

●症 例

関節リウマチ患者に発症した自己免疫性肺胞蛋白症の1例

橋本みどり 菅 香菜美 畠山 拓
堀部 亮多 西山 薫

要旨：症例は70歳，男性。20XX-5年，関節リウマチの診断でサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine) を開始し，関節症状は小康状態となった。20XX-2年，両上肺野にすりガラス陰影が出現し，薬剤性肺炎を疑い休薬したが，関節症状悪化のため2ヶ月後に再開した。20XX年，咳嗽の出現および肺陰影が増悪し，経気管支肺生検で肺胞腔内がSP-A陽性好酸性物質で占められ，血清抗GM-CSF抗体が陽性であり，自己免疫性肺胞蛋白症と診断した。関節リウマチには多彩な肺病変が合併するが自己免疫性肺胞蛋白症合併は非常に稀であり，治療方針にも影響するため報告する。

キーワード：自己免疫性肺胞蛋白症，関節リウマチ，抗GM-CSF抗体，アンブロキシロール
Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (aPAP), Rheumatoid arthritis (RA),
Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) autoantibody, Ambroxol

緒 言

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) は骨髄幹細胞から好中球や単球，マクロファージの分化を促進する因子として同定されたサイトカインで，関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) の病態形成に重要な役割を果たし¹⁾²⁾，RA患者に投与した場合にRAの活動性の増悪をきたすことが報告されている³⁾。一方，自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : aPAP) は，肺のGM-CSFが自己抗体により中和され，肺胞マクロファージの成熟不全が生じ，肺胞腔にサーファクタントが貯留し進行性の呼吸不全をきたす疾患であり⁴⁾⁵⁾，GM-CSFに関して相反する病態である両疾患の合併は非常に稀である。今回我々は，RAの経過中にaPAPを発症し，免疫抑制剤を継続しながらアンブロキシロール (ambroxol) 内服開始後に改善傾向を認めた症例を経験したため報告する。

症 例

患者：70歳，男性。

主訴：咳嗽，胸部異常陰影。

現病歴：20XX-5年10月，RAと診断されサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine : SASP) 内服を開始した。その際の胸部CTでは，両肺上葉に肺嚢胞を認めるのみであった。20XX-2年6月に両上肺野優位のすりガラス陰影が出現し，薬剤性肺炎の可能性を考慮し休薬したが，関節症状が悪化したため患者の希望で，同年8月にSASP内服を再開した。20XX年1月，咳嗽とCTで両肺上葉優位の陰影の増悪を認め，当科紹介となった。

既往歴：67歳 大腸ポリープ。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴20本/日 (20~60歳)。粉塵曝露歴なし。

初診時現症：身長169cm，体重68kg，体温36.4℃，血圧133/87mmHg，脈拍64/min・整，SpO₂ 97% (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。両中手指節関節，近位指節間関節の腫脹あり。下腿浮腫なし。

検査所見 (Table 1)：血算，生化学，CRP，SP-Aは正常範囲で，KL-6，RFは高値，MMP-3は低値であった。抗GM-CSF抗体は40.5μg/mLと陽性であった。呼吸機能検査では%DLcoは67.60%と低値であった。

胸部単純X線写真：両側上肺野優位のびまん性に広がる淡い網状陰影を認めた。

胸部CT (Fig. 1)：両肺上葉優位にすりガラス陰影と，その内部に小葉間隔壁の肥厚を伴うcrazy-paving appearanceを認めた。胸膜直下では陰影を欠いていた。RAに関連する気道病変や間質性陰影は認めなかった。

連絡先：橋本 みどり

〒060-0061 北海道札幌市中央区南1条西15丁目

NTT東日本札幌病院呼吸器内科

(E-mail: midori_hashimoto@east.ntt.co.jp)

(Received 27 Mar 2020/Accepted 29 Jul 2020)

Table 1 Laboratory data

Blood cell count		Biochemistry		Serum	
WBC	6,600/ μ L	Glu	117 mg/dL	CRP	0.06 mg/dL
Neut	58.80 %	AST	36 U/L	KL-6	1,354.7 U/mL
Lymp	27.30 %	ALT	24 U/L	SP-A	39.7 ng/mL
Mono	11.00 %	T-bil	0.5 mg/dL	Anti-GM-CSF autoantibody	40.5 μ g/mL
Eos	1.80 %	LDH	190 U/L	β -D-glucan	<3.0 pg/mL
Baso	1.10 %	ALP	370 U/L	IgG	1,155 mg/dL
RBC	464×10^4 / μ L	Cre	0.86 mg/dL	RF	110.5 IU/mL
Hb	12.2 g/dL	BUN	10 mg/dL	MMP-3	30.8 ng/mL
Plt	22.9×10^4 / μ L	Na	141 mmol/L	Pulmonary function test	
Arterial blood gas analysis		K	3.7 mmol/L	VC	3.73 L (111.7%)
pH	7.431	Cl	105 mmol/L	FEV ₁	2.60 L (104.0%)
PaCO ₂	42.1 Torr			FEV ₁ /FVC	67.53 %
PaO ₂	87.9 Torr			%DLco	67.60 %
HCO ₃ ⁻	27.4 mmol/L				
A-aDO ₂	9.475 Torr				



Fig. 1 Chest CT scan at the time of diagnosis revealed bilateral ground-glass opacities with interlobular septa thickness; these areas are referred to as crazy-paving patterns.

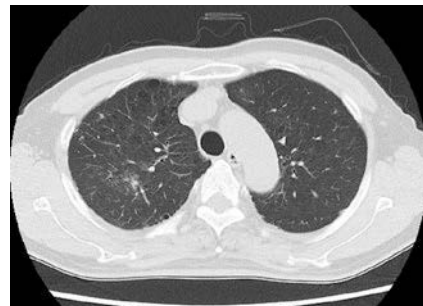


Fig. 3 Improved findings on chest CT scan taken 6 months after ambroxol treatment.

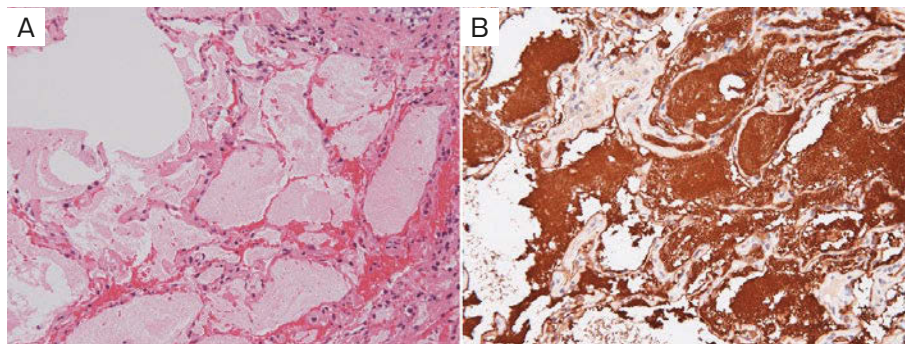


Fig. 2 Histopathological analysis of the lung revealed that the alveolar spaces were filled with SP-A-positive material. (A) Hematoxylin-eosin (HE) stain, (B) SP-A stain.

気管支鏡検査：可視範囲で気道上皮、内腔所見に特記すべき異常所見は認めなかった。右B⁵bで気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を施行し、右B²b, B³a, B⁴b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り、総細胞数は 0.2×10^5 /mL、細胞分画ではリンパ球49%、好中球5%、マクロファージ46%、リンパ球CD4/CD8比は1.11であった。一般細菌および抗酸菌

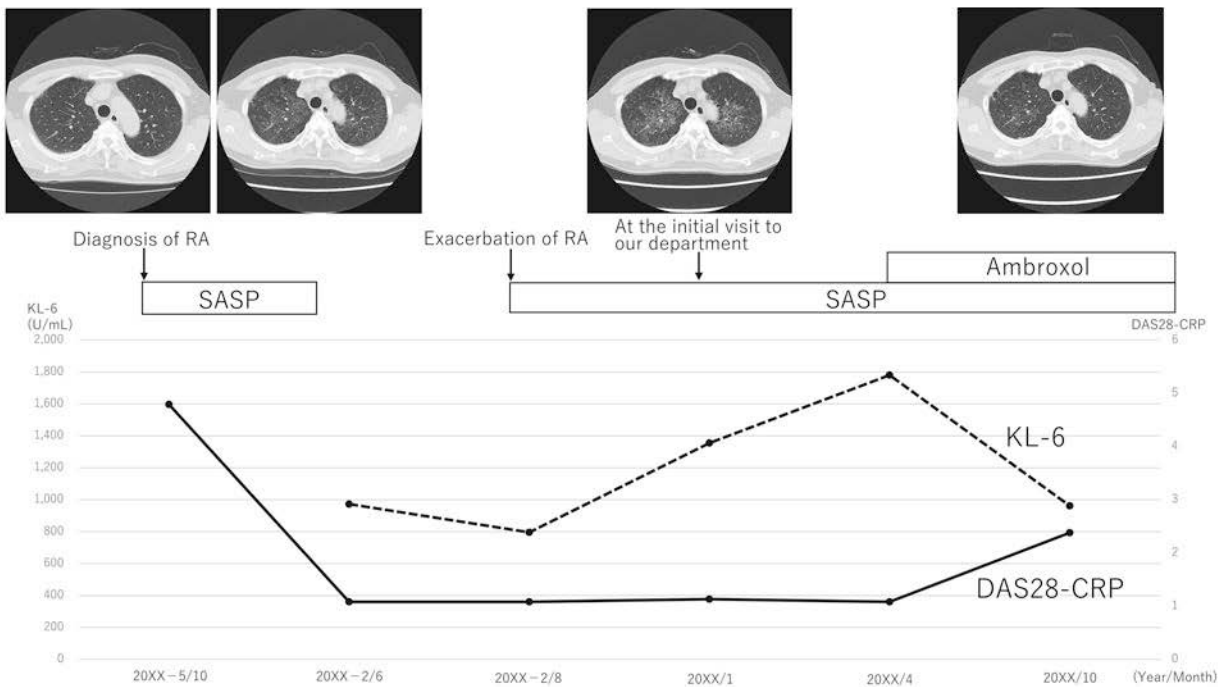


Fig. 4 Clinical course. RA: rheumatoid arthritis, SASP: salazosulfapyridine, DAS28: disease activity score 28.

培養は陰性，ニューモシチス・カリニDNA PCRは陰性であった。TBLB (Fig. 2) では，肺胞腔内にSP-A陽性の好酸性物質を認めた。

臨床経過：画像所見，気管支鏡検査所見，および抗GM-CSF抗体陽性であること，軽度の咳嗽がありPaO₂ 87.9 Torrであることから，aPAP重症度2と診断した⁶⁾。RAに対するSASPによる治療がaPAPに影響している可能性が考えられたためSASPの休薬を提案したが，患者は関節症状の増悪を懸念し継続を強く希望された。aPAPに対し去痰薬であるアンブロキシソールを投与し改善したとの報告があり⁷⁾，20XX年4月より45mg/dayの内服を開始したところ，関節症状の増悪なく，同年10月の胸部CT (Fig. 3) では陰影は改善傾向となっていた。引き続き，SASPとアンブロキシソールを内服中である (Fig. 4)。

考 察

わが国の調査でaPAP 212例において1.4%に自己免疫疾患の合併が報告されている⁵⁾が，検索し得た範囲では，RAが合併した報告は2例のみであった⁸⁾。自己免疫疾患におけるaPAPの合併については報告が散見され，自己免疫疾患に伴うGM-CSFの増加が抗GM-CSF抗体産生をきたしaPAPの増悪に関与する可能性があると考えられている⁸⁾⁹⁾。しかし，RAに肺病変が合併する頻度は19～49%，内容としては気管支拡張症，間質性肺炎，結節，血管病変，胸膜病変が挙げられており¹⁰⁾¹¹⁾，肺における

RA関連自己免疫障害は喫煙等の吸入曝露や環境抗原による気道炎症により発生するのではないかと¹²⁾とのことであるが，aPAP合併についてはまとまった報告はなく，頻度は少ないと考えられ，本症例においてRAとaPAPが偶発的に合併した可能性もある。また，薬剤性肺障害の病型としてaPAPの報告はなく，SASPによる薬剤性肺障害としては，好酸球性肺炎あるいは線維性胞隔炎とされ¹³⁾，本症例においてはSASP継続にもかかわらず肺野の陰影が改善傾向となったことから，薬剤性肺障害の可能性は低く，RAの治療により関節症状が改善し，aPAPが新たに出現してきた経過を考えるとGM-CSFのバランスが両疾患の病勢に影響している可能性が考えられた。

aPAP合併の自己免疫疾患に対する治療戦略についてエビデンスが得られているものはないが，免疫抑制治療についてはaPAP発症のトリガーとなり得るとされ，Yamasueらは膠原病とaPAPが共存するメカニズムは不明としながらも，aPAP合併例においては，免疫抑制治療によって抗GM-CSF抗体よりもGM-CSFの方が多く減少することで，GM-CSFと抗GM-CSF抗体の不均衡をきたしaPAPが悪化するのではないかと推測している⁹⁾。本症例では，aPAPによる呼吸器症状は軽微であり，RAによる関節症状が強かったため，SASPの継続を強く希望された。肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis: PAP) 患者の20%に肺の線維化をきたし，予後不良となること¹⁴⁾，無治療で死亡し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¹⁵⁾から、治療介入が望ましいと考え、アンブロキシソールにより改善を認めた報告⁷⁾があったことから開始した。aPAPでは無治療でも自然寛解がみられる¹⁵⁾ことから、本症例の経過がアンブロキシソールの効果によるものかaPAPの自然経過なのかは不明であるが、RAの経過とともに、注意深く観察していく必要がある。

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申告なし。

引用文献

- 1) Behrens F, et al. MOR103, a human monoclonal antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in the treatment of patients with moderate rheumatoid arthritis: results of a phase Ib/IIa randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1058-64.
- 2) 廣畑俊成. GM-CSF. *分子リウマチ治療* 2014 ; 7 : 99-103.
- 3) Vries EG, et al. Flare-up of rheumatoid arthritis during GM-CSF treatment after chemotherapy. *Lancet* 1991; 338: 517-8.
- 4) Bruce CT, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527-39.
- 5) 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.
- 6) 井上義一, 他監修. 肺胞蛋白症の難治化要因の解明, 診断, 治療, 管理の標準化と指針の確立研究班. 肺胞蛋白症の診断, 治療, 管理の指針. 2012.
- 7) 沼田岳士, 他. 超高齢者に発症した自己免疫性肺胞蛋白症の1例. *日呼吸会誌* 2015 ; 4 : 181-4.
- 8) Ito S, et al. Two cases of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis with rheumatoid arthritis. *Allergol Int* 2017; 66: 507-9.
- 9) Yamasue M, et al. Elevated serum anti-GM-CSF antibodies before the onset of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in a patient with sarcoidosis and systemic sclerosis. *Tohoku J Exp Med* 2017; 243: 77-83.
- 10) Martine RJ, et al. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994; 193: 375-82.
- 11) 花香哲也, 他. 関節リウマチの肺病変. *分子リウマチ治療* 2015 ; 8 : 65-70.
- 12) Demoruelle MK, et al. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 64-71.
- 13) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018. 2018 ; 81.
- 14) Akira M, et al. Pulmonary fibrosis on high-resolution CT of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207: 544-51.
- 15) Seymour JF, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35.

Abstract**A case of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis complicated by rheumatoid arthritis**

Midori Hashimoto, Kanami Suga, Taku Hatakeyama,
Ryota Horibe and Kaoru Nishiyama

Department of Pulmonary Diseases, NTT Higashinihon Sapporo Hospital

A 70-year-old man with rheumatoid arthritis (RA) visited our hospital owing to an abnormal shadow observed on his chest computed tomography (CT) scan. As he had received salazosulfapyridine (SASP) for RA, we regarded the irregular shadows on both lungs as part of a drug-induced lung injury. Because the withdrawal of SASP resulted in the exacerbation of RA, his medication was restarted. After 17 months, his lung lesions worsened. The histological findings of a transbronchial lung biopsy revealed that the alveolar spaces were filled with surfactant protein A (SP-A)-positive material. The patient also tested positive for anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) autoantibody in the serum (40.5 μ g/mL). Based on these findings, the patient was diagnosed with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (aPAP). Because GM-CSF influences the development and pathogenesis of RA, anti GM-CSF autoantibodies will ameliorate RA; however, it can also be a factor in aPAP onset. The abnormal shadow observed on the chest CT scans for the patient improved after his treatment with ambroxol and continued SASP administration.