

特集 生体防御能の異常・免疫障害で見られる感染症の特徴とメカニズム

2. 肺胞蛋白症に見られる易感染性

Susceptibility to infections in pulmonary alveolar proteinosis

赤坂 圭一* 中田 光**

肺胞蛋白症においてマクロファージおよび好中球の貪食殺菌機構の障害が起き、易感染性となる。自己免疫性肺胞蛋白症では GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor: 顆粒球単球コロニー刺激因子) シグナルの障害にともない易感染性となるが、免疫不全症には至らない。合併頻度の高い感染症は、ノカルジア症、アスペルギルス症、抗酸菌感染症である。自己免疫性肺胞蛋白症にともなう感染症は免疫不全症にともなうものとは異なり、比較的良好な治療効果が見込まれる。続発性肺胞蛋白症にともなう感染症は致死性となる可能性がある。自己免疫性肺胞蛋白症においてステロイド薬および免疫抑制薬は効果を期待できないとされるが、投与歴のある症例は少なくないと推定され、易感染性の増強が危惧される。

Key Words : 肺胞蛋白症 / 感染症 / マクロファージ / 好中球 / GM-CSF 自己抗体

I 肺胞蛋白症とは

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis: PAP) は、肺胞腔内や呼吸細気管支にリン脂質とサーファクタント蛋白が過剰に貯留して有効なガス交換表面積が低下し、かつ換気血流不均等により、進行すると呼吸不全を呈する稀少疾患である。患者の肺組織を光学顕微鏡で観察すると、PAS (Periodic acid-Schiff stain) 陽性の顆粒状無構造物質の異常蓄積と認識される。この好酸性無構造物は過剰に蓄積した肺サーファクタントである。

PAP は 1958 年に Rosen らにより始めて報告され¹⁾、長年、原因不明のびまん性肺疾患とされていた。日本人での有病率は人口 10 万人当たり 0.67 人とされ、30～60 歳代の男性に多く、男女比は 2 : 1 である^{2)~4)}。

1999 年、中田らにより PAP 患者の血清および気管支洗浄液中の GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor: 顆粒球単球コロニー刺激因子) 自己抗体が高値であることが発見され⁵⁾、これが多くの PAP における病因である。すなわち、GM-CSF 自己抗体の過剰産生により GM-CSF のシグナル伝達が阻害され、肺マクロファージの分化・機能障害が起こり、肺サーファクタントの分解が障害され異常蓄積を呈することが明らかになった。

本疾患は後天性肺胞蛋白症と先天性肺胞蛋白症とに分類され、後天性肺胞蛋白症の 90% は GM-CSF 自己抗体が陽性となる自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune PAP: aPAP) である。基礎疾患を有するものは続発性肺胞蛋白症 (secondary PAP: sPAP) と呼ばれ全体の 10% を占め、骨髄異形成

*新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 特任准教授 / 獨協医科大学越谷病院呼吸器内科 非常勤講師

Keiichi Akasaka

**新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 教授 Koh Nakata

症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS) などの血液疾患, 感染症, 粉じんやガスなどの吸入, ベーチェット病などに合併する。先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP : cPAP) は全体の 1% とまれで, SP (surfactant protein)-B, SP-C, ABC トランスポーター A3 (ABCA3), GM-CSF レセプターの遺伝子異常が知られている^{2) 3)}。

II 肺胞蛋白症における GM-CSF シグナル伝達障害と易感染性の関係

1. GM-CSF ノックアウトマウスの表現型としての肺胞蛋白症

GM-CSF は増殖性のサイトカインであり, 1977年にマウス肺培養上清より単離精製され⁶⁾, 1985年にヒト GM-CSF cDNA がクローニングされている⁷⁾。GM-CSF は多機能性の血球系細胞分化因子と考えられ, このノックアウトマウスによる表現型は免疫系の欠損を示すことが期待されていた。しかし, 出現した表現型は PAP 類似の病態であった⁸⁾。さらに Dranoff らは, GM-CSF は基本的な造血機能に必須ではないと述べている。また, IL (インターロイキン)-3/GM-CSF/IL-5 受容体 β c 鎖のノックアウトマウスでも表現型は PAP であった⁹⁾。これらのことより, GM-CSF シグナル伝達の異常が肺胞マクロファージの機能低下をきたし, サーファクタントの分解吸収が障害されて発症する可能性が示唆された。

GM-CSF シグナルは核因子である PU.1 の発現を介して肺胞マクロファージの終末分化を促し, 貪食機能や細胞接着機能といった肺胞マクロファージの主要機能を発揮する。GM-CSF ノックアウトマウスでは PU.1 が発現していない¹⁰⁾。

2. GM-CSF 自己抗体の性質

GM-CSF 自己抗体の GM-CSF に対する親和性は $K_{av} = 20.0 \pm 7.5 \text{ pM}$ と強い結合力を有し, これは GM-CSF と GM-CSF レセプターの結合力に匹敵する¹¹⁾。また, ヒト GM-CSF にきわめて特異的に結合する。マウス GM-CSF とヒト GM-CSF との相同性は 58% だがまったく結合せず, ウシ GM-CSF との相同性は 68% で, わずかな結合に止まる。還元剤の添付やトリプシン処理により 2 次構造・3 次構造を崩したヒト GM-CSF には結合しない。以上から GM-CSF 自己抗体はヒト GM-CSF の立体構造を特異的に認識する。

同抗体は GM-CSF に対する強い中和活性をもっており, 気管支洗浄液中に存在する GM-CSF の 4 千 ~ 5 万 8 千倍の GM-CSF を中和する。GM-CSF 分子は 4 つのエピトープ (抗原決定基) を有し, このうちアミノ酸残基 78 ~ 94 が GM-CSF 活性部位のひとつであると考えられており, aPAP 患者の GM-CSF 自己抗体は同部位の認識能力が高い。

このように GM-CSF 自己抗体は強力な結合力と中和活性を有し, GM-CSF ノックアウトマウスと同様に GM-CSF の機能欠損を起こしているものと考えられる。以上より aPAP における易感染性はマクロファージの機能低下が強く関与していると考えられている。

III 肺胞蛋白症における好中球機能

aPAP 患者の好中球は正常に成熟し, 正常な微細構造を有する。しかし, 好中球の貪食能, 接着能, 活性酸素産生能といった抗菌作用を発揮する上での重要な機能が障害されている¹²⁾。この好中球機能異常は, 肺胞蛋白症患者からアフィニティー精製した GM-CSF 自己抗体を健常者血液

PAP (pulmonary alveolar proteinosis ; 肺胞蛋白症)	PAS (Periodic acid-Schiff stain)
GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor ; 顆粒球単球コロニー刺激因子)	
aPAP (autoimmune PAP ; 自己免疫性肺胞蛋白症)	
sPAP (secondary PAP ; 続発性肺胞蛋白症)	MDS (myelodysplastic syndromes ; 骨髄異形成症候群)
cPAP (congenital PAP ; 先天性肺胞蛋白症)	SP (surfactant protein)
ABCA3 (ABC トランスポーター A3)	IL (インターロイキン)

に加えてインキュベーションすることで用量依存的に再現された。

GM-CSF ノックアウトマウス由来の好中球はその形態や成熟に異常は認められないものの機能低下がみられることが示された。しかし、GM-CSF プライミング後の機能は障害されていなかった。GM-CSF 自己抗体は GM-CSF 活性を強力にブロックすることで好中球が GM-CSF によってプライミングを受けてさらに活性化するパスイエイを抑制し、その抗菌能力を低下させていることが考えられる。マクロファージのみならず、好中球の機能低下をもきたすことが aPAP の易感染性の原因であろうと考えられる。

IV 肺胞蛋白症にみられる感染症

井上らはわが国における 223 例の aPAP 患者の合併症に関する全国調査を行った。このうち 212 症例について、因果関係の明らかな、もっとも重要な合併症は感染症であった⁴⁾ (表)。これに

よると全体の 5.7% に感染症を合併し、この内訳は、肺アスペルギルス症 4 例、非結核性抗酸菌症 3 例、肺結核 2 例、肺炎 1 例、C 型肝炎 1 例、体部白癬 1 例であった。この結果は、細胞性免疫の低下が示唆される感染症はみられるが、免疫不全状態と断定するには頻度が低い。この理由は、aPAP では GM-CSF シグナルの障害にともなう易感染性は存在するが、複数のサイトカインの障害が生じる血液疾患や免疫抑制薬投与でみる免疫不全状態には至らないものと思われる。

海外からの報告では aPAP の 13% に感染症を合併し、日和見感染を生じるノカルジア、抗酸菌、アスペルギルス、クリプトコッカスといった病原体がおもな起因菌であり、感染症は死亡原因の 18% を占めていたとされる¹³⁾。

1. ノカルジア症

ノカルジアは化膿性の炎症を起こす好気性放線菌類に属しており、肺炎と播種性疾患での発症が多い。細胞性免疫がノカルジアの制御および殺菌

表 肺胞蛋白症にみられる合併症

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

aPAP との因果関係が明らかで、もっとも高頻度に認められた合併症は感染症であった。

aPAP：自己免疫性肺胞蛋白症

(文献 2, 4 より改変)

に重要な役割を果たしていると考えられるが好中球も貪食により菌の増殖を抑制する。

Pascualらは約500例のaPAPの報告例中、23例でノカルジア感染が存在することを示した¹⁴⁾。19例は肺病変を認め、うち6例は全身性病変(皮膚、脳、腎臓、肘部)を認めていた。しばしば脳膿瘍の合併を認めることが知られていたが、この報告でも脳病変は6例で認められ、うち4例は初発部位であった。典型的にはaPAPの症状が潜在的に進行し、その後、発熱・悪寒などとともによカルジア症が発症する。海外ではPAPに合併する感染症のうちもっとも高頻度で認めるとされているが、わが国からの報告は数例に留まる。

2. アスペルギルス症

肺アスペルギルス症は、コンプロマイズドホストにおける日和見感染症として発症し、好中球やマクロファージの数もしくは機能の低下による直接的な殺菌作用の低下により、発症すると考えられている。

急激な進行を示し予後不良となることの多い侵襲性肺アスペルギルス症(invasive pulmonary aspergillosis:IPA)は、強力な化学療法時など500/ μ L以下の好中球減少状態での発症がほとんどである。慢性壊死性肺アスペルギルス症(chronic necrotizing pulmonary aspergillosis:CNPA)は、種々の基礎疾患による軽度の免疫能低下状態で発症すると言われており、緩徐な進行を示すが重篤な経過を辿ることが多い。aPAPでは貪食細胞数の減少は起こらず、軽度の免疫低下状態をきたしていると考えられ、CNPAでの発症がほとんどであると思われる。自験例ではaPAP22例中3例で経過中に肺アスペルギルス症を合併し、いずれもCNPAであった。

アスペルギルスの培養濾過液がマクロファージの機能低下作用をきたすとの報告があり、アスペルギルス感染はPAPの悪化に関与する可能性が示されている¹⁵⁾。確かに、感染の悪化にともない

PAPの悪化を認めた症例や¹⁵⁾、感染巣の切除によりPAPの軽快を得た症例の報告があり¹⁶⁾、PAPの病勢とアスペルギルス感染の免疫的関与の存在が疑われる。また、自験例のCNPA3例中2例で感染の活動性の高い時期にPAPによる陰影の悪化を認め、アスペルギルスの感染コントロールにより陰影は改善傾向を示した。一方で、報告されている症例報告と自験例をみると、感染病変はPAPの陰影の強い部位に発現している訳ではない。よって、アスペルギルスより分泌される何らかの化学物質が直接的にマクロファージに作用しているとは考えづらい。

3. 抗酸菌感染症

抗酸菌は感染部位で好中球と肺胞マクロファージに貪食される。一部で殺菌されることなくマクロファージ内で生存を続け、みずから侵入したマクロファージを殺して滲出性病巣を作る。これが初感染病巣である。細胞性免疫反応は感染後2～8週で惹起される。

英文論文では肺結核合併はまれであると記載されている。しかし井上らの報告によると、肺結核2例、非結核性抗酸菌症3例が報告されており⁴⁾、両者をあわせた抗酸菌感染症は決してまれな合併症ではない。

1984～1992年に全肺洗浄を行った19例のaPAP症例中8例から*Mycobacterium avium intracellular complex (MAC)*が検出されたとの報告がある¹⁷⁾。しかし、このうち5例に関してはコロニー数も少なく明らかな感染症とは言えない。自験例でも全肺洗浄時のMAC検出はときに認めてきたが、全肺洗浄を行った17例で明らかに肺MAC症と認識できる陰影や合致する臨床所見を呈した症例は存在しない。PAPにおいて抗酸菌は肺にしばしば存在しているが、病気と認識されるものは一部であると予想する。

なお、肺結核治療においても感染コントロール後にaPAPの病状が改善した症例の報告が散見される¹⁸⁾。

IPA (invasive pulmonary aspergillosis ; 侵襲性肺アスペルギルス症)

CNPA (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis ; 慢性壊死性肺アスペルギルス症)

MAC (Mycobacterium avium intracellular complex)

4. その他の感染症

細菌性肺炎、ニューモシチス肺炎、ウイルス感染が報告されている。臨床的には易感染性疾患であるとは思えないほどに安定して経過する症例が多数存在する一方で、肺炎やウイルス感染をくり返す症例もわずかながら存在する。

5. 続発性肺胞蛋白症における感染症

sPAPではMDSや白血病に続発するものが多く、原疾患の易感染性が加わる。MDS17例の死亡例を検討したところ、11例(64.7%)ときわめて高率に肺炎を認めた(石井, 中田ら投稿中)。これはaPAPと異なり、複数のサイトカインの障害と血球の障害もあわせもっていることが原因と思われる。起因菌は、アスペルギルス4例、非結核性抗酸菌4例、緑膿菌4例であった。

V 抗菌薬・抗真菌薬の効果

aPAPにおける抗菌薬・抗真菌薬の効果をまとめた文献は見当たらず、自験例を提示する。

以下に示す症例のように治療反応性でかつ治療期間の延長も明らかとは言えない印象である。易感染性ではあるが免疫不全症とは一線を画して考えるべきと思われる。

症例1(写真1):他院で間質性肺炎の診断となり、ステロイド高用量～中等量投与。経過中にCNPAを併発してポリゴナゾール点滴投与で治療開始。その後にaPAPと診断される。約半年後に感染コントロールがなされていると臨床判断して全肺洗浄術施行。呈示している画像はCNPA発症時と全肺洗浄2ヵ月後に撮影したものである。全肺洗浄術施行にもかかわらず感染の悪化を認めず、結節性病巣の縮小を認める。

症例2(写真2):他院で間質性肺炎の診断となり、ステロイド高用量～中等量投与。投与中に肺野の浸潤影が出現して抗菌薬投与での改善は乏しく、脳膿瘍出現。開頭膿瘍摘出術を行いアスペルギルス脳膿瘍と診断。アムホテリシンBリポソーム点滴投与で治療を開始し、その後のイトラコナゾール内服で感染コントロールがなされた。経過

中にaPAPと診断される。残念なことに、左胸膜肥厚と左肺の容積低下をきたしたが、活動性の感染病変の消失を確認できる。

症例3(写真3):aPAPのため全肺洗浄術をくり返している。洗浄後の安定した時期であったが酸素15L/minを要する著明な呼吸不全のため入院。両肺広範な濃い浸潤影を呈して、WBC(白血球):8,700/ μ LながらCRP(C反応性タンパク):48.48mg/dLと著明な炎症反応亢進を認め、プロカルシトニン8.58ng/mLと高値であったため細菌性肺炎と判断した。メロペネム2g/日投与および γ -グロブリン併用で加療開始したところ、第9病日にはCRP:1.45mg/dLまで炎症反応のすみやかな改善を得た。喀痰細菌培養では*Klebsiella pneumoniae*を検出した。

VI ステロイド・免疫抑制剤について

aPAPの治療法はGM-CSF吸入療法と全肺洗浄法が広く知られているが、ステロイド薬および免疫抑制薬は効果を期待できないとされ²⁾、これらの投与による死亡率上昇が懸念されている¹⁹⁾。しかし、多くの自己免疫性疾患においてステロイド療法は有効であるため、安易な認識により本疾患でも使用されているのが現状である。抗体の抑制という観点から有効性も考えられるが、過去の報告より無効であることは明らかであり使用は奨められない²⁾。また、PAPはびまん性肺疾患であるため、この代表的疾患である間質性肺炎と誤認され、この治療を目的としてしばしばステロイドが誤投与されている。

GM-CSF自己抗体測定方法は中田が開発して特許取得しており、全国で唯一、新潟大学生命科学医療センター(以下、当センターと略す)では外部施設からの依頼を受けてGM-CSF自己抗体の測定を行っている。このときに依頼書とともに、ときとして臨床情報も提供されることがある。当センターへ臨床情報提供されるものは全体のごく一部の症例であり、到底、実態数を把握するに至らない調査であるが、これをもとにレトロスペク

WBC(白血球)

32(2424)

CRP(C反応性タンパク)

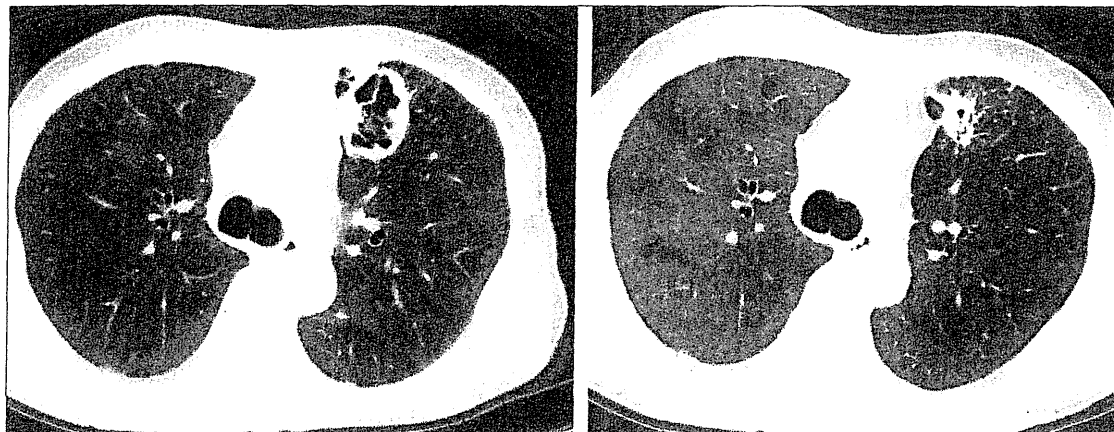


写真1 aPAPに合併したCNPA(症例1)

左S3に不整な空洞をともない肥厚した壁を有する結節影あり(左)。経過中に全肺洗浄術施行も抗真菌薬療法により約8カ月後には明らかな結節の縮小を認める(右)。また、全肺洗浄術前後で分布は異なるが、PAPに矛盾しない両肺野のすりガラス状影を認める。

aPAP：自己免疫性肺胞蛋白症，CNPA：慢性壊死性肺アスペルギルス症，PAP：肺胞蛋白症

(自験例より)

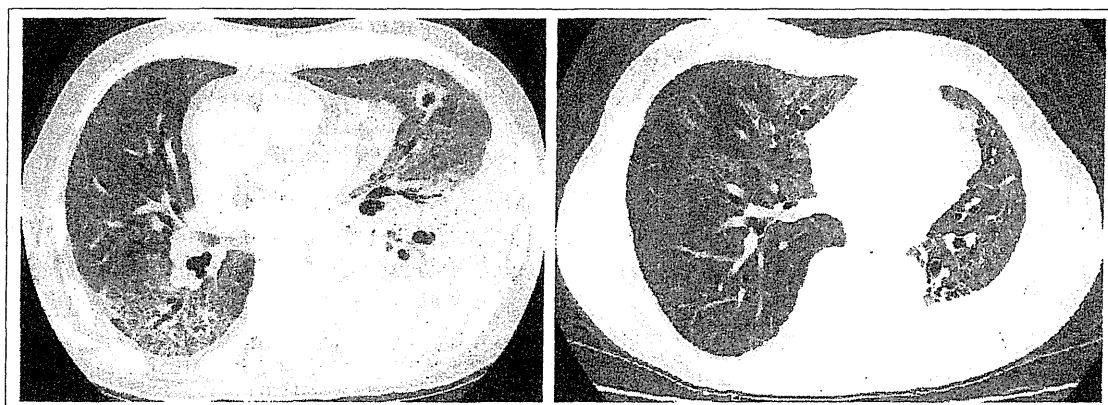


写真2 aPAPに合併したCNPA(症例2)

左下葉広範に濃い浸潤影を認め、左胸水をともなっている。舌区には空洞をとまなう小結節影あり(左)。抗真菌薬での治療後のCTでは胸膜肥厚と左下葉の容積低下を認めるが活動性の感染病変を認めない(右)。なお、CNPAであるか肺炎併発を否定できない。本症例もPAPに矛盾しない両肺野のすりガラス状影を認める。

aPAP：自己免疫性肺胞蛋白症，CNPA：慢性壊死性肺アスペルギルス症，PAP：肺胞蛋白症

(自験例より)

タイプにステロイド投与症例数を確認したところ、aPAP 561名中34名(6.0%)でステロイドの投与が確認された。獨協医科大学越谷病院(以下、当院と略す)を受診されたaPAP21例でカルテ情報より全経過を確認したところ、実に7例

(33.3%)で経過中のステロイド投与が確認された。この内訳は、5例が紹介以前に投与されており、1例が間質性肺炎との誤認による投与、1例が併存症の治療目的に投与されていた。当院は1987～2012年に施行された全肺洗浄の症例数

(2425) 33

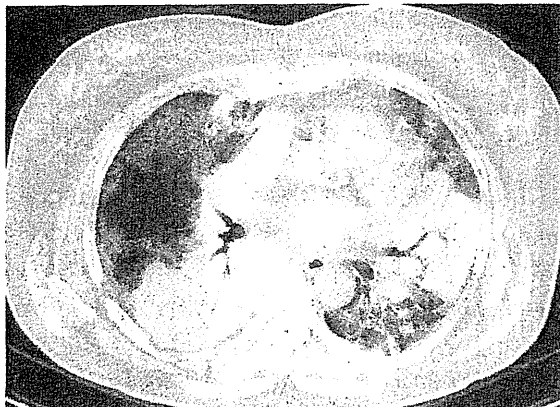


写真3 aPAP に合併した細菌性肺炎 (症例3)

PAP にともなう両肺野のすりガラス状影を認めるが、これとは明らかに異なる両側下葉主体に広範な濃い浸潤影を認める。

aPAP：自己免疫性肺胞蛋白症，PAP：肺胞蛋白症
(自験例より)

が全国でもっとも多い施設とされ²⁰⁾、全肺洗浄を必要と判断された重症例の割合が高いことが予想される。このため、全体の実情を反映しているとは思えないが、ある程度の潜在数はあるものと予想する。

最近、MDS に併発した sPAP においてステロイド投与が予後短縮に関与することがわかった (石井, 中田ら投稿中)。aPAP における過去の報告および自験例ではステロイド投与例での感染症合併が目立つ。ステロイド薬および免疫抑制薬は易感染性を増強するため、感染症合併を惹起して重症化に関与していることが危惧される。

Ⅶ 治療

aPAP における易感染性はマクロファージおよび好中球の貪食殺菌機構の障害に起因しており、肺のみではなく全身の病態と考える必要がある。しかし、この易感染性は貪食殺菌機構の障害を除く細胞性免疫および液性免疫の障害は存在しないため、一般的な免疫不全症とは一線を画して考える必要がある。重症感染症合併にともなう死亡はおもな死因のひとつであるが、一般的に感染の重篤化や難治化は少ないように思える。重症感染症合併例においては、他の免疫低下をきたす基礎疾患の存在や、ステロイド薬および免疫抑制薬投与との関係を丹念に検討していくことが必要であろう。aPAP に合併した感染症は重篤な転帰を辿ることがあり治療を怠ることはできないが、種々の感染症ガイドライン等で推奨されている方法に準

じての治療をまず行うべきと思われる。

また、感染症の治療で aPAP の軽快を得ることがあり、この点は興味深い。GM-CSF 吸入を感染症治療に組み合わせた報告は存在しないが、作用機序より有用であると考えられ、aPAP を治療する用量で感染症治療にまで寄与できる可能性がある。今後の報告が待たれる。

sPAP に併発した肺炎は致死率が高く、これを念頭においた強力な治療を行う必要がある。

文 献

- 1) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA, et al: Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* **258**: 1123-1142, 1958.
- 2) 井上義一: 厚生労働省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 21 年度総括・分担研究報告書 主任研究者 井上義一. 2010.
- 3) 小川聡, 後藤元, 三森経世ほか: 内科学書 改正第 8 版. 中山書店, 東京. Vol.2: 462-463, 2013.
- 4) 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* **177**: 752-762, 2008.
- 5) Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, et al: Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-

- stimulating factor. *J Exp Med* **190** (6) : 875-880, 1999.
- 6) Burgess AW, Camakaris J, Metcalf D : Purification and properties of colony-stimulating factor from mouse lung-conditioned medium. *J Biol Chem* **252** : 1998-2003, 1977.
 - 7) Wong GG, Witek JS, Temple PA, et al : Human GM-CSF: molecular cloning of the complementary DNA and purification of the natural and recombinant proteins. *Science* **228** : 810-815, 1985.
 - 8) Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, et al : Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* **264** : 713-716, 1994.
 - 9) Nishinakamura R, Nakayama N, Hirabayashi, et al : Mice deficient for the IL-3/GM-CSF/IL-5 β c receptor exhibit lung pathology and impaired immune response, while β IL3 receptor-deficient mice are normal. *Immunity* **2** : 211-222, 1995.
 - 10) Shibata Y, Berclaz PY, Chroneos ZC, et al : GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity* **15** : 557-567, 2001.
 - 11) Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, et al : High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* **103** : 1089-1098, 2004.
 - 12) Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al : GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* **356** : 567-579, 2007.
 - 13) Seymour JF, Presneill JJ : Pulmonary alveolar proteinosis : progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* **166** : 215-235, 2002.
 - 14) Pascual J, Gómez Aguinaga MA, Vidal R, et al : Alveolar proteinosis and nocardiosis: a patient treated by bronchopulmonary lavage. *Postgrad Med J* **65** : 674-677, 1989.
 - 15) 松久隆之, 森俊之, 浦田淳夫ほか: アスペルギローマの合併により悪化した肺胞蛋白症の1例. *気管支学* **27** : 372-377, 2005.
 - 16) 小林隆夫, 海老名雅仁, 大島美和子ほか: 肺アスペルギルス症に併発した肺胞蛋白症の1例. *日本内科学会雑誌* **88** : 135-137, 1999.
 - 17) Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA : Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine (Baltimore)* **73** : 103-109, 1994.
 - 18) 大成洋二郎, 山岡直樹, 谷脇雅也ほか: 肺結核治療中に改善を示した肺胞蛋白症の1例. *日本呼吸器学会雑誌* **41** : 392-396, 2003.
 - 19) William Travis, Thomas V Colby, Michael N Koss, et al : Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract. *AFIP/ARP p176*, 2002.
 - 20) 井上義一: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業『難治性稀少肺疾患(肺胞蛋白症, 先天性間質性肺炎, オスラー病)』に関する調査研究. 平成24年度総括・分担研究報告書 研究代表者 井上義一. 2013.


**外科医のための
抗菌薬療法**

東京医療保健大学/大学院 教授
品川 長夫 著

外科医のための抗菌薬療法

東京医療保健大学/大学院 教授 **品川 長夫 著**

A5判 616頁 定価(本体 7,800円+税) 送料実費
ISBN978-4-7532-2500-2 C3047


株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号 00910-1-33353)
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369

<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

●症 例

腹腔-静脈シャントにより長期間の乳び腹水管理が可能であった リンパ脈管筋腫症の1例

園田 健人^a 安藤 克利^a 大島 司^b 藤原 典子^c
佐藤 輝彦^a 瀬山 邦明^a 高橋 和久^a

要旨：症例は38歳，女性，リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis：LAM）に伴う難治性乳び腹水に対し，腹腔-右鎖骨下静脈シャントを留置した．その後，栄養状態は改善し，腹水は4年以上にわたり良好に管理されたが，腕頭静脈内血栓を生じた．乳び漏に対してシロリムスが有効であること，留置継続によりさらなる合併症の発生が懸念されることから，留置68ヶ月後にシャントを抜去した．本シャントは，LAMの乳び腹水に対する治療として有効であるが，長期の有効性や有害事象については報告が少ない．本例を通じ，留置に際しては，抗凝固療法の併用が重要であると考えられた．

キーワード：リンパ脈管筋腫症，腹腔-静脈シャント，乳び腹水，静脈血栓症，ワルファリン

Lymphangiomyomatosis, Peritoneovenous shunt, Chylous ascites, Venous thrombosis, Warfarin

緒 言

リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis：LAM）は，異常な平滑筋様細胞が肺や体軸リンパ系で増殖して病変を形成し，病変内にリンパ管新生を伴う腫瘍性疾患である¹．妊娠可能な年齢の女性に発症し，全体の15%程度は乳び腹水や腎血管筋脂肪腫など胸郭外病変を契機に発症する²．

近年，LAMの病態解明や治療が進歩し，GnRHによる偽閉経療法やシロリムス（sirolimus）による乳び腹水に対する有効性が報告されてきている^{3,4}．一方，薬剤が使用困難な例や効果不十分な症例に対しては，腹腔-鎖骨下静脈シャント（Denver[®] shunt）が施行され，有用性が複数報告されている^{5,6}．我々は以前，本シャントの有効性について本例をもとに報告したが⁵，一方で長期の有効性や有害事象については報告が少ない．本例は，留置後4年間以上の長期にわたり有効性が持続したが，経過中に静脈内血栓をきたした1例である．本例を通じ，

腹腔-鎖骨下静脈シャントの長期にわたる有効性や有害事象，その予防策について考察した．

症 例

本例は，診断から腹腔-鎖骨下静脈シャントの造設，静脈内血栓が判明し抜去に至るまで，5年以上の長期にわたる経過を有している．このため，その経過を①症状出現～第1回目入院，②第1回目入院～シロリムス開始，③シロリムス開始～第2回目入院，④第2回目入院後の4期に分け，以下に述べる．我々は以前，本シャントの短期的な有効性を本例の経過とともに報告したため，症状出現～第1回目入院に関しては，簡潔な記載にとどめる⁵．

1. 症状出現～第1回目入院

2004年（37歳時）より腹部膨満感が出現，増悪した．他院を受診し，乳び腹水と骨盤内リンパ節腫大を指摘され，同部位からの生検でsporadic LAMと診断された．その後，腹水の穿刺・排液を繰り返したところ，低栄養が進行しAlb値は2.7 g/dlまで低下した．2006年2月に順天堂大学医学部を紹介受診し，GnRH療法を開始したが腹水は減量せず腹囲は80 cm程度で推移した．このため，同年3月に腹腔から右鎖骨下静脈にDenver[®] shuntを留置したところ，腹水は減少し，腹囲は68 cm台まで縮小した⁵．さらに，同年8月にはAlb値が4.4 g/dlと正常範囲内まで回復した．

連絡先：安藤 克利

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

^a 順天堂大学医学部呼吸器内科

^b 九州厚生年金病院呼吸器内科

^c 順天堂大学医学部肝・胆・脾外科

(E-mail: kando@juntendo.ac.jp)

(Received 14 Mar 2012/Accepted 27 Jun 2012)

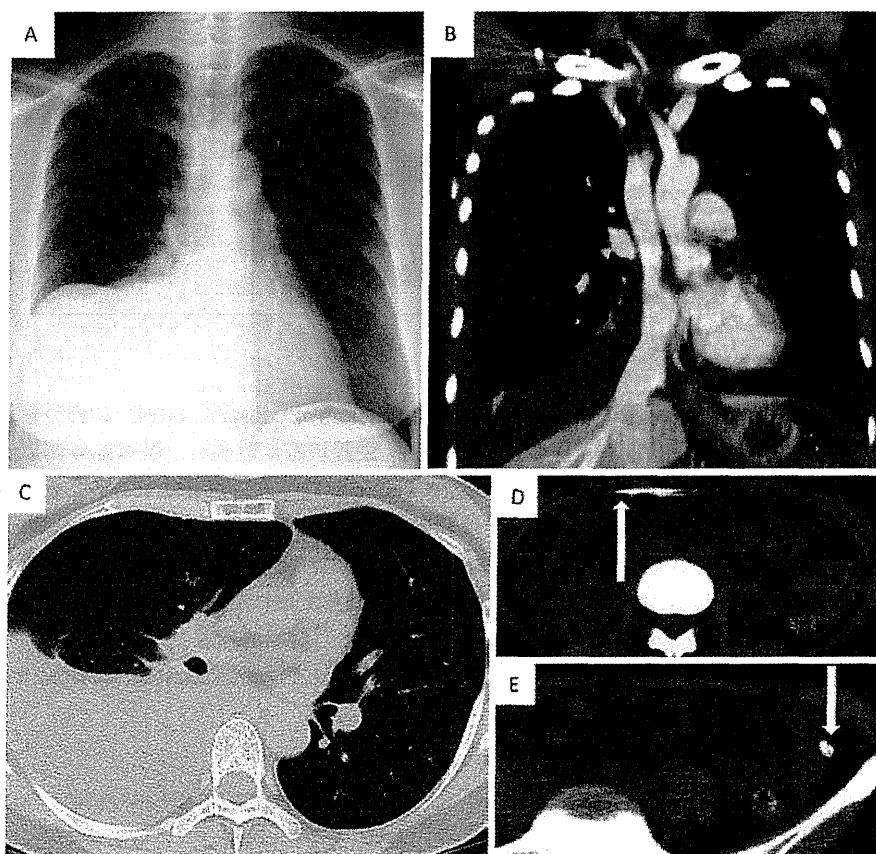


Fig. 1 Radiologic findings of the chest (A-C) and abdomen (D and E). Chest X-ray on admission (October 2011) demonstrated (A) a moderate amount of right pleural effusion and (C) small numbers of thin-wall cysts scattering in the normal parenchyma of both lungs. A peritoneovenous shunt (Denver[®]) was seen on the right lung field. (B) The contrast-enhanced computed tomography of the chest showed the existence of thrombus at the tip of a shunt catheter in the right brachiocephalic vein. Note that the left brachiocephalic vein was dilated as compared to the right brachiocephalic vein. (D and E) Abdominal CT demonstrated a peritoneovenous shunt (Denver[®]) in the middle and left side of the abdomen.

2. 第1回目入院～シロリムス開始

LAMに対するGnRH療法，シャントによる腹水管理とともに，シャント内血栓形成による閉塞を予防するため，アスピリン (aspirin) による抗血小板療法を留置後より継続した。留置後3年以上経過しても腹囲は68～70 cm 台で推移し，その効果は持続した。本例の肺病変は軽度であること，栄養状態は良好に維持され腹壁筋力も回復していること，GnRH療法に伴う更年期症状を認めていたことなどの理由から，2009年6月にGnRH療法を中止した。しかし，中止後，腹囲は74 cm (中止2ヶ月後) から76 cm (中止4ヶ月後) と徐々に増大し，2010年7月 (留置後4年4ヶ月) には，腹囲が79 cm 台へとシャント留置前の腹囲まで増大した。この時点で，シャントのみでの管理は困難と判断したが，経過中に新規分子標的治療薬であるラパマイシン (シロリムス) の

有効性及安全性が報告されたため，GnRH療法の再開ではなくシロリムス内服を開始する方針とした。

3. シロリムス開始～第2回目入院

2010年10月よりシロリムス1 mg/日の内服を開始したところ，腹囲は，79 cm から開始2ヶ月後に72 cm へとすみやかに減少した。一方，LAMの病状や血栓形成の有無について確認するためCT検査を施行したところ，シャント先端部より右腕頭静脈にかけて静脈内血栓の形成が認められた。このため，アスピリンによる抗血小板療法から静脈血栓症の進行予防を目的にワルファリン (warfarin) による抗凝固療法へと変更した。本例の乳び漏れに対するシロリムスの効果が確認されたことと留置継続による血栓症やシャント機能不全の進行リスクを考え，シャント抜去が望ましいと判断した。しかし，シロリムスは創傷治癒を遷延させるため，内服下での抜去で

はシャント貫通部（鎖骨下静脈と腹壁）からの静脈血あるいは乳び腹水の漏出トラブルが懸念された。このため、2011年9月にシロリムスを中止し、GnRH療法再開と入院安静・経静脈栄養（絶食）による最大限の乳び漏抑制対策下でシャント抜去することを目的に、同年10月入院となった。

4. 第2回目入院後経過

入院時腹囲は72cmと減少していたが、呼吸音は右下肺野で減弱し、前胸壁表在静脈の怒張を認めた。胸部単純X線写真、CT検査では、中等量の右胸水と右鎖骨下静脈内のシャント先端に右腕頭静脈まで2cm長の血栓を認めた (Fig. 1)。また、心臓超音波検査では、生理的な卵円孔開存が示唆され、抜去に伴い血栓が剥離し肺血栓塞栓症や脳梗塞を合併する可能性が危惧された。

一方、浅胸壁静脈の怒張、右腕頭静脈の狭小化、左腕頭静脈の拡張 (Fig. 1) などの身体・画像所見からは、血栓形成後長期間が経過し側副血行路が発達していると推測された。実際に、右上腕から静脈造影検査を施行したところ、右鎖骨下静脈の血流は完全に途絶し側副血行路が発達していることが確認され、血栓はすでに器質化し固定していると判断した。入院後ワルファリンからヘパリン (heparin) に変更していた抗凝固療法を継続のうで2011年11月（留置5年8ヶ月後）に局所麻酔下でシャントを抜去した。抜去されたシャントのチャンパーや腹腔側カテーテル内にはフィブリン塊・凝血塊が複数認められ (Fig. 2)、これらがシャント機能低下の原因と考えられた。術中・術後経過に特記すべき異常はなく、CTでは右腕頭静脈内血栓の残存が確認され、ワルファリンを再開して退院した。抜去2ヶ月後の2012年1月よりシロリムス内服を再開し、現在も継続中である。

考 察

本例は、LAMに伴う難治性乳び腹水に対し腹腔-右鎖骨下静脈シャントを留置したところ奏効し、4年4ヶ月にわたる長期間その効果が維持されたものの、腕頭静脈内血栓を合併した1例である。経過中にLAMに対するシロリムスの有効性や安全性が報告され⁶⁾、本例の腹水に対する効果も確認されたため、シャントを抜去しシロリムス治療に変更した。抜去に伴い肺血栓塞栓症や脳塞栓などの合併症が危惧されたが、安全に抜去可能であった。

LAMに伴う乳び腹水は、脂肪制限食、生活指導や利尿剤などの治療を適宜組み合わせ管理するが、時に進行し難治性である。この場合、乳び腹水を頻回に穿刺・排液すると栄養障害やリンパ球減少による免疫力低下が生じ、本例も当院初回受診時はAlb値が2.7g/dlまで低下していた。このため、長期管理には他の治療法が必要

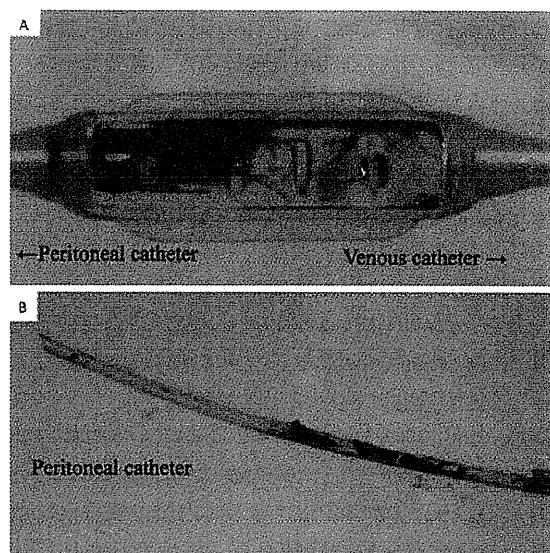


Fig. 2 Peritonovenous shunt removed at 68 months after its placement. (A) The pump chamber has a one-way valve that directs ascites from the peritoneal cavity to venous circulation. Note that brown- to red-colored debris has accumulated within the chamber, especially at the peritoneal side. (B) Red-colored debris was also demonstrated in the peritoneal catheter.

であり、腹腔-右鎖骨下静脈シャントはその方法の一つとして使用され有用性が報告されている⁶⁾。本シャントは、肝硬変や悪性腫瘍に伴う難治性腹水の症状緩和目的に留置され、4~37ヶ月の有効性が報告されている⁷⁾。一方、その有害事象としてシャントの閉塞や静脈血栓症が約5~10%程度で報告されている⁷⁾。アスピリンがシャント内血栓形成の予防に有効であるとするエビデンスや報告はないものの、本例では4年4ヶ月にわたってシャント機能を維持できた。しかし、アスピリンによる抗血小板療法が本例の閉塞によるシャント機能不全回避に本当に有用であったと断言することはできない。一方、本例では抗血小板療法を施行していたものの、留置4年後のCTに静脈内血栓が確認された。このため本例は、早期より抗凝固療法を開始すべきであったと考えられるが、シャント留置に際し抗凝固療法の有効性や安全性を示す報告はこれまでにない。深部静脈血栓症のガイドラインでは、ワルファリンは静脈血栓塞栓症の既往、血栓性素因、下肢麻痺など、リスクが高い症例で積極的に使用することを推奨している。しかし、腹腔-静脈シャントに類似した中心静脈カテーテルの留置では中程度のリスクとされ、悪性腫瘍や高齢など他のリスク要因の合併がなければ抗凝固療法の必要性は低いと考えられており、明確な予防法は記載されていない⁸⁾。本症例の経験から、肝硬変や悪性腫瘍など他疾患と異なり、LAMでは難治

性乳び腹水を有していてもシャント留置により良好な経過が期待され、留置期間が長期になると考えられる。このためLAMの難治性乳び腹水に対して本シャントを留置する場合には、シャント内血栓形成による閉塞のみならず静脈内血栓の合併を考慮し、静脈内血栓のリスクレベルを高める必要があると考えられる⁸⁾。この点で、アスピリンによる抗血小板療法ではなくワルファリンによる抗凝固療法の併用が重要であると考えられた。

一方、シロリムスはラパマイシン標的蛋白質阻害薬であり、呼吸機能を指標とした大規模臨床試験によりLAMに対する有効性及び安全性が報告された⁹⁾。さらにTaveira-DaSilvaらは、シロリムスがLAMに伴う乳び漏れに対しても有効で、その効果が早期に得られることを報告しており⁴⁾、本例もシロリムス内服後速やかに改善した。既報や本症例の経験から、従来のGnRH療法や腹腔-右鎖骨下静脈シャントに加え、シロリムスはLAMの乳び腹水に対し新たな治療選択肢になると考えられる。特に、シャントの侵襲性や静脈内血栓を含めた有害事象を考慮した場合、シロリムスは第一に考慮すべき治療法になると考えられる。しかし現時点で、シロリムス治療の長期成績はなく、また、アレルギーや有害事象で投与できない症例がありうるため、個々の症例の状況に応じて適切な治療法を選択する必要がある。

今回我々は、LAMに伴う乳び腹水に対して腹腔-右鎖骨下静脈シャントが4年4ヶ月にわたり有効であった1例を経験した。本シャントは乳び腹水の長期管理に有効であるものの、凝固塊によるシャント不全や静脈内血栓をきたすことがあるため、抗凝固療法の併用が重要と考えられた。

引用文献

- 1) 安藤克利, 瀬山邦明. リンパ脈管筋腫症 (LAM). 総合臨 2011; 60: 2500-10.
- 2) 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 他. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査, 追跡調査および第2回目全国横断調査. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究. 平成19年度総括・分担研究報告書. 2008; 37-41.
- 3) 瀬山邦明, 佐藤輝彦, 郡司陽子, 他. 乳び胸腹水合併LAM症例における低用量GnRH療法の効果. 厚生労働省特定疾患呼吸不全に関する調査研究. 平成18年度研究報告書. 2007; 116-20.
- 4) Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, et al. Changes in lung function and chyloous effusions in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med* 2011; 154: 797-805.
- 5) Makino Y, Shimanuki Y, Fujiwara N, et al. Peritoneovenous shunting for intractable chyloous ascites complicated with lymphangiomyomatosis. *Intern Med* 2008; 47: 281-5.
- 6) Laurent L, Louis d'A, Yahia H, et al. Peritoneovenous shunt after failure of octreotide treatment for chyloous ascites in lymphangiomyomatosis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3188-90.
- 7) 野口和典, 船越禎広. Denver shuntの適応と治療成績. *肝・胆・膵* 2005; 50: 775-81.
- 8) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. ダイジェスト版. 2009; 153-67.
- 9) McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of Sirolimus in Lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 358: 1595-606.

Abstract

Long-term efficacy of a peritoneovenous shunt for chylous ascites complicated with lymphangioliomyomatosis

Taketo Sonoda^a, Katsutoshi Ando^a, Tsukasa Ohshima^b, Noriko Fujiwara^c,
Teruhiko Sato^a, Kuniaki Seyama^a and Kazuhisa Takahashi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital

^cDepartment of Hepatobiliary-Pancreatosurgery, Juntendo University School of Medicine

A 38-year-old female was admitted because of lymphangioliomyomatosis (LAM)-associated massive chylous ascites and progressive cachexia. A peritoneovenous shunt (Denver[®] shunt) was placed, and thereafter lymphocytopenia and malnutrition resulting from periodic peritoneocentesis were successfully ameliorated. The shunt had worked well under antiplatelet therapy (aspirin) to control chylous ascites for 52 months thereafter. However, thrombus was identified in the right brachiocephalic vein by contrast-enhanced computed tomography. Because sirolimus was demonstrated to be effective to control ascites, we decided to remove the shunt at 68 months after its placement and eliminate the further risk of developing venous thrombosis. The efficacy and safety of peritoneovenous shunt for a limited period have been well documented for intractable ascites, but the feasibility, benefit, and adverse events for a long-term placement have never been reported. To the best of our knowledge, our case for the first time demonstrated the long-term efficacy over 4 years, but venous thrombosis occurred insidiously. Anticoagulation therapy may be the better choice for the prevention of thrombosis rather than antiplatelet therapy.

NPPV の歴史・疫学

赤柴恒人*

Summary

人工呼吸療法は陰圧式の体外人工呼吸に始まり、ポリオの世界的大流行時には中心的役割を果たした。その後、挿管-陽圧式人工呼吸の有用性が明確となり、人工呼吸とは気管挿管下に陽圧人工呼吸を行うことを意味するようになった。1980年代に、鼻マスクあるいはフェイスマスクにより気道を確保し人工呼吸を行う非侵襲的人工呼吸が導入されたが、患者への負担が小さく十分な換気量を得ることができたためその後急速に普及し、2000年以降では、いくつかの疾患においては人工呼吸の主流となりつつある。

Key words▶ 陰圧式人工呼吸, ポリオ, 侵襲的人工呼吸, 気管挿管, 鼻マスク式持続陽圧呼吸, フェイスマスク/negative pressure ventilation, polio, invasive positive pressure ventilation, tracheal intubation, nasal continuous positive airway pressure, face mask

はじめに

非侵襲的陽圧呼吸 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) とは気管挿管を行わずに人工呼吸管理を行う方法であり、これに対する侵襲的陽圧呼吸は、気管挿管あるいは気管切開下に陽圧人工呼吸を行う方法である。最も確実に呼吸管理を行えるのは当然侵襲的管理であるが、気管挿管や気管切開は患者に大きな負担をもたらす。1950年代の侵襲的陽圧呼吸の登場は、呼吸管理に革命的变化をもたらし、重症の呼吸不全患者に対する画期的治療として普及したが、それ以前にはNPPVが人工呼吸管理の主役であった。このころの人工呼吸は陰圧型的人工呼吸であり、

「鉄の肺」に代表される。世界的なポリオ禍がこれらの陰圧型人工呼吸器を普及させ、気管挿管-陽圧人工呼吸 (侵襲的陽圧換気) が登場するまでは、NPPVが主役を占めていたといっても過言ではない。その後、1950年代から1980年代までは、優れた人工呼吸器の登場とも相まって侵襲的人工呼吸管理が隆盛を極めた。しかし、この方法では多くの場合患者の鎮静が必要であり、患者への負担が大きだけでなく、感染などの合併症が起りやすく予後に大きく影響することが報告されていた。1980年代に入ると気管挿管をせずに鼻マスクか鼻・口を覆うフェイスマスクにより気道を確保し陽圧人工呼吸を行う方法が登場してきた。本稿では、1980年代後半からのマスク+陽圧人工呼吸をNPPVと呼び詳述す

* 日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科分野 (〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

る。NPPVの普及には、閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) に対して鼻マスク下に気道に陽圧をかける nasal continuous positive airway pressure (n-CPAP) の成功¹⁾が大きく関与し、マスクの改良・開発により十分な気道確保が可能となり現在の NPPV の隆盛につながったと考えられる。CPAP は単に気道に陽圧をかける方法であり、換気量を規定できる人工呼吸とは本質的に異なるが、本稿では同一に扱うこととする。

陰圧型人工呼吸

最初の人工呼吸は 1838 年スコットランドの Dalziel²⁾によって行われた「箱型人工呼吸」であり、患者は密閉された箱形の人工呼吸器に座り、首から上を箱から出し、ふいごを用いて人力で陰圧を発生させて呼吸を行わせるものであった。その後 1800 年代には、多くの陰圧式人工呼吸器が考案・開発されたが、いずれも普及せず、1900 年代に入って電力が用いられるようになっても十分な人工呼吸器は開発されなかったが、1950 年ごろから始まったポリオの世界的大流行³⁾が良質の人工呼吸器の開発を促し、1928 年にいわゆる「鉄の肺」⁴⁾が登場する。ポリオによる呼吸筋麻痺に対してこの人工呼吸が極めて有効であったことから世界的に普及したが、その恩恵に浴したのは全体のわずかであった。しかし、1930 年代から 1960 年代の人工呼吸の主役がこの陰圧型人工呼吸であったのは疑いがない。しかし、機器そのものが非常に大きく移動ができず、操作も煩雑であったため、より操作性に優れ簡便で移動が可能な機種が求め

られていた。より小型で移動が可能な機器として、「鎧型 (cuirass)」や「貝型 (shell)」、「レインコート型」などの陰圧型人工呼吸器が開発された³⁾。これらの機器はポリオ後遺症患者など慢性の呼吸不全患者に対して用いられ有用性が報じられたが、決して理想的な方法ではなく普及は不十分であった。

侵襲的人工呼吸への転換

現在行われているような侵襲的陽圧換気 (気管挿管-人工呼吸) は 1960 年以前までは主として麻酔科領域で行われており、呼吸不全に対する治療法としては用いられていなかった。この方法では気道の確保が十分可能でポリオ患者の治療として陰圧式人工呼吸より優れていることが報告されていたが、ポリオ患者には用いられていなかった。しかし、1952 年のコペンハーゲンでのポリオの大流行⁵⁾では、鉄の肺が足りなくなり、そのため侵襲的人工呼吸が飛躍的に拡大し、ポリオ患者の予後の改善に貢献した。その後、徐々に人工呼吸の主役は陰圧式から陽圧式人工呼吸に移っていき、1980 年代に、マスクを用いた人工呼吸 (NPPV) が登場するまで全盛を迎えることになる。

侵襲的人工呼吸は優れた人工呼吸器の開発・改善に伴い呼吸管理の主役として大きく発展してきたが、以下のような大きな欠点も有していた。その第 1 は、気管挿管による種々の合併症である。胃液の逆流、歯、咽喉頭、気管の損傷、不整脈、低血圧、バロトラウマなどの危険性を常に有している。第 2 は、チューブの留置による危険性で、留置自体が気管の損傷を誘発するだけでなく、感染

の温床となり人工呼吸器関連肺炎 (ventilator associated pneumonia : VAP) を誘発する可能性が高くなる。第3に、挿管は咽頭痛、咳、痰、血痰、嘔声、声帯損傷など患者の苦痛を増幅させることが多い。患者の側からみると、侵襲的人工呼吸下では、挿管による苦痛と同時に話すことも食べることもできない孤独感や不安感などの心理的要因もあり、しばしば鎮静薬が用いられる。鎮静薬の頻回の使用はウィーニング (人工換気の離脱) を遅らせ、入院期間を延長し、コストを増大させると考えられる。

侵襲的人工換気は依然として優れた呼吸管理法であり、現在でもICUでの呼吸管理の中心ではあるが、上述の理由から必ずしも理想的な人工呼吸とはいえなかった。

非侵襲的人工呼吸の再登場

現在のNPPVの隆盛の基礎は、前述したように、OSAS患者に対して行われた最初のn-CPAPの成功であるといっても過言ではあるまい。n-CPAPは、その劇的な効果により、それまで決定的な治療がなかったOSAS治療の第1選択として世界的に普及していった。ここで重要なのは十分な圧力を上気道に供給するために考えられた鼻マスクである。インターフェイスとして気管挿管に匹敵する性能を有し、患者とのフィット感も優れており、患者の負担が大きく軽減されることになった。Sullivanら¹⁾の最初の報告は1981年であり、当時は欧米でのSAS医療の勃興期ともいえる時代で、治療が必要な多くのSAS患者がいたためn-CPAP機器の需要が高まり、より快適で操作性に優れた鼻マスクが研究・

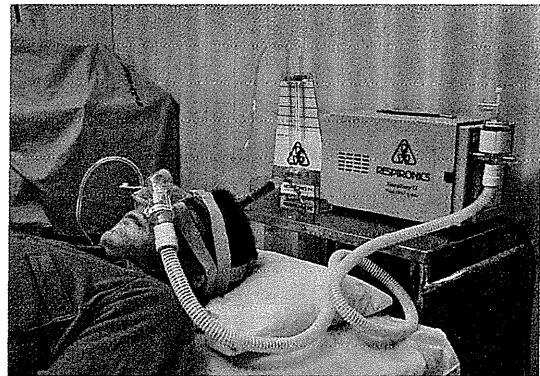


図 日本大学で最初に使用した nasal CPAP 機器 (1987年)

開発された。図は、筆者らが1987年に最初に購入し治療に用いたn-CPAP機器 (Respironics社製, Sleep-Easy II) である。現在の機器に比べ大型で、圧力の設定もウォーターマンメーターによりマニュアルで行う原始的な機器であるが、当時、その劇的な効果に驚いた記憶がある。被験者は鼻マスクを介して大量の空気 (10~15 cmH₂O 相当) を吸入させられたにもかかわらずほとんど不快感を訴えず睡眠が可能であった。

1980年代の後半になると、このシステムは呼吸不全患者にも適応が拡大されたが、まず神経疾患患者や胸郭異常の慢性呼吸不全患者に適応されその有効性が確認されていった。特に夜間の鼻マスク+陽圧人工呼吸により日中の呼吸不全が改善することが明らかにされ、慢性呼吸不全患者の在宅治療法として陰圧型人工呼吸より遥かに優れていることが明らかになった^{6)~8)}。

急性期の呼吸管理として行われたNPPVは、1930年代のBarachら⁹⁾先駆的医師によって行われた肺水腫に対するCPAP治療であった。米国ではその後もマウスピースを用いて intermittent positive airway pressure

(IPPB) 治療^{10)~12)}が行われていたが、インターフェイスが不十分で呼吸管理には不適当なため普及しなかった。1980年以降、優れた鼻マスクとフェイスマスクの出現により、急性期のNPPVが可能となり、1980年後半からまず心原性肺水腫に対するCPAP有効性がいくつか報告された^{13)~15)}。CPAPの有効性は、急性の呼吸不全において、1970年代にすでに報告¹⁶⁾されていたが、1980年代になりフェイスマスクを用いたCPAP治療が急性の呼吸不全患者に有効で挿管を回避できたとする報告がいくつかでてきているが^{17)~19)}、多くはnon-randomized controlled trial (RCT)であり、その数も10件に満たない。1990年代に入ると、急速にNPPVが広がり、急性期の呼吸不全に対してフェイスマスク+CPAPあるいはフェイスマスク+人工呼吸器による治療が行われ有効性が報告された。Meduriら²⁰⁾は、当初6例の呼吸不全例にNPPVを行い、マスクでも十分な圧供給が可能で、気管挿管に匹敵する効果があると報告し、その後、158例の呼吸不全例にNPPVを適応し、80%に改善を認め、65%で挿管を回避できたと報告した²¹⁾。このころ、同様な有効例の報告が相次ぎ^{22)~24)}いまだnon-RCTではあるもののNPPVは、気管挿管を行う前にまず考慮すべきオプションとなった。NPPVという言葉が定着したのもほぼこのころである。

NPPVの発展の基礎になったのが優れた鼻マスクなどのインターフェイスであったことは前述したが、同様なことが新しい人工呼吸器の開発にもいえるであろう。1991年、Sandersら²⁵⁾は、重症のOSAS患者でnasal CPAPを施行しても、十分に上気道閉塞と低酸素血症を是正できない例に、吸気と呼気に別々に

圧をかけることができるBy-level PAP (BiPAP)が有効であることを報告した。このシステムは一種の従圧式人工呼吸器であり、しかも軽量で操作性に優れていたことからOSAS患者よりもむしろ簡便な人工呼吸器として呼吸不全での使用が普及していった。侵襲的人工呼吸器の主役はこれまで換気量を正確に規定できる従量式人工呼吸器であったがpressure support ventilation (PSV)が可能な圧型人工呼吸器に移りつつあった。BiPAPシステムは、この流れに乗って普及し、その簡便性、移動性は呼吸管理をICUやRCUから一般病棟や救急室へと変化させることとなった。

1996年に米国呼吸療法学会 (American Association for Respiratory Care) から出されたレポート²⁶⁾では、それまでに世界で報告された急性呼吸不全例にNPPVを適応した総症例数は872例であり、この数年で飛躍的に増加しており、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の急性増悪が半数以上を占めたと述べられている。

2001年にAm J Respir Crit Care Med誌に発表されたState of Art. Noninvasive ventilation²⁷⁾では、341に及ぶ文献を網羅し、それまでのNPPVを総括しているが、ここではいまだガイドライン的な適応については述べられていない。それは、それまでの研究のほとんどがnon-RCTであり、エビデンスとして不十分であったからであろう。それまでのNPPVの適応の多くはCOPDの急性増悪と心原性肺水腫の症例に集中している。特に、COPDの急性増悪は実際の臨床上、頻度が高く極めて重要であるため、これに対して有効性が証明されれば患者にとって大いなる福音となる

表 NPPV の有効性のエビデンス

Type of ARF	Level of evidence ^a	Strength of recommendation ^b
Hypercapnic respiratory failure		
COPD exacerbation	A	Recommended
Asthma	C	Option
Facilitation of extubation (COPD)	A	Guideline
Hypoxemic respiratory failure		
Cardiogenic pulmonary edema	A	Recommended
Pneumonia	C	Option
ALI/ARDS	C	Option
Immunocompromised	A	Recommended
Postoperative respiratory failure	B	Guideline
Extubation failure	C	Guideline
Do not intubate status	C	Guideline
Preintubation oxygenation	B	Option
Facilitation of bronchoscopy	B	Guideline

COPD : chronic obstructive pulmonary disease, ALL : acute lung injury, ARDS : acute respiratory distress syndrome.

^aA : multiple randomized controlled trials and meta-analyses, B : more than one randomized, controlled trial, case control series, or cohort studies, C : case series or conflicting data, ^brecommended : first choice for ventilatory support in selected patients, Guideline : can be used in appropriate patients but careful monitoring advised, Option : suitable for a very carefully selected and monitored minority of patients.

(Hill NS, Brennan J, Garpestad E, et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. Crit Care Med 2007 ; 35 : 2402-7 より引用)

可能性がある。2000年代に入ると多くのRCTが行われ、いくつかのメタアナリシス^{28)~30)}によりエビデンスが蓄積され、2007年のHillら³¹⁾のレビューでは、表のように、COPDの急性増悪、COPDの気管挿管の抜管の促進、心原性肺水腫、免疫不全(移植後)患者の呼吸不全にはA評価が与えられ治療の第1選択であることが示されている。特にCOPDの急性増悪に対してはまず最初に行うべき呼吸管理法として位置づけられており、NPPVは、今後ますます拡大、発展していくと思われる。

文献.....

1) Sullivan CE, Issa FG, Barthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981 ; 1 : 862-5.

2) Dalziel J. On sleep and apparatus for promoting artificial respiration. Br Assoc Adv Soci 1838 ; 1 : 127.
 3) Woollam CHM. The development of apparatus for intermittent negative pressure respiration. Anaesthesia 1976 ; 3 : 666-87.
 4) Drinker P, Shaw LA. An apparatus for the prolonged administration of artificial respiration : design for adults and children. J Clin Invest 1929 ; 7 : 229-47.
 5) Lassen HCA. The epidemic of poliomyelitis in Copenhagen, 1952. Proc R Soc Med 1954 ; 47 : 67-71.
 6) Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. Chest 1990 ; 97 : 52-72.
 7) Kerby GR, Mayer LS, Pingleton SK. Nocturnal positive airway pressure ventilation via nasal mask. Am Rev Respir Med 1987 ; 135 : 738-40.
 8) Ellis ER, Bye PT, Bruderer JW, et al. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease : positive pressure

- ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 : 148-52.
- 9) Barach AL, Martin J, Eckman M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* 1938 ; 12 : 754-95.
 - 10) Fraimou W, Cathcart RT, Goodman E. The use of intermittent positive airway pressure breathing in the prevention of the carbon dioxide narcosis associated with oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1960 ; 81 : 815-22.
 - 11) Curtis K, Liska AP, Rasmussen HK, et al. IPPB therapy in chronic obstructive pulmonary disease : an evaluation of long-term home treatment. *JAMA* 1968 ; 206 : 1037-40.
 - 12) The intermittent Positive Pressure Breathing Trial Group. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1983 ; 99 : 612-20.
 - 13) Rasanen J, Heikkila J, Downs J, et al. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985 ; 55 : 296-300.
 - 14) Vaisanen IT, Rasanen J. Continuous positive airway pressure and supplemental oxygen in the treatment of cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1987 ; 92 : 481-5.
 - 15) Bersten AD, Holt AW, Skowronski GA, et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure by face mask. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1825-30.
 - 16) Greenbaum DM, Millen JE, Eross B, et al. Continuous positive airway pressure without tracheal intubation in spontaneously patients. *Chest* 1976 ; 69 : 615-21.
 - 17) Smith RA, Kirby RR, Gooding JM, et al. Continuous positive airway pressure (CPAP) by face mask. *Crit Care Med* 1980 ; 8 : 483-5.
 - 18) Covelli HD, Weled BJ, Beekman JF. Efficacy of continuous positive airway pressure administered by face mask. *Chest* 1982 ; 81 : 147-50.
 - 19) Hurst JM, DeHaven CB, Branson RD. Use of CPAP mask as the sole mode of ventilatory support in trauma patients with mild to moderate respiratory insufficiency. *J Trauma* 1985 ; 25 : 1065-8.
 - 20) Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, et al. Noninvasive face mask ventilation in a patient with acute respiratory failure. *Chest* 1989 ; 95 : 865-70.
 - 21) Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, et al. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask : first-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996 ; 109 : 179-93.
 - 22) Miro AM, Shivaram U, Hertig I. Continuous positive airway pressure in COPD patients in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1993 ; 103 : 266-8.
 - 23) DeLucas P, Tarancon C, Puente L, et al. Nasal continuous positive airway pressure in patients with COPD in acute respiratory failure. *Chest* 1993 ; 104 : 1694-7.
 - 24) Silvaram U, Cash ME, Beal A. Nasal continuous positive airway pressure in decompensated hypercapnic respiratory failure as a complication of sleep apnea. *Chest* 1993 ; 104 : 770-4.
 - 25) Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressure via nasal mask : physiologic and clinical implications. *Chest* 1990 ; 98 : 317-24.
 - 26) Hess D. Noninvasive positive airway pressure ventilation : predictors of success and failure for adult acute care application. *Respir Care* 1997 ; 42 : 424-31.
 - 27) Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 540-77.
 - 28) Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards : a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 1931-5.
 - 29) Lightowler J, Wedzicha JA, Elliott MW, et al. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease : Cochrane systemic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 ; 326 : 185-7.
 - 30) Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, et al. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from non-



vasive positive pressure ventilation? Ann Intern Med 2003 ; 138 : 861-70.

- 31) Hill NS, Brennan J, Garpestad E, et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. Crit Care Med 2007 ; 35 : 2402-7.

ABSTRACT

Noninvasive Positive Pressure Ventilation

Tsuneto AKASHIBA *

The history of non-invasive positive airway pres-

sure ventilation (NPPV) was reviewed in this article. Negative pressure ventilation played an important role in the success of artificial ventilation before 1960. Invasive positive pressure ventilation had become mainstream treatment by 1990. Since 2000, non-invasive positive airway pressure ventilation (NPPV) by nasal or face mask has been popular for several diseases because of fewer burdens on patients.

(Author's)

**Department of Sleep and Respiratory Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo*