

った。

3. オスラー病合併PAVMに関する臨床的検討

2001年から2011年までの秋田大学医学部呼吸器内科におけるオスラー病合併PAVMにする塞栓術治療を行った10症例に関して臨床的な検討を行なった。

4. 日本における PAVM の有病率の検討

低線量 CT を用いた CT 検診において撮影されたフィルムを用いて PAVM の有病率を検討した。2001 年から 2007 年の間に茨城県北部にある検診団体において、肺癌検診を低線量 CT により行なった初回受診の 21,235 人(平均年齢 60.6 歳)を対象とし後方視的に検討した。

5. オスラー病における肝動静脈奇形の特徴

オスラー病患者 7 例 (女性 3 例、男性 4 例、平均年齢 51 歳)に行なわれた腹部血管撮影所見を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

本疫学研究に際しては、平成 19 年文部科学省・厚生労働省による疫学研究に関する倫理指針および文部科学省研究振興局長通知(14 文科振第 123 号)を遵守して行なうものである。オスラー病に関する研究については、秋田大学医学部倫理審査委員会に申請し承認を得ている(平成 15 年 3 月)。なお、秋田大学医学部の倫理委員会は 3 省合同指針に示された委員会の満たすべき要件を備えている。血液検体、DNA、既往歴などの個人情報には原則的に秘密漏洩に備えて連結不可能な匿名化とする。情報の漏洩に備え Stand Alone で使用するコンピュータを用いアクセスはパスワードで厳重に管理している。

C. 研究結果

1. 第一次調査結果

2,062名から回答(回答率46.8%)を得た。症例あり338名、なし1,724名。症例数522例、HHT合併85例(合併率16.3%)、PAVM単発315例

(60.3%)、多発162例(31.0%)、家族性PAVM43例。治療は経皮カテーテル塞栓術(コイル179例(34.3%)、バルーン3例、その他4例)、外科手術74例(14.2%)、経過観察203例(38.9%)であった。

2. 第二次調査結果

第一次調査において回答があった338名に対して第二次アンケート調査を行なった結果、184名(回答率54.4%)から回答を得た。

その結果、日本においては、PAVM 症例のうち約 25%が HHT に合併していた。HHT 合併 PAVM では性差はみられないが、HHT 非合併 PAVM では女性が多かった。HHT 合併 PAVM では約 80%で鼻出血が合併していた。PAVM に起因するほとんどの奇異性膿瘍は脳に発症するが、脳以外にも生じていた。HHT 合併 PAVM は多発例が多く、その分布は HHT、HHT 非合併ともに下葉に多く分布していた。PAVM の治療に関してはコイル塞栓術が行われているが、約 20%では外科的切除が行われていた。

3. オスラー病合併 PAVM に関する臨床的検討

毛細血管末梢血管拡張などの合併部位は、鼻出血、舌、口唇などに多く、ほとんどの症例で複数部位の異常を認めた。合併症は小球性低色素性貧血、膿瘍が多かった。PAVM は 10 例中 8 例が多発例であり、平均 3.5 箇所あった。下葉に多発する傾向にあったが、治療の適否による PAVM の分布に違いはなかった。PAVM は 10 治療中 6 治療で残存するも、全例で息切れや PaO₂、AaDO₂ シャント率が改善し、良好な治療効果が得られた。残存した PAVM が増大しなければ、自覚症状や合併症は出現しなかった。塞栓をした血管の再開通は 1 例のみであった。PAVM において、当院で採用した適応基準により行ったコイル塞栓術は低酸素血症や息切れの改善において有効であると考えられた。呼吸困難感、息切れは 6 例で自覚していたが、その全例で改善または消失した。塞栓術後の長期予後

は良好であるが、1例でコイル塞栓後の血管の再開通を認めた。

次に、PAVM 塞栓術によりすべての PAVM が塞栓された完全塞栓群 4 例と一部閉塞できなかった不完全塞栓群 6 例に分けて諸指標をけんとうした。その結果、完全塞栓群において、不完全塞栓群に比較して、塞栓術後 PaO₂、AaDO₂、右左シャントが有意に改善した。さらに、両群において無症状生存率に関してカプラン・マイヤー法にて検討したところ、完全閉塞群において生存曲線が有意に延長していた。

4. 日本における PAVM の有病率の検討

低線量 CT を用いた CT 検診において撮影されたフィルムを用いて PAVM の有病率を検討した。方法：2001 年から 2007 年の間に茨城県北部にある検診団体において、肺癌検診を低線量 CT により行なった初回受診の 21,235 人(平均年齢 60.6 歳)を対象とし後方視的に検討した。検討症例の中、PAVM が 8 例(男性 1 例、女性 7 例)に発見された。以上の合併率から、統計学的に、日本における PAVM の有病率は、38 対 10 万人 (95%信頼区間：18-76 人) と推定された。PAVM の直径は平均 6.6mm であった。いずれの PAVM も単純 Xp 写真では確認できなかった。60 歳以上の女性の PAVM のサイズは若年女性に比較して大きい傾向にあった。この中で Curaçao 診断基準によるオスラー病は 2 例 (25%)であり、一人の患者において脳膿瘍の既往がみられた。結論：PAVM は従来考えられていたよりも有病率が高く、特に女性に多く認められることが示唆された。

5. オスラー病における肝動静脈奇形(HAVM)の特徴

オスラー病患者 7 例 (女性 3 例、男性 4 例、平均年齢 51 歳)に行なわれた腹部血管撮影所見を後方視的に検討した。

対象とした 7 例全例に肝臓内末梢血管拡張症血管像がみられ、6 例で肝動脈、肝静脈、門脈

間のシャントが確認された。門脈—肝静脈シャントと肝動脈—門脈シャントが併存する 4 例では、門脈—肝静脈シャントのほうが大きかった。3 例では、門脈—肝静脈シャントは存在しなかった。3 例のうち、2 例では、肝動脈—肝静脈シャントがみられたが、残り 1 例では肝動脈—肝静脈シャントはみられなかった。肝動脈—門脈シャント患者の平均年齢 (69 歳) は、これらのない患者の平均年齢 (26 歳) よりも高齢であった。結論：オスラー病における HAVM は、肝末梢血管拡張像から肝動脈—肝静脈—門脈間の大シャント血管まで非常に多岐に渡る。オスラー病が進行すると、大きな門脈—肝静脈シャントが存在するようになることが示唆された。

D. 考察

日本においては、PAVM 症例のうち約 25% が HHT に合併している。HHT 合併 PAVM では性差はみられないが、HHT 非合併 PAVM では女性が多い。HHT 合併 PAVM では約 80% で鼻出血が合併する。PAVM に起因するほとんどの奇異性膿瘍は脳に発症するが、脳以外にも生じる。HHT 合併 PAVM は多発例が多く、その分布は HHT、HHT 非合併ともに下葉に多く分布する。PAVM の治療に関してはコイル塞栓術が行われているが、約 20% では外科的切除が行われている。

PAVM では、合併症が高頻度にみられることより、自覚症状がなくても合併症の予防のため治療適応となる。低酸素血症に関しては単一病変の場合は 2 cm を超えると出現する。さらに、異常血管の直径が 2~3 cm 以上の症例や、流入動脈径が 3 mm 以上の症例では、TIA や脳梗塞、脳膿瘍を生じる危険性が増大する。そのため、このような場合は PAVM に対し早期に治療が望まれる。White らも PAVM の流入血管径が 3 mm 以上の患者の 30~40% に中枢神経系の合併がみられることから、流入血管径 3 mm 以上がカテーテル塞栓術の適応であると

報告している。

無症状時の治療適応に関しては、PAVM のサイズを用いるものと、流入血管径を用いるものの報告があるが、著者らの検討では PAVM サイズと流入血管は強い相関をもっており、これまで報告された PAVM 2cm と流入動脈径 3 mm とはほぼ同義であり、どちらを用いてもよいと考えられる。25%前後の PAVM 症例中、25%の症例ではでは経年的に大きさが増大するとされており、年間 0.3~2.0 mm 増大するため、増大時は早めの治療が考慮されるべきである。

今回の我々の施設における症例のように、オスラー病における PAVM では多発例が多いことが最大の特徴である。実際我々の症例において PAVM の数は 1 症例あたり、平均 3.5 であった。PAVM の経カテーテル塞栓術の基本は、可視可能な PAVM をすべて塞栓することである。しかしながら、流入血管が小さい、末梢に存在するなどの条件により、1 回の経カテーテル塞栓術により必ずしもすべての血管が塞栓できるわけではない。実際に我々の症例においても 60% の症例で未塞栓の PAVM が残存していた。今回の我々の検討では、不完全閉塞 PAVM 症例では、 PAO_2 、 $AaDO_2$ 、右左シャントの改善率が低く、長期予後が悪いという成績であった。可能であれば、繰り返し塞栓術を行なうことにより、できるだけ PAVM を塞栓することが大切であると考えられた。オスラー病においては、塞栓を行なった PAVM の再灌流の発生、塞栓術後の血流分布の変化による新たな PAVM の出現がみられることから、塞栓術後の慎重な経過観察が重要であることが示唆された。

日本における PAVM の有病率に関する疫学的検討は、現在まで報告されていない。低線量 CT を用いた CT 検診において撮影されたフィルムを用いて PAVM の有病率を検討した。方法：2001 年から 2007 年の間に茨城県北部にある検

診団体において、肺癌検診を低線量 CT により行なった初回受診の 21,235 人(平均年齢 60.6 歳)を対象とし後方視的に検討した。その結果、対象例中 PAVM が 8 例(男性 1 例、女性 7 例)に発見された。以上の合併率から、統計学的に、日本における PAVM の有病率は、38 対 10 万人(95%信頼区間:18-76 人)と推定された。PAVM の直径は平均 6.6mm であった。いずれの PAVM も単純 X 線写真では確認できなかった。60 歳以上の女性の PAVM のサイズは若年女性に比較して大きい傾向にあった。この中で Curaçao 診断基準によるオスラー病は 2 例(25%)であり、一人の患者において脳膿瘍の既往がみられた。以上より、PAVM は従来考えられていたよりも有病率が高く、特に女性に多く認められることが示唆された。

オスラー病に合併する HAVM に関する血管造影、特に門脈—肝静脈シャントに関する報告は限られている。オスラー病患者 7 例(女性 3 例、男性 4 例、平均年齢 51 歳)に行なわれた腹部血管撮影所見を後方視的に検討した。その結果、対象とした 7 例全例に肝臓内末梢血管拡張像がみられ、6 例で肝動脈、肝静脈、門脈間のシャントが確認された。門脈—肝静脈シャントと肝動脈—門脈シャントが併存する 4 例では、門脈—肝静脈シャントのほうが大きかった。3 例では、門脈—肝静脈シャントは存在せず、このうち 2 例では、肝動脈—肝静脈シャントがみられたが、残り 1 例では肝動脈—肝静脈シャントはみられなかった。肝動脈—門脈シャント患者の平均年齢(69 歳)は、これらのない患者の平均年齢(26 歳)よりも高齢であった。以上より、オスラー病における HAVM は、肝臓内末梢血管拡張像から肝動脈—肝静脈—門脈間の大シャント血管まで非常に多岐に渡る。オスラー病が進行すると、大きな門脈—肝静脈シャントが顕性化するようになると考えられた。

E. 結論

日本においては、PAVM 症例のうち約 25%が HHT に合併している。HHT 合併 PAVM では性差はみられないが、HHT 非合併 PAVM では女性が多い。HHT 合併 PAVM では約 80%で鼻出血が合併する。PAVM に起因するほとんどの奇異性膿瘍は脳に発症するが、脳以外にも生じる。HHT 合併 PAVM は多発例が多く、その分布は HHT、HHT 非合併ともに下葉に多く分布する。PAVM の治療に関してはコイル塞栓術が行われているが、約 20%では外科的切除が行われている。HHT 合併 PAVM は多発例が多く下葉に多発する傾向にある。PAVM 治療の第一選択は血管塞栓術であり、塞栓術により、息切れ、PaO₂、AaDO₂、シャント率の改善がみられた。長期予後は、1 例でコイル塞栓後の血管の再開通を認められた。

日本における PAVM の有病率は、38 対 10 万人 (95%信頼区間:18-76 人) と推定され、PAVM は従来考えられていたよりも有病率が高く、特に女性に多く認められることが示唆された。オスラー病における HAVM は、肝臓内末梢血管拡張像から肝動脈—肝静脈—門脈間の大シャント血管まで非常に多岐に渡り、オスラー病が進行すると、大きな門脈—肝静脈シャントが顕性化するようになると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakayama, M, Nawa, T, Chonan, T, Endo, K, Morioka, S, Bando, M, Wada, Y, Shioya, T, Sugiyama, Y, Fukai, S. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. *Internal Medicine* 51: 1677-1681, 2012.
2. Sato, K, Watanabe, H, Sano, M, Shioya, T, Ito, H. Caput Medusae in the Mediastinum. *Am J Respir Crit Med* 186(8): 803, 2012.
3. Sato, K, Shioya, T, Asano, M, Okuda, Y, Miura, H, Sano, M, Iino, K, Kosaka, T, Watanabe, H, Hashimoto, M, Ito, H. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations: outcomes and long-term follow-up in 10 patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Akita J Med* 40: 13-21. 2013.
4. 塩谷隆信, 佐竹将宏, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐藤一洋, 佐野正明, 橋本学, 伊藤宏. 家族性肺動静脈奇形を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病). *日本内科学会雑誌* 99(10): 141-144, 2010.
5. 塩谷隆信. 肺動静脈瘻 (肺動静脈奇形). 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編集. *呼吸器疾患. 最新の治療*. 2013-2015. p440-444, 南江堂, 東京, 2013.
6. 塩谷隆信. 肺動静脈瘻 (肺動静脈奇形). 北村諭, 巽浩一郎, 石井芳樹編集. *医学のあゆみ呼吸器疾患-states of arts- ver.6*. 医歯薬出版社, 東京, p304-307, 2013.
7. 塩谷隆信. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病). 朝倉英策編集. *血栓止血学*. 中外医学社, 東京, p152-160, 2013.
8. 佐野正明, 塩谷隆信, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 循環器内科. 74(1): 98-106, 2013.

2. 学会発表

A. 国際学会

1. Shioya, T, Satake, M, Dateishi, M, Hashimoto, M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A. Diagnosis and genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia. 20th ERS Annual Congress, Barcelona, Spain, September 21, 2010. Eur Respir J 36(Suppl 54); 859S, 2010.
2. Shioya, T, Satake, M, Hashimoto, Morita, R M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia complicated with pulmonary arteriovenous malformation. 21th ERS Annual Congress, Amsterdam, Netherland, September 25, 201. Eur Respir J 38(Suppl 55); 55S, 2011.
3. Shioya, T, Satake, M, Hashimoto, Morita, R M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia complicated with pulmonary arteriovenous malformation. 21th ERS Annual Congress, Amsterdam, Netherland, September 25, 201. Eur Respir J 38(Suppl 55); 55S, 2011.
4. Shioya, T, Satake, M, Sano, M, Sato, K, Ryo, M, Hashimoto, M, Tamaki, A, Koizumi, A. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in Akita, Japan. 16th Congress of APSR, Shanghai, China, November 5, 2011. Respiriology 16(Suppl 2); ONL-1073,A177, 2011.

5. Shioya, T, Satake, M, Kawagoshi, A, Tamaki, A, Morita, R, Sato, K, Sano, M, Hashimoto, M, Koizumi, A. Diagnosis and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia associated pulmonary arteriovenous malformation in Japan. 22th ERS Annual Congress, Vienna, Austria, September 4, 2012. Eur Respir J 39(Suppl 56); 733S, 2012.

6. Shioya, T, Satake, M, Takahashi, H, Kawagoshi, A, Sato, K, Sano, M, Hashimoto, M, Ito, H. Genetic and clinical epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with pulmonary arteriovenous pulmonary malformation. 2013 Annual Meeting American Thoracic Society, May 21, 2013, Philadelphia, PN, Am. J. Respir. Crit Care Med. (187:Suppl):A4522, 2013.

7. Shioya, T, Satake, M, Kawagoshi, A, Sato, K, Sano, M, Hashimoto, M, Koizumi, A et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with pulmonary arteriovenous malformations in Japan. 10th HHT Scientific Conference, June 12-15, Cork, Ireland. Hematology Reports 5(s1): 47, 2013.

B. 国内学会 全国学会

1. 塩谷隆信, 佐野正明, 佐藤一洋, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 橋本学, 小泉昭夫, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病:HHT) の診断規準・治療方法に関する検討. 第107回日本内科学会総会・講演会, 平

成 22 年 4 月 9 日 (金), 東京国際フォーラム, 東京 日内会誌 99 (臨時増刊号) :149, 2010

2. 塩谷隆信, 佐野正明, 佐藤一洋, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 橋本学, 小泉昭夫, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病:HHT) の診断規準・治療方法に関する検討
3. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 平成 22 年 4 月 24 日 (土), 国立京都国際会館, 京都. 日呼会誌, 48(増): p263, 2010.
4. 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏. 肺動静脈奇形に対して塞栓術を行なった Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) の効果の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 平成 22 年 4 月 24 日 (土), 国立京都国際会館, 京都. 日呼会誌, 48(増): p263, 2010.
5. 小高英達, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 高橋陽一郎, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 塩谷隆信, 伊藤宏. 原発性気管支動脈蔓状血管腫の 2 症例. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 平成 22 年 4 月 24 日 (土), 国立京都国際会館, 京都. 日呼会誌, 48(増): p264, 2010.
6. 佐野正明, 塩谷隆信, 中野真理子, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 佐藤一洋, 小坂俊光, 渡邊博之, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) に合併する肺動静脈奇形 (PAVM) に関する臨床疫学的検討. 第 108 回日本内科学会総会・講演会, 平成 23 年 4 月 15 日 (金), 東京国際フォーラム, 東京

日内会誌 100 (臨時増刊号) :232, 2011

7. 中野真理子, 佐野正明, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐藤一洋, 伊藤宏, 塩谷隆信. 全国アンケート調査によるわが国の肺動静脈奇形 (PAVM) と遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) の実態調査について. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011 年 4 月 24 日, 東京国際フォーラム, 東京. 日呼会雑誌 49(増): p314, 2011.
8. 塩谷隆信, 浅野真理子, 奥田祐道, 守田亮, 三浦肇, 佐藤一洋, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) に合併する肺動静脈奇形に関する検討. 第 110 回日本内科学会総会・講演会, 平成 25 年 4 月 13 日 (土), 東京国際フォーラム, 東京 日内会誌 102 (臨時増刊号) :227, 2013
9. 塩谷隆信, 浅野真理子, 奥田祐道, 守田亮, 三浦肇, 佐藤一洋, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) からみた肺動静脈奇形. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013 年 4 月 19 日, 東京国際フォーラム. 日呼会雑誌 53(vol 2: 増): p162, 2013.

地方会

1. 塩谷隆信, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 村田勝敬, 伊藤宏, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) の診断規準と治療方法に対する検討. 第 189 回日本内科学会東北地方会, 平成 21 年 9 月 12 日 (土), 福島学院大学駅前キャンパス, 福島市
2. 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊

- 康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 野掘潔, 飯野健二, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 当院で肺動静脈瘻を治療した Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)の9症例. 第89回日本呼吸器学会東北地方会, 平成21年9月12日(土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市
3. 高橋秀行, 寺田舞, 竹下斉史, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 飯野健二, 野掘潔, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 急速に肺動静脈奇形(PAVM)の増大をきたした遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)の1例. 第89回日本呼吸器学会東北地方会, 平成21年9月12日(土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市
4. 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 野掘潔, 飯野健二, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 気管支蔓状血管腫の1症例. 第89回日本呼吸器学会東北地方会, 平成21年9月12日(土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市
5. 塩谷隆信, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 村田勝敬, 伊藤宏, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)の診断規準と治療方法に対する検討(第2報). 第191回日本内科学会東北地方会, 平成22年6月19日(土), 仙台国際センター, 仙台市
6. 佐藤一洋, 中野真理子, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 塩谷隆信. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)患者の動静脈奇形に対する塞栓術の適応と治療効果の検討. 第192回日本内科学会東北地方会, 平成22年9月4日(土), 山形テルサ, 山形市
7. 塩谷隆信, 佐竹將宏, 佐藤一洋, 中野真理子, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 渡邊博之, 伊藤宏, 村田勝敬, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)に合併する血管奇形(AVM)の診断と治療方法に対する検討. 第192回日本内科学会東北地方会, 平成22年9月4日(土), 山形テルサ, 山形市
8. 奥田祐道, 佐藤一洋, 浅野真理子, 三浦肇, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 塩谷隆信, 伊藤宏. びまん性肺動静脈奇形(PAVM)に対して経カテーテルコイル塞栓術を施行した3例. 第96回日本呼吸器学会東北地方会, 平成25年3月23日(土), 秋田市民交流プラザ ALVE, 秋田市.
- 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担総合研究報告書

自己抗体の臨床的意義および全肺洗浄法の改良に関する研究

研究分担者 山口悦郎 愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

研究要旨

血清抗 GM-CSF 抗体を経時的に測定することは、経過予測の参考となる可能性がある。自己免疫性肺胞蛋白症の遺伝素因を網羅的に検索するために、全ゲノム関連解析を開始した。全肺洗浄は洗浄側を上にして、気管支カフ圧を自動コントローラーで厳密に調節しつつ、回収液の濁度を都度測定することにより中止判断をすることが有用であろう。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の臨床経過と自己抗体濃度の推移との関連(研究1)、APAPの全ゲノム関連解析の試料収集の開始(研究2)、全肺洗浄法(WLL)の改良(研究3、4)などを目的とした。

B. 研究方法

研究1：当科に2年以上通院している自己免疫性肺胞蛋白症患者11名を対象として、様々な時点における血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度を測定し、経過や治療、種々の指標との関連について検討した。

研究2：最大多数の試料を収集するため、新たに同意を得て収集する試料以外に、既存試料の収集と利用の可否について検討した。

研究3：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。

研究4：WLLのための片肺換気は左主気管支内にチューブを挿入して実施した。その際同チューブのカフ圧を、Mallinckrodt 自動カフ圧コントローラーを用いて 30 cmH₂O に固定した。

(倫理面への配慮)

研究1、2は既に本学の倫理委員会で承認されている。研究3、4は通常の診療の一環として実施した。

研究1：受付番号 11-037

研究2：受付番号 12-133

C. 研究結果

研究1：APAP患者の病態の安定化に伴い、血清抗 GM-CSF IgG 濃度も安定し、漸減していく傾向が認められた。全肺洗浄、GM-CSF 吸入療法、血漿交換療法後には必ずしも抗体濃度は低下しなかったが、抗 CD20 抗体である

Rituximab を投与した1例において、投与中に抗体濃度は明らかに低下した。

研究2：GWAS参加施設は本研究班施設を中心とした14大学および医療機関と、実際にGWAS解析を実施する理化学研究所ゲノム医科学研究センター呼吸器疾患研究チーム、その他今後参加を依頼する全国の医療機関とした。愛知医科大学の倫理委員会で承認を受け、現在試料収集中である

研究3：濁度測定は、WLLの最中に、実施可能であった。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。気管支肺胞洗浄液の濁度は約 50 NTU だったので、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。

研究 4：60 歳代の女性患者で右 WLL の際に、左側臥位としカフ圧コントローラーを使用したところ、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ることなく安全に施行できた。

D. 考察

血清 GM-CSF 抗体濃度の推移は自己免疫性肺胞蛋白症の病勢をある程度予測できると考えられる。GWAS については希少疾患における多数試料収集に関わる困難を、どう克服するかがもっとも大きな課題であると実感される。

全肺洗浄は確立されている治療手技であるが、仔細な工夫が安全に実施するためのこつになると考えられる。

E. 結論

診断時に血清自己抗体濃度と自己免疫性肺胞蛋白症の重症度との相関は認めないとされているが、臨床経過とは関連があり、その意味で今後様々な視点から自己抗体濃度の意義を検討する必要がある。全肺洗浄法は洗浄側上を基本として、安全策の確立とその意義の確認が求められる。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shigemura M, Nasuhara Y, Konno S, Shimizu C, Matsuno K, Yamaguchi E, Nishimura M. Effects of molecular structural variants on serum Krebs von den Lungen-6 levels in sarcoidosis.

J Transl Med 10: 111, 2012.

2. Tanaka H, Yamaguchi E, et al., A case of disseminated nontuberculous mycobacteriosis and cerebellar toxoplasmosis with autoantibody to interferon- γ . Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 30(4):312-6, 2013.

2. 学会発表

A. 国際学会

1. Takahashi A, et al., Levels of autoantibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in clinical course of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (APAP). 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology
2. Yamaguchi E, et al., Clinical and basic implication of anti-GM-CSF autoantibody. PAP Conference, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology

B. 国内学会

1. 濱中理恵、山口悦郎他. 3 度の全肺洗浄により呼吸不全が軽快した自己免疫性肺胞蛋白症の 1 例. 第 104 回日本呼吸器学会東海地方会, 平成 25 年 11 月 17 日, 浜松

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担総合研究報告書

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

研究分担者 瀬戸口靖弘 東京医科大学内科学第一講座 呼吸器内科 教授

研究要旨

本邦に於ける家族性間質性肺炎と小児間質性肺炎の surfactant protein C (SP-C) 遺伝子、ATP-binding cassette transporter A3 (ABCA3) 遺伝子の変異並びに臨床像の解析、検体から診断に有用な血清マーカーの探索を行った。これらの結果から家族性間質性肺炎の発症は、小児から成人に渡るが、小児の場合、1歳未満に集中する。胸部 X線写真、胸部 CT 写真では、陰影は多岐にわたるが分布は、全肺に及ぶという特発性間質性肺炎とは異なる。SP-C 遺伝子や ABCA3 遺伝子変異は、成人発症の特発性間質性肺炎では、認められなかったが、家族性間質性肺炎、小児間質性肺疾患では、約 3 から 4 割に認められた。血清学的マーカーとしては、SP-D が遺伝子変異を有する症例で有意に高値を示した。以上から遺伝性間質性肺疾患の定義として「家族性間質性肺炎、1歳児未満の間質性肺疾患、遺伝子異常の特定できる間質性肺炎を遺伝性間質性肺疾患」として提案し、今後、この定義で問題点、疫学、診断、治療から詳細な検討を加えていく。

A. 研究目的

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、ABCA3 遺伝子の中

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。

B. 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）。

C. 結果とD. 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。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。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⁾ ABC-A3遺伝子変異は、成人発症家族性間質性肺炎では認めず、小児間質性肺炎では、45症例中3例に認め、2例は家族性で孤発例1例はSP-C遺伝子変異も伴っていた⁶⁾。SP-C遺伝子変異では、exon4、exon5変異は、致死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。新生児の場合、孤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1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。

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。

E. 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

HILD診断流れ

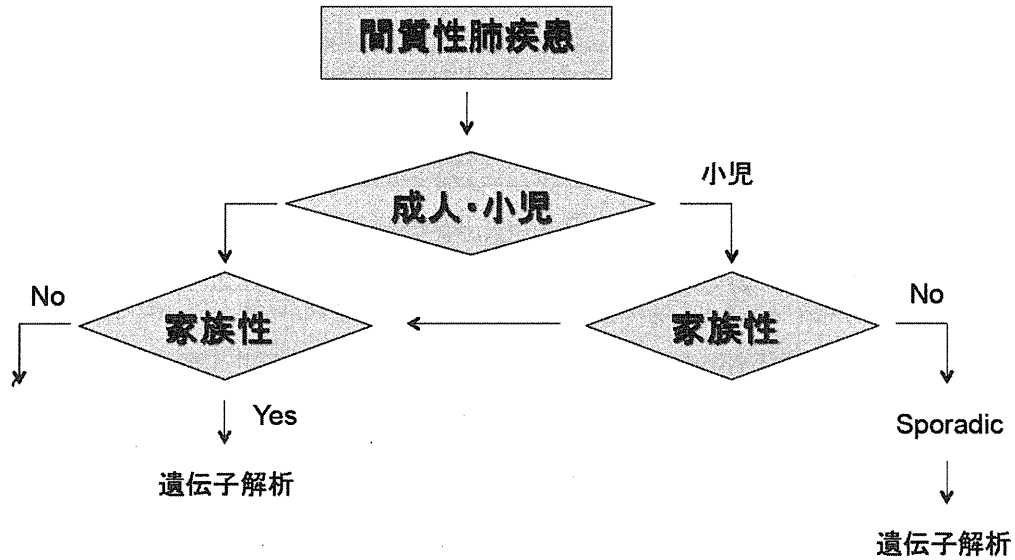


図1

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

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kono Y, Tsushima K, Yamaguchi K, Soeda S, Fujiwara A, Sugiyama S, Togashi Y, Kasagi S, Setoguchi Y. The relationship between the clinical course and cytokine in a patient with cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumoniae A case report. *Respir Med Case Reports* 5 :16-19, 2012
2. Saito M, Yamazaki M, Maeda T, Matsumura H, Setoguchi Y, Tsuboi R. Pirfenidone suppresses keloid fibroblast-embedded collagen gel contraction. *Arch Dermatol Res.* 304:217-22, 2012
3. Isobe Y, Aritaka N, Setoguchi Y, Ito Y, Kimura H, Hamano Y, Sugimoto K, Komatsu N. T/NK cell type chronic active Epstein-Barr virus disease in adults: an underlying condition for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoma. *J Clin Pathol.* 65:278-82, 2012
4. Iwai K, Soejima K, Kudoh S, Umezato Y, Kaneko T, Yoshimori K, Tokuda H, Yamaguchi T, Mizoo A, Setoguchi Y, Kamigaki T, Fujimoto K, Goto S. Extended survival observed in adoptive activated T lymphocyte immunotherapy for advanced lung cancer: results of a multicenter historical cohort study. *Cancer Immunol Immunother.* 61:1781-9, 2012
5. Soeda S, Ohyashiki JH, Ohtsuki K, Umezu T, Setoguchi Y, Ohyashiki K. Clinical relevance of plasma miR-106b levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease *Int J Mol Med.* 31:533-9, 2013
6. Fujiwara A, Tsushima K, Sugiyama S, Yamaguchi K, Soeda S, Togashi Y, Kono Y, Kasagi S, Setoguchi Y, Histological types and localizations of lung cancers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Thoracic Cancer* 4:354-360, 2013
7. Kuse N, Abe S, Hayashi H, Kamio K, Saito Y, Azuma A, Kudo S, Kunugi S, Fukuda Y, Setoguchi Y, Gemma A. Familial interstitial pneumonia in an adolescent with surfactant protein C gene (Y104H) mutation. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 30:73-77, 2013
8. Kitazawa H, Moriya K, Niizuma H, Kawano K, Saito-Nanjo Y, Uchiyama T, Rikiishi T, Sasahara Y, Sakamoto O, Setoguchi Y, Kure S. Interstitial lung disease in two brothers with novel compound heterozygous ABCA3 mutations. *Eur J Pediatr.* 172:953-957, 2013
9. Kono Y, Tsushima K, Yamaguchi K, Kurita N, Soeda S, Fujiwara A, Sugiyama S, Togashi Y, Kasagi S, To M, To Y, Setoguchi Y The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing

pulmonary aspergillosis. *Respir Med*
107:1094-1100, 2013

患最新の治療 2013-2015. 南江堂, 東京,
2013:90-96

10. Yamaguchi K, Tsushima K, Kurita N, Soeda S, Fujiwara A, Sugiyama S, Togashi Y, Kono Y, Kasagi, Setoguchi Y. Clinical characteristics classified by the serum KL-6 level in patients with organizing pneumonia. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 30:43-51, 2013
11. 瀬戸口靖弘: 間質性肺炎と SP-C 遺伝子変異. *分子呼吸器病*, 16:151-156, 2012
12. 瀬戸口靖弘: 家族性間質性肺炎における遺伝子研究の現状と将来. *呼吸器内科*, 21:524-531, 2012
13. 瀬戸口靖弘: 患者から医師へのシグナル(間質性肺炎). *Lung perspective*, 21:112-115, 2013
14. 瀬戸口靖弘: ゲノム解析による肺線維症疾患感受性遺伝子探索. *呼吸と循環*, 61:919-925, 2013
4. 瀬戸口靖弘: 閉塞性細気管支炎, 山口 徹, 北原光夫 福井次矢編, 今日の治療指針 2013. 医学書院, 東京, 2013 297
5. 瀬戸口靖弘: 乳び胸, 北村 諭, 巽浩一郎 石井芳樹編, 呼吸器疾患, *State of Art 医学のあゆみ*. 医歯薬出版, 東京, 2013:341-343
6. 瀬戸口靖弘: 6 分間歩行試験, 19-24 杉山幸比古編, 特発性間質性肺炎の治療と管理. 克誠堂出版, 東京, 2013:19-24

著書

1. 瀬戸口靖弘: 呼吸器疾患 感受性遺伝子 永井厚志編, *Annual Review 2012 呼吸器*. 中外医学社, 東京, 2012, 14-18
2. 瀬戸口靖弘: ヘルマンスキーパドラック症候群 酒井文和編 稀な呼吸器関連疾患. 克誠堂, 東京, 2012 70-76
3. 瀬戸口靖弘: 抗炎症 免疫抑制薬 貫和敏博 杉山幸比古 門田淳一編, 呼吸器疾

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担総合研究報告書

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis :
aPAP）に対する全身麻酔下全肺洗浄（whole lung lavage : WLL）
方法指針の作成に関する研究

研究分担者 一和多俊男 東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科

研究要旨

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : aPAP）に対する全身麻酔下全肺洗浄（whole lung lavage : WLL）方法指針を作成する目的で、平成 23 年度に本邦における aPAP に対する WLL に関する第一次アンケート調査を施行し、34 施設で WLL が施行されていたが、WLL の適応基準、方法は施設によって異なっていた。そのため、より詳細な情報が必要と考えて平成 24 年度に第二次アンケート調査を施行したが、アンケート結果から WLL 方法指針を作成することは困難であった。そこで、WLL 拠点医療機関候補の医師による検討会（全国の 17 医療機関が参加）を開催した。検討会の結果を参考にして、東京医科大学八王子医療センターで aPAP2 症例に対して WLL を計 4 回施行し、今までの自験例と文献を参考にして WLL 方法指針の試案を作成した。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : aPAP）に対する全身麻酔下全肺洗浄（whole lung lavage : WLL）方法指針を作成する目的で、平成 23 年度に本邦における aPAP に対する WLL に関する第一次アンケート調査を施行し、34 施設で WLL が施行されていた。WLL を施行した症例数別施設数は、1 症例が 19 施設、2 症例が 8 施設であり、約 80%の施設が 2 症例以下で、WLL の適応基準、方法は施設によって異なっていた。

そのため、PAP に対する WLL 方法指針の作成や WLL を普及する方法を検討するには、より詳細な情報が必要と考え、平成 24 年度に第二次アンケート調査を施行した。しかし、アンケート結果から、WLL 方法指針を作成することは困難であった。

そこで、平成 25 年 1 月、WLL 拠点医療機関候補の医師による検討会を開催した。検討会の結果を参考にして、東京医科大学八王子医療センターで aPAP2 症例に対して WLL を計 4 回施行し、動脈血液ガスの変動、WLL 手技の問題点や効果を参考にして WLL 方法指針の試案を作成した。

B. 研究方法

井上らが行った aPAP の大規模コホート研究¹⁾に参加した 211 施設に対して、第一次アンケート調査を行い 86 施設から回答があり、34 施設で WLL が施行されていた。第二次アンケート調査は、第一次アンケート調査後に WLL を施行した 2 施設を追加して、36 施設に対して施行した。なお、第二次アンケート調査は、イタリアの Maurizio Luisetti らが中心となって、

表 1 入院時検査所見

Blood Examination		HGA (red mark)	
WBC (/μl)	4720	FE	7.459
Hb (g/dl)	15.0	FaCO ₂ (Torr)	32.7
Ht (%)	45.0	PaCO ₂ (Torr)	51.2
AST (AU/ml)	74	PTT	
LDH (IU/L)	244	PaO ₂ (%)	87.3
TDS	102	FEV ₁ (%)	88.28
HbA _{1c} (NGSP) (%)	6.6	PaO ₂ (mm)	70.8
CrA (mg/dl)	73.1	Heart Rate	
PLG (u/ml)	10600	ET (%)	74
SP-D (ng/ml)	283	ECVd (mm)	41
Anti-GM-CSF Ab (ug/ml)	4.09	HR	rest

ヨーロッパで統一した WLL 方法を施行することを目的に作成されたアンケートを修正して作成した。

第二次アンケート調査における“WLL 施行の拠点病院になれますか？”との問いに対して、“なれる。”との回答であった 19 医療機関に参加を要請し、次の 17 施設が参加して WLL 方法に関する検討会を開催した。

検討会に参加施設

1. 旭川医科大学循環呼吸医療再生フロンティア講座
2. 札幌医科大学第三内科、集中治療部、麻酔科
3. 東北大学病院呼吸器内科
4. 獨協医科大学越谷病院呼吸器内科、麻酔科
5. 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学
6. 東京大学医学部麻酔科・痛みセンター
7. 東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科
8. 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科
9. 新潟大学医歯学総合病院第二内科、生命科学医療センター
10. 信州大学内科学第一講座
11. 金沢医科大学呼吸器内科学
12. 愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科講座、麻酔科学講座
13. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
14. 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

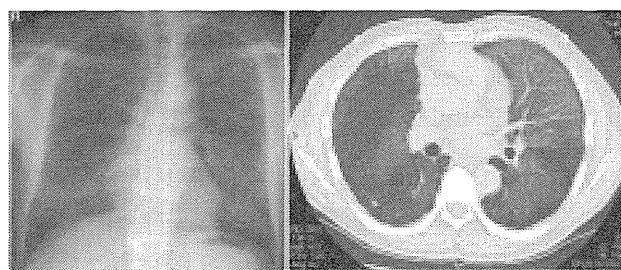


図 1 入院時胸部レントゲンと CT

15. 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科学
16. 高知大学医学部血液・呼吸器内科学教室
17. 長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野

WLL 拠点医療機関候補の医師による検討会の結果を参考にして、体位などを一部変更して Ramirez が報告した massive pulmonary lavage 法²⁾に準じた方法で、東京医科大学八王子医療センターにおいて、aPAP2 症例に対して WLL を計 4 回施行した。

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-CSF 抗体が陽性で aPAP と診断された。同医療機関において BFS による区域洗浄が施行されたが、咳嗽と呼吸困難が強いために継続出来ず、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

表2 入院時検査所見

Blood Examination		BGA (room air)	
WBC (/μl)	6940	PH	7.411
Hb (g/dl)	10.6	PaCO ₂ (Torr)	38.8
Ht (μl)	33.4	PaO ₂ (Torr)	55.3
AST (U/L)	31	PTP	
LDH (U/L)	508	%VC (%)	89.4
FBS	93	FEV ₁ (%)	75.0
HbA _{1c} (HbA _{1c}) (%)	7.8	%DLco (%)	48.7
CEA (ng/ml)	21.5	Heart Echo	
KL-6 (U/ml)	95.05	CP (%)	64.1
SP-D (ng/ml)	352.7	LDVd (mm)	51.7
Anti-GM-CFS Ab (μg/ml)	111.2%	MR	0*

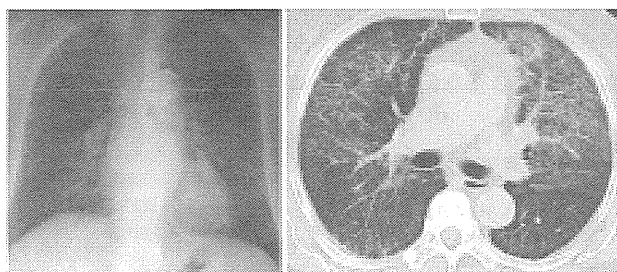


図2 入院時胸部レントゲンとCT

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、直ちにPSL0.5mg/kgが投与されたが改善しなかった。

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)。

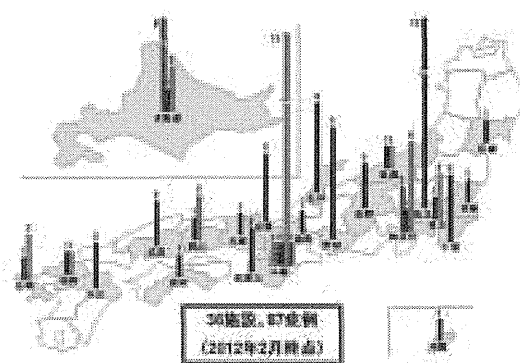


図3 全国のWLL 施行医療機関と症例数

C. 研究結果

1) 第二次アンケート調査の主な結果

(詳細は平成24年度研究報告書を参照)

①全国のWLL 施行医療機関と症例数

WLLは36施設で87症例に対して施行され、WLL 施行医療機関は東北・山陰・四国・南九州地方で少なく、関東・近畿地方で多い傾向を認めた(図3)。

②初診からWLL 施行までの観察期間

各医療機関初診から1年以内にWLLが施行されており、観察期間は平均4.04±2.35ヶ月であった。28施設中15施設(53.6%)は1~3ヶ月間観察した後にWLLを施行していたが、5施設は観察期間を考慮せずにWLLが施行されていた。

③WLL 施行基準の禁忌

WLL 施行判断基準としては画像所見が最も多く、次いでPaO₂ (SpO₂)、自覚症状、呼吸機能検査(%VC、%DLco)および6分間歩行試験の順に多かった。しかし、ADLの低下などに

より患者が希望した場合、33施設中18施設(54.5%)がWLLを施行するとの回答であった。

WLLの禁忌は、高度で不安定な循環動態が最も多く、次いで胸郭形成などにより片側肺換気が出来ない高度な換気不全、感染症の順に多かった。なお、2施設は禁忌がないとの回答であった。

④WLLと合併症

WLL中に出現した合併症は、高度な低酸素血症が13施設、次いで換気肺気管チューブからの洗浄液の漏出が12施設で多く、それらに合併症によりWLLを中断した経験がある施設は、32施設中9施設(28.1%)あった。WLL後の合併症としては、発熱が15施設で最も多く、肺炎は2施設で発症し、その他に胸水、気管支痙攣、急性心不全、心タンポナーゼ、皮下気腫と皮下出血などを認めた。

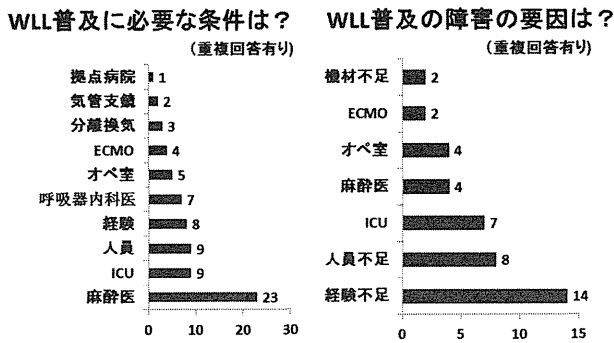


図4 WLL 施行条件と普及しない要因

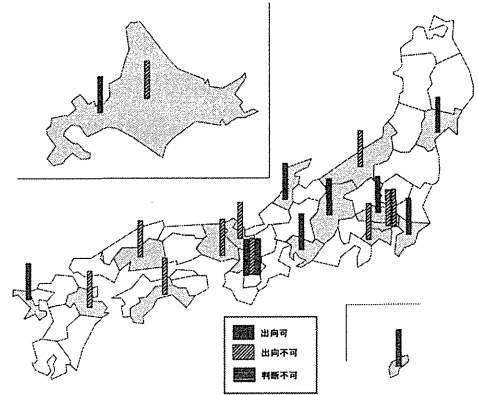


図5 相談や出向して指導可能な拠点候補施設

⑤ Extracorporeal membrane oxygenation (EMMO)

使用基準

WLL 中の高度な低酸素血症を防止するため、酸素化装置を利用して WLL を施行した経験がある施設は 14 施設で、経験がない施設は 19 施設であった。酸素化装置は、高圧酸素室が 1 施設、体外循環 2 施設、ECMO が 11 施設で、ECMO により酸素化を維持する施設が最も多かった。

4 施設は、WLL 時に ECMO を原則的に使用していた。3 施設は ECMO の使用基準がなく、その 3 施設とも高度な低酸素血症との回答であり、具体的な数値基準はなかった。5 施設は具体的な数値基準により ECMO が使用されていたが、施設によって数値基準が異なっていた。

⑥ WLL 施行の必要条件と普及しない要因

WLL に普及に必要な条件としては、麻酔医の存在が最も多く、その他に ICU やオペ室の確保、人員と呼吸器内科医などのマンパワー、WLL の経験などが上げられていた。

一方、WLL が普及しない要因としては、経験不足が最も多く、人員不足、麻酔医や ICU やオペ室の確保などであった (図 4)。

⑦ WLL の施設基準と拠点病院

WLL 施設基準は、33 施設中 26 施設 (78.8%)

が必要との回答であった。“WLL 施行の拠点病院になれますか？”との問いに対しては、33 施設中 22 施設 (66.7%) が“拠点病院になれる。”との回答であった。出向して手伝えることは、22 施設中 10 施設 (45.5%) 可能、11 施設 (50.0%) が不可能、1 施設が判断出来ないとの回答であった。

地域分布を考慮した拠点候補病院としては、検討会に参加した東京大学医学部麻酔科・痛みセンター以外の 16 医療機関と、大分大学医学部附属病院呼吸器内科と琉球大学医学部附属病院を加えた 18 医療機関が上げられた (図 5)。

2) 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

a) WLL 手順

洗浄肺を下にした側臥位で、Rogers ら^{3,4)}が報告した degassing を施行せずに洗浄液を注入する方法を用いて WLL を施行してきたが⁹⁾、今回の aPAP2 症例に対しては、欧米の報告^{5,6)}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

表3 WLL 方法と PaO₂ の変動

	Case 1 F1	Case 1 F2	Case 2 F1	Case 2 F2
1 左側用ダブルルーメンチューブ				
2 洗浄前を上にした側臥位				
3 カフで位置を確認				
4 両側肺を100%O ₂ で換気(側臥位)	472	564	345	353
5 洗浄側側チューブをクランプ5分間	711	59.0	72.2	341
6 37℃生食1L注入				
7 2分間バイブレーション				
8 可能限り排液				
9 生食注入(1L 肺内残存生食)				
5分目終了時	84.1	82.9	65.1	55.9
10分目終了時	91.9	81.1	71.9	61.1
15分目終了時	129	73.6		
20分目終了時		104		
10 両側肺を100%O ₂ で換気(側臥位)	371	364	370	355

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洗浄肺側気管チューブを10分間クランプする。(degassing)
- ⑨30cmの高さから37℃に加温した生食1Lを200～300ml/minの速度で注入する。
- ⑩2分間バイブレーション
- ⑪洗浄液の排液と注入を清明になるまで繰り返す。
- ⑫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。

b)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

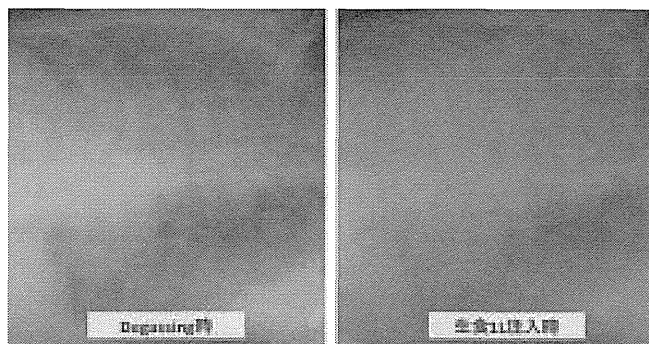


図6 degassingと生食1L注入時の胸部レントゲン(症例1 左側臥位で右肺洗浄時)

が、洗浄後に左肺を下にした左側臥位で両側肺を100%O₂換気した時よりも、PaO₂は高値であった。

C)気管チューブの位置の変動

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(図6)。

d)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。

D. 考察

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るが、PAP症例が少ないために明確な適応や標準的なWLL方法が確立していないのが現状である。

2011年1月、本邦におけるWLLの実態を明らかにする目的で第一次アンケート調査を施行したが、各施設でWLL方法が異なり一定な傾

向が認められなかった。そのため、本邦における PAP に対する WLL 方法の指針を作成する目的で、第一次アンケート調査で WLL の経験があると回答があった医療機関に対して第二次アンケート調査を施行した。

WLL は 36 施設で 87 症例に対して施行され、WLL 施行医療機関は東北・山陰・四国・南九州地方で少なく、関東・近畿地方で多かった。

発症（診断）から WLL 施行までの期間は、平均 21.3 ± 24.3 ヶ月で 3 ヶ月以内が最も多く、10 症例は発症（診断）後 60 ヶ月以上の時点で WLL が施行されていた。初診から WLL 施行までの観察期間は、平均 4.04 ± 2.35 ヶ月で 28 施設中 15 施設（53.6%）が〜3 ヶ月間観察した後に WLL が施行され、5 施設は観察期間が考慮されていなかった。

WLL の適応基準は、Ioachimescu ら⁷⁾は、

- a) 日常生活が支障をきたす呼吸困難
- b) 大気下の $\text{PaO}_2 < 60 \text{ Torr}$
- c) 生理学的シャント率 $> 10 \sim 12\%$

としているが、Michaud ら⁶⁾は、

- a) 高度な呼吸困難
- b) $\text{PaO}_2 < 65 \text{ Torr}$

c) $\text{AaDO}_2 \geq 40 \text{ mmHg}$ または生理学的シャント率 $> 10 \sim 12\%$ と報告し、本研究班における検討（図 7）においても $\text{PaO}_2 < 70 \text{ Torr}$ で WLL を考慮する目安とし、呼吸困難と PaO_2 値が WLL 施行するため判断基準として用いられている。

しかし、第二次アンケートの調査において PaO_2 （大気下）は平均 $\text{PaO}_2 61.1 \pm 11.9 \text{ Torr}$ であり、74 症例中 17 症例（23.0%）が $\text{PaO}_2 > 70 \text{ Torr}$ であった。 $\text{PaO}_2 < 70 \text{ Torr}$ との基準は WLL 施行するための 1 つの判断基準に過ぎないと考えられた。また、画像所見や呼吸機能検査が増悪していなくとも、ADL の低下などにより患者が希望した場合、33 施設中 18 施設（54.5%）が WLL を施行すると回答しており、患者の希

重症度	1	2	3	4	5
症状	無	有	不問		
PaO_2^* (Torr)	$\text{PaO}_2 \geq 70$		$70 > \text{PaO}_2 \geq 60$	$60 > \text{PaO}_2 \geq 50$	$50 > \text{PaO}_2$
治療方針	経過観察		去痰剤 対症療法	区域洗浄、全肺洗浄 あるいは試験的治療	
	長期酸素療法				

* PaO_2 : 室内気吸入下、安静臥位。

** 経過観察: 重症度、症状、肺機能、画像検査、血清マーカー等
続発性肺胞蛋白症では原疾患の治療で肺胞蛋白症が改善する事がある。

図 7 重症度に応じた肺胞蛋白症の治療

望も考慮して、 PaO_2 (SpO_2)・自覚症状・画像所見・呼吸機能検査・6MWT を総合的判断して WLL が施行されていた。

WLL の禁忌は、Michaud ら⁶⁾は、

- a) 未治療な血液疾患
- b) 麻酔リスク
- c) 不安定な循環呼吸動態

としており、不安定な循環呼吸動態については、WLL により酸素化が急激に改善するために相対的禁忌と報告している。第二次アンケート調査においては、高度で不安定な循環動態が最も多く、次いで胸郭形成などにより片側肺換気が出来ない高度な換気不全が多かったが、2 施設は禁忌がないとの回答であった。

WLL の合併症は主に洗浄中に出現し、高度な低酸素血症が最も多い。また、ダブルルーメンチューブの位置がずれると、多量の洗浄液が換気肺へ漏出することも多い。その他に気胸・胸水・水気胸が報告されているが、注入量と排水量を記録して過度の注入液の肺内の貯留に注意すれば回避することが可能である。第二次アンケート調査においても、高度な低酸素血症が 13 施設、次いで換気肺気管チューブからの洗浄液の漏出が 12 施設で多く、それらに合併症により WLL を中断した経験がある施設は、32 施設中 9 施設（28.1%）であった。