

研究班の諸先生に深謝致します。

#### 参考文献

1. Nogee, L.M., de Mello, D.E., Dehner, L.P., & Colten, H.R. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 328, 406-10 (1993).
2. Nogee, L.M., et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.* 344, 573-9 (2001).
3. Shulenin, S., et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N. Engl. J. Med.* 350, 1296-303 (2004).
4. Dirksen, U., et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J. Clin. Invest.* 100, 2211-7 (1997).
5. Suzuki, T., et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J. Exp. Med.* 205, 2703-10 (2008).
6. Cho, K., et al. Successful treatment of congenital pulmonary alveolar proteinosis with intravenous immunoglobulin G administration. *Respirology* 11, S74-7 (2006).
7. Bishop, N.B., Stankiewicz, P., Steinhorn, R.H. Alveolar capillary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 184, 172-9(2011).
8. Guillot, L., et al. NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in "Brain-Lung-Thyroid Syndrome". *Hum. Mutat.* 31, E1146-62 (2010).
9. Wert, S.E., Whitsett, J.A., & Nogee, L.M. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr. Dev. Pathol.* 12, 253-74 (2009)

# 顆粒球マクローファージコロニー刺激因子受容体 $\alpha$ 鎖変異による成人発症先天性肺胞蛋白症

- 1) 新潟大学
- 2) 帯広厚生病院
- 3) 杏林大学
- 4) 国立病院機構西新潟中央病院

田澤立之<sup>1</sup>、伊藤健一郎<sup>2</sup>、荻 喬博<sup>2</sup>、伊藤祐子<sup>1</sup>、石井晴之<sup>3</sup>、  
坂上拓郎<sup>1</sup>、橋本淳史<sup>1</sup>、田中崇裕<sup>1</sup>、遠山 潤<sup>4</sup>、中田 光<sup>1</sup>

## はじめに

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis: PAP) は、肺胞内にサーファクタント物質が蓄積して呼吸不全を呈する稀少疾患である。90% は抗顆粒球マクローファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 自己抗体により生じ、9% は血液疾患などに合併する続発性、1% 以下が先天性とされ、その中で GM-CSF 受容体の遺伝的変異によるものが知られている。GM-CSF 受容体は、 $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖によりなり、 $\alpha$  鎖変異による肺胞蛋白症は、2008 年に初めて報告され、文献的に小児例約 10 例が知られる<sup>1, 2)</sup>。また、 $\beta$  鎖変異による成人発症の肺胞蛋白症も知られている<sup>3)</sup>。今回、我々は成人発症例を経験した。同じ遺伝子背景をもつ同胞の画像所見と血漿 GM-CSF 濃度とあわせて報告する。

## 対象と方法

### 症例提示

患者は 50 歳代女性、5 人兄弟の末子で両親はいとこ婚である。44 歳時より乾性咳が出現、47 歳時に前医受診し CT 上両肺にびまん性の小粒状影およびすりガラス影を指摘された。気管支鏡検査では、経気管支肺生検で肺胞内に好酸性物質を認めるも、気管支肺胞洗浄液では白濁は見られなかった。このため、胸腔鏡下肺生検を行い、肺胞蛋白症と診断された (図 1)。

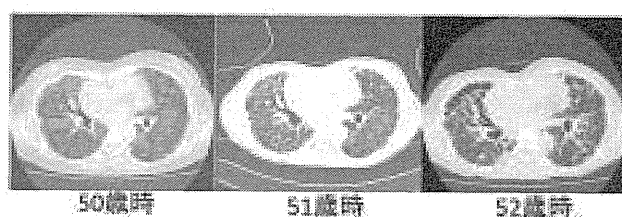


図 1. 発症者胸部 CT 所見

50 歳時 (2011 年) に北海道大学第 1 内科を通じて新潟大学医歯学総合病院に抗体検査の依頼があり、血清中と、気管支肺胞洗浄液中の抗 GM-CSF 抗体を検索するも陰性であった。続発性の除外のため、骨髄穿刺等の全身検索を行うも原因疾患は指摘できなかった。症状・陰影は増悪し、51 歳時に在宅酸素療法導入となる。受容体の異常を疑い、50 歳時に採取した検体の GM-CSF 濃度を測定したところ、血中 GM-CSF が 16.3 pg/ml、気管支肺胞洗浄液中 GM-CSF 度は 192.7 pg/mL と高値であった。また、51 歳時に採取した気管支肺胞洗浄液中の抗 GM-CSF 抗体も陰性であった (図 2)。

### 倫理面の配慮

患者の個人情報の保護に注意を払いながら検討を進めている。本研究は、新潟大学医学部遺伝子倫理委員会、帯広厚生病院倫理委員会の承

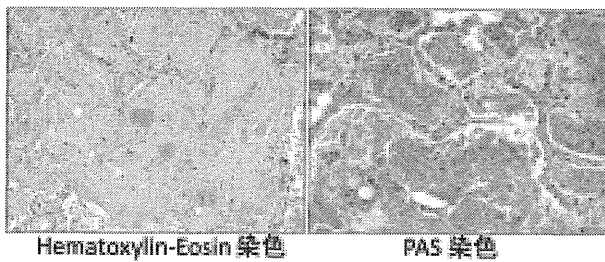


図2. VATS下肺生検所見

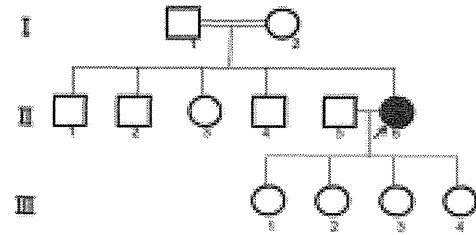


図3. 家系図

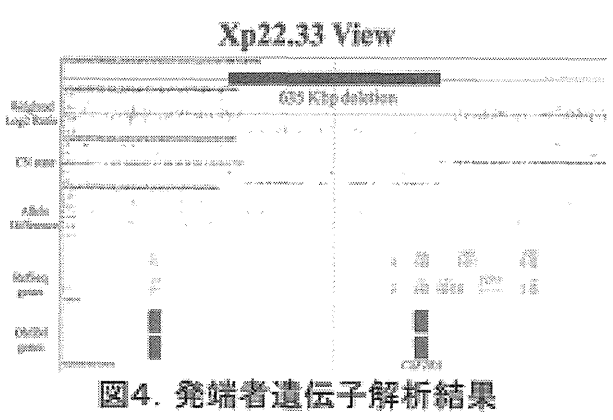


図4. 発端者遺伝子解析結果

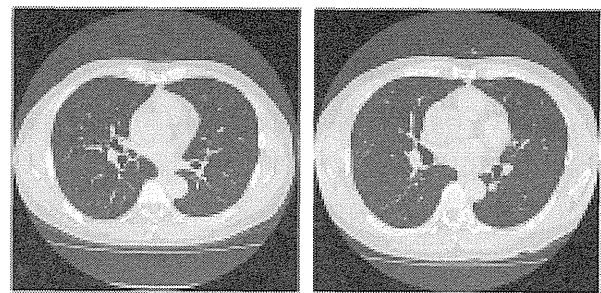


図5. 同胞の胸部CT所見

認をえて行った。検体採取にあたって、臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを実施した(図3)。

### 結果

細胞学的所見: 患者末梢血のに GM-CSF あるいは IL-2、IL-3 を追加しての白血球の刺激実験では、IL-2 の信号伝達は正常であるが、IL-3、GM-CSF とも信号が入らないことが明らかになった。また末梢血単核球の GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖 (CD116)、IL-3 受容体  $\alpha$  鎖 (CD123) の発現は、患者ではみられなかった(図4)。

遺伝学的検索: 染色体 G-band は正常女性核型であった。オリゴヌクレオチド SNP アレイを用いたゲノムコピー数の解析では、X 染色体短腕上の偽常染色体領域 (PAR1) 上の Xp22.33 に GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖 (CSF2RA) 遺伝子を含む約 600kb の領域のダブルコピーロスがみられ、

CSF2RA のホモ欠失による先天性 PAP と診断した。両親はそのヘテロ接合であった。次兄と長姉に発端者と同じ変異を認めたが、CT では、わずかなすりガラス影をみるのみと軽症であった(図5)。

### 考察

今回の家系員の遺伝子解析で、発端者と同じ Xp22.33 に GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖 (CSF2RA) 遺伝子を含む約 600kb の領域の欠損は長兄にはみられず、父母に同領域のシングルコピーロスが、次兄と長姉にはダブルコピーロスがあることがわかった。また、同部位のダブルコピーロスをみた発端者、次兄、長姉では、血中の GM-CSF 濃度の上昇をみている。しかしながら、胸部 CT による検索では、次兄および長姉では、ごくわずかのすりガラス影を見るのみであった。同じ領域のダブルコピーロスを示した発端者と次

兄・妹の間で発症様式に差があることは、他の遺伝や環境の要因も本症の発症に關与する可能性を示す。また発端者自身も成人発症と既報告より軽症であり、PAPの発症様式を修飾する要因のある可能性が考えられた(図6)。

## 結論

GM-CSF抗体陰性の肺胞蛋白症の52歳女性の血中GM-CSFが高値で、GM-CSF受容体の欠損が疑われた。患者末梢白血球を用いた刺激実験では、GM-CSFおよびIL3の信号伝達が抑制されていた。これより同じ偽常染色体領域にあるGM-CSF受容体 $\alpha$ 鎖(CSF2RA)およびIL3受容体 $\alpha$ 鎖(IL3RA)の欠損が予想された。オリゴヌクレオチドSNPアレイを使用してゲノムコピー数の解析で、X染色体短腕のPAR1上の約600kbにわたる領域(CSF2RA遺伝子およびIL3RA遺伝子の一部を含む)のダブルコピーロスがみられた。血中のGM-CSFの測定および末梢血のGM-CSFは成人においても本症の有力なスクリーニング手段となる。

## 謝辞

症例の解析に多大なご助言をいただいたシンシナティ小児病院医療センター肺生物学部門の鈴木拓児博士に深謝申し上げます。

## 参考文献

1. 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.* 2008;205:2703-10.
2. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, Carey BC, Wood RE, Luisetti M, Wert SE,

Family members	Proband II-6	Sister II-3	Brother II-2	Brother II-1	Father I-1	Mother I-2	related gene
age/gender	50sF	50sF	60sM	60sM	80sM	80sF	
Infiltration in CT	(+++)	(+/-)	(+/-)	(-)	n.a.	n.a.	
plsm GM-CSF [pg/mL]	16.3	11.3	7.2	0	2.5	1.3	
[Xp22.33]	[0]	[0]	[0]	[2]	[1]	[1]	CSF2RA, IL3RA

図6. 家系員の胸部CT, 血漿GM-CSFおよび遺伝子解析所見

Rubin BK, Kevill K, Chalk C, Whitsett JA, Stevens C, Nogee LM, Campo I, Trapnell BC. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1292-304.

3. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet.* 2011;48:205-9.

# 続発性肺胞蛋白症が骨髄異形成症候群の予後に与える影響に関する研究

- 1) 杏林大学医学部附属病院呼吸器内科
- 2) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
- 3) 近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科
- 4) 虎の門病院血液内科
- 5) 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科
- 6) 新潟大学医歯学総合病院呼吸器内科
- 7) 東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科

石井晴之<sup>1</sup>、田澤立之<sup>2</sup>、井上義一<sup>3</sup>、内田直之<sup>4</sup>、西田 彩<sup>4</sup>、皿谷 健<sup>1</sup>、  
富井啓介<sup>5</sup>、高田俊範<sup>6</sup>、一和多俊男<sup>7</sup>、後藤 元<sup>1</sup>、中田 光<sup>2</sup>

## はじめに

肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis: PAP)は、1958年に Rosen らにより初めて報告された稀なびまん性肺疾患で、肺胞を主体とした気腔内にサーファクタント(Surfactant: SF)の貯留をみとめる特徴的な疾患である<sup>1)</sup>。この肺胞蛋白症は患者血清および気管支肺胞洗浄液から GM-CSF に対する自己抗体の発見があり疾患概念や定義は整理され、現在は抗 GM-CSF 自己抗体の存在により病型分類されるようになった<sup>2)</sup>。続発性肺胞蛋白症(secondary PAP:sPAP)は抗 GM-CSF 自己抗体陰性で、かつ何らかの基礎疾患を有する PAP と定義されている。以前に我々は我が国の sPAP 40 例の臨床的特徴を調査し、基礎疾患の 88%が血液疾患であり、sPAP 診断後の生存期間中央値は 16 ヶ月で予後不良であることを報告した<sup>3)</sup>。その血液疾患のなかで骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome:MDS)が最も多く sPAP の重要な基礎疾患であった。

MDS は幹細胞の異常により様々な骨髄機能不全を呈するが、急性骨髄性白血病に転化し予後不良となる疾患である。そのため WHO 分類として骨髄や末梢血の所見により RA, RARS, RCMD, RCMD-RS, RAEB-1,2 などに分類され

る<sup>4)</sup>。そのため MDS 自体が予後不良な場合もあり、sPAP の合併が MDS の予後に影響を及ぼしているのかを評価することは重要であり、本研究の目的とした。

## 対象と方法

我が国において 1999 年から 2013 年までに 31 例の MDS に合併した sPAP 症例を対象に retrospective に評価した。sPAP は病理学的に PAP 所見をみとめ、血清抗 GM-CSF 自己抗体陰性かつ基礎疾患を有する症例と定義した。本研究は「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)」を遵守して実施され、杏林大学医学部倫理委員会(H23-085-01)にて承認されている。

MDS の重症度として WHO-classification-based prognostic scoring system (WPSS)<sup>5)</sup>を用いて評価した。これは WHO 病型分類、染色体異常、輸血依存性の有無により構成されたスコアシステムである。これにより重症度は very low, low, intermediate, high, very high の 5 グループに分類される。本研究においては very low/low を mild MDS、そして intermediate/ high,/very high を severe MDS に分け、この 2 群間での比較検討を行った。

## 結果

31例のMDS/sPAPにおいて、8例は気管支鏡検査で確定診断できず、外科的肺生検を要した。全31例においてsPAP診断までのMDS罹病期間は5~254ヶ月と様々な経過をみとめていた。MDSの重症度としてWPSS分類でのvery low/low/intermediate/high/very highの症例数はそれぞれ2/11/7/9/2例であり、mild MDS群13例、severe MDS群18例が対象となった。この2群間で年齢、男女比、臨床症状、血清マーカーなどに有意差はみとめなかった。

sPAP診断までのMDS罹病期間中央値はmild MDS群49ヶ月に対しsevere MDSでは6.5ヶ月と有意に短期間であった( $p=0.03$ )。その一方、sPAP診断後の生存期間中央値(95%CI)はmild MDS群15(0-44.837)ヶ月に対し、severe MDS群16(8.2-23.798)と差がなく、1年生存率でも64.6%、66.7%と共に予後不良な状況であった(図1)。

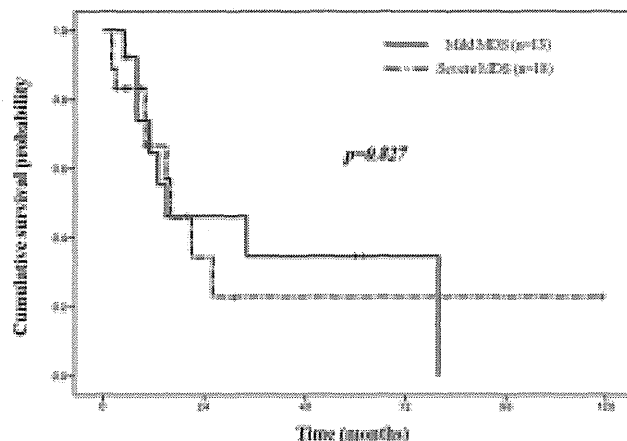
これはmild MDS群においてsPAP合併前に比して診断後に予後不良となった結果と考えられる。このmild MDS群における死亡7例の原因(重複あり)はAML転化(2例)、PAP増悪(4例)、そして致死性感染症(3例)であった。またsevere MDS群の死亡10例においてはAML転化(4例)、PAP増悪(6例)、そして致死性感染症(8例)とPAP増悪や感染症合併による呼吸不全が重大な問題となっていた。致死性感染症とは重症肺炎や敗血症であり、アスペルギルス感染・緑膿菌・非結核性抗酸菌症の合併が問題となっていた。

また予後に関連する危険因子を単変量解析にて評価したところ、sPAP診断時のステロイド治療の存在はハザード比3.2(95%CI: 1.09-9.31)と有意に高リスク因子となる可能性が示唆された。

## 考察

MDS/sPAPは稀少疾患であり、単一な症例報

＜図1＞ Cumulative survival after diagnosis of secondary PAP in Patients with MDS (n=31)



告が大半で集学的研究は本研究が初めての成果と思われる。実際に全国調査としてMDS/sPAPとして確定診断されるのは年間2~3例程度である。今回の31例におけるMDS病型はRA/RARS: 20例、RCMD: 6例、そしてRAEB-1,2: 6例であった。この病型別によるMDS自体の予後はRA/RARSでは5年生存率74%とされており<sup>9)</sup>、本研究でのRA/RARS症例ではMDS診断後5年生存率69%と低値であった。現在はこの病型ではなく、染色体異常や輸血依存性を加味したWPSS分類を予後の指標に用いているが、どちらにしてもsPAP合併にて予後悪化させている結果であった。

このMDS/sPAPの問題点は治療である。基礎疾患の治療としてMDSのコントロールを優先することでsPAPの改善をみとめる症例もある。実際に本邦でも7例<sup>7)8)9)10)</sup>がMDS/sPAPに移植治療をおこなっており、4例ではsPAPの改善はみとめられている。しかし移植後3ヶ月以内に3例が死亡しており、移植自体の適応基準などは今後の重要な課題である。またMDS/sPAPにおいてPAPの存在も血液疾患も共に感染症合併のリスクが高く、感染症は重要な予後因子である。実際に死亡17例のうち11例(65%)が重症肺炎として致死性感染症を呈し

ていた。

## 結論

MDS の臨床経過において感染症の合併や呼吸不全の存在は著しく全身状態の悪化を招く。肺病変の合併をより早期に発見することで、sPAP の診断も全身状態が良好であれば積極的にアプローチができる。本研究は、血液疾患の診療に sPAP の臨床情報を発信するための貴重なデータになったと考えられる。

## 謝辞

本研究にあたり全国調査に協力してくださった多施設の主治医やメディカルスタッフの方々には深謝致します。

## 参考文献

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA: Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958, 258: 123-1143.
2. Seymour JF and Presneill JJ: Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166: 215-235.
3. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K: Clinical Features of Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis: Pre-mortem Cases in Japan. *Eur Respir J* 2011, 37: 465-468.
4. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002, 100: 2292-2302.
5. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bemasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M: Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2007, 25: 3503-3510.
6. Malcovati L, Porta GD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bemasconi P, Lazzarino M, Cazzola M: Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005, 23: 7594-7603.
7. Nishida A, Miyamoto A, Yamamoto H, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Ohta Y, Fujii T, Araoka H, Taniguchi S, Kishi K: Possible association of trisomy 8 with secondary pulmonary alveolar proteinosis in myelodysplastic syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184: 279-280.
8. Asai Y, Ouchi H, Ohosima T, Nakano R, Yamano Y, Inoshima I, Yamauchi T, Fukuyama S, Inoue H, Nakanishi Y: A case of secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome, complicated with disseminated *M. abscessus* infection. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009, 47: 1120-1125.
9. Tabata S, Shimoji S, Murase K, Takiuchi Y, Inoue D, Kimura T, Nagai Y, Mori M, Togami K, Kurata M, Ito K, Hashimoto H, Matushita A, Nagai K, Takahashi T:

Successful allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome complicated by severe pulmonary alveolar proteinosis. *Int J Haemol* 2009, 90: 407-412.

10. Fukuno K, Tomonari A, Tsukada N, Takahashi S, Ooi J, Konuma T, Uchiyama M, Fujii T, Endo T, Iwamoto A, Oyaizu N, Nakata K, Moriwaki H, Tojo A, Asano S: Successful cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome resulting in resolution of pulmonary alveolar proteinosis. *Bone Marrow Transplant* 2006, 38: 581-582.



# 全肺洗浄における麻酔法の確立に関する研究

- 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) 愛知医科大学麻酔科学講座
- 4) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

内田寛治<sup>1</sup>、一和多俊男<sup>2</sup>、木下浩之<sup>3</sup>、井上 康<sup>4</sup>、井上義一<sup>4</sup>

## はじめに

肺胞蛋白症は進行性の呼吸不全を来すびまん性稀少肺疾患で、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<sup>1</sup>。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<sup>2,3</sup>。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。

## 対象と方法

2008年に報告された本邦でのPAP疫学調査<sup>4</sup>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 $\chi^2$ 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。同時に全肺洗浄に関する本邦、海外の症例報告、レビュー<sup>36</sup>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かった。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。

## 考察

Michaudらの報告した肺洗浄の実際の報告<sup>5</sup>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た。

## 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。

## 謝辞

本研究の費用の一部は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

【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】（H24-難治等（難一般-035））から一部援助を受けた

## 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

# 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

- 1) 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講座
- 2) 独立行政法人近畿中央胸部疾患センター
- 3) 独立行政法人刀根山病院
- 4) 独立行政法人医薬基盤研究所バイオインフォマティクスプロジェクト
- 5) 大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学

木田 博<sup>1</sup>、井上義一<sup>2</sup>、濱野芳匡<sup>3</sup>、水口賢司<sup>4</sup>、Lokesh P Tripathi<sup>4</sup>、  
広瀬雅樹<sup>2</sup>、多田康子<sup>5</sup>、西川博嘉<sup>5</sup>、熊ノ郷淳<sup>1</sup>

## はじめに

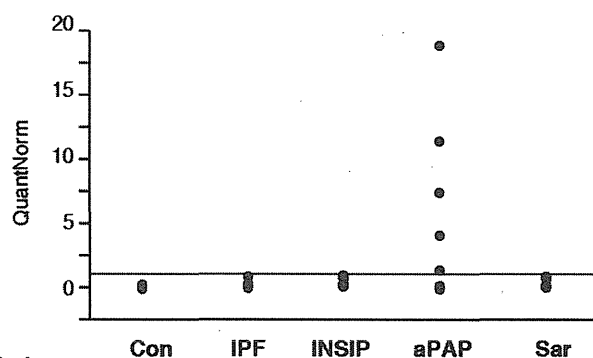
平成 24 年度研究において我々は、自己免疫性肺胞蛋白症 (aPAP)、特発性肺線維症 (IPF)、特発性非特異的間質性肺炎 (INSIP)、サルコイドーシス (Sar) 患者及び健常人 (Con) 血清中の自己抗体を蛋白アレイ法によって網羅的に検索し、抗 GM-CSF 抗体を含む 57 個の aPAP 特異的自己抗体を選出した。さらに IPF、INSIP、Sar においても各疾患につき 40 個、51 個、44 個の疾患特異的自己抗体を選出した<sup>1)</sup>。

今年度は、これらの疾患特異的自己抗体の中から、aPAP 特異的自己抗体である抗 stromal cell derived factor (SDF)-1 抗体、INSIP 特異的自己抗体であるが aPAP においても陽性例が観られる抗 myxovirus resistance protein (Mx)-1 抗体に着目し (図 1)、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 測定系の確立を行った。

SDF-1 (CXCL12) は細胞の活性化、分化、輸送に参与するケモカインである。SDF-1 が結合する受容体、CXC receptor 4 (CXCR4) は造血系細胞 (CD34 陽性造血系幹細胞、T リンパ球、B リンパ球、単球、マクロファージ、好中球、好酸球) を始め、脳、肺、腸管、心臓、腎臓、肝臓等広く発現している<sup>2)</sup>。

Mx1 は、インターフェロンを介した、多様なウイルス病原体 (インフルエンザウイルスを含

## SDF-1



## Mx1

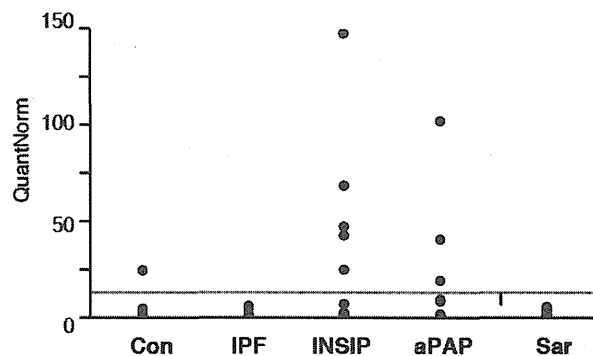


図 1 健常人 (Con) 10 名、特発性肺線維症 (IPF) 10 名、特発性非特異的間質性肺炎 (INSIP) 8 名、自己免疫性肺胞蛋白症 (aPAP) 10 名、サルコイドーシス (Sar) 10 名の血清抗 SDF-1 抗体、抗 Mx1 抗体を蛋白アレイ法で測定した。グラフ中の横線は全体平均を示す。

む) に対する抗ウイルス作用における主要なエフェクター分子である<sup>9)</sup>。抗 Mx1 抗体は INSIP 特異的の自己抗体として選出したが、aPAP でも高値を認める症例があり (図 1)、aPAP における間質性肺炎 (肺線維症) 合併との関わりについて検討する予定である。

## 対象と方法

SDF-1 及び Mx1 リコンビナント蛋白 (Invitrogen) を購入した。96 穴プレート (Thermo Fisher Scientific Inc.) にリコンビナント蛋白溶液を加え 4℃、overnight で固相化した。ブロッキングは 1%BSA/PBS を加え 4℃、overnight にて行った。患者血清を 100 倍希釈し、1 時間反応させた。洗浄後、2 次抗体として HRP 結合抗ヒト IgG (Goat polyclonal, MBL Co., Ltd) を加え、1 時間反応させた。発色基質として tetramethylbenzidine を使用し、450 nm にて吸光度を測定した。

## 結果

多検体の血清自己抗体測定を目的として、抗 SDF-1 抗体、抗 Mx1 抗体測定用 ELISA の開発に取り組んだ。血清自己抗体存在確認、及び ELISA プレートに固相化する蛋白の適正濃度決定するために、ELISA 固相化蛋白濃度を段階的に希釈した。反応させる血清は常に 100 倍希釈とした。

図 2 に示されるように、SDF-1 の場合、抗 SDF-1 抗体の存在が確認されている血清 (PAP1,2) を用いると、吸光度は 0.5  $\mu$ g/mL 以下では固相化蛋白濃度依存性に増加し、0.5  $\mu$ g/mL 以上ではプラトーになった。Mx1 では抗 Mx1 抗体の存在が確認されている血清 (INSIP1, 2) を用いた場合、4  $\mu$ g/mL 以下では濃度依存性に増加したが、4  $\mu$ g/mL 以上になると、プラトーになる。このことは、PAP1,2 には抗 SDF-1 抗体、INSIP1,2 には抗 Mx1 抗体が存在してい

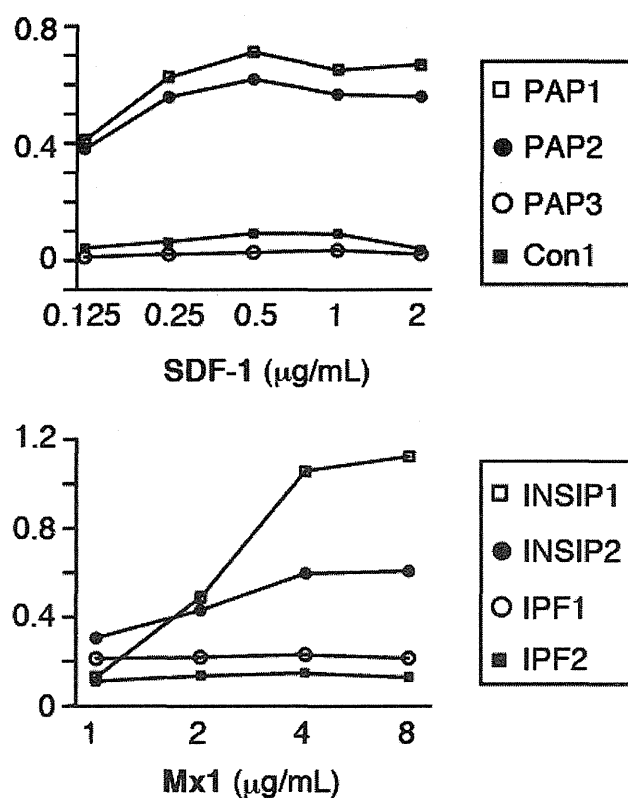


図 2 蛋白アレイ法による測定で、抗 SDF-1 抗体高値症例 (PAP1,2) 低値症例 (PAP3, Con1)、抗 Mx1 抗体高値症例 (INSIP1,2) 低値症例 (IPF1,2) の血清を用いて固相化蛋白の至適濃度を決定した。

ることを改めて示すのみならず、抗 SDF-1 抗体、抗 Mx1 抗体測定 ELISA の固相化蛋白至適濃度がそれぞれ 0.5  $\mu$ g/mL、4  $\mu$ g/mL であることを示した。

## 考察

平成 24 年度研究において選出した疾患特異的の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 測定系確立に取り組んだ。現時点で、固相化蛋白至適濃度まで決定しており、ELISA 測定系は一応完成している。ただ、これまでにを行った preliminary 測定の結果は、両

ELISA とも感度が不十分であることを示しており、今後 ELISA 測定系の改良、別のアッセイ系の開発が必要である。

## 結論

抗 SDF-1 抗体、抗 Mx1 抗体測定 ELISA を確立した。

## 参考文献

1. 木田博、他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 平成 24 年度総括・分担研究報告書 144-8.
2. Teicher BA et al. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. Clin Cancer Res 2010; 16:2927-31.
3. Sadler AJ et al. Interferon-inducible antiviral effectors. Nat Rev Immunol 2008; 8:559-68.

# 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検討—

- 1) 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター臨床検査科
  - 2) 同 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター
  - 3) 同 近畿中央胸部疾患センター内科
- 北市正則<sup>1, 2</sup>、杉本親寿<sup>2</sup>、新井 徹<sup>2, 3</sup>、井上義一<sup>2</sup>

## はじめに

Hermansky-Pudlak syndrome (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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。2002 年の特発性間質性肺炎(IIPs)の ATS/ERS 国際分類の考え方の基本は 2013 年の特発性間質性肺炎(IIPs)の update classification の基礎となっている<sup>5)</sup>。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された<sup>6-9)</sup>。HPS の肺病変では ceroid pigments が認められたこと<sup>10)</sup>と肺胞壁被覆細胞に泡沫細胞化が報告されたこと<sup>11)</sup>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<sup>3)</sup>。

## 対象と方法

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。

## 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た(p=0.028)。

## 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<sup>2)</sup>。マウスを用いた動物実験では HPS1/2 double mutants において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起こり、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起こり、apoptosis が起こることが指摘された<sup>12)</sup>。

本研究ではヒトの外科的肺生検検体と剖検検体を対象として、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<sup>12)</sup>。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。HPS の肺組織では 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<sup>13)</sup>。

## 結論

本研究ではヒトの外科的肺生検検体と剖検検体を対象として、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。

## 謝辞

Hermansky-Pudlak 症候群の1例の外科的肺生検と剖検の病理診断を担当された山本 暁先生に感謝します。

## 参考文献

1. Hermansky F, Pudlak P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis

and unusual pigment reticular cells in the bone marrow: report of two cases with histochemical studies. *Blood* 1959; 14:162-169.

2. Wei ML. Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function. *Piment Cell Res* 2006; 19: 19-42.
3. Raghu G et al. American Thoracic Society Document: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 277-304.
5. 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.

6. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Costabel U, Yoshizawa Y. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 60: 665-671, 2005.
7. Akashi T, Takemura T, Ando N, Eishi Y, Kitagawa M, Takizawa T et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsu cases of chronic hypersensitivity pneunmonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneuonia. *Am J Clin Pathol* 131: 405-415, 2009.
8. Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opinion in Pulm Med* 14: 440-454, 2008.
9. Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y. Chapter 3: Pathology of hypersensistovity pneumonitis. In: Sharma Om P (editor), *Clinical Focus Series: Hypersensitivity Pneumonitis*, Jaypee Brothers Medical Publishers(P) LTD, New Delhi, 2013, p.22-32.
10. 西村浩一、北市正則、泉 孝英、長井苑子、荻原順一、松井祐作佐公、門 政男、木野稔也、大島駿作、金地研二、大熊 稔、山川良治。びまん性間質性肺炎を伴った Hermansky-Pudlak 症候群の 1 例。日内会誌 73(10):1497-1505, 1984.
11. Nakatani Y, Nakamura N, Sano J, Inayama Y, Kawano N, Yamanaka S, Miyagi Yo, Nagashima Y, Ohbayashi C, Mizushima M, Manabe T, Kuroda M, Yokoi T, Matsubara O.. Interstitial pneumonia in Hermansky-Pudlak syndrome : significance of florid foamy swelling/degeneration (giant lamellar body degeneration) of type 2 pneumocytes. *Virchows Arch* 2000; 437: 304-313.
12. Mahavadi P, Korfel M, Henneke I, Liebisch G, Schmitz G, Gochuico BR, Markart P, Belluscio S, Seeger W, Ruppert C, Guenther A. Epithelial stress and apoptosis underlie Hermansky-Pudlak syndrome-associated interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 182: 207-219, 2010.
13. Nagata S, Hanayama R, Kawane K. Autoimmunity and the clearence of dead cells. *Cell* 140: 619-630, 2012.



# GM-CSF 吸入試験における HRCT 画像の解析 (第1報)

- 1) NHO 近畿中央胸部疾患センター 呼吸器内科
- 2) 同 放射線科
- 3) 同 臨床研究センター
- 4) 大阪市立大学大学院医学研究科 放射線医学教室
- 5) 新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター

杜倉紗代子<sup>1</sup>、大隈智尚<sup>4</sup>、審良正則<sup>2</sup>、井上義一<sup>3</sup>、中田 光<sup>5</sup>、田澤立之<sup>5</sup>

## はじめに

肺胞蛋白症(PAP)における GM-CSF 吸入前後の画像所見と治療効果を比較検討する。

## 対象と方法

対象は GM-CSF 吸入療法を行った PAP 患者 32 例 (男性 18 例、女性 14 例、平均年齢 53.3 歳 (26-76 歳))。GM-CSF 吸入により AaDO<sub>2</sub> が 10 以上改善した 21 例が有効、11 例が無効と判断された。

この 32 例の GM-CSF 吸入前後の HRCT 画像所見を 2 名の放射線診断専門医がブラインドで高吸収域 (スリガラス陰影と浸潤陰影) の程度を 3 段階 (grade 1; 軽度のスリガラス影、2; 強いスリガラス影、3; 浸潤影)、広がり の程度を 6 段階 (CT スコアー 0:0%, 1;<5%, 2;5-24%, 3;25-49%, 4;50-74%, 5;75-100%) で両側の上中下肺野の 6 領域において評価した。全体の CT grade は陰影の grade に広がり を掛け合わせて計算した。また、陰影の分布、各種 CT 所見と治療効果との関係を評価した。

## 結果

CT grade は、KL-6, SP-D, %VC, %DLCO, PaO<sub>2</sub>, AaDO<sub>2</sub> と有意に相関し (p<0.01, r=0.45-0.64)、PaCO<sub>2</sub> は有意な相関を示さなかった。

さらに治療前後の CT grade の増減は、治療効果と強い相関を示した (p<0.001, r=0.62)。一方、CT grade と crazy-paving pattern の程度、

	r	95% CI	P value
KL-6	0.6442	0.4676 - 0.7714	< 0.0001
SP-D	0.4463	0.2181 - 0.6282	0.0002
%VC	-0.5273	-0.6884 - -0.3167	< 0.0001
%DLCO	-0.6037	-0.7461 - -0.4086	< 0.0001
PaO <sub>2</sub>	-0.5920	-0.7349 - -0.3989	< 0.0001
PaCO <sub>2</sub>	-0.1220	-0.3636 - 0.1350	0.3368
AaDO <sub>2</sub>	0.5715	0.3724 - 0.7202	< 0.0001

図1

	Hazard Ratio	95% CI	P value
CT Grade	0.987	0.938 - 1.038	0.603
Subpleural Sparing	0.296	0.051 - 1.721	0.158
Crazy-paving	1.026	0.924 - 1.139	0.629
Distribution.			
Central vs Peripheral	1.406	0.225 - 8.783	0.544
Diffuse vs Patchy	0.769	0.170 - 3.422	0.513

図2

Subpleural sparing の有無、陰影分布は治療効果と関係しなかった (図1・2)。

## 考察

PAP における GM-CSF 吸入療法の治療効果と HRCT 画像所見には統計学的に相関関係がみられ、今後さらに解析していく予定である。

## 参考文献

1. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, et al. Inhaled granulocyte/macrophage colony stimulating factor as therapy for

pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:345-1354.

- 2 . Akira M, Inoue G, Yamamoto S, Sakatani M. Non-specific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. *Thorax* 2000;55:854-859.

# 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

1) 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

2) 同 内科

3) 同 麻酔科

4) 同 病理

新井 徹<sup>1, 2</sup>、杉本親寿<sup>1</sup>、井上 康<sup>2, 3</sup>、香川智子<sup>2</sup>、中尾桂子<sup>2</sup>、  
廣岡亜矢<sup>2</sup>、蓑毛祥二郎<sup>2</sup>、玉舎 学<sup>2</sup>、肥後寿夫<sup>2</sup>、杜倉紗代子<sup>2</sup>、  
山崎登自<sup>3</sup>、北市正則<sup>1, 4</sup>、林 清二<sup>2</sup>、井上義一<sup>1</sup>

## はじめに

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<sup>1)2)</sup>。WLLは1958年に Ramirez らによって初めて施行され<sup>3)</sup>、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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

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。

## 対象と方法

### (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<sup>3)</sup> 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<sup>6)</sup> 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レーターで震盪後、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た。

## 結果

### (1) 患者背景因子

対象症例 3 例の背景因子を示す (Table 1、2)。重症度 2 が 2 例、4 が 1 例であった。

### (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 PaO<sub>2</sub> 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、PaO<sub>2</sub> 134.4 Torr と改善した。

この WLL を含め、6 回中 4 回の WLL で PaO<sub>2</sub> 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 (Table 3)。

Table 1 患者背景(1)

	Case 1	Case 2	Case 3
年齢	60歳	43歳	56歳
性別	男性	男性	女性
喫煙歴	CS	CS	ES
PaO <sub>2</sub>	74.8	59.2	76.4
重症度	2	4	2
%VC	95.8	88.7	92.1
%DLco	60.7	55.5	65.1

Table 2 患者背景(2)

		Case 1	Case 2	Case 3
KL-6	(IU/L)	5084	10167	5374
SP-D	(ng/mL)	273	251.9	375.1
SP-A	(ng/mL)	96	160.7	217.3
CEA	(ng/mL)	8.2	20.6	8.0
CYFRA	(ng/mL)	6.1	8.5	7.5
抗GM-CSF抗体	(μg/mL)	38.6	38.1	50.9

## 考案

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 PaO<sub>2</sub> が低い状態を確認してから、洗浄を開始している<sup>7,8)</sup>。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 PaO<sub>2</sub> 307.3 Torr であったが、degassing 後に PaO<sub>2</sub> 42.2 Torr、SaO<sub>2</sub> 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 PaO<sub>2</sub> 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 PaO<sub>2</sub> 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、PaO<sub>2</sub> 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 PaO<sub>2</sub> 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 PaO<sub>2</sub> を予測するかが今後の課題と考えられた。

## 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 PaO<sub>2</sub> が良好となる可能

Table 3 degassing, 体位によるPaO<sub>2</sub>変化

	両側臥位	片側換気	洗浄上半側臥位
Case 1	491.8	60.8	74.6*
	554.2	83.4	172.7*
Case 2	266	101	82
	446	85	110*
Case 3	559.3	54.4	134.4*
	579.3	243.4	158.3

\*: 6回の洗浄中4回でPaO<sub>2</sub>が10 Torr以上改善。

性が示唆された。背臥位で PaO<sub>2</sub> が不良の場合には、試行する意味があると考えられた。

## 謝辞

対象症例の診療、全肺洗浄にご協力をいただきました近畿中央胸部疾患センターの各位、各症例の診断にご協力をいただきました新潟大学 中田 光先生に深謝致します。

## 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.