

●症 例

超高齢者に発症した自己免疫性肺胞蛋白症の1例

沼田 岳士 大澤 翔 本間 祐樹 箭内 英俊 遠藤 健夫

要旨：症例は90歳、女性。健診で胸部異常陰影を指摘され水戸医療センターを受診した。胸部CTでは両肺に内部に網状影を伴うすりガラス状陰影が広がり、いわゆる crazy-paving appearance を呈していた。気管支鏡検査を施行したところ、気管支肺胞洗浄液の外観は乳白色で、経気管支肺生検では肺胞腔内がPAS陽性好酸性物質で占められていた。血清抗GM-CSF抗体は陽性(119.6 µg/ml)であり、自己免疫性肺胞蛋白症と診断した。アンブロキシロール内服後に陰影はほぼ消失した。貴重な症例と考え、文献的考察を加えて報告する。

キーワード：肺胞蛋白症, 超高齢者, 抗GM-CSF抗体, アンブロキシロール

Pulmonary alveolar proteinosis, Very elderly,

Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody, Ambroxol

緒 言

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis : PAP) は、1958年にRosenらによって初めて報告された¹⁾疾患で、肺胞や呼吸細気管支にサーファクタントリン脂質や蛋白が貯留し、進行すると呼吸不全をきたす。血清抗granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)抗体との関連性が報告されて以降、同抗体陽性例を自己免疫性肺胞蛋白症と呼ぶことが定着してきている。今回我々は、90歳女性に発症し、去痰薬であるアンブロキシロール (ambroxol) 内服で改善を認めた自己免疫性肺胞蛋白症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：90歳、女性。

主訴：胸部異常陰影。

現病歴：健康診断で胸部異常陰影を指摘され、水戸医療センターを紹介受診した。自覚症状はなく、過去の健康診断でも胸部異常陰影を指摘されたことはなかった。

既往歴：40歳頃より高血圧症で内服加療中。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。職業無職。粉塵吸入歴なし。

ペット飼育歴なし。アレルギー歴なし。

入院時現症：体温36.4℃、血圧162/75 mmHg、脈拍105/min・整、SpO₂ 95% (室内気)。意識清明。表在リンパ節触知せず。結膜に貧血、黄疸なし。呼吸音清。心雑音なし。下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (表1)：血算、生化学、CRPは正常で、KL-6、SP-D、CEAはそれぞれ高値であった。抗GM-CSF抗体は119.6 µg/mlと陽性であった。血液ガス分析でPaO₂は62.6 Torrと低下し、A-aDO₂は38.3 Torrと開大していた。呼吸機能検査ではVC、FEV₁は正常で、%DL_{CO}は52.4%と低値であった。

胸部X線単純写真：両側中肺野優位のびまん性に広がる淡い網状影を認めた。

胸部CT (図1)：両側上葉優位の全肺葉において地図状に広がるすりガラス状陰影と、その内部に小葉間隔壁の肥厚の重なり (crazy-paving appearance) を認めた。胸膜直下では陰影を欠いていた。明らかな胸水貯留やリンパ節腫大は指摘できなかった。

気管支鏡検査：可視範囲内において、内腔所見に特記すべき異常所見は認めなかった。右B⁵で気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を施行し、右B³で経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) を施行した。BAL液の外観は乳白色で米のとぎ汁様であった。総細胞数は0.65×10⁵/ml、細胞分画ではリンパ球60%、好中球22%、好酸球1%、マクロファージ17%であり、リンパ球CD4/8比は1.80であった。一般細菌および抗酸菌培養は陰性であった。TBLB (図2)では、肺胞腔内にperiodic acid-Schiff (PAS) 染色陽性の好酸性物

連絡先：沼田 岳士

〒311-3193 茨城県東茨城郡茨城町桜の郷 280

国立病院機構水戸医療センター呼吸器科

(E-mail: t.numata.d@mn.hosp.go.jp)

(Received 25 Jul 2014/Accepted 10 Nov 2014)

表 1 入院時検査所見

血算		血清	
WBC	6,700/ μ l	CRP	0.12 mg/dl
Neutro	65.4%	KL-6	1,170 U/ml
Lym	29.6%	SP-D	126 ng/ml
Mono	4.0%	CEA	15.5 ng/ml
Eos	0.6%	抗 GM-CSF 抗体	119.6 μ g/ml
Hb	13.7 g/dl	β -D-glucan	<5.0 pg/ml
Plt	221×10^3 / μ l	血液ガス分析 (室内気)	
生化学		pH	7.430
TP	7.7 g/dl	PaCO ₂	39.3 Torr
AST	20 IU/L	PaO ₂	62.6 Torr
ALT	13 IU/L	HCO ₃ ⁻	25.5 mmol/L
LDH	234 IU/L	A-aDO ₂	38.3 Torr
T-Bil	0.6 mg/dl	呼吸機能	
BUN	15.9 mg/dl	VC	2.42 L (126.0%)
Cre	0.89 mg/dl	FEV ₁	1.86 L (175.5%)
Na	139 mEq/L	FEV ₁ /FVC	78.8%
K	4.3 mEq/L	%DL _{co}	52.4%
FBS	96 mg/dl		



図 1 入院時胸部 CT. 両肺に小葉間隔壁を伴うすりガラス状陰影が広がり、いわゆる crazy-paving appearance を呈していた。

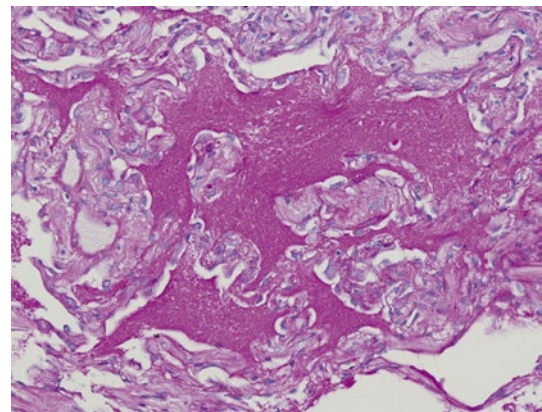


図 2 TBLB 病理組織像. 肺胞腔内は PAS 染色陽性の好酸性物質で充満していた (PAS 染色, $\times 20$).



図 3 治療開始 6ヶ月後の胸部 CT. 両肺に分布していた陰影はほぼ消失した。

質を認め、その内部には顆粒状パターンが確認された。

臨床経過：画像所見、気管支鏡所見、および抗 GM-CSF 抗体陽性であることより、自己免疫性肺胞蛋白症と診断した。自覚症状は認めなかったが、初診時から診断までの 1ヶ月の経過で自然軽快はせず、低酸素血症を改善する目的で、アンプロキソール (45 mg/day) の内服を開始した。外来で画像を経過観察していたところ、陰影は次第に消退傾向となり、6ヶ月後に撮影した胸部 CT (図 3) ではほぼ消失していた。その後もアンプロキソールを継続しており、治療開始から 1 年経過した現在も再燃を認めていない。

考 察

PAPには、サーファクタント蛋白の遺伝子変異やGM-CSF受容体異常などが原因である先天性、血液悪性疾患や感染症などに続発する二次性、および原発性あるいは特発性と呼ばれる3つの病型がある²⁾。1999年に抗GM-CSF抗体とPAPとの関連が報告³⁾されて以来、従来原発性あるいは特発性と呼ばれていたPAPのほとんどが抗GM-CSF抗体陽性であると証明され、自己免疫性肺胞蛋白症と呼ばれるようになってきている。2008年にInoueらにより報告された我が国におけるPAP 248例の検討⁴⁾によると、日本人での有病率は100万人対6.2人であり、その89.9%が抗GM-CSF抗体陽性である自己免疫性肺胞蛋白症であった。また、自己免疫性肺胞蛋白症における診断時の年齢の中央値は男性50歳、女性52歳であり、本症例のように90歳で診断された症例はまれと考えられる。

今回我々が検索した範囲で、80歳以上の高齢者に発症したPAPの症例は、85歳女性と82歳男性の2例のみであった⁵⁾⁶⁾。いずれの症例においても自覚症状はなく、発見動機は本症例と同様の健康診断での胸部異常陰影であった。2例とも抗GM-CSF抗体については測定されていなかったが基礎疾患はなく、無治療経過観察のみで1例は自然消退し、もう1例は寛解増悪を繰り返すという経過であった。いずれも予後は良好であったと考えられ、本症例同様に自己免疫性肺胞蛋白症であった可能性が推測される。

自己免疫疾患の多くでは複数の自己抗体が検出されるのに対し、自己免疫性肺胞蛋白症では、その検出頻度は高くないということもあり⁷⁾、自己免疫性肺胞蛋白症を他の自己免疫疾患と同様に扱ってよいかどうかは議論があるところであるが、超高齢者になって自己免疫疾患が生じたということは興味深い点である。自己免疫性肝炎を発症した86歳女性の症例⁸⁾や、1型糖尿病を急性発症した85歳女性の症例⁹⁾などのPAP以外の自己免疫疾患を発症した高齢者の報告も散見されるが、いずれも発症機序については明示されていない。

PAPの標準治療は全肺洗浄、区域洗浄を含む気管支肺胞洗浄である。しかし、約8~30%では無治療でも自然寛解がみられること¹⁰⁾¹¹⁾や、気管支肺胞洗浄が特別な技術を要し、侵襲的であることから、適応や実施する時期を見極める必要がある。井上らはPaO₂と症状の有無によりPAPを5段階に重症度をスコア化し、重症度3以上で気管支肺胞洗浄を推奨しており¹¹⁾、本症例ではPaO₂は62.6 Torrであったことから重症度3にスコア化される。一方で自覚症状がないことから無治療経過観察も選択肢と考えられた。浅本らがまとめた原発性肺胞蛋白症

68例の報告¹²⁾では、無治療例17例のうち16例は自然寛解した。無治療例はいずれもPaO₂ 60 Torr以上で、A-aDO₂ 開大例や%DL_{CO}低下例もそれぞれ約35%含まれており、本症例でも自然軽快する可能性はあった。初診から診断確定までの約1ヶ月間で画像が不変であったことは無治療経過観察を支持する経過であったが、PAPに対して無治療で死亡に至った症例の死因の多くがPAPによる呼吸不全であったという報告¹⁰⁾より、低酸素血症に対する何らかの治療介入が必要と考えた。そのため、過去に報告されている治療法のなかで、簡便かつ副作用が低いと考えられるアンプロキソール内服による治療を開始した。アンプロキソールは呼吸器科医に限らず広く一般によく用いられる去痰薬であり、その主作用は気道液の分泌促進と線毛運動の亢進、さらに肺表面活性物質分泌促進作用による去痰効果とされている。機序に関しては明らかでないが、アンプロキソールにより改善を認めたPAPの報告は1984年以降で複数あり^{13)~15)}、第一に試みられる治療法という意見もある¹⁴⁾。本症例において、自然軽快した可能性も否定できないものの、アンプロキソール内服開始後より画像検査で改善を認めたことから、効果があったものと考えられた。

今後急速に進む高齢化社会のなかで、同様の症例を経験する機会も増えることが予想されるため、今後も症例の蓄積、分析が期待される。

本論文の要旨は、第210回日本呼吸器学会関東地方会(2014年7月、東京)において報告した。

謝辞：本症例の病理診断につきご教示、ご指導いただきました水戸医療センター病理診断科の大谷明夫先生、本症例の抗GM-CSF抗体測定をしていただきました新潟大学医歯薬学総合病院生命科学医療センターの中田 光先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Rosen SH, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-42.
- 2) Trapnell BC, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527-39.
- 3) Kitamura T, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999; 190: 875-80.
- 4) Inoue Y, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar pro-

- teinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-62
- 5) 近藤 晃, 他. 自然寛解を繰り返した肺胞蛋白症の1例. *日胸臨* 2008; 67: 523-7.
 - 6) 野坂誠士, 他. 自然寛解に至った高齢者における特発性肺胞蛋白症の1例. *日胸臨* 2009; 68: 161-6.
 - 7) 中田 光. 肺胞蛋白症. 北村 論, 他編. 別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患—state of arts Ver.5. 東京: 医歯薬出版. 2007; 321-3.
 - 8) 林 亮平, 他. 超高齢女性に発症した自己免疫性肝炎の1例. *肝臓* 2009; 50: 527-31.
 - 9) 宮崎 康, 他. 85歳で急性発症した1型糖尿病の1例—後期高齢発症1型糖尿病の臨床像—. *糖尿病* 2003; 46: 757-61.
 - 10) Seymour JF, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35.
 - 11) 井上義一, 他. 肺胞蛋白症の診断と治療. *内科* 2007; 99: 279-86.
 - 12) 浅本 仁, 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—. *日胸疾患会誌* 1995; 33: 835-45.
 - 13) Diaz JP, et al. Response to surfactant activator (ambroxol) in alveolar proteinosis. *Lancet* 1984; 1: 1023.
 - 14) 内藤雅裕, 他. Ambroxolの経口投与により改善をみた肺胞蛋白症の1症例. *日胸疾患会誌* 1985; 23: 912-20.
 - 15) Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Intern Med* 2002; 41: 1175-8.

Abstract

A case of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis caused in the very elderly

Takeshi Numata, Hajime Osawa, Yuki Homma, Hidetoshi Yanai and Takeo Endo
Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Mito Medical Center

A 90-year-old woman with an abnormal shadow on a chest computed tomography (CT) presented at our hospital. She did not complain of any respiratory symptoms. Chest CT revealed bilateral patchy areas of ground-glass opacities; these areas are referred to as “crazy-paving” patterns. Elevated serum KL-6, SP-D, and CEA levels were observed. Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy were performed, and the lavage fluid had an opaque milky appearance. Histological findings revealed that the alveolar spaces were filled with PAS-positive granular material. The patient also tested positive for the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody in the serum (119.6 µg/ml). Based on these findings, the patient was diagnosed with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. The abnormal shadow on the chest CT disappeared after treatment with ambroxol for 6 months.