

●症 例

HTLV-1 キャリアに合併した間質性肺炎のステロイド治療中に発症した
続発性肺胞蛋白症の1例

藤田 哲雄^{a,b} 谷本 安^c 谷口 暁彦^c 能島 大輔^c
三木 良浩^b 富田 和宏^b 中村 秀範^b

要旨：患者は44歳，男性．乾性咳嗽を主訴に近医を受診し，胸部単純X線写真にて両側下肺野優位の網状影を指摘され聖隷浜松病院に紹介．血液検査にてHTLV-1 キャリアであることが判明するとともに，胸部CT画像とリンパ球優位の気管支肺胞洗浄液所見から，非特異性間質性肺炎型の間質性肺炎が疑われステロイドとシクロスポリンによる治療を開始した．しかし，治療経過中に肺アスペルギルス症を合併するなど胸部陰影の悪化，呼吸不全の進行を認めため岡山大学病院に転院となった．気管支鏡を再度施行されたが有意な所見はなく，ステロイドと抗真菌薬の治療が継続された．その後も呼吸状態の改善は認めず，臨床経過と画像所見を再度検討し，経気管支肺生検の検体をPAS染色した結果，肺胞蛋白症と診断した．全身麻酔下の全肺洗浄を施行し陰影と呼吸不全の改善を認めた．本症例は，HTLV-1 キャリアの間質性肺炎のステロイドおよびシクロスポリン治療中に肺アスペルギルス症と続発性肺胞蛋白症を合併した貴重な症例であり報告した．

キーワード：肺胞蛋白症，HTLV-1 関連肺疾患，全肺洗浄，肺アスペルギルス症

Pulmonary alveolar proteinosis, HTLV-1 associated bronchiolo-alveolar disorder,
Whole lung lavage, Pulmonary aspergillosis

緒 言

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis: PAP) は肺胞および呼吸細気管支内にサーファクタントが貯留する比較的まれな肺疾患であり，原因により先天性，自己免疫性 (autoimmune: aPAP)，続発性 (secondary: sPAP)，分類不能 (unclassified) に分類される．本邦では約90%が自己免疫性であり，抗GM-CSF抗体が原因で発症すると考えられている．一方，sPAPは約10%とされ血液疾患や呼吸器感染症などに続発する場合や，粉塵吸入などに関連性があるとされている．我々は，HTLV-1 キャリアに合併した間質性肺炎のステロイド治療中に肺アスペルギルス症を併発し，その後にsPAPの合併を指摘しえた症例を経験したので報告する．

症 例

患者：44歳 男性．

主訴：乾性咳嗽．

既往歴：尿路結石 喫煙歴：10本/日×24年間 current smoker．

飲酒歴：機会飲酒，家族歴：特記すべきことなし，生活歴：出身は鹿児島県．

職歴：会社員，粉塵吸入歴：なし．

現病歴：生来健康．2006年に健康診断にて胸部異常陰影を指摘されたが放置．2008年5月に2ヶ月間持続する乾性咳嗽を主訴に近医を受診．胸部単純X線写真にて間質性陰影を指摘され聖隷浜松病院に紹介，気管支鏡検査目的に入院となる．

初診時現症：意識清明，身長162cm，体重83kg，体温36.3℃，血圧142/90mmHg，脈拍数86/分（整），SpO₂95%（室内気），心音は清で，心雑音は聴取しなかった．呼吸音は清で，ラ音は聴取しなかった．口腔内は軽度乾燥，両手指には軽度浮腫があり爪囲紅斑を認めた．その他，皮膚硬化や皮疹，レイノー症状，下腿浮腫は認めなかった．神経所見等に異常は認めなかった．

初診時検査所見（Table 1）：抗核抗体，抗Scl-70抗体，

連絡先：藤田 哲雄

〒260-8677 千葉市中央区亥鼻1-8-1

^a千葉大学医学部附属病院呼吸器内科

^b聖隷浜松病院呼吸器内科

^c岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科

(E-mail: phajita0318@yahoo.co.jp)

(Received 1 Jun 2011/Accepted 26 Oct 2011)

Table 1 Laboratory data on the first admission

Hematology		Serology	
WBC	6,640/mm ³	CRP	0.2 mg/dl
Neu	65.1%	ANA (DISCRETE SP)	×1,280
Lym	28.8%	Anti-SCL70 Ab	26.2 U/ml
Mo	4.2%	Anti-SS-A Ab	64.2 U/ml
Baso	0.2%	Anti-SS-B Ab	<7.0 U/ml
Eos	1.7%	Anticentromere Ab	111 U/ml
RBC	551 × 10 ⁴ /mm ³	RF	2.0 IU/ml
Hb	16.3 g/dl	PR3-ANCA	<10 EU/ml
Ht	46.50%	MPO-ANCA	<10 EU/ml
Pt	23.7 × 10 ⁴ /ml	sIL-2R	505 U/ml
Biochemistry		β-D-Glucan	<5.0 pg/ml
ALP	225 IU/L	KL-6	2,510 U/ml
AST	31 IU/L	Sp-D	183 ng/ml
ALT	36 IU/L	ACE	8.6 IU/L
GLU	119 mg/dl	PRP/TPAb	(-)
LDH	292 IU/L	HBsAg	(-)
BUN	14 mg/dl	HCVAb	(-)
CRE	0.97 mg/dl	HIVAb	(-)
Na	142 mEq/L	HTLV-1	
K	4.2 mEq/L	CLEIA	(+)
		Provirus clonality	(-)
Pulmonary function test 1		BALF analysis 1 (right B5)	
VC	2.56 L	TCC	33.7 × 10 ⁴ /ml
%VC	69.60%	Neu	17%
FEV _{1.0}	2.22 L	Lym	51%
FEV _{1.0} %	87.10%	Mφ	31%
DLco	15.38 ml/min/mmHg	Baso	0%
%DLco	60.40%	Eos	1%
		CD4/8	1.27
Pulmonary function test 2		BALF analysis 2 (right B5)	
VC	1.70 L	TCC	3.6 × 10 ⁴ /ml
%VC	47.0%	Neu	83.2%
FEV _{1.0}	1.60 L	Lym	1.3%
FEV _{1.0} %	91.0%	Mφ	15.5%



Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows ground-glass opacities in the lower fields of both lungs.

抗セントロメア抗体, 抗SS-A抗体の上昇を認めた. 炎症反応の上昇は認めなかったが, KL-6は2,510 U/mlと高値だった. 鹿児島県出身であったため検索した抗HTLV-1抗体は陽性であった. リンパ球DNA サザンブロット法によるHTLV-1のclonalityの検討ではプロウイルスは認めなかったためHTLV-1キャリアと考えた. 呼吸機能検査 (pulmonary function test (PFT) 1) では肺活量と拡散能の低下を認めた. ツベルクリン反応は陰性であった.

画像所見: 胸部単純X線写真 (Fig. 1) では両側下肺野を主体に網状影を認めた. 胸部CT (Fig. 2A~C) では下葉優位に気管支周囲を主体に分布するすりガラス状陰影 (ground glass opacity : GGO) があり, 一部に牽引性気管支拡張像を認めた.

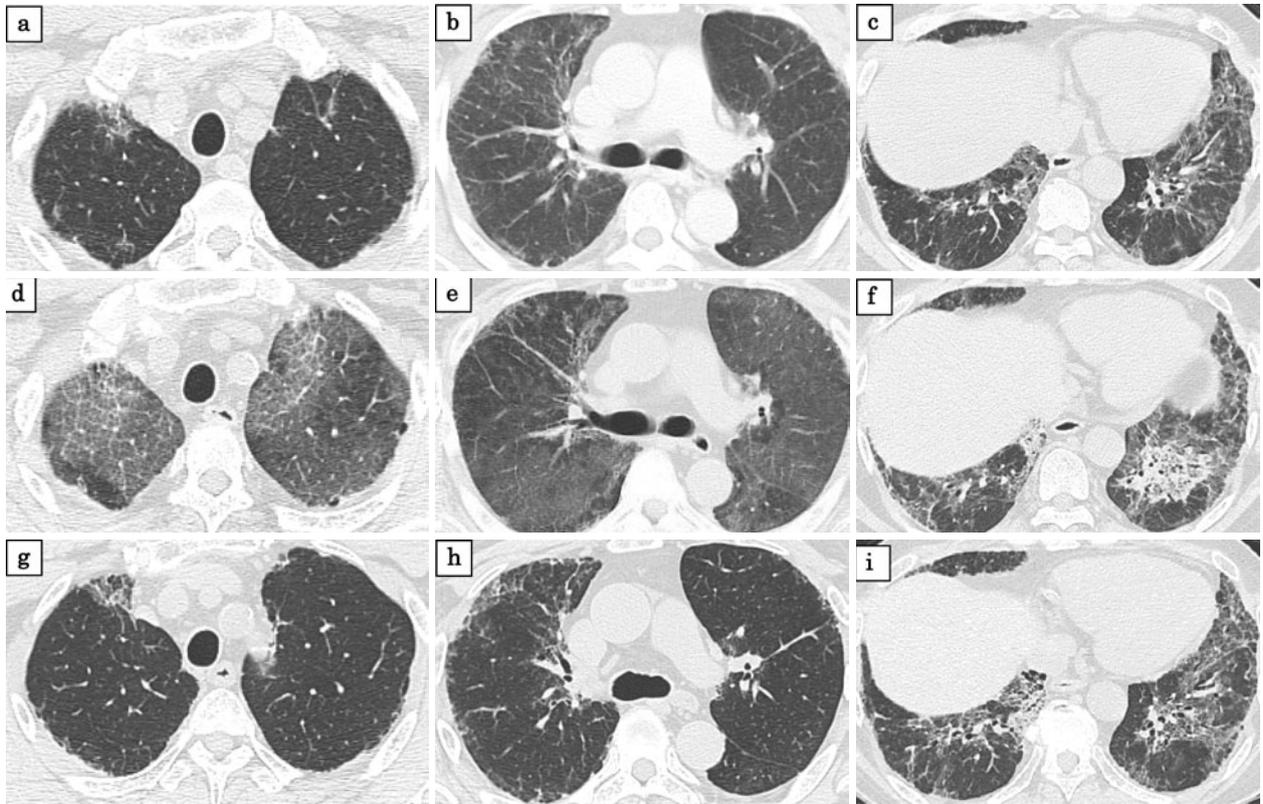


Fig. 2 (a, b, c) Chest CT scan on admission shows ground-glass opacities (GGOs) and traction bronchiectasis predominantly in the lower lobe. (d, e, f) After steroid therapy, GGO and thickening of the interlobular septa, which was called “crazy-paving appearance,” appeared in the bilateral upper lobe, and GGOs have deteriorated in the whole lung. Consolidation appeared in the left lower lobes. (g, h, i) Several times the whole lung lavage has remarkably improved the pulmonary opacities dominant in the upper lobe.

臨床経過

抗核抗体などの上昇があり膠原病肺を疑ったが、身体所見・血液所見から総合的には膠原病の診断基準は満たさなかった。口唇生検でも有意な所見はなかった。気管支鏡検査下、右B8からの経気管支的肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）の病理所見では肺胞中隔が線維性に軽度肥厚し、肺胞上皮細胞の一部が腫大していたが、肉芽腫や目立ったリンパ球浸潤などは認めなかった。また、右B5からの気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavege fluid：BALF）では好中球とリンパ球の上昇を認めた（Table 1：BALF 1）が、マクロファージの形態異常は認めず、いわゆる「米のとぎ汁様」の液体混濁の所見はなかった。膠原病関連肺疾患やHTLV-1 associated bronchiolo-alveolar disorder（HABA）が疑われ胸腔鏡下肺生検（thoroscopic lung biopsy：VATS）を提案したが希望されず、非特異性間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia：NSIP）型の間質性肺炎と臨床診断し外来にて無治療経過観察とした。

咳嗽と労作時呼吸困難が悪化したため2008年12月か

らプレドニゾン（prednisolone：PSL）30 mg/日による治療を開始したが、GGOの増強がみられたためシクロスポリン（cyclosporin：CyA）200 mg/日も追加した。しかし、陰影は悪化し症状も増悪したため2009年3月に再入院となった。入院時SpO₂は91%（室内気）で、体温は37.2℃、下肺と背部にfine cracklesを聴取した。β-D-グルカンは60.0 pg/mlと高値を示しWBC 16,740/mm³（Neu 88.4%）、LDH 431 IU/L、CRP 1.5 mg/dlの上昇を認めた。KL-6は4,640 U/mlと上昇、サイトメガロウイルスC7-HRPは陰性で、喀痰のニューモシテイスPCRは陰性であった。ステロイド治療に反応の乏しい間質性肺炎と考えPSLを60 mg/日に増量したが、画像所見（Fig. 2D～F）はさらに悪化し呼吸不全が進行した。また、左下葉の一部にconsolidationが出現し、β-D-グルカンは242 pg/mlに上昇、入院時の喀痰培養から*Aspergillus fumigatus*が検出されたため、肺アスペルギルス症の併発と考え抗真菌薬（リボソームアムホテリシンB（liposomal amphotericin B）、ポリコナゾール（voriconazole））を投与した。さらに、ニューモシテイス肺炎の合併を考慮し、予防内服中であったトリメトプ

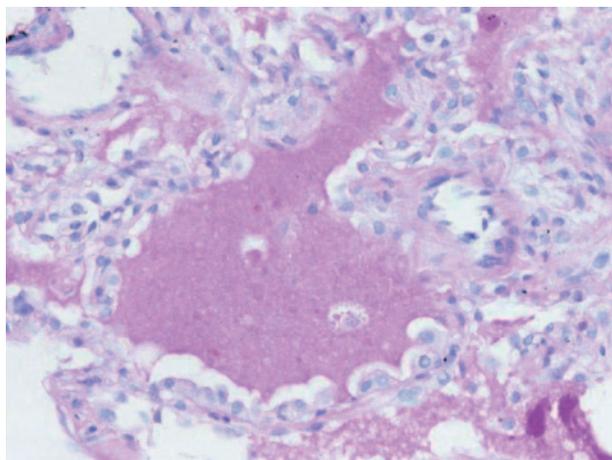


Fig. 3 Histological findings of a TBLB biopsy specimen show that alveolar spaces are filled with PAS-positive granular materials (PAS stain, $\times 40$).

リム・スルファメトキサゾール (trimethoprim-sulfamethoxazole : ST) 合剤を治療量に増量したが呼吸状態の改善を認めず、患者自身の希望にて4月に岡山大学病院に転院となった。転院直後の血液検査では β -D-グルカンは62.3 pg/mlに低下し、胸部CTにて左下葉のconsolidationの改善を認めた。しかし、両肺のGGOは著変なく、拘束性換気障害 (Table 1 : PFT 2) の進行を認めた。再度、気管支鏡検査を施行されたが右B4aから採取したTBLB検体からは有意な所見は得られず確定診断に至らなかった。また、右B5からのBALF (Table 1 : BALF 2) は血性で好中球数の増加を認め、培養では再び *A. fumigatus* が検出された。転院後も抗真菌薬 (ミカファンギン (micafungin), イトラコナゾール (itraconazole)) の投与が継続され、 β -D-グルカンは14.1 pg/mlまで低下したがKL-6は5,198 U/mlまで上昇し、肺野の悪化したGGOの改善も認めなかった。治療に抵抗性であるためこれまでの臨床経過や画像所見を詳細に再検討したところ、PAPの可能性が考えられた。そのため、転院後に施行したTBLB検体 (Fig. 3) をPAS染色したところ、肺胞腔内にPAS反応陽性の泡沫状・顆粒状物質の貯留を認め、PAPと診断した。血清および肺胞洗浄液中の抗GM-CSF自己抗体は陰性であったことより、間質性肺炎のステロイド治療中に発症したsPAPと最終的に診断した。全身麻酔下にて全肺洗浄を施行したところ米のとぎ汁様の洗浄液が回収された。左右計5回の全肺洗浄を行ったところ、画像所見 (Fig. 2 G~I), 呼吸機能、自覚症状すべて改善し、KL-6は981 U/mlに低下した。退院後、約2年経過しているが陰影の悪化は認めず慎重に経過観察中である。

考 察

PAPのCT画像は典型的には小葉間隔壁肥厚と小葉内間質のGGOが混在している、いわゆるcrazy-paving appearanceといわれる所見をとる。最近の報告¹⁾ではaPAPとsPAPの画像所見の相違が指摘されている。具体的にはaPAPではGGOは下肺野優位に分布することが多くgeographic pattern (71%)を示すのに対して、sPAPではGGOは全肺野に分布しdiffuse pattern (62%)を示す傾向がある。また、sPAPではcrazy-paving appearance, subpleural sparingはそれぞれ14%, 33%でしか認めず、診断に苦慮する例が多いことが示唆されている。本症例ではステロイド増量後の胸部CT (Fig. 2D~F)にてdiffuse patternのGGOと両上葉の一部にcrazy-paving appearanceを認めた。また、PAPのBALFは典型的には「米のとぎ汁様」の混濁した乳白色の外観を示す。乳白色の成分は肺胞マクロファージの機能低下などにより蓄積したサーファクタントであり、約80%がリン脂質で約20%が蛋白成分である。PAPは75%の症例でBALにより診断できると報告²⁾されているが、sPAPはaPAPよりもその診断は困難なことが多くTBLB, BALのほかにVATSを要することが多い³⁾。本症例ではBALFにてPAPに典型的な所見は得られなかったが、全肺洗浄では混濁した乳白色の回収液が得られた。また、血清、肺胞洗浄液中の抗GM-CSF自己抗体は陰性であるためaPAPは否定的でありsPAPと考えられた。本症例では初診時の画像 (Fig. 2A~C)は牽引性気管支拡張などPAPとしては非典型的な所見を認めること、初回のTBLB標本について後日PAS染色を追加したがPAPの所見を認めなかったこと、全肺洗浄後も残存した両下葉主体の間質影は初診時の陰影とほぼ同様であること、などの理由より初診時の間質影すべてをPAPと説明するのは困難である。したがって、基礎疾患として間質性肺炎が先行して存在し、その後の経過でPAPが二次性に発症したと考察する。sPAPの原因としては血液疾患 (骨髄異形成症候群, 白血病など) や呼吸器感染症, 粉塵 (シリカなど) 吸入, 免疫異常などが挙げられるが、我々は本症例のPAPの原因について以下の3つの可能性を考えた。

まず、間質性肺炎の治療中に併発した肺アスペルギルス症を契機にPAPが発症した可能性である。この場合、重要となるのがPAPと肺アスペルギルス症の発症時期の前後関係である。PSL導入後の比較的早期より胸部CTにてGGOの拡大を認めたため、PAPはCyA追加前よりすでに発症していたと考える。しかし、CyA追加前には肺アスペルギルス症の病巣と考えられる左下葉のconsolidationは明らかでなく、さらに β -D-グルカン

の測定や喀痰培養も行っていないため、肺アスペルギルス症の発症後に PAP が出現したことを実証することができない。一方で、sPAP では原疾患の治療にて PAP 自体が改善する症例⁴⁾も報告されているが、本症例では肺アスペルギルス症の治療が奏功したにもかかわらず PAP の改善を認めず全肺洗浄を要したこと、本邦の aPAP 212 例の検討⁵⁾では肺感染症が 10 例 (4.7%) に合併し、そのうち肺アスペルギルス症 (4 例) が最も多かったこと、などの理由から、本症例では PAP が発症した後に肺アスペルギルス症を合併した可能性も考えられる。

次に、膠原病を基礎疾患とした sPAP の可能性である。本症例は、特定の膠原病の診断基準には満たさなかったが、抗核抗体などの上昇や BALF 中のリンパ球数の上昇から NSIP 型の膠原病関連肺疾患が疑われた。sPAP の基礎疾患として自己免疫性疾患が報告されており、本症例と同様にステロイドを投与された症例^{6)~8)}も認める。本症例では PSL 開始後も既存の間質影の改善はみられず反対に PAP の陰影が顕在化し、CyA 追加および PSL 増量にて PAP の陰影の増悪を認めた。ステロイド投与は PAP に対してリン脂質の生成を促進、単球の機能低下などの理由から推奨されていないが⁹⁾、本症例ではステロイドとシクロスポリン投与の両方が PAP の悪化の原因となったと考えられる。

最後に、HTLV-1 キャリア、あるいは HTLV-1 関連肺疾患に伴う PAP の可能性である。HTLV-1 関連肺疾患として HABA と称される疾患概念が提唱されている。HTLV-1 キャリア 320 人の HRCT 所見を検討した報告¹⁰⁾では異常所見が 30% にみられ、そのうち小葉中心性結節が 97%、気管支血管束周囲の肥厚が 56%、GGO が 52%、気管支拡張が 51%、小葉間隔壁の肥厚が 29%、consolidation が 5% に認められた。HABA は間質性肺炎型と DPB 型の 2 つに大きく分けられ、典型的な蜂巢肺を伴わない NSIP 型の間質性肺炎は、HTLV-1 に関連した肺病変の代表的な亜型と認識されつつある¹¹⁾。本症例でも、初診時の胸部 CT (Fig. 2A~C) から間質性肺炎型の HABA も鑑別に挙げられた。PAP が発症した時期は明らかではないが、初診時の陰影のごく一部にステロイド投与後に悪化し全肺洗浄後に消退した陰影を認めるため、初診時からすでに PAP が併存していた可能性も否定できない。

我々が検索しえた範囲では、HTLV-1 キャリアに PAP が発症した報告は過去にない。本邦における sPAP の臨床的検討³⁾によると 88% が基礎疾患に血液疾患を認めており、このなかには成人 T 細胞性白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) 発症後に PAP を合併した 1 症例が含まれている。血液疾患に sPAP が発症する原因は明

らかになっていないが、原疾患に伴う細胞性免疫能異常、T 細胞の機能障害によるマクロファージの活性障害の関与が推測されている。ATL 未発症の HTLV-1 キャリアにおいても、細胞性免疫能低下が指摘されており、ニューモシチス肺炎¹²⁾やクリプトコッカス感染症¹³⁾、肺ヒストプラズマ症¹⁴⁾などの日和見感染症の発症例が報告されている。そのため、本症例でも ATL など他の白血病と同様に、免疫学的異常により PAP が発症した可能性がある。ただし、HTLV-1 キャリアは本邦で約 100 万人存在し PAP の罹患数よりもはるかに多いにもかかわらず、PAP を発症した報告は現在まで皆無であることから、HTLV-1 抗体陽性であることのみ (HTLV-1 キャリア) を PAP の基礎疾患とすることは困難と思われる。しかしながら、HTLV-1 キャリアのなかで HABA を発症しステロイドとシクロスポリンによる治療がなされ、さらに肺感染症を合併した症例は限定される。したがって、本症例ではこれらの複合的な要素により PAP が発症、悪化した可能性があると考えられる。

今後、呼吸器感染症や膠原病に続発した PAP あるいは分類不能 PAP と報告されている症例のなかに、HTLV-1 キャリアがどのくらい含まれているかを検証し、疫学的に HTLV-1 キャリアと PAP の関連性を調査すべきと考える。

謝辞：抗 GM-CSF 自己抗体の測定にあたっては、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターの中田 光先生、ならびに近畿中央胸部疾患センターの井上義一先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009; 136: 1348-55.
- 2) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527-39.
- 3) Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J* 2011; 37: 465-8.
- 4) Fukuno K, Tomonari A, Tsukada N, et al. Successful cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome resulting in resolution of pulmonary alveolar proteinosis. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 581-2.
- 5) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-62.
- 6) Samuels MP, Warner JO. Pulmonary alveolar lipo-

- proteinosis complicating juvenile dermatomyositis. *Thorax* 1988; 43: 939-40.
- 7) Wardwell NR Jr, Miller R, Ware LB. Pulmonary alveolar proteinosis associated with a disease-modifying antirheumatoid arthritis drug. *Respirology* 2006; 11: 663-5.
 - 8) Uchiyama M, Nagao T, Hattori A, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. *Respirology* 2009; 14: 305-8.
 - 9) 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* 1994; 149: 788-94.
 - 10) Okada F, Ando Y, Yoshitake S, et al. Pulmonary CT findings in 320 carriers of human T-lymphotropic virus type 1. *Radiology* 2006; 240: 559-64.
 - 11) Yu H, Fujita J, Higa F, et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement in human T-cell lymphotropic virus type 1 carriers. *J Infect Chemother* 2009; 15: 284-7.
 - 12) 伊藤友好, 伴 裕雅, 高村竜一郎, 他. カリニ肺炎発症により HTLV-1 キャリアーを診断し得た 1 例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 822-6.
 - 13) 松山 航, 溝口 亮, 岩見文行, 他. 肺クリプトコッカス症 15 例の臨床的検討—血中抗 HTLV-1 抗体陽性者と陰性者の比較—. *日呼吸会誌* 1999; 37: 108-14.
 - 14) 倉井 淳, 小西龍也, 早瀬達也, 他. HTLV-1 キャリアーに発症した慢性肺ヒストプラズマ症の 1 例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 737-42.

Abstract

A case of secondary pulmonary alveolar proteinosis during glucocorticoid therapy for interstitial pneumonia complicated by HTLV-1 carrier

Tetsuo Fujita^{a,b}, Yasushi Tanimoto^c, Akihiko Taniguchi^c, Daisuke Nojima^c, Yoshihiro Miki^b, Kazuhiro Tomita^b and Hidenori Nakamura^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Chiba University School of Medicine

^bDepartment of Respiratory Medicine, Seirei Hamamatsu General Hospital

^cDepartment of Respiratory Medicine, Okayama University School of Medicine

A 44-year-old man with HTLV-1 carrier was admitted to our hospital because of persistent cough and presence of ground-glass opacities in the lower fields of both lungs. We had diagnosed him with interstitial lung disease because of the findings of a chest CT scan and a bronchoalveolar lavage fluid analysis. Although glucocorticoid therapy was started, pulmonary aspergillosis was complicated, and his respiratory failure has deteriorated in parallel with the worsening in lung opacity. After reevaluating his clinical course, chest CT scan findings, and a PAS-stained specimen obtained by transbronchial lung biopsy, we have diagnosed his disease as pulmonary alveolar proteinosis. We have treated him with whole-lung lavage under general anesthesia. These treatments were effective for his respiratory failure and radiographic findings.