

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

全肺洗浄における麻酔法の確立に関する研究

研究分担者 内田寛治 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター 講師

研究要旨

肺胞蛋白症の有効な治療である全肺洗浄の麻酔管理において本邦で指針とできる資料は少ない。今回経験施設 71 施設へ麻酔管理方法を調査し、一定の指針の作成を試みた。術前の検査によって、洗浄中の高度低酸素血症を予測できるかは、明確なものが見いだせなかった。肺循環の生理学的な意義を理解した薬剤使用傾向が認められたが、洗浄体位、方法は、洗浄液の非洗浄側への漏出を最少化するように安全重視の方法をとっていることが明らかとなった。理想的な呼吸生理状態を理解し、洗浄担当医、麻酔担当医、看護師、膜型人工肺操作担当者のチームアプローチが安全性と洗浄効率を最大化するうえで重要であると考えられた。

A. 研究目的

肺胞蛋白症の有効な治療方法の一つに、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)がある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、全身麻酔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^{2,3}。しかしながら、これまで報告は少なく、麻酔科担当医師が利用出来る本邦の状況に即した指針に乏しい。

本研究班で行った肺胞蛋白症患者の肺洗浄の麻酔の実態調査から、麻酔管理上のいくつかの疑問に対する回答を、より詳細な解析を踏まえて抽出し、本邦の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。

B. 研究方法

2008年に報告された本邦でのPAP疫学調査⁴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、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、術前評価項目、気道確保方法、麻酔導入・維持方法、使用薬剤、術中モニタリング、体外式膜型肺(ECMO)導入基準、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。

(倫理面への配慮)

本研究は協力施設担当者の経験に基づいた管理指針を調査するものであり、患者個人情報そのものを取り扱わない。

C. 研究結果

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。同時に全肺洗浄に関する本邦、海外の症例報告、レビュー36編を検討し、結果を比較した

全身麻酔は酸素投与下で、催眠、オピオイド、筋弛緩を投与し、導入、気管内挿管を行い、意識下挿管などの方法は取っていない。導入しよう薬剤はプロポフォールが 80%で最も多く、この傾向は過去の文献と変わらなかったが、オピオイド使用はレミフェンタニルが 55%で使用され、本邦で特に多く使用されていた($P<0.001$)。

維持麻酔法では、静脈麻酔中心、完全静脈麻酔と回答した施設が 77.4%を占め、静脈麻酔中心の麻酔管理を意識していることが明らかとなった。

洗浄体位は洗浄側下の側臥位(30.8%)、仰臥位(38.5%)という洗浄液の漏れだしを少なくする体位が多かった一方、洗浄効率や、肺血流を最適化する洗浄側上の側臥位(7.7%)や、洗浄時に体位を変換する(23.1%)は少なかった。

洗浄液は加温生理食塩液使用施設が 92.3%を占めており、N-acetylcystein やヘパリン等の添加物を加える施設は少なかった。洗浄法は圧規定法が 6施設、容量規定法が 8施設で、施設毎のばらつきが見られた。また洗浄前の degassing は 53.8%と約半数の施設で行われていた。また ECMO の施行状況、適応基準に明確なものは無く、施設毎の対応が取られていた。生命に関わる重篤な合併症の報告はなかった。

D. 考察

Michaud らの報告した肺洗浄の実際の報告⁵を始めとする欧文、邦文の論文をあわせて検討した。術前評価項目や麻酔導入方法に通常の全身麻酔と比較して、本疾患特異的に追加するのは認められず、様々な病態にあわせて麻酔担

当医師が臨機応変に対応している様子が見て取れた。逆に洗浄中の高度低酸素を予測できる術前測定項目を見いだすことはできなかった。過去の文献とも比較して、本邦での麻酔導入薬剤のうち、オピオイドでレミフェンタニルが多く使用されていた。維持麻酔は静脈麻酔主体で行っている施設が多かったが、低酸素性肺血管収縮を抑制しないとされている麻酔方法を選択した可能性がある。一方、洗浄液による大きな循環呼吸動態の変動に対しては、最適化する方法よりは、洗浄液の非洗浄側(換気側)への漏出の危険性を回避する方法が多く取られていた。

ECMO の適応は、設備を有していない施設から、比較的低酸素状態が軽度でも、洗浄効率を上げるために積極的に適用すべきであるとする施設までばらついていてた。

E. 結論

本邦の麻酔管理方法は、海外の報告と比較しても大きな違いを認めず、重篤な合併症の報告も少なかったが、洗浄効率や酸素化を最適化する管理法を行うには習熟が必要で、安全性とのバランスを取ることが難しく、洗浄チームとしての意思の疎通が安全を実現する上でも大変重要であると考えられた。

参考文献

1. Kavuru MS, Popovich M. Therapeutic Whole Lung Lavage : A Stop-Gap Therapy for Alveolar Proteinosis. Chest. 2002; 122:1123-1124
2. 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: 779-782
3. 山口重樹、白井要介、藤巻克久ら. 肺胞蛋白症患者に対する肺洗浄の麻酔管理 -セボフルランとプロポフォールとの比較-. 麻酔.

2000; 49; 274-277

4. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:752-762
5. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2009;136:1678-1681

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Uchida K, Yasunaga H, Sumitani M, Horiguchi H, Fushimi K, Yamada Y. Effects of Remifentanyl on In-hospital Mortality and Length of Stay Following Clipping of Intracranial Aneurysm: A Propensity Score Matched Analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013 In Press.
2. Nakamura M, Uchida K, Akahane M, Watanabe Y, Ohtomo K, Yamada Y. Effects on Gastric Emptying and Carbohydrate Loading of an Oral Nutritional Supplement and an Oral Rehydration Solution: A Crossover Study with Magnetic Resonance Imaging. *Anesthesia and Analgesia*. 2013 In Press.
3. Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized Serum GM-CSF Autoantibody Testing for the Routine Clinical Diagnosis of Autoimmune

Pulmonary Alveolar Proteinosis. *J Immunol Methods*. 2013 Nov 22. doi:prii:S0022-1759(13)00327-X.10.1016/j.jim.2013.11.011. [Epub ahead of print]

4. Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushimi K, Matusda S, Yamada Y. Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Rheumatology*. 2013 In Press

5. 内田寛治. 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)シグナルと生体防御・臓器保護. *麻酔* 2013 Mar;62(3):265-74

2. 学会発表

A. 国際学会

1. Yoshiomi Kusakabe, Kanji Uchida, Yoshiro Yamamura, Yoko Suzuki, Takahiro Hiruma, Yoshitsugu Yamada. Effect Of Interferon Beta On Survival For Murine Polymicrobial Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 187:2013:A1315. American Thoracic Society International Conference May 19, 2013. Philadelphia, PA, USA

B. 国内学会

1. 日下部良臣, 内田寛治, 鈴木洋子, 山村睦朗, 比留間孝広, 山田芳嗣. マウス敗血症モデルでインターフェロン β は生存率を改善する. 日本麻酔科学会第59回学術集会. 2013.5.23. 札幌市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む) 該当なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

蛋白アレイ法を用いた自己免疫性肺胞蛋白症の自己抗体解析に関する研究

研究分担者 木田 博 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学 助教

研究要旨

網羅的自己抗体検索により選出した疾患特異的自己抗体リストより、血清抗 SDF-1 抗体、抗 Mx1 抗体に着目した。両自己抗体定量化のため ELISA 測定系を確立した。

A. 研究目的

平成 24 年度研究において自己免疫性肺胞蛋白症 (aPAP)、特発性肺線維症 (IPF)、特発性非特異的間質性肺炎 (INSIP)、サルコイドーシス (Sar) 患者及び健常人 (Con) 血清を対象とした網羅的自己抗体検索の結果、疾患特異的自己抗体を選出した。本年度はこの中から抗 stromal cell derived factor (SDF)-1 抗体と抗 myxovirus resistance protein (Mx)-1 抗体に着目した。研究目的は、両自己抗体を定量化可能な enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 測定系を確立することである。

B. 研究方法

SDF-1 及び Mx1 リコンビナント蛋白を購入した。同蛋白を 96 穴プレートに固相化することによって ELISA 作成を試みた。

(倫理面への配慮)

当研究は厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に則り、大阪大学医学部附属病院及び国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの臨床研究倫理審査委員会の承認を経て施行した。血清は文書による患者さんの同意を得て採取した。

C. 研究結果

SDF-1 リコンビナント蛋白を $0.5 \mu\text{g/mL}$ 、Mx1 リコンビナント蛋白を $4 \mu\text{g/mL}$ で固相化することにより、それぞれ抗 SDF-1 抗体、抗 Mx1 抗体測定 ELISA を作成した。

D. 考察

aPAP における両抗体の存在は興味深い。Preliminary の測定結果から、現時点で ELISA は、感度充分とは言えず、引き続き改良或は別アッセイ法に取り組む必要があると考えられる。

E. 結論

平成 24 年度研究において選出した疾患特異的自己抗体リストより、抗 SDF-1 抗体、抗 Mx1 抗体に着目し、それぞれの自己抗体定量を目的とした ELISA 測定系を確立した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kida H, Ihara S, Kumanogoh A. Involvement of STAT3 in immune evasion during lung tumorigenesis. *OncoImmunology* 2013; 2:e22653

- 2 . Hirata H, Tetsumoto S, Kijima T, Kida H, Kumagai T, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Kuhara H, Shimada K, Nagatomo I, Takeda Y, Goya S, Yoshizaki K, Kawase I, Tachibana I, Kishimoto T, Kumanogoh A. Favorable responses to tocilizumab in two patients with cancer-related cachexia. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46:e9-e13
- 3 . Nishijima Y, Hirata H, Himeno A, Kida H, Matsumoto M, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Tachibana I, Fujimura Y, Kumanogoh A. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin. *Intern Med* 2013; 52:1111-1114.
- 4 . Tetsumoto S, Kijima T, Morii E, Goya S, Minami T, Hirata H, Takahashi R, Kohmo S, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kida H, Tachibana I, Kumanogoh A. Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement in congenital pulmonary airway malformation. *Clin Lung Cancer*. 14:457-460. 2013.
- 5 . He P, Kuhara H, Tachibana I, Jin Y, Takeda Y, Tetsumoto S, Minami T, Kohmo S, Hirata H, Takahashi R, Inoue K, Nagatomo I, Kida H, Kijima T, Naka T, Morii E, Kawase I, Kumanogoh A. Calretinin mediates apoptosis in small cell lung cancer cells expressing tetraspanin CD9. *FEBS open Bio* 2013; 3:225-230.
- 6 . Jin Y, Tachibana I, Takeda Y, He P, Kang S, Suzuki M, Kuhara H, Tetsumoto S, Tsujino K, Minami T, Iwasaki T, Nakanishi K, Kohmo S, Hirata H, Takahashi R, Inoue K, Nagatomo I, Kida H, Kijima T, Ito M, Saya H, Kumanogoh A. Statins decrease lung inflammation in mice by upregulating tetraspanin CD9 in macrophages. *PLoS One* 2013; 8:e73706.
- 7 . Minami T, Kijima T, Kohmo S, Arase H, Otani Y, Nagatomo I, Takahashi R, Miyake K, Higashiguchi M, Morimura O, Ihara S, Tsujino K, Hirata H, Inoue K, Takeda Y, Kida H, Tachibana I, Kumanogoh A. Overcoming chemoresistance of small-cell lung cancer through stepwise HER2-targeted antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and VEGF-targeted antiangiogenesis. *Scientific Reports* 2013; 3:2669.
- 8 . Tetsumoto S, Takeda Y, Imai H, Kimura A, Jin Y, Nakanishi K, Maeda Y, Kuhara H, Tsujino K, Iwasaki T, Shigeta H, Kondo Y, Ito M, Minami T, Hirata H, Takahashi R, Kohmo S, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Tachibana I, Maeda N, Funahashi T, Shimomura I, Fujiwara H, Kumanogoh A. Validation of noninvasive morphological and diffusion imaging in mouse emphysema by micro-computed tomography and hyperpolarized ¹²⁹Xe magnetic resonance imaging. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49:592-600.

9. Minami S, Kijima T, Hamaguchi M, Nakatani T, Koba T, Takahashi R, Takeuchi Y, Kida H, Nagatomo I, Yamamoto S, Tachibana I, Komuta K, Kawase I. Phase II study of pemetrexed plus intermittent erlotinib combination therapy for pretreated advanced non-squamous non-small cell lung cancer with documentation of epidermal growth factor receptor mutation status. Lung Cancer 2013; 82:271-275.

発明の名称：バイオマーカー
発明者：井上義一、熊ノ郷淳、木田博
出願日：2013年3月18日
出願番号：特願2013-55358
出願人：国立大学法人大阪大学
発明の内容の概要：非特異的間質性肺炎の診断を簡便かつ高精度に行うことを可能とするバイオマーカーの開発

2. 実用新案登録

3. その他

10. Nishida T, Hiramatsu N, Mizuki M, Nagatomo I, Kida H, Tazumi K, Shinzaki S, Miyazaki M, Yakushijin T, Tatsumi T, Iijima H, Kiso S, Kanto T, Tsujii M, Takehara T. Managing hepatitis B virus carriers with systemic chemotherapy or biologic therapy in the outpatient clinic. Hepatol Res 2013; 43:339-346.

2. 学会発表

A. 国際学会

なし

B. 国内学会

1. 木田 博：日本リウマチ学会総会（2013年4月20日、京都）特発性非特異的間質性肺炎（Idiopathic NSIP）における疾患特異的自己抗体検索
2. 木田 博：日本内科学会近畿地方会（2013年12月14日、大阪）自然経過中に肺線維症と多発性空洞影を来した自己免疫性肺胞蛋白症の1例

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知財出願

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Hermansky-Pudlak症候群の肺線維化病変に関する研究
—Hermansky-Pudlak症候群と特発性肺線維症(IPF/UIP)の肺病変の
外科的肺生検と剖検検体での比較的検討—

研究分担者 北市正則 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 臨床検査部長

研究要旨

Hermansky-Pudlak syndromme(HPS)は oculocutaneous albinism と血小板の storage pool disease に起因する出血傾向などを来す遺伝性疾患である。一方、特発性肺線維症(IPF)は弧発的に起こる原因不明の肺疾患であり、遺伝性疾患ではない。HPS, IPF とも肺の線維化病変は Usual interstitial pneumonia (UIP)パターンであると記載された (ATS/ERS, 2002)。HPS3 例、IPF4 例について外科的肺生検と剖検の肺病理所見について検討した。HPS3 例では外科的肺生検で HC(-), fibroblast focus(FF)(+), alveolar lining cells with foamy cytoplasm (+)であり、剖検肺で両側肺底部に優勢な HC 形成(-)であった。IPF4 例では外科的肺生検で HC(+), fibroblast focus(FF)(+), alveolar lining cells with foamy cytoplasm (-)であり、剖検肺で両側肺底部に優勢な HC 形成(+)であった。HPS と IPF の病態では外科的肺生検での蜂巢肺形成所見と剖検肺での両側肺底部に優勢な蜂巢肺形成の所見で有意な違いを認めた (p=0.028)。特発性肺線維症(IPF/UIP)では既存の弾性線維網の融解消失の傾向が優勢であるのに対して、HPS では無気肺硬化型の線維化病変が主体であると考えた。

A. 研究目的

Hermansky-Pudlak syndromme(HPS) は oculocutaneous albinism と血小板の storage pool disease に起因する出血傾向などを来す常染色体劣性遺伝性疾患である。ヒトの HPS の遺伝子異常として 8 種の亜型が知られている (Hermansky F, Pudlak P. Blood 14: 162-169, 1952)、(Wei ML. Pigment Cell Res 19:19-42, 2006)。一方、特発性肺線維症(IPF)は弧発的に起こる原因不明の肺疾患であり、遺伝性疾患ではない(Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 183: 788-824)。HPS, IPF とも肺の線維化病変は Usual interstitial pneumonia (UIP)パ

ターンであると記載された (ATS/ERS, Am J Respir Crit Care Med 165: 277-304, 2002)。一方、UIP pattern は病態によって、その肺病変の内容が異なることも指摘してきた(Ohtani Y et al. Thorax 60: 665-671, 2005. Kitaichi M et al. Hypersensitivity Pneumonitis (Sharma OP ediror), Jaypee, New Delhi, p.22-32, 2013)。HPS の肺病変では ceroid pigments が認めたこと(西村浩一他、日内会誌 73(10):1497-1505、1984)と肺胞壁被覆細胞に泡沫細胞化が報告されたこと(Nakatani Y et al. Virchow Arch 47: 304-313, 2000)が特徴とされてきた。しかし、IPF と比較した線維化病変の異同について検討

した成績は筆者の知る限り報告されていない。HPS の肺線維化病変を IPF の肺線維化病変との異同を明らかにすることは IPF で進みつつある薬物治療の応用の観点からも必要と考えた (Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 788-824)

B. 研究方法

当院(国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター)で 1987 年から 2013 年の期間に外科的肺生検と剖検が施行された HPS3 例、IPF4 例について肺病理所見を系統的に検討した。肺組織検体は HE 染色と EvG 弾性線維染色で検討し、必要に応じて、Prussian blue 鉄染色 CK7, TTF-1 などの免疫染色を行って検討した。蜂巢肺形成 (honeycomb change, HC) は慢性経過の線維化病変で囲まれた呼吸細気管支レベルの含気腔開大と定義した。

(倫理面への配慮)

研究対象は既に当院で外科的肺生検と死亡後の剖検が施行された症例でした。検討対象は肺を含む組織検体で、検討対象は匿名化して研究を行った。このため各研究対象症例への新たな負担と障害はないと考えた。

C. 研究結果

HPS3 例では外科的肺生検で HC(-), fibroblast focus (FF)(+), alveolar lining cells with foamy cytoplasm (+) であり、剖検肺で両側肺底部に優勢な HC 形成(-)であった。IPF4 例では外科的肺生検で HC(+), fibroblast focus (FF)(+), alveolar lining cells with foamy cytoplasm (-) であり、剖検肺で両側肺底部に優勢な HC 形成(+)であった。2つの病態では外科的肺生検での蜂巢肺形成所見と剖検肺での両側肺底部に優勢な蜂巢肺形成の所見で有意な違いを認め(p=0.028)。

D. 考察

HPS では細胞内蛋白輸送の障害があり、ライソゾームに関係した細胞内小器官の機能異常が起こる。このような細胞機能異常が特に分泌機能をもつ melanocytes, platelets, 肺のⅡ型肺胞上皮細胞と cytotoxic T cells におこる (Wei ML. *Pigment Cell Res* 19:19-42, 2006)。マウスを用いた動物実験では HPS1/2 double mutants1ni おいてⅡ型肺胞上皮細胞に広範なサーファクタント異常が起こり、cathepsinD が誘導され、ライソゾームのストレス、ついで小胞体のストレスがおこり、著明な apoptosis が起こることが報告された。すなわち、Ⅱ型肺胞上皮細胞内においてサーファクタントの輸送障害と分泌障害がおこり、apoptosis がおこることが指摘された (Mahavadi P et al. *Am J Respir Crit Care Med* 182: 207-219, 2010)。

HPS と IPF の両疾患では慢性経過の肺線維化病変の形成機序は異なるとの成績を得た。IPF では既存の弾性線維網の融解消失の傾向が優勢であるのに対して、HPS では無気肺硬化型の線維化病変が主体であると成績を得た。Mahavadi P らによるマウス HPS の実験成績とも符合する成績と考えた。一方、HPS の外科的肺生検検体ではマクロファージと好中球の著明増加を認めなかった。Apoptosis を含む dead cells に対しての “Find Me” signals と “Eat Me” signals の伝達には障害がないことが推定された。(Nagata S et al, *Cell* 140: 619-630, 2012)。

E. 結論

IPF では既存の弾性線維網の融解消失の傾向が優勢であるのに対して、HPS では無気肺硬化型の線維化病変が主体であると成績を得た。このような所見は HPS と IPF の薬物治療を探索していく上で注目すべき所見と考えた (Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 788-824, 2011)。

F. 健康危険情報

診断のために当院で既に施行された外科的肺生検と剖検で得られた病理組織検体を対象とした研究のため、各個症例の健康への危険は特にないと考えた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bourus D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Creastani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Meyers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(6): 733-748.
2. Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol* 2013 Nov 19 (Epub ahead of print).
3. Takeuchi N, Arai T. Kitaichi M, Inoue Y. A comorbid case of multicentric Castleman's disease and pulmonary hyalinizing granuloma successfully treated with tocilizumab and corticosteroid. *BMJ Case Rep* 2013 Sep 26: 2013. doi.pil:bcr2013010233.
4. Kondoh Y, Taniguchi H, Ogura T, Johkoh T, Fujimoto K, Sumikawa H, Kataoka K, Baba T, Colby TV, Kitaichi M. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment. *Respirology* 2013;18(5):820-826.
5. Santo H, Nishiyama O, Sano H, Kitaichi M, Kume H, Tohda Y. Mediastinal fibrosis and positive antineutrophil cytoplasmic antibodies: Coincidence or common etiology. *Intern Med* 53: 275-277, 2014
6. Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y. Chapter 3: Pathology of hypersensitivity pneumonitis. In: Sharma Om P (editor), *Clinical Focus Series: Hypersensitivity Pneumonitis*, Jaypee Brothers Medical Publishers(P) LTD, New Delhi, 2013, p.22-32.
7. 辻泰佑、新井徹、庄田武司、審良正則、北上市正則、井上義一。トリスズマブ使用中にニューモシスチス肺炎とクリプトコッカス症を発症した関節リウマチの1例。日本呼吸器学会誌 2(2): 114-118, 2013.
8. 北上市正則、柳生恭子、阿部聖裕、前倉俊也、井上義一、清水重喜、高木理博。特発性間質性肺炎—この10年の進歩と今後の展望—。Ⅲ 特発性間質性肺炎の病理診断：新改訂も含めて。1. IIPs (2002~2013)の病理診断の変遷:rare IIPsを含めて。日本胸部臨

床 2013:72 増刊：S140-S156.

2. 学会発表

A. 国際学会

該当なし

B. 国内学会

1. 蓑毛祥次郎、北市正則。ミニレクチャー：肺静脈閉塞症 Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)について。第134回びまん性肺疾患研究会、大阪市、2013年2月2日、(第134回びまん性肺疾患研究会プログラム、page 10-18)。
2. 北市正則。教育講演。「原発性肺癌の病理所見：喫煙習慣と肺気腫病変との関係から」。第4回大阪 COPD フォーラム、大阪市浪速区、2013年2月28日。
3. 北市正則。特別講演。特発性間質性肺炎(IIPs)のATS/ERS国際分類：2002年から2013年の変遷と病理診断：病態を考えた使用方法を含めて。第27回胸部放射線研究会名古屋市(名古屋国際会議場)2013年10月12日(土)、(抄録集、p.11)
4. 北市正則。セッションⅡ。特発性間質性肺炎(IIPs)の病理診断の変遷(2002-2013)：rare IIPsを含めて。第10回北大阪間質性肺疾患研究会。大阪市、2013年11月8日(金)。
5. 北市正則。講演 2. 特発性間質性肺炎(IIPs)の病理診断の変遷 2002-2014: 特発性肺線維症(IPF)と rare IIPsを含めて。第8回呼吸器疾患を語る会、東京。2014年1月11日(土)
6. 北市正則。特発性間質性肺炎(IIPs)領域の病

理診断の内容とその変遷(2002-2013)：特発性肺線維症(IPF)と rare IIPsを含めて。東北大学大学院医学履修課程 1～4年次特別セミナー。担当分野：感染症病態学。仙台市、2014年2月17日(月)、仙台市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

肺胞蛋白症吸入GM-CSF療法のHRCTによる評価に関する研究

研究分担者 審良正則 NHO近畿中央胸部疾患センター放射線科部長

研究要旨

肺胞蛋白症の吸入GM-CSF療法のHRCT画像解析とその治療効果判定の有用性を検討した。PAP病変の陰影の程度(opacity score)を3ポイント・スケール(軽度のすりガラス影=1ポイント;中等度のすりガラス影=2ポイント;高度の肺野高吸収域consolidation=3ポイント)で評価し、それぞれの陰影の拡がり(extent score)を5ポイント・スケールで評価した。全体のseverity scoreは左右上中下肺の6肺野領域で陰影の程度に拡がりを掛け合わせた値の合計で計算した。治療有効例は治療前後の全体のseverity scoreの差が10ポイント以上であった。このnew grading systemは治療効果判定に有用と考えられた。

A. 研究目的

研究目的は肺胞蛋白症の吸入GM-CSF療法のHRCT画像解析とその治療効果判定の有用性を評価することであった。

B. 研究方法

HRCTによる重症度判定はGM-CSF吸入療法を行ったPAP患者32例を対象とした。PAP病変の陰影の程度(opacity score)を3ポイント・スケール(軽度のすりガラス影=1ポイント;中等度のすりガラス影=2ポイント;高度の肺野高吸収域consolidation=3ポイント)で評価した。それぞれの陰影の拡がり(extent score)を5ポイント・スケール(陰影の範囲が肺野の5%以下=1;肺野の5~25%以下=2ポイント;肺野の25~50%=3ポイント;肺野の50~75%=4ポイント;肺野の75%以上=5ポイント)で評価した。全体のseverity scoreは陰影の程度に拡がりを掛け合わせて計算した(severity score = opacity score × extent score)。これを左右上中下肺野の6領域で行っ

た。陰影のパターンや分布が治療効果に関連するかどうかも検討した。

(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

HRCTによるPAP病変の新しいgrading systemは呼吸機能、血液ガスデータ、血清マーカーと良く相関した。全体のseverity score、crazy-paving appearanceの拡がりの程度、subpleural sparingの有無、diffuseかpatchyか、中枢側優位か末梢優位かの陰影の分布は治療効果に影響しなかった。治療前後のtotal severity scoreの差は治療有効例のほとんどで10ポイント以上であった。一部の症例で画像と治療有効例に解離がみられたが、A-aDO₂を治療効果判定に用いたためと考えられた。原因として肺換気血流ミスマッチと病変内の肺内での分布が考えられた。Consolidation領域の肺胞換

気がほとんどない領域および終末細気管支から呼吸細気管支（小葉中心領域）に病変が強い場合は2次小葉内に酸素がほとんど入らないと考えられる。そのために酸素化の低下と肺換気血流ミスマッチがおこる。順応機能によって低換気領域の血流は低下するが、症例により肺換気血流シンチで consolidation の領域にミスマッチがみられるものとみられないものが観察された。HRCTでの定量は肺内での PAP 物質の量を半定量しており、肺換気血流ミスマッチの評価には肺換気血流シンチが必要であると考えられる。

E. 結論

HRCTによる new grading system は治療効果判定に有用と考えられる。治療効果判定には HRCT 画像所見と A-aDO₂ その他の臨床データを総合して評価することが必要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

A. 国際学会

なし

B. 国内学会

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

自己免疫性肺胞蛋白症の全身麻酔下全肺洗浄における
体位変換による血液ガス所見の変化

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
呼吸器科医長

研究要旨

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）の標準療法は全身麻酔下全肺洗浄術（whole lung lavage）である。欧米では洗浄肺を上にした側臥位で洗浄が行われているが、本邦では洗浄肺を下にした側臥位または背臥位で行われている。欧米の方法の方が洗浄の際の PaO₂（100%酸素吸入下）が良好と考えられている。当院で APAP 症例 3 例において左右各 2 回、合計 6 回の WLL を、洗浄肺を上にした半側臥位で行った。6 回のうち 4 回の洗浄において、洗浄肺を上にした反半側臥位での PaO₂ は背臥位の PaO₂ に比較して 10 Torr 以上良好であった。洗浄肺が上の場合、洗浄液が換気肺に流れるリスクを伴うが、洗浄中の低酸素をさける有用な方法であり、背臥位で低酸素血症が問題となる症例においては試みるべき方法と考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）における標準療法は全身麻酔下全肺洗浄術（whole lung lavage; WLL）である¹⁾²⁾。WLL は 1958 年に Ramirez らによって初めて施行され³⁾、洗浄時の体位に関しては、当初は洗浄側を下にした側臥位で行われていたが、現在、欧米においては洗浄側を上にした側臥位で施行されている⁴⁾。本邦においては、一和多らの全国アンケート調査では、洗浄側を下にした側臥位や背臥位で施行する施設が大部分で、洗浄側を上にした側臥位で洗浄しているのは全国でも一施設のみであった⁵⁾。今回、我々は、3 例の APAP 症例に対して洗浄側を上にした半側臥位で WLL を行った。その体位変換が血液ガス所見に与える影響について検討を加えた。

B. 研究方法

(1) 対象

当院にて 2013 年 1 月から 11 月までに、全身麻酔下 WLL を行った APAP 症例 3 例を対象とした。各症例につき左右 2 回、合計 6 回の WLL におけるデータを解析した。

(2) 方法

全身麻酔下 WLL は Ramirez らの方法³⁾を参考に行った。まず、背臥位で麻酔の導入後、両側肺 100%酸素による換気 15 分後、そのままの体位で洗浄側肺を degassing 後 15 分後、さらに洗浄側を上にした約 45 度半側臥位で 15 分後の 3 回の血液ガスを採取した。

その後、一和多らの方法⁶⁾に準じて計算した容量を目安に生理食塩水またはムコフィリンおよびメイロンを添加した生理食塩水を、自然落下にて注入し、2 分間、洗浄側の胸壁をバブル

ーターで震盪後、廃液を行った。廃液の外観が白濁から透明になるまで注入と廃液を繰り返し行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、日常臨床データを用いた後方視的疫学研究であり、患者からの同意書を要しない。

C. 研究結果

(1) 患者背景因子

対象症例3例の背景因子を示す。症例は男性2例、女性1例。Current smoker 2例、ex-smoker 1例、重症度2が2例、4が1例であった。全例抗GM-CSF抗体陽性であった。

(2) 体位変換による血液ガス変化

洗浄前の動脈血ガス所見では、室内気吸入下において著明な低酸素血症を示していなかった。しかし、degassing後、100%酸素吸入で片側換気下において1例がPaO₂ 54.4 Torrの低酸素血症を示した。しかし、半側臥位にすることで、PaO₂ 134.4 Torrと改善した。

このWLLを含め、6回中4回のWLLでPaO₂は半側臥位で、背臥位に比較して10 Torr以上の改善を示した。

D. 考察

我々は、全肺洗浄を行う際、背臥位にてdegassingを行い、全肺洗浄術中の最もPaO₂が低い状態を確認してから、洗浄を開始している^{7,8)}。2003年4月から2010年3月の連続8例の症例において、1例の1回目の洗浄時に、はじめからECMOの併用を行った以外、degassing後の著明な低酸素血症を認めなかった。しかし、2012年の症例でdegassing前PaO₂ 307.3 Torrであったが、degassing後にPaO₂ 42.2 Torr、SaO₂ 81.7%と著明な低値を示した。洗浄を開始すれば、これよりもPaO₂は上昇することが予想されたが、安全を期して中止とし

た。したがって、degassing後のPaO₂を改善させる工夫が必要と考えられた。

今回の結果から洗浄肺を上にした半側臥位をとることで、PaO₂を改善させられる可能性が示された。ただし、3例、6回の全肺洗浄のうち、10 Torr以上のPaO₂の改善が確認されたのは4回のみであった。どの程度の改善が見込まれるのかの予測が出来れば、はじめからECMOを準備することができる。いかにして片肺、洗浄肺上の半側臥位でのPaO₂を予測するかが今後の課題と考えられた。

E. 結論

背臥位、片肺換気に比較して、洗浄肺上の半側臥位、片肺換気ではPaO₂が良好となる可能性が示唆された。背臥位でPaO₂が不良の場合には、試行する意味があると考えられた。

参考文献

1. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-235.
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 Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-762.
3. Ramirez RJ. Bronchopulmonary lavage: new technique and observations. *Dis Chest* 1966; 50: 581-588.
4. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 526-531.
5. 一和多俊男. 本邦における自己免疫性肺胞蛋白症に対する全肺洗浄に関する第二次ア

ンケート調査. 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, 先天性間質性肺疾患, オスラー病)」に関する調査研究班平成 24 年度総括・分担研究報告書 114-122.

6. 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.
7. 杉本親寿, 新井 徹, 西山明秀, 他. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 8 例の手技, 効果, 安全性の多面的評価. 日呼吸会誌 2011; 46: 569-576
8. 新井 徹, 杉本親寿, 井上 康, 香川智子, 大隈智尚, 審良正則, 松室昭子, 広瀬雅樹, 北市正則, 林 清二, 井上義一. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する全肺洗浄術の治療成績. 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, 先天性間質性肺疾患, オスラー病)」に関する調査研究班平成 23 年度総括・分担研究報告書 99-102.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arai T, Inoue Y, Tachibana, K Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S. Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease. *Respirology* 2013; 18: 117-124
2. Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, Inoue Y, Nakao K, Takeuchi N, Matsumuro A,

Hirose M, Nakata K, Hayashi S. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology* 2013, in press.

3. Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Invest* 2013, in press.
4. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *Chest* 2013, in press
5. Takeuchi N, Arai T, Kitaichi M, Inoue Y. A comorbid case of multicentric Castleman's disease and pulmonary hyalinising granuloma treated with tocilizumab and corticosteroid. *BMJ Case Rep* 2013. Doi: 10.1136/bcr-2013-010233
6. Migita K, Arai T, Ishizuka N, Jiuchi Y, Izumi Y, Kiyokawa T, Suematsu E, Miyamura T, Tsutani H, Kawabe Y, Matsumura R, Mori S, Ohshima S, Yoshizawa S, Kawakami K, Suenaga Y, Nishimura H, Sugimoto T, Iwase H, Sawada H, Yamashita H, Kuratsu S, Ogushi F, Kawabata M, Matsui T,

Furukawa H, Bito S, Tohma S. Rates of serious intracellular infection in autoimmune disease patients receiving initial glucocorticoid therapy. PLOS one 2013; 8 (11): 1-9.

7. Migita K, Sasaki Y, Ishizuka N, Arai T, Kiyokawa T, Suematsu E, Yoshimura M, Kawabe Y, Matsumura R, Akagawa S, Moei S, Shirai M, Watanabe Y, Minami N, Soga T, Owan I, Ohshima S, Yoshizawa S, Matsui T, Tohma S, Bito S. Glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with newly diagnosed autoimmune disease. Medicine 2013, in press.

2. 学会発表

A. 国際学会

1. Arai T, Inoue Y, Tachibana K, et al. High-resolution computed tomography pattern reflects pathophysiologic difference in acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias. European Respiratory Society 2013, annual meeting (Barcelona)
2. Arai T. Serum biomarkers for autoimmune PAP: CYFRA 21-1, KL-6, etc. (Rare Lung Disease Workshop; Pulmonary Alveolar Proteinosis, November 14, 2013, in Yokohama.)

B. 国内学会

1. 新井 徹, 井上義一, 橘 和延, 杉本親寿, 佐々木由美子, 橋保夫, 審良正則, 北市正則, 林清二. 外科的肺生検診断の間質性肺炎における physiological pathological correlationの検

討 (日本呼吸器学会総会,2013年4月19日,東京)

2. 新井 徹, 井上義一, 杉本親寿, 広瀬雅樹, 松室昭子, 審良正則, 北市正則, 林 清二. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) の呼吸困難度は特発性肺線維症よりも軽いか (日本呼吸器学会総会, 2013年4月20日, 東京)
3. 新井 徹. BAL/TBLB. (日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会, 気管支鏡セミナー, 2013年6月4日, 大阪)
4. 新井 徹. びまん性肺疾患診療に必要な気管支鏡: BAL, TBLB, 区域洗浄. (日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会, 気管支鏡セミナー, 2013年11月30日, 大阪)
5. 新井 徹, 井上義一, 杉本親寿, 井上 康, 香川智子, 山崎登自, 竹内奈緒子, 中尾桂子, 廣岡亜矢, 蓑毛祥次郎, 小橋保夫, 玉舎学, 西條伸彦, 審良正則, 北市正則, 林 清二. 洗浄側上に半側臥位にて全身麻酔下全肺洗浄を行ったシェーグレン症候群合併自己免疫性肺胞蛋白症の一例. (日本呼吸器学会近畿地方会, 平成 25 年 7 月 13 日, 大阪)
6. 新井 徹. 肺胞蛋白症の基礎ー病気の理解と生活上の注意ー (2013年7月7日, 第5回肺胞蛋白症勉強会, 大阪)

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

自己免疫性肺胞蛋白症における分泌型 IgA タイプ GM-CSF 自己抗体の同定

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
浦野真也、伊藤裕子、田澤立之、中田 光

A. 研究の目的と必要性

IgAには下記の2種類がある。

① 単量体IgA-機能がよくわかっていない。② 二量体IgA は、粘膜防御の第一線バリアーとして機能している。血清中では約90%が単量体IgAで、残り10%が二量体IgAである。一方、粘膜上皮細胞から粘液に出るときは分泌型IgAになる。分泌型IgAは二量体IgA, J chain, SC componentから成り、強い中和能を持っている。分子量は約300 ~ KDa (IgA 160kDa, J-chain 15KDa, Secretory component 75KDa)である(図1)。

分泌型IgAはプラズマ細胞(形質細胞)から分泌される免疫グロブリンで、唾液、乳汁、胆汁、腸液、その他いろいろな器官から分泌され、それぞれ特異的免疫活性を有する。腸管では粘膜筋板のプラズマ細胞から分泌され、上皮を貫通し、上皮の表面に分泌されて、抗原や病原性細菌を捕まえてそれらが上皮に接着するのを防止する。腸管のs-IgAは全身のs-IgAの約80%を占めている(図2)。

我々は、自己免疫性肺胞蛋白症の患者血清、BALのGM-CSF自己抗体を調査する過程で、分泌型IgAタイプの抗体が含まれることを見いだしたので報告する。

B. 計画と方法

(1) 患者及び健常者サンプル

新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て、健常者20名、自己免疫性肺胞蛋白症患者27例より文書同意を得て血清を採取した。

(2) 血清中のs-IgAの検出

酵母由来GM-CSFを結合させたアフィニティ

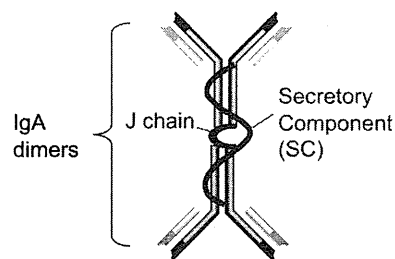


図1:分泌型IgAの構成成分

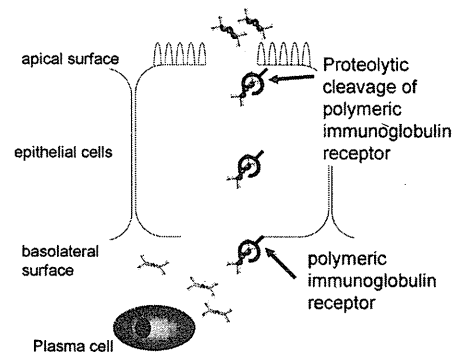


図2:分泌型IgAの生成過程

カラムにPBS希釈した血清をアプライし、洗浄後、pH2.1 Glycine HClで溶出し、精製GM-CSF自己抗体とした。

(3) 血清中のs-IgA GM-CSF自己抗体の測定

精製GM-CSF自己抗体をウサギanti-IgA抗体をコートしたELISA plateに撒き、PO label した抗secretory component抗体で検出し、標準ヒトsecretary IgA抗体をスタンダードとして、定量した。

C. 研究結果

(1) 精製GM-CSF自己抗体より、Native-

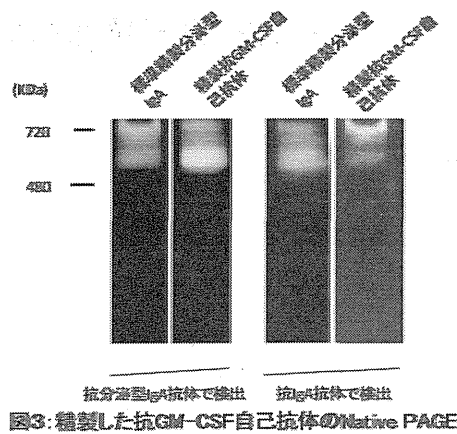


図3: 精製した抗GM-CSF自己抗体のNative PAGE

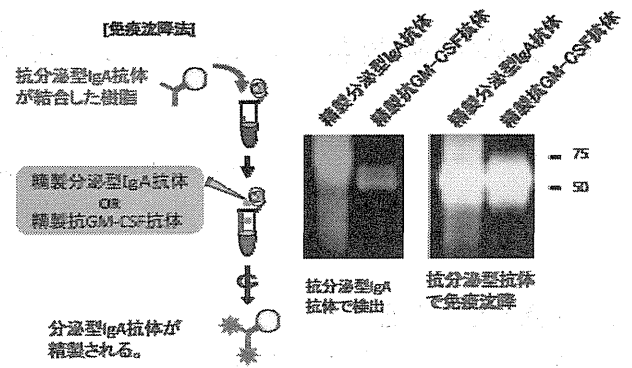


図4: 分泌型IgAタイプGM-CSF抗体の検出

Native PAGE analysisによる分泌型IgAの検出

精製GM-CSF自己抗体と市販の標準sIgAをnative PAGEにかけ、PVDF膜に転写し、抗Scコンポーネント抗体(図3左)、抗IgA抗体(図3右)でプロットした。480-720 kDaに両者の抗体と反応するバンドが確認できた。

(2) 抗分泌型抗体を用いた免疫沈降法による分泌型IgAの検出

次に、精製GM-CSF自己抗体に抗Sc抗体を用いて免疫沈降した検体を1)と同様に抗Sc抗体及び抗IgA抗体でプロットしたところ、図4に示すように沈降させた検体に両者に反応するバンドが検出された。

(3) 精製GM-CSF自己抗体の二次元電気泳動展開とマスペクトルによる分泌型IgA型抗体の検出

(1)、(2)により、分泌型IgAタイプのGM-CSF自己抗体が存在することは、明らかであるが、精製GM-CSF自己抗体を二次元電気泳動展開し、得られたスポットのMALDI-TOF-TOFによる同定を行った。その結果、図5のNo.6のスポットがSecretory immunoglobulin alphaと同定された。

(4) 患者血清、健常者血清中の分泌型IgA type GM-CSF自己抗体濃度の比較

精製GM-CSF自己抗体を標準として、27人の患者血清、20人の健常者血清中の分泌型IgA

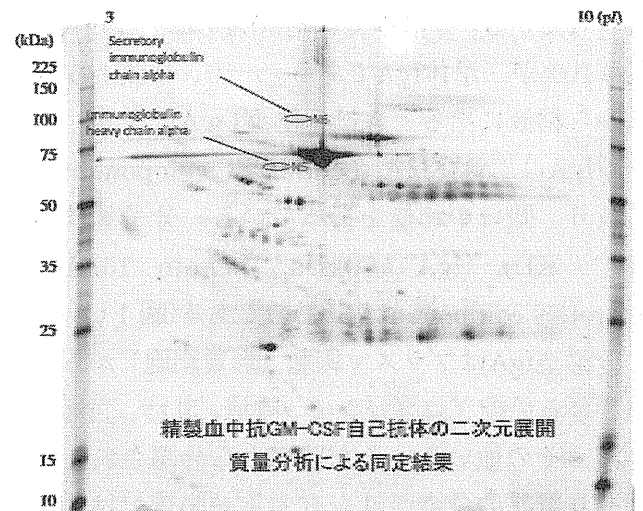


図5: Secretory IgA heavy chainの証明

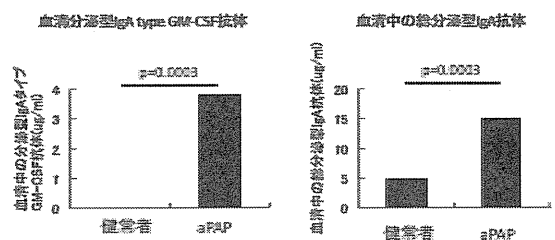


図6: 健常者血清中の分泌型IgA抗体

typeGM-CSF自己抗体濃度を比較した。健常者の濃度は、測定限界未満であったが、患者27人の血清中には、 $4.95 \pm 4.12 \mu\text{g/ml}$ の分泌型IgAタイプGM-CSF自己抗体が検出された。また、総分泌型IgA抗体の濃度は、患者で、 $41.0 \pm 33.03 \mu\text{g/ml}$ であった(図6)。