

- Ueda M. Enhanced expression of angiotensin II type 1 receptor in usual interstitial pneumonia. *Osaka City Med J.* 2007 Dec;53(2):87-95.
5. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, Brown KK, Chung MP, Cordier JF, du Bois RM, Flaherty KR, Franks TJ, Hansell DM, Hartman TE, Kazerooni EA, Kim DS, Kitaichi M, Koyama T, Martinez FJ, Nagai S, Midthun DE, Müller NL, Nicholson AG, Raghu G, Selman M, Wells A. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun 15;177(12):1338-47. Epub 2008 Apr 3. Review. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jul 15;178(2): 211.
 6. Itoh T, Umekawa K, Rensha K, Minami K, Shoji S, Kitaichi M, Hirata K. [A case of grade I lymphomatoid granulomatosis detected as a solitary lung nodule in a health examination]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2008 Jan;46(1):50-4. (in Japanese).
 7. Arai T, Inoue Y, Ando S, Inoue K, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Hayashi S, Kitaichi M, Akira M, Sakatani M. [A case of cryptogenic organizing pneumonia showing reversed halo sign on computed tomography of the chest]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2007 Aug;45(8):621-6. (in Japanese).
 8. Won Huh J, Soon Kim D, Keun Lee C, Yoo B, Bum Seo J, Kitaichi M, Colby TV. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Respir Med.* 2007 Aug;101(8):1761-9.
 9. Hirata K, Sugama Y, Ikura Y, Ohsawa M, Inoue Y, Yamamoto S, Kitaichi M, Ueda M. Enhanced mast cell chymase expression in human idiopathic interstitial pneumonia. *Int J Mol Med.* 2007
 10. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, Mishima M, Kitaichi M, Izumi T. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007 Mar;131(3):650-6.
 11. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, Colby TV. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Apr 1;175(7):705-11.
 12. Chen F, Hasegawa S, Bando T, Kitaichi M, Hiratsuka T, Kawashima M, Hanaoka N, Yoshimura T, Tanaka F, Trulock EP, Wada H. Recurrence of bilateral diffuse bronchiectasis after bilateral lung transplantation. *Respirology.* 2006 Sep;11(5):666-8
 13. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med.* 2006 Oct;100(10):1753-9.
 14. Suh GY, Kang EH, Chung MP, Lee KS, Han J, Kitaichi M, Kwon OJ. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest.* 2006 Mar;129(3):753-61.

15. Do KH, Lee JS, Colby TV, Kitaichi M, Kim DS. Nonspecific interstitial pneumonia versus usual interstitial pneumonia: differences in the density histogram of high-resolution CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2005 Jul-Aug; 29(4):544-8.
16. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Johkoh T, Sumikawa H, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Kataoka K, Ono K, Kitaichi M, Hasegawa Y. Serum KL-6 in fibrotic NSIP: Correlations with physiologic and radiographic parameters. *Respiratory Medicine* 104: 127-133, 2010.
17. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, Sakamoto K, Johkoh T, Nishimura M, Ono K, Kitaichi M. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease* 27: 103-110, 2010.
18. Tachibana K Inoue Y, Nishiyama A, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Kitaichi M, Akira M, Arai T, Hayashi S, Inoue Y. Polymyxin-B hemoperfusion for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Serological and prognostic evaluation. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2011; 28:113-122.
19. Kubo A, Koh Y, Kawaguchi T, Isa S, Okamoto I, Fukuoka J, Kusunoki Y, Kitaichi M, Takada M, Nakagawa K. Malignant pleural effusion from lung adenocarcinoma treated by gefitinib. *Internal Medicine* 50: 745-748, 2011.
20. Nakanishi M, Fukuoka J, Tanaka T, Demura Y, Umeda Y, Ameshima S, Nishikawa S, Kitaichi M, Itoh H, Ishizaki T. Small airway disease associated with Sjogren's syndrome: Clinico-pathological correlation. *Respiratory Medicine* 2011; 105: 1931-1938.
21. Sugimoto C, Arai T, Nishiyama A, Inoue Y, Kagawa T, Akira M, Matsumoto A, Hirose M, Kitaichi M, Hayashi S, Inoue Y. Multidisciplinary assessment of effects, safety and procedure of whole lung lavage for 8 patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011; 49; 569-576.(in Japanese)
22. Kurahara Y, Kawaguchi T, Tachibana K, Atagi S, Hayashi S, Kitaichi M. Small cell lung cancer in never smokers:A case series with information on family history of cancer and environmental tobacco smoke. *Clin Lung Cancer* 2011; 13(1):75-79.
23. Kubo A, Koh Y, Kawaguchi T, Isa S, Okamoto I, Fukuoka J, Kusunoki Y, Kitaichi M, Takada M, Nakagawa K. Malignant pleural effusion from lung adenocarcinoma treated by gefitinib. *Intern Med* 2011; 50: 745-748.
24. Kurahara Y, Tachibana K, Katsura H, Inoue Y, Suzuki K, Kitaichi M, Hayashi S. A case of cryptococcal empyema successfully treated by debridement by medical thoracotomy with local anesthesia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011; 49: 142-147. (in Japanese)
25. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Suzuki R, Ogura T, Johkoh T, Yokoi T, Wells AU, Kitaichi M; Tokai Diffuse Lung Disease Study Group. Prognostic factors in rapidly

progressive interstitial pneumonia. *Respirology* 2010; 15(2): 257-264.

26. Hayashi S, Oji Y, Kanai Y, Teramoto T, Kitaichi M, Kawaguchi T, Okada M, Sugiyama H, Matsumura A. Low Wilms' tumor gene expression in tumor tissues predicts poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 2011; 30 (2):165-171.

27. Ou SH, Kawaguchi T, Soo RA, Kitaichi M. Rare subtypes of adenocarcinoma of the lung. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(10); 1535-1542.

28. 北市正則、高木理博、清水重喜。肺胞蛋白症の病理所見（病理診断と鑑別診断）。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業『肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、管理の標準化と指針の確立』に関する研究、平成 22 年度 総括・分担研究報告書、主任研究者：井上義一、平成 23 年 3 月、P.32-44.

29. 北市正則。「呼吸器疾患における細胞診断と組織診断の連携を求めて」。話題提供 2. Trace ability のある呼吸器細胞診について。報告。平成 22 年度大阪府内衛生検査所管理指導医師および細胞診担当者との懇談会ならびに平成 21 年度分「細胞診業務実態」集計結果の概要について。大阪府医師会報平成 23 年 7 月号(Vol.371) p.101-105,2011.

2. 学会発表

1. Kitaichi M. The 2002 ARS/ERS international multidisciplinary classification of idiopathic interstitial pneumonias: Its historic role, way of usage and the areas to be continued and to be solved. Program of Dongsan Lung Symposium.

Keymyung University Dongsan Hospital – Moffet Hall, October 2, 2010, Daegu, South Korea, p.5-22.

2. Kitaichi M. The 2002 ATS/ERS international multidisciplinary classification of idiopathic interstitial pneumonias: Its historic role, ways of the usage and the areas to be resolved: A comment after the lecture by Dr. William D. Travis entitled as "Future direction of IIPs classification". The Osaka Meeting on Thoracic Disease Imaging, November 5, 2010, Osaka, p.1-19.

3. 木村元宏、谷口博之、近藤康博、木村智樹、片岡健介、福岡順也、北市正則。経過中に蜂巣肺が出現した特発性肺線維症の 3 例。第 81 回間質性肺疾患研究会討議録。2010 年 8 月、間質性肺疾患研究会、東京、p.39-59.

4. 北市正則。呼吸器病理学と高コントラスト X 線画像への期待。物質科学研究所放射光共同利用実験 S2 型：実験課題名 (2011S2-004), X 線暗視野法による癌など早期診断システム開発(主任研究者：安藤正海先生)。国立病院機構 ネットワーク研究班主催 X 線暗視野法研究会(座長、市原 周先生)。会場：大学共同利用機関法人 高エネルギー加速器研究機構(KEK), つくば市、2011.6.22.

5. 北市正則。2. Usual interstitial pneumonia (UIP) の病理診断について。Workshop. 主題：間質性肺炎 Pros and Cons. 座長：菅 守隆先生、宮崎英士先生。第 67 回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部秋季学術講演会(会長、福岡大学 渡辺憲太郎教授)、2011 年 11 月 19 日、福岡

市・エルガーラホール、(プログラム・講演抄録、p.66.)

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

なし

謝辞

1991年12月21日開催の第3回京滋呼吸器疾患研究会、「肺胞蛋白症をめぐって」と2007年8月開催の第2回大阪呼吸器疾患シンポジウム、「肺胞蛋白症の難治化要因に関する研究」で症例呈示と病理診断等の協力を頂いた研究者に感謝します。また、国立病院機構 近畿中央胸部疾患センターで気管支鏡検査、外科的肺生検、抗GM-CSF抗体測定、病理標本作製を含めて肺胞蛋白症(PAP)症例のために診療をされた方々に感謝致します。

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

『肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、管理の標準化と指針の確立』に関する研究
画像所見のまとめ

研究分担者 審良正則 近畿中央胸部疾患センター放射線科部長

研究要旨

肺胞蛋白症の画像所見を検討するため、肺胞蛋白症の胸部 X 線写真と HRCT 画像を再検討し、文献レビューを行った。肺胞蛋白症の典型的な HRCT 像は Crazy-paving pattern で、地図状分布や Subpleural sparing を呈した。2 次性肺胞蛋白症では自己免疫性肺胞蛋白症と比べ、Crazy-paving pattern、geographic distribution、subpleural sparing の所見がみられる頻度が低く小葉中心性粒状影がよく見られた。Crazy-paving pattern は肺胞蛋白症、特に自己免疫性肺胞蛋白症に高頻度に認められるが、他疾患でも見られることがある。肺胞蛋白症難治症例において CT による経過観察ですりガラス影から線維化を示唆する牽引性気管支拡張像や蜂窩肺が約 20% に認められた。

A. 研究目的

肺胞蛋白症の画像所見を明らかにし、ガイドライン(画像所見)を作成すること。

B. 研究方法

The 2nd Osaka Respiratory Symposium (2007)での 44 例の肺胞蛋白症症例の検討と文献レビューを行なった。

(倫理面への配慮)

画像の患者名はブラインドとし、臨床試験審査会の承認を得て実施。

C. 研究結果

肺胞蛋白症の胸部 X 線所見

44 例の肺胞蛋白症の胸部 X 線写真および CT でみられた病変の分布は下肺野優位が 21 例 (48%) で最も多く、ついでびまん性が 13 例 (30%)、上肺野優位は 7 例 (16%)、中肺野優位は 3 例 (7%) であった。末梢優位分布

は 15 例 (34%) にみられ、中枢側優位分布は 2 例 (5%) であった。ほとんどが末梢と中枢の両方にまたがっていた。陰影は左右対称性が多く (32 例)、右肺優位は 8 例 (18%)、左肺優位は 4 例 (9%) であった。

胸部 X 線写真は簡便で有用な最初の検査であるが、肺胞蛋白症の診断には非特異的である。肺胞蛋白症の典型的な胸部 X 線像は両側肺門部からびまん性に広がる肺水腫に似た両側対称性の蝶形の浸潤影であると言われる。うっ血性心不全と異なり心肥大やカーリーの B 線は認められない。今回の我々の症例の検討および最近の文献では、このような陰影よりも両側対称性に中下肺野に分布する浸潤影が最も多い。側胸壁直下、肺尖部、肋骨横隔膜角部に異常影の出現を欠く。そのような陰影は肺胞蛋白症の 30~60% 程度に認められると報告されている。両肺野対称性陰影であることが多いが、左右非対称な陰影や片肺性の陰影もみられる。

表 1

HRCT findings according to the type of PAP

Type	Autoimmune PAP (n=33)	2nd PAP (n=11)
CT findings		
Thickened intralobular lines	30/33 (91)*	6/11 (55)*
Thickened interlobular septa	29/33 (88)	8/11 (73)
Crazy-paving pattern	26/33 (79)*	4/11 (36)*
Geographic distribution	10/33 (30)	3/11 (27)
Subpleural sparing	11/33 (33)	3/11 (27)
Consolidation	14/33 (42)	5/11 (45)
Traction bronchiectasis	9/33 (27)	1/11 (9)
Cysts	7/33 (21)	2/11 (18)
Honeycombing	1/33 (3)	1/11 (9)
Upper lung predominant	5/33 (15)	2/11 (18)
Lower lung predominant	15/33 (45)	6/11 (55)
Diffuse distribution	10/33 (30)	3/11 (27)
Peripheral predominant	10/33 (10)	5/11 (45)
Central predominant	2/33 (6)	0/11 (0)
No zonal predominant	21/33 (64)	6/11 (55)

* : 有意差あり

胸部 CT 所見

肺胞蛋白症の HRCT 所見は、Crazy-paving pattern と呼ばれる特徴的な像を呈する。Crazy-paving pattern とは、網状影（小葉間隔壁肥厚像と小葉内間質肥厚像から構成される）とすりガラス様陰影が重なり合った像で、間質性肺炎でみられるすりガラス様陰影を伴う網状影とは異なり、小葉構造が保たれている。肺胞蛋白症の HRCT 所見として、地図状分布 geographic distribution および Subpleural sparing も特徴的である。この crazy-paving pattern は通常の CT（7 mm～10mm スライス厚）では描出されない。

44 例の肺胞蛋白症の CT 所見の検討では、すりガラス影が全例に認められた。Crazy-paving pattern は 30 例（68%）、Consolidation は 19 例（43%）、Subpleural sparing は 14 例（32%）、地図状分布は 13 例（30%）に認められた。牽引性気管支拡張像の所見は、初回の CT では 4 例（9%）であったが、経過 CT で

は 10 例（23%）に増加した。嚢胞は初回の CT で 3 例（7%）、経過 CT で 9 例（20%）に認められた。蜂窩肺は初回 CT では認められなかったが、2 例（5%）において経過 CT で蜂窩肺が出現した。

44 例の肺胞蛋白症症例を自己免疫性と 2 次性に分けて、それぞれの HRCT 所見を検討した（表 1）。自己免疫性肺胞蛋白症と 2 次性肺胞蛋白症では、小葉内間質肥厚像と Crazy-paving pattern の出現頻度に有意差が認められた。

CT 上で肺線維化所見（牽引性気管支拡張、蜂窩肺）を示した 10 例中 6 例が呼吸不全で死亡した。CT 上肺線維化を示さなかった 34 例中 6 例が死亡したが、呼吸不全が 3 例、肺癌が 1 例、真菌感染症によるものが 1 例、自殺が 1 例であった。CT 上肺線維化を示した症例の死亡率は線維化を示さなかった症例より高かった（ $p = 0.015$, Fisher's exact test）。

HRCT による病変の程度の評価を行った。病変の程度は、陰影の程度と拡がりによって

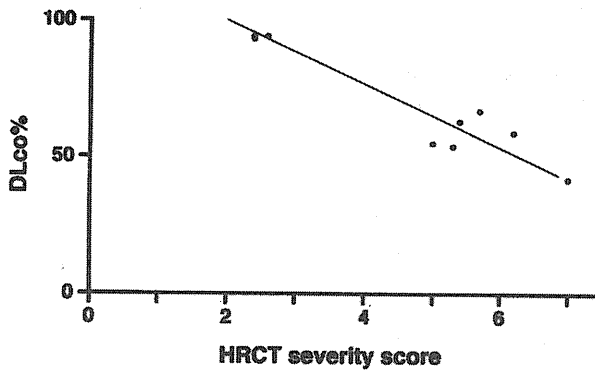


図 1

視覚的に評価した。陰影の程度(opacity score)を 3 ポイント・スケールで評価(軽度の肺野吸収値の増加=1 ポイント; 中等度の肺野吸収値の増加=2 ポイント; 高度の肺野吸収値の増加=3 ポイント)、陰影の拡がり(extent score)を 4 ポイント・スケールで評価(陰影の範囲が肺野の 25%以下=1 ポイント; 肺野の 25~50%=2 ポイント; 肺野の 50~75%=3 ポイント; 肺野の 75%以上=4 ポイント)し、これら 2 つのポイントを掛け合わせて severity score とした(severity score=opacity score × extent score)。これを左右上中下肺野の 6 領域で行った。図 1 に示すように、この severity score は DLco%と良く相関した。

D. 考察

Crazy-paving pattern は、肺胞蛋白症に高頻度(約 75%)に認められるが、残りの 25%程度はすりガラス様陰影のみを示す。また、Crazy-paving pattern は他疾患でも見られることがある。PC 肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、肺胞出血、細気管支肺胞上皮癌、非特異的間質性肺炎、器質化肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺静脈閉塞症、肺水腫、ウイル

表 2. Crazy-paving pattern を呈する疾患

急性	亜急性ないし慢性
• PC肺炎	• 肺胞蛋白症
• 急性間質性肺炎	• リポイド肺炎
• ウイルス性肺炎	• 薬剤性肺炎
• ARDS	• 細気管支肺胞上皮癌
• 薬剤性肺炎	• 非特異的間質性肺炎
• 肺胞出血	• 器質化肺炎
• 放射線肺炎	• サルコイドーシス
• 肺水腫	• 過敏性肺炎
• 過敏性肺炎	

ス性肺炎、レプトスピラ症、吸引性肺炎、肺胞微石症、菌状息肉症、カポシ肉腫などで報告されている(表 2)。

自己免疫性肺胞蛋白症と 2 次性肺胞蛋白症はやや異なった HRCT 所見を示す。2 次性肺胞蛋白症の HRCT 所見もすりガラス様陰影が主体であるが、自己免疫性 PAP と比べ、Crazy-paving pattern, geographic distribution, subpleural sparing の所見の頻度が低い。また、血液疾患に伴う 2 次性肺胞蛋白症は小葉中心性粒状影が目立つ。2 次性肺胞蛋白症では発見が早いため早期の肺胞蛋白症の像を見ている可能性がある。すなわち、肺胞蛋白症の初期像は小葉中心部に始まり進行して小葉全体(汎小葉性)に広がる可能性が考えられる。急性けい肺も 2 次性の肺胞蛋白症を生じるが、その HRCT 所見は両側性背側優位の consolidation であり、結節も認められ主に小葉中心性に分布し融合影もみられるが、Crazy-paving pattern はほとんど認められないと報告されている。

肺胞蛋白症の続発症として肺の線維化を惹き起こすことが報告されている。肺の線維化が偶然の合併であるか、肺胞蛋白症の自然経過の end stage であるかどうかは不明である。CT 上肺線

維化を示した症例の死亡率は高く、CT上の肺線維化所見も予後を規定する有用な因子であると考えられる。

E. 結論

肺胞蛋白症の典型的な HRCT 像は Crazy-paving pattern で、地図状分布や Subpleural sparing を呈するが、Crazy-paving pattern は他疾患でも認められる。

2 次性肺胞蛋白症では自己免疫性肺胞蛋白症と比べ、Crazy-paving pattern、geographic distribution、subpleural sparing の所見がみられる頻度が低く、小葉中心性粒状影が認められることが多い。

肺胞蛋白症難治症例において CT による経過観察ですりガラス様陰影から線維化を示唆する牽引性気管支拡張像や蜂窩肺、嚢胞が形成される症例がある。HRCT 上の肺線維化所見（牽引性気管支拡張像と蜂窩肺所見）は予後を規定する有用な因子であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, et al. Thin-Section Computed Tomography Features of Pulmonary Alveolar Proteinosis with Fibrosis. ERJ (in submit).

2. 学会発表

1. Ouma T, Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Arai T, Shimizu S (2011) Thin-Section Computed Tomography Features of Pulmonary Alveolar Proteinosis with Fibrosis. Radiological Society of North America 97th annual meeting. 2011 Nov 28-Dec 2 Chicago, USA.

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

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に対する治療ガイドライン作成に向けた治療経験のまとめ

研究分担者 新井 徹 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 呼吸生理研究室長

研究要旨

自己免疫性肺胞蛋白症(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP)においては、全肺洗浄 (whole lung lavage; WLL) が標準療法と考えられる。我々が WLL を行った 8 例の APAP の検討では、7 例が有効であり、血清マーカー、動脈血ガス所見 (PaO₂、AaDO₂)、肺機能 (%VC、%DLco) は有意に改善した。WLL 中の安全性の評価の為に、両肺換気、degassing 後の片肺換気での PaO₂ を測定したが、両者に有意な相関を認めず、degassing は安全性評価には必要と考えられた。また、血清 CYFRA 値は当院の 47 例の APAP の検討で、肺機能、動脈血ガス、MRC などと有意に相関し、GM-CSF 吸入療法の有効例で有意に高値を示した。また、GM-CSF 吸入療法を行った APAP 症例 1 例で加療中に縦隔リンパ節結核を発症し、抗結核療法開始後、血清中の抗 GM-CSF 自己抗体濃度の低下を認めた。抗 GM-CSF 自己抗体と感染症、APAP の発症を考える際に、興味深い現象と考えられた。

A. 研究目的

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis; PAP) は肺胞腔内にリン脂質や蛋白が貯留する疾患であり¹⁾、特発性 PAP は抗 granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) 自己抗体により肺胞マクロファージの機能不全を生じ、肺胞腔内にサーファクタント蛋白などが貯留することが原因と考えられ、自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP) と呼ばれている²⁾。

APAP の治療に関しては全肺洗浄 (whole lung lavage; WLL) が基本とされる。近年、我々の検討で GM-CSF 吸入療法が有効であることを示した。しかし、前者については、その方法の詳細に関してコンセンサスが得られておらず、後者についても治療効果の予測因子が確定したとは言いがたい。したがって、これらの一助として、

1) 当院における WLL による APAP の治療経験の検討、2) これまで APAP に関しては詳細に検討されていない CYFRA の意義の検討、3) GM-CSF 吸入療法中に発生した縦隔リンパ節結核の病態の考察などを行った。

B. 研究方法

1) WLL 症例の検討

当院において 2003 年 4 月から 2010 年 3 月の間に当院において全肺洗浄を施行した APAP 症例 8 例に関してレトロスペクティブに検討を行った。

2) 血清 CYFRA の意義

当院において 2002 年から 2010 年に精査を行った APAP 症例について、各種の病勢マーカーと血清 CYFRA の相関を検討した。WLL 有効例に関しては、血清 CYFRA の変化と AaDO₂ の変

化について検討した。GM-CSF 吸入療法を行った症例については、有効例、無効例の血清 CYFRA を比較検討した。

3) 症例検討

GM-CSF 吸入治療中に縦隔リンパ節結核を発症した症例の治療経過と抗 GM-CSF 抗体濃度の推移に関する考察を行った。

C. 結果

1) WLL 症例の検討

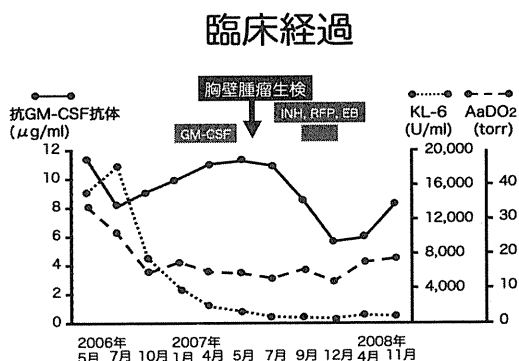
性別は男性 6 例、女性 2 例、年齢は中央値 52.5 歳 (range 38-70 歳)、全例で呼吸困難を認め、重症度は 3 以上であった。各症例 2 回、8 例 16 回の WLL の洗浄回数は 19.1 回、1 回洗浄量は 951ml、総洗浄量 18150ml、洗浄時間は 127 分であった。8 例中 7 例で AaDO₂ が 10 Torr 以上低下し、WLL は有効と考えられた。

FiO₂ 100% における両肺換気および degassing 後の PaO₂ の相関を検討したが有意な相関を認めず、両肺換気での PaO₂ から degassing 後の PaO₂ を予測することは困難と考えられた。

2) 血清 CYFRA の意義

血清 CYFRA は肺機能、動脈血ガス、自覚症状 (MRC) と有意な相関を示した。WLL 症例については、血清 CYFRA 低下量と AaDO₂ の改善量の間有意な相関を認めた。GM-CSF 吸入療法の有効例においては無効例に比較して吸入療法開始前の血清 CYFRA 値は高値を示した。

3) 症例検討



抗 GM-CSF 吸入療法中に縦隔リンパ節結核を発症した。抗結核療法開始後、抗 GM-CSF 抗体濃度の低下傾向を認めた。

D. 考察

1) WLL の方法に関して

WLL については、その適応、方法の標準化 (体位、洗浄液、degassing の必要性、反対側肺の洗浄のタイミング)、ECMO の適応などが問題と考えられる。

我々の方法と一和多ら³⁾の方法で最も異なる点は degassing を行うかどうかである。Degassing により、1) WLL 中の最低の PaO₂ を評価することが出来る、2) WLL 開始初期の洗浄液注入がスムーズになる、という利点がある。Claypool ら⁴⁾は、両肺換気 (FiO₂ 100%) での PaO₂ 100 以下で ECMO の適応としている。また、一和多らは、安全性を考えると同条件での PaO₂ 200 Torr 以下を適応とするべきであると主張している。しかし、我々の検討の結果から、両肺換気による PaO₂ から片肺換気での PaO₂ を予測することは困難である。したがって、degassing 後の片肺換気での PaO₂ を評価することは WLL の安全性の確保、ECMO の必要性の評価には重要と考えられる。

2) 血清 CYFRA の意義

GM-CSF 吸入療法の有効例では血清 CYFRA が有意に高値である。この現象のメカニズムを解析することは APAP の病態を考える上で重要と考えられる。

3) 症例検討⁵⁾

本例のように血液ガス所見の改善にも関わらず、抗体濃度が低下しないことは矛盾しないが、抗結核療法開始後、抗体濃度の低下傾向を認めたことは興味深い。結核菌の菌体成分である Mycobacterium tuberculosis 19-Kilodalton lipoprotein がマクロファージの Fcγ receptor の発現を抑制する⁶⁾ことから、結核治療により

Fc γ receptor の発現が回復し、Fc γ receptor を介した抗 GM-CSF 抗体のオプソニン化による代謝が進行し、抗体濃度が低下した可能性が考えられる。逆に言えば、結核感染により抗 GM-CSF 抗体の血中濃度が上昇する可能性が考えられ、APAP による免疫能低下によって感染症が発生するのみならず、感染症の合併が APAP の病状の変化に影響する可能性が示唆された。

E. 結論

APAP に対する WLL は安全で有効な治療法と考えられた。Degassing は安全性の確認、ECMO の適応のために行うことが好ましいと思われるが、WLL の方法のガイドライン作成においては、多施設での総合的な評価、議論が必要と考えられた。

参考文献

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-1142.
2. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respi Crit Care Med* 2008; 177: 752-762.
3. 一和多俊男, 時田心悟, 相馬亮介, . 胞蛋白症に対する片側全肺洗浄の経験と洗浄手順を選択するためのアルゴリズムについて. *日呼吸会誌* 2009 ; 47 : 185-190.
4. Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM. Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1984; 85: 550-558.
5. 中村幸生, 松村晃秀, 桂浩, 他. 特発性肺胞蛋白症に合併した縦隔リンパ節結核の 1 例. *日呼外会誌* 23,45-8, 2009
6. Gehring AJ, Rojas RE, Canaday DH, et al. The Mycobacterium tuberculosis 19-Kilodalton lipoprotein inhibits gamma interferon-regulated HLA-DR and FC γ R1 on human macrophage through Toll-like receptor 2. *Infect Immun* 2003; 71: 4487-97

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 杉本親寿, 新井 徹, 山明秀, 他. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 8 例の手法, 効果, 安全性の多面的評価. *日呼吸会誌* 2011 ; 46: 569-576

2. 学会発表

1. 自己免疫性肺胞蛋白症における血清 CYFRA の意義 (平成 22 年 4 月 23 日)
国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター
呼吸器科 1, 臨床研究センター2, 研究検査科 3, 放射線科 4, 新潟大学 5
新井 徹 1,2 井上義一 2, 大塚淳司 1, 杉本親寿 1, 西山明秀 1, 井上 康 1,
庄田武司 1, 広瀬雅樹 2, 松室昭子 2, 北市正則 1,3, 審良正則 1,4, 林 清二 1,
中田 光 5, 坂谷光則 1
(第 50 回日本呼吸器学会学術集会, 平成 22 年 4 月 23 日)
2. Serum CYFRA reflects disease severity of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis
National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center
Respiratory Medicine1, Clinical Research Center2, Department of Pathology3,
Department of Radiology4, Niigata University

Medical and Dental Hospital⁵

Toru Arai¹, Yoshikazu Inoue², Chikatoshi Sugimoto¹, Akiko Matsumuro², Yoko Iwaki², Masaki Hirose², Masanori Kitaichi³, Masanori Akira⁴, Seiji Hayashi¹, Koh Nakata⁵, Mitsunori Sakatani¹
(European Respiratory Society in Barcelona, 2010年9月19日)

3. 全肺洗浄を行った自己免疫性肺胞蛋白症の一例

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター
内科¹,

臨床研究センター², 病理³

蓑毛祥次郎¹, 新井徹^{1,2}, 杉本親寿¹, 中尾桂子¹, 廣岡亜矢¹, 竹内奈緒子¹, 香川智子¹, 玉舎学¹, 北市正則³, 林清二¹, 井上義一²

(第90回日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会, 平成23年12月10日)

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

なし

研究報告書

肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、管理の標準化と指針の確立に関する研究

千葉大学 呼吸器内科
巽浩一郎、笠原靖紀

はじめに

肺胞蛋白症は稀少難病疾患であり、近年特に自己免疫性肺胞蛋白症を中心に、病因にもとづく発見から、新たな治療に関する報告まで、めざましい進歩が認められつつある。その成果をふまえて、多施設で共同研究をおこなうことによって、肺胞蛋白症ガイドラインを作成し、診療の質を高めることを目指す。

対象と方法

昨年度より自己免疫性肺胞蛋白症の治療について、ガイドラインを作成しているが、とくに呼吸管理について、ガイドラインをより良い内容に加筆する。

結果

肺胞蛋白症の重症度分類によって酸素療法の適応を考慮し以下のように作成した。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C1)。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。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C1)。

また肺胞洗浄療法時の呼吸管理についても、文献的に考察をおこなった。全肺洗浄時における高度な低酸素血症を回避するため、体外式肺補助やそれ以外にもいくつかの試みが報告されている。1980年代後半から1990年前半では高圧酸素下で全肺洗浄を施行し、酸素分圧を上昇できたという報告がある。また洗浄時に洗浄側の肺動脈内にバルーン付きカテーテルを挿入して、バルーンを膨らませ洗浄側の肺血流量を低

下させて動脈血酸素分圧を上昇させたという報告もある。NO吸入も酸素化の改善に有効であるという報告もある。Hyperoxygenatedさせた生食を用いて肺洗浄をおこなうと酸素供給を改善できたという報告もある。これらの呼吸管理について記載した。

考案

肺胞蛋白症は稀少疾患であり、エビデンスレベルが高い臨床研究はあまりない。現段階ではエビデンスレベルは低いが、指針(ガイド)として作成した。

結論

自己免疫性肺胞蛋白症の治療とくに呼吸管理について、ガイドラインを作成した。

参考文献

1. Chan E, King TEJ. Diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis in adults. Up To Date 18.3. 2009.
2. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(2):215-35.
3. Bautin N, Fournier C, Marie E, et al. Exercise performance of patients with alveolar proteinosis. Rev Mal Respir. 2005;22(6 Pt 1):943-50.
4. 日本呼吸器学会、日本呼吸管理学会編集 酸素治療ガイドライン
5. 中村俊信, 小笠原智彦, 新城恵子, 他 High-frequency jet ventilation を用いた全肺洗浄が有効であった肺胞蛋白症の1例

- 日呼吸会誌 2001;39(7):514-518
6. 田中益司, 寺井岳三, 鈴木直道 肺胞蛋白症に対する肺洗浄施行中,superimposed HFJVが肺酸素化能を悪化させた1症例 麻酔 2001;50(7):779-782
 7. R.K. Larson and R. Gordinier, Pulmonary alveolar proteinosis: report of six cases, review of the literature and formulation of a new theory [review of 79 cases]. *Ann Intern Med* 1965;62: 292-312.
 8. D. Altose, R.E. Hicks and M.W. Edwards, Extracorporeal membrane oxygenation during bronchopulmonary lavage. *Arch Surg* 1976;111: 1148-1153.
 9. W.M. Zapol, R. Wilson, C. Hales, D, et al. Venovenous bypass with a membrane lung to support bilateral lung lavage. *J Am Med Assoc* 1984; 251(24): 3269-3271.
 10. Cooper, JD, Duffin, J, Glynn, MFX, et al. Combination of membrane oxygenator support and pulmonary lavage for acute respiratory failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71,304-308
 11. 田辺貞雄, 佐野英基, 横田洋, 他. ECMOの臨床応用: 気管支肺洗浄による肺胞蛋白症の1治験例. *人工臓器* 1992; 21: 731-736.
 12. 一和多俊男, 時田心悟, 相馬亮介, 他 肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄の経験と洗浄手順選択するためのアルゴリズムについて 日呼吸会誌 2009;47(3):185-190
 13. Lin FC, Chen YC, Chang HI, et al. Effect of body position on gas exchange in patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: no benefit of prone positioning. *Chest* 2005; 127(3): 1058-64.
 14. Jansen HM, Zuurmond WW, Roos CM, et al. Whole-lung lavage under hyperbaric oxygen conditions for alveolar proteinosis with respiratory failure. *Chest*. 1987;91(6):829-32.
 15. Biervliet JD, Peper JA, Roos CM, et al. Whole lung lavage under hyperbaric conditions: 1. The monitoring. *Adv Exp Med Biol*. 1992;317:115-20
 16. van der Kleij AJ, Peper JA, Biervliet JD, et al. Whole lung lavage under hyperbaric conditions: 2. Monitoring tissue oxygenation. *Adv Exp Med Biol*. 1992;317:121-4
 17. Nadeau MJ, Côté D, Bussièrès JS. The combination of inhaled nitric oxide and pulmonary artery balloon inflation improves oxygenation during whole-lung lavage. *Anesth Analg*. 2004;99(3):676-9
 18. 吉村安広, 山賀昌治, 松岡博史, 他 肺胞蛋白症に対する肺洗浄時の低酸素血症を軽減するための工夫 宮崎県医師会医学雑誌 2001;25(2):133-136
 19. Moutafis M, Dalibon N, Colchen A, et al. Improving oxygenation during bronchopulmonary lavage using nitric oxide inhalation and almitrine infusion. *Anesth Analg*. 1999;89(2):302-4.
 20. Zhou, B., Zhou, H., Xu, P., Wang, H., Lin, X. and Wang, X. (2009) Hyperoxygenated solution for improved oxygen supply in patients undergoing lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chin Med J* 122: 1780-1783.

成人発症遺伝性肺胞蛋白症における病態解析

- 1) 長崎大学感染症内科(熱研内科)
- 2) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
- 3) 川崎医科大学学生化学教室

田中健之¹、高木理博¹、土橋佳子¹、元井奈都紀²、田澤立之²、根井貴仁²、
有吉紅也¹、栗林 太³、中田 光²、森本浩之輔¹

はじめに

抗 GM-CSF 抗体陰性で 36 歳で発症した肺胞蛋白症患者に対して頻回の全肺洗浄や GM-CSF 吸入療法を試行したが、効果が継続せず肺の線維化と呼吸不全が進行した。2 次性の肺胞蛋白症(SPAP)を来すと知られている基礎疾患もなく、未分類肺胞蛋白症としていた¹⁾。成人期発症であり、自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)に類似した臨床像を呈しているものの、病因が異なっているものと考えられた。末梢血及び BALF 中の GM-CSF は正常を超えており、なんらかの GM-CSF シグナル経路の異常があると推定された²⁾。

一方、自己免疫性 PAP(APAP)や GM-CSFR 欠損マウスの肺胞マクロファージにおいて、脂質の代謝、排出に重要な核受容体の Peroxisome proliferator activating receptor gamma (PPAR γ)や Liver X receptor(LXR)、また ATP binding cassette G1 などの発現が減少しており、これが病因と関連することが示されている^{3,4)}。

本患者の新しい治療戦略を構築するため、発症原因解明のための遺伝子解析、肺胞マクロファージにおける脂質代謝機能について、これに関わる核受容体や蛋白の発現から解析した。

対象と方法

患者は 2000 年 36 歳時に診断された肺胞蛋白症の 45 歳女性。

患者及び健常人の末梢血単核球を分離し① GM-CSF 刺激下での PBMC のマクロファージへの分化(形態的評価)、②PBMC の GM-CSF の

細胞内への取り込み能、③GM-CSF、IL-3 刺激での STAT5 リン酸化の評価(Western blotting)、④全血を用い、GM-CSF 刺激下での好中球活性化能の評価(Flow cytometry で CD11b 発現の評価)⑤全血を用い、GM-CSF 刺激下での好中球由来活性酸素産生能の評価(Flow cytometry)を行った。

共同研究で新潟大学では健常者および患者、患者の両親の PBMC における GM-CSFR β 鎖の発現の有無を確認し、GM-CSFR β 鎖遺伝子のシーケンス解析を行った(H21 年度研究報告書に結果報告あり)。

⑥肺移植時に摘出した肺組織を用いて、PPAR γ 、ABCG1、CD36 を免疫染色し、健常肺、APAP の肺組織と比較した。

⑦全肺洗浄時に、抗 CD14 抗体ビーズを用いて分離した肺胞マクロファージを用いて、ABCG1 と PPAR γ の発現、リン酸化を western blotting により検討し、PPAR γ アゴニストである pioglitazone(10 μ M, 48 時間刺激 in vitro)の効果も確認した。

⑧患者に pioglitazone (アクトス®15mg から開始し副作用の有無を確認しつつ 45mg まで増量)を患者に投与し、陰影再発のスピードや動脈血液ガス、KL-6 などの臨床データの推移について効果を観察した。副作用は、初めの二週間と一ヶ月め、それ以降は 3 ヶ月に一回一般生化学検査、心電図により観察した。

結果

①PBMC を GM-CSF(10ng/ml)で 5 日間培養したところ患者由来の単球はマクロファージへの分

図1 GM-CSF刺激下でのマクロファージ分化能

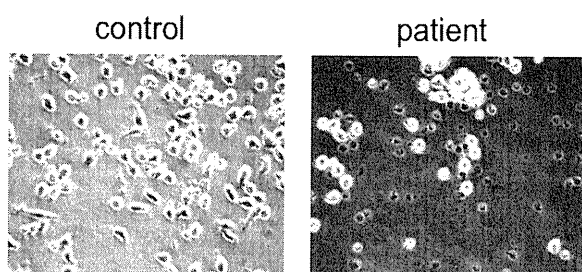


図2 GM-CSFの細胞内への取り込み能の評価

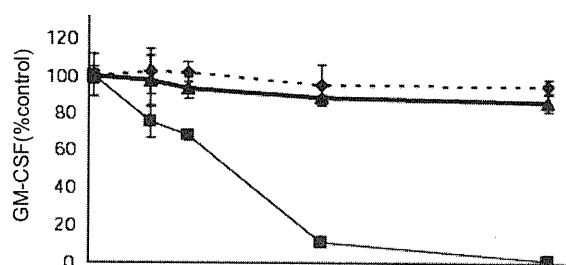


図3 GM-CSF刺激、IL-3刺激での単球のSTAT5リン酸化の評価

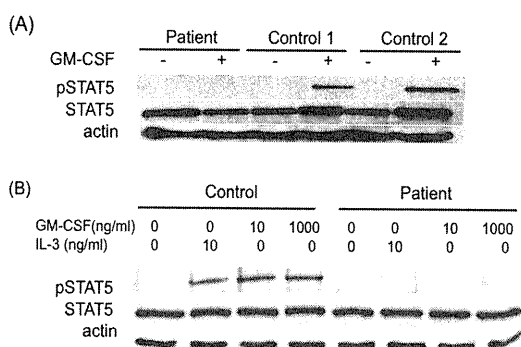
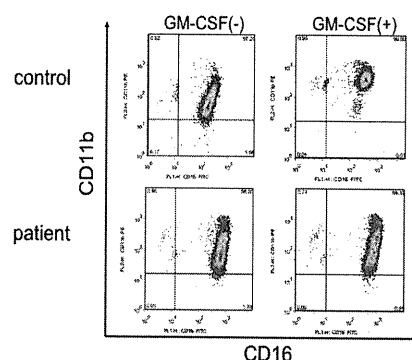


図4 GM-CSF刺激下で好中球のCD11bの活性化評価



化能が障害されていた (図1)。

②PBMC に GM-CSF (100pg/ml) を加えて経時的に上清中の GM-CSF 濃度を測定 (clearance assay) したところ、患者由来 PBMC では明らかにクリアランスの低下を認めた (図2) ことから、GM-CSF レセプターを介した GM-CSF の細胞内の取り込みが障害されていることが示唆された。

③患者由来 PBMC では GM-CSF 刺激下、IL-3 刺激下いずれにおいても STAT5 のリン酸化は障害されていた。GM-CSF/IL-3 の両者の共受容体である GM-CSFR β 鎖の異常が示唆された (図3)。

④患者由来ヘパリン全血では GM-CSF(10 μ g/ml)刺激下で CD11b の活性上昇 (すなわち好中球活性化能) が障害されていた (図4)。

⑤患者由来全血では、GM-CSF (250ng/ml) 刺激下で好中球活性酸素産生能の障害が見られ

た (図5)。

単球、好中球ともに機能異常が認められたこと、GM-CSF と IL-3 刺激下でいずれも異常が見られたことから、シグナル伝達経路、特に β 鎖に異常があると考え、病因について新潟大学で検討した。結果はすでに H21 年度報告書に元井らが提示しているように、患者由来 PBMC では GM-CSFR β 鎖が発現していないこと、患者の両親はともに、第 22 番目染色体の β 鎖遺伝子 Exon6 に 1 塩基欠損をヘテロ接合型で有していること、患者自身がホモ接合型で遺伝子異常を有していることが判明した。結果、GM-CSFR β 鎖が正常に発現しなかったために肺胞蛋白症を発症したと考えられた²⁾。

ひきつづき、治療的介入を目指して患者肺胞マクロファージの脂質代謝機能を解析した。

⑥肺胞マクロファージの免疫染色では、PPAR γ 、

図5 GM-CSF刺激下で好中球由来活性酸素産生能の評価

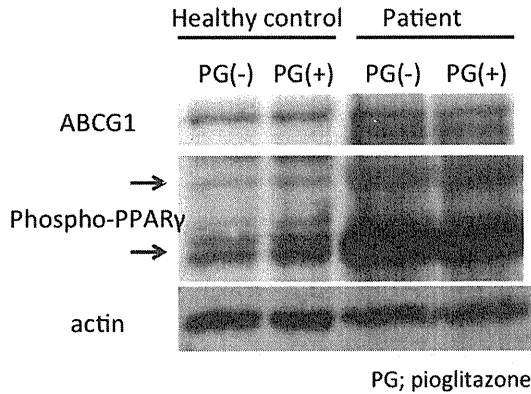
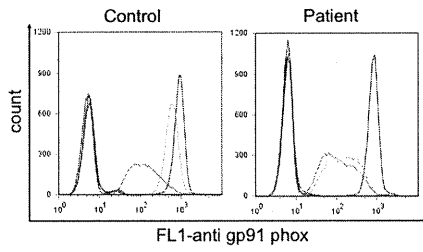


図7 肺胞マクロファージにおける ABCG1 と PPAR γ

CD36、ABCG1 の発現は健常人よりも APAP の患者で、それよりも遺伝性肺胞蛋白症の本患者でより弱かった (図6)。

⑦全肺洗浄時に分離し培養した肺胞マクロファージにおいては、当初リン酸化 PPAR γ と ABCG1 の発現は低下しているものと予想されたが、結果は逆に P-PPAR γ は患者においてより強かった(図7)。また pioglitazone による (増強) 効果はみられなかった (データ図示せず)。

⑧臨床的にも、pioglitazone 投与により陰影の増強スピード、KL-6 の増加に変化はみられず、有用性は認めなかったため、次の治療的全肺洗浄の適応と判断した時点で中止した。投与期間中有害事象は発生しなかった。

考案

これまでも GM-CSFR β c の欠損による遺伝

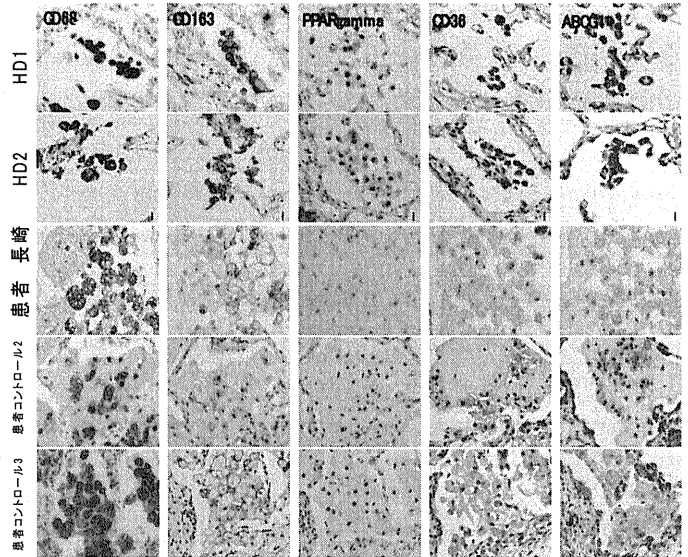


図6 患者移植時摘出肺の免疫染色。PPAR γ および CD36、ABCG1 の肺胞マクロファージにおける発現は、APAP(患者コントロール)で健常人 (HD) より弱く、患者において (患者 長崎) においてもっとも弱かった。HD: 肺がん患者手術検体健常部分。患者コントロール; APAP 患者 TBLB 検体)

性肺胞蛋白症の報告がなされているが⁵⁾、いずれも生後早期に発症している。本例のような成人期の発症の報告は初めてである。本例では両親がそろってヘテロ接合型の遺伝子異常を保有しており、ホモ接合型の患者が蛋白症を発症した。同様に、GM-CSFR β 鎖遺伝子 Exon7 の point mutation ホモ接合型で発症した症例 (9歳で発症) が最近報告されている⁶⁾。比較的年長な小児期や、成人期に発症する例には、何らかの代償機構が存在することが示唆される。

引き続き、肺胞マクロファージにおいて、GM-CSF の機能障害が脂質の代謝異常にどのように影響しているかを検討した。肺胞マクロファージの脂質代謝は、サーファクタント脂質の代謝において重要と考えられており、患者マクロファージで pioglitazone の効果がみられれば治療的效果が見込めたが、あいにく in vitro におい

でも、臨床効果においても有用性は見いだされなかった。

移植時摘出肺の免疫染色と全肺洗浄時の肺胞マクロファージの western blotting では、PPAR γ と p-PPAR γ の発現に異なった結果が得られた。これは、western blotting において、洗浄液から肺胞マクロファージを分離する際、本疾患特有のデブリスを除去することが不可能であったことが実験を不正確にした可能性が考えられた。すなわち、蛋白濃度で equal loading を図っても actin バンドに極端な差がでたため、患者の検体を濃縮する必要性が生じた。この過程において、何らかの誤差が生じた可能性がある。

したがって免疫染色が真実を反映していると推測され、pioglitazon の効果は期待してもよいと考えられるが、臨床的有用性は認めなかった。前述のように肺胞蛋白症における PPAR γ の活性化低下が病態に関与していることは示唆されているが、治療として PPAR γ アゴニストを使用する際の容量設定については未知であり、動物実験や APAP での研究結果が待たれる。

結論

GM-CSFR β 鎖の欠損による遺伝性肺胞蛋白症においては、肺胞マクロファージに PPAR γ と ABCG1 の発現は非常に弱かった。PPAR γ アゴニストの効果が期待されたが、臨床的有用性は見いだされなかった。

謝辞

摘出肺の免疫染色を行うにあたり、神奈川県立呼吸器循環器病センターの小倉高志先生に検体の提供をいただきました。この場を借りて感謝いたします。

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, Kenko 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. Tanaka T, Motoi Natsuki, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, 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 Genet.* 2011; 45:205-209

3. Malur, A., Baker, A. D., McCoy, A. J., Wells, G., Barna, B. P., Kavuru, M. S., Malur, A. G., et al. Restoration of PPAR reverses lipid accumulation in alveolar macrophages of GM-CSF knockout mice. *AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2010; 300, L73-L80.

4. Thomassen MJ, Barna BP, Malur AG, Bonfield TL, Farver CF, Malur A, Dalrymple H, Kavuru MS, Febbraio M. ABCG1 is deficient in alveolar macrophages of GM-CSF knockout mice and patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Lipid Res.* 2007;48:2762-8.

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* 1997;100:2211-17

6. Suzuki T, Maranda T, Sakagami P, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J* 2011;37:201-217

肺胞蛋白症の全肺洗浄の麻酔；全国疫学調査

1) 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

2) 東京医科大学八王子医療センター

3) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

内田寛治¹、一和多俊男²、井上義一³、岡上泰子¹、山田芳嗣¹

はじめに

肺胞蛋白症は進行性の呼吸不全を来す瀰漫性稀少肺疾患であるが、病態が進行性で、高度の低酸素を来す症例は、生理食塩液を片側肺に投与し、貯留したサーファクタント脂質を洗い出す全肺洗浄法(Whole Lung Lavage; WLL)を行っており、これが、現在臨床的に有効性が認められている治療の一つである¹⁾。WLLを行う際は、患者は全身麻酔下で、ダブルルーメン気管内チューブを挿入され、片側分離肺換気状態になる。

PAP患者はもともと低酸素状態で、在宅酸素が導入されている症例も多い。こうした症例は、導入時及び術中に高度の低酸素を来す可能性があり、麻酔計画および実際の管理上困難に直面することも多い²⁻⁴⁾。

しかしながら、稀少疾患のためこれまで報告は少なく、術前必要検査、周術期管理上の注意点などに関するガイドラインなどの著作物が無いために、麻酔科担当医師が指針とすべき資料に乏しく、個々に手探りで行っているのが実態である。

本研究では、現在国内に400例程確認されている⁵⁾、肺胞蛋白症患者の肺洗浄の実態を調査して、標準的管理法について考察し、全肺洗浄の患者管理の安全性を高めることを目的とする。

対象と方法

2008年に報告された本邦でのPAP疫学調査⁵⁾で登録された患者の所属施設のうち214施設に全肺洗浄の洗浄法に関するアンケートを送付した。回答を得た呼吸器科医師に、さらにWLL

の麻酔管理全般に関するアンケートを当該麻酔科へ依頼してもらい、回答を得た。

質問内容は、術前評価、気道確保方法、麻酔導入・維持方法、術中モニタリング、体外式膜型肺(ECMO)導入基準⁶⁾、周術期合併症に関するもので、施設の具体的な状況についての回答を依頼した。

統計処理には χ^2 検定を行い、 $p<0.05$ を有意とした。

結果

71施設より回答を得、WLL施行歴のある31施設(38%)を解析した。WLL施行前の麻酔管理に関する参考資料は症例報告、過去の麻酔記録の参照あるいは経験施設への問い合わせによる情報収集であった。麻酔管理方法は、静脈麻酔薬を主体とした施設が7割以上を占めた。術中心電図、パルスオキシメータ、観血的動脈圧モニタリングはほぼ全施設で使用された一方、肺動脈カテーテルや経食道心エコーは15%程度であった。洗浄中頻度の高い合併症は高度低酸素(13.5%)、高炭酸ガス血症(7.0%)、洗浄液の対側肺漏出(10.5%)で、洗浄中止に至った施設も5施設(20%)存在した。危機的な低酸素血症に対するECMO導入の基準や、その準備状況は施設毎にばらついた。

考案

本アンケートによると、生命に関わる重篤な合併症の報告は無かった。一般的に考えられる全身麻酔の適用としての呼吸機能を大きく下回る低酸素がある症例での分離肺換気であるが、