

●総説

自己免疫性肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄法に関するワークショップサマリー

一和多俊男^{a,b} 内田 寛治^{a,c} 石田 学^{a,d} 赤坂 圭一^{a,e} 新井 徹^{a,f}
大河内真也^{a,g} 富井 啓介^{a,h} 山口 悦郎^{a,i} 井上 義一^{a,f} 中田 光^{a,j}

要旨：全身麻酔下片側全肺洗浄（whole lung lavage：WLL）法は、自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis：aPAP）に対する標準的治療法である。1967年、Ramirez-Rはmassive pulmonary lavage（MPL）法を報告したが、標準的なWLL方法は確立していない。現在、日本呼吸器学会でaPAPのガイドラインを作成中であるが、WLLに関する内容を捕捉する意味で、aPAP 20例に対して施行した114回のWLL自験例に文献的考察を加え、厚生労働省と日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development：AMED）研究班で検討したWLLに関するワークショップサマリーを報告する。
キーワード：自己免疫性肺胞蛋白症，片側全肺洗浄，厚生労働省難治性疾患克服研究事業，

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業

Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (aPAP), Unilateral whole lung lavage (WLL),
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Research on Measures for Intractable Diseases,
Japan Agency for Medical Research and Development (AMED),
Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases

緒言

全身麻酔下片側全肺洗浄（whole lung lavage：WLL）法は、自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis：aPAP）に対する標準的治療法である。1967年、Ramirez-R¹⁾がmassive pulmonary lavage（MPL）法を報告して以来、世界でWLLが施行されてきたが、現在でも標準的な方法が確立していない。

2016年、Campoら²⁾は、WLLの方法、適応、治療効果の評価と合併症を明らかにする目的でglobal surveyを行い、小児および成人PAP患者に対してWLLを施行した27の医療機関センターが参加し、成人例においては14ヶ国の20の医療機関から回答があったが、WLL方法は多様であった。

わが国においても、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立」研究班（厚労省研究班）において、WLLに関するアンケート調査（3回）と検討会（2回）を行ったが同様にWLL方法は多様であった。標準的なWLL方法が普及しない原因としては、aPAPが希少疾患であるためにWLL施行経験が少ない医療機関が多く、また医療環境が異なることなどが考えられた^{3)~6)}。

1991年3月から2019年8月の間に、現獨協医科大学埼玉医療センターと東京医科大学八王子医療センターにおいて、aPAP 20症例に対してWLLを114回施行した。今回、自験例に文献的考察を加えて前記厚労省と日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development：AMED）「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理」研究班で検討して考案した、標準的なWLLに関するワークショップサマリーを報告する。

^a 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理」研究班

連絡先：一和多 俊男

〒330-0061 埼玉県さいたま市浦和区常盤6-4-18^b

^b 一般社団法人浦和医師会メディカルセンター

^c 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座

^d 杏林大学医学部付属病院呼吸器内科

^e さいたま赤十字病院呼吸器内科

^f 国立病院機構近畿中央呼吸器センター

^g 東北大学大学院医学系研究科産業医学分野

^h 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

ⁱ 愛知医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科

^j 新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター

(E-mail: tichiwata@gmail.com)

(Received 16 Jul 2020/Accepted 6 Oct 2020)

肺洗浄法の変遷

1963年、Ramirez-Rら⁷⁾は局所麻酔下に cricoid cartilage 下方から異なる区域の気管支に plastic catheter を留置して、トリプシンとヘパリン (heparin) を添加した等張生理的食塩水 (生食) 50~100mL を注入する洗浄法を報告した。1965年、彼らは自発呼吸可能な局所または浅い全身麻酔下に Carlens double lumen tube (DLT) を挿管して洗浄肺と換気肺を分離し、洗浄肺の degassing (無気肺化) を行ってから胸部の上 25~35cm から 37°C に加温した生食を 1 回のみ注入して排液する方法を報告し⁸⁾、1967年、前記の方法を繰り返す MPL 法を報告した¹⁾。

1970年、Rogersら⁹⁾は、WLL時の低酸素血症を軽減する目的で volume controlled lavage (VCL) 法を報告した。側臥位における下側の肺 (依存肺) の WLL は、換気している上側の肺 (非依存肺) への洗浄液の漏出リスクを低下させるが、degassing や排液時には肺胞内圧が低下して洗浄肺の血流 (シャント血流量) が増加するために著しい低酸素血症が出現する¹⁰⁾。VCL 法は、degassing せずに酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) と等しい速度で洗浄液を注入して、肺内に機能的残気量 (FRC) 相当の洗浄液を残し、1 回換気量 (VT) 相当の洗浄液の追加注入と排液を繰り返す方法で、洗浄液が肺胞肺毛細血管を圧迫してシャント血流が減少するため低酸素血症が軽減する。しかし、VCL 法は MPL 法と比較して洗浄効率が悪く、肺内の生食が毎時約 350mL 吸収¹¹⁾ されるため循環血漿流量が増加して心不全発症リスクが高くなる。

1998年、Bingisserら¹²⁾は洗浄効率の向上を図るため、修正 WLL 法を報告した。仰臥位で degassing 後に胸部の上 50cm の高さから 37°C に加温した生食を 1 回 800~1,200mL を注入して、6 サイクル後に極端なトレンデレンブルグ体位に、さらに 6 サイクル後に極端な反トレンデレンブルグ体位に変更し、さらに 3 サイクルごとに、位置が仰臥位から左横または右横の位置に変更する。そして、注入した洗浄液の半量を排液してから洗浄液 500mL 注入して手で 20 回換気して、理学療法士が注入と排液の間に激しい胸部パーカッションを行う。本法は MPL 法より高い洗浄効果が得られるが、a) 肺胞内貯留物量が不均一な肺に対する用手換気による圧損傷¹²⁾、b) 頻回の体位変更による気管チューブの偏位¹³⁾、c) 室温の洗浄液を用いて数時間かかるための低体温症¹⁴⁾ と循環血漿流量増加¹⁵⁾ などのリスクが高くなる。なお、頻回の体位変更を行わずに用手換気を加えた WLL 法でも、MPL 法より高い洗浄効果を認めたとの報告¹⁶⁾ もなされている。

2004年、Beccariaら¹⁷⁾は依存肺を換気して非依存肺に degassing 後に 37°C に加温した VT 相当の生食を注入し、パーカッションを続けながら排液が透明になるまで注入

と排液を繰り返す方法を報告した。本法では、洗浄側肺が心臓より高い位置となるためシャント血流が減少して低酸素血症が軽減し、側臥位で上側の肺を洗浄するため胸壁のパーカッションのアクセスも容易となる。2009年、Michaudら¹⁸⁾は生食を 1,000mL に増量した同じ WLL 方法を報告し、考察のなかで高度な低酸素血症を呈する PAP 患者においても extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) は不要と述べている。

また、酸素化の補助療法を併用した WLL も報告されており、1970年、Seardら¹⁹⁾は partial cardiopulmonary bypass を用いた 4 歳と 3 歳の PAP の兄弟例を、1976年、Altoseら²⁰⁾は ECMO を用いた 32 歳の成人 PAP 症例を報告し、1984年、Claypoolら²¹⁾は両側肺 100% O₂ 換気での PaO₂ が 100 Torr 以下との ECMO の適応基準を提唱した。また、1987年、Jansenら²²⁾は 2 ATA の高圧酸素ウォークインチャンバーで WLL を施行した 29 歳と 46 歳の PAP 症例を報告した。

WLL 方法の各項目別検討

Global survey²⁾ の結果とともに自験例に文献的考察を加え、厚労省と AMED 研究班で WLL の適応、禁忌と各手技などについて検討して作成した標準的 WLL 方法案の概略を示す (表 1)。

1. WLL の適応基準

Global survey²⁾ における各医療機関での適応基準は、非特異的肺機能低下が 100%、安静時 PaO₂ 低下が 90%、胸部画像所見増悪が 79%、自覚症状が 42% であった。

Michaudら¹⁸⁾は、a) 高度な呼吸困難、b) PaO₂ ≤ 65 Torr、c) AaDO₂ ≥ 40 Torr または生理学的シャント率 > 10~12%、Ioachimescuら²³⁾は、a) 日常生活が支障をきたす呼吸困難、b) 大気下の PaO₂ < 60 Torr、c) 生理学的シャント率 > 10~12% との適応基準を報告しており、厚労省研究班における適応基準は、井上らの報告²⁴⁾ を参考にした安静時 PaO₂ < 70 Torr としている。

上記のように統一した適応基準はないが、病状の進行、呼吸困難などの自覚症状や WLL の希望 (気管支鏡による区域肺洗浄を希望しないため) も適応基準として重要であり、また、約 1/3 の aPAP は自然寛解する²⁵⁾ ため、診断から最低 3~6 ヶ月間は経過観察してから適応を判断する。

なお、二次性 PAP は原疾患の病状が適応を判断するうえで重要であり、原疾患が治療に反応せずに病状が不安定ないし進行する場合には非適応と考えられる。

2. WLL の禁忌

Global survey²⁾ では、6 医療機関で禁忌基準が設けられ、重症心血管疾患、心不全、敗血症、重症肺感染症と線維症終末期などが含まれていた。

Michaudら¹⁸⁾は、a) 未治療な血液疾患、b) 麻酔のり

表1 標準的WLL方法案の概略

項目	要点
1 適応基準	統一した基準はなく、病状の進行・自覚症状・患者の希望なども重要である。
2 禁忌	明確な基準はないため症例ごとに判断する。呼吸器感染症は絶対的禁忌ではない。
3 最初にWLLする肺の選択	画像的により広範囲な病変を有する肺または左右差がない時は左肺を先に洗浄する。
4 気管チューブと固定位置	左用ダブルルーメンチューブを用いて、気管支鏡で観察しながら深めに固定する。
5 気管チューブカフ圧	基本的に40cmH ₂ Oにする。
6 麻酔	プロポフォール、オピオイド、神経筋遮断薬を組み合わせた静脈麻酔を行う。
7 Degassing	洗浄効率の向上のために施行すべきであり、積極的な気道吸引は不要と思われる。
8 WLL時の体位	低酸素血症を防止するために、側臥位で洗浄肺を上側にした体位にする。
9 洗浄液と注入方法	37℃に加温した生理的食塩水を、圧規定法または容量規定法で注入する。
10 WLL方法	Massive pulmonary lavage methodが、安全で効率的な方法である。
11 洗浄液の注入・排液とタイミング	初回は100mL/minで2回目以降は1分間で注入し、2分間留置して後1分間で排液する。
12 WLL中の人工呼吸器の設定	Pressure control ventilation + PEEPで換気する。
13 パーカッション	前胸部と背部から、バイプレーターを用いてパーカッションする。
14 1回のセッションの洗浄終了基準	洗浄液の濁度を測定し、100NTU以下を目安とする。
15 WLL後の処置	洗浄液を吸引後シングルルーメンチューブに交換して、12~24時間人工呼吸管理する。
16 対側肺のWLL時期	1週間間隔で両側肺を洗浄する。

WLL: whole lung lavage, PEEP: positive endexpiratory pressure ventilation.

スク、c) 不安定な呼吸循環動態としているが、不安定な呼吸循環動態はWLLにより酸素化が急激に改善するために相対的禁忌としている。

明確な禁忌基準はなく、症例ごとに判断しているのが現状だと思われる。肺感染症については、過去にはWLLは肺感染症の治療として施行されており⁶⁾、肺非結核性抗酸菌症や肺アスペルギルス症などの肺感染症を合併したaPAP患者では、両者の進行を考慮して適応を慎重に検討して、本人と家族の同意を得られた場合には施行を考慮すべきであり、すべての肺感染症が絶対的禁忌とはならないと思われる。

3. 最初にWLLする肺の選択

Global survey²⁾では、13医療機関は、病変が画像上より広範囲な肺からWLLが施行され、6医療機関は右肺より相対的に容量が小さい左肺から施行されていた。一般にaPAPは病変の範囲に大きな左右差がないため、酸素化を考慮すると左肺からWLLを施行すべきである。

4. 気管チューブと固定位置

Global survey²⁾では、全医療機関で左側用DLTが使用されていた。左側用DLTは右側用DLTよりカフが長いために固定が容易であり、換気肺に洗浄液が漏出するリスクが少ない。

Degassingを施行すると肺容量が著明に減少してDLTが抜けるため、深めに固定する。我々は、体位を側臥位に変換してから細径気管支ファイバースコープで観察しながら、DLTの右先端が気管分岐部を超えないように、左先端が上下気管支分岐部直上に固定した。なお、実測した右先端～気管分岐部の距離は1.0~2.0cm、左先端～左上下気管支分岐部の距離は0.5~1.8cmであった(図1)。

5. 気管チューブカフ圧

カフ圧が30cmH₂Oを超えると気管～気管支粘膜血流が減少し、50cmH₂Oになると血流は消失する²⁶⁾ため、推奨されるカフ圧は30cmH₂O未満とされている。しかし、WLLでは換気肺への洗浄液の漏出を防止するため、カフ圧を50mmHg(68cmH₂O)にすべきとの報告もなされている²⁷⁾。短時間あれば高いカフ圧であっても、気管支粘膜の局所性虚血性変化などの合併症の出現は稀であり²⁸⁾、WLLにおいては高いカフ圧による気管～気管支損傷の報告はなされていない。

2013年8月から2019年8月の間に行った洗浄肺を上側にしたWLL(66回)の自験例は、カフ圧を40cmH₂Oとして平均DLT挿管時間は約2時間であったが、洗浄液の漏出や気道損傷は出現しなかった。

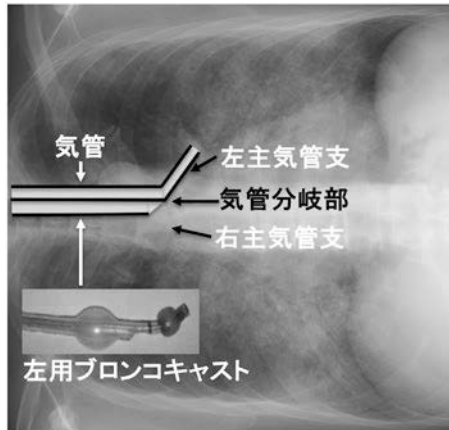
なお、換気肺への洗浄液の漏出を防止するためには、洗浄肺を30~40cmH₂Oで加圧して換気肺から空気の漏出がないことを確認して、また洗浄液は心臓レベルから約30cmの高さから注入する。

6. 麻酔

Global survey²⁾では、18医療機関がプロポフォール(propofol)、オピオイド(opioid)と神経筋遮断薬の組み合わせによる静脈麻酔が行われ、2医療機関のみが揮発性麻酔薬が使用されていた。我々も同様な静脈麻酔下にWLLを施行したが、呼吸循環動態は安定していた。なお、揮発性麻酔薬での麻酔において、空気で満たされた大口径のカフは、N₂O(笑気ガス)の拡散により「高圧」カフになる場合がある²⁹⁾ので注意を要する。

7. Degassing

Degassingは洗浄効率向上のために有用であり、global



Double lumen tube (DLT)の右側先端が
気管分岐部を超えず、深めに固定する。

・右側チューブ先端～気管分岐部

実測距離:1.0～2.0 cm

・左側チューブ先端～左上下気管支分岐部

実測距離:0.5～1.8 cm

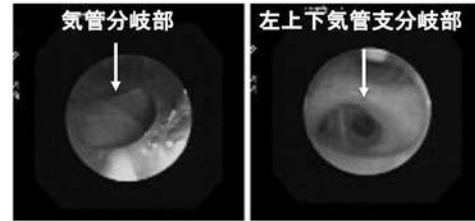


図1 気管チューブの固定位置. 側臥位に変換してから細径気管支ファイバースコープで観察しながら, double lumen tubeの右先端が気管分岐部を超えないように, 左先端が上下気管支分岐部直上に固定した. 実測した距離は, 右先端～気管分岐部は1.0～2.0cm, 左先端～左上下気管支分岐部は0.5～1.8cmであった.

survey²⁾では, 約半数の医療機関 (9/20) で degassing が施行されていたが, 我々も側臥位で洗浄肺を上側したWLLにおいて, 全症例で degassing を行った.

Degassingの方法は, 文献上, 多くの施設で洗浄肺を100% O₂で10分間換気してから強制的に陰圧で気道吸引して, 次いで気道を10～15分間クランプして吸収性無気肺にしていた. しかし, 我々は, 100% O₂で洗浄肺を換気してから陰圧で気道を吸引せず, チューブを10～15分間クランプして degassing を行った. 12回のWLLにおいて, 胸部単純X線上, 無気肺化成功7回, 不成功5回であった. 無気肺化が不成功であっても, 洗浄液の注入と排液を2～3回繰り返すと肺内のO₂が吸収され, 排液時のSpO₂がより低下して, 洗浄液の注入速度と注入量が増加することから, 完全無気肺になったことが示唆される.

8. WLL時の体位

Global survey²⁾での体位別の各医療機関数は, 仰臥位が12施設, 90度の側臥位が6施設, 30～45度の側臥位が2施設であった. また, 7施設は排液を促すために, 排液時にトレンドレンプルグ体位にしていた.

WLL時の高度な低酸素血症の防止には, 側臥位で洗浄肺を上側にした体位が有効¹⁷⁾¹⁸⁾であるが, global survey²⁾では我々の1医療機関のみであった. 側臥位で洗浄肺を上側にした体位 (6回) と下側にした体位 (4回) での degassing 時のPaO₂をレトロスペクティブに比較したところ, 洗浄肺を上側にした体位ではほぼPaO₂が低下しなかった (図2). また, 側臥位で洗浄肺を上側にした体位では, degassing 時の縦隔の偏位が軽度であるため, 気管チューブの位置の変動がわずかであった.

なお, 初めてのWLLまたは経験が少ない医療機関では, 術中の低酸素血症と換気肺への洗浄液の漏出のリス

クのバランスを考慮すると, 仰臥位が妥当な体位と考えられる.

9. 洗浄液と注入方法

Global survey²⁾では, 14医療機関が37℃に加温した生食のみで, 他の6医療機関はN-アセチルシステイン (NAC), アミノフィリン (aminophylline), ヒドロコルチゾン (hydrocortisone), 重炭酸ナトリウムなどを添加していた. 自験例においても, 37℃に加温した生食を使用したが, 十分な洗浄効果が得られた. 洗浄液の注入方法は, 我々の1医療機関のみが心臓レベルから30cmの高さから注入する圧規定法で, 他の医療機関は容量規定法を用いていた. 容量規定法での洗浄液注入量は平均800 ± 331 mLで, 我々が用いた圧規定法でも800～1,000 mLで, ほぼ同様であった.

10. WLL方法

Global survey²⁾では, 1医療機関のみが修正WLL法¹²⁾を, 他の医療機関はMPL法¹⁾を用いていた.

我々は, 1991年3月から2008年1月までの間は, aPAP患者7例に対して洗浄肺を下にした側臥位でWLLを43回施行した³⁰⁾. WLLを開始した初期には, 高度な低酸素血症と換気肺への洗浄液の漏出により2回中止し, Claypoolら²¹⁾のECMOの使用基準に基づいてveno-venous ECMOを使用してWLLを3回施行した. ECMOを使用しなかった38回のWLLは, 低酸素血症が軽度な症例にはMPL法を, 高度な症例にはVCL法を選択した. なお, degassing を施行すると洗浄肺の容量が低下して気管チューブが偏位するため, 2000年1月以降は degassing せず, 初回の洗浄液の注入速度を安静時の1側肺の $\dot{V}O_2$ 以下の100 mL/minにして, 肺胞内の酸素を洗浄液に置き換えることによって気管チューブの偏位の軽減を図った.

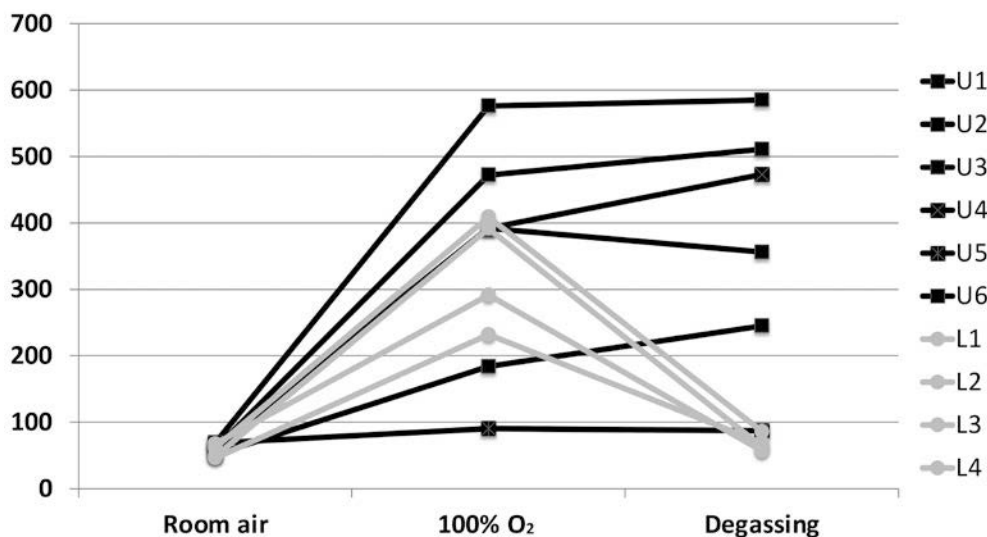


図2 WLL時の両側肺100% O₂換気時と洗浄肺 degassing時のPaO₂の変化. 側臥位で洗浄肺を上側にした体位 (■ U: upper, 6回) と下側にした体位 (● L: lower, 4回).

2013年8月から2019年8月までの間は、aPAP 14症例に対して側臥位で洗浄肺を上側にした体位で、degassingを行ったMPL法でWLLを66回施行したが、換気肺への洗浄液の著しい漏出や高度な低酸素血症を認めなかった。なお、静脈麻酔が浅くなってバッキングを生じて洗浄液が換気肺側へ漏出して人工鼻が濡れて、換気量が著明に低下したエピソードが1回あったが、直ちに静脈麻酔を追加して人工鼻を交換して問題なく継続することができた。

11. 洗浄液の注入・排液とタイミング

我々は、洗浄肺に空気が入らないようにチューブ、Y字管と挿管チューブをしっかりとタイガンで連結し、WLL施行前にチューブに洗浄液を満たしてから注入した。

注入時間、留置時間および排液時間は標準化されておらず、赤坂ら³¹⁾は肺胞から洗浄液への蛋白質移動の数学モデルを作成して、シミュレーションを行った。除去された蛋白質累積量は、各洗浄サイクル時間の影響を受けずに洗浄の総時間と注入量に一部依存し、洗浄効率はサイクル数と洗浄液留置時間に影響されなかった。この結果から、2回目以降は注入1分、肺内への留置2分、排液1分を1サイクルとして、基本的に20回洗浄した。

12. WLL中の人工呼吸器の設定

我々は、pressure control ventilation + PEEPで人工呼吸管理した。PEEPを使用すると洗浄液注入時に酸素化が改善するが、排液時にシャントが増悪する可能性がある³²⁾。また、側臥位で洗浄肺を上側にしたWLLでは、洗浄を繰り返すとend-tidal PCO₂ (P_{ET}CO₂)が上昇した。洗浄を繰り返すと洗浄肺の洗浄液残留量の増加により縦隔が下方へ圧排されて、下側の換気肺の拡張が制限され

るために換気量が低下してP_{ET}CO₂が上昇すると推測され、P_{ET}CO₂上昇時は換気圧を上げて換気量を増やした。

13. パーカッション

パーカッションは、理学療法士による徒手的な方法と機械を用いた方法が行われてきたが、近年、biphasic cuirass ventilation (BCV, 英国メディベント社製RTX レスピレータ[®])を用いた方法が報告された³³⁾。

Hammonら³⁴⁾は、理学療法士による徒手的なパーカッション、機械的パーカッション (rotary directional-stroke percussor at 36Hz, G-5, General Physiotherapy) と非パーカッション群の3群に分けて、洗浄液の光学密度 optical density (OD) を測定して洗浄効果を比較し、徒手のパーカッションが最も高い洗浄効果が得られたと報告した。

我々は、一般の家電量販店で販売している接触面が大きいバイブレーター (ZEPEAL コンパクトマッサー ジャー MD-35A[®]) を用いて、WLL時に前胸部と背部から手動的パーカッションを行ってきたが、BCVのパーカッションの最適な振動数と設定圧を検討する目的で、両者を変化させて濁度計 (笠原理化学工業製 TR-30[®]) で洗浄液の濁度の変化を検討したが同様であった (図3)。実測圧は設定圧まで上がらず、振動数を5Hzまた6Hzに下げても設定圧の50%以下で十分なパーカッションの効果が得られないことが予測された。実際、4例でBCVでのパーカッションを用いたWLLを施行したが、3例は早期に再増悪したため中止した。

14. 1回のセッションにおける洗浄終了基準

厚労省の研究班の検討会において、愛知医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科から肺胞蛋白症以外の肺疾患

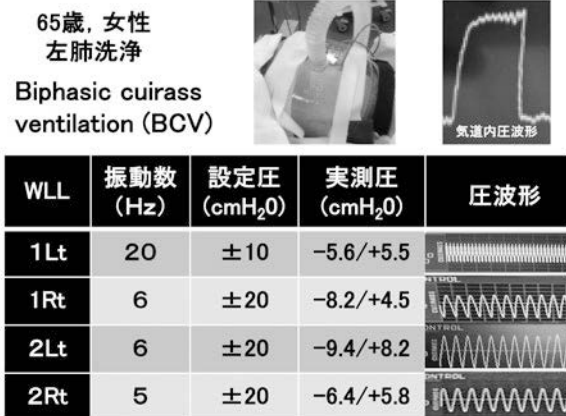


図3 65歳, 女性, 左肺洗浄. Biphasic cuirass ventilation (BCV) でのパーカッション時の振動数・設定圧・実測圧・圧波形と気道内圧波形. 実測圧は設定圧まで上がらず, 振動数を5・6Hzへ下げても, 実測値は設定圧の50%以下であった. Lt: left-sided, Rt: right-sided.

の気管支肺胞洗浄液の濁度が約50NTUであるため, 濁度100NTU以下が洗浄終了の一つの目安となるとの報告があり, 我々も濁度100NTU以下を終了基準とした. なお, 注入と排液を15~20回繰り返すと, 約3/4のWLLで濁度は100NTU以下となった.

15. WLL後の処置

我々は, 洗浄液を十分に吸引して両側肺を100% O₂換気し, シングルルーメンの気管チューブへ交換して抗菌薬を投与した. ICUで12~24時間人工呼吸管理をして, 酸素化の改善を確認してからウィーニングして一般病棟へ転棟した.

16. 対側肺の洗浄時期

Global survey²⁾では, 多くの医療機関(17/20)は左右肺のWLLを別々のセッションで施行し, また約半数の医療機関が1~2週間間隔で施行していた. なお, 1医療機関は一つのセッションで両側肺を, 2医療機関は患者の状態に応じて1回または2回のセッションでWLLを施行していた.

我々は, 洗浄肺酸素化の改善と感染症の併発がないことを確認して, 1週間間隔で両側肺を洗浄したが問題はなかった.

17. WLLの有害事象と臨床転帰

Global survey²⁾では, 推定1,110回におけるWLLの有害事象は, 一過性発熱が18%で最も多く, 次いで低酸素血症14.2%, 喘鳴6.1%の順であった. また, WLL後の臨床転帰は, 各医療機関のWLL施行年数とWLL年間実施数との間に有意な相関を認めなかった(各 $\chi^2=0.1238$ および0.4905).

18. WLL後のフォローアップ

Global survey²⁾では, 全医療機関でWLL 2時間~2週間後に胸部単純X線および呼吸機能検査が施行され, 半数以上(12/20)の医療機関で8ヶ月以降に胸部単純X線・CTと呼吸機能検査が施行されていた. なお, 6医療機関において, 血清LDH, SP-A, SP-D, KL-6, CEA, CYFRA21-1などのバイオマーカーとGM-CSF自己抗体価が測定されていた.

19. WLL施行回数

Global survey²⁾では, 5年間追跡したaPAP 368症例における左右WLLを1回としたWLLの施行回数は 2.5 ± 1.5 回で, 約2/3の症例は1回のみで, 10%の症例は5回以上施行されており, 平均間隔は 8.0 ± 6.5 ヶ月であった.

我々は, 陰影がほぼ消失するまでWLLを繰り返し, 左右WLLを1回とした回数は平均 2.60 ± 1.67 (1~6)回で, WLL間隔は平均 15.0 ± 10.8 (2.0~39.0)ヶ月であった.

aPAPに対する全身麻酔下 片側WLL方法案のまとめ

表1に, 我々が考えた標準的WLL方法案の概略を示した. WLLを安全かつ効果的に実行するにはWLLの経験が重要であるが, 呼吸器内科医師, 麻酔科医師, 看護師および理学療法士などの学際的なチームアプローチが大切である¹²⁾³⁵⁾. 標準的なWLL方法の普及と経験豊富なチームの形成には, WLL施行施設基準を作成して各地域に拠点医療機関を設置し, aPAP患者を集めてWLLを施行することが有用と思われる.

謝辞: 本論文作成にあたり, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性希少肺疾患(肺胞蛋白症, 先天性間質性肺炎, オスラー病)に関する調査研究班 [H24-難治等(難)-一般-35]」と日本医療研究開発機構 課題管理番号19ek0109268h0003 難治性疾患実用化研究事業「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究: 重症難治例の診断治療管理」の支援を受けた.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 井上 義一: 報酬 (Boehringer Ingelheim), 中田 光: 報酬 (ノーベルファーマ). 他は本論文発表内容に関して申告なし.

引用文献

- 1) Ramirez-R J. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment by massive bronchopulmonary lavage. Arch Intern Med 1967; 119: 147-56.
- 2) Campo I, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. Orphanet J Rare Dis 2016; 11: 115.

- 3) 一和多俊男. 本邦における自己免疫性肺胞蛋白症に対する全肺洗浄に関するアンケート調査. 平成23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)分担研究報告書 2011.
- 4) 一和多俊男. 本邦における自己免疫性肺胞蛋白症に対する全肺洗浄に関するアンケート調査. 平成24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)分担研究報告書 2012.
- 5) 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.
- 6) 赤坂圭一, 他. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会/厚生労働省難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班編. 気管支肺胞洗浄(BAL)法の手引き 改訂第3版. 2017; 179-87.
- 7) Ramirez-R J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med* 1963; 112: 419-31.
- 8) Ramirez-R J, et al. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819-28.
- 9) Rogers RM, et al. Bronchopulmonary lavage. A "new" approach to old problems. *Med Clin North Am* 1970; 54: 755-71.
- 10) Rogers RM, et al. Hemodynamic response of the pulmonary circulation to bronchopulmonary lavage in man. *N Engl J Med* 1972; 286: 1230-3.
- 11) Blenkarn GD, et al. Anaesthetic management of volume controlled unilateral lung lavage. *Can Anaesth Soc J* 1975; 22: 154-63.
- 12) Bingisser R, et al. Whole-lung lavage in alveolar proteinosis by a modified lavage technique. *Chest* 1998; 113: 1718-9.
- 13) Rebelo HM, et al. Anaesthetic, procedure and complications management of serial whole-lung lavage in an obese patient with pulmonary alveolar proteinosis: case report. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62: 869-77.
- 14) Nandkumar S, et al. Pulmonary alveolar proteinosis with respiratory failure—anaesthetic management of whole lung lavage. *Indian J Anaesth* 2009; 53: 362-6.
- 15) Silva A, et al. Bilateral whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis — a retrospective study. *Rev Port Pneumol* 2014; 20: 254-9.
- 16) Bonella F, et al. Wash-out kinetics and efficacy of a modified lavage technique for alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2012; 40: 1468-74.
- 17) Beccaria M, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 526-31.
- 18) Michaud G, et al. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009; 136: 1678-81.
- 19) Seard C, et al. Simultaneous bilateral lung lavage (alveolar washing) using partial cardiopulmonary bypass. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 877-84.
- 20) Altose MD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation during bronchopulmonary lavage. *Arch Surg* 1976; 111: 1148-53.
- 21) Claypool WD, et al. Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 1984; 85: 550-8.
- 22) Jansen HM, et al. Whole-lung lavage under hyperbaric oxygen conditions for alveolar proteinosis with respiratory failure. *Chest* 1987; 91: 829-33.
- 23) Ioachimescu OC, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron Respir Dis* 2006; 3: 149-59.
- 24) 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.
- 25) Seymour JF, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35.
- 26) Seegobin RD, et al. Endotracheal cuff pressure and tracheal mucosal blood flow: endoscopic study of effects of four large volume cuffs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 965-8.
- 27) Rogers MC, et al, ed. *Principles and Practice of Anesthesiology*. St. Louis: Mosby-Year Book. 1993; 1824-9.
- 28) Knowlson GTG, et al. The pressures exerted on the trachea by endotracheal inflatable cuffs. *Br J Anaesth* 1970; 42: 834-7.
- 29) Bernhard WN, et al. Physical characteristics of and rates of nitrous oxide diffusion into tracheal tube cuffs. *Anesthesiology* 1978; 48: 413-7.
- 30) 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.
- 31) Akasaka K, et al. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308: L105-17.
- 32) Hodges O, et al. Bilateral partial lung lavage in an infant with pulmonary alveolar proteinosis. *Br J Anaesth* 2010; 104: 228-30.
- 33) Nakamura K, et al. Removal of lung lavage fluid during whole-lung lavage using biphasic cuirass ventilation chest percussion in a patient with autoim-

- 34) mune pulmonary alveolar proteinosis. *Lung India* 2019; 36: 540–2.
- 34) Hammon WE, et al. A comparison of manual to mechanical chest percussion for clearance of alveolar material in patients with pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 1993; 103: 1409–12.
- 35) Tan Z, et al. Anesthetic management for whole lung lavage in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *A A Case Rep* 2016; 6: 234–7.

Abstract

Summary of workshop on unilateral whole lung lavage for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis

Toshio Ichiwata^{a,b}, Kanji Uchida^{a,c}, Manabu Ishida^{a,d}, Keiichi Akasaka^{a,e},
Toru Arai^{a,f}, Shinya Ohkouchi^{a,g}, Keisuke Tomii^{a,h}, Etsuro Yamaguchi^{a,i},
Yoshikazu Inoue^{a,f} and Koh Nakata^{a,j}

^aThe Pulmonary Alveolar Proteinosis Research Group granted by “Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases” from Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)

^bMedical Examination Center, Urawa Medical Association

^cDepartment of Anesthesiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

^dDepartment of Respiratory Medicine, Kyorin University Hospital

^eDepartment of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Society Saitama Hospital

^fClinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

^gDepartment of Respiratory Medicine and Department of Occupational Health,
Graduate School of Medicine, Tohoku University

^hDepartment of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital

ⁱDivision of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine,
Aichi Medical University School of Medicine

^jClinical and Translational Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

Unilateral whole lung lavage (WLL) under general anesthesia is the standard treatment for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (aPAP). In 1967, Ramirez-R reported on the massive pulmonary lavage (MPL) method, but the standard WLL method has not been established in the literature.

Currently, the Japanese Respiratory Society is preparing guidelines for aPAP, but in order to capture the contents related to WLL, a literature review was added to 114 cases of WLL that were performed on 20 cases of aPAP. We report the summary of the workshop about WLL which was attended by the Ministry of Health, Labour and Welfare and Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) research group.