

## CASE REPORT

### 肺胞蛋白症寛解後に発症した肺癌の1例

石田順造<sup>1</sup>・古川欣也<sup>1</sup>・山口 学<sup>1</sup>・齋藤 誠<sup>1</sup>

#### A Case Report of Lung Cancer After Remission of Pulmonary Alveolar Proteinosis

Junzo Ishida<sup>1</sup>; Kinya Furukawa<sup>1</sup>; Gaku Yamaguchi<sup>1</sup>; Makoto Saito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University Kasumigaura Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disease, and there have been few reports of PAP associated with lung cancer. We encountered a patient with lung cancer who had been diagnosed PAP many years ago. **Case.** An abnormal shadow was found in the chest roentgenogram of a 66 year-old man, who visited to our hospital. His chest X-ray film showed diffuse ground-glass or granular shadows bilaterally in the lung fields. Transbronchial lung biopsy (TBLB) was performed, and the lesions were diagnosed as PAP. He had no symptom, therefore he was followed up. After one year, he had shortness of breath and visited his home doctor. He was referred to our hospital because of hypoxemia. In the intensive care unit, we performed therapeutic bronchoalveolar lavage fluid (BALF) under general anesthesia, and thereafter repeated therapeutic BALF under local anesthesia was performed after tracheotomy. As a result, PAP was found to be in remission. Since then, he required hospitalization more than once because of hemoptysis caused by lung aspergillosis. He had been in remission for some time with antifungal agent therapy. However, hemoptysis recurred after 5.5 years, and he was admitted to our hospital. CT scan showed a lesion with a cavity in the left S<sup>3</sup> and a consolidation 40 mm in diameter in the left S<sup>9</sup>, which was suspicious of lung cancer. The result of careful examination showed the lesion as a non-small cell lung cancer (T3N0M0, clinical stage IIB). We performed left lower lobectomy and lymph node dissection (ND2a) with partial resections of diaphragm and left upper lobe (aspergilloma). **Conclusion.** Dysfunction of alveolar macrophages can be recognized in many lung cancer patients. Patients with PAP may be a group at high-risk for lung cancer, and careful long-term follow up study is required in those patients after remission of PAP.

(JLCC. 2009;49:193-197)

**KEY WORDS** — Pulmonary alveolar proteinosis, Lung cancer, Alveolar macrophage, Granulocyte macrophage-colony stimulating factor

Reprints: Junzo Ishida, Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University Kasumigaura Hospital, 3-20-1 Chuo, Ami-machi, Inashiki-gun, Ibaraki 300-0395, Japan (e-mail: jishida@tokyo-med.ac.jp).

Received September 1, 2008; accepted November 17, 2008.

**要旨** — **背景.** 肺胞蛋白症は稀な疾患であり、肺癌との合併例の報告は少ない。今回我々は肺胞蛋白症診断後長期間経過し、肺癌を合併した症例を経験したので報告する。**症例.** 66歳の男性。検診胸部X線異常陰影にて近医より紹介初診。両側肺にびまん性のスリガラス～顆粒状陰影を認め、経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) を施行し、肺胞蛋白症の診断を得た。無症状であったため、経過観察を行うも、初診より約1年後、

呼吸困難感を訴え紹介医受診。低酸素血症を認め当科転入院。集中治療室にて全身麻酔下全肺胞洗浄法施行後、気管切開下に局麻下肺胞洗浄を繰り返し、寛解を得た。その後肺アスペルギルス症に伴う咯血にて入退院を繰り返すも、抗真菌薬の投与にて一時軽快した。しかし、5年半後再度血痰を認め再診。CT上左S<sup>3</sup>に空洞性病変を、また左S<sup>9</sup>には径40mm大の腫瘤影を認め、肺癌合併を疑った。精査の結果、非小細胞肺癌 (cT3N0M0, stage

<sup>1</sup>東京医科大学霞ヶ浦病院呼吸器外科。

別刷請求先: 石田順造, 東京医科大学霞ヶ浦病院呼吸器外科,  
〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1 (e-mail: jishida@

tokyo-med.ac.jp)。

受付日: 2008年9月1日, 採択日: 2008年11月17日。

IIB) の診断にて左下葉切除+横隔膜合併切除+左上葉部分切除 (アスペルギローマを切除)+リンパ節郭清 (ND2a) を行った。結論. 肺癌患者の多くは肺泡マクロファージの機能不全を認める. 肺胞蛋白症患者は肺癌の

ハイリスク群である可能性があり, 肺胞蛋白症寛解後も注意深い長期間の経過観察が必要である.

索引用語 — 肺胞蛋白症, 肺癌, 肺泡マクロファージ, 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)

## はじめに

肺胞蛋白症は, リン脂質と蛋白からなるエオジン好性PAS陽性の顆粒性の蛋白様物質が蓄積し, 肺胞腔が満たされる稀な疾患である.<sup>1</sup> 小児に発症する先天性のもの (congenital pulmonary alveolar proteinosis: C-PAP), 結核患者,<sup>2</sup> 血液悪性疾患, 免疫不全状態<sup>3</sup>にある患者あるいは粉塵や化学物質の吸入曝露などによって二次的に引き起こされるもの (secondary pulmonary alveolar proteinosis: S-PAP) もあるが, 多くは原因不明の特発性 (idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: I-PAP) と考えられている.<sup>4</sup> 肺癌との合併はわずかながら報告例を認めるものの,<sup>5</sup> 本症例のように肺胞蛋白症寛解後, 長期間を経て発症した肺癌に対して手術を行った症例は, 我々が検索した限りでは報告がない.

## 症例

症例: 66歳男性.

主訴: なし (検診胸部X線異常陰影).

既往歴: 慢性C型肝炎.

家族歴: 特記すべき事項なし.

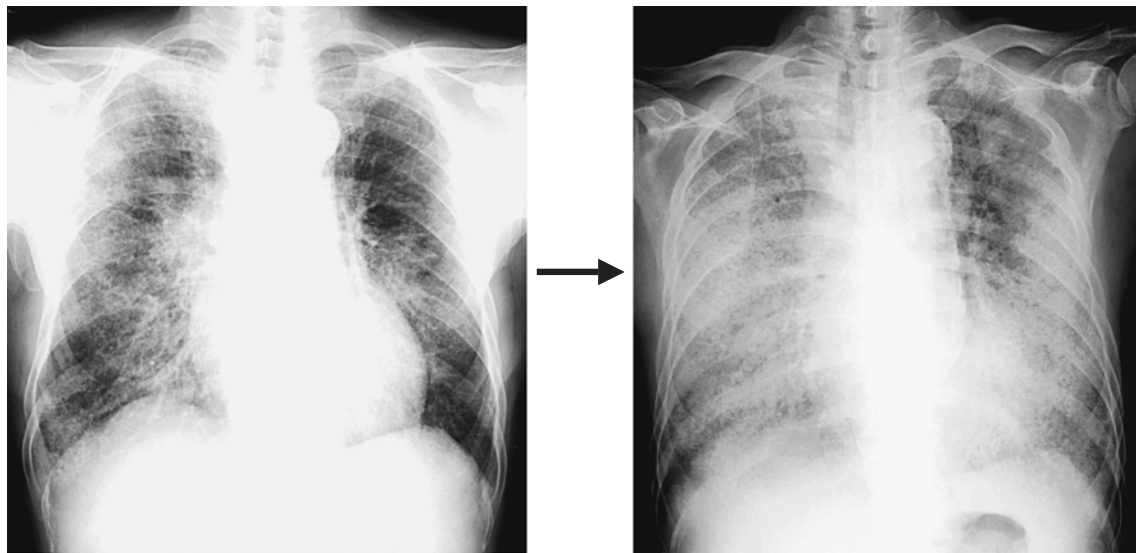
喫煙歴: 10本/日×34年間.

現病歴: 1996年8月, 検診胸部X線異常陰影にて近医より紹介初診. 両側肺にびまん性のスリガラス～顆粒状陰影を認め, 経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) を施行し, 肺胞蛋白症の診断を得た. 無症状であったため経過観察を行うも, 初診より約1年後の1997年7月, 呼吸困難感を訴え紹介医を受診. 低酸素血症にて当科転入院となった.

入院時検査所見: 軽度のASTの上昇を認めた. 腫瘍マーカーはCEA 875.0 ng/ml (初診時 374.0 ng/ml) とかなりの高値を示していた.

初回入院時胸部X線所見: 両側肺のびまん性スリガラス～顆粒状陰影が初診時より著明に増悪していた (Figure 1).

初回入院後経過: 1997年9月集中治療室にて全身麻酔下に全肺胞洗浄法を施行した後, 気管切開術を施行し10月に一般病棟へ帰室した. その後局所麻酔下に肺胞洗



First Medical Examination

On Admission

Figure 1. Diffuse ground-glass or granular shadows in bilateral lungs on admission increased remarkably as compared to the first medical examination.

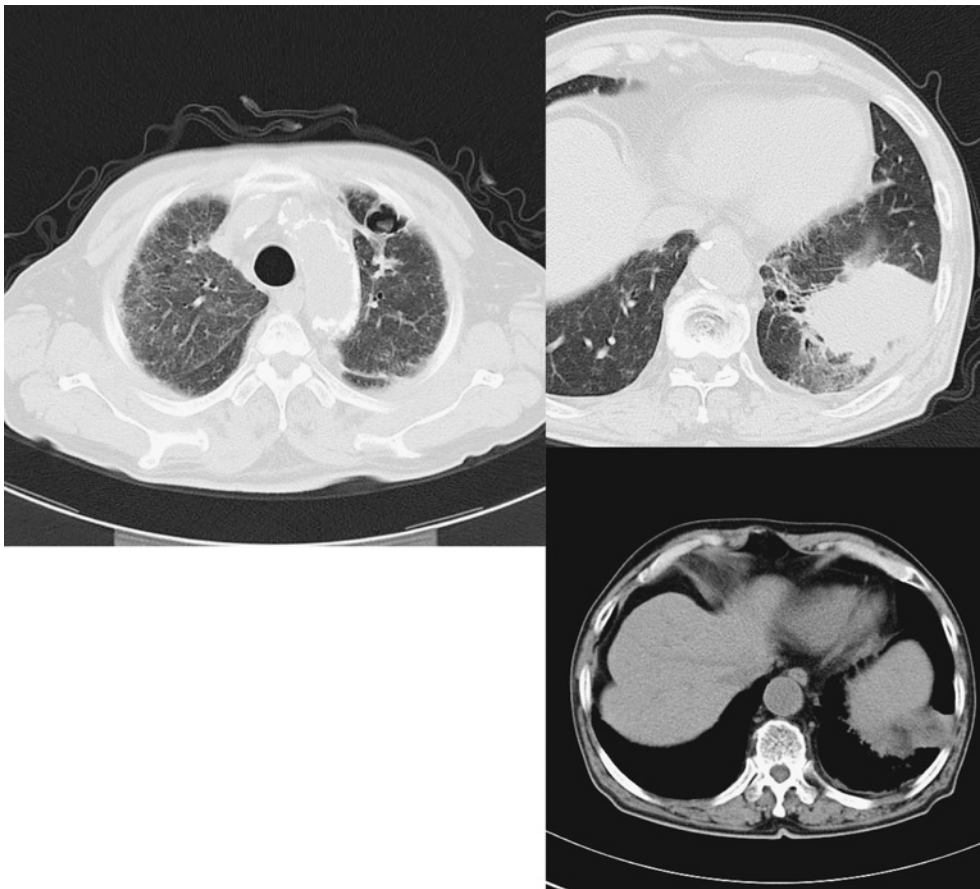


**Figure 2.** Diffuse ground-glass or granular shadows in bilateral lungs disappeared, but a tumorous shadow 40 mm in diameter was detected in the left lower lung field.

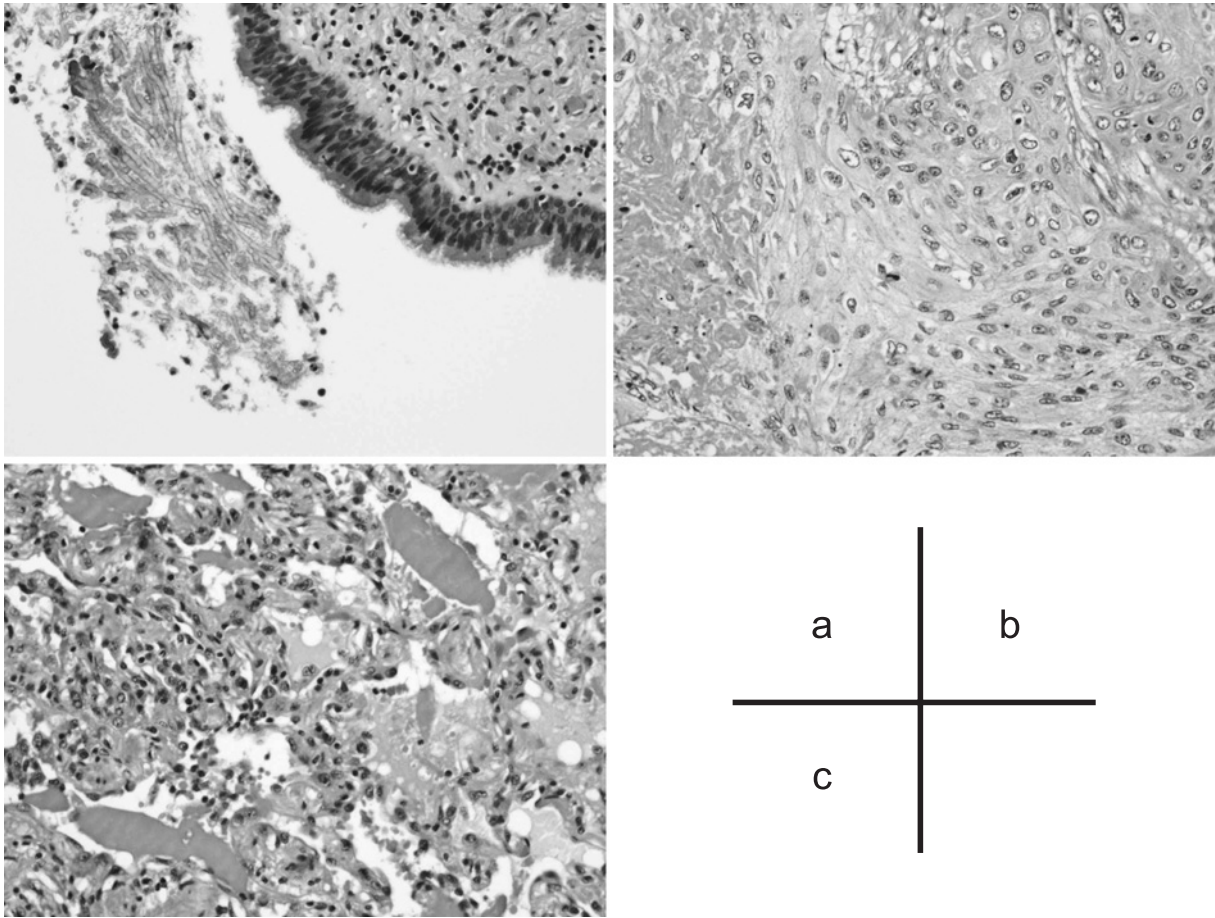
浄を繰り返し施行したところ肺胞蛋白症の寛解が得られたため、1998年2月退院可能となった。当院より遠方に在住しているため、近医にて経過観察となった。5年半後の2003年8月、咯血にて当院救急外来受診。CT上、左上葉に空洞性病変を認めたため気管支鏡検査 (bronchial fiberscope: BF) を施行したところ、左上葉支に凝血塊を認めた。アスペルギルス抗体が陽性にて肺アスペルギルス症による咯血と診断し、抗真菌薬の投与を行った (CEA 7.3 ng/ml)。その後再度近医での経過観察となったが、2006年2月血痰を主訴に再び来院。CT上、左上葉に空洞性病変 (BF上も左B<sup>3</sup>よりの出血)、ならびに左下葉に腫瘤影を認め3月精査入院となった (CEA 17.0 ng/ml)。

再入院時胸部X線所見：両側スリガラス～顆粒状陰影は軽快も、左肺底部に径40 mm大の腫瘤影を認めた (Figure 2)。

再入院時胸部CT所見：左S<sup>3</sup>に菌球様の陰影を伴う空洞性塊状影 (fungus ball) を認めた。また左S<sup>9</sup>に腫瘤影を認め、横隔膜への浸潤が疑われた (Figure 3)。



**Figure 3.** A lesion with a fungus ball in left S<sup>3</sup> and a tumorous shadow in left S<sup>9</sup> were observed by chest CT scan. The mass lesion in left S<sup>9</sup> suggested invasion to the diaphragm.



**Figure 4.** a) Typical hypha of lung aspergillosis was recognized in partial resected left upper lobe. b) Moderate differentiated squamous cell carcinoma was diagnosed in the lesion of left S<sup>9</sup>. c) Non-tumorous alveolar tissue in the resected left lower lobe was filled with eosinophilic homogeneous and amorphous substance, and cholesterol crystals were observed in part. These findings showed old pulmonary alveolar proteinosis.

診断ならびに治療経過：TBLBの結果，非小細胞肺癌と診断．全身検索にてcT3N0M0，stage IIBと評価し，2006年4月左肺下葉切除+横隔膜合併切除+左上葉部分切除（アスペルギローマを切除）+リンパ節郭清術（ND2a）を行った．

病理所見：左上葉部分切除肺より肺アスペルギルス症に典型的な菌糸がみられた(Figure 4a)．また，左下葉の腫瘤部より中分化型扁平上皮癌を認め(Figure 4b)，非癌部には肺胞内にエオジンで染まる均質，無定形物質が充満し，ところによってコレステリンの結晶もみられ，陳旧性の肺胞蛋白症の所見を認めた (Figure 4c)．

### 考 察

肺胞蛋白症は，リン脂質と蛋白からなるエオジン好性PAS陽性の顆粒性の蛋白様物質が蓄積し，肺胞腔が満たされる原因不明の稀な疾患である.<sup>1</sup> 男女比は2～3：1で男性に多く，喫煙者に多い.<sup>6</sup> 年齢は30～50歳代に多

く発症する．臨床症状は様々で，病態進行性の場合もあるが，無症状で自然軽快をすることもある．進行性の場合には，進行する激しい呼吸困難で乾性咳を認めることが多い．真菌による二次感染症の合併が起こりやすいが，二次感染症がない限り発熱も通常ない．理学的所見に乏しく，画像診断として，X線所見はスリガラス様陰影を示し，また陰影に比して症状が軽いのが手掛かりとなることが多く，CTでは地図状の多角形の肥厚した小葉内構造物や小葉間中隔を示し，進行例では斑状の融合影となる．特徴的なメロンの皮状の陰影(crazy paving sign)を呈することもある．血液所見では赤血球増加，高γグロブリン血症，血清LDH上昇を認めることがある．CEA，KL-6，SP-Dは病態把握に有効であると考えられており，本症例においても肺胞蛋白症の寛解によりCEA値が急激に低下している．また，原因不明のCEA高値例では肺胞蛋白症の存在を考慮する必要があると思われる．気管支鏡検査にて確定診断が得られる．気管支肺胞洗浄



液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) は乳白色の外観を示し, PAS 染色陽性の無構造物質の蓄積が特徴的である。経気管支肺生検 (TBLB) では, 肺胞腔内にエオジン好性, PAS 陽性の蛋白様物質が充満する像が認められる。無症状であれば治療の必要はないが, 重症例では肺胞洗浄 (全身麻酔下全肺胞洗浄, または局所麻酔下肺胞洗浄) が施行される。

近年, 特発性肺胞蛋白症患者の血清中に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte macrophage-colony stimulating factor : GM-CSF) 自己抗体が存在することが報告され,<sup>7</sup> GM-CSF 自己抗体による肺胞マクロファージの成熟過程に障害が起こることで肺胞マクロファージの機能異常をきたし, 肺胞腔内から余分な肺サーファクタント蛋白を除去できずに貯留すると考えられるようになった。このように特発性肺胞蛋白症の病因が肺胞マクロファージの機能不全と考えられ,<sup>8</sup> 最近では, GM-CSF による治療も行われている。

肺癌患者は高率に肺胞マクロファージの機能不全が認められる。<sup>9</sup> このような肺癌患者においては局所的な肺胞マクロファージの機能不全が発癌に大きく影響を与えていることが示唆される。また, Kadota らは肺胞蛋白症と肺癌の同時合併例を報告しているが,<sup>5</sup> この症例においても当症例と同様, 肺胞蛋白症の変化が比較的強い肺底部に肺癌が発症している。このことから肺胞蛋白症変化は発癌のリスク因子である可能性が示唆される。また2症例とも末梢型の扁平上皮癌であることは興味深い。

以上, 肺胞蛋白症発症後長期間を経て肺癌を発症し, 手術を行った症例を経験した。当症例の患者は当院より遠方に在住しており, 当院での定期的な外来経過観察がなされていなかったこともあり, 肺癌発見がやや遅れたことが反省点である。今後, 肺胞蛋白症患者は肺癌の発

生を念頭に入れた長期的な経過観察の必要性があると考えられた。

謝辞 : 稿を終えるにあたり, 病理組織診断に関してご助言, ご指導いただきました東京医科大学霞ヶ浦病院病理部洪健偉先生, 岩屋啓一先生に深謝申し上げます。

## REFERENCES

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958;258:1123-1142.
2. Steer A. Focal pulmonary alveolar proteinosis in pulmonary tuberculosis. *Arch Pathol.* 1969;87:347-352.
3. Ruben FL, Talamo TS. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med.* 1986;80:1187-1190.
4. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest.* 1998;114:1357-1362.
5. Kadota J, Nakamura Y, Iwashita T, Ishimatsu Y, Matsubara Y, Yoshinaga M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis with lung squamous cell carcinoma. *Respir Med.* 1999;93:138-140.
6. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:215-235.
7. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, 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;190:875-880.
8. Golde DW, Territo M, Finley TN, Cline MJ. Defective lung macrophages in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Intern Med.* 1976;85:304-309.
9. Athanassiadou PP, Athanassiades PH, Kostopoulos C, Kyrkou K, Petrakakou E, Veroni S. Antigen expression of alveolar macrophages in smokers and patients with lung diseases. *Diagn Cytopathol.* 1995;12:37-41.