

全肺洗浄時に洗浄肺上とする体位と 気管内チューブカフ圧自動調整の意義

愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

山口悦郎

はじめに

全肺洗浄 (WLL) は肺胞蛋白症の標準的治療法である。患者自体が少なくまた全肺洗浄は国内では限られた施設で実施されるため、その至適方法は詳細には検討されていない。片肺換気時、洗浄液が換気肺に漏出するトラブルは、低酸素血症を助長し、WLL 自体の中止契機となることがあり、でき得る限り回避することが必要である。そのため国内の施設では多くは仰臥位か、洗浄側をやや下にする体位をとっている。

一方欧米では洗浄側を上にして、洗浄肺の血流を低下させ、逆に換気肺のそれを増加させることにより、全体として患者の動脈血酸素飽和度を高く維持することが主流と言われている。その際には特に換気肺への洗浄液漏出が危惧される。そこで洗浄側上での WLL 時、気管支カフ圧を常に一定とする器具の使用意義を検討した。

対象と方法

WLL のための片肺換気は、左用ダブルルーメン気管内チューブを用いて実施した。その際、同チューブの左主気管支カフ圧を、Mallinckrodt 自動カフ圧コントローラーを用いて 30 cmH₂O に固定した。

結果

60 歳代の女性患者で最初左 WLL の際には、右側臥位とし、カフ圧コントローラーを使用せずに、時々手動カフ圧計で測定して調節した。その結果、洗浄 13 回目で洗浄液の右肺への漏出を来し、低酸素血症の回復が困難であり、16 回目で中止となった (図 1)。そこで次の右 WLL

(NTU)

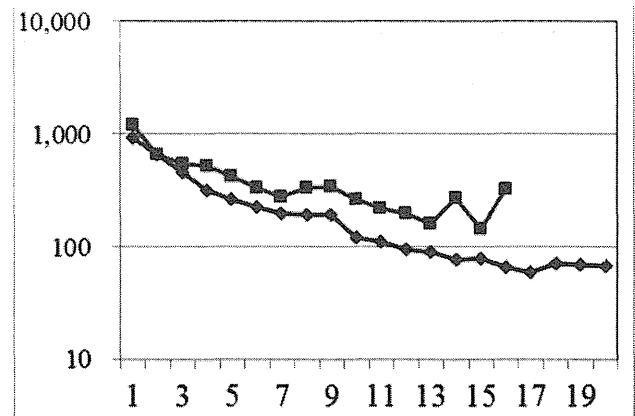


図 1 WLL 洗浄回数と回収液の濁度変化
上、左肺 WLL; 下、右 WLL

の際には、左側臥位としカフ圧コントローラーを使用した。さらに洗浄液の液面の高さも、30 cm を超えないよう洗浄器の高さを調節した。その結果、全 20 回の洗浄を通して低酸素血症や漏水はまったく生じなかった。その結果最終回収液の濁度も 100 NTU 未満となった (図 1)。

考察

今回用いた Mallinckrodt 自動カフ圧コントローラーは、麻酔科ないし集中治療室では以前から使用されている汎用器具である。通常の呼吸管理に際しては、多少の空気漏れは換気量の低下を招くがすぐには重大な影響を与えない。一方 WLL では換気肺への洗浄液漏出は、重篤な低酸素血症や洗浄時間の延長、さらには洗浄不十分ながらも中止せざるを得ない事態を招く。しかしこれまでカフ圧に注意を払うことは少なかったのが事実である。カフ圧は麻酔時に時々

点検されるが、多くは漏水の兆候が有ったりし手技に変調を来した場合のみである。それでは不十分であり、補完する方法として今回の自動カフ圧コントローラーは有用である。それにより、洗浄側上とする WLL がより安全に実施できることが期待される。

結論

洗浄側上とする WLL は、酸素化の点から明らかに有利であり、WLL の基本体位とすべきである。その際にはカフ圧の厳密なコントロールと、カフ圧に応じた洗浄圧（注水圧）の調整も必要である。

謝辞

WLL を実施していただいた麻酔科の木下浩之先生に深謝いたします。

全肺洗浄時の回収液濁度測定の意義

愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

山口悦郎

はじめに

全肺洗浄 (WLL) は肺胞蛋白症の標準的治療法である。患者自体が少なくまた全肺洗浄は国内では限られた施設で実施されているため、その至適方法は詳細には検討されていない。特に洗浄回数に関して、経験的に回収液がおよそ清澄になった時点で終了しているのが現状である。しかし視覚のみによる判断には客観性がなく、至適洗浄回数についての検討もほとんどなされていない。

欧米では回収液の濁度を測定していると聞けるが、国内ではその経験報告はほとんどない。そこで新たに全肺洗浄をおこなった患者と、既存全肺洗浄回収液の濁度、および通常気管支肺胞洗浄液 (BALF) の濁度を測定し、考察を加えた。

対象と方法

濁度は SATO TU2016 を用いて、透過散乱光比較方式によるホルマジン濁度 (NTU) を測定した。

対象は新たに WLL 時に濁度を測定した自己免疫性肺胞蛋白症患者 1 名、既存回収液は同疾患患者 5 名の計 11 回の回収液を用いた。さらに BALF は 1 名について測定した。

結果

既存試料の濁度は、WLL の 1～5 回目では、測定上限の 1000 NTU を超えるものがあり、希釈しなければ測定できなかった (図 1)。洗浄 10 回までに、多くの回収液濁度は 200 NTU 未満となったが、その時点で洗浄を中止した例では、その後再洗浄が必要となる例が多かった。濁度測定は、WLL の最中に回収液が得られるた

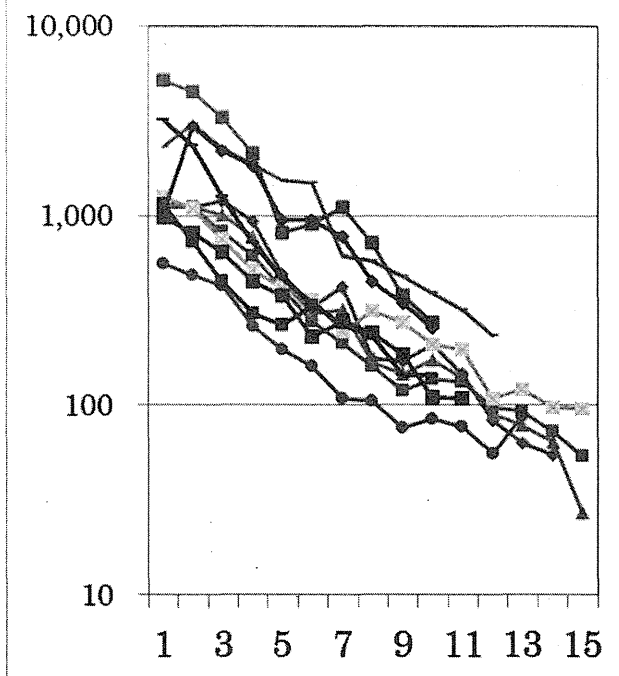


図1 WLL 洗浄回数と回収液の濁度

びに測定することが可能であった。

BALF の濁度は約 50 NTU だった。従って WLL の中止の目安として、濁度 100 NTU 未満、理想的には 50 NTU 程度が暫定的な目標値と考えられた。

考察

今回用いた SATO 社製濁度系は、安価で消耗品もなく、洗浄現場で使用して測定に用いることに適していた。今後多くの施設で普及することが期待される。あるいは回収液の一部を可能なら検査室に搬送し、通常生化学検査機器で測定することも考慮される。

終了目標値と考えた 50～100 NTU は、経験的に目視で中止していた濁度とほぼ一致する。

それが妥当であるとする根拠として、BALF の濁度が約 50 NTU であったこと、その濁度は生理的なサーファクタント濃度を反映し、呼吸機能障害を来さない範囲であろうこと、WLL と BAL では洗浄される肺容積と洗浄液の比が近似していると考えられることなどがある。

結論

濁度測定は、WLL に際して洗浄回数の決定に有用な判断情報となると考えられる。

謝辞

WLL を実施していただいた麻酔科の木下浩之先生に深謝いたします。

Surfactant protein C (SP-C) 遺伝子変異を有する間質性肺炎の特徴 遺伝性間質性肺疾患/先天性間質性肺疾患 (HILD) に関する研究

東京医科大学内科学第一講座（呼吸器内科）教授

瀬戸口靖弘

はじめに

間質性肺炎は、現在、原因、治療法が確立していない予後不良な呼吸器疾患である。この疾患の原因には、遺伝的な背景が存在することは従来考えられてきた。この遺伝的な背景を明らかにするためには、同一家系、家族内に発症が集積する家族性間質性肺炎また小児期早期に発症する小児間質性肺疾患の診断法、また遺伝子変異を明らかにすることが治療法開発への大きな糸口となることが考えられる。これまで欧米に於いてその責任遺伝子として surfactant protein C (SP-C) 遺伝子⁽¹⁾ や ATP-binding cassette transporter A3 (ABC-A3) 遺伝子⁽²⁾ や GM-CSF 受容体遺伝子⁽³⁾ の変異が同定されてきている。しかし、これらの変異の頻度、タイプ、臨床型は本邦では明らかになっていない。

本研究では、SP-C 遺伝子を中心として変異の頻度、変異のタイプと臨床像、変異と関連する血清マーカー、予後を調べ遺伝性間質性肺炎 (HILD) としてまとめた場合における疾患定義、有病率、臨床的特徴、予後の策定のための基礎データの集積、解析を本研究で行った。

研究方法

対象：全国から解析のために集められた成人発症間質性肺炎 100 例 (家族性間質性肺炎 30 例、孤発性間質性肺炎 70 例)、小児発症間質性肺炎 45 例 (家族性間質性肺炎 5 例 孤発性間質性肺炎 40 例) の臨床経過、画像データ、血液サンプルと比較対象としての健常者 50 名の血液サンプルを用いた。家族性間質性肺炎は、Fisher の「生物学的同一家系内に 2 人以上の発症者を

有するもの」という定義を採用した。血液サンプルから DNA 抽出を行い SP-C 遺伝子と ABC-A3 遺伝子の Direct sequence を行った。本研究は、東京医科大学倫理委員会承認をうけ実施された (承認番号 1122)。

結果と考察

疫学：今回の研究では、成人発症間質性肺炎と小児発症間質性肺炎を含め 145 症例で実施した (表 1)。この中で、成人発症家族性間質性肺炎 30 例と小児発症間質性肺炎 45 例は 75 例であった。発症年齢は、成人発症間質性肺炎においては家族性間質性肺炎が孤発性間質性肺炎にくらべ約 20 歳若い。発症年齢は、家族性間質性肺炎の中でも小児発症例では、平均約 7 歳で、孤発性では、出生後 1 年以内であった⁽⁴⁾。

遺伝子変異：SP-C 遺伝子変異は、16 種類の変異を同定した。1 例は exon4 の欠失で、残り全て missense 変異であった。家族性間質性肺炎と小児の孤発性間質性肺疾患で遺伝子変異の出現領域で特徴が認められた。小児孤発性間質性肺疾患では、exon2、exon3 に、家族性間質性肺炎では exon4、exon5 に変異が認められた。以上から SP-C 遺伝子変異では、家族性および小児間質性肺疾患 75 症例中 24 症例 (32%) に遺伝子変異を認め、小児間質性肺疾患では、38% にまた家族性間質性肺炎では、23% に変異を認めた (表 2)。家族性間質性肺炎症例の中には、3 世代にわたる間に発症年齢が若くなるものも認められた⁽⁵⁾ (図 1)。本症例の第三世代の胸部 X 線写真は、両上葉を中心に小粒状影を認め一時過敏性肺炎も疑われるような所見を呈した

表1

Table1 Study population

Type	Number	Gender		Diagnosis age (mean±SE)
		Male	Female	
Adult-onset IP	100	77	23	58.9 ± 1.9 (range 21~87)
Familial IP	30	22	8	46.9 ± 3.2 (range 21~80)*
Sporadic IP	70	55	15	65.7 ± 1.7 (range 23~87)*
Infant-onset IP	45	19	26	1.4 ± 0.4 (range 0 ~14)
Familial IP	5	2	3	7.0 ± 2.2 (range 0.4 ~ 14)**
Sporadic IP	40	17	23	0.7 ± 0.23 (range 0.08 ~ 8)**
Healthy volunteers	50	35	15	44.4 ± 1.8 (range 31 ~ 76)

This investigation was approved by Institutional Review Board ethics committee in Tokyo Medical University or Interstitial pneumonia research group.

Diagnosis was made in accordance with ATS/ERS/JRS consensus statement.

Familial interstitial pneumonia was defined as the presence of the above findings of IIPs in two or more members of a biological family.

*:p<0.001, **:p<0.001

表2

Table3 Patients with *SFTPC* mutation

	No. of patient with <i>SFTPC</i> mutation	Location of mutation	Diagnosis
Familial IP (n=35)	9/35 (26%)		
Adult onset-IP (n=30)	7/30 (23%)	Exon3 (BRICHOS)	IPF/UIP
Infant onset-IP (n=5)	2/5 (40%)	Exon3 (BRICHOS)	IPF/UIP
Sporadic IP (n=110)	15/110 (14%)		
Adult-onset IP (n=70)	0/70 (0 %)		IPF/UIP
Infant onset-IP (n=40)	15/40 (38%)	Exon2 (n=9)	NSIP, DIP with PAP
		Exon3 (n=4)	DIP with PAP
		Exon4(n=1)	DIP
		Exon5 (n=1)(BRICHOS)	NSIP

Familial IP case over three generations

- non-smoker
- no history of exposure to industrial materials
- Heterozygous missense mutation of exon 3 in the SP-C gene: T6195C (Y104H)

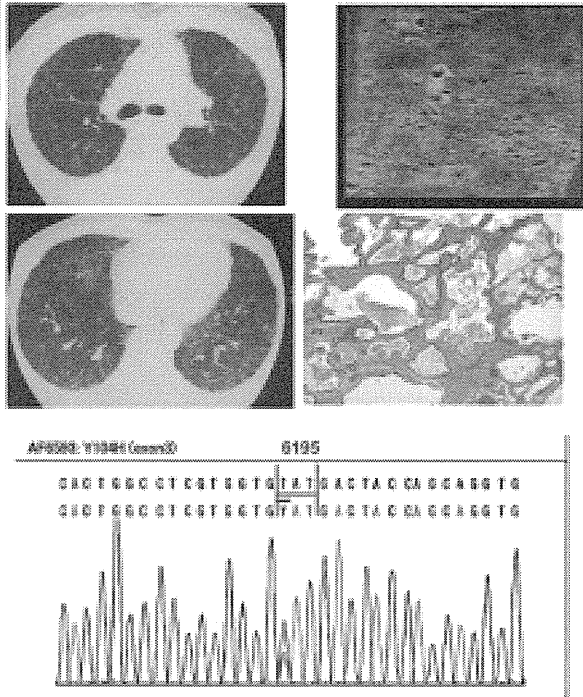
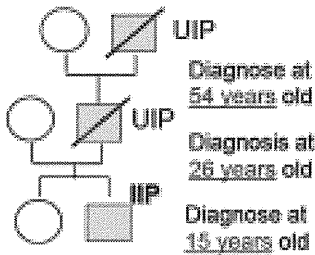


図1

が、第二世代の画像とは異なっていた。これは、時間的経過により変化してくるものか今後注意深い観察が必要と考えられた(図2)。また病理学的所見では、II型肺胞上皮細胞の過形成が認められた(図3)。SP-C遺伝子変異では、exon4、exon5変異は、致命的になる可能性は低く、世代を超える可能性が考えられた⁽⁴⁾。一方小児孤発性間質性肺疾患に多いexon2、exon3の変異は、受精後の遺伝子の突然変異により生じ、世代をまたがない可能性が示唆された。

臨床的特徴

臨床症状的には、特発性間質性肺炎と変わりはないが、画像所見、病理学的には、上肺野から下肺野にかけて病変は認められ、特発性間質性肺炎とは異なる分布をしめした。これは、SP-C、ABC-A3遺伝子がいずれも肺胞II型上皮細胞に存在し、肺サーファクタント生成分泌に関わるため、肺胞II型上皮細胞の存在する領

域に病変が生じているため特徴的な病変分布を示したと考えられた。診断においては、成人或いは、若年成人では、胸部CT等において間質性肺炎であることが比較的容易であるが、新生児においては、画像的な特徴的所見がなく、病理学的所見がなければ他疾患との鑑別が極めて困難であった。血液マーカー検索としてKL-6、SP-Dの測定は、鑑別診断として間質性肺疾患を疑うためには従来通り有力な手段であった。特に新生児発症の間質性肺疾患では、特に高くなるため、他疾患との鑑別に有用であると考えられる(図4)。新生児の場合、孤発発症が多く遺伝子検査が必須であった。従って、診断の流れについては図5のようになると考えられる。

遺伝子検査については、現在、研究レベルでの作業となっており、今後、検査費用や検査精度の観点から他の稀少疾患を含めたnational centerのような施設を設置することも念頭に置くべきと考える。

15-year old boy

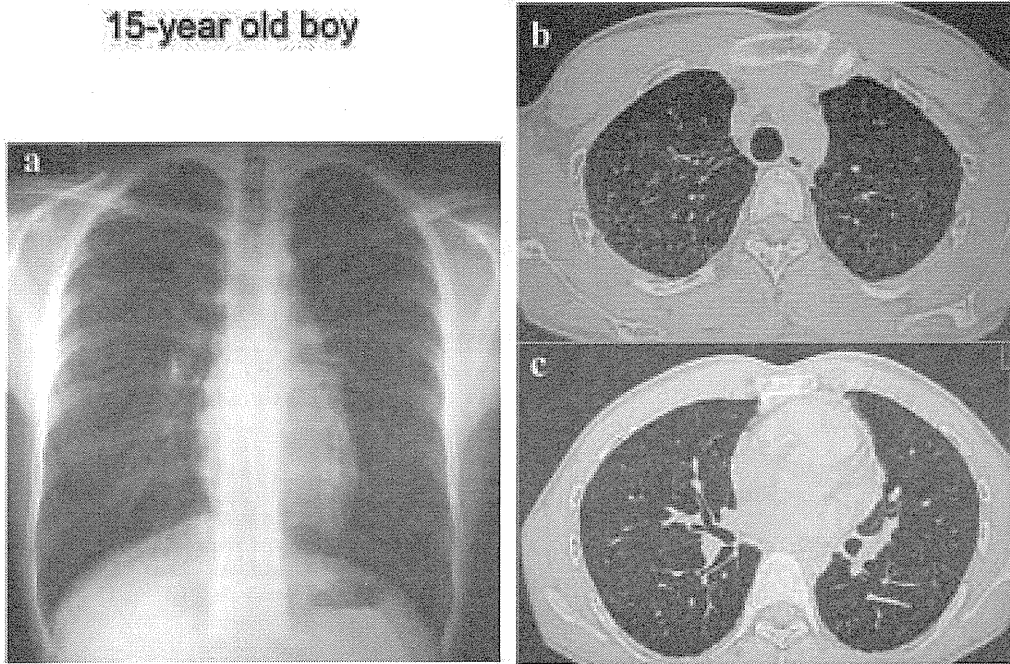
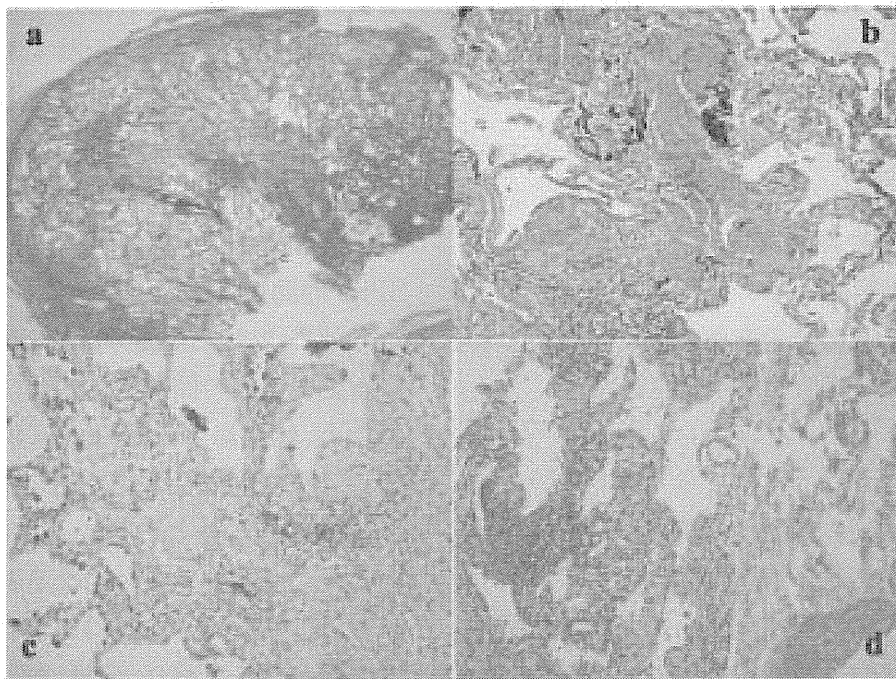


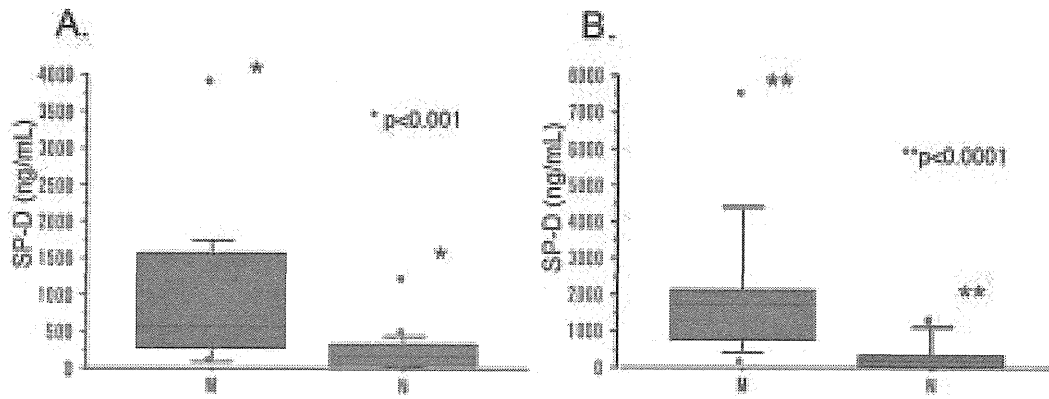
図2



II型上皮細胞の過形成

図3

Serum SP-D and SFTPC mutation in Infant-onset IP



M: Infant-onset IP with Mutation of SFTPC. N: Infant-onset IP without Mutation of SFTPC

图4

HILD診断流れ

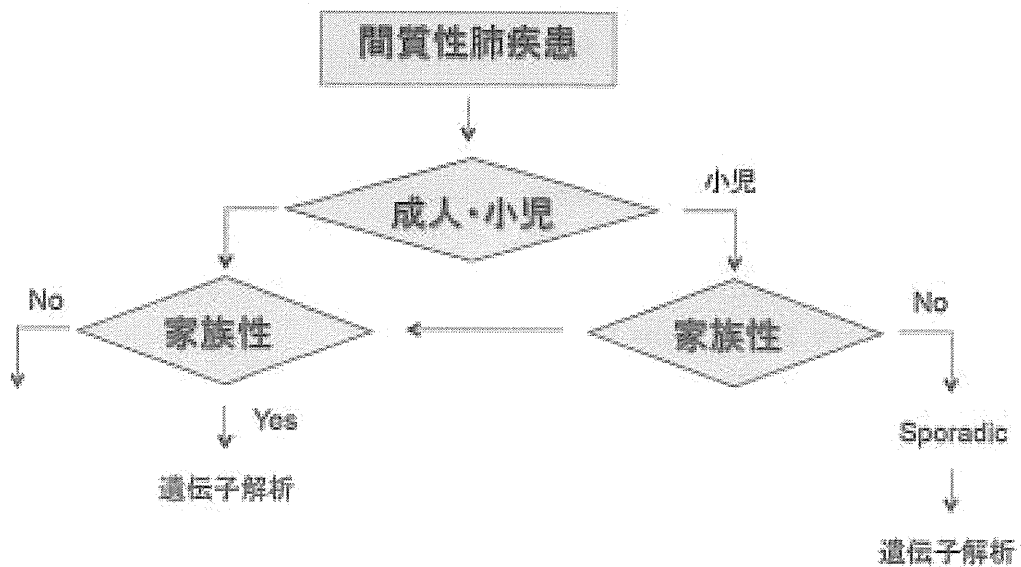


图5

以上の結果から遺伝性間質性肺疾患（HILD）の疾患定義として「生物学的家系内に2症例以上の間質性肺炎の出現或いは、生後1年未満に発症した間質性肺疾患、遺伝子異常の特定可能な間質性肺疾患」という案を提案したい。

結論

HILDは、特発性間質性肺炎とは、臨床的な表現型が異なり、またSP-C遺伝子やABC-A3遺伝子などの変異が原因となっているものについては、発症機序、治療法の開発への研究が進められる可能性が出てきた。今後、本邦に於ける詳細な疫学、臨床情報の収集が必要になると考えられる。

参考文献

1. Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett J. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 344:573-579, 2001
2. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 350:1296-303, 2004
3. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Nogee LM, Wood RE, Zimmerman SL, Smolarek T, Dishop MK, Wert SE, Whitsett JA, Grabowski G, Carey BC, Stevens C, van der Loo JC, Trapnell BC Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med*. 205:2703-10, 2008
4. Setoguchi Y. et al. Clinical Characteristics Of Interstitial Pneumonia With Mutation Of The Surfactant Protein C Gene. *Am J Crit Care Med* 185:A5176, 2012
5. N Kuse¹, S Abe , Y Setoguchi, Familial interstitial pneumonia in an adolescent with surfactant protein C gene (Y104H) mutation. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 30:43-51, 2013
6. K Moriya, Y Setoguchi Pediatric Interstitial lung disease in an infant with novel compound heterozygous ABCA3 gene mutations *Eur J Ped* 172:953-957, 2013

洗浄肺を上にした側臥位で全肺洗浄法を行った自己免疫性肺胞症の2例 — 全肺洗浄方法指針試案の作成 —

東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科
一和多俊男

はじめに

全身麻酔下全肺洗浄 (whole lung lavage : WLL) は、肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis : PAP)に対する標準的治療法であり、1967年にRamirez¹⁾が massive pulmonary lavage method を報告し、1970年代、Rogersら^{2,3)}は低酸素血症を防止するため改良したWLL方法を報告した。

我々が2011年に行った第一次全肺洗浄(WLL)に関するアンケート調査(31施設が回答)では、WLLの体位は、Ramirez¹⁾やRogersら^{2,3)}の報告に基づいて18施設洗浄肺を下にした側臥位、11施設が仰臥位、1施設が洗浄肺を上にした側臥位、1施設がWLL中に随時体位を交換していた。

しかし、この10年間の欧米の論文^{4,5)}ではWLL中の低酸素血症を軽減する目的で、洗浄肺を上にした側臥位でWLLが行われている。

今回、自己免疫性肺胞症(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : aPAP)2例に対して、欧米の報告^{4,5)}と同様に洗浄肺を上にした側臥位でWLLを計4回施行し、その安全性と洗浄効果について検討した。

対象と方法

対象は、東京八王子医療センター呼吸器内科において、WLLを施行したaPAP2症例とした。WLLは洗浄肺を上にした側臥位で、Ramirez¹⁾が報告した massive pulmonary lavage method に準じた方法で施行した。

表1 入院時検査所見

Blood Examination		BGA (room air)	
WBC (/mm ³)	4720	PH	7.459
Hb (g/dl)	15.0	PaCO ₂ (Torr)	36.7
Plt (/mm ³)	73.1	PaO ₂ (Torr)	51.2
AST (U/L)	59		
LDH (U/L)	344	SpO ₂ (%)	87.3
Fbg	100	FEV ₁ (%)	38.04
HbA _{1c} (HGF) (%)	6.6	VC (L)	79.9
Cr (mg/dl)	7.1	Hematocrit	
K ⁺ (mg/dl)	10.96	EF (%)	74
SP-C (ng/ml)	283	LDVd (mm)	41
Anti-GM-CFS Ab (ng/ml)	6.65	MR	mid

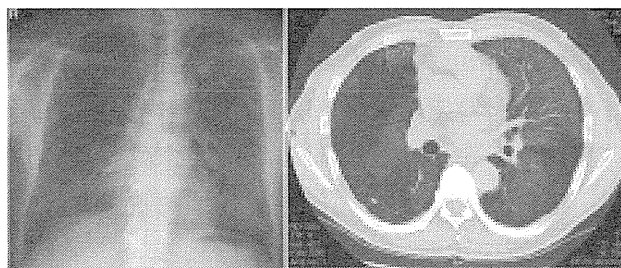


図1 入院時胸部レントゲンとCT

症例1 (66歳、男性)

主訴：労作時の息切れ

合併症：糖尿病

現病歴：2011年7月の健診で間質性陰影を指摘され、2012年5月、陰影が増悪したため某医療機関を受診し経過観察されていた。2013年6月、陰影がさらに増悪したため他医療機関へ紹介され、TBLBとVATSが施行され、抗GM-CFS抗体が陽性でaPAPと診断された。7月22日、WLL施行目的にて東京八王子医療センター呼吸器内科に紹介となる(表1)(図1)。

症例 2 (81 歳、女性)

主 訴：労作時の息切れ

合併症：糖尿病、高血圧症、僧帽弁閉鎖不全

現病歴：2013 年 4 月頃から労作時の息切れが出現し、徐々に増悪した。7 月 11 日、某医療機関を受診し、間質性肺炎との診断にて入院となり、7 月 18 日、TBLB を施行し、抗 GM-CFS 抗体が陽性で aPAP と診断され、8 月 23 日、WLL 施行目的にて東京八王子医療センター呼吸器内科に紹介となる (表 2) (図 2)。

表 2 入院時検査所見

Blood chemistry		ECG (room air)	
WBC (/ μ l)	6940	PR	7.431
Hb (g/dl)	10.6	PaCO ₂ (Torr)	38.9
Plt (/ μ l)	28.4	PaO ₂ (Torr)	51.3
AST (U/L)	31	ECG	
ALT (U/L)	508	HR (%)	83.4
FBG	53	PRV (%)	75.0
HbA1c (HbA1c) (%)	7.8	QRS (%)	84.7
CEA (ng/ml)	31.3	ECG (1/2)	
IL-6 (pg/ml)	9503	PR (%)	64.2
SP-B (ng/ml)	359.7	ECG (mm)	51.7
Anti-GM-CFS Ab (pg/ml)	113.26	HR	30*

結果

1) WLL 手順

aPAP2 症例に対しては、欧米の報告^{3, 4)}を参考にして、下記の 4 点を変更し WLL を施行した。

- a) 左肺から洗浄
- b) 洗浄肺を上にした側臥位
- c) degassing の施行
- d) 洗浄液の注入量を 1L に固定

症例 1 は左肺を 15 回、1 週間後に右肺を 20 回、症例 2 は左肺を 10 回、1 週間後に右肺を 10 回、次の手順で WLL を施行した。

- ① 左側用ダブルルーメンチューブを挿管する。
- ② 両側肺を 100% O₂ で換気する。
- ③ 動脈血液ガスと循環動態のモニタリングのため橈骨動脈にカテーテルを留置する。
- ④ 洗浄側肺を上にした側臥位にする。
- ⑤ 気管支鏡で気管チューブの位置を確認する。
- ⑥ カフを膨らませて洗浄側の気管チューブを 40~50cmH₂O で加圧し、換気肺側の気管チューブからのエアリークがないこと確認する。
- ⑦ 両側肺を 100%O₂ で 15 分間換気する。
- ⑧ 洗浄側気管チューブを 10 分間クランプする。(degassing)
- ⑨ 30cm の高さから 37°C に加温した生食 1L を 200~300ml/min の速度で注入する。
- ⑩ 2 分間バイブレーターでバイブレーション

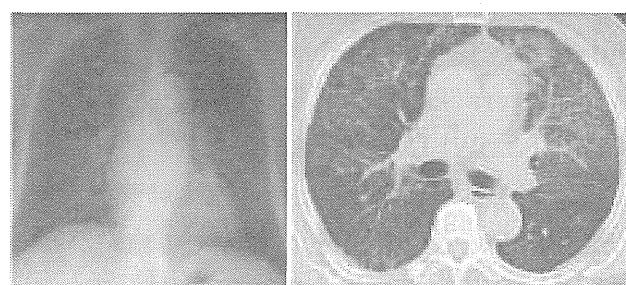


図 2 入院時胸部レントゲンと CT

⑪ 洗浄液の排液と注入

洗浄液の注入量と排液量を記録して、肺内に残存する生理食塩水量を把握しておく。2 回目以降は 1L から肺内に残存した生理食塩水量を引いた量を注入するが、生理食塩水を 1 側肺に満たすと 350ml/hr の速度で吸収されるため⁷⁾、注入する生理食塩水を適時増量する。洗浄は、排液が清明になるまで繰り返す。

⑫ 洗浄後の処置

洗浄液を十分に吸引後、両側肺を 100%O₂ 換気してからシングルルーメンチューブに交換する。

2) WLL 中の PaO₂ の変動 (表 3)

症例 1、2 の WLL 中の PaO₂ の変動を表 3 に示す。

なお、症例 1、2 とも、洗浄前の右肺を下にした右側臥位で両側肺を 100%O₂ 換気した方が、洗浄後に左肺を下にした左側臥位で両側肺を

表3 WLL 方法と PaO₂ の変動

	Case 1 L	Case 1 R	Case 2 L	Case 2 R
1 常用ダブルルーマンチューブ				
2 洗浄肺を上にした側臥位				
3 84%で位置を確認				
4 両側肺を100%O ₂ で換気(側臥位)	472	504	245	353
5 洗浄肺側チューブクランプ7分間	71.2	59.8	71.2	NE
6 37℃生食1L注入				
7 2分間ハイプレーション				
8 可能な限り経過				
9 生食注入(1L)後内蔵生食				
9日目終了時	84.2	62.9	69.9	50.9
10日目終了時	91.5	61.1	71.3	61.8
11日目終了時	120	71.6		
12日目終了時		104		
13 両側肺を100%O ₂ で換気(側臥位)	278	264	270	285

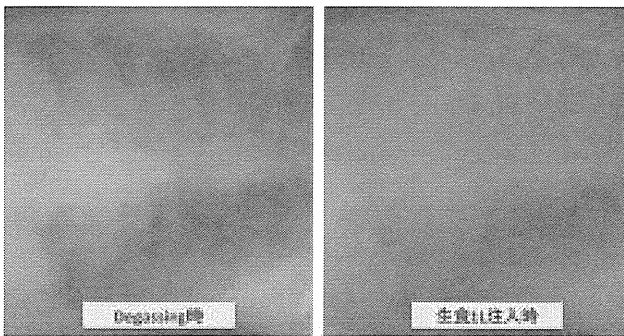


図3 degassing と生食 1L 注入時の胸部レントゲン(症例 1 左側臥位で右肺洗浄時)

100%O₂換気した時よりも、PaO₂は高値であった。

3) 気管チューブの位置の変動 (図3)

症例 1 で右肺洗浄時(左側臥位)に degassing 時と洗浄液 1L 注入時に胸部レントゲンを撮影して気管の位置を確認したが、気管はほぼ正中に位置していた。

4)WLL の効果

症例 1、2 とも WLL 後、自覚症状と画像所見は著しく改善し、両者とも低酸素血症が改善して在宅酸素療法を中止した。

考察

洗浄肺を上にした側臥位での WLL は、洗浄液の換気肺へのリークのリスクが高くなると考えて、Ramirez¹⁾ や Rogers ら^{2,3)} の報告に従

表 4 WLL 方法の比較

	Schmitt ³⁾	Beccaria ⁴⁾	Michaud ⁵⁾
WLL 順序	1.挿入の通り 2.広範囲両側 3.両側の換気	1.A-JO ₂ 上昇 2.AO ₂ 低下	1.PaO ₂ 上昇 2.A-JO ₂ >40Torr 3.Stant Rate>10→12%
最初の洗浄肺	病態が高度な肺	左肺	未記載
換気チューブ	左ブロンコキヤス	右ブロンコキヤス	ブロンコキヤス
体位(側臥位)	洗浄肺を下	洗浄肺を上	洗浄肺を上
degassing	-	+	+
生食液	37℃生食	37℃生食	37℃生食
注入量	洗浄肺100ml	1L	1L
注入方法	30cmの高さから	未記載	未記載
洗浄回数	両側になるまで	両側になるまで	両側になるまで
ハイプレーション	WLL中(5分)	WLL中	注入時(4~5分)
両側肺WLL回隔	1週間	両日1時間毎	1~2日毎
ECMO適用	PaO ₂ <100torr (100%O ₂)	未記載	時ど不安

って洗浄肺を下にした側臥位で WLL を施行してきた⁶⁾。しかし、Beccaria ら⁴⁾ や Michaud ら⁵⁾ は換気肺を下にして血流を増加させることによって、WLL 中の低酸素血症の軽減を図っている (表 4)。

従来の洗浄肺を下にした側臥位においても、換気肺に洗浄液がリークするリスクがあるため、次の様な対応をしてきた⁶⁾。

- 1)気管支鏡で挿管チューブの位置を確認する。
- 2)カフを膨らませて洗浄側の挿管チューブを加圧して、換気肺側の挿管チューブからのエアリークがないことを確認する。
- 3)過剰注入が防止するために 30cm の高さから生食を注入する。
- 4)洗浄液の注入量と排液量を記録して、肺内に残存する生理食塩水量を把握する。

洗浄肺を上にした側臥位でも、上記と同様な対応をしたが、換気肺への洗浄液のリークを認めなかった。また、洗浄肺を下にした側臥位での WLL では、洗浄液の注入量を洗浄肺の機能的残気量(両側の機能的残気量の右肺は 55%、左肺は 45%) + 1 回換気量としてきたが、多くの症例の注入量は 1L を超えていた。注入量が多いほど換気肺への洗浄液のリークのリスクが高くなると考えられるため、Michaud ら⁵⁾ の報

告に準じて注入量を 1L とした。

今回は最初に左肺を洗浄したが、以前に左肺を下にした側臥位で WLL を行った症例と PaO₂ を比較検討した。患者背景が異なるため単純に比較することは出来ないが、WLL 前の大気下の PaO₂ は、右側臥位で左肺洗浄を施行した今回の 2 症例 (51.2、51.3 Torr) は、左側臥位で左肺を洗浄した以前の症例 (67.7 Torr) より低値であったが、WLL 中の最低 PaO₂ は、今回の 2 症例の方が高値であった。(73.3、59.8 vs 57.0 Torr) 両側肺 100%O₂ 換気時の PaO₂ は、右側臥位とした今回の 2 症例 (404、383 Torr) は、左側臥位とした以前の症例 (351.7 Torr) より高値であった (表 5)。

側臥位では重力の影響で下方の肺の血流が増加するが、右肺は左肺より肺気量が大きいため、右側臥位での PaO₂ が左側臥位より高値であったことが示唆された。病変に著しい左右差がない場合には、Beccaria ら⁴⁾ の報告のように、洗浄肺を上にした WLL を施行する時は、最初に左肺を洗浄した方が低酸素血症は軽減されると思われる。

洗浄肺を上にした側臥位での WLL は低酸素血症が軽減するが、degassing 時に気管チューブの位置がずれること懸念した。しかし、図 3 が示すように気管はほぼ正中に位置していた。洗浄肺を上にして degassing しても、重力により洗浄肺が下方に移動するために、気管はほぼ正中に位置することが示唆された。洗浄肺を下にした側臥位で degassing すると、容積の減少とともに重力の影響で洗浄肺は下方に移動するため、気管は著しく偏位すると思われる。

結論

洗浄肺を上にした側臥位での WLL は、WLL 中の低酸素血症が軽減し、換気肺への洗浄液のリークもなく安全に施行でき、十分な洗浄効果が得られた。

表5 初回に左肺を下にした側臥位で WLL を行った症例との PaO₂ の比較

症例	右側臥位		左側臥位
	66歳、男性	83歳、女性	49歳、男性
合併症(高脂血症以外)	DM	DM・MMI 服用	高脂血症
PL-C[1/(ml)]	10000	9505	24200
ICM[U/L]	344	500	643
WBC	87.3	88.8	101.5
%O ₂	70.8	88.7	51.9
PaO ₂			
PaO ₂ (RA)(Torr)	51.2	51.3	67.7
PaO ₂ (100%O ₂)(Torr)	404	383	351.7
PaO ₂ mini during WLL	73.3	59.8	57.0

参考文献

1. Ramirez RJ. Pulmonary Alveolar Proteinosis, Treatment by massive bronchopulmonary lavage. Arch Intern Med 1967; 119: 147-156.
2. Rogers RM, Tatum KR. A "New" Approach to old problems. Med Clin North Amer 1970; 53: 755-771.
3. Rogers RM, Szindon JP, Shelburne J, et al. Hemodynamics response of the pulmonary circulation to bronchopulmonary lavage in man. New Engl J Med 1972; 286: 1230-1233.
4. Beccaria M, Luisett 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. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-Lung Lavage for Pulmonary Alveolar Proteinosis. CHEST 2009;136: 1678-1681.
6. 一和多俊男、時田心吾、相馬亮介、他. 肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄の経験と洗浄手順を選択するためのアルゴリズムについて 日本呼吸会誌 2009; 47: 185-195.

7. Blenkarn GD, Lanning CF, Kylstra J,
Anesthetic Management of Volume
Controlled Unilateral Lung Lavage.
Canada Anaesth Soc J 1975; 22: 154-1

Runx1 欠損マウスにおける抗 GM-CSF 抗体陰性 肺胞蛋白症類似病変に関する研究

- 1) 東北薬科大学病院呼吸器センター
- 2) 東北大学加齢医学研究所
- 3) 金沢医大

海老名雅仁¹, Wong FW², 中村晃^{2,3}, 佐竹正延²

はじめに

肺胞蛋白症のほとんどの患者の血清中に抗 GM-CSF 自己抗体が陽性である「自己免疫性 PAP」であることが知られているが、抗 GM-CSF 自己抗体が陰性である肺胞蛋白症患者の存在も知られている。「続発性 PAP」は現在のところ MDS を中心とする血液疾患をさすが、粉塵暴露や肺炎などの感染にともなう肺胞蛋白症は「未分類 PAP」に分類され、その発症病態の理解が遅れている。こうした中、T リンパ球を制御することが知られている Runx1 を欠損するマウスは肺に強い炎症をきたし、最終的には肺胞蛋白症類似病変を見出すことを見出した。このマウスの血清中には抗 GM-CSF 抗体がないことから、临床上「未分類 PAP」とよく類似する病態であることから、その肺病変を解析することによって「未分類 PAP」の病態発生機序の理解を可能にするものと期待される。

対象と方法

CD4+T 細胞に Runx1 を欠損するマウス (Runx12/2Bcl2tg mice) の肺病変をその成長から死に至るまでの時期を観察し、発症病態を探る。

結果

Runx12/2Bcl2tg マウスは非常に強い炎症を肺に集中的に引き起こす。生後 16 週までは正常マウスと同様の成長をみるが、その後気道周囲に炎症細胞が集簇するのを観察した (図 1)。生

後 20 週以降は体重減少が著しくなり 32 週までにその 80%が、さらに 48 週までにはすべて死亡するに至る。その肺の重量は著しく拡大しているものが示された (図 2)。

炎症性サイトカインのうち IL-17, IL-21 などが著しく増加していた。

36 週にいたった肺内にはエオジンによく染まる顆粒状の物質を含む成分が肺胞内に充満し、サーファクタント蛋白 A (SP-A) が陽性であった。lipoid pneumonia を鑑別するために SudanIII 染色を行ったがごく一部の病変の局所的な陽性所見をみるにとどまっていた (図 3)。

血清中の抗 GM-CSF 抗体は陰性であった。

考察

本研究においては CD4+T 細胞に Runx1 を欠損するマウス (Runx12/2Bcl2tg mice) に発生する強い肺限局性の炎症が肺胞蛋白症類似病変をきたしたことに、初めての「未分類 PAP」の動物モデルである。しかし肺における著しい炎症が確認されたが、なぜ肺だけにこのような強い炎症が限局的に引き起こされたのかについては確定するにはいたっていない。特に初期の段階では気道周囲の炎症が起きていることから、単に肺毛細血管の脆弱性だけからは説明しえないように考えられる。

また、Runx12/2Bcl2tg mice における肺胞マクロファージの機能異常などの検討や GM-CSF 受容体も今後の検討課題となった。

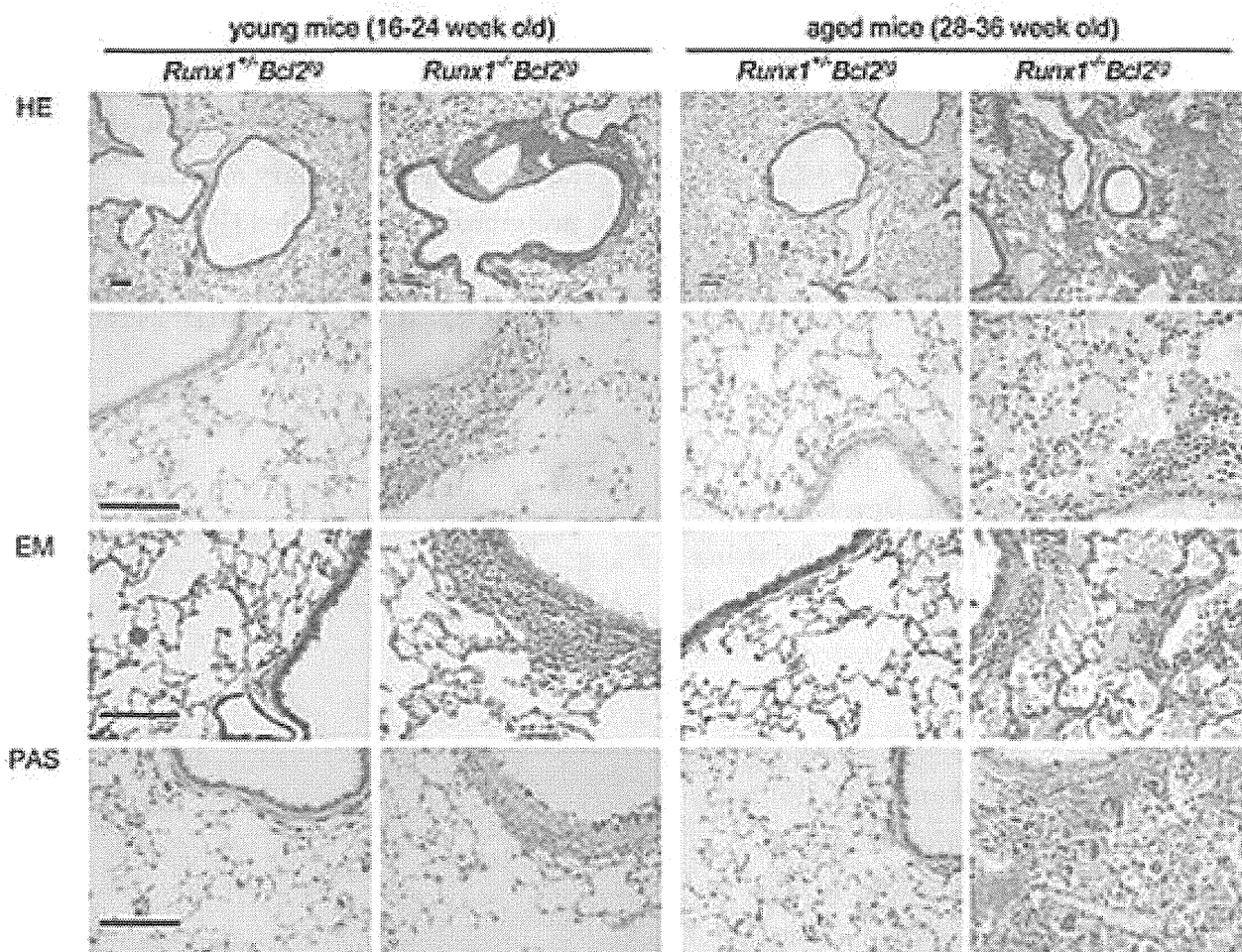


图1

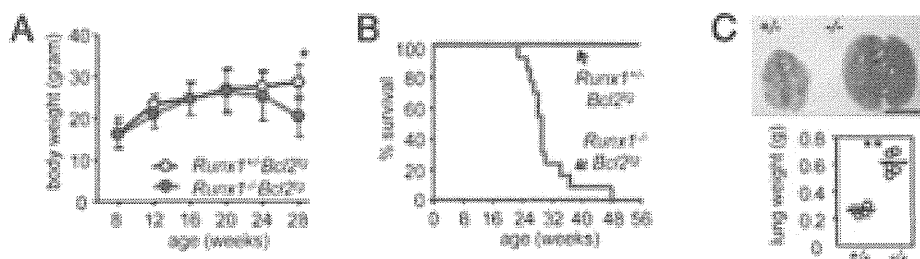


图2

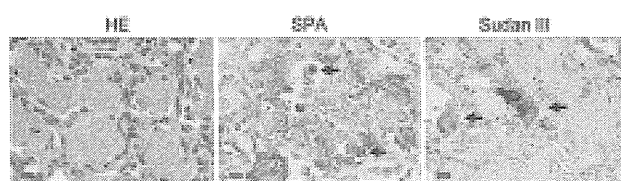


图3

結論

CD4+T 細胞に Runx1 を欠損するマウス (Runx12/2Bcl2tg mice) に発生する強い肺限局性の炎症が肺胞蛋白症類似病変をきたしたことに、初めての「未分類 PAP」の動物モデルであることを確認した。その詳細な病態の解明により、臨床病態の解明がすすむことが期待される。

論文発表

1. Hisata S, Moriyama H, Tazawa R, Ohkhi S, Ichinose M, Ebina M. Development of pulmonary alveolar proteinosis following exposure to dust after the Great East Japan Earthquake. *Respir Investig*. 2013 212-6.
2. Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Tazawa R, Kurokawa M, Habu S, Fukumoto M, Nakata K, Takai, Satake M. Runx1-deficiency in CD4+ T Cells Causes Fatal Autoimmune Inflammatory Lung Disease due to Spontaneous Hyperactivation of Cells. *J. Immunol*. 188: 5408-20, 2012.
3. Nakamura A, Shibuya R, Itoh-Nakadai A, Muto A, Shima H, Aoki J, Ebina M, Nukiwa T, Igarashi K. Transcription repression of BACH2 is required for pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage function. *J. Exp. Med*. 2013 210(11):2191-204.
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, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *Chest*. 2013 Oct 24. doi: 10.1378/chest.13-0603. PMID: 24158247

遺伝性間質性肺疾患の診断に関する研究

北海道大学病院周産母子センター

長 和俊、秋元琢真、早坂 格

はじめに

小児の間質性肺疾患は、さまざまな難治性疾患を含む稀な疾患群であり、胸部 X 線写真あるいは CT 画像上のびまん性間質性陰影と呼吸障害を呈する。間質性肺疾患のうち、遺伝子変異などの遺伝性の原因によるものを遺伝性間質性肺疾患 (hereditary interstitial lung disease, HILD) と呼ぶ。多くは新生児・乳児期に発症するが、一部に遺伝性の原因でありながら成人になって発症するものがある。HILD の主体は先天性肺胞蛋白症 (congenital pulmonary alveolar proteinosis, CPAP) と遺伝子変異による間質性肺炎であり、その原因疾患は II 型肺胞上皮細胞の異常と、肺胞マクロファージの異常に大別できる。現在までに II 型肺胞上皮細胞側の異常による疾患として、サーファクタント蛋白 (surfactant protein, SP) -B 欠損症¹、SP-C 異常症²、ATP-binding cassette transporter A3 (ABCA3) 異常症³が報告されている。また、肺胞マクロファージ側の異常による疾患として、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 受容体異常症^{4,5}、低ガンマグロブリン血症を合併する肺胞マクロファージ機能異常症⁶が報告されている。また、肺胞・肺毛細血管の発生異常である alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins (ACD/MPV)⁷、甲状腺機能低下と肺胞蛋白症類似の呼吸障害を呈する thyroid transcription factor -1 (TTF-1) 異常症⁸も HILD に含まれる。HILD 全体の頻度は不明であるが極めて稀と考えられている。日本における CPAP の発生頻度は、後方視的検討から出生

10 万あたり 0.07~0.09 人と推定されている。

現在のところ遺伝性間質性肺疾患の正確な定義はない。診断は間質性肺疾患であることの診断と、原因となり得る遺伝子変異の同定による。発生頻度が低いこと、原因が多岐にわたること、新生児期に発症すると急速に重篤な呼吸不全に陥ることが多く診断を目的とした HR-CT、気管支肺胞洗浄 (BAL)、肺生検などの検査を行うことが困難であること、診断補助となる遺伝子検査を行える施設が少ないことなどから、診断が困難である。

本研究の目的は、日本における HILD の頻度の推定、遺伝子検査等による診断の支援、および症例の蓄積により診断の手順を確立することである。

対象と方法

電子メールを用いて国内の小児科診療施設、周産母子センター等新生児診療施設に対して遺伝性間質性肺疾患の診断支援の周知を行った。また、日本未熟児新生児学会の新生児稀有疾患 (病態) 前方視的サーベイランス事業を通して症例の集積を開始すると同時に、同学会のホームページ、学会誌にて診断支援の周知を行った。対象は、1 歳未満で発症した治療抵抗性の呼吸不全の症例、または 16 歳未満の小児で肺胞蛋白症、間質性肺炎などの間質性肺疾患が疑われたあるいは診断された症例のうち、本研究の診断支援システムに紹介された症例とした。既知の原因により説明可能な呼吸不全を除外した。症例の紹介があった場合に、当センターにおいて、診断に有用な検査、検査結果の解釈、鑑別診断などについての相談を受け、遺伝性間質性肺疾

患の可能性があり家族の同意が得られた場合に以下の検査を提供した。1) 同意が得られた症例全例に *SFTPC* 遺伝子、*ABCA3* 遺伝子のシーケンスを行った。2) SP-B 欠損症の可能性のある症例に BAL 液または気道吸引液を用いた SP-B 蛋白の検出と *SFTPB* 遺伝子のシーケンスを行った。3) 肺胞マクロファージの異常の可能性のある症例に末梢血単球を用いた GM-CSF 受容体機能を反映する STAT-5 のリン酸化測定を行った。4) 治療抵抗性の重度の肺高血圧が遷延する症例に *FOXF1* 遺伝子のシーケンスを行った。

結果

2012 年 11 月から 2013 年 11 月までの 1 年間に、26 例に研究への参加を依頼し全例で家族の同意が得られた。26 例の最終的な臨床診断は、間質性肺炎 3 例、肺胞蛋白症 1 例、歌舞伎症候群 1 例、重症複合免疫不全症 1 例であり、20 例は原因が特定されなかった。

SFTPC 遺伝子、*ABCA3* 遺伝子の遺伝子検査を 26 例全例で施行した。*SFTPC* 遺伝子について、2 例で 3 つの新規変異 (p.Ser72Asn/p.Gly100Ala, p.Lys63Glu) を検出し、2 例を SP-C 異常症と診断した。*ABCA3* 遺伝子では、3 例で新規変異のヘテロ接合を認めた。臨床経過から 2 例は *ABCA3* 異常症が否定的であり (p.Pro73Leu/ p.Gly1205Arg, p.Thr761Met/p.Ala1362Val)、1 例を *ABCA3* 異常症と診断した (p.Arg1583Trp/ p.Val1495Cysfs21X)。*SFTPB* の遺伝子解析を 21 例に、SP-B 蛋白の解析を 17 例に行い、解析を行った全例において異常は認められず、SP-B 欠損症が否定された。GM-CSF 刺激による STAT-5 リン酸化の解析の対象症例はなかった。*FOXF1* の遺伝子解析を治療抵抗性の肺高血圧症の 5 例に行い、ACD/MPV の 1 例に遺伝子変異 p.Leu300ArgfsX79) を認めた。

考察

臨床的に間質性肺疾患と診断された 5 例 (間質性肺炎 3 例、肺胞蛋白症 1 例、ACD/MPV1 例) のうち 4 例 (80%) において原因となる遺伝子変異を特定し HILD と診断した。HILD の原因となる 5 つの新規遺伝子変異 (*SFTPC* p.Lys63Glu, p.Ser72Asn, p.Gly100Ala, *ABCA3* p.Arg1583Trp, p.Val1495Cysfs21X) を同定した。

前年度の研究も含めた間質性肺疾患 9 例のうち SP-C 異常症が 4 例、*ABCA3* 異常症が 1 例、ACD/MPV が 2 例であった。日本において SP-C 異常症と ACD/MPV は HILD の主要な原因であり、*ABCA3* 異常症は欧米諸国に比して少ないことがわかった。新生児期発症の間質性肺疾患 5 例のうち、SP-C 異常症は 3 例であった。欧米諸国における SP-C 異常症は新生児期以降の発症がほとんどであるが、日本における新生児期発症の間質性肺疾患に対しては SP-C 異常症を第一に考えるべきである。SP-B 異常症は日本において過去にも報告はなく、日本人には極めて稀であることが確認された。

結論

HILD の診断システムを構築した。前年度も含め HILD 6 例を診断し、6 つの新規遺伝子変異 (*SFTPC* p.Lys63Glu, p.Ser72Asn, p.Gly100Ala, p.Gln145fs, *ABCA3* p.Arg1583Trp, p.Val1495Cysfs21X) を同定した。日本において SP-C 異常症と ACD/MPV は HILD の主要な原因であり、SP-B 欠損症は極めて稀である。

謝辞

本研究の進行に際して様々なご指導を頂きました、平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業『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』研究代表者井上義一先生を始め