

●症 例

特発性間質性肺炎としてステロイド投与中に診断に至った 自己免疫性肺胞蛋白症の1例

吉澤 和孝 朝川 勝明 坂上 拓郎
永野 啓 小屋 俊之 菊地 利明

要旨：症例は73歳，男性．初診時の精査で特発性間質性肺炎と診断された．副腎皮質ステロイドの開始から20ヶ月後にすりガラス影が出現し，病理学的所見，血清抗GM-CSF抗体陽性から自己免疫性肺胞蛋白症（aPAP）と診断した．初診時の保存血清でも抗GM-CSF抗体陽性であり，気管支肺胞洗浄液にPAS陽性物質が存在していることを確認した．潜在的なaPAPがステロイド治療を経て顕在化した経過が考えられた．典型的な臨床所見を呈さない潜在的なaPAPが存在することに留意する必要性が示唆された．

キーワード：自己免疫性肺胞蛋白症，間質性肺炎，KL-6，潜在的

Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (aPAP), Interstitial pneumonia, Subclinical

緒 言

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis：aPAP）は，抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor：GM-CSF）抗体により肺胞マクロファージの成熟不全が生じた結果，肺胞腔にサーファクタントが貯留する疾患であり，その組織像を反映して小葉間隔壁肥厚とすりガラス影が混在したCT画像所見，すなわちcrazy-paving patternを呈する．肺胞蛋白症（pulmonary alveolar proteinosis：PAP）症例の大半はこの特徴的なCT画像所見から疑われ，気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）あるいは経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）で確定診断に至っている．今回我々は，初診時にPAPを示唆するCT画像所見を認めず，特発性間質性肺炎に対してステロイド治療が行われたのちに，PAPを疑う所見が出現しaPAPと診断された症例を経験した．当初より抗GM-CSF抗体は陽性でaPAPの病態が存在していた例と考えられた．治療を考慮する際に注意を要すると考えられ報告する．

症 例

患者：73歳，男性．
主訴：労作時呼吸苦．
既往歴：68歳時に特発性大腿骨頭壊死．
生活歴：喫煙歴60本/日×32年，粉塵吸入歴なし．
現病歴：20XX-7年から労作時の息切れを自覚していた．20XX-2年10月，咳嗽を主訴に近医を受診し，胸部X線で間質性肺炎が疑われ当院を紹介受診した．胸部聴診でfine cracklesを聴取し，膠原病を示唆する身体所見や自己抗体は認めなかった．動脈血液ガス分析はPaCO₂ 35.8 Torr，PaO₂ 72.9 Torr，A-aDO₂ 32.3 Torr，呼吸機能検査は%VC 97.6%，FEV₁/FVC 84.2%，DL_{CO} 9.18 mL/min/mmHg，%DL_{CO} 40.2%と拡散能低下を認めた．KL-6は6,429 U/mLと高値であった．胸部CT（図1A～D）で胸膜直下の網状影，下葉に牽引性気管支拡張を認めた．右B⁵bからBALを施行した．回収液に白濁はなく，総細胞数は1.8×10⁵/mL，細胞分画ではマクロファージ45%，リンパ球43%，好中球10%，好酸球1.5%とリンパ球分画の増多を認めた．このときは，periodic acid-Schiff（PAS）染色は行わなかった．画像所見は線維性非特異性間質性肺炎（fibrotic non-specific interstitial pneumonia：fibrotic NSIP）パターンと考えられたが，年齢や特発性大腿骨頭壊死による身体活動性低下から外科的肺生検を含めて十分な組織学的検索ができず，分類不能型特発性間質性肺炎と診断した．その後，画像所見，動脈血ガス酸素濃度が進行性に悪化したため，治療介入が必要と考えられた．特発性大腿骨頭壊死の既往があるものの，生命予後

連絡先：坂上 拓郎
〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1番町757
新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科
(E-mail: stakuro@med.niigata-u.ac.jp)
(Received 14 Sep 2017/Accepted 13 Jul 2018)

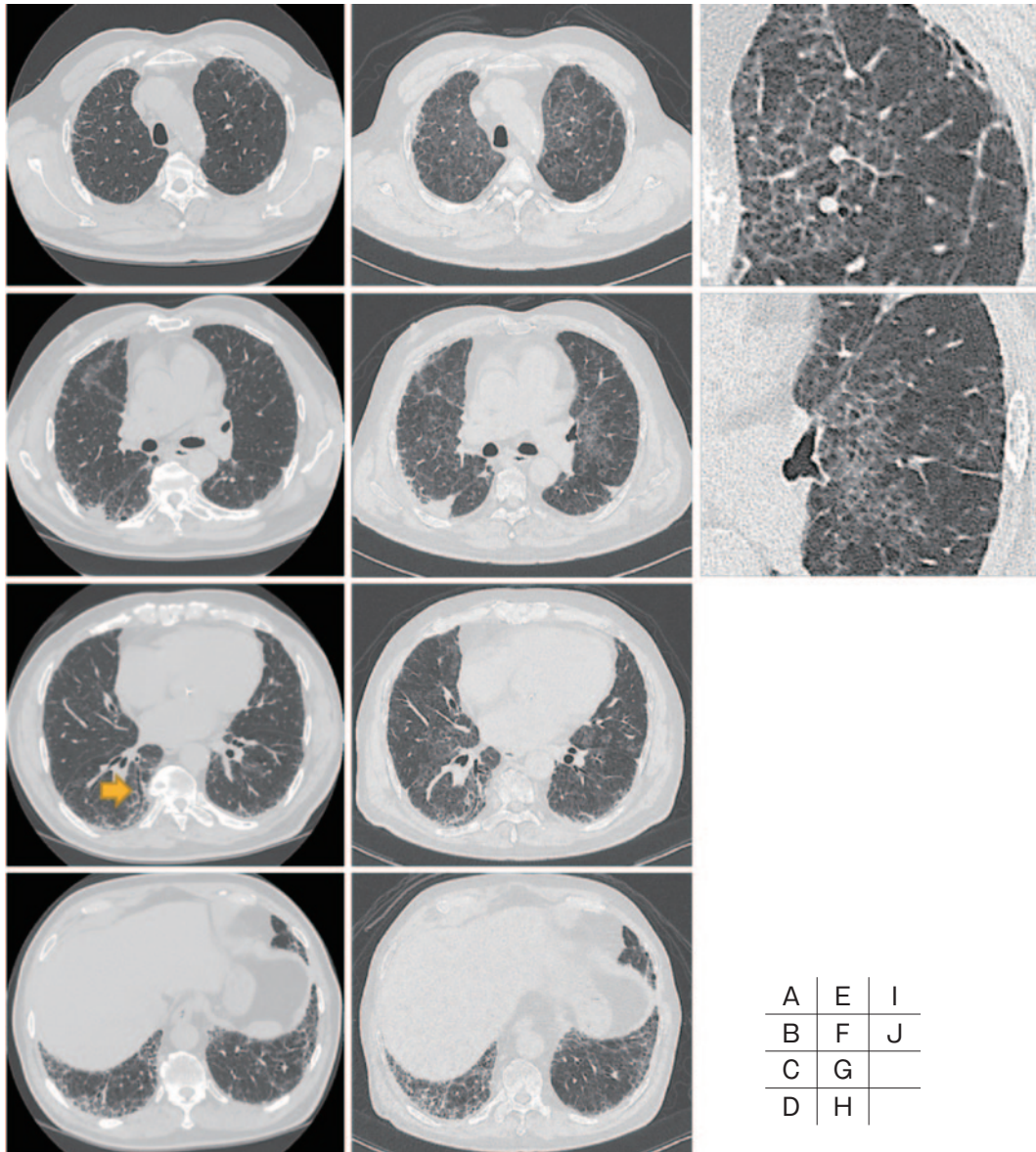


図1 胸部CT. (A~D) 初診時：胸膜直下の網状影，下葉に牽引性気管支拡張（矢印）を認めた. (E~H) 入院時：両側肺の上葉優位に中枢側から広がるすりガラス影が出現しており，小葉間隔壁の肥厚を伴っている. (I, J) 入院時CTの左上葉の拡大図.

を規定する疾患は肺疾患であると考え，20XX-1年1月からプレドニゾロン（prednisolone：PSL）30mg/dayの内服を開始した．その後も呼吸不全が進行したため，同年9月からアザチオプリン（azathioprine：AZP）を併用したが，改善に乏しかった．20XX年3月には在宅酸素療法を導入した．20XX年8月に胸部CTで新たに両肺のすりガラス影が出現し，入院となった．

入院時現症：身長168.5cm，81.7kg，BMI 28.8kg/m²，体温35.1℃，血圧127/85mmHg，脈拍71/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）90%（室内気）．両肺でfine cracklesを聴取した．

検査所見：血液検査ではLDH 285U/Lと上昇，KL-6 6,594U/mL，SP-D 625.9ng/mLと著明に上昇していた．動脈血液ガス分析ではPaCO₂ 33.2Torr，PaO₂ 66.6Torr，A-aDO₂ 41.9TorrとI型呼吸不全を認めた．呼吸機能検査では%VC 85.9%，FEV₁/FVC 83.1%，DL_{co} 6.97 mL/min/mmHg，%DL_{co} 32.4%と拡散能低下を認めた．

画像所見：初診時の胸部CT（図1A~D）では，胸膜直下の網状影に加え，下葉に牽引性気管支拡張を認めた．入院時（図1E~J）には，肺門中枢側から広がる小葉間隔壁の肥厚を伴うすりガラス影を認めた．

入院後経過：すりガラス影の原因精査目的で右B⁵bよ

りBALを施行した。BAL液は軽度の白濁を呈し、総細胞数は $6.7 \times 10^5/\text{mL}$ 、細胞分画ではマクロファージ78%、リンパ球7.5%、好中球14%、好酸球0.5%であった。BAL液の白濁があることからaPAPを鑑別に挙げPAS染色を行ったところ、標本中にPAS陽性の無構造物質を認めた(図2)。右上葉から行ったTBLBでは肺胞腔内の無構造

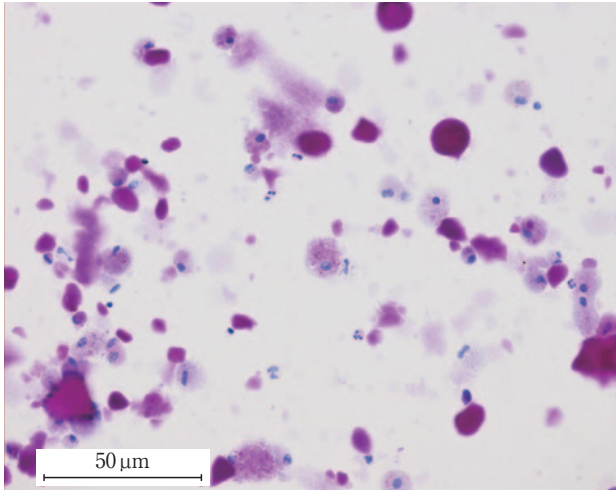


図2 入院時気管支肺胞洗浄検体標本のPAS染色。PAS陽性の無構造物質および泡沫状マクロファージを認めた。

物質の蓄積、複数の肺胞弾性線維を巻き込む線維化を認めた(図3)。血清抗GM-CSF抗体が $18.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ (cutoff $< 1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$)と陽性でありaPAPと診断した。改めて2年前に施行されたBAL液標本のPAS染色を行ったところ、PAS陽性の無構造物質およびマクロファージ内にPAS陽性物質の蓄積を認めた。さらに初診時の保存血清で抗GM-CSF抗体が $141.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ と陽性であることが判明した。AZPを中止し、4ヶ月かけてPSLを10mg/dayから5mg/dayまで減量したところ、酸素化と自覚症状は速やかに改善し、CTですりガラス影は消失、KL-6は低下傾向となった(図4)。

考 察

肺胞蛋白症は1958年にRosenらにより初めて報告され¹⁾、現在ではその90%が抗GM-CSF抗体²⁾が病因のaPAPと診断される。診断時は無症状である例も認められる。厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班の提唱する診断基準では高分解能CT (high-resolution CT: HRCT)での特徴的な画像所見と、BAL検体もしくは組織検体による所見が備わった際に診断される。しかし非典型的な陰影を呈するaPAP症例も報告されており^{3)~5)}、診断には慎重を要する。

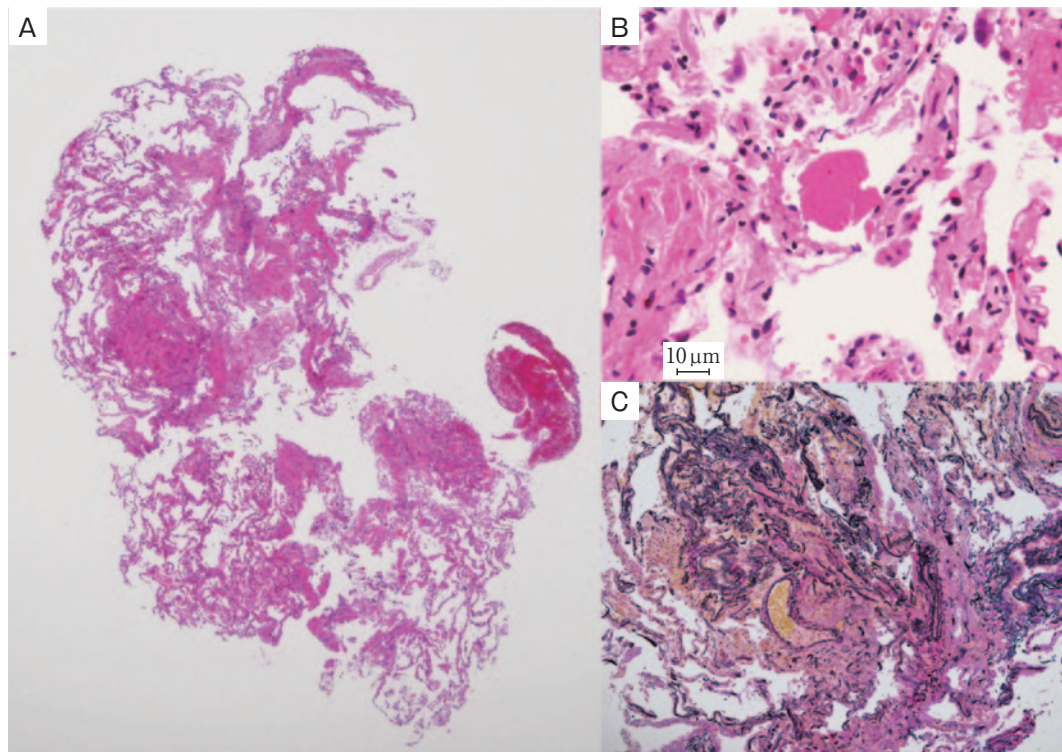


図3 経気管支肺生検組織像(右上葉)。(A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色, $\times 20$, 肺胞の虚脱を伴う病変が散在している。(B) HE 染色, $\times 100$, 肺胞腔内に無構造物質を認める。(C) Elastica van Gieson 染色, $\times 100$, 複数の肺胞弾性線維を巻き込む線維化を認める。

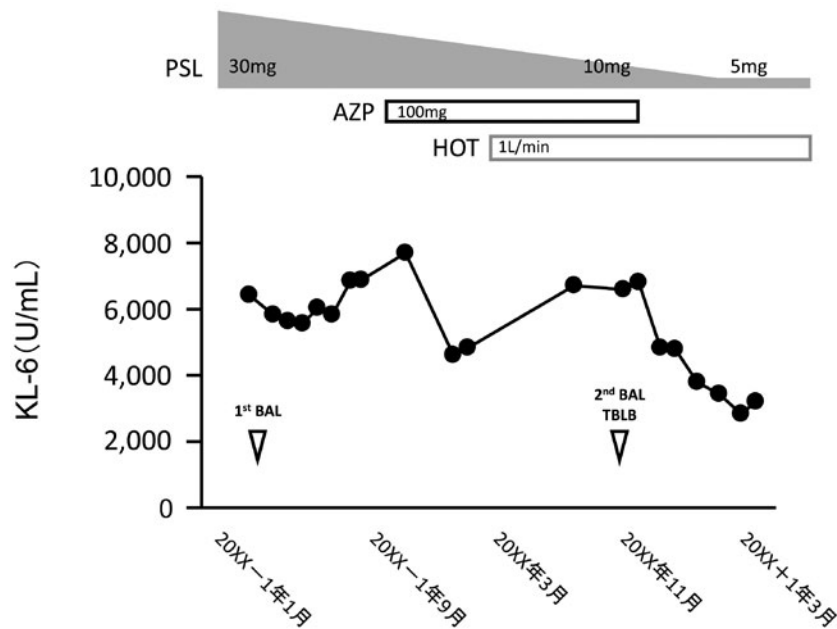


図4 臨床経過. 経過中の血清KL-6値の変動と治療経過を示した. PSL: prednisolone, AZP: azathioprine, HOT: home oxygen therapy, BAL: bronchoalveolar lavage, TBLB: transbronchial lung biopsy.

本症例の初診時には、病歴や身体所見、検査、画像、BAL所見を総合して分類不能型特発性間質性肺炎と診断した。その際にはPAPに特徴的な画像やBAL所見は認めず、PAPが疑われることはなかった。本症例では経過中に特発性間質性肺炎とaPAPが偶発的に合併した可能性、また当初よりaPAPが存在しその経過として線維化を認めた可能性が考察できる。InoueらによるPAPコホート研究では、212例中3例(1.4%)に肺の線維化を合併しており⁶⁾、AkiraらによるPAP患者の画像所見の検討では、初診時44例中4例(9%)に牽引性気管支拡張を呈していた⁷⁾。これらからも10%未満という頻度ではあるが、線維化病変を伴うaPAPが存在することは明らかである。また海外では本症例のように初診時から間質性肺炎様の画像所見を呈し、検体の電子顕微鏡所見からサーファクタント代謝異常が疑われ、抗GM-CSF抗体を保持することが明らかになりaPAPの診断に至った症例の報告⁸⁾もある。これらが偶発的な合併なのか病因的に関連のある病態なのかは、今後の検討が必要だが、わが国の診断基準にあるような特徴的な所見を全く持たない例にも潜在的なaPAPが存在することが示唆される。

治療選択では潜在的なPAPの鑑別は重要な意味を持つ。実臨床では特発性間質性肺炎に対してステロイド治療が検討されることも多い。一方でAkasakaらはaPAPに対するステロイドは、肺胞マクロファージの機能不全が増強し、病態が悪化する可能性があるとして述べており⁹⁾、ステロイドは両者の疾患活動性に対して全く反対の作用

を示す可能性が示唆される。本症例では、ステロイド導入後より呼吸状態が緩徐に悪化し、その減量により軽快した経過をたどったことから、ステロイド治療はunfavorableであったと考えられる。しかしながら、線維化病変をきたす症例すべてに潜在的PAP鑑別のためにBAL標本のPAS染色の追加や、抗GM-CSF抗体の測定を行うことは非現実的と考えられる。本症例の経験からは、間質性肺炎において血清KL-6が著明な高値を示す場合、PAPが合併する可能性を考える必要があることが示唆された。血清KL-6は間質性肺疾患に有用なマーカーとされるが、そのなかでもPAP^{10)~12)}は過敏性肺炎¹³⁾と並んでKL-6が著明な高値を示す疾患であると報告されている。本症例も血清KL-6は6,594 U/mLと既報告に合致し、KL-6の異常高値はPAPを疑い、検査の追加を判断する参考となり得る所見と考えられた。

今回我々は特発性間質性肺炎に対してのステロイド治療中に診断されたaPAPの症例を経験した。特徴的な所見を全く持たない例にも潜在的なaPAPが存在することが示唆された。特発性間質性肺炎において血清KL-6が著明な高値を示す場合にはPAPを疑ってBAL液の詳細な病理学的検索や抗GM-CSF抗体の測定を考慮すべきである。

謝辞: 抗GM-CSF抗体を測定していただいた新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 中田 光教授に深謝いたします。

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) 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.
- 3) 乗金精一郎, 他. 限局性すりガラス影を呈した肺胞蛋白症の1例. *臨放* 2008 ; 53 : 660-3.
- 4) 谷口浩和, 他. 多発する限局したすりガラス影を呈した特発性肺胞蛋白症の1例. *アレルギー* 2008 ; 57 : 1061-6.
- 5) 芳賀高浩, 他. 胸膜直下に斑状のスリガラス影を呈した肺胞蛋白症の1例. *日呼吸会誌* 2009 ; 47 : 71-5.
- 6) Inoue Y, 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.
- 7) Akira M, et al. Pulmonary fibrosis on high-resolution CT of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207: 544-51.
- 8) Luisetti M, et al. Relationship between diffuse pulmonary fibrosis, alveolar proteinosis, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor autoantibodies. *Respir Care* 2011; 56: 1608-10.
- 9) Akasaka K, et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 88.
- 10) Bonella F, et al. Serum KL-6 is a predictor of outcome in pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 53.
- 11) Takahashi T, et al. Serum and bronchoalveolar fluid KL-6 levels in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1294-8.
- 12) Whitsett JA, et al. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Annu Rev Med* 2010; 61: 105-19.
- 13) Okamoto T, et al. The usefulness of KL-6 and SP-D for the diagnosis and management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med* 2015; 109: 1576-81.

Abstract

A case of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis diagnosed after treatment with corticosteroids for manifestations of idiopathic interstitial pneumonia

Kazutaka Yoshizawa, Katsuaki Asakawa, Takuro Sakagami,
Kei Nagano, Toshiyuki Koya and Toshiaki Kikuchi
Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases,
Niigata University Medical and Dental Hospital

A 73-year-old man was initially diagnosed with idiopathic interstitial pneumonia (IIP) based on his clinical manifestations. A computed tomography (CT) scan of the chest revealed reticular shadows with traction bronchiectasis but no ground-glass opacification. The patient was treated with corticosteroids and immunosuppressants. The patient's dyspnea progressed gradually, and after 20 months of treatment, ground-glass opacification was revealed on chest CT scan. Bronchoalveolar lavage was performed for diagnostic purposes. Foamy alveolar macrophages and accumulated material stained with periodic acid-Schiff (PAS) were observed in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and elevated anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) autoantibodies were detected in the serum. Finally, the patient was diagnosed with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (aPAP). BALF specimens from the initial examination retrospectively revealed similar material stained with PAS, and the concentration of anti-GM-CSF autoantibodies in the preserved serum was also elevated. Therefore, it was concluded that the IIP patient had initially experienced subclinical aPAP without the typical clinical and radiologic manifestations.