

## ●症 例

## 肺尖部のわずかなすりガラス影のみを呈した肺胞蛋白症の1例

松島紗代実<sup>1)</sup> 横村 光司<sup>1)</sup> 松井 隆<sup>1)</sup> 須田 隆文<sup>2)</sup> 千田 金吾<sup>2)</sup>

要旨：症例は66歳男性。検診で左肺尖部に小結節と淡いすりガラス影を指摘された。2年の経過で結節は消退傾向を認めたものの、すりガラス影は増悪傾向となったため胸腔鏡補助下左肺部分切除術が施行された。病理所見では、肺胞腔内に periodic acid-Schiff stain (PAS 染色) 陽性の細顆粒状物質が充満しており、肺胞蛋白症と診断された。経過中、右肺尖にもわずかなすりガラス影が出現し、気管支肺胞洗浄 (BAL) では特徴的な白濁した回収液は得られなかったが、KL-6 は 1,460U/ml と上昇しており、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 及び血清の granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibody (抗 GM-CSF 抗体) はいずれも陽性と確認された。検診で指摘される肺胞蛋白症は限局性のすりガラス影を呈する場合があります、また本症例のように軽微な所見のみであっても KL-6 は高値で、抗 GM-CSF 抗体は陽性であり、これら測定の有用性が高いことが確認され、重要な知見と思われたため報告する。

キーワード：肺胞蛋白症、すりガラス影、抗 GM-CSF 抗体

Pulmonary alveolar proteinosis, Ground-glass opacity, GM-CSF autoantibody

## 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<sup>1)</sup>された肺胞を主体とする気腔内に PAS 染色陽性の蛋白様物質、サーファクタントが貯留する疾患である。高分解能 CT (HRCT) では、すりガラス影が肺門側優位に、両側性に斑状・地図状に分布し、すりガラス状の濃度上昇域内には小葉間隔壁の肥厚が目立つ、いわゆる crazy-paving appearance の所見を呈することが特徴的とされて来た<sup>2)</sup>が、近年検診や他疾患での経過観察中に、胸膜側に散在する斑状影やすりガラス影といった従来の認識とは異なる画像所見を呈する症例が報告されるようになって来た。今回我々の経験した症例は、左肺尖部のわずかなすりガラス影を呈するのみで、過去の報告例と比較しても極めて軽微な画像所見であったが、血清 KL-6 が上昇し、抗 GM-CSF 抗体は陽性と確認され、これら検査の早期診断における有用性も確認されたことは重要な知見と思われ、報告した。

## 症 例

症例：66 歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：33 歳 肺炎、48 歳 尿路結石・高血圧。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 18 本×15 年間、former smoker。

職業 営業、粉塵吸入歴なし。

アレルギー なし。

現病歴：胸部検診にて左肺尖部に小結節及びすりガラス影を指摘され、2 年間の画像検査による経過観察で結節は縮小したが、すりガラス影は増大傾向となり、当院に入院となった。

入院時現症：身長 168.4cm 体重 79.3kg 体温 36.9℃  
血圧 142/74mmHg 脈拍 79/min 整。

胸部聴診所見も含め、身体所見に異常は認めなかった。

検査所見 (Table 1)：尿所見・血算・生化学検査で異常はなく、腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。血液ガス所見・肺機能検査も正常であった。

胸部 CT：検診で異常を指摘された際には左肺尖部に小結節とわずかなすりガラス影を認めているが、他の肺野には異常所見を認めなかった (Fig. 1A)。2 年後に結節はやや縮小傾向であったが、周囲のすりガラス影は増悪傾向であった (Fig. 1B)。

臨床経過：結節影はやや縮小したが、緩徐に増大するすりガラス影を伴うことから高分化型腺癌等の悪性疾患の可能性も否定出来ず、その他サルコイドーシスやアミロイドーシスといった免疫疾患、抗酸菌や真菌等の感染性疾患との鑑別が必要と判断し、胸腔鏡補助下左肺部分切除術を施行した。病理所見 (Fig. 2) は肺胞、肺胞道、

Table 1 Laboratory findings on admission

Urinalysis		Biochemistry		Serology	
Protein	(-)	TP	7.5 g/dl	CRP	0.1 mg/dl
Blood	(-)	Alb	4.5 g/dl	Tumor marker	
Hematology		BUN	15 mg/dl	SCC	0.8 ng/ml
WBC	6,120/mm <sup>3</sup>	Cre	0.99 mg/dl	CEA	1.2 ng/ml
Neut	59.8%	Na	140 mEq/l	CYFRA	0.9 ng/ml
Lym	34.6%	K	4.1 mEq/l	ABG (room air)	
Mon	4.1%	Cl	106 mEq/l	pH	7.398
Eos	0.8%	T-Bil	0.9 mg/dl	PCO <sub>2</sub>	41.5 Torr
Bas	0.7%	GOT	28 IU/l	PO <sub>2</sub>	71.0 Torr
RBC	488×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	GPT	21 IU/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25.0 mEq/l
Hb	15.0 g/dl	LDH	214 IU/l		
Ht	44.3%	ALP	179 IU/l		
Plt	24.0×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	CPK	382 IU/l		

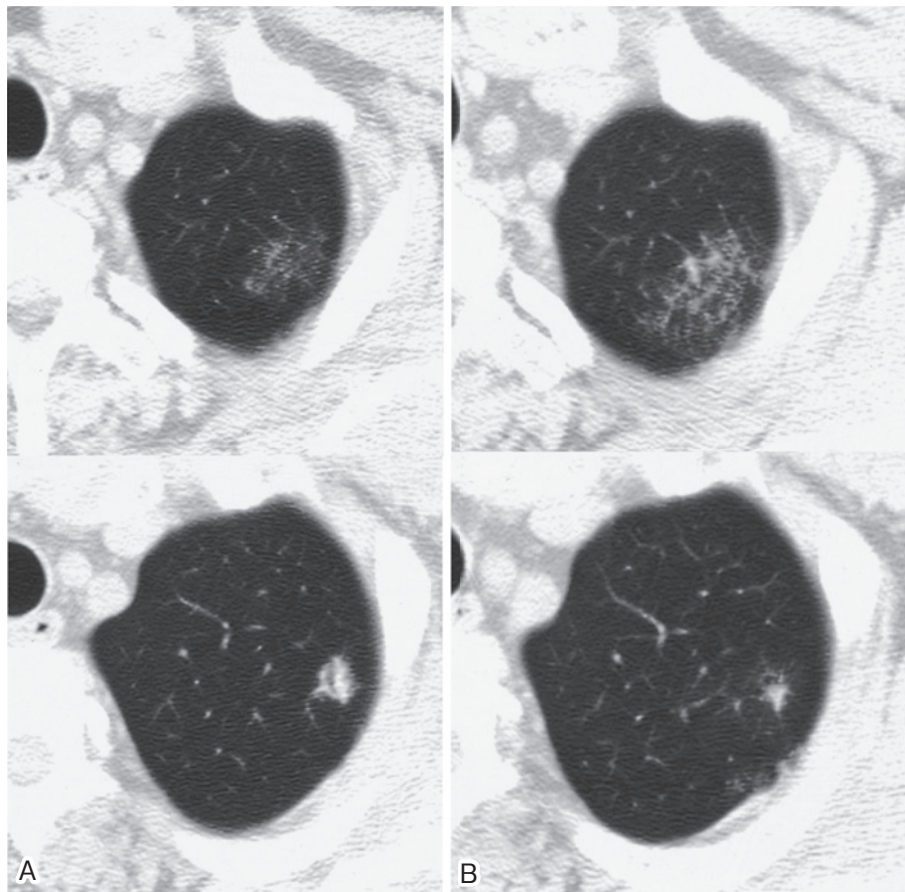


Fig. 1A & B Chest CT scan obtained on the first screening shows localized ground-glass opacity and a miniscule nodule in the apex of the left lung (Fig. 1A). Chest CT scan obtained 2 years after the first screening shows that the ground-grass opacity had enlarged.

細気管支の内腔にコレステリン結晶を含む好酸性、PAS染色陽性の細顆粒状物質が充満し、肺胞壁には不規則に軽度～中等度の線維化とリンパ球、泡沫細胞浸潤を伴っており肺胞蛋白症と診断された。また、病変の辺縁部に

は、胸部CTでの結節影に相当すると思われる肺胞壁の肥厚や間質の線維化を伴う部分があり、結節影が経時的に縮小したのは病変部の線維化による収縮機転の影響が考えられた。

確定診断後に行った血液検査でKL-6は1,460U/mlと上昇が確認され、右B<sup>4</sup>bで行ったBALでは肺胞蛋白症に典型的な白濁は認めなかったが、血清及び気管支肺胞洗浄液(BALF)中の抗GM-CSF抗体は、血清で15.3 $\mu$ g/ml (cut off: 0.5 $\mu$ g/ml) BALFが0.083 $\mu$ g/ml (cut off: 0.02 $\mu$ g/ml)といずれも陽性であった。

その後さらに2年の画像的な経過観察を継続しているが、右肺尖部に新たなすりガラス影を認めるものの自覚症状は無く経過し、KL-6は1,000~2,000U/ml程度で推移している。

## 考 察

肺胞蛋白症は緩徐に進行する労作時呼吸困難で発症し、画像は両側性のすりガラス影の内部に小葉間隔壁の

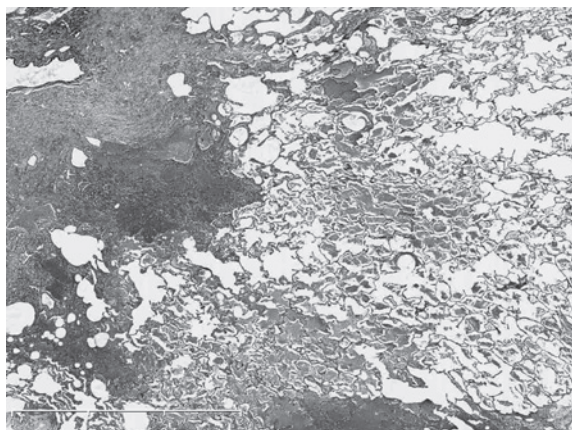


Fig. 2 Histological findings of a VATS biopsy specimens show the alveolar spaces to be filled with PAS-positive granular materials (PAS stain  $\times 1.25$ ).

肥厚が重なる、いわゆる crazy-paving appearance の所見を呈し、その分布は様々であるが、多くは中枢側優位に認められ、正常部位と比較的明瞭に境される地図状に分布するのが特徴的<sup>2)</sup>と認識されて来た。しかし近年、本邦の検診発見例を中心に、軽微な陰影や典型的でない分布・性状の陰影から肺胞蛋白症と診断された症例が報告されるようになった<sup>3)~9)</sup>。我が国での6年間にわたる大規模な疫学調査で登録された248例の肺胞蛋白症患者の検討においても、自覚症状の無いまま検診で発見される症例が31.8%と多かった<sup>10)</sup>ことが注目されており、今後CTでの胸部検診が増えれば軽症の肺胞蛋白症を経験する機会がさらに多くなることも予想される。したがって、このような検診で発見される軽症の肺胞蛋白症の存在を認識しておくことが呼吸器科医には必要である。

非典型的な画像所見を呈した文献報告例7例と自験例を検討した (Table 2)。

受診動機は、他疾患で撮影された胸部レントゲンにて異常陰影を指摘された症例<sup>1)</sup>が1例あったが他は検診発見で、全例自覚症状は伴わなかった。画像所見は、全身性の疾患であるにもかかわらず、必ずしも両側性の陰影とはならず、片側のみの陰影を指摘された症例が3例あった。分布は中枢側優位の症例が2例であったのに対し、胸膜直下優位の症例が6例あり、限局性あるいは多発性の斑状影やすりガラス影を指摘されていた。全例すりガラス影を呈しており、限局性のすりガラスであっても5例では陰影の内部に crazy-paving appearance として矛盾しない所見を有していた。BALにて特徴的な白濁した回収液が得られ診断が付けられていたのは2例のみで、その他は確定診断の為に外科的診断法が必要であった。自験例は他の報告例と比しても陰影は軽微で、

Table 2 Summary of 8 reports (including the present case) of pulmonary alveolar proteinosis presenting as atypical CT findings

Ref.	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)	Our case
Age/Gender	39/F	55/F	49/M	56/F	45/M	58/F	65/F	66/M
CT findings								
Site of involvement*	Bil.	RUL	Bil.	RUL	Bil.	Bil.	Bil.	LUL
Ground-glass-opacity	+	+	+	+	+	+	+	+
Crazy-paving appearance	-	+	+	+	+	-	+	-
Patchy or geographic distribution	+	+	-	-	+	-	+	-
Peripheral or central distribution <sup>†</sup>	P	P	C	C	P	P	P	P
Laboratory findings								
KL-6 (U/ml)	NR <sup>‡</sup>	271	525	650	830	239	707	1,460
Anti-GM-CSF antibody	ND <sup>§</sup>	+	ND	+	+	+	+	+
Diagnosis <sup>  </sup>	VATS	BAL	VATS	VATS	VATS	VATS	BAL	VATS

\*Bil: bilateral lung RUL: right upper lobe LUL: left upper lobe

<sup>†</sup>P: peripheral distribution C: central distribution

<sup>‡</sup>NR: not recorded <sup>§</sup>ND: not done

<sup>||</sup>VATS: video assisted thoracic surgery BAL: bronchoalveolar lavage

わずかなすりガラス影を左肺尖に認めるのみであったが、抗 GM-CSF 抗体は血清・BALF とも高値を示しており、早期診断における抗 GM-CSF 抗体測定の有用性が高いことが確認された。また、KL-6 も陰影が軽度の割に高値を呈しており、鑑別診断の一助となるものと思われた。crazy-paving appearance は必ずしも肺胞蛋白症に特異的な所見では無く、肺胞上皮癌等でも認められるため、外科的診断も含めて積極的に確定診断を付ける姿勢が必要ではあるが、抗 GM-CSF 抗体は特異度・感度とも高い検査<sup>11)</sup>であることから、侵襲的な検査を行う前に測定する意義は大きいと思われた。

自験例の様に末梢の軽微な陰影を呈する肺胞蛋白症が、軽微な所見のまま長期に経過するのか、あるいは経過中に典型的な陰影を呈するようになるのか、長期予後も含めてこれまで報告されておらず、今後の経過に興味を持たれるところである。また軽症例を長期間経過観察することで、肺胞蛋白症の陰影の成立過程等の新たな知見が得られる可能性があり、症例の集積が待たれるところである。

尚、本論文の要旨は、第 95 回日本呼吸器学会東海地方学会 (2009 年、名古屋) にて発表した。

謝辞：抗 GM-CSF 抗体を測定して頂きました新潟大学医歯薬総合病院生命科学医療センター 中田光先生ならびに金子千夏先生にこの場をお借りして深謝いたします。

### 引用文献

- 1) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123—1142.
- 2) 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—1355.
- 3) 乾 直輝, 千田金吾, 須田隆文, 他. 胸膜直下に斑状影を呈した肺胞蛋白症の 1 例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 333—336.
- 4) 杉本親寿, 小林英夫, 叶宗一郎, 他. ノカルジア感染が発見契機となり、早期の画像所見を観察しえた肺胞蛋白症. *日呼吸会誌* 2006; 44: 738—741.
- 5) 高戸葉月, 中積泰人, 犬塚賀奈子, 他. 健診の胸部 CT にて発見された早期の特発性肺胞蛋白症の 1 例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 277—281.
- 6) 山崎 啓, 吉井千春, 西田千夏, 他. 抗 GM-CSF 抗体が診断の一助となった早期肺胞蛋白症の 1 例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 712—716.
- 7) 外山真一, 伊狩 潤, 小西建治, 他. 非典型的画像所見を呈した特発性肺胞蛋白症の 1 例. *呼吸* 2008; 27: 406—407.
- 8) 谷口浩和, 阿保 斉, 峠 正義, 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—1066.
- 9) 芳賀高浩, 笠松紀雄, 小林 健, 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—75.
- 10) 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—762.
- 11) Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, 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—880.

**Abstract**

**A case of pulmonary alveolar proteinosis presenting with miniscule ground-glass opacity  
in the apex of the left lung**

Sayomi Matsushima<sup>1)</sup>, Koushi Yokomura<sup>1)</sup>, Takashi Matsui<sup>1)</sup>, Takafumi Suda<sup>2)</sup> and Kingo Chida<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, Respiratory Disease Center, Seirei Mikatahara Hospital

<sup>2)</sup>Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

A 66-year-old man was found to have a very small ground-glass opacity in the apex of the left lung. Because the ground-glass opacity had slightly enlarged after 2 years, video-assisted thoracic surgery (VATS) biopsy was performed. The histological findings showed the alveolar spaces to be filled with PAS-positive granular materials, so pulmonary alveolar proteinosis was diagnosed. Although his bronchoalveolar lavage fluid (BALF) did not have a milky appearance, his serum and BALF GM-CSF autoantibody and serum KL-6 levels were elevated. Asymptomatic pulmonary alveolar proteinosis may appear as very small ground-grass opacities.