症 例

健診で発見された特発性肺胞蛋白症の3例

大村市立病院臨床検査科¹⁾, 長崎大学医学部第1病理²⁾, 長崎病理診断研究所³⁾田中 義成¹⁾ 大谷 博²⁾ 岸川 正大³⁾

背景：特発性肺胞蛋白症は、肺胞腔内に脂質を含む蛋白様物質の沈着がみられる原因不明のまれな疾患である。今回、われわれは、特発性肺胞蛋白症と診断された3例を経験したので、それらの気管支肺胞洗浄（BAL）液の細胞所見および経気管支肺生検（TBLB）の組織所見について報告する。

症例：年齢は48～50歳ですべて男性。いずれも自覚症状はなく、健診にて胸部異常陰影を指摘され、CTにて肺胞蛋白症が疑われた。BAL液の細胞所見としては、すべての症例に微細顆粒状物質とともに大小さまざまな顆粒状物質が多量にみられ、2例では非常に厚みのある境界明瞭な球状体が観察された。TBLB標本では、肺胞蛋白症として矛盾しない組織像を示していた。

結論：肺胞蛋白症の診断および治療にはBALがきわめて有用であり、早期発見・治療により良好な臨床経過が期待される。

Key words : Lung — Bronchoalveolar lavage — Pulmonary alveolar proteinosis — Cytology — Case report

I. はじめに

肺胞蛋白症（Pulmonary alveolar proteinosis）は、肺胞腔内にリポ蛋白様物質が充満することによって特徴づけられる、比較的まれな原因不明の疾患である¹⁻³⁾。今回、われわれは健診にて発見され、臨床病理性に特発性肺胞蛋白症と診断された3例の気管支肺胞洗浄（Bronchoalveolar lavage：以下BAL）液の

顕微鏡的特徴を報告し、それらの経気管支肺生検（Transbronchial lung biopsy：以下TBLB）標本の所見を提示するとともに、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

1. 症例1

症 例：50歳 男性

主 訴：胸部異常陰影

現病歴：1997年6月、日帰りドックにて右下肺野異常陰影を指摘され、7月当院内科を受診した。胸部CTにて肺胞蛋白症が疑われ、気管支鏡、BALにて白色混濁が確認された後、経過観察となっていた。1998年3月、胸部CTにて両肺胸膜直下にスリガラス状陰影と内部の小葉間隔壁の肥厚、いわゆるマスクメロン様陰影が拡大したため（Photo. 1a）、8月全身麻酔下に右側のBALとTBLBが施行された。その後、胸部CTにて下肺野の陰影が淡くなったのが確認され

Three cases of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis
Yoshinari TANAKA¹⁾, C.T., I.A.C., Hiroshi OHTANI²⁾, M.D.,
Masao KISHIKAWA³⁾, M.D., M.I.A.C.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Omura Municipal Hospital

²⁾Department of Pathology I, Nagasaki University School of Medicine

³⁾Nagasaki Institute for Diagnostic Pathology

論文別刷請求先 〒 856-8561 長崎県大村市古賀島町 133 の 22
大村市立病院臨床検査科 田中義成

平成 14 年 5 月 27 日受付

平成 14 年 11 月 9 日受理

Photo. 1 Chest CT. (a) Abnormal high density areas improved after (b) BAL treatment.

Photo. 3 (a) A macrophage also contains finely granular materials (Case 2, PAS. stain, $\times 40$). (b) Note the thick globule (Case 1, Pap. stain, $\times 40$).

(Photo. 1b), 12月に左側のBALが施行された。自覚症状はなかった。その後の経過は良好である。

2. 症例2

症 例：50歳 男性

主 訴：胸部異常陰影

現病歴：1999年6月、健診にて胸部異常陰影を指摘され、近医にて肺炎として抗生剤投与するも改善せず、当院内科を受診した。CTにて肺胞蛋白症が疑われ、7月、BALとTBLBが施行された。TBLB標本では、肺胞蛋白症に矛盾しない結果が得られ、その後のBAL液の分析で、蛋白5.7mg/ml、リン脂質288nmol/ml、SP-A 574.5ug/ml、SP-D 16.5ug/mlと高値を示していたため、肺胞蛋白症と診断された。自覚症状はなかった。その後陰影は消失し、経過は良好である。

3. 症例3

症 例：48歳 男性

Photo. 2 Microscopic findings in BAL sediment. Thick amorphous globules are present on a finely granular background (a: Case 1, Pap. stain, $\times 10$ b: Case 3, Pap. stain, $\times 20$).

主 訴：胸部異常陰影

現病歴：2001年4月、健診にて胸部異常陰影を指摘され、当院内科を受診した。CTにて肺胞蛋白症が疑われたため5月、BALとTBLBが施行され肺胞蛋白症と診断された。全麻下のBALも検討されたが自覚症状がなく、酸素化も良好であることから経過観察となった。

III. 細胞所見

全ての症例において、ライトグリーン好染の境界不明瞭な微細顆粒状物質や比較的境界明瞭なさまざまな細顆粒状物質が多量にみられた (Photo. 2a, b)。これらはPAS陽性で、ごく一部の組織球に貪食されていた (Photo. 3a)。また、症例1, 3では境界明瞭で非常に厚みのある類円形無構造物質 (球状体) もみられ (Photo. 3b)、多彩な像を示していた。異型のない線毛上皮細胞も出現していたがごく少数であった。

IV. 組織所見

いずれの症例も肺胞腔内に好酸性顆粒状物質の充満がみられ (Photo. 4a)、これらの物質はPAS陽性でdiastase抵抗性を示していた (Photo. 4b)。これらの顆粒状物質の中にはコレステリン空胞 (Photo. 5a)、eosinophilic body (Photo. 5b)、cell debrisや少数のマクロファージが認められ、肺胞蛋白症として矛盾しない組織像を示していた。

Photo. 4 (a) Histological findings of the TBLB specimen. Alveoli are filled with eosinophilic granular materials (Case 1, H.E. stain, $\times 4$). (b) Granular materials show a diastase-resistant PAS reaction (Case 1, PAS, reaction, $\times 4$).

V. 考 察

肺胞蛋白症は1958年Rosenら¹⁾によって初めて報告された、肺胞腔内にPAS陽性で多量の脂質を含む蛋白様物質が充満することに特徴づけられる疾患である^{2,3)}。20～50歳の成人男性に多く発生し、自覚症状としては労作時呼吸困難が最も多いが、約1/3は無症状である²⁾。沈着の規模が大きく急激な経過で呼吸不全に陥る症例もまれにある³⁾。胸部X線像では、典型的には微細斑点状陰影が両側肺門から末梢に向かってbutterfly shadowを示す²⁾。BALでは白濁した洗浄液が得られ、この分析からリン脂質、コレステロール、アポ蛋白、アルブミン、崩壊した細胞などが含有されていることがわかっている。診断はBAL液の分析や細胞診、電子顕微鏡の観察、あるいは肺生検標本の組織学的な検索によって総合的に診断される。

BAL液の細胞診では、豊富なPAS陽性の顆粒状物質あるいは類円形物質がみられるのが特徴で、少数のマクロファージの出現を伴うこともある。今回の3例では、境界不明瞭なライトグリーン好染の微細顆粒状物質とともに比較的境界明瞭で大小さまざまな顆粒状物質が多量に認められた。これらはPAS陽性でごく一部のマクロファージに貪食されていた。また、2例では非常に厚みのある球状体が観察され、組織所見におけるeosinophilic bodyに相当するものと推測された。これらの顕微鏡所見は、これまでに報告された肺胞蛋白症の所見と一致していた。

Photo. 5 Note (a) cholesterol clefts and (a, b) eosinophilic bodies in granular materials (a: Case 1, b: Case 3, H.E. stain, $\times 10$).

沈渣を電顕的に観察するとサーファクタントであるlamellar bodyが確認される³⁻⁵⁾。金城ら⁴⁾は、球状体を電顕的に観察し、多数の変性したlamellar bodyの断片を確認していることから、球状体は変性したlamellar bodyが凝集したものかもしれない。

鑑別診断としては、比較的無構造均一で細胞成分を欠くpulmonary edemaや、泡沫状物質がみられるpneumocystis carinii感染があげられ、後者はGMS (Grocott Methenamine Silver) 染色等で菌体の有無の確認が必要なこともある。

肺胞蛋白症の組織学的特徴は、PAS陽性・ジアスターゼ抵抗性の好酸性顆粒状物質が肺胞腔内に充満し、それらにeosinophilic body、コレステリン空隙、泡沫細胞、あるいはcell debrisが観察されることである³⁾。今回の3例では、BALとともにTBLBが施行され、いずれも肺胞蛋白症として矛盾しない組織所見が得られたが、限られたTBLBの材料のみから肺胞蛋白症の確定診断を得るのは困難なことがあり、組織学的な確定診断のために開胸肺生検も考慮される。

本症の原因は不明だが、貯留している物質はサーファクタント類似物質であり、マクロファージの機能低下を含めalveolar clearance mechanismの欠陥や、肺胞Ⅱ型上皮細胞からの脂質や蛋白の過剰産生が、単独あるいは共存することによって、肺胞腔内物質の貯留を引き起こすのではないかと考えられている⁶⁾。最近、Kitamuraら^{7,8)}は、特発性肺胞蛋白症が顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)に対する中和抗体に起因する自己免疫性疾患であることを提唱し、その抗体によるGM-CSF生物活性の中和が肺胞マクロファージの機能異常を引き起こすのではな

いかと推定している。また、その抗体は特発性肺胞蛋白症患者の血清中に検出されるが二次性肺胞蛋白症患者の血清からは検出されないと記載され⁷⁾、肺胞蛋白症患者に GM-CSF を投与することによって完全寛解したという症例報告もある⁹⁾。これらを考慮すると、肺胞蛋白症が特発性か二次性かを区別することは発生機序だけでなく治療法の選択の点からも非常に重要である。今回の3例では、自覚症状はなく、いずれも健診によって発見され、基礎疾患としての感染症、免疫抑制状態、粉塵の暴露、血液リンパ球性悪性疾患は認められないことから特発性と考えられた³⁾。

これまで、本症の治療法として BAL が行われていたが、致死的な症例も存在することから、迅速で正確な診断と適切な治療法の選択が必要である。TBLB 標本による組織学的な確定診断が難しいことから、本症の診断における BAL 液細胞診の果たす役割は大きい。今回の3例は、健診により早期に発見され治療できたことにより、良好な臨床経過が得られたものと思われた。

Abstract

Background : Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disorder characterized by deposition of proteinaceous materials containing lipid in alveolar spaces. We report 3 cases of idiopathic PAP and describe cytological findings in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid and histological findings of transbronchial lung biopsy specimens.

Cases : The 3 patients—all men 48 to 50 years old—were asymptomatic and pointed out due to abnormal shadows in chest radiography in a medical examination. Findings in chest computed tomography indicated PAP. BAL sediments all showed numerous, amorphous, granular materials within a finely granular background. Two also contained thick well-circumscribed globules.

Conclusion : Microscopic examination of BAL sediment is useful for a definite clinicopathological diagnosis of PAP. Early diagnosis and treatment for PAP may lead to a good prognosis.

文 献

- 1) Rosen, S.H., Castleman, B., Liebow, A.A. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958 ; 258 : 1123~1142.
- 2) 松原 修, 肺の非腫瘍性病変. 石川栄世, 遠城寺宗知編. 外科病理学, 第3版. 東京: 文光堂, 1999 ; 220.
- 3) Hasleton, P.S. *Spencer's Pathology of the Lung*, 5th edition. New York : McGraw-Hill, 1996 ; 773~776.
- 4) 金城光幸, 饒平名長令, 長嶺利恵子, 下地直美, 喜納治男, 内間惟晴・ほか. 肺胞蛋白症の1例. *日臨細胞誌* 2000 ; 39 : 233~238.
- 5) Maygarden, S.J., Iacocca, M.V., Funkhouser, W.K., Novotny, D.B. Pulmonary alveolar proteinosis : a spectrum of cytologic, histochemical, and ultrastructural findings in bronchoalveolar lavage fluid. *Diagn. Cytopathol.* 2001 ; 24 (6) : 389~395.
- 6) 真鍋俊明. 組織パターンからせまる炎症性肺疾患の診断. 京都: 金芳堂, 1991 ; 292~295.
- 7) Kitamura, T., Tanaka, N., Watanabe, J., Uchida, K., Kanegasaki, S., Yamada, Y., et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J. Exp. Med.* 1999 ; 190 (6) : 875~880.
- 8) Kitamura, T., Uchida, K., Tanaka, N., Tsuchiya, T., Watanabe, J., Yamada, Y., et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 ; 162 : 658~662.
- 9) Barraclough, R.M., Gillies, A.J., Pulmonary alveolar proteinosis : a complete response to GM-CSF therapy. *Thorax* 2001 ; 56 (8) : 664~665.