dust exposure. Am Rev Respir Dis. 1984;130:312-5.
25. Humble S, Allan Tucker J, Boudreaux C, King JA, Snell K. Titanium particles identified by energy-dispersive X-ray microanalysis within the lungs of a painter at autopsy. Ultrastruct Pathol. 2003;27:127-9.
26. McCunney RJ, Godefroi R. Pulmonary alveolar proteinosis and cement dust: a case report. J Occup Med. 1989;31:233-7.
27. Davidson JM, Macleod WM. Pulmonary alveolar proteinosis. Br J Dis Chest. 1969;63:13-28.
28. Xipell JM, Ham KN, Price CG, Thomas DP. Acute silicoproteinosis. Thorax. 1977;32:104-11.
29. Keller CA, Frost A, Cagle PT, Abraham JL. Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentrations of titanium. Chest. 1995;108:277-80.
30. Wuhrmann F, Mark GJ, Wick A, Marki HH. [Alveolar pulmonary proteinosis and aspergillosis with reactive reticulosis following silage work. A contribution on health hazards in agricultural work] Schweiz Med Wochenschr. 1965;95:1738-44.
31. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 1958;258:1123-42.
32. Dawkins SA, Gerhard H, Nevin M. Pulmonary alveolar proteinosis: a possible sequel of NO2 exposure. J Occup Med. 1991;33:638-41.
33. Cummings KJ, Donat WE, Ettensohn DB, Roggli VL, Ingram P, Kreiss K. Pulmonary alveolar proteinosis in workers at an indium processing facility. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Dec 17. [Epub ahead of print]
34. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. A review and an update. Chest. 1997;111:460-6.
35. Holbert JM, Costello P, Li W, Hoffman RM, Rogers RM. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. AJR Am J Roentgenol. 2001;176:1287-94.
36. Lee KN, Levin DL, Webb WR, Chen D, Storto ML, Golden JA. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. Chest. 1997;111:989-95.
37. Johkoh T, Itoh H, Muller NL, Ichikado K, Nakamura H, Ikezoe J, Akira M, Nagareda T. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings. Radiology. 1999;211:155-60.
38. Maygarden SJ, Iacocca MV, Funkhouser WK, Novotny DB. Pulmonary alveolar proteinosis: a spectrum of cytologic, histochemical, and ultrastructural findings in bronchoalveolar lavage fluid. Diagn Cytopathol. 2001;24:389-95.
39. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. Chest. 1998;114:1357-62.
40. 浅本仁, 北市正則, 西村浩一, 伊藤春海, 泉孝英.わが国における原発性肺胞蛋白症：68 症例の臨床的検討日胸疾会誌 1995;33:835-45.
41. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Nogee LM, Wood RE, Zimmerman SL, Smolarek T, Dishop MK, Wert SE, Whitsett JA, Grabowski G, Carey BC, Stevens C, van der Loo JC, Trapnell BC. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. J Exp Med. 2008;205:2703-10.
42. Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Wood RE, Wert SE, Whitsett JA, Trapnell

BC,　Luisett Mi,　M.D. Human GM-CSF autoantibodies and
reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. New Engl J Med. 2009;361:2679-81.

（田澤立之）

【肺胞蛋白症に対する治療：肺洗浄–気管支鏡下区域肺洗浄と全身麻酔下片側全肺洗浄法–】

Ⅰ、緒言

肺胞蛋白症に対する肺洗浄は、局所麻酔による気管支鏡下区域肺洗浄と全身麻酔下片側全肺洗浄法に二つに大別され、両者の比較を表1に示す。本指針は、気管支鏡下区域肺洗浄は本邦における症例報告に基づき、全身麻酔下片側全肺洗浄法については獨協医科大学越谷病院における肺洗浄を施行した自験例と文献に基づいて解説する。なお、気管支鏡下区域肺洗浄は、報告によって洗浄液の注入量や洗浄回数などが異なっており、一定の方法は確立されていない。本指針では、全身麻酔下片側全肺洗浄法を中心に説明を加える。

Ⅱ、気管支鏡下区域肺洗浄

本邦における気管支鏡下区域肺洗浄により加療された肺胞蛋白症の症例報告を検索すると、報告によって洗浄液の注入量や洗浄回数などが異なり、確立された洗浄方法はない。気管支鏡下区域肺洗浄により加療された症例は、肺洗浄前の PaO_2（大気下）が60Torr以上であり、高度な低酸素血症を呈する症例は存在しなかった。また肺洗浄中に PaO_2(SpO_2)が高度に低下する症例に対しては、経鼻的に酸素吸入が施行されて高度な低酸素血症が回避されていた。有害事象は、松岡ら[1]が135回中22回（16.3%）の肺洗浄で37ー38℃の発熱が出現したと報告しているが、発熱以外に特に有害事象の報告はなされておらず、本法における安全性は高い。本邦報告例における気管支鏡下区域肺洗浄の手順の概要を下記に示す。

①気管支鏡挿入；気管支鏡を亜区域支に楔入
②洗浄液；室温ー37℃に加温した生理食塩水
③1回注入量；20ー150ml
④各亜区域の洗浄回数；3ー5回
⑤1回の区域肺洗浄；1ー2区域の亜区域支で肺洗浄
⑥肺洗浄頻度；1ー3回/1ー2週
⑦肺洗浄合計回数；7ー14回

Ⅲ、全身麻酔下片側全肺洗浄法

全身麻酔下片側全肺洗浄法は、1967年にRamrez-R[2]がmassive pulmonary lavage法を発表して以降、1970年代に片側全肺洗浄に関する報告が数多くなされている。低酸素血症を防止する片側全肺洗浄方法に関しても、Rogersらはdegassingを施行せずに洗浄液を注入する方法[3]とvolume controlled lavaged法[4]を発表し、またExtracorporeal membrane oxygenation (ECMO)を併用した肺洗浄の報告も数多くなされている。

1991年3月ー2008年1月の間に獨協医科大学越谷病院呼吸内科において、自己免疫性肺胞蛋白症7例とベーチェット病による二次性肺胞蛋白症の1例に対して、全身麻酔下片側全肺洗浄を合計41回（途中中止2回を含む）施行した。この自験例と文献に基づいて、全身麻酔下片側全肺洗浄法とその注意点などを解説する。

片側全肺洗浄手順を選択するための基本的なアルゴリズム[5]を図1に示すが、このアルゴリズムは全ての肺胞蛋白症症例に適応されるものではない。安全かつ確実に施行するには、肺の線維化や心疾患などの合併症などの有無を考慮して、個々の症例に適した片側全肺洗浄手順を選択すべきである。

1)適応基準

全身麻酔下片側全肺洗浄法の統一された適応基準は存在しないが、Kavuru ら[6]は、次の 3 項目を適応基準として報告している。

①日常生活が支障をきたす呼吸困難

②大気下の PaO_2<60Torr

③生理学的シャント率>10ー12%

しかし、実際の臨床においては、呼吸困難が軽度なため日常生活が支障されず、また PaO_2≧60Torr で高度な肺機能障害が存在しない症例においても、全身麻酔下片側全肺洗浄が施行される。8 例の自験例においても、初回片側全肺洗浄前の大気下の動脈血液ガスは、pH 7.417±0.035(7.382ー7.451)、PaO_2 61.3±10.4(46.0ー77.8)Torr、$PaCO_2$ 37.6±4.1(31.1ー44.8)Torr で、肺機能検査は、%VC88.2±17.4(67.1ー120.9)%、%$FEV_1$87.9±17.4(54.7ー112.5)%、%DLco64.6±28.8(31.4ー101.9)%であった。片側全肺洗浄法の適応基準として、Kavuru ら[6]の基準とともに次の項目を考慮して判断すべきであると思われる。

①病態が進行性である。

②病変が広範で頻回の気管支鏡下区域肺洗浄を必要とする。

③気管支鏡下区域肺洗浄を患者が希望しない。

2)自験例 8 例の洗浄回数と効果

肺洗浄後に増悪した場合には肺洗浄を再施行したが、肺洗浄間隔は症例によって異なっていた。左右肺別の平均肺洗浄回数は、2.6 回（1 回 1 例、1.5 回 1 例、2 回 2 例、3 回 2 例、4 回 2 例）であった。肺洗浄の効果は、自己免疫性肺胞蛋白症 7 例中 5 例は最終肺洗浄後に改善し、1 例は不変、1 例は肺洗浄後に再増悪を繰り返している。ベーチェット病に対してプレドニゾロン 30mg/日を投与していた二次性肺胞蛋白症は、右肺洗浄 2 回、左肺洗浄 1 回施行後に肺炎を併発して死亡した。

3)自験例 8 例の各肺洗浄中の動脈血液ガス値の変動

挿管時 100%O_2吸入下の動脈血液ガスは、35 回の肺洗浄で確認でき、その平均値は、pH7.398±0.058(7.301ー7.533)、$PaO_2$351.2±116.5(4.7ー564.1)Torr、$PaCO_2$42.7±8.5 (28.2ー61.3)Torr であった。13 回の肺洗浄おいて、各肺洗浄中において最も高度な低酸素血症が出現した状況と動脈血液ガスが確認できた。8 回は Degassing 時に出現し、その平均値は pH7.378±0.055(7.266ー7.441)、$PaO_2$65.5±15.0(49.6ー89.0)Torr、$PaCO_2$44.5±4.4(38.0ー52.7)Torr で、5 回は第 1 回目の洗浄液注入排液後に出現し、その平均値は pH7.411±0.042(7.338ー7.440)、$PaO_2$61.9±16.2(41.3ー84.8)Torr、$PaCO_2$44.3±4.7(39.0ー51.6)Torr であった。また、5 回の肺洗浄おいて、SpO_2が最も低下した状況とその値が確認できた。3 回は第 1 回目の洗浄液排液後に出現し、平均 SpO_2は 80.7±4.2（76.0ー84.0）%で、2 回は第 1 回目の洗浄液注入後に出現し、平均 SpO_2は 80.0±12.7(71.0ー89.0)%であった。

4)全身麻酔下片側全肺洗浄手順と留意点

次に、文献と 8 例の自験例に基づいて、全肺洗浄の手順と注意点を解説する。degassing は洗浄肺を吸入性無気肺にする手技であり、air pocket を生じないために効率よく洗浄液を注入することが可能である。しかし、degassing 時に高度な低酸素血症が出現し、また洗浄肺が吸収性無気肺となって縮小するため、気管チューブの位置がずれて非洗浄肺へに洗浄液がリークする可能性が高く、大量なリークが生じた場合には肺洗浄を中断しなければならい。そのため、本指針では Rogers ら[3]が報告した degassing を施行せずに洗浄液を注入する方法の手順とその留意点を解説する。

① 左側用ダブルルーメンチューブ（マリンクロット社 Lt-Broncho-Cath®等各社製品あり）を通常使用する。右上葉枝を閉塞しないようカフの形状が特殊である右側用ダブルルーメンチューブは、チューブのわずかなずれで不適切な位置になりやすい。よりシンプルな形状で、洗浄液が非洗浄肺にリークする可能性が少ない左用が推奨される。また、非洗浄肺は、100% O_2で換気する。

② 動脈血液ガス測定及び循環動態の継続的監視のため、橈骨動脈に動脈ラインを挿入する。持続的に心拍出量をモニターする FloTrac や、動脈血酸素分圧を測定する ParaTrend などを接続して持続モニターをすることも有用である。

③ 洗浄側肺を下にした側臥位にする。初回肺洗浄時は、洗浄中に出現する低酸素血症の増悪を軽減するため、画像的に病変範囲が広範な肺から洗浄する。また、病変の範囲に左右差がない場合には、左側用ダブルルーメンチューブの特徴から洗浄液が非洗浄肺にリークする可能性が少ない左肺から洗浄する。

④ 側臥位にする際に挿管チューブの位置がずれる可能性があるため、側臥位にした後に細径の気管支鏡で挿管チューブの位置を確認する。

⑤ 非洗浄側の肺からエァリークがないことを確認する。カフを膨らませて洗浄側の挿管チューブを 40〜50cmH_2O で加圧し、非洗浄肺側の挿管チューブからのエァリークがないこと確認する。

⑥ 両側肺を 100%O_2で 15 分間換気する。両側肺を 15 分間 100% O_2で換気して動脈血液ガス分析を行い、Pa O_2が 100Torr 未満の場合は ECMO の絶対的適応となる。なお、ECMO の使用基準は後述する。

⑦ 洗浄側の肺に 37℃に加温した生食を注入する。

a)洗浄液の注入量

肺洗浄前に肺気量分画を測定して、下記の式から注入量を決定する。

・右肺洗浄時；機能的残気量(FRC)の 55%+1 回換気量(VT)

・左肺洗浄時；機能的残気量(FRC)の 45%+1 回換気量(VT)

左右の肺の容積は左が TLC の 45%、右肺が 55%と見積もるが、病変の範囲が左右肺で著しく異なる場合にはこの値は異なることを考慮しなければならない。また、1 回換気量(VT)は 500ml と見積もる。

b)洗浄液の注入速度

洗浄液が洗浄肺の肺胞内 O_2と置換するように注入するため、安静時の肺 O_2摂取 量以下の速度で注入する。正確な洗浄肺の O_2摂取量は、ダブルルーメンチューブ挿管後に実測すれば得られるが、成人の安静時 O_2摂取量は約 250ml/min あり、左右肺からそれぞれ約 125ml/min の速度で O_2が摂取されると見積もり、37℃に加温した生理食塩水を約 100ml/min 以下の速度で注入する。

c)洗浄液の注入時の注意点と留意点

❶洗浄液を過剰に注入すると、洗浄側の胸腔へのリーク（hydropneumothorax）が誘発される可能性がある。過剰注入は、容量規定法（肺気量から求めた容量を注入）と圧規定法（Ramrez-R[2] が報告した挿管チューブのから 30cm の高から自然圧で注入）により過剰注入が防止されるが、両者を組み合わせると、洗浄液の過剰注入のリスクがさらにが低下する。

❷生食注入チューブと気管チューブとの接続に時間がかかると、Degassing と同様な状況となる。そのため、前述したように高度な低酸素血症た気管チューブの位置のずれる可能性がある。また、接続する際に過度の力が加わると気管チューブが牽引されて、気管チューブの位置がずれる可能性がある。

❸洗浄液注入チューブと気管チューブ（クランプ部分より末梢の接続部分）を洗浄液で満たした状態で両者を接続することにより、エアーポケットを生じることなしに洗浄液を肺胞まで注入することができる。

❹SpO_2は注入開始から FRC 相当量まで注入する間は漸減するが、FRC レベルを超えると SpO_2は上昇する。

⑧タッピング

洗浄液を注入後、バイブレーターで胸部と背部を同時に5分間タッピングする。また、各洗浄ごとに手術台の頭側を下げたり上げたりすることは、洗浄液を洗浄肺の全ての領域の肺胞に到達せしめるために有効な手段である。

⑨洗浄液の排液

a)排液するとSpO_2が漸減するが、高度な低酸素血症（目安；SpO_2>75%）が出現しなければ約50cm下方のタンクに自然落差で可能限り排液する。なお、注入した全洗浄液が排液されず、洗浄液の一部が肺内に残る。

b)高度な低酸素血症が出現した場合は、Rogersら[4]が報告したvolume controlled lavaged法に準じてFRC相当の洗浄液を洗浄肺に残し、VT相当量を排液する。

FRC相当の洗浄液を残存しても注入後のSpO_2が75%未満な場合には、SpO_2が75%以上なるまで洗浄液を追加注入して、さらにVTに相当する洗浄液の注入と排液を繰り返す。

c)volume controlled lavaged法は、高度な低酸素血症を防止することが可能であるが洗浄効率が悪く洗浄時間が長くなり、また体内に吸収される洗浄液量が多いために循環血漿流量が増加して心不全を誘発する可能性がある。そのため、肺洗浄中、適時に採血して血漿浸透圧やNaを測定して、循環血漿流量が増加に注意する。

d)著しく回収率が低下した場合には、hydropneumothoraxまたは非洗浄肺へのリークを考慮する必要がある。そのため、注入した洗浄液量と排液量を記録して、洗浄肺に残存する洗浄液量を把握しておかなければならない。

⑩洗浄液の再注入と排液

2回目の洗浄液の注入時には肺胞内に存在したO_2が全て吸収されると考えて、洗浄液を約200ー300ml/minの注入速度で注入する。また、注入する洗浄液量は、生理食塩水を1側肺に満たすと350ml/hrの速度で肺から吸収[7]されるため、注入する生理食塩水を適時増量（洗浄時間1時間当たり約300ml）する。洗浄は排液が清明になるまで繰り返す。

⑪洗浄後の処置

洗浄液を十分に吸引した後、両側肺を100%O_2換気してから標準挿管チューブ交換する。

5)ECMOの適応基準と設定

Claypoolら[8]は、ECMOの適応基準は両側肺100%$_2$換気時のPaO_2が100Torr以下と報告しているが、実際の臨床においては安全性を考慮するPaO_2が200Torr以下とすべきである。ダグラスバッグを所有して施設では、肺洗浄前にダグラスバッグを用いて100% O_2で15分間換気後のPaO_2を測定し、その値によりECMOの適応を判断すべきである。肺洗浄前に100% O_2換気時のPaO_2を測定できず、ECMOの使用の有無の判断が困難である場合には、肺洗浄前にECMO導入用の血管確保をしておく。肺胞蛋白症では、venous-venous bypassによるECMOでも十分な酸素化が得られるため、ECMOの使用する可能性がある症例では、肺洗浄前に内頸静脈と大腿静脈で血管確保しておく。ECMOの設定は、SO_2測定可能なSwan-Ganzカテーテルにより混合静脈血酸素飽和度測定して、SO_2が75%（健常者の値）になるように設定する。

6)麻酔科から観た片側全肺洗浄の留意点

肺胞蛋白症患者は、片側全肺洗浄おける全身麻酔術前より高度の呼吸機能低下と低酸素血症が認められるハイリスクな患者である。そのため、全身麻酔導入時及び肺洗浄開始前に、十分な酸素化を行う必要がある。分離肺換気用チューブの位置を常に確認し、mal-positioningから洗浄液が換気側の肺に流れ込まないよう注意する。Degassing法を施行する際は、脱窒素後に洗浄肺へのチューブをクランプして吸収性無気肺を起こしたとき、及び洗浄液排液時に非換気側（洗浄側）に血流が分布して低酸素血症となる。これらはしばしば高度になり、シャント率が48%にのぼることもある[9]

ため、十分な観察が必要である。Degassingを施行しない場合は、一般的に前者と比較してdesaturationの度合いは軽度と報告されているが、やはり排液時には注意が必要である。洗浄液を加えて洗浄側の肺血管抵抗を上げることでシャント量が減少し、低酸素が通常改善するが、高度な低酸素が改善しない場合はECMOなど人工肺の導入を考慮する(前章参照)。洗浄時には急速な循環動態、酸素化動態の変化が起きるため、動脈血圧、動脈血酸素飽和度の連続モニターは必須である。また必要に応じて、肺動脈カテーテルの挿入と混合静脈血酸素飽和度の持続モニタリングも考慮する。

過去の報告においては、吸入麻酔薬と静脈麻酔薬が使用されている。低酸素性肺血管収縮(hypoxic pulmonary vasocontriction)を抑制しない静脈麻酔薬の使用が安全であるとの報告[9)]がなされているが、両者の優劣を比較した報告はなされていない。

タッピングに際しては体外心臓マッサージ用ポンプ(CardioPump™)がより効率的な洗浄に有効であったとの報告がある[10)]。洗浄終了後は通常シングルルーメンの気管内チューブに入れ替える。呼吸状態、循環動態、意識レベルが十分抜管に堪えることを確認して抜管する。抜管時期は洗浄後3時間ー翌日と施設により様々である[9-11)]。

引用文献

1) 松岡緑郎, 高木寛, 吉良枝朗, 肺胞蛋白症に対する気管支・肺洗浄療法−特に気管支鏡下反復肺洗浄の有用性についてー. 気管支 1983；5：385-392.

2) Ramires-R J. Pumonary Alveolar Proteinosis,Treatment by massive bronchopulmonary lavage. Arch Intern Med 1967 ; 119 :147-156.

3) Rogers RM and Tantum KR. A “New” Approach to oldproblems. Med Clin North Amer 1970 ; 53 : 755-771.

4) Rogers RM, Szindon JP, Shelburne J, et al.Hemodynamics response of the pulmonary circulationto bronchopulmonary lavage in man. New Engl J Med1972 ; 286 : 1230-1233.

5) 一和多俊男, 時田心吾, 相馬亮介, 他. 肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄の経験と洗浄手順を選択するためのアルゴリズムについて　日本呼吸会誌 2009 ; 47 :185-195.

6) Ioachimescu OC, Kavura MS. Pulmonary alveolar proteinosis. Chron Respir Dis 2006 ; 3 : 149-159.

7) Altose MD, Hicks RE, Edwards MW, Extracorporeal membrane oxygenation during bronchopulmonary lavage.Arch Surg 1976; 111:1148-1153.

8) Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM, Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). Chest 1984 ; 85 : 550-558.

9) 田中益司, 村千賀子, 寺井岳三, 鈴木直道. プロポフォール麻酔下に肺洗浄を施行した肺胞蛋白症の1症例　麻酔 1999; 48: 1003-1008.

10) 西川昌志, 猪股伸一, 小原由記, 綾　大介, 豊岡秀訓. 体外心臓マッサージ用ポンプ(CardioPump™)を使用した肺胞蛋白症患者の肺洗浄　日臨麻会誌. 2004; 24: 270-273.

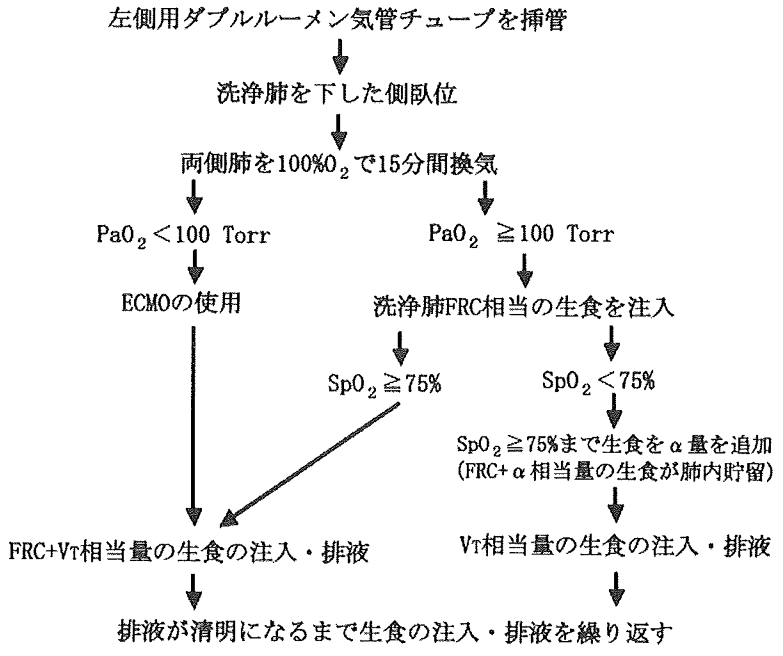
11) Hao Q, Schonlau E, Subramanian J, Herron E, Zavisca F, Cork R. Anesthesia for whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. The Int J of Thoracic and Cardiovasc Surg. ISSN: 1524-0274.
http://www.ispub.com/journal/the internet journal of thoracic and cardiovascular surgery/
volume 4 number 2 1/article/anesthesia for whole lung lavage in pulmonary alveolar
proteinosis 2.html

（一和多俊男, 内田寛治）

表１　気管支鏡下区域肺洗浄と全身麻酔下片側全肺洗浄法の比較

	気管支鏡下区域肺洗浄	全身麻酔下片側全肺洗浄法
治療効果	同等	同等～高い
治療効率	低い	高い
簡便性	高い	低い
洗浄回数	多い	少ない
安全性	高い	低い
高度低酸素血症	少ない	多い
患者の苦痛	大きい	少ない
有害事象	肺炎	肺炎・心不全・水胸

図１　肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄手順を選択するための基本的なアルゴリズム



【自己免疫性肺胞蛋白症の治療：呼吸管理（酸素療法）】

【長期酸素療法】

重症度に応じた肺胞蛋白症の治療

重症度	1	2	3	4	5
症状	無	有	不問		
PaO_2* (Torr)	$PaO_2 \geqq 70$		70 ＞ $PaO_2 \geqq 60$	60 ＞ $PaO_2 \geqq 50$	50 ＞ PaO_2
治療方針	経過観察		去痰剤 対症療法	区域洗浄、全肺洗浄あるいは試験的治療	
				長期酸素療法	

* PaO_2： 室内気吸入下、安静臥位。
** 経過観察：重症度、症状、肺機能、画像検査、血清マーカー等
続発性肺胞蛋白症では原疾患の治療で肺胞蛋白症が改善する事がある。

肺胞蛋白症の重症度に応じた酸素療法のめやすを示す。

無症状（重症度 1）や症状があっても軽度の者（重症度 2）は、ただちに治療をおこなう必要はなく、経過観察をおこなうことがすすめられる。一定期間の経過観察後に再度評価して治療方針を再決定する[1]。

症状があり、70 torr＞PaO_2≧60 torr の者（重症度 3）は、運動時の酸素吸入を考慮する。肺胞蛋白症の患者は運動耐容能が低下していることが報告されており[2]、安静時のみでなく、運動時の低酸素血症も考慮する。運動負荷試験によって処方された運動強度での PaO_2 が 60Torr 以下、あるいは SpO_2 が 90%以下になるときは酸素吸入下に運動を行う。運動中の酸素投与は、呼吸困難を軽減し、運動耐容能を改善する。SpO_2 が 90%以上を保つように酸素投与量を決定する[3]。

室内気にて低酸素血症がある者（60 torr＞PaO_2、重症度 4～5）は、長期酸素療法の適応となる。安静時のみでなく、睡眠時、運動時の低酸素血症も考慮して、SpO_2 が 90%以上を保つように酸素投与量を決定する[3]。

【肺胞洗浄療法時の呼吸管理】

重症者の肺洗浄時には高度な低酸素血症をきたし易い。そのため全身麻酔下での呼吸管理に工夫をおこなった報告がある。

[高頻度換気法]

全肺洗浄の際に high-frequency jet ventilation を用いた報告がある。high-frequency jet による振動が肺の洗浄効率を上げる可能性が考えられるが、効果についてはありという報告となしという両者の報告がある[4, 5]。

[体外式肺補助]

ECMO(Extracorporeal membrane oxygenation)などの体外式肺補助（ECLA：Extracorporeal lung assist）を用いて全肺洗浄をおこなった報告が散見される[6-11]。全肺洗浄時におきる高度な低酸素血症を回避

でき有効であり、1960年代から現在まで重症者の肺洗浄時に用いられている。venous-venous と veno-arterial の両者 によるブラッドアクセスの報告がある。venous-venous bypass による ECMO でも十分な酸素化が得られる。（肺胞蛋白症に対する治療：肺洗浄を参照）

[その他の補助療法]

ALI／ARDSで有効と考えられているうつ伏せの姿勢は､肺胞蛋白症患者のガス交換を改善せず、利点はないという報告がある[12]。

全肺洗浄時におきる高度な低酸素血症を回避するため、体外式肺補助以外にもいくつかの試みが報告されている。1980年代後半から1990年前半では高圧酸素下で全肺洗浄を施行し、酸素分圧を上昇できたという報告がある[13-15]。また洗浄時に洗浄側の肺動脈内にカテーテルを挿入してバルーンを膨らませ、洗浄側の肺血流量を低下させて動脈血酸素分圧を上昇させたという報告もある[16､17]。さらにNO吸入が有効であるという報告もある[16､18]。

【文献】

1) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(2):215-35.
2) Bautin N, Fournier C, Marie E, et al. Exercise performance of patients with alveolar proteinosis. Rev Mal Respir. 2005;22(6 Pt 1):943-50.
3) 日本呼吸器学会, 日本呼吸管理学会編集　酸素治療ガイドライン
4) 中村俊信, 小笠原智彦, 新城恵子, 他　High-frequency jet ventilation を用いた全肺洗浄が有効であった肺胞蛋白症の1例　日呼吸会誌 2001;39(7):514-518
5) 田中益司, 寺井岳三, 鈴木直道 肺胞蛋白症に対する肺洗浄施行中, superimposed HFJV が肺酸素化能を悪化させた1症例 麻酔 2001;50(7):779-782
6) R.K. Larson and R. Gordinier, Pulmonary alveolar proteinosis: report of six cases, review of the literature and formulation of a new theory [review of 79 cases]. Ann Intern Med 1965;62: 292−312.
7) M.D. Altose, R.E. Hicks and M.W. Edwards, Extracorporeal membrane oxygenation during bronchopulmonary lavage. Arch Surg 1976;111: 1148−1153.
8) W.M. Zapol, R. Wilson, C. Hales, D, et al. Veno−venous bypass with a membrane lung to support bilateral lung lavage. J Am Med Assoc 1984; 251(24): 3269−3271.
9) Cooper, JD, Duffin, J, Glynn, MFX, et al. Combination of membrane oxygenator support and pulmonary lavage for acute respiratory failure. J Thorac Cardiovasc Surg 1976;71, 304-308
10) 田辺貞雄, 佐野英基, 横田洋, 他. ECMO の臨床応用：気管支肺洗浄による肺胞蛋白症の1 治験例. 人工臓器 1992；21：731-736.
11) 一和多俊男, 時田心悟, 相馬亮介, 他　肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄の経験と洗浄手順を選択するためのアルゴリズムについて　日呼吸会誌 2009;47（3）:185-190
12) Lin FC, Chen YC, Chang HI, et al. Effect of body position on gas exchange in patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: no benefit of prone positioning. Chest 2005;127(3):1058-64.
13) Jansen HM, Zuurmond WW, Roos CM, et al. Whole-lung lavage under hyperbaric oxygen conditions for alveolar proteinosis with respiratory failure. Chest. 1987;91(6):829-32.
14) Biervliet JD, Peper JA, Roos CM, et al. Whole lung lavage under hyperbaric conditions: 1. The monitoring. Adv Exp Med Biol. 1992;317:115-20
15) van der Kleij AJ, Peper JA, Biervliet JD, et al. Whole lung lavage under hyperbaric conditions: 2. Monitoring tissue oxygenation. Adv Exp Med Biol. 1992;317:121-4

16) Nadeau MJ, Côté D, Bussières JS. The combination of inhaled nitric oxide and pulmonary artery balloon inflation improves oxygenation during whole-lung lavage. Anesth Analg. 2004;99(3):676-9

17) 吉村安広, 山賀昌治, 松岡博史, 他　肺胞蛋白症に対する肺洗浄時の低酸素血症を軽減するための工夫　宮崎県医師会医学会誌 2001;25(2):133-136

18) Moutafis M, Dalibon N, Colchen A, et al. Improving oxygenation during bronchopulmonary lavage using nitric oxide inhalation and almitrine infusion. Anesth Analg. 1999;89(2):302-4.

（笠原靖紀、巽浩一）

【自己免疫性肺胞蛋白症の治療：一般薬物療法】

自己免疫性 PAP に有効性が証明されている一般薬物療法はない。古くは、ヨードカリウム、ストレプトキナーゼ、トリプシン吸入などが試みられていたが、有効とされているものはない。自己免疫性 PAP については、抗 GM-CSF 抗体の存在が示されており、GM-CSF 療法（吸入、皮下注射）によりその抗体が病態に重要な役割を果たしていることがわかっている。そのため、抗体の抑制という観点からステロイドの有効性も考えられるが、歴史的にも無効であるのは明らかであり、その使用は奨められない。また、他の免疫抑制薬の有効性に関する報告も皆無である。症例報告レベルではあるが、アンブロキソールの有効性に関する報告が多い。単独投与による有効例[1)][2)][3)][4)][5)]のほか、全肺洗浄後の再発がアンブロキソール投与により抑制された症例の報告もある[6)]。アンブロキソールは肺サーファクタントの分泌促進、気道粘液の分泌促進と線毛運動の亢進作用により去痰効果を発揮するとさている[7)]。小栗栖らの報告では、投与 3 日後から白色混濁した喀痰が多量に排泄され、呼吸困難も次第に消失した症例が示されている[5)]。投与 1 年後の CT 検査でも両肺野のびまん性スリガラス影が劇的に改善した。しかし、吸入暴露歴があり、続発性 PAP の可能性は否定できない症例である。一方、その他の去痰薬が有用であるとの報告はない。最近、COPD における有用性が示されたカルボシステイン、間質性肺炎への有効性が示されたアセチルシステインといったシステイン系薬は、喀痰の粘度を低下させることが主たる作用機序と考えられ、その他には線毛細胞の修復作用が報告されている。アンブロキソールの作用機序とこれらの薬剤の作用機序の違いから、アンブロキソールによる肺サーファクタント分泌促進、気道粘液分泌促進が PAP に対して効果を示していると考えられる。アンブロキソールは副作用の少ない薬であり、試みられても良い治療薬と考えられる。

文献

1） Diaz JP, Manresa Presas F, Benasco C et al: Response to surfactant activator (ambroxol) in alveolar proteinosis. Lancet 1984;i:1023.

2） 内藤雅裕: Ambroxol の経口投与により改善をみた肺胞蛋白症の 1 症例. 日胸疾会誌 1985;23:912-915.

3） 堀口高彦, 花園公彦, 竹内徳之他: Ambroxol の経口投与により著明な改善が認められた肺胞蛋白症の 1 症例. 日胸 1992;51:1042-1046.

4） Hashizume T: Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. Intern Med 2002;41:1175-1178.

5） 小栗栖和郎: Ambroxol 経口投与により著明改善した肺胞蛋白症の 1 例.Phrama Medica 1998;16:93-97.

6） 橋本桂司: 十年にわたり経過を観察し, 4 回の全肺洗浄で再発を来たしたが, ambroxol の投与により症状が改善し安定した肺胞蛋白症の一例. 京一病紀 1992;12:76-78.

7） 長岡滋, 山中栄一: 気道粘液溶解剤 NA872 の去痰効果に対する検討. 臨床と研究 1977;54:2411-2414.

（南須原康行）

【自己免疫性肺胞蛋白症の試験的新治療】

[はじめに]

本症の病態の解明に伴い、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に対する自己抗体を標的とした新規治療の開発が進められている。ここでは、GM-CSF の投与と、血漿交換および CD20 抗体製剤を中心に、現在までの成績と展望について触れる。

[GM-CSF の皮下注射での治療]

リコンビナントヒト GM-CSF 製剤は、わが国では未承認であるが、欧米では 1990 年代より医薬品として承認販売され、癌化学療法後の骨髄抑制、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血などに対して、1-10 μg/kg/日の用量で皮下注射で用いられている。GM-CSF ノックアウトマウスの報告が出た 2 年後の 1996 年に、オーストラリアで 49 歳男性の肺胞蛋白症患者に対して GM-CSF の皮下注射による治療が試みられ、6 μg/kg/day の用量を皮下注投与すると、治療の開始、中断、再開にそって、AaDO2 と運動耐用能が改善、増悪、改善したと報告された [1]。さらに、2 グループの国際臨床試験で、計 14 例の肺胞蛋白症患者が皮下注（5－20 μg/kg/day）投与を 3 か月以上受け、奏功（PaO2 10 torr 以上の改善）率は 43%であった [2-4]。また中等症の 25 例の第Ⅱ相試験では皮下注（5-18 μg/kg/day）投与 6-12 か月の治療で 48%の奏功率がみられた [5]。以上の結果から GM-CSF 皮下注射は 40－50%程度の奏功率で、その効果は用量と治療期間によることが示唆されている。

[GM-CSF の吸入治療]

GM-CSF の吸入に関しては、悪性腫瘍に対する免疫能の賦活化を期待して、1999 年にメイヨークリニックのグループにより転移性肺腫瘍患者 7 例に対して GM-CSF の吸入治療が試みられたのが最初の報告である[6]。この際に副作用がみられなかったことから、同じ研究グループが、肺胞蛋白症の 40 歳女性患者に GM-CSF 吸入を試みて、肺機能が改善したことを 2000 年に報告した[7]。同様の方法で、本邦でも GM-CSF 自己抗体の存在が確認された本症 3 例に対して治療をこころみ、全例で、AaDO2 の 10 torr 以上の改善をみた[8]。

引き続いて、125－500 μg/日での吸入治療が試みられている。最近の本邦での 35 例の第Ⅱ相試験では 250 μg/日吸入 8 日間＋休薬 6 日間の 6 サイクルによる導入治療に引き続いて 125 μg/日吸入 4 日間＋休薬 10 日間の 6 サイクルによる維持療法を行い、24 例で $AaDO_2$ の 10 torr 以上の改善をみた。GM-CSF 皮下注射では 85%に注射部位の副反応などが見られたのに対して、GM-CSF 吸入では治療に関連した副作用はみられなかった。前述のメイヨークリニックのグループがこれまでに GM-CSF 吸入で治療した軽症～中等症の肺胞蛋白症患者 12 例について行ったレトロスペクテイヴな検討の報告でも、本邦での用量の 2 倍の 500 μg/日吸入 7 日間＋休薬 7 日間の 12 サイクルによる治療で、92%の奏効率を示し、$AaDO_2$ は 18。4 torr 改善し、治療に関連した副作用もみられなかったが、11 例の奏効例のうち、5 例が 1 年以内に追加治療を要した[9]。

GM-CSF 吸入は、皮下注射に比べて、使用総量が少なく、奏効率が高い可能性がある。吸入方法や、機器、用量、治療期間なども含めて、適切な対照を置いたランダム化試験での検討が必要である。

[その他の治療]

GM-CSF に対する自己抗体の除去あるいは低減化を目的に、血漿交換や CD20 抗体投与による B リンパ球抑制治療が試みられている。Kavuru らが、GM-CSF 皮下注射で改善のみられなかった 41 歳患者に 2 ヶ月にわたって 10 回の血漿交換を試み、抗 GM-CSF 抗体価の低下および、低酸素血症と画像所見の改善を報告している[10]。一方、Luisetti らは、血漿交換による抗 GM-CSF 抗体低下にも

かかわらず病勢の改善なく全肺洗浄を要した例を報告している[11]。Borieらは合併症を恐れて全肺洗浄を拒否した41歳患者に対して、リツキシマブ投与（day1とday15に1000mg静注）による治療を試み、Bリンパ球の減少（9ヶ月持続）とともに3ヶ月後に血清のGM-CSF中和能が低下し、6カ月後には$AaDO_2$が改善し、9カ月後にはCT所見の改善をみたことを報告している[12]。現在この治療の臨床試験（NCT00552461）が米国で進行中である。そのほかambroxolの投与[13、14]や肺移植[15]が試みられているが、効果・安全性についてさらに検討の必要がある。

［おわりに］

稀少疾患の本症については、1施設での研究では限界があり、多施設共同あるいは国際共同での臨床研究が必要である。数年まえより米国NIHではじめられた稀少疾患臨床研究ネットワーのひとつとして稀少肺疾患コンソーシアムが形成され、本邦の研究グループも参加している。こうしたネットワークを利用した臨床研究によるエビデンスレベルの高い知見が期待される。

［文献］

1. Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, et al. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. N Engl J Med. 1996;335:1924-5.
2. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:215-35.
3. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:524-31.
4. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, et al. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161（4 Pt 1）:1143-8.
5. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. Chest. 2006;130:227-37.
6. Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA, Clawson ML, Wylam M, Arndt CA, Smithson WA, Burch P, Gornet M, Rahman E. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor: a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases. Clin Cancer Res. 1999;5:2316-23.
7. Wylam ME, Ten RM, Katzmann JA, Clawson M, Prakash UBS, Anderson PM. Aerosolized GM-CSF improves pulmonary function in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:A889.
8. Tazawa R, Hamano E, Arai T, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:1142-49.
9. Wylam ME, Ten R, Prakash UB, et al. Aerosol granulocyte--macrophage colony stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2006;27:585-93.
10. Kavuru MS, Bonfield TL, Thomassen MJ. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:1036.
11. Luisetti M, Rodi G, Perotti C, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2009;33:1220-2.
12. Borie R, Debray MP, Laine C, Aubier M, Crestani B. Rituximab therapy in autoimmune

pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2009;33:1503-6.
13. Diaz JP, Manresa Presas F, Benasco C, Guardiola J, Munoz L, Clariana A. Response to surfactant activator (ambroxol) in alveolar proteinosis. Lancet.1984;1(8384):1023.
14. Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. Intern Med. 2002;41:1175-8.
15. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. Chest. 1997;111:1457-8.

（田澤立之）

【自己免疫性肺胞蛋白症の合併症とその対策】

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）の合併症を Inoue ら[1]は Table1 のようにまとめた。因果関係の明らかな、APAP の最も重要な合併症は感染症である。

合併する感染症の病原体としては、ノカルジア、抗酸菌、アスペルギルス、クリプトコッカスなど日和見感染を生ずる病原体を主体として多岐にわたり、感染症は APAP の 13%に合併し、APAP による死亡原因の 18%が日和見感染によると報告されている[2]。APAP においては肺胞マクロファージの機能低下から感染症が発生すると考えられていたが、APAP 患者において好中球機能も同様に低下することが報告され[3]、両者が全身性の免疫能低下につながると考えられる。本邦においての Inoue らの検討では、223 例の APAP のうち、アスペルギルス症 4 例、非結核性抗酸菌症 3 例、結核 2 例、肺炎 1 例、C 型肝炎 1 例、体部白癬 1 例を認めた[1]。過去に特発性肺胞蛋白症とされた症例の大部分が APAP である[1]ことから、特発性肺胞蛋白症の症例についての検討も含めて以下に詳細を記載する。

1．感染症

1）ノカルジア

Pascual ら[4]は、約 500 例の APAP の報告例中、23 例のノカルジア感染の報告があることを示した。平均年齢 40.8 歳、男女比は 2.8 : 1、APAP と同時発症は 7 例であった。一般には、APAP の症状が潜在性に進行し、その後、発熱、悪寒などとともにノカルジア症が発症する。19 例は肺病変を認め、うち 6 例は全身性病変（皮膚、脳、腎臓、肘）を認めた。脳病変は 6 例に認められ、うち 4 例は初発部位であった。この報告に比較して本邦ではノカルジア感染は少ない印象であるが、杉本ら[5]が報告している。

2）抗酸菌感染症

1984 年ー1992 年に全肺洗浄を行った 19 例の APAP 症例中 8 例から MAC が検出されたとの報告がある[6]。しかし、このうち 5 例に関しては、コロニー数も少なく、明らかな感染症とは言えないと考えられた。結核と APAP の合併に関しては、結核治療後に APAP の病状が改善した例[7]や結核治療開始後 5 ヶ月で病状が改善せず、全肺洗浄を行った例が報告されている[8]。

3）アスペルギルス症

アスペルギルス症と APAP の合併に関しては、2 例の経過が詳細に報告されている。小林ら[9]は、アスペルギルス症の加療後に APAP の病状が改善した例を報告した。一方、APAP に対する全肺洗浄後にアスペルギルス症が明らかとなり、アスペルギルス症に対する手術後に死亡した症例[10]が報告されている。

2．間質性肺炎・肺線維症

APAP 症例に肺の線維化病変が出現する例が報告されてきた[11]。井上ら[1]は、212 例の APAP のうち 3 例（1.4%）に間質性肺炎が合併することを報告した。これらの例が、APAP の病態に関連して間質性肺炎、肺線維症が生じたものか、別個の病態であるのか、また、全肺洗浄などの修飾によって発生したものであるのか、今後、多数例の検討が必要と考えられる。さらに、その治療に関しても今後の症例の蓄積が必要であろう。

Table 1. APAPの合併症

	総数 (n=212)	男性 (n=143)	女性 (n=69)
高血圧	18 (8.5)	11 (7.7)	7 (10.1)
感染症*	12 (5.7)	7 (4.9)	5 (7.2)
高脂血症	9 (4.2)	6 (4.2)	3 (4.3)
糖尿病	8 (3.8)	6 (4.2)	2 (2.9)
消化器疾患‡	7 (3.3)	5 (3.5)	2 (2.9)
肝臓疾患§	7 (3.3)	6 (4.2)	1 (1.5)
気管支喘息	5 (2.4)	1 (0.1)	4 (5.8)
気流制限‖	5 (2.4)	2 (1.4)	3 (2.1)
アレルギー性鼻炎	3 (1.4)	3 (2.1)	4 (5.8)
癌¶	4 (1.9)	4 (2.8)	0 (0)
自己免疫疾患**	3 (1.4)	1 (0.1)	2 (2.9)
間質性肺疾患††	3 (1.4)	3 (2.1)	0 (0)
脳梗塞	3 (1.4)	3 (2.1)	0 (0)
分裂病	3 (1.4)	2 (1.5)	1 (1.5)
その他の疾患‡‡	(<1)	(<1)	(<1)

*: 肺アスペルギルス症 4例, 非結核性抗酸菌症 3例, 結核 2例, 肺炎 1例, C型肝炎, 体部白癬

‡: 口腔内潰瘍 1例, 食道炎 1例, 胃炎 1例, 胃潰瘍 1例, 十二指腸潰瘍 1例, 潰瘍性大腸炎 1例

§: 肝硬変 3例, 脂肪肝 3例, 肝機能障害 1例

‖: 1秒率<0.7と定義する

¶: 肺癌 1例, 大腸癌 1例, 前立腺癌 1例, 甲状腺癌 1例

**: リウマチ性多発性筋痛症 1例, 溶血性貧血 1例, ウェゲナー肉芽腫 1例

††: 肺線維症 2例, 間質性肺炎 1例

‡‡: 心不全 2例, アルツハイマー病 1例, 単クローン性高ガンマグロブリン血症 1例, 甲状腺機能低下症 1例, 血管炎1例, 膜性腎症, パーキンソン病

（文献[1]から引用改変）

参考文献

1) Inoue Y, Trapnel B, 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.

2) Seymour JF, Presneill JJ. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 215-235.

3) Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in oulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2007; 356: 567-579.

4) Pascual J, Gomez Aguinaga MA, Vidal R, et al. Alveolar proteinosis and nocardiosis: a patient treated by bronchopulmonary lavage. Postgraduate Medical J 1989; 65: 674-677.

5) 杉本親寿, 小林英夫, 叶宗一郎ら, 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得た肺胞蛋白症. 日呼吸会誌 44; 10: 738-741.

6) Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. Medicine (Baltimore) 1994; 73: 103-109.

7) 大成洋二郎, 山岡直樹, 谷脇雅也ら, 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 41; 392-396.

8) Lathan SR, Williams JD, MacLean RL, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment of a case complicated tuberculosis. Chest 1971; 59: 452-454.

9) 小林隆夫, 海老名雅仁, 大島美和子ほか. 肺アスペルギルス症に併発した肺胞蛋白症の 1 例. 日内会誌 1999；88：135-137.

10) 松久隆之, 森　俊之, 浦田淳夫他. アスペルギローマの合併により悪化した肺胞蛋白症の 1 例. 気管支学 2005；27：372-377.

11) Hdson AR, Halprin GM, Miller JA, et al. Pulmonary interstitial fibrosis following alveolar proteinosis. Chest 65: 700-702, 1974.

（新井　徹）

【自己免疫性肺胞蛋白症の予後】

過去に特発性肺胞蛋白症とされた症例の大部分に抗GM-CSF抗体を有する自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）であることが明らかとなっている[6]ため、抗GM-CSF抗体を検討していない報告も含めて、APAPの予後として記載することとする。

1．長期予後

Seymourらはautopsyで診断された症例を含めた343例の生存率の検討を行ったが、2年生存：78.9±8.2%、5年生存：74.7±8.1%、10年生存68.3±8.6%であった[1]。また、死亡例は69例であったが、65例はAPAPが死因で、うち47例はAPAPに伴う呼吸不全、12例はコンロール不良の感染症、1例は肺洗浄中に発生した心停止であった。残りの5例は膀胱癌、消化管悪性腫瘍、急性心筋梗塞、膵炎、胃小腸からの出血が死因で、APAPとは無関係の疾患であった。PAP特異的な生存について検討すると、5年生存率は88±4%、APAPを原因とする5年以内の死亡の80%以上は観察開始から1年以内に発生した。

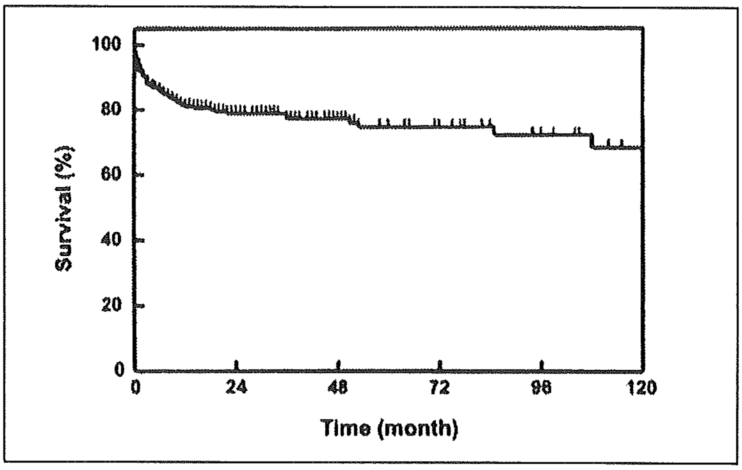


図1. 全APAP343例の生存曲線
（文献[1]より改変引用）

2．自然軽快

APAPにおける自然軽快の概念はRosenら[2]により提唱された。かれらの26例の検討では、50%が自然軽快を示した。Karimanら[3]は、診断から1-3年で生ずるAPAPの病態の改善を自然軽快と定義し、23例中24%に発生すると報告した。観察期間は不明であるが、Prakashら[4]は29%の症例で自然軽快を認めたと報告した。Seymourは[1]過去の報告をまとめ、303例中24例（7.9%）に自然軽快が発生したと報告した。また、抗GM-CSF抗体を確認したAPAPの症例については、Inoueら[6]が有症状症例の105例中32例（30.4%）、無症状症例39例中11例（28.2%）が全肺洗浄を行うことなく、自然緩解を示すことを報告した。

3．全肺洗浄後の予後

現時点で標準療法とされる全肺洗浄が予後に及ぼす意義に関してはSeymourら[1]が検討を行った。診断から初回の全肺洗浄までの期間は中央値2ヶ月で、全肺洗浄を行った症例のうち79%の症例が診断から1年以内に全肺洗浄を受けた。また、全肺洗浄が有効であった55例では再燃までの期間の中

央値は 15 ヶ月で、3 年以上再燃がないのは 20%未満であった。これに対して、Beccaria ら[5)] は 21 例の APAP の全肺洗浄の治療成績として初回全肺洗浄から 7 年後の再燃率は 30%以下と、良好な成績を報告している。

参考文献

1) Seymour JF, Presneill JJ. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 215-235.
2) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 1958; 258: 1123-1143.
3) Kariman K, Kylstra JA., Spock A. Pulmonary alveolar proteinosis: prospecrive clinical experience in 23 patients fpor 15 years. Lung 1984; 162: 223-231.
4) Prakash UBS, Barham SS, Carpenter HA, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: experience with 34 cases and a review. Mayo Clin Proc 1987; 62: 499-519.
5) Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J 2004; 23: 526-531.
6) Inoue Y, Trapnel B, 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.

（新井　徹）

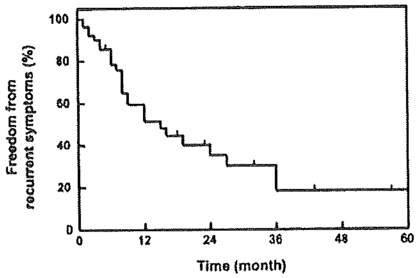


図2. 全肺洗浄が有効であったPAP55例における再燃までの期間（文献[1)]より改変引用）

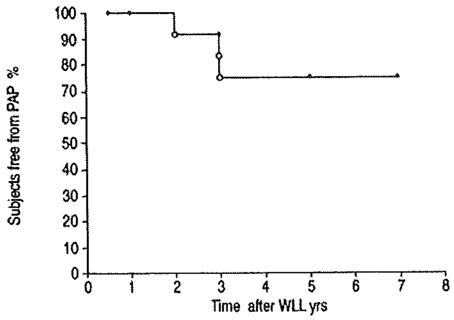


図3. 全肺洗浄を行ったPAP21例における再燃までの期間（文献[5)]より改変引用）

【自己免疫性肺胞蛋白症の症例】

［症例１　全肺洗浄により改善した一例］

症例：50 歳男性
主訴：労作時呼吸困難
既往歴：44 歳から高血圧
家族歴：特記事項なし
生活歴：喫煙 20 本×31 年、18 歳から 32 年間印刷所に勤務している（職場では水性インクを使用）。ペット飼育　室外で犬、室内で猫飼育、3 年前からハムスター、14 年前から屋外でインコ、ジュウシマツ飼育。
現病歴：2003 年 2 月頃から咳を自覚、3 月に近医受診したところ、両側に胸部異常陰影を指摘され、まず抗菌薬が投与された。しかし改善せず、間質性肺炎が疑われ、労作時の低酸素血症も伴っていたため、4 月よりステロイド投与が開始された。気管支鏡が試みられたが、強い咳嗽のため検体が得られなかった。ステロイドを継続したが治療抵抗性であり、8 月に再度行われた気管支鏡（BAL）にて肺胞蛋白症の診断に至り、同年 9 月治療目的で紹介入院となった。
入院時現症：165cm、66.3kg、意識清明、36.8℃、108/62mmHg、脈拍 78/min。貧血黄疸なし、表在リンパ節触知せず、胸部聴診上心音正常、呼吸音正常、腹部異常なし、浮腫なし、バチ指なし、神経学的所見異常なし
検査所見（表 1）：白血球と肝機能が軽度上昇、LDH 419IU/ml、血清検査では KL-6 23、200U/ml、SP-D 504ng/ml、SP-A 280ng/ml、CEA 33.5ng/ml、CYFRA 55.4ng/ml とそれぞれ上昇していた。入院後抗 GM-CSF 抗体を測定したところ 161.13 μ g/ml と高値を示し、自己免疫性肺胞蛋白症と診断した。血液ガスでは PaO_2 52.5Torr と低酸素血症を認めた。肺機能検査では拡散能低下が認められた。
画像所見：胸部レントゲン(図 1)では両側下肺野優位にすりガラス状陰影を認めた。胸 CT(図 2)では斑状、地図状に分布するすりガラス状陰影及び胞隔肥厚からなる crazy-paving appearance を呈していた。
入院後経過：本例は、安静時にも $PaO_2$60Torr 以下の低酸素血症が認められた。井上らの考案した「自己免疫性肺胞蛋白症の重症度別治療指針」（前述）に基づくと重症度 4 となり、全肺洗浄の適応と判断した。2003 年 10 月全身麻酔下でまず左肺洗浄、11 月に右肺洗浄を施行した。洗浄液は生理食塩水に N-アセチルシステインを添加したものを用い、左肺は総注入量 21、300ml のうち 20、710ml、右肺は 25、350ml のうち 22、650ml をそれぞれ回収できた。全肺洗浄実施後は、自覚症状、検査所見、画像所見とも著明に改善した（図 3）。しかし、最初の洗浄から約 1 年後には画像所見と血清マーカーが増悪し始めた。そこで 2006 年、肺胞蛋白症の進行に対して GM-CSF 吸入療法を検討したが、結局治療導入しないまま自然軽快した。その後外来で経過観察しているが病状は安定している。

考察：1960 年代に、Ramirez-R が発表して以来、全身麻酔下の片側全肺洗浄は、重症肺胞蛋白症の標準治療法とされてきた[1)]。現在もほとんどの施設で、Ramirez-R の方法に準じて治療が行われており、肺胞内の貯留物質を物理的に洗い出すという手技は、40 年以上前から変わっていない。全肺洗浄の適応は、肺胞蛋白症の診断が組織学的に得られており、①安静時または体動時に重篤な呼吸困難、低酸素血症を認める、②PaO_2<65Torr、③$AaDO_2$≧40Torr、④シャント率＞10-12％のいずれかを満たす症例とされている[2)]。本例は、診断時にすでに呼吸不全を伴っており、全身麻酔下片側全肺洗浄を行った。実施後の経過は良好で、自他覚所見、画像、各種パラメーターとも著明に改善した。Seymour らは、いわゆる’responders’では全肺洗浄後、PaO_2 が+20mmHg、$AaDO_2$ が-33mmHg、$FEV_{1.0}$ が+210ml、VC が+520ml、DLco が+4.5ml/min。mmHg（いずれも中央値）と改善したと報告してい