

●症 例

抗菌薬治療にて改善した非結核性抗酸菌症合併自己免疫性肺胞蛋白症の1例

橘 さやか 井上 考司 佐伯 和彦
塩尻 正明 中西 徳彦 森高 智典

要旨：症例は51歳，男性．労作時呼吸困難で受診し，両側びまん性すりガラス陰影，左肺上葉の空洞性病変を認めた．気管支肺胞洗浄液は米のとぎ汁様を呈し，肺胞蛋白症と診断し，また左上葉空洞は *Mycobacterium avium* complex 感染（肺 MAC 症）合併を確認した．呼吸不全を呈しており両側の全肺洗浄が必要と考えたが，左側の空洞病変が対側へ播種することが懸念されたために，右肺のみを洗浄した．その後，肺 MAC 症に対する抗菌薬治療を継続したところ，感染病巣の改善とともに左肺の肺胞蛋白症陰影も改善した．

キーワード：肺胞蛋白症，非結核性抗酸菌症，MAC

Pulmonary alveolar proteinosis, Non-tuberculous mycobacteriosis,
Mycobacterium avium complex

緒 言

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis: PAP) は，サーファクタントの生成または肺胞マクロファージのサーファクタント処理機能低下により，終末細気管支および肺胞腔内に periodic acid-Schiff staining (PAS) 陽性物質が蓄積し，進行性のガス交換障害を引き起こすまれな疾患であり，1958年にRosenらにより第1例が報告された¹⁾．PAPでは，さまざまな慢性呼吸器感染症を合併することがあるが，PAPと合併した呼吸器感染症との関係は不明な点が多い．今回我々は，左肺尖部空洞を伴う *Mycobacterium avium* complex 感染（肺 MAC 症）を合併した重度呼吸不全を呈する PAP に対して，右片肺のみの洗浄を行い，その後の肺 MAC 症に対する化学療法により，左肺の PAP 病変も改善した1例を経験したので報告する．

症 例

患者：51歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：42歳時に胃潰瘍．

家族歴：母親に肺癌．

喫煙歴：20本/日×30年（20～50歳）．

職業歴：鉄工所（35歳～：鉄やステンレスの溶接．粉塵吸入あり）．

現病歴：労作時呼吸困難を訴え，近医を受診したところ，胸部X線写真，胸部単純CTにて両側びまん性に広がるすりガラス陰影を認め，間質性肺炎としてプレドニゾロン (prednisolone) 30 mg の投与が開始された．背景に気腫性変化や気道感染を示唆する小粒状影などは認めなかった．その後も呼吸困難は悪化し，半年後には陰影の悪化とともに左肺に新たな空洞性病変も出現し当科紹介となった．

入院時現症：意識清明．身長164 cm，体重67.5 kg，血圧122/80 mmHg，脈拍84/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 88% (O₂ 5 L/min マスク)，体温36.8℃．両下肺に捻髪音を聴取．両手指チアノーゼあり．ばち状指あり．浮腫なし．

入院時検査所見 (表1)：白血球数 8,200/μl (分画正常)，C反応性蛋白 (CRP) 0.52 mg/dl，LDH 627 U/L．KL-6 は 32,460 U/L と著明に上昇．動脈血液ガス分析では O₂ 5 L/min 投与下で PaO₂ 60.5 Torr と低酸素血症を認めた．

画像検査所見：胸部X線写真 (図1) では，左右対称性でびまん性に広がるすりガラス影と左肺尖部に空洞を伴う結節影を認めた．胸部単純CT肺野条件 (図2) では，小葉間隔壁の肥厚，すりガラス影，線状影も伴い crazy paving appearance を呈した．気管支血管束の肥厚や牽引性気管支拡張像も伴っていた．また左上葉に壁の厚い空洞形成を認めた．以前のCTでは気腫性変化など認めず，空洞性病変は新たに出現したものであった．

連絡先：橘 さやか

〒790-0024 愛媛県松山市春日町 83

愛媛県立中央病院呼吸器内科

(E-mail: c-stachibana@eph.pref.ehime.jp)

(Received 3 Feb 2015/Accepted 17 Jun 2015)

表 1 入院時血液検査所見および呼吸機能検査所見

Peripheral blood		Biochemistry		Arterial blood gas analysis (O ₂ 5 L nasal)	
WBC	8,200/ μ l	TP	7.0 g/dl	pH	7.400
Seg.	65.5%	Alb	3.8 g/dl	PaCO ₂	38.3 Torr
Mo.	4.0%	T-Bil	0.7 mg/dl	PaO ₂	60.5 Torr
Lym	29.5%	AST	61 U/L	HCO ₃ ⁻	23.2 mmol/L
Eo.	0.0%	ALT	47 U/L	BE	-1.3 mmol/L
Ba.	0.5%	LDH	627 U/L		
Hb	13.2 g/dl	ALP	203 U/L	Pulmonary function tests	
RBC	439 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	4.1 mg/dl	VC	2.53 L
Plt	27.8 \times 10 ⁴ / μ l	Cr	0.48 mg/dl	%VC	76.7%
		Na	140 mEq/L	FEV ₁	2.24 L
Serology		K	3.5 mEq/L	FEV ₁ /FVC	80.6%
CRP	0.52 mg/dl	Cl	105 mEq/L	%DL _{CO}	63.0%
KL-6	32,460 U/ml	CRP	0.52 mg/dl		
CEA	14.2 ng/ml	Glu	217 mg/dl		
SP-D	595.9 ng/ml	HbA1c	7.2%		



図 1 初診時胸部 X 線写真. 両側びまん性すりガラス陰影, 左上肺野空洞病変を認める.

入院後経過：診断目的に気管支鏡を実施し，気管支肺胞洗浄液は PAS 陽性物質を含む米のとぎ汁様の白色混濁液であった．抗 GM-CSF 抗体を追加測定したところ，38,007 μ g/ml（正常 < 0.5 μ g/ml）と上昇しており，自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune PAP：aPAP）と診断した．また喀痰および気管支洗浄液の高酸菌培養陽性，*Mycobacterium avium* complex（MAC）PCR 陽性により肺 MAC 症の合併が確認された．PAP の病変は広範囲に及び呼吸不全を呈しており，全肺洗浄の適応であると考えられたが，洗浄により左肺の MAC 症が対側に播種することが懸念された．そこで，まず右肺のみを洗浄し，引き続き肺 MAC 症に対する治療を継続する方針とした．右全肺洗浄は，全身麻酔下に左片肺挿管を行い，洗浄液は生理食塩水に炭酸水素ナトリウム，蒸留水，ヘパリンナトリウム（heparin sodium），アセチルシステイン

（acetylcysteine）を加え，pH 8.0，浸透圧 330 Osm に調整したものを 1 回に 1,000 ml 使用し 10 回施行した（図 3）．翌日には呼吸状態も安定し抜管し，胸部 X 線写真でも右肺の透過性改善を確認した（図 4）．引き続き MAC 症に対してリファンピシン（rifampicin）450 mg/日，クラリスロマイシン（clarithromycin）800 mg/日，エタンブトール（ethambutol）750 mg/日の投与を継続したところ，良好な呼吸状態が維持され，抗菌薬治療開始 10 日後の胸部 X 線写真より，洗浄を行っていない左肺の透過性も徐々に改善傾向にあることを認めた．抗菌薬投与開始 7 ヶ月後の胸部 X 線写真では，左肺の透過性改善と上肺野の空洞性病変の縮小傾向を認めた（図 5）．抗菌薬治療は 2 年間継続し，以後 PAP および MAC 症の再燃は認められておらず，治療開始 3 年後の単純 CT にて左上葉の空洞性病変は完全に消失していた．

考 察

PAP と呼吸器感染症との合併は珍しくなく，気道内のマクロファージや好中球の機能低下が一因と推測される．Inoue らによる aPAP 212 例の報告では，肺感染症合併例は 10 例（4.7%）であったとされる²⁾．また続発性 PAP においては，血液疾患や粉塵吸入のほか，慢性呼吸器感染症が誘因となる例も多い．本症例は抗 GM-CSF 抗体が 38,007 μ g/ml（正常 < 0.5 μ g/ml）と上昇しており，aPAP と診断し，合併した肺 MAC 症は PAP による気道内免疫能低下に加え，確定診断前のステロイド投与により潜在的に存在したと推測される病巣が悪化した続発性病変と考えた．

呼吸不全を伴う PAP の治療としては，全肺洗浄（whole lung lavage：WLL）が一般的であり，Ramirez

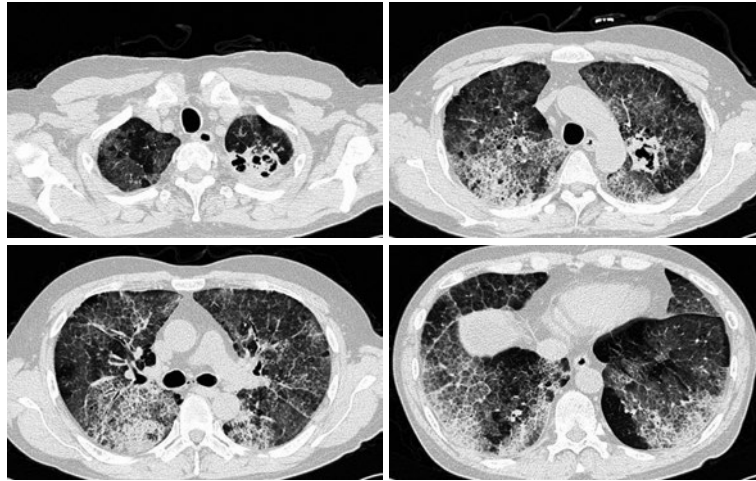


図2 胸部単純CT肺野条件. 小葉間隔壁の肥厚を伴うびまん性すりガラス陰影, いわゆる crazy paving appearance を呈する.



図3 右肺の全肺洗浄直後の胸部X線写真. 左肺のすりガラス陰影は残存する.



図4 右肺洗浄後, MACに対して化学療法を7ヶ月継続した後の胸部X線写真. 洗浄を行っていない左肺のすりガラス陰影も改善している.

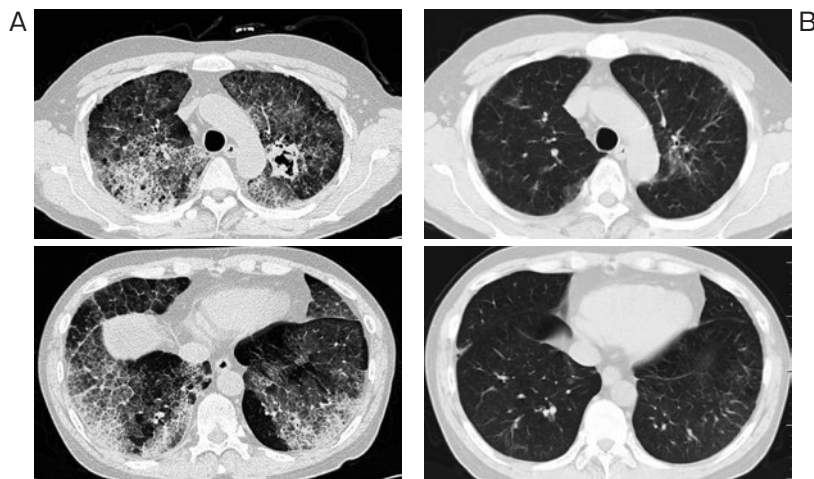


図5 (A) 当科入院時の胸部単純CT肺野条件. (B) 抗結核薬投与開始半年後の胸部単純CT肺野条件. わずかなすりガラス陰影が散在するのみで, 左肺尖部の空洞性病変は縮小を認める.

が1960年代に報告して以来、標準的治療法とされている³⁾。WLLの適応は、重度呼吸困難や、PaO₂が65 mmHg以下で肺胞気-動脈血酸素分圧較差が40 mmHg以上または10~12%を超えるシャント率を認めるときとされる⁴⁾。本例も、5 L/min以上の酸素投与を必要とし、全肺洗浄の適応と考えられたが、実施前に左肺尖部の空洞を有する肺MAC症の診断を得ており、左肺洗浄によりMACが対側へ播種するリスクも懸念された。呼吸器感染症の経過がPAPに影響を与えることが示唆されるいくつかの報告があり、肺結核症を合併した難治性PAPが抗結核薬投与にてPAPも改善した症例⁵⁾⁶⁾、合併したノカルジア症の治療によりPAPが改善した症例^{7)~9)}など、併存感染症の治療でPAPが改善した報告が多いなかで、併存したアスペルギルス症の治療経過が良かったにもかかわらずPAPが悪化傾向を示した報告例もある¹⁰⁾。また、全肺洗浄が併存感染症に与える影響についての報告として、肺結核合併症例に肺胞洗浄を施行しPAPは改善したが肺結核症が増悪したとの報告例や¹¹⁾、WLL後にノカルジア感染症や肺結核を発症したとの報告もある¹²⁾。一方でPAP患者19例に全肺洗浄を行い、8例の洗浄液中からMACが培養されるも、洗浄後に感染が増悪することはなかったとの報告もある¹⁾。本例では空洞を形成するほどの病変を有しており、WLLによる感染播種の危険性は無視できないと判断して、空洞病変のない右側の全肺洗浄を行い、その後、MAC症に対する化学療法を継続して反応をみる方針とした。その結果、全肺洗浄を行わなかった左肺のPAP病変の改善も得られた。洗浄および感染コントロールにより肺胞マクロファージや肺胞II型上皮細胞の機能回復をきたし、G-CSFの産生、サーファクタント処理機能が回復した可能性などが推測される。

感染症を合併したPAPは多彩な臨床経過を示すことがあり、その詳細な検討により、PAPの病態機序がより明らかになる可能性が推測された。

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. *New Engl J Med* 1958; 258: 1123-42.
- 2) 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.
- 3) Ramirez RJ, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med* 1963; 112: 419-31.
- 4) Michaud G, et al. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009; 136: 1678-81.
- 5) 大成洋二郎, 他. 肺結核治療中に改善を示した肺胞蛋白症の1例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 392-6.
- 6) Morinari H, et al. Remission of pulmonary alveolar proteinosis during antituberculous chemotherapy. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 54-5.
- 7) 山口昭三郎, 他. Nocardia farcinica感染とともに増悪し、ノカルジア症治療にて軽快した自己免疫性肺胞蛋白症の1例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 580-3.
- 8) Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercise. Case 18-1988. A 30-year-old man with bilateral pulmonary consolidation and cavitation. *N Engl J Med* 1988; 318: 1186-94.
- 9) Burbank B, et al. Pulmonary alveolar proteinosis and Nocardiosis. *Am J Med* 1960; 28: 1002-7.
- 10) 藤田哲雄, 他. HTLV-Iキャリアに合併した間質性肺炎のステロイド治療中に発症した続発性肺胞蛋白症の1例. *日呼吸誌* 2012; 1: 129-34.
- 11) 神頭 徹, 他. 肺胞蛋白症と肺結核症を合併した1例. *日胸疾患会誌* 1984; 22: 1160-4.
- 12) Beccaria M, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 526-31.

Abstract**A case of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis with non-tuberculous mycobacteriosis improved by antibiotics chemotherapy**

Sayaka Tachibana, Kouji Inoue, Kazuhiko Saeki, Masaaki Shiojiri, Norihiko Nakanishi and Tomonori Moritaka

Department of Respiratory Medicine, Ehime Prefectural Central Hospital

A 51-year-old man was admitted because of dyspnea on effort, and his chest image showed bilateral diffuse ground-glass opacity and cavitory infiltration in the left upper lobe. We made a diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis (PAP) for a milky bronchoalveolar lavage fluid, and complication of *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection was confirmed by smear, culture, and polymerase chain reaction in a sample of the cavity lesion. Whole-lung lavage was necessary in both lungs for the treatment of his respiratory failure, but because it had a risk of dissemination of MAC, we carried out whole-lung lavage only in the right lung. After that, we continued the antibiotics use for MAC, and his chest image improved, not only the infectious lesion, but also PAP in the left lung.