

●症 例

対側肺に肺腺癌を伴った画像的に限局性であった肺胞蛋白症の1例

古部 暖 鍵山 奈保 高柳 昇

要旨：79歳，男性．胸部異常陰影を指摘され受診した．胸部CTにて右上葉に限局するすりガラス陰影と左下葉に33mm大の腫瘤影を認めた．右上葉の陰影は気管支肺胞洗浄液所見，経気管支肺生検，ならびに血清抗GM-CSF抗体陽性より自己免疫性肺胞蛋白症と診断した．また左下葉腫瘤は気管支鏡検査にて診断が得られず，外科的生検の結果肺腺癌と診断した．片側1葉内に限局する肺胞蛋白症の報告は稀であり，貴重な症例と考えた．文献的考察を加えて報告する．

キーワード：自己免疫性肺胞蛋白症，限局性，肺腺癌

Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (APAP), Localized, Adenocarcinoma

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分解過程障害により肺胞腔内を主として末梢気腔内にサーファクタント由来物質である periodic acid-Schiff (PAS) 染色陽性の好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留をきたす疾患の総称であり，1958年にRosenらにより初めて報告された¹⁾．

PAPの多くの症例は両側陰影を呈し，びまん性肺炎患の鑑別の一つとなるが，今回，我々は肺癌を伴った片側1葉内に限局するPAPの1例を経験したため報告する．

症 例

患者：79歳，男性．

主訴：なし．

既往歴：前立腺癌，高血圧，加齢黄斑変性症．

内服薬：ビカルタミド (bicalutamide)，ベニジピン (benidipine)，カンデサルタン (candesartan)，カリジノゲナーゼ (kallidinogenase)，シロドシン (silodosin)．

喫煙歴：20本/日×20年 (45歳から禁煙)．

現病歴：当院来院2ヶ月前に他院で前立腺癌と診断された．全身精査目的で施行した胸部CTにて異常陰影を認めたため，当センターへ紹介受診となった．

入院時身体所見：身長168cm，体重62.0kg，BMI 21.9，

血圧118/72mmHg，脈拍数64/分・整，体温36.5℃，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)，呼吸数12回/分．眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし．表在リンパ節腫大なし．頸静脈怒張なし．肺雑音を聴取せず．腹部・神経所見は正常．

検査所見：動脈血液ガス分析 (室内気) は，pH 7.40，PaO₂ 86.5 Torr，PaCO₂ 35.3 Torr，HCO₃⁻ 21.8mmol/Lであった．白血球4,600/μL (好中球70.9%，リンパ球22.4%，好酸球1.3%，単球5.0%，好塩基球0.4%)，血小板19.1×10⁴/μL，ヘモグロビン14.7g/dLであった．AST 19U/L，ALT 11U/L，LDH 194U/L，ALP 217U/L，γ-GTP 85U/L，総ビリルビン1.0mg/dLと肝胆道系酵素の異常を認めなかった．TP 6.9g/dL，Alb 4.3g/dL，BUN 19mg/dL，Cr 1.0mg/dLと腎機能障害は認めなかった．CRP 0.1mg/dLと炎症反応の上昇を認めなかった．Pro-GRPが99.6pg/mLと軽度高値であったが，CEA，KL-6，SP-Dは正常範囲内であった．

初診時画像所見：胸部単純X線写真では右肺尖部に軽度のすりガラス陰影を認めた (図1A)．胸部CT検査では右上葉に限局した小葉間隔壁の肥厚を伴うすりガラス陰影，crazy-paving patternを認めた (図1B)．また左下葉に葉間胸膜に沿った33mm大の腫瘤影を認めた (図1C)．

入院後経過：右上葉すりガラス陰影はPAPを疑い，左下葉腫瘤影は肺癌を疑い，それぞれ別の日に気管支鏡検査を行った．まず右B¹より気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を施行した．色調は軽度混濁していたが，明らかに白濁している所見ではなかった．細胞分画ではリンパ球37.9%，CD4/CD8比が6.0と上昇しており，細胞診ではパバニコロウ染色，PAS染色にて均一な構造を示す無構造物質とマクロファージを認めた．培

連絡先：古部 暖

〒360-0197 埼玉県熊谷市板井1696

埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

(E-mail: atsukifurube@gmail.com)

(Received 7 Aug 2019/Accepted 8 Oct 2019)

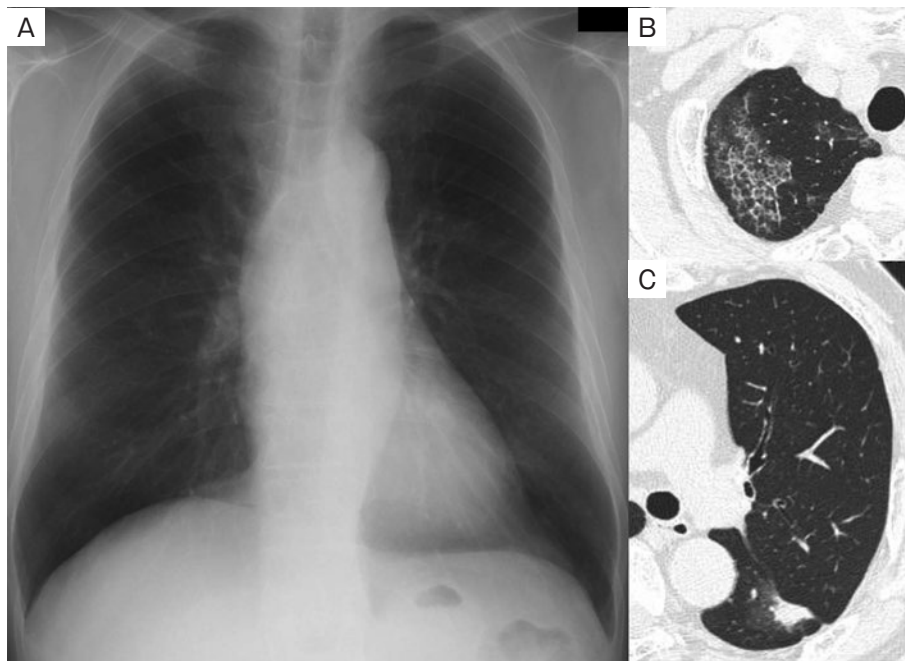


図1 初診時画像所見。(A)胸部単純X線写真にて右肺尖部に軽度のすりガラス陰影を認めた。(B)胸部CT検査では右上葉に局限した小葉間隔壁の肥厚を伴うすりガラス陰影, crazy-paving patternを認めた。(C)左下葉に葉間胸膜に沿った33mm大の腫瘤影を認めた。

養検査は、一般細菌培養、抗酸菌培養ともに陰性であった。また同部位より経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) を施行し、PAS染色陽性の好酸性の顆粒状物質を認めた (図2)。血清抗GM-CSF抗体14.2 μ g/mLと上昇しており、自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : APAP) と診断した。左下葉の腫瘤影に対して気管支鏡検査を行ったが診断が得られなかったため、胸腔鏡下左肺下葉切除術を行った。病理組織にて立方から円柱状の異型細胞が乳頭状に増殖しており、肺腺癌pT1bN0M0 stage IAと診断した。なお、同病理像内にPAPを示唆する所見は認められなかった。APAPは無症状のため、無治療経過観察とした。術後、6ヶ月後のCTでは右上葉のすりガラス陰影は著明に縮小していた。

考 察

PAPには先天性、二次性、および自己免疫性の3つの病型がある。1999年にKitamuraらによりPAP患者から血清抗GM-CSF自己抗体が発見され²⁾、2008年の国際会議にて血清抗GM-CSF自己抗体陽性のPAPをAPAPと診断することになった。Inoueらの248人の日本人患者の解析では、89.9%が自己免疫性、9.7%が二次性であった³⁾。

PAPの画像所見は、小葉間隔壁肥厚像とすりガラス陰影が重なった、いわゆるcrazy-paving patternが特徴的である⁴⁾。その他、地図状分布、汎小葉性分布を認める⁵⁾。

PAPが画像的に限局する陰影の段階で診断されることは稀であり、PrakashらはPAPで左右非対称な陰影を認めるのは18%であると報告している⁶⁾。片側1葉内に限局するPAPに関しては、検索し得た限りでは本症例を除き7例であった。7例中5例は無症状であり、画像所見にてcrazy-paving patternを呈したのが4例、3例はすりガラス陰影単独であった。気管支鏡検査のみで診断を得た症例は2例であり、BAL、TBLBで診断がつかずに手術した症例が2例であった。初めから手術した3例のうち2例は肺癌を疑って行われていた。本症例では、無症状のcrazy-paving patternであり、臨床像と画像所見を併せてPAPを疑い気管支鏡検査を行うことで診断が得られた。抗GM-CSF抗体を測定したのは3例であり、全例陽性であった。そのうち血清で測定した症例が2例、BAL例が1例であった。治療は記載されている6例では全例経過観察であった (表1)。

Ishiiらは、わが国の二次性肺胞蛋白症 (secondary pulmonary alveolar proteinosis : SPAP) の基礎疾患として血液疾患、特に骨髓異形成症候群が多いと報告している⁷⁾。血液疾患患者では、肺胞マクロファージが機能的にサーファクタントを処理できないことがあると報告されている⁸⁾。また、肺癌患者においても無機能的肺胞マクロファージが増加することが報告されている⁹⁾。

肺癌を伴ったPAPは調べる限りで8例あり、そのうち6例がPAPと肺癌の同時診断であった。肺癌の組織型は

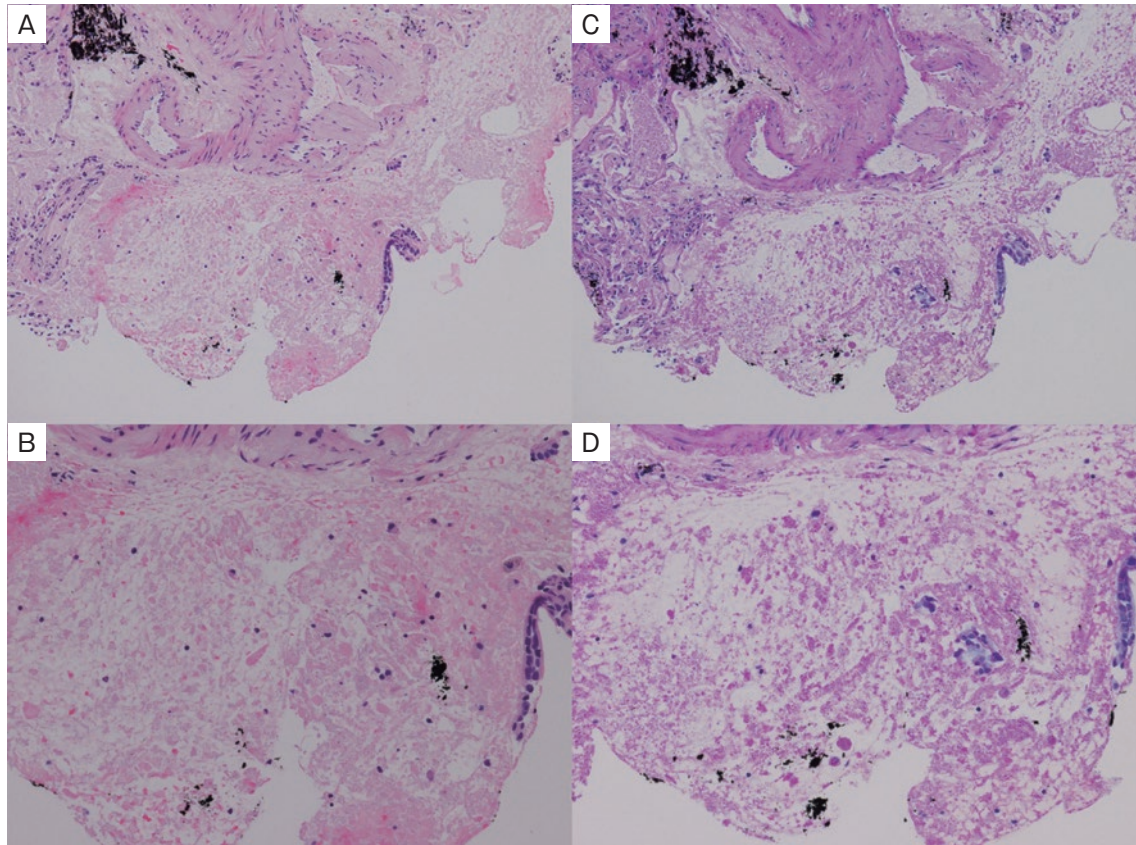


図2 右上葉の経気管支肺生検 (TBLB) 検体の病理組織像. (A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色, ×50. (B) HE 染色, ×100. (C) Periodic acid-Schiff (PAS) 染色, ×50. (D) PAS 染色, ×100. PAS 染色陽性の好酸性の顆粒状物質を認めた.

表1 片側1葉内に限局する肺胞蛋白症例

症例	年齢/ 性別	症状	HRCT		診断	分類	抗GM- CSF抗体	治療	文献
			部位	所見					
1	55歳/ 女性	なし	右上葉	crazy-paving pattern	BAL, TBLB	不明	陽性 (BAL)	経過観察	杉本親寿, 他. 日呼吸会誌 2006.
2	70歳代/ 男性	なし	左上葉	crazy-paving pattern	BAL, TBLB 手術	不明	未検査	経過観察	乗金精一郎, 他. 臨床放射線 2008.
3	56歳/ 女性	なし	右上葉	crazy-paving pattern	BAL, TBLB 手術	APAP	陽性 (血清)	経過観察	山崎 啓, 他. 日呼吸会誌 2008.
4	57歳/ 男性	なし	右下葉	すりガラス陰影	手術	不明	未検査	経過観察	砂留広伸, 他. 日呼吸会誌 2010.
5	49歳/ 女性	喀痰	右中葉	crazy-paving pattern	BAL, 粘液栓	不明	未検査	経過観察	Boussoffara L, et al. Rev Pneumol Clin 2011.
6	21歳/ 男性	咳 呼吸困難	左下葉	すりガラス陰影	手術	不明	未検査	経過観察	Oh SJ, et al. Balkan Med J 2014.
7	82歳/ 女性	なし	右上葉	すりガラス陰影	手術	APAP	陽性 (血清)	不明	Kojima K, et al. Jpn J Radiol 2014.

GM-CSF : granulocyte macrophage colony stimulating factor, BAL : bronchoalveolar lavage, TBLB : transbronchial lung biopsy, APAP : autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.

腺癌が4例, 扁平上皮癌3例, 小細胞癌が1例であった. 7例でPAPは両側性であり, そのうち6例では肺癌の陰

影はPAP内に認めた. 1例は片側2葉におけるPAPであり, 肺癌の陰影はPAPと同側に位置した. 4例で抗GM-

表2 肺癌を伴った肺胞蛋白症例

症例	年齢/ 性別	症状	分類	血清抗 GM-CSF 抗体	組織型	PAP 陰影	発症順序	文献
1	67歳/ 男性	咳、喀痰 呼吸困難	不明	未検査	扁平上皮癌	両側	同時	Kadota J, et al. Respir Med 1999.
2	59歳/ 男性	咳、悪寒 呼吸困難	不明	未検査	扁平上皮癌	両側	同時	Kim KH, et al. Eur J Cardiothorac Surg 2004.
3	54歳/ 女性	呼吸困難	APAP	陽性	腺癌	両側	PAP 先行	Su KC, et al. Lung Cancer 2007.
4	59歳/ 女性	呼吸困難	不明	未検査	腺癌	片側	同時	Su KC, et al. Lung Cancer 2007.
5	58歳/ 女性	なし	APAP	陽性	腺癌	両側	同時	谷口浩和, 他. アレルギー 2008.
6	57歳/ 男性	咳、喀痰	SPAP	陰性	扁平上皮癌	両側	同時	Liu H, et al. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014.
7	78歳/ 女性	なし	APAP	陽性	腺癌	両側	同時	Iwakami S, et al. Geriatr Gerontol Int 2015.
8	50歳/ 男性	咳, 呼吸困難	不明	未検査	小細胞癌	両側	PAP 先行	Hiraki T, et al. Int J Surg Pathol 2016.

GM-CSF : granulocyte macrophage colony stimulating factor, PAP : pulmonary alveolar proteinosis, APAP : autoimmune pulmonary alveolar proteinosis, SPAP : secondary pulmonary alveolar proteinosis.

CSF抗体を測定され、3例はAPAPと診断された。SPAPと診断されている症例は1例であり、抗GM-CSF抗体陰性であること、肺癌切除後にPAPによる陰影が経時的に改善していたことからSPAPと診断された(表2)。本症例では、抗GM-CSF抗体陽性であったことより偶発的に肺癌を伴ったものと考えた。一方、肺癌手術後にPAP陰影が改善したのが、自然軽快なのか、肺癌の手術が寄与したのかは不明である。

対側肺に肺腺癌を伴った画像的に限局性であったAPAPの1例を経験した。片側1葉内に限局したすりガラス陰影を呈するPAPの場合、症状が乏しいことが多く、気管支鏡検査単独での診断が困難なことも多いと考えられる。本症例ではcrazy-paving patternを伴ったため、PAPと肺癌の合併例と考え、気管支鏡検査と手術を行うことでPAPと肺癌をそれぞれ診断することができた。PAPを疑わないと限局性すりガラス陰影に対しBALは通常行わない検査である。無症状の限局したすりガラス陰影でもcrazy-paving patternを伴った場合、本症を疑いBALを行うことが重要と考えた。

本論文の要旨は、第234回日本呼吸器学会関東地方会(2019年5月、東京)において発表した。

謝辞: 抗GM-CSF抗体を測定していただいた新潟大学生命科学医療センター 中田 光教授に深謝申し上げます。また、本疾患の治療方針について貴重な意見を頂戴した埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科の秋山勇人先生、石川周成先生、廣田周子先生、細田千晶先生、西田 隆先生、中元康雄先生、河手絵理子先生、小林洋一先生、石黒 卓先生、

高久洋太郎先生、倉島一喜先生、柳澤 勉先生、病理診断科の清水禎彦先生に深謝いたします。

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) 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) 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.
- 4) Godwin JD, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. Radiology 1988; 169: 609-13.
- 5) Murch CR, et al. Computed tomography appearances of pulmonary alveolar proteinosis. Clin Radiol 1989; 40: 240-3.
- 6) Prakash UB, et al. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: experience with 34 cases and a review. Mayo Clin Proc 1987; 62: 499-518.
- 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) Borie R, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir Rev 2011; 20: 98-107.
- 9) Athanassiadou PP, et al. Antigen expression of alveolar macrophages in smokers and patients with lung diseases. Diagn Cytopathol 1995; 12: 37-41.

Abstract

A case of localized pulmonary alveolar proteinosis with lung adenocarcinoma in the opposite lung

Atsuki Furube, Naho Kagiya and Noboru Takayanagi

Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 79-year-old man was admitted to our hospital because of localized ground-glass opacification in the right upper lobe and a mass in the left lower lobe. We diagnosed autoimmune pulmonary alveolar proteinosis based on bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy findings from the right upper lobe, and the serum was positive for anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody. We diagnosed the left lower lobe mass as a lung adenocarcinoma by surgical biopsy because it could not be diagnosed by bronchoscopy. The present case showed localized pulmonary alveolar proteinosis with adenocarcinoma in the opposite lung, which is thought to be rare.