

pulmonary disease: inspiratory and expiratory assessment. AJR 2009; 192:267-272.

2. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with or without concurrent emphysema. Thin-section CT findings. Radiology 2009; 251: 271-279.
3. 審良正則：アスベスト肺，IPF，NSIP 様とこれらの独立性について．日本胸部臨床 69：38-44，2010.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

肺胞蛋白症に対する肺洗浄（気管支鏡下区域肺洗浄と全身麻酔下片側全肺洗浄法）に関する研究

研究分担者 一和多俊男 東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科

研究要旨

文献的な検索と41回の全身麻酔下片側全肺洗浄の自験例の経験を基にして、安全で確実に施行できる全身麻酔下片側全肺洗浄法の手順を選択するためのアルゴリズムを作成した。今回、提示した全身麻酔下片側全肺洗浄法の手順を選択するためのアルゴリズムは、全ての肺胞蛋白症症例に適応されるものではない。肺ガス交換障害が存在する肺の線維化症例では著明な低酸素血症が出現する可能性があり、また心疾患患者では循環血漿流量の増加により心不全が出現する可能性がある。安全かつ確実に全身麻酔下片側全肺洗浄を施行するには、種々の合併症など有無を考慮して、個々の症例に適した全身麻酔下片側全肺洗浄法を選択すべきである。

A. 研究目的

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大きく大別され、両者の比較を表1に示す。本邦における報告を検索する限り、両者とも症例によって詳細な洗浄方法が異なっており、一定の方法は確立されていない。

本報告書は、主に全身麻酔下片側全肺洗浄法を安全にかつ確実に施行するために必要な適応基準・Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)使用基準・施行手順などを確立すること目的とする。一方、気管支鏡下区域肺洗浄については、施行手順などを簡略に記載した。

B. 研究方法

気管支鏡下区域肺洗浄は、本邦における症例報告に基づいて検討した。一方、全身麻酔下片側全肺洗浄法は、文献とともに獨協医科大学越谷病院において肺胞蛋白症8例に対して行った41回の肺洗浄をretrospectiveに検討した結果に基づいて解析した。

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

	BFS区域肺洗浄	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	頻回の洗浄	4.9±2.5回*
安全性	高い	低い
高度低酸素血症	出現する可能性小	出現する可能性大
患者の苦痛	大きい	少ない
有害事象	肺炎	肺炎・心不全・水胸

*獨協医科大学越谷病院呼吸器内科における自験例(1991年3月～2008年1月)での洗浄回数であり、片側肺洗浄を1回とする。

C. 研究結果

I、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で加療した肺胞蛋白症の症例報告を検索した限り、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なかった。気管支鏡下区域肺洗浄で加療した症例の肺洗浄前のPaO₂（大気下）は60Torr以上であり、肺洗浄中にSpO₂が高度に低下する症例では経鼻的に酸素吸入が

施行されていた。有害事象は、松岡ら¹⁾は 135 回中 22 回 (16.3%) の肺洗浄で 37~38℃ の発熱が出現したと報告しているが、発熱以外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。

各症例報告に記載されていた気管支鏡下区域肺洗浄の手順は、下記の通りであった。

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

II、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-R²⁾ 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 ECMO を併用した肺洗浄の報告も多くなされている。

1991 年 3 月~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

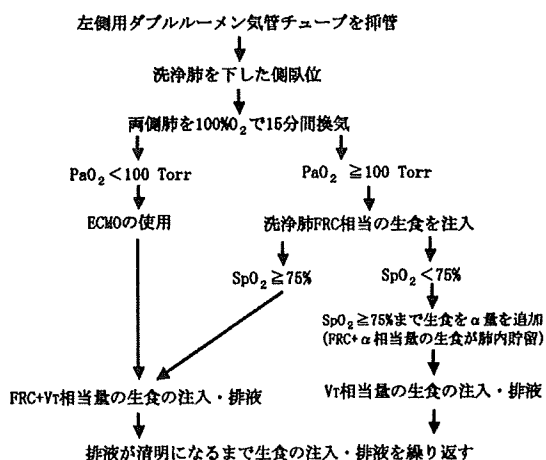


図 1 肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄手順を選択するための基本的なアルゴリズム

択すべきである。

II-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、

- ①日常生活が支障をきたす呼吸困難
- ②大気下の $\text{PaO}_2 < 60\text{Torr}$
- ③生理学的シャント率 $> 10\sim 12\%$

との基準を推奨している。

自験例 8 例の初回片側全肺洗浄前の大気下の動脈血液ガスは、 $\text{pH } 7.417 \pm 0.035 (7.382\sim 7.451)$ 、 $\text{PaO}_2 61.3 \pm 10.4 (46.0\sim 77.8)\text{Torr}$ 、 $\text{PaCO}_2 37.6 \pm 4.1 (31.1\sim 44.8)\text{Torr}$ であり、肺機能検査は、 $\%VC 88.2 \pm 17.4 (67.1\sim 120.9)\%$ 、 $\%FEV1 87.9 \pm 17.4 (54.7\sim 112.5)\%$ 、 $\%DLco 64.6 \pm 28.8 (31.4\sim 101.9)\%$ であった。実際の臨床においては、呼吸困難が軽度で日常生活が支障をきたさず、また $\text{PaO}_2 \geq 60\text{Torr}$ 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症例が存在すると考えられる。呼吸困難の程度や生理学的所見とともに、次の臨床所見が適応基準として重要であると考えられる。

- ①病態の進行
- ②非限局で広範な病変

③頻回に施行する気管支鏡下区域肺洗浄を患者が希望しない

II-2、各肺洗浄時の動脈血液ガス値の変動（自験例8例）

挿管時 100%O₂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、pH 7.398 ± 0.058(7.301～7.533)、PaO₂ 351.2 ± 116.5(4.7～564.1)Torr、PaCO₂ 42.7 ± 8.5 (28.2～61.3)Torrであった。各肺洗浄中に出現した最も高度な低酸素血症は、13回の肺洗浄で出現時の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 pH 7.378 ± 0.055(7.266～7.441)、PaO₂ 65.5 ± 15.0(49.6～89.0)Torr、PaCO₂ 44.5 ± 4.4(38.0～52.7)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 pH 7.411 ± 0.042(7.338～7.440)、PaO₂ 61.9 ± 16.2(41.3～84.8)Torr、PaCO₂ 44.3 ± 4.7(39.0～51.6)Torr であった。5回の片側全肺洗浄において出現時の状況と SpO₂ は確認できた。3回は第1回目の洗浄液排液後に出現し平均 SpO₂ 値は 80.7 ± 4.2 (76.0～84.0) %で、2回は第1回目の洗浄液注入後に出現し平均 SpO₂ 値は 80.0 ± 12.7(71.0～89.0)%であった

II-3、洗浄手順と留意点

文献と自験例に基づいた肺洗浄手順と注意点を示す。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洗浄液がリークする可能性が高く、多量のリークは肺洗浄中断する原因となる。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示す。

①挿管気管チューブ

左側用ダブルルーメンチューブ（マリックロット社 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% O₂ で換気する。

②動脈血液ガスと循環動態のモニタリング

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初回肺洗浄時の洗浄肺決定と体位

洗浄側肺を下にした側臥位にする。なお、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気管支鏡で挿管チューブの位置を確認

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り、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非洗浄肺からのエアリークがないことを確認

カフを膨らませて洗浄側の挿管チューブを 40～50cmH₂O で加圧し、非洗浄肺側の挿管チューブからのエアリークがないこと確認する。

⑥ECMO の使用の判断（使用基準は後述する）

両側肺を 100%O₂ で 15 分間換気する。両側肺を 15 分間 100%で換気して動脈血液ガス分析を行い、PaO₂ が 200Torr 未満の場合は ECMO を使用する。

⑦洗浄液の注入

洗浄側の肺に 37℃に加温した生食を注入する。

洗浄液の注入量は、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。右全肺洗浄時は機能的残気量(FRC)の 55%+1 回換気量(VT)、左全肺洗浄時は FRC の 45%+VT を注入する。しかし、肺胸郭に病変がない健常成人においては、一般に左右の肺の容積は左が全肺気量(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や胸郭形成術後などの症例では、この値は異なることを考慮しなければならない。なお、VT は 500ml と見積もる。

洗浄液の注入速度は、洗浄肺の肺胞内 O_2 と洗浄液が置き換わ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 が摂取されると仮定して、37℃に加温した生理食塩水を 100ml/min の速度で注入する。

洗浄液の注入時の注意点と留意点は下記の通りである。

a) 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-R²⁾ が報告した挿管チューブのから 30cm の高さから自然圧で注入) 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低下する。

b) 生食を注入するチューブと気管チューブとの接続に時間がかかると、Degassing と同様な状況となって前述したように気管チューブの位置のずれや、高度な低酸素血症が出現する可能性がある。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。

c) 洗浄液注入チューブと気管チューブ (クラン

ブ部分より末梢の接続部分) を洗浄液で満たして接続すると、エアポケットを生じずに洗浄液が肺胞まで注入される。

c) SpO_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。手術台の頭側を下げたり上げたりすることは、洗浄液が洗浄肺の全ての領域の肺胞に注入するために有効である。

⑨ 洗浄液の排液

排液時に高度な低酸素血症がする可能性があり、洗浄液の注入時の注意点と留意点は下記の通りである。

a) 排液すると SpO_2 が漸減するが、高度な低酸素血症 (目安; $SpO_2 > 80\%$) 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。しかし、注入した洗浄液は全てが排液されず、そ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、Rogers⁴⁾ 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く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 を測定する。

d) 著しく洗浄液の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、約 200～300ml/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。

II-4、ECMO の適応基準と設定

Claypool ら⁸⁾ は、ECMO の適応基準は両側肺 100% O_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。ECMO のセッティングには時間を要するため、ダグラスバッグを所有して施設では、肺洗浄の前日以前にダグラスバッグを用いて 100%酸素で 15 分間換気して血液ガスの PaO_2 を測定し、その値から ECMO の適応を判断すべきである。肺洗浄前に上記が施行できず 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 導入の血管確保をしておく。緊急時に ECMO など補助肺の適用が出来る体制で全肺洗浄を行えば、より安全性が向上する。

ECMO の方法と設定は、各施設で手慣れた方法を選択する。しかし、一般に肺胞蛋白症では、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。

II-5、片側全肺洗浄における全身麻酔

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は、全身麻酔導入時及び肺洗浄開始前の酸素化を十分行う必要がある。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に注意する。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 の度合いは軽度といわれているが、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)。洗浄工程は急速な循環動態、酸素化動態の変化が起きるので、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。

麻酔薬は過去の報告では吸入麻酔薬、静脈麻酔薬を使用したものがある。低酸素性肺血管収縮(hypoxic pulmonary vasoconstriction)を抑制しない静脈麻酔薬の使用が安全であるとの報告もある⁹⁾ が、どちらが決定的に優れているとの比較結果はこれまで報告が無い。

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～翌日と施

設により様々である⁹⁻¹¹⁾。

D. 考察

1991年4月、大気下のPaO₂が46.0Torrと高度な低酸素血症を呈する自己免疫性肺胞蛋白症症例に対して、v-v ECMOを使用して全身麻酔下片側全肺洗浄を施行した。その後、2008年1月までに、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例の合計肺胞蛋白症8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。文献的に検索に、この41回の全身麻酔下片側全肺洗浄に経験を基にして、安全で確実に施行できる全身麻酔下片側全肺洗浄法の手順を選択するためのアルゴリズム(図1)を作成した。

ECMOの使用の有無を決定する基準としては、Claypoolら⁸⁾は両側肺100% O₂換気時のPaO₂が100Torr以下と報告しているが、片側全肺洗浄における最低PaO₂が予測できれば、ECMO使用基準がより明確なると思われる。片側全肺洗浄におけるPaO₂は、一般にdegassing時に最も低下するため、degassingを行えば最低PaO₂が予測することが可能である。以前に片側全肺洗浄に肺洗浄肺を100%窒素で換気して、最低PaO₂の予測を試み、その有用性を報告した^{2),6)}。SvO₂が75%になるようにv-vECMOを設定したが、SvO₂を著しく高く設定すると安全性は高まるが、肺胞にair pocketを生じるために肺胞への洗浄液の注入が低下して洗浄効率が低下するのではないかと予測した。

Degassingは、シャント効果の増加による高度な低酸素血症と、吸収性無気肺によりチューブの位置がずれる可能性がある。Degassingせずに酸素摂取量以下の速度で洗浄液を注入すると、air pocketを発生せずに洗浄液を注入することが可能である³⁾。正確な洗浄肺の酸素摂取量は、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、安静時酸素摂取量を250ml/minと仮

定し、片側肺との点を考慮して約100ml/minの速度で注入した。

Degassingを行わない場合は、FRC相当の洗浄液を注入すると洗浄肺への血流量(シャント量)が増加し、PaO₂が最も低下する。洗浄液をさらに追加注入してFRC以上となると、シャント血流量が漸減して低酸素血症が軽減する。FRC相当の洗浄液注入時のSpO₂が75%以上であれば、VTに相当する洗浄液を追加注入して、可能限り全洗浄液を排液して、同量の洗浄液の注入と排液を繰り返す。FRC相当の洗浄液注入後のSpO₂が75%未満な場合には、SpO₂が75%以上なるまで洗浄液を追加(α ml)注入し、さらにVTに相当する洗浄液を追加注入してからVTに相当する洗浄液を排液し、FRC+ α mlの洗浄液を洗浄肺に残す。この方法は、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、洗浄時間が長くなる。また、洗浄液の過剰注入よりhydropneumothoraxが出現する可能性もあり、圧規定注入法に準じて30cmの高さから洗浄液を注入すべきである。

全肺洗浄は排液が清明になるまで繰り返すが、洗浄肺の残気量に相当する量の貯留、肺胞腔の脂質との置換や肺胞上皮から吸収などにより、注入した洗浄液は100%回収されない¹³⁾。回収率が著しく低下した場合には、非洗浄肺へのリークやhydropneumothoraxの発生を考慮しなければならない。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計算しながら注入量を決定しなければならない。また、注入した生理的食塩水は約350ml/hrの速度で洗浄肺から吸収¹⁴⁾されるため、吸収される生理学的食塩水量を考慮して注入量を適時増量する必要がある。

E. 結論

文献的な検索と41回の全身麻酔下片側全肺洗浄に経験を基にして、安全で確実に施行でき

る全身麻酔下片側全肺洗浄法の手順を選択するためのアルゴリズムを作成した。

自経例では明らかな肺の線維化は認めなかったが、肺の線維化をきたした症例では洗浄時により高度な低酸素血症が出現する可能性がある。今回、提示した全身麻酔下片側全肺洗浄法の手順を選択するため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く、肺の線維化や心疾患などの合併症など有無を考慮して、安全かつ確実に施行するには個々の症例に適した全身麻酔下片側全肺洗浄の手順を選択すべきである。

F. 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—。気管支 1983 ; 5 : 385-392.
- 2) Ramires-R J. Pulmonary Alveolar Proteinosis, Treatment by massive bronchopulmonary lavage. Arch Intern Med 1967 ; 119 :147-156.
- 3) Rogers RM and Tatum KR. A “New” Approach to old problems. Med Clin North Amer 1970 ; 53 : 755-771.
- 4) Rogers RM, Szindon JP, Shelburne J, et al. Hemodynamics response of the pulmonary circulation to bronchopulmonary lavage in man. New Engl J Med 1972 ; 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、中村千賀子、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
- 12) 一和多俊男、長尾光修、岩田祥吾、他. 窒素換気により片側全肺洗浄時も最低動脈血酸素分圧の予測を試みた肺胞蛋白症の 1 例. 日胸疾会誌 1994; 32 : 179-183.
- 13) Altose MD, Hicks RE, Edwards MW, Extracorporeal membrane oxygenation during bronchopulmonary lavage. Arch Surg 1976; 111:1148-1153.
- 14) Blenkarn GD, Lanning CF, Kylstra J, Anesthetic Management of Volume Controlled Unilateral Lung Lavage. Canada Anaesth Soc J 1975; 22: 154-163.

G. 健康危険情報

特記すべきことなし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

自己免疫性肺胞蛋白症のGM-CSF吸入療法のまとめと今後に関する研究

研究分担者 田澤 立之 新潟大学生命科学医療センター
ブルース・トラップネル、井上義一、新井徹、高田俊範、南須原康行、檜澤伸之、笠原靖紀、
巽浩一郎、放生雅章、石井晴之、横場正典、田中直彦、山口悦郎、江田良輔、土橋佳子、
森本浩之輔、審良正則、寺田正樹、大塚淳司、海老名雅仁、金子千夏、貫和敏博、
ジェフリー・クリッシャー、赤澤宏平、中田光 日本稀少肺疾患コンソーシアム

研究要旨

肺胞蛋白症（PAP）に対する GM-CSF 吸入治療は、当研究グループのパイロットスタ
ディや海外の症例研究で有望な結果が報告されている。その安全性と効果を検討するた
め、国内9施設共同による第Ⅱ相試験を行った。気管支肺胞洗浄液所見あるいは肺生検
所見で肺胞蛋白症と診断され、血清抗 GM-CSF 抗体が陽性で、室内気吸入下 PaO₂ が 75
Torr 未満の患者を対象に、まず 12 週間の無治療観察を行った。観察期間中の改善例
（AaDO₂ が 10 Torr 以上減少した場合）は自然寛解として、除外され、それ以外の患者
は高用量治療（250 μg 吸入 d1-8、休薬 d9-14; ×6 サイクル; 12 週）、ついで低用量治
療（125 μg 吸入 d1-4、休薬 d5-14; ×6 サイクル; 12 週）、さらに経過観察（52 週）を連
続して受けた。50 例が登録され、無治療観察期間中に 9 例が自然寛解、2 例が脱落し、
いずれも除外された。39 例が治療に入り、35 例が治療を完遂し、24 例が改善し奏功率
は 62%（24/39; intention to treat）で、35 例全例の AaDO₂ の減少は平均で 12.3 Torr（95% CI、
8.4-16.2; p<0.001）であった。重篤な副作用はみられず 血清抗 GM-CSF 抗体価は治療前
後で変わらなかった。HRCT 上すりガラス影は治療後改善した。1 年間の治療後観察を
受けた 35 例中 29 例は再増悪なく追加治療を要しなかった。以上の結果から GM-CSF
吸入治療は、自己免疫性 PAP 患者において安全で、持続的な治療効果をもたらすもの
と考えられた。今後、国際共同研究の枠組みで、交差編入試験により実薬—偽薬群との
比較を行う計画を立案中である。本研究の結果をもとに、先進医療の申請を行い、患者
負担+保険診療の組み合わせで、臨床の場で、本治療を選択できる形を目指したい。

A. 研究目的

肺胞蛋白症は肺胞内にサーファクタント物質
が蓄積し、進行性の呼吸不全を引き起こすまれ
な疾患である⁽¹⁾。自己免疫性肺胞蛋白症では、
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
（GM-CSF）に対する自己抗体が高値となる⁽²⁾。

この自己抗体は、GM-CSF の生物活性を抑えて⁽³⁾、
肺胞マクロファージによる肺サーファクタント
物質除去を障害して、患者での肺の陰影を引き
起こす⁽⁴⁾。ヒトおよびマウスでは GM-CSF が肺
サーファクタント物質除去に必要である⁽⁵⁻⁸⁾。日
本における自己免疫性疾患の罹患率と有病率は、

一般人口 100 万人あたりそれぞれ、0.49、6.04 である⁽⁹⁾。本症は、通常、全肺洗浄により治療される⁽¹⁰⁾。全肺洗浄では、全身麻酔下で、一側肺に 50L までの生理食塩水を注入し、機械的に胸壁叩打を加えて蓄積している沈殿物を物理的に除去する。この方法により、多くの患者で改善がみられるが⁽¹¹⁾、しばしばサーファクタントの再貯留がみられ、この方法を繰り返さなければならぬことが普通である⁽¹²⁾。

さらに、この方法の侵襲性の高さは、特に重症な患者で、問題となる。

肺で PAP の所見がみられる GM-CSF ノックアウトマウスを用いた PAP の治療実験では、GM-CSF の吸入で治療効果がみられたが、GM-CSF の肺外投与では効果はなかった⁽¹³⁾ ことに基づいて、第 I 相のパイロットスタディが 3 人の肺胞蛋白症患者で行われた⁽¹⁴⁾。症状、肺機能、画像、気管支肺胞洗浄液 (BALF)、血液生化学上の所見から 3 人すべての患者で改善が認められ、有害事象はみられなかった。GM-CSF 吸入治療のさらなる展開として、自然寛解のみられなかった肺胞蛋白症患者での前向き多施設 II 相臨床試験の集計結果を報告する。

B. 研究方法

研究参加者

日本国内の 9 施設 (北海道大学病院、東北大学病院、新潟大学医歯学総合病院、千葉大学病院、北里大学病院、愛知医科大学、国立病院機構 (NHO) 近畿中央胸部疾患センター、NHO 山口宇部医療センター (旧 NHO 山陽病院)、長崎大学熱帯医学研究所) で患者が登録された。登録の基準は 20 歳～80 歳の肺胞蛋白症患者で、気管支肺胞洗浄液の細胞所見ないし肺生検の所見で肺胞蛋白症と診断され、血清 GM-CSF 抗体価が高値 ($>3 \mu\text{g/ml}$) で⁽¹⁵⁾、 PaO_2 が 75 torr 未満で、治療開始時の短期入院に同意していることである。登録された患者は、経気管支肺生

検 (TBLB、13 例)、外科的肺生検 (5 例)、BALF の細胞所見 (50 例) および血清 GM-CSF 抗体価高値 (50 例) によって診断されていた。除外基準は登録前 6 ヶ月以内の肺洗浄の既往、GM-CSF その他のサイトカイン治療中の例、 $12000/\mu\text{L}$ 以上の白血球増多、 38°C 以上の発熱、高度の浮腫、造血系の腫瘍性疾患、原発性ないし転移性肺癌、重症気管支喘息、うっ血性心不全、狭心症、出血傾向、その他担当医師が不相当と判断した例、妊娠中の例および妊娠・授乳を計画している例である。適格性については、センター施設の新潟大学で判定された。

研究計画

本研究は国内多施設 II 相試験で、主要評価項目は、肺胞-動脈血酸素分圧較差 (AaDO_2) である。試験は、観察期間 (12 週)、高用量治療期間 (12 週)、低用量治療期間 (12 週) よりなり、試験後 1 年間の経過観察を行った。全登録患者は、まず 12 週間の無治療観察を受け、疾患の重症度と進行度の評価を受けた。観察期間中に AaDO_2 が 10 torr 以上改善した例は、自然寛解例として本試験から除外され、その他の例は不変/進行例として GM-CSF 治療に組み入れられた。治療例の観察期間中の AaDO_2 の推移は、無治療対照データとして用いられた^(16, 17)。

主要評価項目は AaDO_2 の変化で、高用量期間の開始時と低用量期間の終了時を比較して AaDO_2 が 10 torr 以上減少した例を奏効例とした。GM-CSF 吸入の有効性は、二次評価項目の、肺機能検査、肺胞蛋白症の血清マーカー、安全性からも評価された。

投与・管理方法

リコンビナントヒト GM-CSF 製剤 (サルグラモステイム、商品名ルーカイン、Berlex 社、凍結乾燥品) $125 \mu\text{g}$ を生理食塩水 2ml に溶解し、PARI Turbo BOY コンプレッサーに接続した

LC-PLUS ネブライザー (Pari 社) により液体エアロゾルとして吸入する^(14, 18)。製剤とネブライザーの費用は研究費 (厚生労働科学研究費補助金 (基礎研究成果の臨床応用推進研究事業、平成 14~16 年度) および文部科学省新医療技術推進経費 (平成 17~19 年度)) より負担した。

高用量期間中は (1 日 2 回、1 回 125 μ g 吸入 day 1-8、休薬 day 9-14; $\times 6$ サイクル; 12 週)、ついで低用量治療期間中は (1 日 1 回、1 回 125 μ g 吸入 day 1-4、休薬 day 5-14; $\times 6$ サイクル; 12 週) で治療を行った。高用量および低用量の治療期間は、それぞれ、寛解導入療法と維持療法を意図するものである。本研究では、研究参加施設の主任研究者による試験管理委員会が、計画を策定し、データ品質と安全性について監査をおこなった。有害事象については、NCI の CTCAE ver.3 に準拠して評価・記載された⁽¹⁹⁾。

評価

無治療観察期間および治療期間の外来受診時には、病歴・有害事象の聴取、身体所見、動脈血ガス分析、肺機能、胸部 X 線、血清マーカー (LDH、CEA、KL-6、SP-A、SP-D、抗 GM-CSF 抗体等) の評価が行われた^(3, 8, 9, 14, 17)。無治療観察期間の結果が、無治療対照データとして用いられた。動脈血ガス分析では 15 分間室内気吸入下で仰臥位で採血・測定した。HRCT については、臨床情報を伏せて、2 名の放射線科専門医が読影し、スリガラス影の広がりに関して 0 から 5 の 6 段階 (0 = GGO なし、1 = $< 5\%$ GGO、2 = 5-24% GGO、3 = 25-49% GGO、4 = 50-74% GGO、and 5 = 75% GGO かそれ以上) で評価した⁽¹⁹⁾。治療後の経過観察では、各患者の重症度は、重症度スコア (Disease severity score、DSS、DSS 1 = 症状なく $\text{PaO}_2 \geq 70$ torr; DSS 2 = 症状あって $\text{PaO}_2 \geq 70$ torr; DSS3 = $\text{PaO}_2 \geq 60$ torr and < 70 torr; DSS 4 = $\text{PaO}_2 \geq 50$ torr and < 60 torr; DSS 5 = $\text{PaO}_2 < 50$ torr。) で評価した⁽⁹⁾。数値は

平均 \pm 標準誤差またはメジアン ± 4 分位値で示した。主要評価項目の AaDO_2 の値は観察、高用量、低用量の各期間での差により比較・評価された。各患者群での評価項目の比率の差の検定にはカイ 2 乗検定が用いられた。正規分布に沿った分布のデータの比較には対応のある t 検定が用いられた。ノンパラメトリックなデータの比較には Wilcoxon の符号付順位検定が用いられた。群間比較には、対応のない t 検定と Wilcoxon の順位和検定が用いられた。多重比較では Bonferroni 補正法が用いられた。

(倫理面への配慮)

本研究は参加各施設での施設内倫理委員会の承認を受け、登録時に研究参加者に説明し書面での同意をえて、さらに GM-CSF 治療開始時に再度説明を行い書面での同意を得て施行した。なお本研究は ISRCTN および JMACCT に登録された。(ISRCTN18931678、JMA-IIA00013)

C. 研究結果

患者

2004 年 2 月から 2007 年 10 月に 50 例が登録された。患者の特徴は、日本の大規模調査調査の中等症~重症の肺胞蛋白症の結果と同様であった。観察期間中に 5 例が進行 (AaDO_2 が 10 torr 以上増悪)、35 例が不変 (AaDO_2 の変化が 10 torr 未満)、9 例が自然寛解 (AaDO_2 が 10 torr 以上改善)、1 例が観察期間終了時に受診せず経過を追えず、不変例のうち 1 例が観察期間終了後に同意を取り消し、11 例が治療から除かれた。自然寛解例と不変/進行例の患者所見は同様で、有意差のある所見はみられなかった。不変/進行例の 39 例は観察期間中に AaDO_2 (41.8 ± 1.5 から 43.6 ± 1.5 ; $n = 39$ 、 $p = 0.11$; paired t 検定) のわずかな増加 ($+1.7 \pm 1.1$; 95% CI、 $-0.4 \sim 3.9$) を示し、治療に入った。39 例が高用量治療を終え、4 例が治療期間の逸脱、肺炎、結核性リンパ節炎、他の治療法選択 (各 1 例) のため低用量治療を

完遂しなかった。試験中、全体として大きな逸脱はみられなかった。

主要評価項目

高用量治療（1日2回125 μ g吸入 days 1-8; 休薬 days 9-14、 $\times 6$ サイクル）を完遂した39例では、AaDO₂(weeks 12~24; 43.6 \pm 1.5~35.3 \pm 2.1; n = 39、p < 0.001; paired t 検定) は減少(-8.3 \pm 1.7 torr; 95% CI、-11.7~-5.0) した。

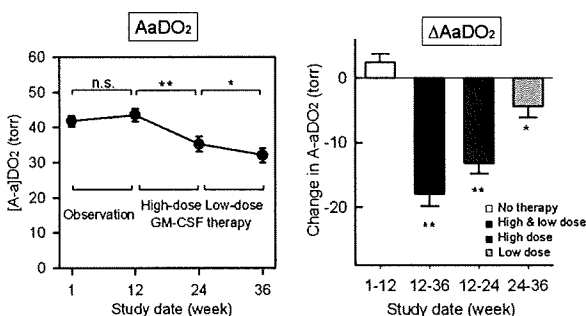


図1. AaDO₂とGM-CSF吸入治療. AaDO₂は治療期間中に有意に改善し低用量治療期間中も改善傾向にあった。

高用量治療とそれに引き続く低用量治療（1日1回125 μ g吸入 days 1-4; 休薬 days 5-14、 $\times 6$ サイクル）を完遂した35例のうち奏効例は24例（治療完遂例の69%）だった。35例全体のAaDO₂は、観察期間終了時から低用量治療終了時の間で-12.3 \pm 1.9 (95% CI、-16.2~-8.4) torrの減少をみた (weeks 12~36; n = 35、p < 0.0001)。AaDO₂の改善の程度は、高用量治療期間 (weeks 12~24; -9.0 \pm 1.7 torr; n = 35)のほうが、低用量治療期間 (weeks 24~36; -3.3 \pm 1.3 torr; n = 35)より大きかった。登録時 (week 1)、観察期間終了時 (week 12)、低用量治療期間終了時 (week 36)の平均AaDO₂には有意差があった(各々n=50、49、35; p < 0.0001; 分散分析)。多重群間比較では、登録時 (week 1)と低用量治療期間終了時 (week 36)の間 (n=50 and 35; p < 0.0001)、および観察期間終了時 (week 12)と低用量治療期間終了時 (week 36)の間 (n=49 and 35; p = 0.0012)で、有意の改善が明らかになった。

奏効例24例のうち、高用量期間中に改善した

例（早期改善例）は17例、低用量期間中にした（後期改善例）は7例であった。24例全体のAaDO₂の改善は-18.2 \pm 1.7 torr (n = 24; p < 0.001)で、高用量期間中の改善は、-13.3 \pm 1.6 torr (n = 24; p < 0.001)、低用量期間中の改善は、-4.9 \pm 1.6 torr (n = 24; p = 0.009)であった。低用量期間中、早期改善例17例のうち2例のみさらに改善があり、15例は不変、増悪例はなかった。高用量期間中に改善のなかった例では4例が低用量期間中に改善、13例は不変、1例が10.6 torrのAaDO₂の増悪があった。

二次評価項目

呼吸困難、酸素投与の有無、運動耐容能、肺機能検査、HRCTなどの二次評価項目は、GM-CSF吸入療法後、改善がみられた。肺拡散能(DLco)は、治療前AaDO₂と相関なかったが(R² = 0.06、p = 0.17)、GM-CSF吸入療法後、相関がみられるようになった(R² = 0.352、p = 0.0002)。KL-6、CEA、SP-A等の血清バイオマーカーGM-CSF吸入療法後、改善した。治療完遂35例のHRCTでは、GM-CSF吸入後、中下肺野を中心に改善がみられた。HRCTスコアは治療前後で、PaO₂、AaDO₂、DLcoや血清マーカー(GM-CSF抗体を除く)と相関がみられた。対照的に、抗GM-CSF抗体価は、観察期間中も、治療期間中の奏効例も、非奏効例も、変化がなかった。

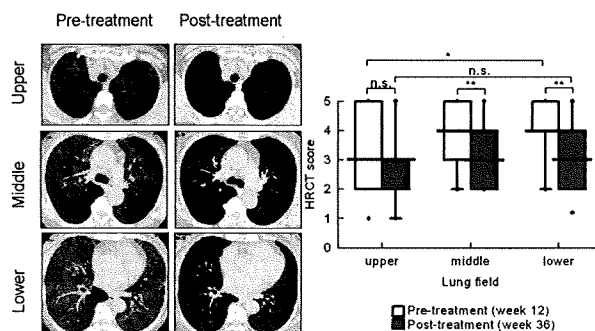


図2. GM-CSF吸入治療とHRCT. HRCT上すりガラス影は治療期間後、改善した。

治療効果予測因子

奏効例と非奏効例の比較では、症状、病歴、身体所見では、非奏効例で喀痰の比率が高かったのを除いて、有意差はなかった。肺洗浄の有無も有意差はなかった。興味深いことに、治療前の KL-6 が、非奏効例と比較して、奏効例で有意に高かった。重症度別に分けての比較では、奏効率に有意差はなかった。

治療後経過観察

治療終了後 52 週の経過観察中、治療完遂 35 例のうち、29 例は追加の肺胞蛋白症治療を要せず、治療終了時の重症度を維持した。追加治療を要した例のうち、非奏効例 3 例は全肺洗浄を受け、3 例（奏効例 1 例と非奏効例 2 例）は GM-CSF 吸入治療を受けた。自然寛解 9 例のうち、4 例はその後肺胞蛋白症の治療を要し、3 例が GM-CSF 吸入を受け、1 例が肺洗浄を受けた。

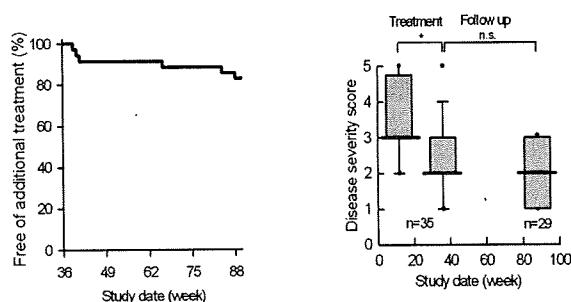


図3. GM-CSF吸入治療後の経過. 35例中29例は、増悪なく追加治療を要しなかった。

有害事象

重篤な有害事象は研究期間中みられなかった。観察期間中の有害事象の報告はなかった。GM-CSF 吸入を受けた 39 例のうち 7 例で以下の有害事象が報告された。発熱 (1 例、グレード 1)、中耳炎 (1 例、グレード 2)、胃潰瘍 (1 例、グレード 2)、上気道感染 (1 例、グレード 1)、下痢 (1 例、グレード 1)、肺炎 (1 例、グレード 2)、結核性リンパ節炎 (1 例、グレード 2)。

肺炎例：30 歳代の男性。GM-CSF 吸入第 1 コース終了 5 日後に 38℃ 台の発熱があり、胸部 X 線で右肺上葉に浸潤影を指摘され、抗生剤投与で速やかに改善し、GM-CSF 吸入を継続、その後有害事象はみられなかった。

結核性リンパ節炎：60 歳代男性。高用量治療期間終了時の胸部 CT 検査で、左胸壁に結節影を指摘され、外科生検で、壊死性肉芽腫の所見で、その培養で結核菌陽性であった。INH、RFP、LVFX で 9 ヶ月治療を受け、再発はなかった。

上記 2 例の有害事象と GM-CSF 吸入との関連性の否定はできないと考えられた。感染の頻度は、本邦の大規模疫学研究⁽⁹⁾と比し有意差はなかった。なお、治療期間中、好中球と血小板の軽度の減少がみられたが、正常範囲内に留まるものだった。

D. 考察

肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法の国内多施設 II 相試験では、6 ヶ月の治療で全体の奏効率 62% (24/39, intention to treat)、全体 35 例の AaDO₂ の改善は -12.3 torr で、奏効例 24 例 (24/35, 69%) では -17.2 torr であった。本療法は安全で、その効果は、83% の患者で 1 年間維持され追加治療は必要なかった。

外国での研究との比較

この結果は、GM-CSF 吸入 (1 日 2 回 250 μg 吸入、24 週) を受けた軽症肺胞蛋白症 12 例のレトロスペクティブな研究での結果 (奏効率 92%、AaDO₂ の改善 -18.4 torr) に一致するものである (21)。これらの結果から、GM-CSF 吸入の効果の用量依存性が示唆される。しかしながら、上記の研究では奏効例 11 例のうち 5 例で治療終了後 1 年以内に追加治療を要している。近年の GM-CSF 皮下注射 (5 から 18 μg/kg/day まで用量増加) による治療完遂 21 例の肺胞蛋白症患者での治療研究では、奏効率は 48% で、AaDO₂ の

改善は-9.2 torr で、奏効例 12 例の平均 39 ヶ月の観察では 4 例が追加治療を要している。この研究での総 GM-CSF 投与量(1 例あたり 33~330 mg)は、本研究 (1 例あたり 15mg) におけるより多い。これは、GM-CSF の価格 (研究の時点で、1mg あたり 600 US ドル以上) を考えると非常に重要な点である。さらにこれら先行研究では、治療の効果を考える上で重要な自然寛解例が除かれていない。

治療効果の機序と方法

本研究の結果から、吸入 GM-CSF が自己免疫性肺胞蛋白症の有効な治療法であることが示唆される。吸入 GM-CSF はマウスの実験で示されているように、肺胞マクロファージの分化を促進し、その結果、サーファクタント除去が進み、酸素化を改善している可能性がある⁽²²⁾。この点で GM-CSF 吸入に先立って、肺洗浄を行うことは治療効果をますのに有用である可能性がある⁽²³⁾。本研究では AaDO₂ が完全には回復せず、まだ病態が残存していることが示唆される。高用量で長期の GM-CSF 寛解導入療法やより長期間の維持療法が治療効果をさらにあげる可能性がある。奏効例では KL-6 が高値であった。KL-6 は肺胞上皮傷害との関係が考えられるマーカーで、GM-CSF 吸入療法の効果を予測できる可能性がある。

GM-CSF 吸入療法は、GM-CSF 抗体価に影響しなかった。このことは GM-CSF 吸入が免疫反応を引き起こさなかったことを示唆する。また、奏効例で、GM-CSF 抗体価が下がらなかったことも注目になる。このことは、治療効果の機序が、自己抗体価の減少と関連していないことを示している。

有害事象

自己免疫性肺胞蛋白症の患者では GM-CSF 吸入療法の耐容度は高かった。重篤な有害事象や、

治療早期の中止はおこらず、これはレトロスペクティブな研究⁽²¹⁾でも同様である。対照的に、皮下注射の治療研究では、85%の患者で注射部位の反応や他の軽度の症状が生じており⁽¹⁸⁾、他の研究では、29%の患者で、投与後 4 時間以内に発熱、悪寒、吐気などの「初回治療効果」が生じている⁽¹⁷⁾。これまでの報告をあわせると少なくとも 95 例の患者が、GM-CSF 吸入によりが重篤な有害事象なく治療されている。GM-CSF 吸入療法は GM-CSF 抗体価を上昇させなかった。これは本症の自己免疫学的な病態を考える上で重要である⁽²⁾。本研究での GM-CSF 吸入療法の安全性についての結果は、悪性腫瘍の肺転移等での研究の結果からも支持される^(27, 28)。

今後の展望

本研究はオープンラベルの試験であり、偽薬群が設定されておらず、その結果の解釈には限界がある。しかしながら、GM-CSF 吸入の効果については、本研究も含めて多くの支持的報告が多く完全な無治療偽薬群を設定することは倫理的に問題が大きいこと、標準治療の全肺洗浄については実施方法の標準化がされておらず施設間での差が大きく多施設での標準治療との比較試験が困難であることから、次への展開としては、偽薬→実薬ないし実薬→偽薬の交差編入試験による、臨床試験が考えられる。本症のような稀少肺疾患では、国内での研究では限界があり、国際共同研究の枠組みでの計画を立案中である。また GM-CSF 製剤の特許期間が経過し、低価格の GM-CSF 製剤の入手が可能となった。本研究の結果をもとに、先進医療の申請を行い、患者負担+保険診療の組み合わせで、臨床の場で、本治療を選択できる形を目指したい。

E. 結論

自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入治療は、安全で、耐容度が高く、効果的で、そ

の治療効果は多くの患者で持続的である。GM-CSF 吸入療法は、自己免疫性肺胞蛋白症の一部の患者において、標準治療の全肺洗浄の代替治療となりうる可能性がある。

参考文献

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 1958;258:1123-42.
2. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, Kanegasaki S, Yamada Y, Nakata K. 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. Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, Terakawa T, Hamano E, Mikami A, Matsushita I, Seymour JF, Oh-Eda M, Ishige I, Eishi Y, Kitamura T, Yamada Y, Hanaoka K, Keicho N. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood*. 2004;103:1089-98.
4. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2003;349:2527-39.
5. Ikegami M, Ueda T, Hull W, Whitsett JA, Mulligan RC, Dranoff G, Jobe AH. Surfactant metabolism in transgenic mice after granulocyte macrophage-colony stimulating factor ablation. *Am J Physiol*. 1996;270(4 Pt 1):L650-58.
6. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, Ream B, Rashid A, Bronson RT, Dickersin GR, Bachurski CJ, Mark EL, Whitsett JA, Mulligan RC. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science*. 1994;264(5159):713-16.
7. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, Maher DW, Cebon J, Sinickas V, Dunn AR. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:5592-96.
8. 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.
9. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:752-62.
10. Wasserman K, Blank N, Fletcher G. Lung lavage (alveolar washing) in alveolar proteinosis. *Am J Med*. Apr 1968;44:611-17.
11. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, Corsico A, Zoia MC, Colato S, Pochetti P, Braschi A, Pozzi E, Cerveri I. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2004;23:526-31.
12. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:215-35.
13. Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER, Lu W, Cho PS, Hull W, Jobe AH, Whitsett JA. Aerosolized

- GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF- deficient mice. *Am J Physiol.* 1999;276(4 Pt 1):L556-63.
14. Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, Watanabe M, Saito J, Takeshita M, Hirabayashi Y, Ishige I, Eishi Y, Hagiwara K, Ebina M, Inoue Y, Nakata K, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1142-49.
 15. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, Carey BC, Filippi MD, Wert SE, Denson LA, Puchalski JT, Hauck DM, Trapnell BC. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2007;356:567-79..
 16. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, Vincent JM, Nakata K, Kitamura T, Langton D, Pain MC, Dunn AR. 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.
 17. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, Kavuru MS. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2006;130:227-37.
 18. Coates AL, Dinh L, MacNeish CF, Rollin T, Gagnon S, Ho SL, Lands LC. Accounting for radioactivity before and after nebulization of tobramycin to insure accuracy of quantification of lung deposition. *J Aerosol Med.* 2000;13:169-78
 19. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS.
 20. Akira M, Inoue Y, Yamamoto S, Sakatani M, Non-specific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. *Thorax* 2000; 55:854-859.
 21. Wylam ME, Ten R, Prakash UB, Nadrous HF, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocyte--macrophage colony stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2006;27:585-93.
 22. Shibata Y, Berclaz PY, Chroneos ZC, Yoshida M, Whitsett JA, Trapnell BC. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity.* 2001;15:557-67.
 23. Yamamoto H, Yamaguchi E, Agata H, Kandatsu N, Komatsu T, Kawai S, Baba K, Awaya T, Nishikomori R, Tsurusawa M, Nakata K. A combination therapy of whole lung lavage and GM-CSF inhalation in pulmonary alveolar proteinosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:828-30.
 24. Tazawa R, Nakata K, Inoue Y, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhalation therapy for patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a pilot study; and long-term treatment with aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a case report. *Respirology* 2006;41:S61–S64.
 25. Robinson TE, Trapnell BC, Goris ML, Quittell LM, Cornfield DN. Quantitative analysis of longitudinal response to aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in two adolescents with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2009;135:842-48.
 26. Murayama J, Fukuda K, Sato T, Yano H, Ohtsuka M, Yoshizawa Y, Hasegawa S.

Pulmonary alveolar proteinosis. Xe-133 scintigraphic findings before and after bronchopulmonary lavage. Clin Nucl Med. 1993;18:123-25.

27. 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.
28. Markovic SN, Suman VJ, Nevala WK, Geeraerts L, Creagan ET, Erickson LA, Rowland KM Jr, Morton RF, Horvath WL, Pittelkow MR. A dose-escalation study of aerosolized sargramostim in the treatment of metastatic melanoma: an NCCTG Study. Am J Clin Oncol. 2008;31:573-9.

F. 健康危険情報

本研究で生じた有害事象については、C.結果の有害事象の項に記載した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled granulocyte/ macrophage-colony stimulating factor as therapy of pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010 in press.
2. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, Tomii K, Takada T, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K Comparative

study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. Chest. 2009;136(5):1348-55.

3. 田澤立之, 中田光: 肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療. 日本胸部臨床. 第 67 卷(4号)269-274 頁, 2008 年.
4. 田澤立之, 中田光: 肺胞蛋白症 基礎から臨床まで. 呼吸と循環. 第 57 卷 (11 号) 1147-1154 頁, 2009 年.

2. 学会発表

1. Tazawa R, Inoue Y, Takada T, Arai T, Nasuhara T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Oishi K, Terada M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Trapnell BC, Nakata K. Aerosolized GM-CSF Therapy of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP). Am. J. Respir. Crit. Care Med., Apr 2009; 179: A3031.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

記載すべきことなし。

2. 実用新案登録

記載すべきことなし。

3. その他

記載すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

自己免疫性肺胞蛋白症と続発性肺胞蛋白症との胸部高分解能CT所見に関する研究

研究分担者 石井 晴之 杏林大学第一内科学助教

研究要旨

胸部高分解能 CT における自己免疫性肺胞蛋白症の特徴的所見は patchy geographic pattern の ground glass opacity(GGO)で subpleural sparing や crazy paving appearance をみとめ下肺野優位な広がりを示すことである。また続発性肺胞蛋白症では diffuse pattern の GGO をみとめる事が多い。本研究にて病型による画像所見に差異が認識できたことは本疾患の診断アプローチに有用な臨床情報となると考えられる。

A. 研究目的

肺胞蛋白症は稀少疾患で、抗 GM-CSF 抗体測定は 1999 年以降に可能となった。しかし、この自己抗体の存在により病型分類される自己免疫性と続発性肺胞蛋白症の CT 所見は皆無である。そのため臨床像の異なる病型において診断アプローチに重要となる CT 画像所見の特徴を見出すことを本研究の目的とした。

B. 研究方法

本邦で新潟大学生命科学医療センターに抗 GM-CSF 抗体測定の依頼があった肺胞蛋白症確定例で既に診断時に胸部高分解能 CT が施行されている症例を対象に retrospective study を行った。そのうち性別、年齢および呼吸不全が同所見である 21 例ずつの自己免疫性および続発性肺胞蛋白症、計 42 例の胸部 HRCT 所見を比較検討した。読影は盲目的な体制で 2 名の放射線科医に依頼し統計学的に解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は既存試料に基づく横断的研究であり、観察研究や介入研究ではない。個人情報に関しては連結不可能匿名化を行い、研究に用いる診療情報は杏林大学医学部第一内科学研究室に施

錠可能な状態で保管した。連結不可能匿名化した既存試料は担当主治医の同意を得て用いた。

C. 研究結果

ground glass opacity (GGO)は自己免疫性および続発性肺胞蛋白症で共通してみられる主要所見であったが、GGO の分布パターンは続発性では diffuse pattern(62%)、自己免疫性では patchy geographic pattern(71%)と明らかに異なった。また従来まで肺胞蛋白症の特徴的所見とされていた crazy paving appearance や subpleural sparing は自己免疫性では大部分の症例(71%)でみられたのに対し、続発性では各々14%、33%と少数例しかみられなかった。そして GGO の分布領域は、続発性では上・中・下肺野に優位な領域はないが、自己免疫性では上肺野より下肺野に優位な広がりをみとめていた。

D. 考察

肺胞蛋白症の診療上、画像診断は重要な検査である。従来は GGO が主体で crazy-paving appearance は高率にみられるという報告が多かった。今回の研究で初めて病型別に検討しており、従来の報告は自己免疫性肺胞蛋白症の画像

所見を指摘していることがわかる。そのため続発性肺胞蛋白症では carzy-paving appearance の頻度は高くなく、GGO も diffuse pattern と異なる所見であった。また続発性では GGO が肺野で有意差なく分布していることは自己免疫性とは異なり全身性疾患と関連する病態を示唆しているかもしれない。

E. 結論

典型的な自己免疫性肺胞蛋白症の CT 所見は patchy geographic pattern をみとめる GGO で、subpleural sparing、carzy paving appearance、そして上肺野より下肺野優位の GGO 分布領域をみとめることである。これらの所見は続発性肺胞蛋白症ではむしろ頻度の少ないものである。この研究成果は世界で初めて肺胞蛋白症の画像所見を病型別で検討したものであり、それぞれの病型の診断アプローチに非常に有用な臨床情報となるであろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, et al.: Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. Chest 2009; 136:1348-55
2. 石井晴之、中田 光. 肺胞蛋白症：自己免疫性と続発性の違い. 呼吸器科 2009; 15: 442-449

2. 学会発表

1. Ishii H, et al. Clinical course of GM-CSF autoantibody negative pulmonary alveolar proteinosis (NAPAP): Efficacy of lavage

therapy. American Thoracic Society 2009; Poster session: San Diego, May 18, 2009

2. 石井晴之、他 抗 GM-CSF 抗体陰性肺胞蛋白症の予後について. 日呼吸会誌 2009;第 49 回日本呼吸器病学会学術講演会 2009/06/12、東京
3. 石井晴之. 肺胞蛋白症の画像と臨床に関する最近の話題. 第 29 回日本画像医学会 教育講演 2010/02/26、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし