

【先天性肺胞蛋白症の診断、治療】

1. 概念

肺サーファクタント代謝に関連する遺伝子の先天的な異常が原因と考えられる肺胞蛋白症を先天性肺胞蛋白症性(congenital pulmonary alveolar proteinosis: CPAP)と呼ぶ。CPAPの多くは新生児期から乳児期早期に発症するため、従来は乳児肺胞蛋白症と呼ばれた。しかし、先天的な遺伝子異常によるPAPが成人期に発症する例がある。また、理論的には新生児期にも母体由来の移行抗体による同種免疫性のPAPが発生し得る。一方で、家族歴の存在などから遺伝子異常によるPAPと考えられるものの責任遺伝子が同定されていない症例もある。

2. 分類

CPAPは、II型肺胞上皮細胞に発現する遺伝子の異常によるCPAPと、肺胞マクロファージの成熟を規定する遺伝子の異常によるCPAPに大別される。前者はSP-B欠損症¹⁾、SP-C異常症²⁾、およびABCA3異常症³⁾であり、後者はGM-CSFレセプター異常症⁴⁾⁵⁾である。また、抗GM-CSF自己抗体陰性で、生後早期の発症や家族内発症などから遺伝子異常が想定されるものの、責任遺伝子の同定に至っていない症例もある⁶⁾。

1) SP-B欠損症

II型肺胞上皮細胞内でpro SP-CがSP-Cに成熟するためにはSP-Bが必要であるため、SP-Bが欠損しているとSP-BとSP-Cの両方が欠乏する。肺サーファクタントが表面活性を発現するためには、少なくともSP-BかSP-Cのいずれかが必要であるため、SP-B欠損症患者は出生時から肺サーファクタント欠乏による呼吸窮迫症状を呈する。一方、SP-AとSP-Dはラメラ体とは独立してII型肺胞上皮細胞から分泌される。SP-B欠損症患者の肺胞内にはSP-Aが蓄積し、肺胞マクロファージが泡沫化する。SP-B欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる。代SP-B欠損症の代表的な遺伝子異常である121ins2は欧米で報告されたCPAPの第一位原因であるが、本邦では未だ報告がない。

2) SP-C異常症

SP-C異常症は家族性間質性肺炎の原因となるが、SP-C異常症の一部はCPAPの病型をとる。SP-C異常症は常染色体性優性遺伝形式をとる。同一家系内の症例でも発症時期や病型に大きな差がみられることが知られている。

3) ABCA3異常症

ABCA3(ATP-binding cassette A3)はABCファミリーに属する脂質輸送蛋白であり、II型肺胞上皮細胞に特異的に発現し、肺サーファクタント脂質とSP-B、SP-Cのラメラ体への輸送を担当する。ABCA3の完全な欠損症では、ラメラ体が形成されず、出生時よりSP-B欠損症と同様の呼吸窮迫症状を呈する。しかし、ABCA3異常症には多くの病型があり、発症時期も出生時から成人までに分布する。ABCA3は常染色体性劣性遺伝形式をとる。

4) GM-CSFレセプター異常症

GM-CSFは肺胞マクロファージの成熟を規定する物質であり、GM-CSFおよびGM-CSFレセプター(-R)のノックアウト・マウスは肺胞マクロファージの機能低下を介してPAPを発症する。ヒトでも、GM-CSF-R α 鎖および β 鎖の異常によるCPAPが報告されている。GM-CSF-Rの α 鎖はX染色体の偽常染色体領域にコードされ、その異常症は β 鎖の異常と同様に常染色体性劣性遺伝形式をとる。GM-CSF-Rの機能はSTAT-5のリン酸化を指標に評価することができる。

3. 診断

CPAPの「PAPとしての診断」の流れは他のPAPと同様である。まず、進行性の低酸素血症からPAPであることを疑い、画像診断結果からPAPと診断する。抗GM-CSF自己抗体値が高くないことから、免疫性のPAPを否定する。気管支肺胞洗浄が可能であれば、肺胞洗浄液中のSP-Bの有無を調べる。洗浄液中の肺胞マクロファージの形態が泡沫状であればII型肺胞上皮細胞側の異常である可能性が高く、小型で未分化であれば肺胞マクロファージ側の異常である可能性が高い。CPAPの原因として既知の遺伝子について遺伝子解析を行う。また、STAT-5のリン酸化からGM-CSF-Rの機能解析を行う。

4. 治療

現時点では CPAP の遺伝子異常そのものに対する治療法は確立していない。

II 型肺胞細胞の異常による CPAP に対しては肺移植が唯一の治療法である。また、肺胞マクロファージの成熟異常による CPAP に対しては骨髄移植が有効である。低ガンマグロブリン血症を伴う肺胞マクロファージ異常症に対してはガンマグロブリン投与が有効であるが、その機序は未だ判明していない。

参考文献

- 1) Wert SE, Whitsett JA, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol.* 2(4), 2009, 253-74
- 2) Whitsett, JA. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 347(26), 2002, 347, 2141-8.
- 3) Bullard JE, Wert SE, Noguee LM. ABCA3 deficiency: neonatal respiratory failure and interstitial lung disease. *Semin Perinatol.* 30(6), 2006, 327-34
- 4) Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *Exp Med* 205(12), 2008, 2703-10
- 5) Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J. Clin. Invest.* 100, 1997, 2211 - 2217
- 6) Cho K, Nakata K, Ariga T, et al. Successful treatment of congenital pulmonary alveolar proteinosis with intravenous immunoglobulin G administration. *Respirology* 11, 2006, S74-77,

(長 和俊)

【111】 参考情報（関連ホームページ）

以下関連情報発信ホームページを示す。

- (1) 肺胞蛋白症研究班公式ホームページ（医療従事者用、一般用）
 - 肺胞蛋白症専用情報（医療従事者向け） <http://www.pap-guide.jp/index.html>
 - 英語版肺胞蛋白症専用情報（医療従事者向け） <http://www.pap-guide.jp/en/>
 - 肺胞蛋白症一般利用者向け情報サイト <http://www.pap-support.jp/>
- (2) 難病情報センター
<http://www.nanbyou.or.jp/>
- (3) 日本肺胞蛋白症患者会
http://www006.upp.so-net.ne.jp/PAP_Japan/
- (4) Pulmonary alveolar proteinosis foundation（米国患者会）
<http://www.papfoundation.org/>
- (5) EU PAP Net（ヨーロッパ肺胞蛋白症研究グループ）
<http://www.alveolarproteinosis.eu/>

許可無く無断転用を禁ずる

肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針

2012年3月28日 ver.6.2

監修 井上義一、中田光

平成22～23年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班
(課題番号 H22-難治-一般-146)

研究代表者 井上義一

〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町1180

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部

Phone: 072-252-3021、Fax: 072-252-3688

分担総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担総合研究報告書

肺胞蛋白症の病因と病態に関する研究

研究分担者 中田 光 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター教授

研究要旨

平成 22 年-23 年度に本研究班の活動として、肺胞蛋白症の病因、病態の解明及び難治化要因の解明のため、以下の研究を実施した。① 成人発症遺伝性肺胞蛋白症の原因遺伝子の解明 ② 抗 GM-CSF 自己抗体中和能の無細胞系測定システムの開発 ③ GM-CSF 自己抗体のアイソタイプ別性状の解明 ④ 全肺洗浄最適化のための数学モデルの構築 ⑤ 次世代シーケンサーを用いた GM-CSF 自己抗体産生機序の解明
これらの研究成果は、課題毎の分担研究報告書および学術論文として報告した。

A. 研究目的

B. 研究方法

①は、長崎大学熱帯病研究所内科の症例で、検体は本院と長崎大学の倫理委員会の承認を得て、新潟大学で遺伝子解析した。②、③、④、⑤については、観察研究で、新潟大学で実施した。方法の詳細については、①は文献 9、②は文献 14、③は文献 1、④、⑤は、本報告書課題毎の報告書を参照されたい。

(倫理面への配慮)

全ての研究は、臨床検体を用いるため、倫理審査をへて、被験者の文書同意を得た。①、⑤は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

①の研究は、長崎大学で診療していた 40 歳の女性で、GM-CSF 自己抗体陰性の肺胞蛋白症症例の病因に関するものである。当初、続発性肺胞蛋白症を疑って、肺胞マクロファージ cDNA の microarray 解析を実施したが、解決せず、単球の in vitro の培養を実施したところ、GM-CSF

による分化が障害されていることがわかり、GM-CSF 受容体 β 鎖の欠損が発見された。常染色体劣性遺伝の遺伝性 CSF2RB 1 塩基欠損例であった。

②の研究は、抗 GM-CSF 自己抗体の中和能を無細胞で測定する系の確立を目指した。リコンビナントカイコ GM-CSF 受容体 α 鎖をプレートに固相化し、ビオチン化 GM-CSF とサンプルの間で、抗体に受容体に結合する GM-CSF を化学発光法で測定した。

③の研究は、血清中の IgG 型 GM-CSF 自己抗体と IgM 型自己抗体を濃度、結合力、特異性、中和能の面から比較したものである。IgM 型自己抗体は、機能的には bystander であるが、産生機序の中でお互いに相関していることが示唆された。

④の研究は、IgG 型自己抗体は、BAL と血清で強く相関していることから、血中抗体が肺に移行していると仮説を立てた。これを証明するのに、全肺洗浄において、10 回目以降に血中抗体が肺洗浄液中にどれくらい以降しているかを、洗浄液中の抗体濃度から算出するため、数学モデルを作製し、シミュレーションを計画している。

⑤の研究では、患者と健常者のPBMCをビオチン化GM-CSFと反応させ、GM-CSF自己抗体をBCRにもつB細胞をソートしますと、 10^7 個のPBMCから、 10^4 個の細胞が取れてきます。そこからmRNAを抽出し、cDNAから抗体可変部の遺伝子のPCR ampliconを取り、IgM型とIgG型の重鎖遺伝子配列6万クローンの次世代シーケンスを実施している。単核球をEBvirusで刺激したELISPOT法の結果から言えることは、患者も健常者もIgM型の自己抗体クローンは同頻度に持っているが、患者ではクラススイッチが起り、IgG型が高頻度に出現するということである。クラススイッチの時に、特定のCDR3領域をもつクローンが選択的に増殖すると思われ、次世代シーケンスによる証明を目指したい。

D. 考察

肺胞蛋白症の難治化は、GM-CSF 自己抗体の性状に関わっていると思う。患者由来の抗GM-CSF 自己抗体をカニクイザルにうつとPAPができることから、患者の重症度は、一義的に抗体のシーケンスあるいは、その組み合わせで決まるとしており（重症度は、自己抗体の血中濃度と相関しない）、重症化を抗体の遺伝子配列で説明するのが、最終的な研究目標である。

E. 結論

22年、23年度の短い期間であったが、本研究費により、多くの新知見が見つかり、また沢山の論文を発表することができた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nei T, Urano S, Motoi N, Takizawa J, Kaneko

C, Kanazawa H, Tazawa R, Nakagaki K, Akagawa KS, Akasaka K, Ichiwata T, Azuma A, Nakata K. IgM-type GM-CSF Autoantibody is Etiologically a Bystander but Associated with IgG-type Autoantibody Production in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am. J. Physiol.*, 2012, *in press*

2. Ohashi K, Sato A, Takada T, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J. in press*

3. Saraya T, Nakata K, Nakagaki K, Motoi N, Iihara K, Fujioka Y, Oka T, Kurai D, Wada H, Ishii H, Taguchi H, Kamiya S, Goto H. Identification of a mechanism for lung inflammation caused by *Mycoplasma pneumoniae* using a novel mouse model. *Results in Immunology* 1, 76–87, 2011

4. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Ishii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med.*; 106(2):284-93, 2012

5. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC; National

- Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 364:1596-1606, 2011
- 6 . Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *European Respir. J.* 37:465-468, 2011
 - 7 . Miyabayashi T, Kagamu H, Koshio J, Ichikawa K, Baba J, Watanabe S, Tanaka H, Tanaka J, Yoshizawa H, Nakata K, Narita I. Vaccination with CD133+ melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor. *Cancer Immunol Immunother*, 60(11): 1597-1608, 2011
 - 8 . Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Nakata K, Hebisawa A. Indium-Tin Oxide Does Not Induce GM-CSF Autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med.* 184:741, 2011
 - 9 . Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J. Med. Genetics*, 2010
 10. Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Trapnell BC, Nakata K (corresponding author). High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: Pathogenesis and Mechanisms. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 21:263-273, 2010
 11. Sakagami T, Beck D, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Nakata K, Keller G, Wood RE, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Luisetti M, Davies S, Krischer JP, Brody A, Ryckman F, Trapnell BC. Patient-derived GM-CSF Autoantibodies Reproduce Pulmonary Alveolar Proteinosis in Non-human Primates. *Am J Respir Crit Care Med.* 182(1):49-61, 2010
 12. Costabel U, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am J Respir Crit Care Med.* 181(5):427-8, 2010
 13. 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.* 181(12):1345-54, 2010
 14. Urano S, Kaneko C, Nei T, Motoi N, Tazawa R, Watanabe M, Tomita M, Adachi T, Kanazawa H, Nakata K. A cell free assay to estimate the neutralizing capacity of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

autoantibodies. *J Immunol. Methods*,
360(1-2):141-8,2010

2. 著書

1. 垣下榮三, (34 人略)中田 光, (72 人略) 吉矢和久. T. 肺胞タンパク症, 疾病と治療 I, 南江堂, 2010, 96
2. Trapnell BC, Nakata K, Kavuru M, Pulmonary Alveolar Proteinosis, Murray & Nadel 's Textbook of Respiratory Medicine, 2010, 63, 1516-36
3. 安保徹, (18 人略) 中田光, (5 人略) 渡辺雅人. 病態のしくみがわかる免疫学. 8. 肺疾患 P.176-18. 株式会社 医学書院. 2010 年 10 月
4. 藤田次郎, 久保恵嗣, (69 人略) 中田光, (3 人略) 岸本卓巳. 間質性肺疾患 診療マニュアル. IV 間質性肺疾患の病態と治療マニュアル E. 肉芽腫形成性疾患・その他の間質性肺疾 6, 肺胞蛋白症 (PAP) P.309-311. 株式会社 南江堂. 2010 年 10 月

2. 学会発表

1. A cell-free assay system to estimate GM-CSF neutralizing capacity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Urano, S, Tomita M, Motoi N, Sato A, Trapnell BC, and Nakata K, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Apr 2009; 179: A3031.
2. 浦野真也, 富田正浩, 金子千夏, 根井貴仁, 元井奈都紀, 田澤立之, 中田光 : Soluble GM-CSF receptor alpha を用いた無細胞系 GM-CSF 中和能測定システムの確立. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都府, 2010

年 3 月 (日本呼吸器学会雑誌, 第 48 巻 増刊号, 2010 年 3 月発行)

3. Pulmonary alveolar Proteinosis: historic perspective, Koh Nakata, PAP Update 2011, Pavia, Italy

H. 知的財産権の出願・登録状況

【発明の名称】

中和抗体など生理活性タンパク質の活性と拮抗し制御する物質の測定方法、生理活性タンパク質とその受容体との結合を制御する物質のスクリーニング方法、および、生理活性タンパク質の受容体への結合を制御する物質を検出するためのキット

整理番号:000012DP 特願2009-119320 (Proof) 提出日:平成21年 5月15日

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/24

【発明者】

中田 光
富田 正浩

【特許出願人】

304027279 国立大学法人新潟大学
506309456 株式会社ネオシルク

1. 特許取得

特許第 4372904 号

発明の名称: 抗 GM-CSF 自己抗体及びその測定試薬

特許権者: 中田 光

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）
分担総合研究報告書

自己免疫性肺胞蛋白症の新規治療と自己抗体の疾患特異性に関する研究

研究分担者 山口悦郎 愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科 教授

研究要旨

他のすべての治療が無効の自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の重症進行例において、抗体前駆細胞の除去を目的としてリツキシマブを使用した。その結果一定の効果を示す印象が得られた。抗 GM-CSF IgG 抗体濃度は、発症時の重症度と関係は無いが、その中長期経過と関連がある。一方、種々の疾患で低濃度の同抗体が検出されることは、今後 GM-CSF に限らず種々のサイトカインやケモカインを含む免疫活性物質に対する自己抗体が見いだされる可能性を示唆している。また固定用量の Molgramostim 吸入は、APAP に対して Sargramostim の変動用量吸入とほぼ同等の効果を発揮することが示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) の治療法として、従来から実施されている全肺洗浄に加え、近年 GM-CSF 吸入療法が種々の制約のもとで実施されている。しかしそのみでは病勢を制御できない重症進行例がある。それらの例では、血漿交換やリツキシマブの使用が試みられており自験例で実施した。

またこれまで吸入製剤として Sargramostim が主体であったが、Molgramostim も近年使用されるようになり、当施設での使用例についてまとめた。

一方で抗 GM-CSF 抗体の経過との関連や疾患特異性は十分検討されていない。今回の研究によりそれらについて、種々の視点から検討した。

B. 研究方法

33 歳女性 APAP 患者で、部分肺洗浄、臨床試験としての 2 度の GM-CSF 吸入療法に引き続く持続吸入療法、全肺洗浄および複数回の血漿交

換を実施してもなお肺胞蛋白症が軽快せず、除々に肺の線維化が進行した。そこで抗 CD20 抗体であるリツキシマブの静注療法 (375 mg/m²) を GM-CSF 吸入と併用した。

血清の抗 GM-CSF 抗体濃度は、中田らの方法にならい、GM-CSF (Amoytop) をプレートに固相 → 洗浄 → 患者血清の添加 → 洗浄 → ビオチン標識抗ヒト IgG 抗体の添加 → 洗浄 → ストレプトアビジン-HRP の添加 → 洗浄 → 基質添加 → 発色停止という操作による ELISA により測定した。

また一方で増悪中あるいは改善のない 4 名の APAP 患者で、1 日 1 回 150 μg の Molgramostim (Topleucon®) を PARI 社の LC ネブライザーを用いて 24 週間吸入させた。主要評価項目は以前の試験同様に、吸入前後の A-a DO₂ の変化で、10 Torr 以上の改善を有効とした。

(倫理面への配慮)

いずれの研究とも本学の倫理委員会で承認されている (受付番号 11-037、11-002)。

C. 研究結果

リツキシマブ投与例では、血清の SP-D、SP-A は一貫して低下し、KL-6 は第 2 コースまで明らかに低下を示したが、第 3 コース途中から上昇に転じた。A-aDO₂ は室内気吸入下で第 2 コース後まで改善傾向を示したが、50%酸素吸入下では不変ないしやや悪化傾向である。胸部 CT では明らかな改善はないが、リツキシマブ使用後 ADL の悪化は一時停止した。しかし、最終的に牽引性気管支拡張症からと思われる肺出血から患者は死亡した。

血清抗 GM-CSF 抗体濃度と肺胞蛋白症の重症度とは密接な相関はみられなかった。しかしその自然経過と抗体濃度の変化は概ね相関していた。また全肺洗浄後に血清抗 GM-CSF 抗体濃度は低下することが多く、局所産生細胞や肺胞内蓄積抗体の除去効果が示唆された。

健常者と比較して血清抗 GM-CSF IgG 濃度は塵肺、間質性肺炎、サルコイドーシス、APAP で有意に高値であった。APAP と時に鑑別が必要な塵肺、間質性肺炎、サルコイドーシス、肺抗酸菌症について ROC 解析を行うと、cut off 値 5.8×10^6 AU で、APAP とそれらの疾患を鑑別する上での感度は 97%、特異度は 99%であった。

Molgramostim の 24 週間固定用量吸入療法は、主要評価項目に関して、4 名中 2 名で有効と判定された。VC は 2 名で、DL co、MRC grade、KL-6 濃度は 3 名で改善した。CT score は軽度改善を含めると、すべての患者で改善した。

D. 考察

リツキシマブの効果は GM-CSF 吸入併用下での観察であり、厳密な評価は不可能だが、偽薬効果以上の影響がある印象を持つ。しかし、正確な評価は今後の課題である。

抗 GM-CSF 抗体濃度は、疾患の診断時の重症度と密接な相関がないことは、これまでの報告

でも指摘されていることである。一方で個別の患者ではその自然経過と抗体濃度はかなり相関していた。従って治療に関連してその抗体濃度を低下させることが、病態の改善につながる可能性があるとの仮説を置くことは可能であろう。

塵肺患者をはじめ、間質性肺炎、サルコイドーシスといった他の呼吸器疾患においても、低いながら抗 GM-CSF IgG 抗体濃度の上昇があり、何らかの機序で病態と関連している可能性がある。しかし、APAP との濃度差は極めて大きく、APAP と他の肺疾患との鑑別のための至適 cut off 値を設定することは容易であった。今後診断キット等を開発する上では有利に働くであろう。

APAP に対する吸入療法は Sargramostim を使用することが多かったが、今回使用した Molgramostim も同様に有効であることが示唆された。特に固定用量を毎日継続するという分かりやすい吸入方法は、その普及を促進すると考えられる。

E. 結論

抗体前駆細胞の除去を目的としたリツキシマブの投与は、他のすべての治療が無効であった重症例において適応となろう。抗 GM-CSF 抗体と、自己免疫性肺胞蛋白症の様々な所見との関連を詳細に解析することは、抗体の真の役割を推定する上で有用である。一方種々の疾患で低濃度の抗体が検出されることは、今後 GM-CSF に限らず種々のサイトカインやケモカインを含む免疫活性物質に対する自己抗体が見いだされる可能性を示唆しており、広範な炎症性、感染性疾患の病態の理解が、新しい視点で進むことが期待される。

また 4 名という少人数での検討ではあるが、固定用量の Molgramostim 吸入は、APAP に対して Sargramostim の変動用量吸入とほぼ同等の効果を発揮することが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

3. その他

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Hodgkin リンパ腫完全寛解 4 年後に肺胞蛋白症を発症した 1 例. 高橋大輔, 山口悦郎, 他. 第 98 回日本呼吸器学会東海地方学会, 2010 年 11 月 14 日, 津市.

2. Levels of autoantibodies against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) are elevated in the sera of pneumoconiosis patients. Takahashi A, Yamaguchi E, et al., Second Joint Meeting of WASOG and the International Conference on BAL. June 16, 2011, Maastricht, The Netherlands.

3. GM-CSF 吸入療法を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 4 例の検討. 高橋 歩, 山口悦郎 他. 第 100 回日本呼吸器学会東海地方会, 2011 年 10 月 29 日, 浜松市.

4. サルコイドーシスにおける血清抗 GM-CSF IgG 自己抗体濃度の検討. 高橋 歩, 山口悦郎 他. 第 31 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会, 2011 年 10 月 21 日, 名古屋市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

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）
分担総合研究報告書

肺胞蛋白症に対する全肺洗浄法と長期効果に関する研究

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

肺胞蛋白症（PAP）症例に対する 41 回の全身麻酔下片側全肺洗浄（WLL）の経験と文献を基にして、安全で確実に施行できる WLL の手順を選択するためのアルゴリズムを作成した。このアルゴリズムは全ての PAP 患者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を有する症例では、合併症を考慮して WLL の手技を選択する必要がある。

標準的な WLL 法を確立する目的でアンケート調査を施行し、211 施設中 86 施設から回答があり、APAP 352 症例（71 施設）のうち 80 症例（34 施設）に WLL が施行されていた。WLL を選択した理由は、呼吸不全の進行や他の治療が無効などであり、標準的な基準はなかった。WLL を施行した症例数別の施設数は、1 症例が 19 施設、2 症例が 8 施設であり、約 80%の施設が 2 症例以下であった。初回 WLL 施行前の大気下 PaO₂ は 61.7±12.5Torr で、挿管 100% O₂ 換気時の PaO₂ は 298.9±121.8Torr であった。ECMO は 10 施設、21 症例に使用されていたが、標準的な使用基準はなかった。挿管チューブは 85.3%の施設が左用ダブルルーメンチューブを使用し、洗浄時体位は洗浄肺を下にした側臥位(52.9%)、仰臥位(32.3%)であった。洗浄液は 67.6%の施設が生食単独で、Degassing は 41.2%の施設で施行されていた。洗浄液は 61.8%の施設が容量規定法で、26.5%の施設が圧規定法で注入されていた。WLL214 回において、低酸素血症で 6 回、非洗浄肺への洗浄液のリークにより 5 回中止され、WLL 術後に心不全 4 回、水胸 2 回などの合併症を認めた。

初回 WLL 施行後 5 年間以上観察した APAP6 例において、血清抗 GM-CSF 自己抗体価と臨床経過との関連性から、WLL の免疫学的効果について検討した。6 症例中 5 症例は、血清抗 GM-CSF 自己抗体価が減少傾向にともなって自覚症状、病勢マーカーと画像所見の改善傾向を認めた。他の 1 症例は血清抗 GM-CSF 自己抗体価は 20 μg/ml 前後で推移し、KL-6 値が高値で CT 上も GGO が残存し、咳などの自覚症状が持続していた。抗 GM-CSF 自己抗体価は APAP の診断の他に、1) 長期的病勢の判定、2) WLL 施行の判断、3) 予後を判断する上で有用なマーカーになり得ると考えられた。

A. 研究目的

全身麻酔下片側全肺洗浄法（whole lung lavage：WLL）は、肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis：PAP)に対する標準的治療法である。

WLL の方法に関する報告は、1967 年に Ramirez-R が massive pulmonary lavage 法¹⁾を発表し、1970 年代になって、WLL 中の低酸素血症を防止する目的で、Rogers らは degassing を施

行せず洗淨液を注入する方法²⁾や volume controlled lavaged 法³⁾を発表し、また Altose ら⁴⁾は Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) を併用した WLL 法を報告した。しかし、今日においても PAP 症例が少ないため、標準的な WLL 法が確立していないのが現状である。

標準的な WLL 法を確立する目的で、PAP 患者 8 例に対して WLL を合計 41 回(途中中止 2 回を含む)施行した経験と文献に基づいて、WLL 手順を選択するためのアルゴリズムを作成した。また、本邦における自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : APAP) に対する WLL 実態を明らかにする目的でアンケート調査を行った。

APAP に対する WLL の効果は、1 回のみ WLL で 30~40% 症例は軽快するが、60~70% の症例は再増悪して 6~12 ヶ月後に WLL が必要となる⁵⁾。WLL の効果の機序として、肺胞内に蓄積したりポ蛋白質の除去(物理学機序)と、抗 GM-CSF 抗体や免疫学的効果を持つ細胞(II 型肺胞上皮やマクロファージ)の除去(免疫学的機序)の関与が推測されている⁶⁾。

そこで、WLL の免疫学的効果を明らかにする目的で、WLL を施行後 5 年間以上観察した APAP 6 例における抗 GM-CSF 自己抗体価と長期予後との関連性について検討した。

B. 研究方法

1. WLL 手順のアルゴリズム

1991 年 3 月~2008 年 1 月の間に獨協医科大学越谷病院において、APAP 7 例とベーチェット病による二次性 PAP の 1 例に対して施行した全身麻酔下 WLL 41 回の経験と文献に基づいてアルゴリズムを作成した。

本研究は、獨協医科大学越谷病院倫理委員会において承認された。

2. WLL 法に関するアンケート調査

WLL 手技を選択する上で基礎疾患によって

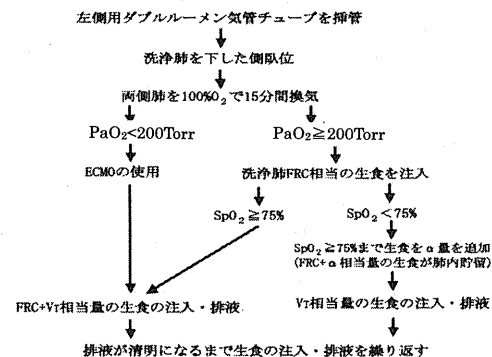


図1 PAP に対する WLL 手順を選択するための基本的なアルゴリズム

影響を受けることを考慮して二次性 PAP を除外し、APAP のみを対象とした。APAP の大規模コホート研究⁷⁾に参加した 214 施設(該当者不在であった 3 施設から返送)にアンケート用紙を発送し、その結果を解析した。

3. WLL を施行した症例の抗 GM-CSF 自己抗体価と臨床経過との関連

獨協医科大学越谷病院呼吸器内科で WLL を施行し、初回 WLL 後 5 年間以上観察し得た APAP 6 例を対象とし、抗 GM-CSF 自己抗体価と臨床経過との関連性について検討した。血清抗 GM-CSF 自己抗体価は、凍結した血漿を新潟大学に郵送して ELISA 法に測定した⁸⁾。

本研究は、獨協医科大学越谷病院倫理委員会において承認された。

C. 研究結果

1. WLL 手順のアルゴリズム

WLL 手順を選択するための基本的なアルゴリズム⁹⁾を図 1 に示す。このアルゴリズムは、全ての PAP 症例に適応されるものではなく、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 WLL 手順を選択すべきである。Rogers ら²⁾が報告した degassing を施行しない WLL 方法を基にして、各 WLL 手順別の留意点を示す。

①気管チューブ

カフが右上葉枝口を閉塞しないような形状をしている右側用ダブルルーメンチューブは、チューブの僅かなずれで不適切な位置になりやすい。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側用ダブルルーメンチューブを使用する。

②体位と初回肺洗浄時の洗浄肺決定

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。

③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。

④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。

⑤ECMO の使用の判断

1984 年、Claypool ら¹⁰⁾は、ECMO の適応基準は両側肺 100%₂換気時の PaO₂が 100Torr 以下と報告しているが、現在は ECMO がより簡便に施行できるため、あくまでも私見であるが安全性を考慮すると PaO₂が 200Torr 以下とすべきではないと思われる。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 分間換気して PaO₂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 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。緊急時に ECMO など補助肺を使用出来るように準備して WLL を行えれば、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。ECMO は、Swan-Ganz カテーテルにより混合静脈血 SO₂測定して、75% (健常者の値) になるように設定する。

⑥洗浄液の注入量と注入速度

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、次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 O₂と洗浄液が置き換わ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、成人における安静時 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が摂取されると仮定して 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 (水胸、hydropneumothorax) が誘発される可能性がある。圧規定法 (Ramrez-R¹⁾ 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) と容量規定法の両者を組み合わせ

ると、洗浄液の過剰注入のリスクが低下する。

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)エアポケットを生じないように、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）を洗浄液で満たして接続する。

⑦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。

⑧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、洗浄液の排液時の注意点と留意点は下記の通りである。

a)排液するとSpO₂が漸減するが、高度な低酸素血症（目安；SpO₂>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。

b)高度な低酸素血症が出現した場合は、Rogersら³⁾が報告した volume controlled lavaged 法を用いて 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 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量流量の変動に注意する。

d)著しく洗浄液の回収率が低下した場合には、水胸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く。

⑨洗浄液の再注入と排液

2 回目以降の洗浄液の注入時は、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¹¹⁾されるため、計算値（注入量と排液量の差）より多く生理食塩水を注入する。（約 300ml/時間）洗浄は排液が清明になるまで繰り返し、洗浄終了後、洗浄液を十分に吸引して、両側肺を 100%O₂換気してから標準的気管挿管チューブに交換する。

⑩WLL おける全身麻酔

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¹²⁾もあるが、これまでに両者の優位性を比較した報告は無い。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¹³⁾。

2. WLL 法に関するアンケート調査

①APAP 症例数、WLL 施行症例数と回数

アンケートを発送した 211 施設中 86 施設から回答があった。APAP 症例数は 352 症例（71 施設）で、WLL は 80 症例（34 施設）に対して右肺 WLL 110 回、左肺 WLL 107 回施行された。

②初回治療

APAP 352 症例のうち 170 症例が無治療で経過観察され、51 症例が気管支鏡(BFS)による区域洗浄、72 症例が WLL、59 症例が GM-CSF 吸入療法が施行されていた。

③WLL 施行した症例数別の施設数

初回治療としてWLLが施行された72症例と、BFSによる区域洗浄およびGM-CSF吸入療法が無効であった8症例の合計80症例に対して、34施設でWLLが施行されていた。

WLL施行した症例数別の施設数は、1症例19、2症例8、3症例1、4症例3、7症例1、11症例1、12症例1施設であった。また、左右肺別のWLL回数は、右肺が110回、左肺104回であった(図2)。

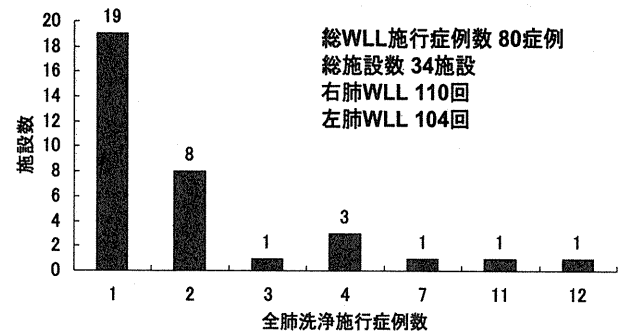


図2 WLL 施行した症例数別の施設数

④WLL を施行した理由

WLLが施行された34施設のうち28施設から回答があり、呼吸不全の進行(13施設)、他の治療が無効(6施設)、広範囲な病変(5施設)、WLLが標準的治療との認識(3施設)、挿管人工呼吸管理中(1施設)との理由により、WLLが施行されていた。

⑤初回 WLL 施行前の PaO₂

初回 WLL 施行前の大気下平均 PaO₂ は 61.7±12.5Torr (72 症例) で、PaO₂ が 60～70Torr が 27 症例で最も多かった。

初回 WLL 施行前の挿管 100% O₂ 換気時 PaO₂ は、平均 298.9±121.8 Torr (53 症例) で、PaO₂ が 200～300Torr が 17 症例で最も多かった。

⑥ECMO の併用

ECMO は、10 施設で 21 症例に使用されていた。ECMO 使用の基準は、2 施設が挿管 100% O₂ 換気時の PaO₂<100Torr、1 施設は大気下 PaO₂<70Torr などであり、施設によって異なり標準的な基準はなかった。

⑦挿管チューブ

34 施設中 29 施設が左用ダブルルーメンチューブを使用し、右用ダブルルーメンチューブ・ダブルルーメンチューブ(左右不明)・9F 気管チューブが各 1 施設で、2 施設が未記載であった。

⑧洗浄時体位

34 施設のうち 18 施設が洗浄肺を下にした側臥位、11 施設が仰臥位、1 施設が洗浄肺を上

にした側臥位、1 施設が WLL 時に体位を随意時変換し、3 施設が未記載であった。

⑨洗浄液

34 施設のうち 23 施設が生食のみ、6 施設が生食+NAC、2 施設が生食+NAC+ヘパリン、その他が各 1 施設であった。なお、全施設とも洗浄液を加温していた。

⑩Degassing

34 施設のうち 17 施設は Degassing を施行せず、14 施設は Degassing を施行し、3 施設は未記載であった。

⑪洗浄液注入法

34 施設のうち 21 施設が、容量規定法により注入量を決定していた。6 施設は肺気量を測定して注入量を決定し、12 施設は 500～1000ml 注入し、2 施設は注入量に関する記載はなかった。

一方、9 施設が圧規定法により、注入量を決定していた。注入する高さは 30cm が 5 施設で最も多く、60cm が 1 施設、10～15cm が 1 施設で、2 施設は圧に関する記載はなかった。

その他の 3 施設は可能な限り洗浄液を注入し、1 施設は洗浄液注入法に関する記載はなかった(図3)。

⑫バイブレーション

34 施設のうち 25 施設がバイブレーター、1 施設は用手法 26 施設でバイブレーションが施行され、6 施設は施行せず、2 施設が未記載であった。

表1 対象背景

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Age(yr)	47	56	49	52	56	34
Sex	Male	Male	Male	Male	Male	Male
Period from onset to 1st WLL (month)	9	2	1.5	31	7.5	10.5
Observation Period (month)	247	200	127	99	75	67
Smoking status (smoking index)	Curret smoker (540)	Curret smoker (720)	Curret smoker (580)	Curret smoker (640)	Ex-smoker (320)	Curret smoker (280)
Occupation	Driver	Driver	Worker in freezer	Banker	Driver	Plasterer
Symptoms	Dyspnea	Dyspnea	Dyspnea	Dyspnea	Dyspnea	Cough
fine crackles	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Methods of Diagnosis	TBLB BAL	TBLB BAL	TBLB BAL	TBLB BAL	TBLB BAL	TBLB BAL

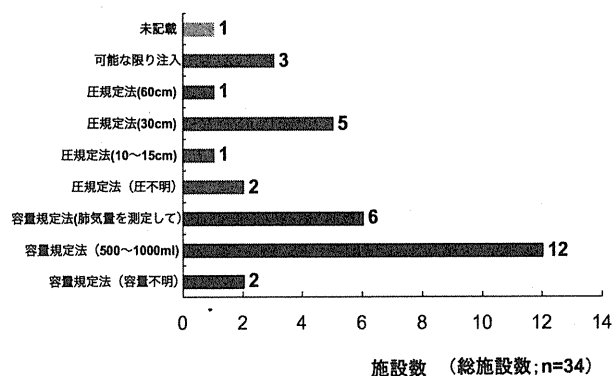


図3 洗浄液注入法別施設数

⑬WLL 中止理由と合併症

合計 214 回の WLL において、低酸素血症で 6 回、非洗浄肺への洗浄液のリークにより、WLL が 5 回中止された。また、合併症は心不全 4 回、水胸 2 回、肺炎・皮下気腫・心タンポナーゼ・喉頭浮腫・気道肉芽腫が各 1 回ずつ認められた。

3. WLL を施行した症例の抗 GM-CSF 自己抗体価と長期予後との関連

対象は全例男性で、初診時の平均年齢は 49.0 ± 8.2 (34~56) 歳、発症 (検診発見) から初回 WLL までの期間は 16.3 ± 12.8 (1.5~31) 月であった。症例 4 は他医療機関で PAP と診断され、気管支鏡下区域洗浄で加療された後に WLL 施行目的紹介となったが、他の 5 症例は獨協医科大学越谷病院での WLL が初回治療であった。初診後からの観察期間は平均 135.8 ± 72.6 (67~247) 月であった (表 1)。

抗 GM-CSF 自己抗体価 (症例 4、5 以外は WLL 施行後に測定) は 25.5 ± 17.1 μg/ml であった。LDH は 754.2 ± 459.2 U/ml、CEA は 12.9 ± 11.2 ng/ml で、KL-6 と SP-D (症例 1、2 は、WLL 施行後に測定) は、それぞれ 7481.7 ± 8710.3 U/ml、480.7 ± 590.6 ng/ml であった。

①症例 1 は、初回 WLL は低酸素血症が高度であったため ECMO を併用し、1991 年に左右 2 回ずつ

WLL を行った。1994 年再増悪したため WLL を行い、その後は両側上肺野に GGO が残存し、2000 年以降測定した KL-6 値は 1500 U/ml で推移したが増悪傾向は認めなかった。2009 年に胃ガンにて胃全摘出術を施行し、誤嚥などの APAP 以外の因子が関与して画像上増悪傾向を認めたが、2010 年に測定した抗 GM-CSF 自己抗体価と KL-6 値の低下傾向を認めた。

②症例 2 は、左右 1 回の WLL のみで寛解し、2002 年以降抗 GM-CSF 自己抗体価は 1.2~3.9 μg/ml で推移しているが、KL-6 値は 500~1000 U/ml で推移しているが、胸部レントゲンおよび CT では GGO や線維化を示唆する陰影を認めなかった。

③症例 3 は、左右 1 回の WLL のみで寛解し、WLL 施行 3 年目の 2002 年に測定した抗 GM-CSF 自己抗体価は 8.357 μg/ml で、2004 年以降は漸減して 2007 以降は検出されなくなった。KL-6 値も漸減して正常となり、胸部レントゲンおよび CT 上、GGO は消滅した。

④症例 4 は、2002 年に第 1 回目の WLL を施行し、2005 年まで左右 3 回ずつ WLL を施行した。その間、KL-6 値は 4000~6000 U/ml で推移し、画像上も GGO の改善傾向を認めなかった。2006 年以降、KL-6 値は抗 GM-CSF 自己抗体価とともに漸減し、画像上も改善傾向を認め経過良好で

あったが、患者本人の希望により2008年にWLLを施行し、さらに抗GM-CSF自己抗体価は低下した。

⑤症例5は、2004年に左右2回、2005年に左右1回ずつWLL施行し、KL-6値は抗GM-CSF自己抗体価は漸減したが、2008年以降KL-6値は1000U/ml前後、抗GM-CSF自己抗体価は15 μ g/ml前後で推移している。胸部レントゲンおよびCTでは、GGOを認めなかった。

⑥症例6は、2006年、2007年と2009年に左右1回ずつWLLを施行したが、KL-6値は2500～4000U/ml、抗GM-CSF自己抗体価は20 μ g/ml前後で推移し、胸部レントゲンおよびCTではGGOが残存しているが著しい変化を認めなかった。

臨床経過と抗GM-CSF自己抗体価の関連性は、観察期間が最も短期間の症例6を除いて、他の5症例は抗GM-CSF自己抗体価が減少傾向にもなって自覚症状、病勢マーカーと画像所見の改善傾向を認めた。一方、症例6はKL-6値が高値で画像上もGGOが残存し、咳などの自覚症状が持続していた(図4)。

D. 考察

アンケートを郵送した211施設中86施設から回答があり、APAP 352症例(71施設)のうち80症例(34施設)にWLL(右肺110回、左肺107回)が施行されていた。34施設のうち27施設(79.4%)がWLL施行したAPAP症例数が1～2症例であり、WLLを未経験ないし経験不足な状況下で施行したことが推察される。そのため、未経験ないし経験不足の医療機関でも、安全かつ効率的なWLLを施行するためのガイドラインの作成が必要と考えられた。

WLLの適応基準は、Kavuraら¹⁴⁾はa)日常生活が支障をきたす呼吸困難、b)大気下のPaO₂<60Torr、c)生理学的シャント率>10～12%とし、Michaudら¹⁵⁾は、a)高度な呼吸困難、

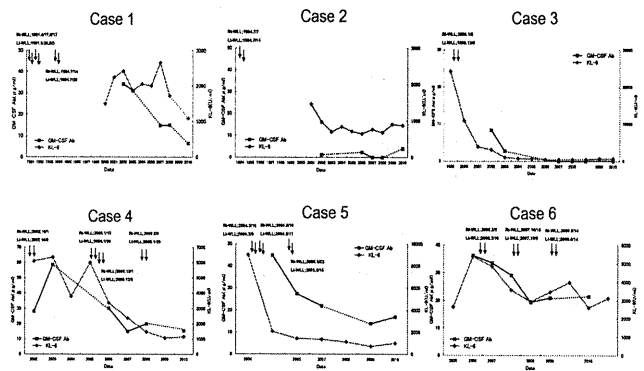


図4 6症例のWLLと抗GM-CSF自己抗体価・KL-6値の変動

b)PaO₂≤65mmHg、c)AaDO₂≥40mmHgまたは生理学的シャント率>10～12%と報告している。今回のアンケートの調査において、初回WLL施行前の大気下の平均PaO₂は61.7±12.5Torr(72症例)であり、60～70Torrが27症例で最も多かった。しかし、PaO₂は30～90Torr台に幅広く分布し、20症例(27.8%)はPaO₂≥70mmHgであり、今回のアンケートの調査において、WLL適応基準をなるようなPaO₂値は示唆されなかった。

WLLの各手技と器具については、挿管チューブは29施設(85.3%)が左用ダブルルーメンチューブを使用しており、施設間での差異は認めなかった。洗浄時体位は、18施設(52.9%)が非洗浄肺への洗浄液のリークを防止するために洗浄肺を下にした側臥位、11施設(32.3%)が体位変換時の挿管チューブの位置がずれることを避けるために仰臥位でWLLが施行されていた。

洗浄液は23施設(67.6%)が生食のみ、6施設(17.6%)が生食+NACで、生食のみでも十分な洗浄効果が得られると考える施設が多く、また全施設とも洗浄液を約体温に加温していた。

degassingは洗浄肺を吸収性無気肺として洗浄効率を高める手技であるが、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り、50%の施設が degassing を施行していなかった。100%O₂ 換気後に安静時酸素摂取量（約250ml/min）の50%以下（片側肺洗浄のため）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²⁾。

洗浄液注入量は、21施設（61.8%）が容量規定法により決定し、6施設は肺気量を測定して決定し、12施設は500～1000ml注入しており一定の基準はなかった。一方、9施設（26.5%）が圧規定法により注入量を決定し、注入する高さは30cmが5施設で最も多かった。また、3施設（8.8%）は可能な限り洗浄液を注入しており、洗浄液の過剰投与による水胸の発生に対する意識が少ない施設が存在した。

ECMOの使用基準としては、Claypoolら¹⁰⁾は両側肺100% O₂換気時のPaO₂が100Torr以下と報告している。この報告は1984年になされており、現在はECMOをより容易に使用することができるため、高度な低酸素血症を回避するために、各施設の判断でECMOが使用される傾向があった。

214回のWLLにおいて、低酸素血症で6回、非洗浄肺への洗浄液のリークにより5回中止された。また、WLL術後の合併症としては、心不全4回、水胸2回、肺炎・皮下気腫・心タンポナーゼ・喉頭浮腫・気道肉芽腫が各1回ずつ認められた。しかし、死亡した症例は認めず、各施設によってWLL手技は多様であったが、モニタリング、薬剤や機器などの向上により、比較的安全にWLLが施行されていることが示唆された。しかし、各WLLの洗浄効率については不明である。

今後、安全かつ効率的なWLLを施行するためのガイドラインの作成には、WLLを施行した患者背景、WLLした時期、各施設のECMOなどの装置の有無などに関するアンケート調査が必要と思われる。

血清抗GM-CSF自己抗体価はAPAPの診断に

は有効であるが、重症度を反映しないために病勢マーカーとして有用ではないと考えられている⁷⁾。杉本ら¹⁶⁾は、WLL施行した8症例中7例は一過性に血清抗GM-CSF自己抗体価が減少したが、1カ月以内に再び元の抗体濃度に戻ることから自己抗体濃度を減少させることがWLLの作用機序になっている可能性は低いと報告している。また、血清抗GM-CSF自己抗体価が重症度と相関しない理由としては、血清抗GM-CSF自己抗体価が抗GM-CSF中和抗体量と非中和抗体量の両者を反映しているため、血清抗GM-CSF自己抗体価が必ずしもGM-CSF中和能を反映しない可能性も報告されている¹⁷⁾。しかし、5年間以上の長期観察し得た6症例中5症例（症例6以外）は、血清抗GM-CSF自己抗体価が減少傾向にともなって自覚症状、病勢マーカーと画像所見の改善傾向を認めおり、WLLによる血清抗GM-CSF自己抗体価減少などの免疫学的機序の関与も否定できないと思われた。WLLは、洗浄液は清明になるまで洗浄液の注入と排液を繰り返すが、血中抗GM-CSF自己抗体の体外への排泄効率が高いWLL法で洗浄すれば、再増悪率が低下するかもしれない。そのため、WLL中に迅速に測定できる。血清抗GM-CSF自己抗体価を反映するマーカーの発見が望まれる。

E. 結論

文献的な検索と41回のWLLに経験を基にして、安全で確実に施行できるWLLの手順を選択するためのアルゴリズムを作成した。

自験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WLLの手順を選択するためのアルゴリズムは全てのPAP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WLLの手順を選択すべ