) サーファクタント高値⁵⁾、4) 抗 GM-CSF 抗体の検出⁶⁾、などにより肺胞蛋白症と診断した⁷⁾。

自己免疫性溶血性貧血に対する PSL 少量投与は継続しつつ、肺胞蛋白症は経過追跡中だが、陰影は徐々に濃

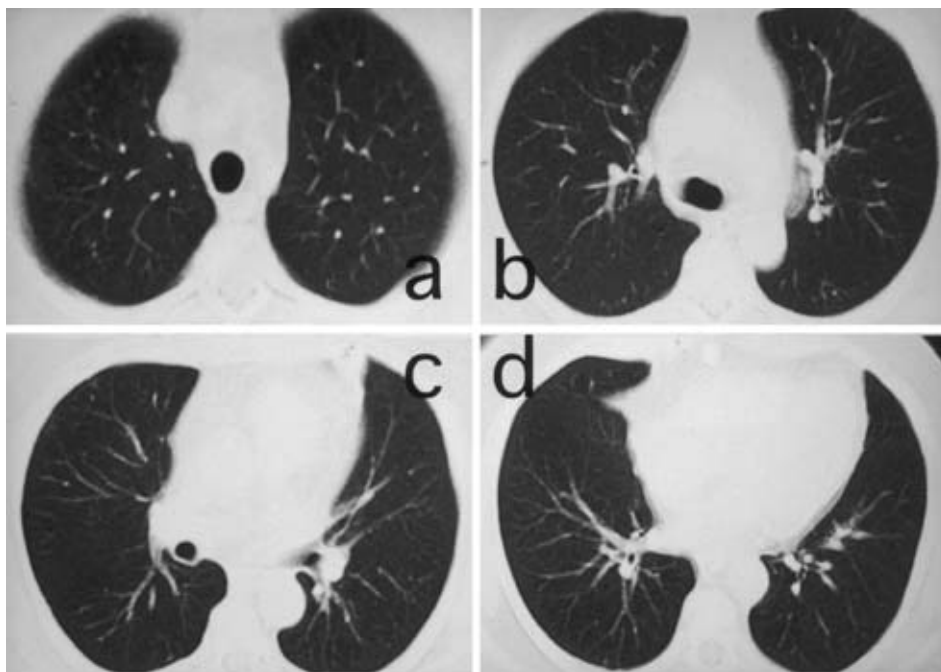


Fig. 5 Chest CT (1cm collimation) obtained at the same time as figure 4 (2 years after admission). There was the post-infectious sequela in the left lingular segment (C), however, ground glass opacity could not be detected in any other slices.

度を増しノカルジア発病3年後の現在、単純写真では右上葉浸潤影が認識でき、またCTでは右下葉にもスリガラス陰影が形成されてきた。今後、さらに陰影拡大を来せば気管支鏡的肺洗浄療法⁸⁾を導入予定である。

考 察

肺胞蛋白症のCT所見については多くの報告があり、crazy-paving appearanceが最も知られた所見であるが、これまで本症例のようなごく早期の画像所見については検討できていない^{2)~4)}。著者らは比較的多くの自験例を有し、本疾患では下葉での肺門優位分布や背側胸膜直下に peripheral clear zone を形成することを報告した⁹⁾。しかし、肺胞蛋白症9例の経験をもつかかわらず、Fig. 2, Fig. 3の時点では肺胞蛋白症を診断できなかった。本疾患はびまん性陰影との思いこみがあったこと、右上葉のみに限局した軽微な陰影であったこと、早期の肺胞蛋白症がどのような所見を呈するのかについての見解が確立していないこと、などが診断に至れなかった反省点として挙げられる。レトロスペクティブに Fig. 3 を見れば、crazy-paving appearance や小葉単位の分布などの特徴を指摘可能である。しかしこれらの所見が肺胞蛋白症特異的でないことも事実で、特発性器質化肺炎や野口A・B型の粘液非分泌型細気管支肺胞上皮癌さらにニューモシスチスカリニでも crazy-paving appearance が出現する⁴⁾。著者らは当初、異型腺腫様過形成(AAH)

とニューモシスチス肺炎を想定していた。

これまで本例のごとく早期かつ限局病変の報告は見あたらないため、陰影がごく一部にしか存在しない場合に肺胞蛋白症を鑑別疾患に挙げることは困難であろう。比較的早期の症例を乾らが報告している¹⁰⁾。本例ほどの限局性ではなく両側散在性ではあるが、胸壁側優位の病変分布が呈示されている。本症例も胸壁直下に分布しやすいパターンは乾らの症例と類似し、この胸壁側優位の分布パターンは著者らの解析では上葉、特に腹側において認められる肺胞蛋白症の一所見である⁹⁾。

3年間の経過でも陰影はいまだ散在性で、胸部単純X線だけでは見逃されそうな程度である。ノカルジア感染がなければ慎重な経過追跡には至らず、今もって診断しえなかったかもしれない。肺胞蛋白症とノカルジア感染の合併は、Rosenの報告時点から指摘され¹¹⁾¹²⁾、1989年に22例がまとめられているが¹³⁾、本邦ではノカルジア感染合併の報告は少数である¹⁴⁾¹⁵⁾。本症例ではプレドニゾン使用中という背景もあり、ノカルジア感染における肺胞蛋白症の関与の程度は不明だが、感染促進因子として働いた可能性も推測される。

本症例では、肺胞蛋白症では限局病変の時期があること、早期から肺胞蛋白症に矛盾しないCT所見を呈すること、が経験でき今後の早期診断に寄与しえる知見と考え報告した。

謝辞：抗GM-CSF抗体を測定していただいた新潟大学生

命科学医療センター 中田光教授に深謝致します。

引用文献

- 1) 下川路伊亮, 小林英夫, 叶宗一郎, 他. 多発脳膿瘍を併発した肺ノカルジア症の1例. 日呼吸会誌 2005; 43: 375—378.
- 2) Godwin JD, Muller NL, Takasugi JE. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology* 1988; 169: 609—613.
- 3) Johkoh T, Itoh H, Müller NL, et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: Spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology* 1999; 211: 155—160.
- 4) Rossi SE, Erasmus FF, Volpacchio M, et al. “Crazy-paving” pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *RadioGraphics* 2003; 23: 1509—1519.
- 5) Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H, et al. Surfactant proteins A and D: disease markers. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1408: 334—345.
- 6) Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, et al. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 2004; 103: 1089—1098.
- 7) Seymour JF, Presneill JJ. State of the art. Pulmonary alveolar proteinosis. *Progress in the first 44 years.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215—235.
- 8) 松岡緑郎, 高木 寛, 吉良枝郎. 肺胞蛋白症に対する気管支・肺洗浄療法—特に気管支鏡下反復肺洗浄療法の有用性について—. *気管支学* 1983; 5: 385—392.
- 9) 小林英夫, 松岡緑郎, 三重野龍彦, 他. 肺胞蛋白症におけるCT所見の検討—経過観察を含めて—. *日胸疾会誌* 1989; 27: 1309—1315.
- 10) 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.
- 11) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123—1142.
- 12) Carlsen ET, Hill RB, Rowlands DT. Nocardiosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Intern Med* 1964; 60: 275—281.
- 13) Pascual J, Gomez Aguinaga MA, Vidal R, et al. Alveolar proteinosis and nocardiosis: a patient treated by bronchopulmonary lavage. *Postgrad Med J* 1989; 65: 674—677.
- 14) 吉良枝郎. わが国の肺胞蛋白症. 肺と心編集同人編. びまん性肺疾患. 克誠堂, 東京, 1981; 34—53.
- 15) 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.

Abstract

Radiological findings in initial pulmonary alveolar proteinosis detected in the post-treatment course of nocardiosis

Chikatoshi Sugimoto¹⁾, Hideo Kobayashi¹⁾, Soichiro Kanoh¹⁾,
Kazuo Motoyoshi¹⁾ and Shinsuke Aida²⁾

¹⁾Third Department of Internal Medicine and

²⁾Department of Surgical Pathology, National Defense Medical College

Chest CT detected a small localized ground glass opacity in the right upper lung in a 52-year-old woman being treated for nocardiosis. A PAS-stain positive material and elevated surfactant level were confirmed in bronchoalveolar lavage fluid, then a diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis was established. In early pulmonary alveolar proteinosis with focal opacity, HRCT can demonstrate the substantial findings of alveolar proteinosis such as a crazy-paving appearance or geographic distribution. We should note that alveolar proteinosis in the early stage is easily overlooked and, in addition, nocardiosis might overlap with alveolar proteinosis.