

【自己免疫性肺胞蛋白症の疫学】

1. はじめに

肺胞蛋白症に関して、発症率、病型別（先天性、続発性、自己免疫性）頻度、発症年齢、男女比、喫煙歴などに関する疫学が報告されている。本症の病型を先天性、続発性、および自己免疫性の三つに分けると、90%以上は自己免疫性である⁽¹⁻⁵⁾。本稿では、自己免疫性肺胞蛋白症の疫学について述べる。

2. 発症率

イスラエルの統計によれば、1976年から1998年にかけて肺胞蛋白症15例の発症があり、7名が北アフリカ人、4名がイラク人、2名がアラブ人、ユダヤ人はひとり（小児）であった⁽⁶⁾。これより、この期間における肺胞蛋白症発症率は人口10万人あたり0.37と推計されている。ただしこの報告はイスラエル国内統計で、病型は明らかでなく、また人種ごとの差も明らかではない。

本邦における1999年から2006年までの8年間の調査では⁽⁵⁾、平均発症率（±標準誤差）は100万人あたり 0.24 ± 0.03 人であった。発症率は各地区（北海道、東北、関東、北信越、東海、近畿、中国、四国、および九州）の人口比によく相関しており、特定地域での発症の偏りはなかった。また平均罹病率（±標準誤差）は、100万人あたり 2.04 ± 0.31 人であった。地域別では、九州と北海道で罹病率に差がなかったことから、自己免疫性肺胞蛋白症罹病と気候（温暖、寒冷）とは無関係であることが示唆された。

これに加えて新潟県における調査では、平均発症率と罹病率（±標準誤差）は、それぞれ100万人あたり 0.49 ± 0.13 および6.2人であった。新潟県では、呼吸器科医のほぼ全員が新潟大学で研修を受け緊密な連携をとっている、また地理的な理由から隣県との間で症例の移動が少なく同一症例を長く追跡できる、という疫学的に有利な条件がある。したがって、全国調査では見逃される可能性のある軽症例も拾い上げていると想像され、より実態に近い数値になっていると思われる。

3. 年齢

欧米で論文報告された自己免疫性肺胞蛋白症410例の診断時平均年齢は、39歳（30-46歳、四分位範囲[75%タイル値と25%タイル値の間の距離]）、また男性は39歳（32-47歳）、女性は35歳（22-45歳）で、女性の方が若年で診断されていた⁽⁴⁾。中国の論文報告241例の集計では、男性166例の中央値は44歳、女性75例の中央値は41歳であった⁽⁷⁾。しかしながら、いずれも実際には論文報告されない多くの軽症例が存在すると思われる。本邦における調査では、自己免疫性肺胞蛋白症223例の診断時平均年齢は51歳（41-58歳）、男性は50歳（15-89歳）、女性は52歳（9-85歳）で男女差は2歳であった⁽⁵⁾。これらの結果から、論文報告されるような中等症/重症例は若年発症であるかもしれない。

4. 性別

欧米で論文報告された自己免疫性肺胞蛋白症410例の男女比は、2.65:1.0で男性に多い⁽⁴⁾。中国の論文報告241例の集計では、男女比は2.21:1.0であった⁽⁷⁾。本邦223例の内訳は男性151例、女性72例であることから、男女比は2.10:1.0となり、やはり男性に多い⁽⁵⁾。

5. 喫煙歴

欧米報告410例集計では、発症時で72%に喫煙歴がある。うちわけは男性85%、女性39%の喫煙歴であり、非喫煙者だけでみると発症率に関する男女差はなくなる⁽⁴⁾。本邦における調査では、発症時で57%に喫煙歴（その半数が現喫煙者）がある。しかしながら男性では76%、女性では17%の喫煙歴で、非喫煙者だけでみるとむしろ女性患者の方が多い⁽⁵⁾。

6. 粉塵吸入歴

欧米報告例集計には粉塵吸入歴の記載はない。本邦調査では全体の26%、男性では32%、女性では13%の症例に粉塵吸入歴がみられた⁽⁵⁾。

参考文献

1.deMello DE, Lin Z. Pulmonary alveolar proteinosis: A review. *Pediatr Pathol Mol Med*

- 2001;20:413-432.
2. 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.
 3. Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA, Dines DE, Marsh HM. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: Experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc* 1987;62:499-518.
 4. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-235.
 5. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, 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.
 6. Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, Soliman A, Bishara H, Zelligson E, Grief J, Mazar A, Perelman M, Vishnizer R, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in israel: Ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1999;1:75-78.
 7. Xu Z, Jing J, Wang H, Xu F, Wang J. Pulmonary alveolar proteinosis in china: A systematic review of 241 cases. *Respirology* 2009;14:761-766.
 8. Inoue Y, Nakata K, Arai T, Tazawa R, Hamano E, Nukiwa T, Kudo K, Keicho N, Hizawa N, Yamaguchi E, et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in japan. *Respirology* 2006;11 Suppl:S55-60.

(高田俊範)

【自己免疫性肺胞蛋白症の症状と身体所見】

1. 症状

近年本邦で行われた自己免疫性PAP 223例の調査では、70例(31%)は無症状で健診発見であった。150例(69%)に症状があり、労作時呼吸困難が最も多く 87例(39%)、次いで呼吸困難と咳嗽の合併が 24例(10.8%)、咳嗽のみが 22例(9.9%)、呼吸困難と咳嗽と痰が 5例(2.2%)、呼吸困難と痰が 3例(1.3%)、比較的まれな症状として呼吸困難と体重減少の合併、発熱などがみられた¹⁾。90年代の本邦での原発性肺胞蛋白症 68例の検討では、初診時に肺胞蛋白症が疑われた 66例のうち、20例(30.3%)は無症状であり、自覚症状が認められたものは 46例(69.7%)で、呼吸困難または労作時呼吸困難が最も多く 34例(51.5%)、乾性咳嗽 16例(24.2%)、湿性咳嗽 2例、胸痛 2例、発熱、全身倦怠感各 1例で、これらの自覚症状が発見動機となったものが 31例(47.0%)、健診の胸部 X線写真での発見が 35例(53.0%)、気管支肺胞洗浄後に初めて肺胞蛋白症が疑われた症例が 2例であった²⁾。20%以下に血痰や胸痛を伴うという報告もある³⁾。これらの症状は診断までに平均 7³⁾ ~10 か月¹⁾ 持続し、咳嗽は乾性咳嗽が多く、感染が合併しなければみられにくい³⁾。

2. 身体所見

近年の報告では身体所見は正常なことが多く、軽微で非特異的な呼吸器所見を伴うが、ばち指は普通みられない^{3) 4)}。初期の報告では、50%の症例に crackles が聞かれ、ばち指とチアノーゼが概ね 4分の1の症例にみられたという記載がみられ、90年代の本邦での原発性肺胞蛋白症 68例の検討では、初診時、25例(36.8%)に異常所見がみられ、late inspiratory crackles が 21例(30.9%)、ばち指が 4例(5.9%)、チアノーゼが 3例(4.4%)であった²⁾。

一般に、画像所見のわりに自他覚所見に乏しいことが、この疾患の特徴であると経験的には考えられている。

引用文献：

- 1) Inoue Y, Trapnell BC, 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) 浅本 仁, 北市正則, 西村浩一, 他. 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;33:835-845.
- 3) Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 593-613.
- 4) Seymour JF and Presneill JJ. Pulmonary Alveolar Proteinosis. Progress in the First 44 Years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-235.

(寺田正樹)

【自己免疫性肺胞蛋白症の生理機能（呼吸機能）】

はじめに

肺胞蛋白症（PAP）がまれな肺疾患で、症例報告や少数の症例の検討にとどまっているため、呼吸機能について述べた論文もほとんどなく、わずかに Lee らの肺洗浄前後の 7 名の症例の検討報告¹や、報告例の再検討による Seymour の総説²、最近では、Byun の報告³がある程度である。しかし、最近、Inoue らが、日本人の自己免疫性 PAP 223 症例について検討しており、その中で自己免疫性 PAP の呼吸機能について報告⁴している。それらの論文と、GM-CSF 吸入療法の呼吸機能に及ぼす効果を概説する。

PAP 患者における過去の呼吸機能の報告

Lee¹らは、7 症例の肺洗浄前後において、胸部 X 線写真や高分解能 CT（HRCT）の画像と呼吸機能について検討している。HRCT におけるすりガラス様陰影の範囲と重症度を評価し、拘束性障害の存在や、拡散能の低下および低酸素血症に有意に関連することを示した。また、胸部 X 線写真所見においても同様な傾向がみられたと報告している。

Seymour²の 2002 年の総説における PAP の呼吸機能は、画像所見と一緒に記述され、わずか 1 段落 200 文字程度の記載しかない。その中で、呼吸機能所見では、拘束性障害が一般的にみられ、むしろ、肺活量の低下が軽度であるのに対し、拡散能障害が強いとしている。また、Lee らの論文を引用し、胸部 X 線写真や HRCT の画像に範囲や重症度が増すと、呼吸機能やガス交換能の障害の程度が増悪するとまとめている。呼吸機能所見ではないが、少数の症例においては PAP 終末には、肺線維化を呈したとも述べている。

また、2010 年に Byun³も、韓国の特発性症例 38 名を検討し、軽度の拘束性障害と、拡散能障害、低酸素血症を呈していたと報告している。

これらは、PAP についての検討であり、厳密な意味で自己免疫性 PAP とは診断されていないが、発症年齢や経過等から、多くが自己免疫性であると考えられ、その特徴を反映していると考えられる。

自己免疫性 PAP についての最近の呼吸機能の報告

Inoue⁴らは、日本において大規模集団の PAP 患者の特徴を報告している。HRCT と気管支肺胞洗浄（BAL）細胞診、または経気管支肺生検（TBLB）や胸腔鏡下肺生検（VATS）の組み合わせにより診断された日本の PAP 患者 248 例を登録し、血清抗 GM-CSF 自己抗体を測定し、上昇のみられた自己免疫性 PAP であった 223 例（90%）について、その特徴について横断的に検討している。全例に呼吸機能が実施されているわけではないが、%努力肺活量 88.0 +/- 18.9%（150 名）、%（静的）肺活量 89.4 +/- 19.3%（187 名）で、一秒率 84.3 +/- 11.2%（186 名）と登録対象の全体の平均では、拘束性障害も閉塞性障害も認められなかった。しかし、拡散能（%DLco）は、68.6 +/- 26.6%（154 名）と軽度低下し、動脈血ガス分析では、酸素分圧 71.8 +/- 13.5mmHg と低酸素血症が認められていた。性差では、%努力肺活量のみ差を認めたと報告している。

また、自覚症状と低酸素血症の程度に基づいた重症度スコア（DSS）によって 5 段階に分け、呼吸機能との関係についても検討をおこなっている。その中で、%DLco は、DSS によく相関していた。しかし、PAP は拘束性障害を呈するといわれているが、最重症に該当する DSS 5 以外では、肺活量は正常範囲内であった。ただ、弱いながらも、DSS に相関して、肺活量は低下する傾向があった。また、DSS と気流制限である閉塞性障害の間に相関は認められなかった。

さらに、罹病期間を 3 段階に分け、呼吸機能との検討も行っている。発症 1 年以下、1 年から 10 年以下、10 年以降と 3 群に分けているが、3 群間においては肺活量、一秒率、%DLco に差を認めなかった。しかし、これらは、登録時での呼吸機能の検討であり、PAP の進行例や改善例も含まれているため、解釈には、注意を要する。

加えてオンライン上の追加情報として、血清抗 GM-CSF 自己抗体濃度と、呼吸機能の間に相関は認めなかったとも報告している。

GM-CSF 吸入と呼吸機能への効果

Nakata らのグループは、自己免疫性 PAP に対して、GM-CSF 吸入の臨床研究を行っている。

Nakayama⁵らが、その呼吸機能の面から 26 名の症例について発表し、動脈血ガス分析上、改善のみられた群(Responder)と、改善のなかった群 (Non-responder) で検討している。Responder は 16 名 (62%) にみられ、%肺活量が 78 から 87%と改善したが、Non-responder は、%肺活量 70%程度と不変であった。また、肺活量の改善の程度は、酸素化の改善の程度と相関を認めていた。GM-CSF 吸入療法の有効例においては、呼吸機能の改善も期待できることを示された。

まとめ

現時点での知見としては、以下に要約される。

1. 自己免疫性 PAP 患者は必ずしも呼吸機能上、換気障害を呈するわけではなく、画像的範囲、低酸素血症を加味した重症度を反映して、拘束性障害を呈してくる。
2. 肺活量の低下に比べ、低酸素血症や拡散能の低下をより生じやすい。
3. GM-CSF 吸入療法の有効な症例では、呼吸機能の改善ももたらす。

参考文献

- (1) Lee KN, Levin DL, Webb WR et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. CHEST 1997; 111:989-95
- (2) John F. Seymour, Jeffrey J. Presneill. Pulmonary Alveolar Proteinosis Progress in the First 44 Years. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 215-235.
- (3) Byun MK, Kim DS, Kim YW et al. Clinical features and outcomes of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Korean population. J Korean Med Sci 2010; 25: 393-398
- (4) Yoshikazu Inoue, Bruce C. Trapnell, Ryushi Tazawa 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.
- (5) 中山秀章、中田光. 特発性肺胞蛋白症の肺機能と GM-CSF 吸入療法の効果. 日呼吸会誌 2006; 増刊号: 53

(中山秀章)

【自己免疫性肺胞蛋白症の血液検査ほか検査所見】

【サマリー】

血清中の KL-6, SP-A, SP-D, CEA は自己免疫性肺胞蛋白症の病勢を反映して変動する (グレード B).
血清抗 GM-CSF 自己抗体濃度は自己免疫性肺胞蛋白症の病勢を反映しない (グレード B).
血清の GM-CSF 中和能は自己免疫性肺胞蛋白症の病勢を反映する (グレード C1).

【解説】

最も重要な血液検査所見は血清マーカーであり, 抗 GM-CSF 自己抗体の病態, 診断における意義が明らかになる以前から, 特発性肺胞蛋白症における血清マーカーについて様々な検討, 報告がなされてきた. 特発性肺胞蛋白症の大部分が自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP) である¹⁾ことから, 特発性肺胞蛋白症での検討も含めて以下に記載することとする.

1. 血清マーカー

APAP の患者の血清, BALF 中では様々な物質が病状の推移とともに変動することが報告されている. したがって, 病勢, 重症度のマーカーとして使用されている. 以下に主なものを紹介する.

1) LDH

血清中の LDH が APAP で上昇し病勢と相関する²⁾ことは古くから報告されている (エビデンスレベル V). ただし, 他の血清マーカーに比較して非特異的なマーカーである.

2) KL-6

KL-6 は Kohno らによって肺癌に対するモノクローナル抗体の一つとして開発された³⁾. KL-6 は分子量 200kD 以上の糖蛋白であり, Muc1 ムチンに分類される. MUC1 は細胞膜直上で切断され可溶性成分となるが, 通常我々が測定するのはこの可溶性成分である. KL-6 は II 型肺胞上皮細胞, 細気管支上皮細胞の管腔側で発現し, 間質性肺炎のマーカーとして開発がすすんだが⁴⁾, 1998 年, Takahashi らは KL-6 が PAP 患者の血清中, BALF 中で上昇し, 血清中の KL-6 濃度は PaO₂, %DLco と相関することを示した (エビデンスレベル IVb)⁵⁾. 2008 年, Inoue ら¹⁾は APAP 症例の大規模コホート研究において血清 SP-D, SP-A が APAP の重症度と強い相関を示すことを示した (エビデンスレベル IVa).

3) サーファクタント蛋白

肺のサーファクタント蛋白には surfactant apoprotein (SP)-A, SP-B, SP-C, SP-D が存在する. SP-A, SP-D は分子量が 28-36kD, 43kD の親水性のリポ蛋白で, II 型肺胞上皮細胞, クララ細胞で産生され, 肺胞腔内へ分泌される. これらは間質性肺炎で有用性が確認されている. Kuroki ら⁶⁾は血清, BALF 中の SP-A が上昇すること (エビデンスレベル IVb), Honda ら⁷⁾は血清 SP-D が上昇することを報告した (エビデンスレベル V). Seymour ら⁸⁾は SP-B も上昇することを示した (エビデンスレベル IVb). 2008 年, Inoue ら¹⁾は APAP 症例の大規模コホート研究において血清 SP-D, SP-A が APAP の重症度と強い相関を示すことを示した (エビデンスレベル IVa).

4) 腫瘍マーカー

Hirakata ら⁹⁾は APAP 症例の血清, BALF 中に carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens sialyl Lewis^x (CA19-9), sialyl SSEA-1 (SLX), cytokeratin fragment 19 (CYFRA)などが上昇することを報告した (エビデンスレベル V). これらの腫瘍マーカーについては, その他, 少数例の報告を認める. 今後, さらに多数例における検討が望まれる.

①CEA

Fujishima ら¹⁰⁾は 10 人の患者の血清や BALF 中の CEA 濃度が上昇し, 血清 LDH や AaDO₂ と相関することから APAP の活動性を反映すると報告した (エビデンスレベル V). Inoue ら¹¹⁾は, APAP の診断に関して ROC カーブによる解析を行い, CEA が KL-6 に並んで有用な血清マーカーであることを示した (エビデンスレベル IVa).

②CYFRA

Minakata ら¹²⁾は血清、BALF 中の CYFRA が著明な高値を示し、全肺洗浄後に急速に低下を示した症例を報告した (エビデンスレベル V)。また、Arai ら¹³⁾は血清 CYFRA 高値を示した APAP 症例において、GM-CSF 吸入療法後に急速に血清 CYFRA が低下し、経過中の%DLco と CYFRA が有意に相関することを示した (エビデンスレベル V)。

5) 抗 GM-CSF 自己抗体

血清、BALF 中の抗 GM-CSF 自己抗体濃度は GM-CSF 皮下注療法¹⁴⁾、吸入療法¹⁵⁾後低下することから、治療効果、予後、病勢との関係が期待された (エビデンスレベル V)。しかし、Inoue ら¹⁾、Lin ら¹⁶⁾の検討の結果から、現時点では抗 GM-CSF 自己抗体濃度は病勢を反映しないと考えられている (エビデンスレベル IVa)。一方、Arai ら¹³⁾は、GM-CSF 吸入療法が有効であった症例で GM-CSF の中和能が病勢とともに変動したことを報告しており (エビデンスレベル V)、今後の多数例での検討が期待される。

6) 血清、BALF 中サイトカイン

Iyonaga¹⁷⁾らは APAP の BALF 中に monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)が高濃度で存在することを報告した (エビデンスレベル IVb)。また、Bonfield ら¹⁸⁾も APAP 症例 28 例の BALF の検討で MCP-1 とともに、monocyte colony-stimulating factor (M-CSF)や interleukin (IL)-8 が増加していることを報告した (エビデンスレベル V)。また、Lin ら¹⁹⁾は、BALF 中の tumor necrosis factor- α 、IL-6、IL-8、chemokine (C-C motif) ligand (CCL) 2、CCL4、血清中の IL-10、IL-8、CCL2 が他疾患に比較して有意に高値であることを示した (エビデンスレベル IVb)。また、血清 IL-10 は血清 LDH と、血清 IL-8 は AaDO₂ と有意な相関を示した。したがって、今後さらに検討する必要があるが、これらのサイトカインは APAP の病態に関わるだけでなく、臨床的に有用な血清マーカーとなる可能性があると考えられる。

2. 気管支肺胞洗浄所見

気管支肺胞洗浄液 (BALF) は肉眼的に乳白色を呈する。総細胞数は減少し、CD4 優位のリンパ球増加²⁰⁾、“ghost cells”と言われる大型の泡沫状マクロファージ、細胞断片を認め、正常のマクロファージは減少する (エビデンスレベル IVb)。背景には好酸性の細顆粒状物資が多数認められる。GM-CSF 皮下注による病状の改善に伴い、好酸性物質の減少、単球様の小型細胞の増加、蛋白様物質を取り込んだ正常の泡沫状マクロファージの増加を認めることが報告されている (エビデンスレベル V)¹⁴⁾。さらに、GM-CSF 吸入療法前後の比較でも細胞断片、蛋白様物質の減少、大型の泡沫状マクロファージの減少、総細胞数の増加を認めることが報告されている (エビデンスレベル V)¹⁵⁾。

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: 752-62
- 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) Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, et al. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies. KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1988; 18: 203-16
- 4) Kohno Kyoizumi S, Awaya Y, et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. *Chest* 1989; 96: 68-73
- 5) Takahashi T, Munakata M, Suzuki I, et al. Serum and bronchoalveolar fluid KL-6 levels in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1294-8
- 6) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, et al. Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 723-9
- 7) Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and

- bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1860-6
- 8) Seymour JF, Doyle IR, Nakata K, et al. Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis. *Thrax* 2003; 58, 252-7
 - 9) Hirakata Y, Kobayashi J, Sugama Y, et al. Elevation of tumor markers in serum and bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 1995; 8: 689-96
 - 10) Fujishima T, Honda Y, Shijubo N, et al. increased carcinoembryonic antigen concentration in sera and bronchoalveolar lavage fluid of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Respiration* 1995; 62: 317-21
 - 11) Inoue Y, Nakata K, Arai T, et al. Epidemiologic and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology* 2006; 11: S55-S60
 - 12) Minakata Y, Kida Y, Nakanishi H, et al. Change in cytokeratin 19 fragment level according to the severity of pulmonary alveolar proteinosis. *Intern Med* 2001; 40: 1024-7
 - 13) Arai T, Hamano E, Inoue Y, et al. Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF. *Respir Med* 2004; 98: 1227-30
 - 14) Schoch OD, Schanz U, Koller M, et al. BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF. *Thorax* 2002; 57: 277-80
 - 15) 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: 1142-9
 - 16) Lin FC, Chang GD, Chern MS, et al. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 2006; 61: 528-34
 - 17) Iyonaga K, Suga M, Yamamoto T, et al. Elevated bronchoalveolar concentrations of MCP-1 in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 1999; 14: 383-9
 - 18) Bonfield TL, Russell D, Burgess S, et al. Autoantibodies against Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 481-6
 - 19) Lin FG, Chen YC, Chang SC. Clinical importance of bronchoalveolar lavage fluid and blood cytokines, surfactant protein D, and Kebs von Lungen 6 Antigen in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1344-9
 - 20) Milleron BJ, Costabel U, Teschler H, et al. Bronchoalveolar labage cell data in alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1330-2

(新井 徹)

【自己免疫性肺胞蛋白症の診断，鑑別診断】

A. はじめに

本症は，徐々に始まる労作時息切れと，特徴的な HRCT 所見で疑われるのが通例である．症状が画像所見から予想されるより軽いことが多いのが特徴である．気管支肺胞洗浄(BAL)液所見が本症に合致し，抗 GM-CSF 自己抗体が陽性であれば，本症と診断できる．診断が不確定の時，および続発性 PAP が疑われる場合には外科的生検が必要となることがある．以下に徴候，身体所見，検査所見の特徴の概要についてまとめる（各項目の詳細については別項を参照のこと）．

B. 臨床徴候

徐々に進む労作時息切れが典型的である．咳や痰などを伴う場合もある．これまで胸部 X 線写真の健診の機会が多かった本邦では，無症状で胸部 X 線上陰影を指摘されて来院する例が少なからずあった．井上らの日本の疫学的研究では，無症候 31.4%，息切れのみ 39.0%，咳のみ 9.9%，痰のみ 0%，息切れと咳 10.8%，息切れと痰 1.3%，息切れと咳と痰 2.2% という比率が報告されている¹⁾．症状は画像所見から予想されるより軽度であることが多く，特徴的な所見とされる．

C. 病歴

続発性 PAP の除外は合併症と吸入歴に関する病歴による．

①合併症

本邦での最近の続発性 PAP の集計報告 21 例の基礎疾患の内訳は，血液疾患は 16 例（76%）で，骨髓異形成症候群 12 例，再生不良性貧血 1 例，急性リンパ球性白血病 1 例，慢性骨髄性白血病 1 例，成人 T 細胞性白血病 1 例，自己免疫疾患は 5 例（24%）でベーチェット病 4 例，ウエゲナー肉芽腫症 1 例であった²⁾．これまで文献的には続発性 PAP では下記のような基礎疾患で報告されている³⁻²³⁾．

血液疾患（再生不良性貧血，急性骨髄性白血病，急性リンパ球性白血病，慢性骨髄性白血病，慢性リンパ球性白血病，骨髓異形成症候群，悪性リンパ腫，多発性骨髄腫，原発性マクログロブリン血症）

その他の悪性疾患（腺癌，膠芽腫，黒色腫）

免疫異常と慢性炎症性疾患（後天性免疫不全症候群，無 γ -グロブリン血症，重症複合免疫不全症，皮膚筋炎，アミロイドーシス，尿細管性アシドーシス）

感染症（サイトメガロウイルス症，結核，ノカルジア，ニューモシステイス肺炎）

②吸入歴

下記の粉塵・ガスの吸入による続発性 PAP が報告されている²⁴⁻³³⁾．

無機粉塵（アルミニウム，珪素，チタン，セメント）

有機粉塵（肥料，小麦粉，木屑）

ガス（塩素，窒素酸化物，洗剤，ガンソリン，石油，塗料，ニス）

なお本邦の自己免疫性 PAP 223 例中 23% に粉塵暴露歴があった¹⁾．また最近の indium-tin oxide 吸入による肺胞蛋白症の報告例では抗 GM-CSF 自己抗体が検出されたと報告されており，吸入物質が自己免疫性 PAP 発症の引き金となる可能性が改めて示唆されている³³⁾が，日本の KL-6 高値の ITO 作業 17 人では，血清抗 GM-CSF 自己抗体は全例陰性で³⁴⁾，さらに検討が必要である．

D. 身体所見

特異的なものはない．胸部聴診所見で肺底部の crackles を聴くことがある．

E. 血清学的所見

LDH，SP-A，SP-D，KL-6，CEA の上昇がみられるが，特異的ではない．抗 GM-CSF 自己抗体が陽性となる．

F. 画像所見

胸部 X 線所見：古典的には，肺水腫に似た両側の蝶形陰影が，左心不全の徴候なしにみられることが特徴とされる．その他，浸潤影，間質影，斑状影，結節影や非対称性の陰影，巣状の陰影が生じること

があり、特異性に乏しい^{31, 35)}。

HRCT：陰影の分布は多様で、すりガラス様陰影 (GGO) の辺縁は明瞭で「地図状」の外観を呈する^(36, 37)。大部分の例では、3—10mm くらいの多角形の線状影が GGO に重なって見られる「crazy-paving pattern」を呈する。これは本症に特徴的であるが、他の疾患でも生じうるので診断的ではない³⁸⁾。なお自己免疫性 PAP の陰影は、続発性 PAP に比して、下肺野優位で、辺縁が保たれる傾向がある²⁾。

G. 肺機能所見

中等症から重症例では拘束性障害のみられることがあるが、多くの場合、フローボリュームカーブのパターンは正常範囲内である¹⁾。

H. 気管支鏡所見

- ・ BAL 液の肉眼所見，細胞学的所見から PAP を示唆あるいは診断できる
- ・ 肉眼所見：自己免疫性，先天性，続発性などの臨床的な PAP では，乳白色を呈する。静置すると沈殿を生ずる。
- ・ 細胞学的所見：顆粒状の外観を呈する好酸性，無構造物質の沈着がみられる³⁹⁾。肺胞マクロファージは光顕像では，空胞状の構造をもつ泡沫マクロファージ (foamy macrophage) の形態を示す。これらの所見および TBLB 所見は診断に有用である^{40, 41)}。

I. 病理学的所見

- ・ BAL 液所見で不確定の場合，肺生検での診断が必要である。光顕所見では，肺胞と終末細気管支が微細な顆粒状の好酸性の物質で満たされる。肺胞壁および間質の構造は比較的保たれるが，ときにリンパ球浸潤や線維化がみられる。

J. 診断へのアプローチ・鑑別診断

徐々に生じる労作時息切れの病歴と，HRCT での特徴的な所見から本症が疑われる。気管支鏡による BAL 液の細胞学的所見で肺胞蛋白症に合致する所見がみられ，血清抗 GM-CSF 自己抗体濃度の上昇があれば，自己免疫性 PAP と診断できる。なお合併症あるいは吸入歴があっても，血清抗 GM-CSF 自己抗体濃度の上昇があれば自己免疫性 PAP とする。

上記のような典型例では通常，外科的肺生検は必要ない。しかし診断が不確定の場合あるいは続発性 PAP が疑われる場合では，外科的肺生検が必要となる場合がある。こうした例では，PAP と同様の所見を呈する疾患，すなわち，塵肺，サルコイドーシス，間質性肺炎等の除外が必要である。

新生児および小児で，サーファクタントの恒常性の異常が疑われる場合には，自己免疫性 PAP，続発性 PAP，受容体異常による先天性 PAP，肺サーファクタント代謝異常症を鑑別する必要がある。発症の時期と重症度は鑑別の目安になるが診断困難な場合も多く，肺生検が必要となることが多い。GM-CSF 受容体異常による先天性 PAP では血清 GM-CSF 濃度が高値となる⁴²⁾。小児例では遺伝子解析が有用な場合も多い。

【自己免疫性肺胞蛋白症の診断基準】

以下の 2 項目を満たすこと

1. 肺胞蛋白症の診断基準を満たす。
2. 血清中の抗 GM-CSF 抗体が陽性である。

参考：

1. 本邦における自己免疫性肺胞蛋白症 223 例の疫学的研究での肺胞蛋白症の診断は，131 例が CT と BAL 液所見で，76 例が CT と BAL 液と TBLB で診断され，16 例が VATS 下肺生検で診断されている。
2. ヒト抗 GM-CSF 抗体輸注によるカニクイザルでの肺胞蛋白症モデルでは，画像所見は正常範囲内

であるが、BAL 液および外科的肺生検像は肺胞蛋白症の所見を呈した⁴³⁾。ヒトでも同様の病態ないし病期が存在する可能性があるが、画像所見から気管支鏡検査に進む呼吸器内科臨床での手順にそって、画像所見を診断基準の一項とした。

参考文献

1. 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 patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:752-62.
2. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, A kira 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;136:1348-55.
3. Eldar M, Shoenfeld Y, Zaizov R, Fogel R, Asherov J, Liban E, Pinkhas J. Pulmonary alveolar proteinosis associated with fanconi's anemia. *Respiration*. 1979;38:177-9.
4. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):788-94.
5. Pamuk GE, Turgut B, Vural O, Demir M, Hatipoglu O, Unlu E, Altaner S, Gerenli M, Cakir B. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with acute lymphoid leukemia regression after G-CSF therapy. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:871-4.
6. Green D, Dighe P, Ali NO, Katele GV. Pulmonary alveolar proteinosis complicating chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1980;46:1763-6.
7. Breslow A, Snow P, Rosenberg MH. Pulmonary alveolar proteinosis and chronic lymphatic leukemia. *Med Ann Dist Columbia*. 1965;34:209-12.
8. Shoji N, Ito Y, Kimura Y, Nishimaki J, Kuriyama Y, Tauchi T, Yaguchi M, Payzulla D, Ebihara Y, Ohyashiki K. Pulmonary alveolar proteinosis as a terminal complication in myelodysplastic syndromes: a report of four cases detected on autopsy. *Leuk Res*. 2002;26:591-5.
9. Carnovale R, Zornoza J, Goldman AM, Luna M. Pulmonary alveolar proteinosis: its association with hematologic malignancy and lymphoma. *Radiology*. 1977;122:303-6.
10. Tammaa M, Nasser W, Zaman M, Hernandez AM. Respiratory failure in an 83-year-old man with multiple myeloma. Pulmonary alveolar proteinosis. *Tenn Med*. 2009;102:37-9.
11. Loire R, Meunier P, Lenglet JP, Tabib A, Tolot F. [Waldenstrom's disease with terminal pulmonary alveolar proteinosis] *Lyon Med*. 1971;226:319-23.
12. Su KC, Lay SL, Perng RP, Chang SC, Chen YM. Lung cancer may develop subsequently or coincidentally with pulmonary alveolar proteinosis. *Lung Cancer*. 2007;58:144-8.
13. Garcia Rio F, Alvarez-Sala R, Caballero P, Prados C, Pino JM, Villamor J. Six cases of pulmonary alveolar proteinosis: presentation of unusual associations. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1995;50:12-5.
14. Schiller V, Aberle DR, Aberle AM. Pulmonary alveolar proteinosis. Occurrence with metastatic melanoma to lung. *Chest*. 1989;95:466-7.
15. Ruben FL, Talamo TS. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med*. 1986;80:1187-90.
16. Patiroglu T, Akyildiz B, Patiroglu TE, Gulmez IY. Recurrent pulmonary alveolar proteinosis secondary to agammaglobulinemia. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:710-3.
17. Pessach I, Walter J, Notarangelo LD. Recent advances in primary immunodeficiencies: identification of novel genetic defects and unanticipated phenotypes. *Pediatr Res*. 2009;65(5 Pt 2):3R-12R.
18. Samuels MP, Warner JO. Pulmonary alveolar lipoproteinosis complicating juvenile dermatomyositis. *Thorax*. 1988;43:939-40.

19. Ganguli PC, Lynne-Davies P, Sproule BJ. Pulmonary alveolar proteinosis, bronchiectasis and secondary amyloidosis: a case report. *Can Med Assoc J.* 1972;106:569 passim.
20. Ranchod M, Bissell M. Pulmonary alveolar proteinosis and cytomegalovirus infection. *Arch Pathol Lab Med.* 1979;103:139-42.
21. Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine (Baltimore).* 1994;73:103-9.
22. Oerlemans WG, Jansen EN, Prevo RL, Eijsvogel MM. Primary cerebellar nocardiosis and alveolar proteinosis. *Acta Neurol Scand.* 1998;97:138-41.
23. Tran Van Nhieu J, Vojtek AM, Bernaudin JF, Escudier E, Fleury-Feith J. Pulmonary alveolar proteinosis associated with *Pneumocystis carinii*. Ultrastructural identification in bronchoalveolar lavage in AIDS and immunocompromised non-AIDS patients. *Chest.* 1990;98:801-5.
24. Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, Lom S. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:312-5.
25. Xipell JM, Ham KN, Price CG, Thomas DP. Acute silicoproteinosis. *Thorax.* 1977;32:104-11.
26. 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.
27. 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.
28. McCunney RJ, Godefroi R. Pulmonary alveolar proteinosis and cement dust: a case report. *J Occup Med.* 1989;31:233-7.
29. 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.
30. Dawkins SA, Gerhard H, Nevin M. Pulmonary alveolar proteinosis: a possible sequel of NO₂ exposure. *J Occup Med.* 1991;33:638-41.
31. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958;258:1123-42.
32. Davidson JM, Macleod WM. Pulmonary alveolar proteinosis. *Br J Dis Chest.* 1969;63:13-28.
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.* 2010;181:458-64.
34. Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Amata A, Omae K, Nakano M, Nakata K, Hebisawa A. Indium-tin oxide does not induce GM-CSF autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:741.
35. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. A review and an update. *Chest.* 1997;111:460-6.
36. Holbert JM, Costello P, Li W, Hoffman RM, Rogers RM. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:1287-94.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. 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法は、局所麻酔による気管支鏡下区域肺洗浄法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法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法を施行した自験例、自己免疫性肺胞蛋白症を対象とした片側全肺洗浄法に関するアンケート調査と文献に基づいて解説する。なお、気管支鏡下区域肺洗浄法は、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。以下に、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法

本邦における気管支鏡下区域肺洗浄法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法により加療された症例は、肺洗浄前の PaO₂ (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 PaO₂ (SpO₂) 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 37~38℃ 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法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~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

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-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 lavage 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。平成 23 年に本邦で行われた片側全肺洗浄法に関するアンケート調査では、洗浄の体位、degassing の有無などが施設によって大きく異なる現状が明らかとなった。片側全肺洗浄法の標準化のために、今後、さらに検討が必要と考えられる。

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例とパ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、自己免疫性肺胞蛋白症を対象とした片側全肺洗浄法に関するアンケート調査と文献に基づいて、degassing を行わない方法を中心に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。Degassing を行う方法についても適宜、説明を追加する。

Degassing を行わない場合の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。このアルゴリズムは獨協医科大学越谷病院呼吸内科での経験に基づいて作成されたものであり、あくまでも以下に記載する全身麻酔下片側全肺洗浄法の解説の参考として参照いただきたい。安全かつ確実に全肺洗浄を施行するには、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、適宜、個々の症例に適した片側全肺洗浄手順を選択することが必要である。

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 PaO₂ < 60 Torr
- ③生理学的シャント率 > 10 ~ 12%

しかし、実際には、患者が全肺洗浄を希望した場合には、呼吸困難が軽度で日常生活が支障されず、また PaO₂ ≥ 60 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。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 ~ 7.451)、PaO₂ 61.3 ± 10.4 (46.0 ~ 77.8) Torr、PaCO₂ 37.6 ± 4.1 (31.1 ~ 44.8) Torr で、肺機能検査は、%VC 88.2 ± 17.4 (67.1 ~ 120.9) %、%FEV₁ 87.9 ± 17.4 (54.7 ~ 112.5) %、%DLco 64.6 ± 28.8 (31.4 ~ 101.9) % であった。アンケート調査においても、初回治療として全肺洗浄が施行された 72 症例の平均 PaO₂ 61.7 ± 12.5 Torr で、60 Torr 以上の症例が 47 症例 (65.3%) 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% 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。アンケート調査においては 53 症例で測定され、平均 PaO₂ 298.9 ± 121.8 Torr で、200 ~ 300 Torr の症例が 17 症例 (32.1%) で最も多かった。13 回の肺洗浄において、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。Degassing を行った 8 回においては 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 であった。Degassing を行わなかった 5 回においては第 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。また、この 5 回の肺洗浄において、SpO₂ 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 SpO₂ 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 は 80.0 ± 12.7 (71.0 ~ 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、8 症例の自験例、アンケート調査と文献に基づいて、全肺洗浄の手順と留意点を解説する。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、自験例においては、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し、大量なリークが生じた場合には肺洗浄の中断を余儀なくされた。そのため、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中心に以下に解説する。なお、杉本ら⁷⁾は degassing を用いた片側全肺洗浄を行った自己免疫性肺胞蛋白症 8 例において非洗浄肺への洗浄液のリークや degassing に伴う著明な低酸素血症による肺洗浄の中止はなかったと報告している。

- 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% O₂ 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。
- 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、左肺から洗浄する。その理由は、左肺の肺容量が右肺より少ないこと、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左肺の方が少ないことが挙げられる。アンケート調査では、34 施設中 18 施設では洗浄側を下にした臥位、11 施設では仰臥位で洗浄が行われた。また、Beccaria ら⁸⁾は、洗浄側を上にした臥位での全肺洗浄法を報告している。

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 非洗浄側の肺からエア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 40～50cmH₂O 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を確認する。

両側肺を 100%O₂ で 15 分間換気する。両側肺を 15 分間 100% O₂ で換気して動脈血液ガス分析を行い、PaO₂ 値のより ECMO 併用の必要性を判定する。なお、ECMO の使用基準は後述する。

⑥ 洗浄側の肺に 37℃に加温した生食を注入する。

アンケート調査においては、34 施設中 21 施設が容量規定法で、9 施設が圧規定法で注入量を決定していた。洗浄液は、34 施設中 23 施設が生食のみで、6 施設が N-アセチルシステインを添加した生理食塩水を使用していた。

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。著者の経験では 1 回換気量(VT)の実測値を用いて注入量を計算すると多くなる印象であるため、VT は 500ml として計算する方が好ましい。体格や重症度も加味して適宜調整を行う。

b) 洗浄液の注入速度

洗浄液が洗浄肺の肺胞内 O₂ と置換するように注入するため、安静時の肺 O₂ 摂取量以下の速度で注入する。正確な洗浄肺の O₂ 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 O₂ 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 O₂ 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。

Degassing を行った場合は、この速度より速い注入を行ってもよい。

c) 洗浄液の注入時の注意点と留意点

- ① 洗浄液を過剰に注入すると、洗浄側の胸腔へのリーク（水胸）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。
- ② 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と気管チューブの位置が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。
- ③ 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。
- ④ SpO₂ 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 SpO₂ 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、洗浄液を注入時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 SpO₂ が漸減するが、高度な低酸素血症（目安；SpO₂>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な限り排液する。なお、通常注入した全洗浄液が排液されることは

なく、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 lavage 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させても注入後の 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 lavage 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なり、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、循環血漿流量の増加に注意する。

d) 著しく回収率が低下した場合には、水胸、非洗浄肺へのリーク、気管支攣縮など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 O₂ が全て吸収されると考えて、洗浄液を約 200～300ml/min の注入速度で注入する。また、注入する洗浄液量は、先に示した FRC+VT を基準として排液量も参考にしながら微調整を行う。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⁹⁾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

気管支鏡などを用いて肺内に残存する洗浄液を十分に吸引した後、両側肺を 100%O₂ 換気してからシングルルーメン気管チューブ交換する。洗浄肺の吸引が不十分の場合、チューブ交換の際に泡沫状のために声門が確認できず、挿管困難となって非常に危険である。

5) ECMO の適応基準と設定

Claypool ら¹⁰⁾は、ECMO の適応基準は両側肺 100%O₂ 換気時の PaO₂ が 100Torr 未満と報告している。この報告は 1984 年になされおり、現在は ECMO をより容易に使用することができるため、実際の臨床においては安全性を考慮して PaO₂ が 200Torr 未満で ECMO の適応とするのが好ましいのではないかと思われる。ダグラスバッグを所有している施設では、肺洗浄前にダグラスバッグを用いて 100% O₂ で 15 分間換気後の PaO₂ を測定し、先に示した基準により ECMO の適応を判断することも可能であろう。肺洗浄前に 100% O₂ 換気時の PaO₂ 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、持続的混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂) 測定可能な Swan-Ganz カテーテルにより SvO₂ を測定して、SvO₂ が 75% (健常者の値) 以上になるように設定する。

Degassing を行う方法の場合、degassing 後の片肺 100%O₂ 換気の PaO₂ が、その後の全肺洗浄中の最低 PaO₂ と考えられる。したがって、Degassing 後の PaO₂ により ECMO の適応の検討が可能と考えられる。また、両側 100%O₂ 換気、片肺 100%O₂ 換気における PaO₂ には有意な相関を認めず、両肺 100%O₂ 換気時の PaO₂ から片肺 100%O₂ 換気時 PaO₂ の推定は困難であることが報告されている⁷⁾。

6) 麻酔科から見た片側全肺洗浄の留意点

片側全肺洗浄では、全身麻酔管理が必要である。肺胞蛋白症患者は、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全身麻酔上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、不適切なポジショニングにより洗浄液が換気側の肺に流れ込まないように注意する。Degassing 法を施行する場合、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す際、急激なシャント血流の増大により低酸素血症となる。洗浄中にも洗浄液排液時に非換気側（洗浄側）に血流が分布して同様のシャント血流増大による低酸素血症を来す。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¹¹⁾ 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、肺動脈カテーテルを挿入し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 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¹¹⁾があるが、両者の優劣を比較した報告はない。

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¹²⁾。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¹¹⁻¹³⁾。

参考文献

- 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 Tantum 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) 杉本親寿、新井 徹、西山明秀、他. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 8 例の手技、効果、安全性の多面的評価. 日呼吸会誌 2011; 49: 569-576
- 8) 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
- 9) Altose MD, Hicks RE, Edwards MW, Extracorporeal membrane oxygenation during bronchopulmonary lavage. Arch Surg 1976; 111:1148-1153.
- 10) Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM, Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). Chest 1984; 85: 550-558.
- 11) 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
- 12) 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.
- 13) 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 ¹⁾	同等	同等
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

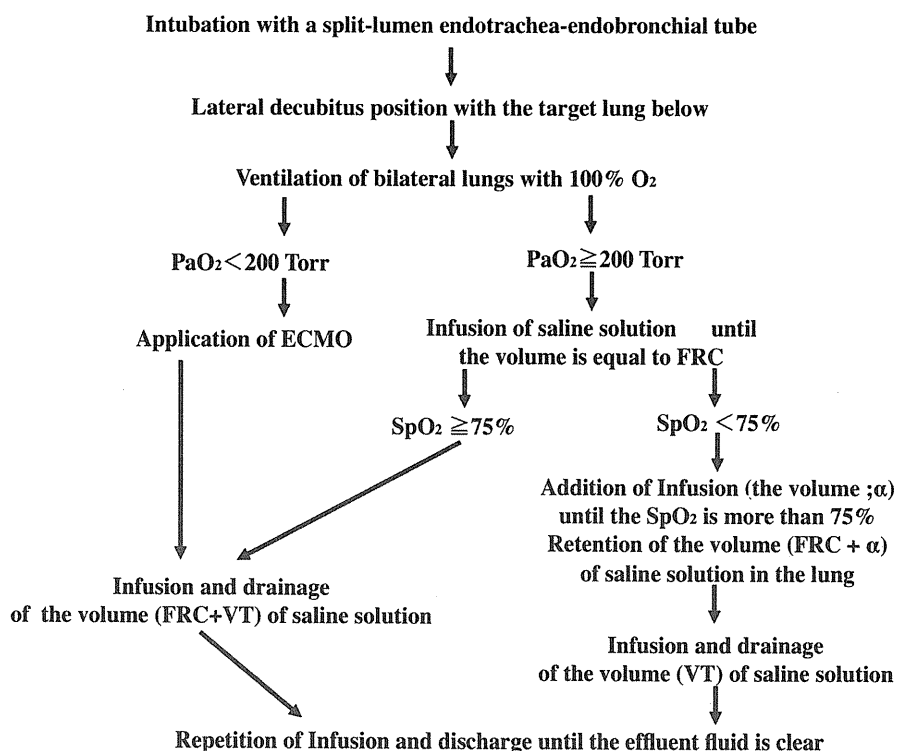


図1 肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄手順を選択するための基本的なアルゴリズム

一和多らの経験に基づき作成されたアルゴリズム⁵⁾に修正を加えた。Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)の適応基準は、安全性を考慮して100%両肺換気でのPaO₂ 200 Torr未滿とした。また、実際には、これをもとに、適宜、患者の病状に応じて対応することが必要である。(FRC；機能的残気量、VT；1回換気量)

【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】

推奨文

1. 無症状（重症度 1、あるいは重症度 2）には、経過観察（症状、肺機能、画像検査等）をおこなう（グレード C 1）。
2. 軽症～中等症（重症度 3）には、酸素療法による支持療法をおこなう。
3. 中等症～重症（重症度 4 あるいは重症度 5）は、長期酸素療法の適応である。（グレード C 1）。

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 ≥ 70		70 > PaO ₂ ≥ 60	60 > PaO ₂ ≥ 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				

* PaO₂：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。

解説

肺胞蛋白症の重症度に応じた酸素療法の目安を示す。

我々の疫学調査の結果、重症度 1、あるいは無症状の自己免疫性 PAP 患者は、無治療でも比較的病状は安定していた。そのため、直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^(1,2)。

症状があり、70 Torr > PaO₂ ≥ 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⁽³⁾、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 PaO₂ が 60 Torr 以下、あるいは SpO₂ 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。SpO₂ が 90% 以上を保つように酸素投与量を決定する⁽⁴⁾。そして悪化しないか慎重に経過観察する（症状、肺機能、画像検査等）。

室内気にて低酸素血症がある者（60 Torr > PaO₂、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、SpO₂ が 90% 以上を保つように酸素投与量を決定する⁽⁴⁾。全肺洗浄あるいは試験的治療（GM-CSF 等）の適応である。

【肺胞洗浄療法時の呼吸管理】

重症者の全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^(5,6)。