

●症 例

抗 GM-CSF 抗体が診断の一助となった早期肺胞蛋白症の 1 例

山崎 啓 吉井 千春 西田 千夏 國本政瑞 沖 依田 文良
川波 敏則 櫻井 康雅 中村 武博 矢寺 和博 城戸 優光

要旨：症例は 56 歳女性。喫煙歴も基礎疾患もない。毎年健診を受けていたが、特に異常は指摘されていなかった。2006 年の健診にて右上肺野に異常陰影を指摘され当科へ紹介された。胸部 HRCT にて、右上葉に限局性に小葉間隔壁の肥厚と小葉内間質肥厚 (crazy-paving) を伴うすりガラス陰影が認められた。気管支鏡検査を施行したが、気管支肺胞洗浄液は無色透明で経気管支肺生検で確定診断がつかなかったため、胸腔鏡下肺生検を施行した。病理組織で肺胞内に PAS 陽性の好酸性の沈着がみられ、電顕にて lamellar body が多数認められた。また血清抗 GM-CSF 抗体価が 7.908 μ g/ml と陽性であったため、特発性肺胞蛋白症と診断した。早期に診断し、かつ抗 GM-CSF 抗体価が陽性であった特発性肺胞蛋白症の報告はなく、貴重な症例と考えられ、文献的考察を加えて報告する。

キーワード：肺胞蛋白症，抗 GM-CSF 抗体，早期診断

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP),

Anti granulocyte/macrophage colony stimulating factor antibody, Early diagnosis

緒 言

肺胞蛋白症は肺胞内に PAS 陽性のサーファクタントが占める原因不明の稀な疾患で、1958 年に Rosen ら¹⁾により最初に報告された。

今回我々は、健康診断にて早期の肺胞蛋白症を発見し、抗 GM-CSF 抗体が陽性であった症例を経験したので報告する。

症 例

56 歳，女性。

主訴：胸部異常陰影，自覚症状なし。

職業：事務職。

既往歴：43 歳時に肺結核。

家族歴：特記事項無し。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：会社の健康診断は毎年受けていたが、特に異常は指摘されていなかった。2006 年 6 月下旬、健康診断で胸部異常影を指摘され、同年 7 月上旬に近医を受診、胸部 CT にて右上葉に限局性の小葉間隔壁の肥厚が認められ、精査加療目的にて当科紹介となった。

来院時現症：身長 154.0cm，体重 53kg，体温 36.8 $^{\circ}$ C，

呼吸数：16 回/分，血圧 126/72mmHg，脈拍 77/分，整。心音：異常なし，呼吸音：異常なし。四肢にチアノーゼ，浮腫，ばち指なし。腹部および神経学的所見に異常なし。

検査所見 (Table 1)：末梢血白血球数，分画，炎症反応に異常はなかった。KL-6 が軽度上昇していた。室内気動脈血ガス分析は PaO₂ 70Torr と軽度低酸素血症があり，肺機能検査では，中等度の閉塞性障害が認められた。抗核抗体，p- 及び c-ANCA は正常範囲内であった。

初診時の胸部 X 線写真 (Fig. 1)：右上肺野から中肺野にかけて網状影が認められる。心拡大は認められない。胸部 CT (Fig. 2)：右上葉を中心に限局性に小葉間隔壁の肥厚と小葉内間質肥厚 (crazy-paving) を伴うすりガラス陰影が認められ，両肺に軽度すりガラス影が散在している。

臨床経過：来院時，湿性咳嗽，呼吸困難などの症状はなかったが，胸部 CT にて crazy-paving を伴うすりガラス陰影が認められ，精査目的にて 2006 年 7 月下旬，気管支鏡検査を施行，右肺 S₃ より生理食塩水 100ml にて気管支肺胞洗浄，右肺 S₆，S₂ より経気管支肺生検を施行したが，気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) は無色透明で，肺生検，細菌検査も有意な所見を認められなかった。

その後，無治療で外来にて経過を観察していたが，同年 8 月頃より，咳嗽が出現，同年 8 月下旬の胸部レントゲン写真，胸部 CT にて右上肺野の陰影はやや悪化，確定診断のため同年 9 月中旬，当院呼吸器外科にて S₁，S₃

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood:		Biochemistry:		Serology:	
WBC	5,500/mm ³	TP	7.9 g/dl	CRP	0.02 mg/dl
Neu	67.4%	Alb	4.7 g/dl	ANA	(-)
Lym	27.3%	T-Cho	214 mg/dl	RF	26.3 IU/ml
Eo	0.4%	AST	26 IU/l	c-ANCA	< 10 EU
Ba	0.4%	ALT	22 IU/l	p-ANCA	< 10 EU
Mo	5.5%	LDH	227 IU/l	KL-6	650 U/ml
RBC	440 × 10 ⁴ /mm ³	UA	4.9 mg/dl	SP-D	30.0 ng/ml
Hb	13.1 g/dl	BUN	14 mg/dl	CEA	< 1.0 ng/ml
Hct	39.9%	Cr	0.7 mg/dl	Arterial blood gas analysis:	
Plt	30.8 × 10 ⁴ /mm ³	Na	143 mEq/l	(room air)	
Pulmonary function tests		K	4.7 mEq/l	pH	7.417
VC	2.30 L	Cl	104 mEq/l	PaCO ₂	40.0 mmHg
%VC	92%	ESR	17 mm/h	PaO ₂	70 mmHg
FEV _{1.0}	1.30 L			HCO ₃	25.2 mEq/l
FEV _{1.0} %	56%			BE	0.7 mEq/l
%FEV _{1.0}	68%			SaO ₂	94.4%
%DLco	83%				



Fig. 1 Chest radiograph on admission, showing linear and reticular opacities in right upper lung fields.

より胸腔鏡下肺生検を施行した。病理組織では、PAS染色標本で、肺胞内にPAS陽性の好酸性の沈着が認められ (Fig. 3)、電顕にて lamellar body が多数認められた (Fig. 4)。また基礎疾患がなく、抗 GM-CSF 抗体価が 7.908 μg/ml (基準値は 3 μg/ml 以下) と陽性であったため、特発性肺胞蛋白症と診断した。診断後、アンブロキシロールを開始したが、初診から約 10 カ月後の胸部レントゲン写真でも悪化は認められていない。

考 察

特発性肺胞蛋白症の有病率は人口 10 万人当たり 0.37 人²⁾、診断時の平均年齢は 39 歳、性別は男性が多く、72%

に喫煙歴があると報告されており、現在わが国でも 100 例あまりの報告例があるが、稀な疾患の一つである³⁾。

症状は一般に進行する労作時の息切れ、咳嗽などで、感染を合併すると発熱、胸痛、血痰などを生じることもある。理学所見は非特異的であるが、50% で inspiratory crackles が聴取され、25% でチアノーゼが生じ、数% でばち指が認められる³⁾。

肺胞蛋白症は、小児に発症する先天性、血液疾患や、感染症などに続いて発症する二次性、原因が不明である特発性に分類され、本邦では約 90% が特発性である。

肺胞蛋白症の画像上の特徴として胸部レントゲン写真では肺門部から末梢へびまん性に間質性陰影、肺胞性陰影が butterfly 様に広がり、胸部 CT では小葉間隔壁の肥厚と小葉内間質肥厚を伴うすりガラス陰影 (crazy-paving appearance)、すりガラス陰影と比較的正常な部分の境界が分かれる geographic pattern が特徴的である。

本症例は胸部レントゲン写真では右上肺野を中心としたすりガラス影、胸部 CT では右上葉に局限した crazy-paving appearance と周囲の ground-glass opacity (GGO) を認め、鑑別として細気管支肺胞上皮癌、サルコイドーシス、ニューモシスチス肺炎、肺胞出血、過敏性肺臓炎、ウイルス性肺炎などが考えられたが、非特異的な所見であったため画像上での診断は困難であった。

早期の肺胞蛋白症として高戸らは両側上葉に左右対称性に内層から中間層にかけて淡い肺野濃度上昇を認める例を報告⁴⁾、また杉本らは胸膜直下のすりガラス影のみの症例を報告し、陰影がごく一部にしか存在しない場合は診断が困難と述べている⁵⁾。

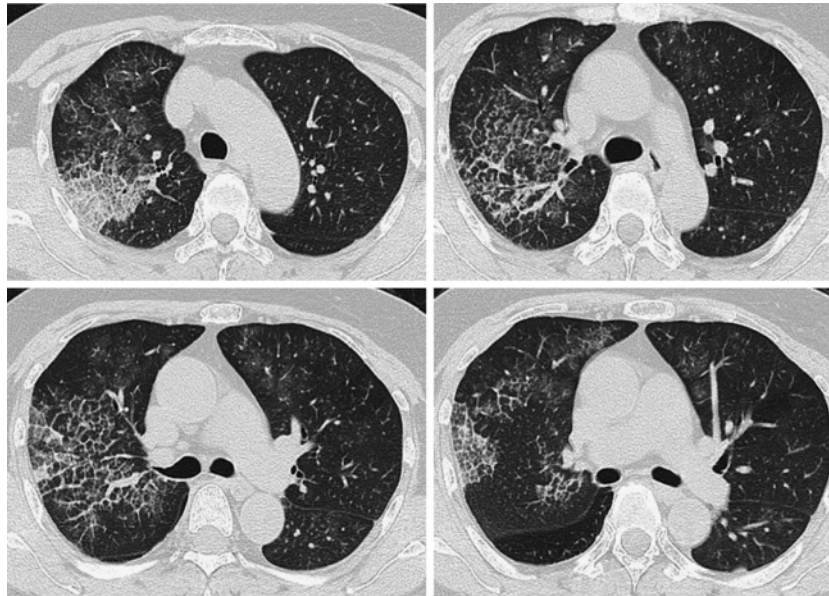


Fig. 2 Chest CT showing ground-glass opacities in the right upper lung field.

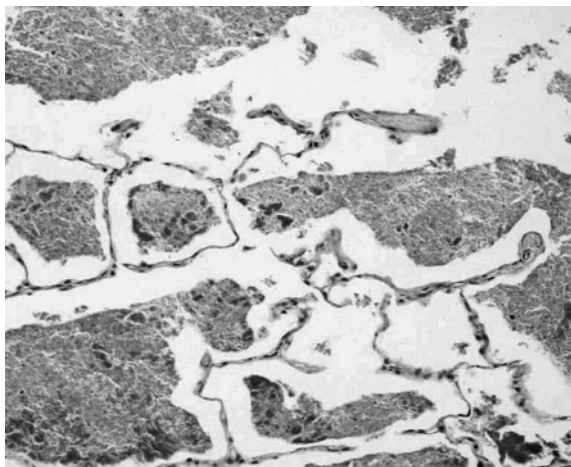


Fig. 3 Histological findings of VATS biopsy specimens showing that alveolar spaces are filled with PAS-positive granular materials. (PAS stain $\times 100$)

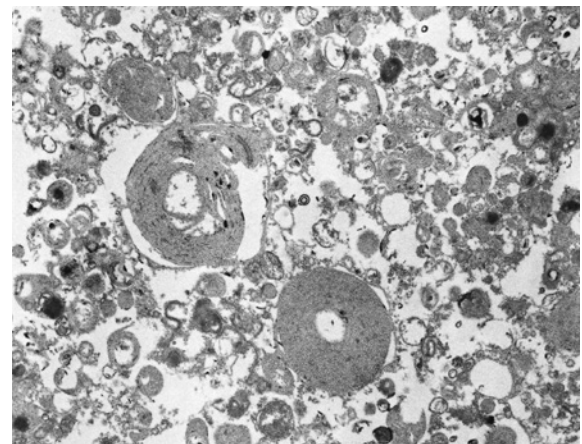


Fig. 4 Electron microscopy of VATS biopsy showing fused membrane structures and amorphous material. ($\times 10,000$)

一般に肺胞蛋白症のBALFは乳白色で米のとぎ汁様の混濁した液となり、病理学的にPAS陽性の好酸性物質が蓄積し、大型の泡沫状マクロファージ、単球様マクロファージが特徴的で、約3/4の症例で気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage, BAL)により、診断できると報告されている³⁾。しかしながらBALのみで診断できず、本症例のように、確定診断に胸腔鏡下肺生検が必要な症例も報告されている⁶⁾。

肺胞蛋白症の治療として1960年代より重症例には全肺洗浄が施行されており、理学所見、レントゲン所見などの改善が認められる。また抗GM-CSF抗体が本疾患と関連が報告され、GM-CSF皮下注療法やGM-CSF吸入療法が試みられた。それぞれ奏功率は皮下注療法が

48%⁷⁾、吸入療法が約60%⁸⁾と報告され、今後本疾患の治療として吸入療法が期待されている。

肺胞蛋白症の臨床経過は増悪、不変、自然寛解など様々であり、多くは症状が残ったまま不変であるか、増悪するが、約8%で自然寛解すると報告されている⁹⁾。

5年生存率は75%で、死因の72%は肺胞蛋白症そのものによる呼吸不全で、20%は感染症がコントロールできないために死亡すると報告されている⁹⁾。

特発性肺胞蛋白症の原因は長い間不明であったが、1994年、GM-CSF欠損マウスに肺胞蛋白症が生じることが報告され、抗GM-CSF抗体が本症の発症に関与¹⁰⁾していることがわかった。その後、この抗体が抗GM-CSF自己抗体であることが証明された¹¹⁾。

抗 GM-CSF 自己抗体は特異性でかつ特異的であり、先天性や二次性では陰性である。Uchida らは特異性肺胞蛋白症の患者 107 例での血清抗 GM-CSF 自己抗体価を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法で測定し、その中央値は 88.6 μ g/ml (16.6~470) であると報告している¹¹⁾。本症例は 7.908 μ g/ml と報告例の中では若干低値であるが、血清中の自己抗体価を ELISA 法で測定し、カットオフを 3 μ g/ml とすると感度、特異度共に 100% で診断可能と報告されており³⁾、本症例での抗 GM-CSF 自己抗体価は陽性であると考えられた。

しかしながら、自己抗体は病勢とは相関しない。その理由として、大橋ら¹²⁾は抗 GM-CSF 抗体では、特異性肺胞蛋白症の原因となる中和活性を持つ中和抗体と、持たない非中和抗体があり、総抗 GM-CSF 抗体はその両者を測定しているためと報告している。

われわれが調べた限りでは、早期肺胞蛋白症が生検で確認され、かつ抗 GM-CSF 抗体を測定して陽性であった症例は本症例が初めてと思われる。画像上肺胞蛋白症が疑われた場合、その所見が軽微であっても、抗 GM-CSF 抗体の測定が診断の一助となりえると考えられた。

なお本論文の要旨は第 58 回日本呼吸器学会九州地方会春季大会 (長崎, 2007 年 6 月) にて発表した。

謝辞: 抗 GM-CSF 抗体を測定していただいた新潟大学医歯薬総合病院生命科学医療センター 中田光教授, ならびに金子千夏様に深謝いたします。

本症例の病理所見について御教示頂きました産業医科大学病理部 島尻正平准教授に深謝いたします。

引用文献

- 1) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123—1142.
- 2) Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering.

Isr Med Assoc J 1999; 1: 75—78.

- 3) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527—2539.
- 4) 高戸葉月, 中積泰人, 犬塚賀奈子, 他. 健診の胸部 CT にて発見された, 早期の特異性肺胞蛋白症の 1 例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 277—281.
- 5) 杉本親寿, 小林英夫, 叶宗一郎, 他. 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. *日呼吸会誌* 2006; 44: 738—741.
- 6) 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.
- 7) Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony-stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006; 130: 227—237.
- 8) 中田 光, 井上義一, 高田俊範, 他. わが国の特異性肺胞蛋白症の病勢, 予後, GM-CSF 吸入療法の Up-to-date. *分子呼吸病学* 2007; 1: 72—74.
- 9) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215—235.
- 10) Dranoff G, Grawford AD, Sadelain M, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994; 264: 713—716.
- 11) 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.
- 12) 大橋和政, 金澤裕子, 渡辺雅人, 他. 特異性肺胞蛋白症の血清 GM-CSF 中和能と病勢との相関関係解析について. *分子呼吸病学* 2007; 1: 68—71.

Abstract**An early case of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis positive for serum anti-GM-CSF antibody**

Kei Yamasaki, Chiharu Yoshii, Chinatsu Nishida, Masamizu Kunimoto, Fumiyoshi Yoda,
Toshinori Kawanami, Yasumasa Sakurai, Takehiro Nakamura,
Kazuhiro Yatera and Masamitsu Kido

Division of Respiratory Diseases, University of Occupational and Environmental Health

An asymptomatic 56-year-old woman who had never smoked and had been healthy was admitted to our hospital because of abnormal shadows on a chest X-ray film taken on a medical check-up. Chest CT showed ground-glass opacities in the right upper lung field. No abnormality on chest X-ray had been pointed out on any annual medical check up until then. As bronchofiberscopy (BAL and TBLB) could not reveal any diagnostic information, VATS biopsy was performed. Histological findings showed that alveolar spaces were filled with PAS-positive granular materials, and fused membrane structures and amorphous material were demonstrated by electron microscopy. Anti-GM-CSF antibody of serum was also positive (7.908 μ g/ml). Based on these findings, we decided this was an early case of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis.