

●症 例

陽陰圧体外式人工呼吸器を併用し全肺洗浄を行った自己免疫性肺胞蛋白症の1例

加藤 慎平 笠松 紀雄 松田 周一
杉本 俊介 矢野 利章 小笠原 隆

要旨：症例は64歳，男性．健診胸部X線異常にて受診．胸部CTで両肺網状すりガラス状陰影を認め，気管支鏡検査で白濁気管支肺胞洗浄液を回収した．抗GM-CSF抗体陽性であり，自己免疫性肺胞蛋白症と診断した．経過観察中に労作時呼吸困難が悪化し，全肺洗浄を施行した．洗浄効率を上げる目的で，陽陰圧体外式人工呼吸器（BCV）を用いて高振動を与えた後に排液を行った．BCVの操作は簡便かつ安全に実施でき，高い排液回収が得られ，術後陰影および酸素化の改善効果を認めた．全肺洗浄におけるBCVの使用は洗浄液回収に有用である可能性が示唆された．

キーワード：肺胞蛋白症，全肺洗浄，陽陰圧体外式人工呼吸器

Pulmonary alveolar proteinosis, Whole-lung lavage, Biphasic cuirass ventilator

緒 言

進行する肺胞蛋白症の治療として，全肺洗浄法が広く行われており，その有用性が多数報告されている．しかしその具体的手技は施設によりさまざまである．今回我々は，陽陰圧体外式人工呼吸器（biphasic cuirass ventilator：BCV）により胸部に振動を与える方法を用いて全肺洗浄を施行し，良好な成績が得られたため報告する．

症 例

患者：64歳，男性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：59歳，胃潰瘍．62歳，高血圧．

家族歴：父，肺気腫．

喫煙歴：20本/日×10年．

職業：鉄鋼業．

現病歴：3年前の健診胸部X線で，両肺部浸潤影を指摘されたが放置していた．2年前の健診で再度異常陰影を指摘され浜松医療センター呼吸器内科受診．胸部CT上両側びまん性，上葉優位にcrazy-paving appearanceを呈する網状すりガラス状陰影を認め，気管支鏡検査が

行われた．気管支肺胞洗浄にて米のとぎ汁様の白濁液が回収され，抗GM-CSF抗体8.0μg/ml（正常カットオフ値0.5μg/ml）と陽性であり，自己免疫性肺胞蛋白症と診断された．呼吸状態は比較的安定しておりアンブロソール（ambroxol）内服のうえ外来経過観察の方針となったが，通院を自己中断していた．1年前の健診で再び胸部異常陰影を指摘され，浜松医療センター呼吸器内科受診．修正British Medical Research Council（MRC）scale Grade2の呼吸困難症状を認め，画像上陰影の増悪を認めたことから，インフォームド・コンセントを得た後，全肺洗浄を行う方針となった．

初診時現症：身長167cm，体重59kg，血圧129/90mmHg，脈拍64/min・整，酸素飽和度94%（室内気下），体温36.2℃．表在リンパ節は触知せず，心音異常なし，呼吸副雑音なし．

検査所見：血清クレアチニン値1.29mg/dlと以前より指摘されている腎機能障害を認めたほか，血算，生化学検査に異常所見は認めなかった．間質性肺炎マーカーはKL-6 1,660mg/dl，SP-D 341mg/dl，SP-A 123mg/dlと高値であった．動脈血液ガス分析（室内気，臥位）ではPaO₂ 63.9Torrと低酸素血症を認めた．呼吸機能検査上換気障害は認めなかったが，%DL_{co} 65.9%と拡散障害を認めた．6分間歩行試験では470mの歩行を完遂したものの，歩行前のSpO₂ 95%から最低SpO₂ 89%まで低下を認めた．

画像所見：胸部X線写真では両側上肺野優位に浸潤影を認め，2年間の経過で悪化傾向を認めた（図1A）．胸部CTでは両側上葉優位にいわゆるcrazy-paving ap-

連絡先：加藤 慎平

〒432-8580 静岡県浜松市中区富塚町328

浜松医療センター呼吸器内科

(E-mail: synp.kato@gmail.com)

(Received 25 Apr 2014/Accepted 18 Nov 2014)

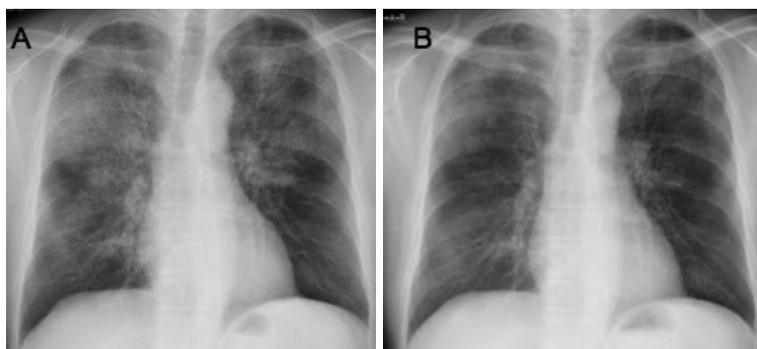


図1 (A)両肺洗浄直前の胸部X線写真. 両側上肺野優位な浸潤影を認める. (B) 両肺洗浄後の胸部X線写真. 両側の浸潤影は消退した.



図2 全肺洗浄中に陽陰圧体外式人工呼吸器を装着している様子.

pearance を呈するすりガラス状陰影を認めた.

臨床経過：進行する肺胞蛋白症の治療として、全肺洗浄法を2回に分けて施行した。はじめに右肺を洗浄し、約1ヶ月後に再入院とし、左肺の洗浄を行った。術前の準備として、緊急時に体外式膜型人工肺 (ECMO) を使用できるよう、右大腿動静脈ルートを確認した。術後肺炎の予防目的で抗菌薬投与も行った。

全身麻酔下、左主気管支挿入用ダブルルーメンチューブを用いて挿管した後、BCVを胸部に装着した。両肺を100%酸素にて20分間換気した後、洗浄側の挿管チューブをクランプし、5分間のdegassingを行った。洗浄側肺を下にする側臥位をとり、37℃に加温した洗浄液 (生理食塩液1,000 mlに20% N-アセチルL-システイン (NAC) 50 mlを混注したもの) を洗浄肺に30 cmの高さから自然滴下で注入した後、BCV (クリアランスモード、-17 cmH₂O、振動数600回/min) で5分間振動を与えた (図

2)。その後自然落下にて排液を行い、排液時にもBCVによる振動を与え続けた。この一連の手技を排液がほぼ透明となるまで (実際には12回) 繰り返した。毎回の排液時には肺血管抵抗が減少するため洗浄肺の血流が増加し、シャント効果によりSpO₂が最低80%まで低下したが、そのほかには呼吸・循環動態の異常はなく安全に施行可能であった。麻酔導入を含めた全手術時間は右肺で4時間10分、左肺で4時間26分であった。右肺・左肺洗浄時ともに洗浄液の回収率はほぼ100%に達し (表1)、術後経過は良好で翌日に抜管可能であった。

両肺洗浄後、自覚症状、画像所見の改善が得られた (図1B)。両肺洗浄から約1ヶ月後の血液ガス所見ではAaDO₂ 9.6 Torrの改善が確認され、6分間歩行試験でも410 m歩行し、歩行前SpO₂ 97%から最低SpO₂ 95%までの低下にとどまり良好な成績が得られた。肺胞蛋白症のマーカーとされるKL-6、SP-Dの値もそれぞれ1,200 U/ml、236 U/mlと低下を認めた。術後1年を経過した現在も臨床症状の悪化なく良好に経過している。

考 察

肺胞蛋白症は、サーファクタントの生成または分解過程の障害により、肺胞腔内にサーファクタント由来物質が過剰に蓄積し呼吸困難をきたす疾患である。その多くは、抗GM-CSF抗体が関与する自己免疫性肺胞蛋白症である¹⁾²⁾。臨床経過は個人差が多く、自然軽快する例もあるが、5年生存率は75%と決して良好とはいえず、死因としては呼吸不全、日和見感染症が大半を占める³⁾。

近年、抗GM-CSF抗体の研究が急速に進んでおり、GM-CSF吸入療法がその簡便さから今後の新たな治療法として期待されているが、いまだ一般的な治療法としては確立していない⁴⁾。全肺洗浄法は1960年代にRamirezによって報告された古典的治療法であるが⁵⁾、現在でも肺胞蛋白症の標準治療として多くの施設で実施されている。全肺洗浄法の治療効果について無作為化比較試験が

表 1 全肺洗浄における注入量と排液量の記録*

洗浄回	右 肺			左 肺		
	注入量	排液量	肺内残存量	注入量	排液量	肺内残存量
1	1,050	450	600	1,050	400	650
2	1,050	980	670	1,050	1,050	650
3	1,050	1,250	470	1,050	1,120	580
4	1,050	1,000	520	1,050	990	640
5	1,050	1,300	270	1,050	1,200	490
6	1,050	1,250	70	1,050	1,000	540
7	1,050	1,250	-130	1,050	1,340	250
8	1,050	1,200	-280	1,050	1,140	160
9	1,050	1,200	-430	1,050	1,130	80
10	1,050	1,200	-580	1,050	1,010	120
11	1,050	1,200	-730	1,050	1,020	150
12	1,050	1,400	-1,080	1,050	1,120	80
Total	12,600	13,680	-1,080	12,600	12,520	80

*100%に近い回収率を得ることができた。

行われたことはないが、臨床症状、画像・呼吸機能の改善、血清バイオマーカーの改善、日和見感染の減少など、その効果が多数報告されている^{1)3)5)~7)}。肺の洗浄方法に関しては今回実施した全身麻酔下片肺大量肺洗浄法のほか、体外循環併用下両側肺同時洗浄法⁸⁾、気管支鏡下肺洗浄法⁹⁾など、さまざまな変法が報告されている。洗浄液の組成についても一定の見解はないが、権らは、NACを加えることにより不溶化成分が軟化し洗浄効率が高まったと報告しており¹⁰⁾、今回我々も採用した。

全肺洗浄法においては、肺の洗浄効率を上げることを目的として、洗浄液注入後に肺理学療法を行うことが一般的である。Hammonらは、3回に分けて全肺洗浄を行った同一肺胞蛋白症患者において、用手タッピングを行った場合(MN)、バイブレーターで振動を与えた場合(MC)、理学療法を行わなかった場合(NP)の3群間で排液の吸光度から洗浄効果を比較し、その洗浄効果はMN>MC>NPの順であったと報告している¹¹⁾。また、体外心臓マッサージ用ポンプ(CardioPumpTM)が肺洗浄に有用であったとする報告もある¹²⁾。簡便かつ効果的に肺の洗浄効率を上げるために、上記のようにさまざまな方法が試みられている。

今回我々は、BCVの併用が洗浄効率の上昇に寄与するのではないかと考え、全肺洗浄を行った。BCVは胸壁に密着させる形で装着する体外式人工呼吸器で、吸気時に陰圧をかけ、呼気時に陽圧をかけることにより換気補助を行うことができる。操作も簡便で、非侵襲的であり気管の圧損傷を防ぐことができる、背面無気肺が生じにくい、といった長所がある。今回は洗浄液の排出促進が目的であるため、人工呼吸器としては使用せず、クリアランスモード(持続陰圧をかけながら振動を与えるモード)

のみで実施した。BCVを全肺洗浄に使用する際は、振動により挿管チューブがずれて非洗浄肺に洗浄液が入り込まないように注意する必要があったが、注意深く観察することで十分に対処可能と思われた。全肺洗浄におけるBCVの利点としては、人手を要さず簡便であること、持続陰圧をかけることで換気肺の肺胞が広がり危機的低酸素血症を回避できる可能性があること、高速振動を与えることで効果的な洗浄が行える可能性があることを考えた。一般に、全肺洗浄時には肺胞上皮からの吸収などにより洗浄液は100%回収されないとされているが¹³⁾、本症例では排液の回収率が100%に達した(表1)。この高い回収率は右肺洗浄時、左肺洗浄時ともに確認され、特に右肺洗浄時には排液量が注入量を大幅に上回る結果となった。排液量は毎回の洗浄ごとにメスシリンダーを用いて記録しているが、予期せぬほどの高い回収率であったため、術中にも繰り返し複数人で排液量の確認を行った。過去の報告にはないほどの高い回収率であるが、上述のとおり測定結果は慎重に記録しており、記載ミスや測定ミスはなかったものと認識している。今回高い排液回収が得られた理由としては、洗浄液中のNACによる蛋白溶解効果や、BCVによる洗浄効率の上昇、さらにNACそのものや溶解蛋白により浸透圧が上昇し高張となった可能性などを考えているが、その詳細な機序は不明である。BCVを使用した場合、他の症例でも同様に高い排液回収率が得られるのかどうか、今後の報告を期待したい。

肺胞蛋白症に対する全肺洗浄において、BCVの併用は、簡便かつ安全に実施可能であり、洗浄液の回収効率上昇に有用である可能性が示唆された。

謝辞：本症例の治療に際しご教示をいただいた浜松医科大

学第二内科 榎本紀之先生, 千葉大学呼吸器内科 笠原靖紀先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Trapnell BC, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527-39.
- 2) Inoue Y, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-62.
- 3) Seymour JF, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35.
- 4) Tazawa R, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1345-54.
- 5) Ramirez J, et al. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819-28.
- 6) 杉本親寿, 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; 49: 569-76.
- 7) Morgan C. The benefits of whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 503-5.
- 8) 中村俊信, 他. High-frequency jet ventilation を用いた全肺洗浄が有効であった肺胞蛋白症の 1 例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 514-8.
- 9) Cheng SL, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest* 2002; 122: 1480-5.
- 10) 権 寧博, 他. N-acetyl-L-cysteine を用いた気管支肺胞洗浄療法により改善した肺胞蛋白症の 1 例の経験とその有効性についての検討. *呼吸と循環* 2005; 53: 329-34.
- 11) Hammon WE, et al. A comparison of manual to mechanical chest percussion for clearance of alveolar material in patients with pulmonary alveolar proteinosis (phospholipoidosis). *Chest* 1993; 103: 1409-12.
- 12) 西川昌志, 他. 体外心臓マッサージ用ポンプ (CardioPump™) を使用した肺胞蛋白症患者の肺洗浄. *日臨麻会誌* 2004; 24: 270-3.
- 13) 一和多俊男, 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: 185-90.

Abstract

Whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis supported by biphasic cuirass ventilation

Shinpei Kato, Norio Kasamatsu, Shuichi Matsuda,
Shunsuke Sugimoto, Toshiaki Yano and Takashi Ogasawara
Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu Medical Center

A 64-year-old man showing an abnormal shadow on chest radiography was referred to our hospital. Chest CT scanning revealed a crazy-paving appearance, and bronchoalveolar lavage showed a milky appearance. High levels of autoantibodies against a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) were confirmed, and he was diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. During the following three-year observation, dyspnea on effort was gradually deteriorated, and whole-lung lavages were performed. We used biphasic cuirass ventilator (BCV) in the operation to improve washing efficiency of the lung. After he had injected washings in the lungs, we let the whole thorax vibrate by BCV and exhausted washings afterward. It was safe and simple to use BCV in the operation, and the recovery rate of drainage reached up to 100%. Abnormal chest shadow and oxygenation improved after bilateral whole-lung lavage. BCV may be useful in whole-lung lavage for the good recovery of cleaning fluid.