

●症 例

骨髄線維症を合併した自己免疫性肺胞蛋白症の1例

黒木 崇子 二宮 浩樹 角田 義弥
近藤 享子 川上 毅 笹本 磨央

要旨：症例は42歳女性。息切れを発症し、CTでcrazy-paving pattern、気管支肺胞洗浄液で黄白色の混濁を認め、抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子抗体陽性から、自己免疫性肺胞蛋白症と診断した。高度呼吸不全のためextracorporeal membrane oxygenation (ECMO) 下に全肺洗浄を施行したが死亡した。本症例は基礎疾患には骨髄線維症を認め、臨床像は続発性肺胞蛋白症の特徴を有しており、現行の診断アルゴリズム上の診断と乖離する稀な症例であったため報告する。

キーワード：肺胞蛋白症、骨髄線維症、抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子抗体（抗GM-CSF抗体）、全肺洗浄
Pulmonary alveolar proteinosis (PAP), Myelofibrosis (MF),
Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) antibody,
Whole lung lavage (WLL)

緒 言

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis : PAP) は、1958年に病理医であるRosenら¹⁾によって報告された、末梢気腔内に好酸性の蛋白様物質が充満した所見が認められる希少な肺疾患である。長年にわたり病因为不明であったが、1999年にNakataらにより特発性PAPの気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BAL液)、血清中に抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子抗体 (anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody : 抗GM-CSF抗体) が高濃度に存在することが報告され、GM-CSFやその受容体欠損マウスが本症を発症することから、病因として注目された²⁾。現在PAPは、基礎疾患の有無と抗GM-CSF抗体の有無等により、自己免疫性PAP、続発性PAP、先天性PAP、分類不能PAPに分類される。

今回我々は、続発性PAPの特徴を有する自己免疫性PAPの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：42歳、女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。機会飲酒。

職歴：コンビニエンスストア勤務。

現病歴：20XX-3年10月、血液一般検査の異常を契機に骨髄線維症 (myelofibrosis : MF) と診断され、その際骨髄染色体分析ではトリソミー8が示された。当時の胸部単純X線写真では異常を認めず (Fig. 1)。治療を勧めたが外来を自己中断。20XX-2年12月に発熱と咳嗽出現、当院再診し、精査加療目的に呼吸器内科第1回入院となった。入院時は酸素飽和度含めバイタルサインに異常所見は認めず、聴診所見も異常なし。検査所見では、白血球増多 (29,600/ μ L)、貧血 (Hb 7.0g/dL)、血小板減少 (3.3×10^4 / μ L)、CRP 6.6mg/dL、LDH 942U/L、KL-6 5,900U/mL、SP-D 325.9ng/mLであった。胸部単純X線写真 (Fig. 2a) およびCT (Fig. 2b) では、両側下葉背側中心のびまん性すりガラス陰影と散在性浸潤影を認めた。右B⁴で気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を施行 (生理食塩水50mL \times 3、回収率70%) し、細胞数 1.1×10^5 /mL (細胞分画はマクロファージ35%、リンパ球12%、好中球53%)、CD4/CD8比0.84であった。経気管支肺生検では軽度の肺胞隔壁の肥厚を認めるのみで診断は確定されず、非定型肺炎および非特異性間質性肺炎と考えた。貧血に対しては輸血療法を行い、肺病変は抗菌薬で改善し外来通院となった。

20XX年3月初旬より再び息切れが増悪。低酸素血症

連絡先：黒木 崇子

〒278-8501 千葉県野田市横内29-1

医療法人社団圭春会小張総合病院呼吸器内科

(E-mail: hey.swimmy@gmail.com)

(Received 5 Mar 2020/Accepted 23 Oct 2020)



Fig. 1 Chest X-ray showing normal findings on diagnosis with myelofibrosis.

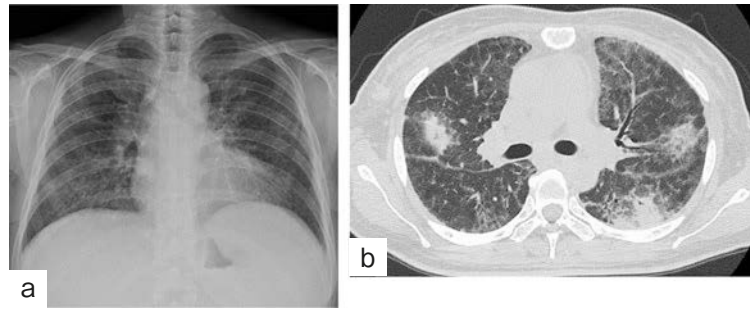


Fig. 2 Chest X-ray (a) and chest CT (b) before the first bronchoscopy. The chest CT shows diffuse ground-glass opacities and diffuse infiltration.

Table 1 Laboratory findings on admission (20XX)

TP	6.9 g/dL	BUN	6.9 mg/dL	RBC	$2.91 \times 10^6 / \mu\text{L}$
Alb	2.7 g/dL	FBS	117 mg/dL	Ht	24.4 %
T-bil	1.0 mg/dL	CK	11 U/L	Hb	7.1 g/dL
AST	37 U/L	CEA	6.6 ng/mL	WBC	8,200 / μL
ALT	26 U/L	sIL-2R	1,954 U/mL	Ne	77 %
ALP	597 U/L	CRP	7.04 mg/dL	Ly	5 %
LDH	548 U/L	IgG	2,367 mg/dL	Mo	2.5 %
Cr	0.63 mg/dL	IgA	203 mg/dL	Eo	0 %
Na	138 mmol/L	$\beta_2\text{MG}$	3.1 mg/L	Met	1.5 %
K	3.8 mmol/L	IgG4	10.3 mg/dL	Mye	2.0 %
Cl	100 mmol/L	KL-6	7,110 U/mL	Pro	2.5 %
Ca	8.1 mg/dL	SP-D	406.8 ng/mL	Bla	8.0 %
				Plt	$2.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$
				$\beta\text{-D-glucan}$	9 pg/mL
				<i>Aspergillus ag</i>	(-)
				<i>Candida ag</i>	(-)

$\beta_2\text{MG}$: β_2 -microglobulin.

が出現した。胸部画像所見は増悪し、LDH、KL-6が高値でPAPを疑い、第2回入院となった。気管支鏡検査再検を勧めたが本人が拒否。ガレノキサシン (garenoxacin : GRNX)、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) 40mgで治療したが十分な改善は得られなかったが、在宅酸素療法を導入して退院とした。その後徐々に呼吸状態が悪化したため、本人が精査を希望し、5月初旬第3回入院となった。入院時SpO₂ 95% (nasal 4L/min)と酸素化は悪化、眼瞼結膜に貧血あり。両側胸背部にcoarse crackleを聴取し、軽度下腿浮腫と四肢体幹に紫斑を認めた。血液検査 (Table 1) では貧血、血小板減少、LDH、CRP、KL-6の上昇を認めた。胸部単純X線写真 (Fig. 3a) で両肺下葉の胸膜下中心にびまん性のconsolidation、網状陰影、すりガラス陰影を認め、その内部には多数の小葉内網状陰影と小葉間隔壁などの広義間質の肥厚を認め、胸部CT (Fig. 3b) ではcrazy-paving patternを呈していた。入院後、右中葉S⁴よりBAL (生理

食塩水50mL×3、回収率57%) 施行。BAL液は肉眼的に黄白色で混濁し、10分程度で沈殿物を認めた (Fig. 4)。細胞数 $2.0 \times 10^5 / \text{mL}$ (細胞分画はマクロファージ29%、リンパ球16%、好中球55%)、CD4/CD8比1.26で、BAL液の細胞診ではperiodic acid-Schiff (PAS) 染色で陽性の粒状物質を多量に認め (Fig. 5)、PAPと確定診断した。またELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法での血清抗体の抗GM-CSF抗体は $3.76 \mu\text{g/mL}$ (カットオフ値 $1.0 \mu\text{g/mL}$) と陽性であり、本症例は自己免疫性PAPと分類した。

自己免疫性PAPの治療はGM-CSF吸入療法も候補に挙がる³⁾が保険適用外治療であり、進行する高度な呼吸不全や重度の低酸素血症等を認めたため、extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) 導入下での全肺洗浄目的に三次病院へ転院。ECMOを導入し、生理食塩水計30Lで全肺洗浄を施行、両側びまん性のすりガラス陰影は改善したが、右下葉は閉塞性無気肺を生じ、右下

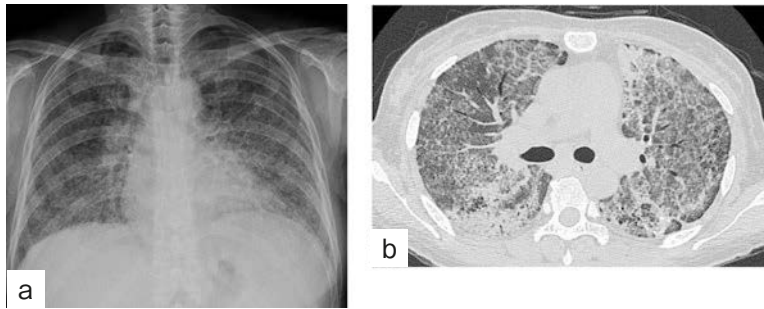


Fig. 3 Chest X-ray (a) and chest CT (b) before the second bronchoscopy. The chest X-ray shows diffuse small pulmonary opacities and diffuse consolidation, and the chest CT revealed a typical crazy-paving pattern.



Fig. 4 Bronchoalveolar lavage fluid. The bronchoalveolar lavage fluid was yellowish-white in appearance.

葉B⁸, B⁹, B¹⁰に対して生理食塩水500mLでのBALを追加した。改善効果が不十分で3日後に再度ECMO導入下で全肺洗浄を施行したが、意識レベルの低下を認め対光反射は消失、全肺洗浄後の頭部CTでは低酸素脳症の所見で回復不能と判断し、ご家族に状況を説明。ECMOを終了し、その後永眠された。

考 察

わが国での自己免疫性PAPの発症率および罹患率は、人口100万人あたりそれぞれ1.65人、26.6人とされており⁴⁾、稀な疾患である。PAPは自己免疫性PAP、続発性PAP、先天性PAP、分類不能PAPに分類されるが、その90~95%は自己免疫性PAPで⁵⁾、抗GM-CSF抗体の検出は分類に不可欠である。

従来PAPは基礎疾患の有無により特発性PAPと続発性PAPに分類されていた⁶⁾が、現在では抗GM-CSF抗体を測定し、血液疾患等の基礎疾患を有するPAPでも、抗GM-CSF抗体陽性であれば、自己免疫性PAPに分類する。

本症例は血清抗GM-CSF抗体陽性で、現在の診断アルゴリズムでは自己免疫性PAPと診断する。しかし、以下の4つの点から本症例は続発性PAPの特徴を有すると考える。

1点目は基礎疾患についてである。続発性PAPの基礎疾患は、血液疾患が最も多く⁶⁾⁷⁾、なかでも骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS) が最多である。本症例はMDSを基礎疾患としたMFと推察され、MF合併例の報告は比較的少ないものの複数例の報告がある⁵⁾。また、MDSに合併した続発性PAPでは、機能異常を有する肺泡マクロファージは骨髄造血幹細胞の異常分化により出現すると推測されている⁸⁾。本症例で認めたトリソミー-8の染色体異常は、MDSにおける比較的頻度の高い染色体異常であるが、続発性PAPを合併したMDSでも多く認める染色体異常であり⁸⁾、本症例は続発性の要素があると考えられる。

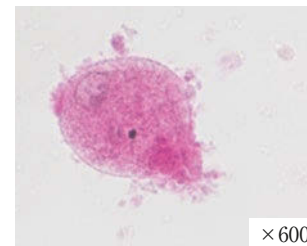


Fig. 5 Pathology of bronchoalveolar lavage fluid (BALF). Periodic acid-Schiff (PAS) staining of BALF shows extracellular globular hyaline material that is homogeneously PAS positive with large, foamy macrophages containing eosinophilic granules.

2点目は高分解能CT (high-resolution CT : HRCT) 所見についてである。PAPのHRCT所見は自己免疫性PAPと続発性PAPでやや異なり⁹⁾、MDSに伴うPAPのHRCT像の典型はびまん性のすりガラス陰影を呈すると報告されている¹⁰⁾。本症例でもびまん性のすりガラス陰影が主体であり、小葉中心性粒状影に加え間質周囲の変化が目立つ点からも、続発性PAPを示唆する所見と考える。

3点目は病理所見についてである。PAPでは肺泡マクロファージの形態異常を認めるが、続発性PAPでは、肺泡マクロファージがやや小さくN/C比率40~60%であるのに対し、自己免疫性PAPのそれは20%程度と正常値と同等である⁵⁾。特にN/C比40%以上の高値は続発性PAPにみられることが多い⁵⁾¹¹⁾とされている。本症例の2回目のBAL液では、大型で核が偏在した泡沫状マクロファージを除く小型マクロファージ54個のN/C比は平均30.5%、40%以上の割合は18.5%と比較的多く、続発性PAPに矛盾しない所見であった。

最後は予後についてである。続発性PAPは診断に苦慮する点や現時点で確立された治療がない点から、自己免疫性PAPに比して予後不良であることが多い。本症例も確定診断までに時間を要し、全肺洗浄等の積極的治療を行ったが改善に乏しく、確定診断から約2ヶ月で死亡した。

以上を踏まえ、本症例は診断アルゴリズム上の分類では抗GM-CSF抗体陽性である点で自己免疫性PAPの診断となるが、臨床所見からは続発性PAPの特徴を有していた。わが国ではこのような症例は未だ少なく、今後の症例蓄積により、さらにPAPの分類や続発性PAPにおける抗GM-CSF抗体の意義の解明を期待している。続発性PAPにおいても抗GM-CSF抗体を測定すべきであり、今後GM-CSF吸入療法が臨床に入ってきた際には、本症例のように続発性PAPの特徴を有する自己免疫性PAPへも治療適応となる可能性が考えられる。

初回のBAL液を確定診断後に再度PAS染色すると、大半がPAS染色陰性の大型マクロファージであったが、1ヶ所に大型マクロファージの細胞質に無構造なPAS染色陽性を認めた。BAL液の細胞分画は好中球優位でPAPに典型的な所見ではないものの、血液疾患が基礎にあり、原因不明の両側びまん性すりガラス陰影を呈する画像所見からも早期にPAPを強く疑い診断に至れば、より早く治療介入できた可能性がある。

謝辞：本症例の加療にご尽力賜りました日本医科大学付属病院の市場晋吾先生、池田督司先生、また各種画像所見をご指導いただきました、杏林大学医学部呼吸器内科学教室の石井晴之先生に深謝申し上げます。

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) Rosen SH, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-42.
- 2) Nei T, et al. IgM-type GM-CSF autoantibody is etio-

logically a bystander but associated with IgG-type autoantibody production in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302: L959-64.

- 3) Tazawa R, et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2019; 381: 923-32.
- 4) Kitamura N, et al. Incidence of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis estimated using poisson distribution. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00190-2018.
- 5) 石井晴之. 続発性肺胞蛋白症. *日胸臨* 2016 ; 75 : 1226-35.
- 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) Ishii H, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J* 2011; 37: 465-8.
- 8) Moriyama M, et al. Possible involvement of lung cells harboring an abnormal karyotype in the pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1251-3.
- 9) 審良正則. 肺胞蛋白症の画像診断と鑑別すべき疾患. *日胸臨* 2016 ; 75 : 1236-44.
- 10) Ishii H, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009; 136: 1348-55.
- 11) 石井晴之, 他. 続発性肺胞蛋白症における肺胞マクロファージの形態解析. *杏林医会誌* 2016 ; 47 : s29-30.

Abstract

Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis with myelofibrosis: a case report

Takako Kuroki, Hiroki Ninomiya, Yoshiya Tsunoda,
Kyoko Kondo, Takeshi Kawakami and Mao Sasamoto
Department of Respiratory Medicine, Kobari General Hospital

A 42-year-old woman with myelofibrosis (MF) was admitted to our hospital complaining of dyspnea. Chest radiography showed diffuse consolidation, and chest computed tomography revealed a typical crazy-paving pattern. The bronchoalveolar lavage fluid was yellowish-white in appearance and sera were positive for anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) antibody. She was therefore diagnosed with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (aPAP). We treated her with whole lung lavage (WLL) twice, but she died after the second treatment. Her diagnosis was primary (autoimmune) pulmonary alveolar proteinosis with positive anti GM-CSF antibody. However, the coexistence of MF, HRCT features, pathological findings, and prognosis show characteristics of secondary pulmonary alveolar proteinosis.