

## ●症 例

## 高頻度胸壁振動法を使用し全肺洗浄法を行った自己免疫性肺胞蛋白症の1例

浦田 知之<sup>a</sup> 山根 高<sup>a</sup> 中野 貴之<sup>b</sup> 岡本 卓<sup>b</sup>

要旨：症例は41歳，女性．統合失調症のため精神科病院に長期入院中であった．胸部異常陰影の精査目的で紹介となった．気管支鏡検査で洗浄液は白濁し，経気管支肺生検での病理所見および血清の抗GM-CSF抗体が高値であり，自己免疫性肺胞蛋白症と診断した．低酸素血症の進行のため全身麻酔下全肺洗浄法を施行した．全肺洗浄法施行時に胸壁のバイブレーションとして高頻度胸壁振動法を行い，簡便かつ安全に実施された．高頻度胸壁振動法は機械的パーカッションを施行する機器の選択肢の一つとして有用である可能性がある．  
キーワード：自己免疫性肺胞蛋白症，全肺洗浄法，高頻度胸壁振動法

Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (aPAP), Whole lung lavage (WLL),  
High-frequency chest wall oscillation (HFCWO)

## 緒 言

重症の自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : aPAP) の治療として，全肺洗浄法 (whole lung lavage : WLL) 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．今回我々は高頻度胸壁振動法 (high-frequency chest wall oscillation : HFCWO) を用いた排痰補助装置で胸部に振動を与えて全肺洗浄法を施行し，簡便かつ安全な措置が可能であったことを報告する．

## 症 例

患者：41歳，女性．

主訴：咳，労作時呼吸困難．

既往歴：統合失調症．

家族例：特記事項なし．

定期内服薬：ハロペリドール (haloperidol)，クエチアピン (quetiapine)，フルニトラゼパム (flunitrazepam)．

生活歴：無職．粉塵曝露なし．喫煙歴なし．

現病歴：22歳で統合失調症を発症し，精神科病棟へ長期入院中であった．39歳時に血液検査で白血球減少を指摘され，当院へ紹介受診となった．白血球減少について

は抗精神病薬による薬剤性血球減少症と診断されたが，初診時の胸部単純X線写真で異常を指摘され，呼吸器内科へ紹介となった．胸部CTで両側肺門を中心に非区域性のすりガラス陰影を認めた．呼吸不全はなく，呼吸器症状は乏しいため経過観察となったが，陰影の増悪，労作時の呼吸困難が出現し，初診時より5ヶ月後に気管支鏡検査が行われた．気管支洗浄液では米のとぎ汁様の白濁液が回収され，経気管支肺生検で肺胞腔内に好酸性の細顆粒状物質が充満しており，この物質はPAS染色陽性，免疫染色でSP-A陽性であった．血清中の抗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) 抗体は444.3 U/mL (ELISA法，カットオフ値1.65 U/mL) と高値でありaPAPと診断した．労作時の低酸素血症が出現し，初診時より6ヶ月後に全身麻酔下で全肺洗浄法を行う方針となった．

現症：身長159cm，体重53kg，体温36.8℃，呼吸数18回/分，血圧105/95mmHg，脈拍82回/分・整．経皮的動脈血酸素飽和度92% (室内気)．眼球結膜黄染なし，眼瞼結膜軽度貧血あり．表在リンパ節は触知せず，呼吸音清，心雑音なし，腹部および神経学的所見に異常なし，浮腫なし，皮疹なし，関節腫脹なし．

入院時検査所見：血液検査ではKL-6は4,040 U/mL，CEAが8.7 ng/mLと上昇．PaO<sub>2</sub>は68 Torrと低酸素血症を認め，A-aDO<sub>2</sub>は60.3 Torrと開大していた．肺機能検査では換気障害は認めていないが，%DL<sub>CO</sub>は42.3%と拡散能が低下していた．

画像所見：胸部単純X線写真では両側肺門を中心に浸潤陰影を認めた (Fig. 1A)．胸部CTでは両側性に地図状に分布するすりガラス陰影を認めた (patchy geographic

連絡先：浦田 知之

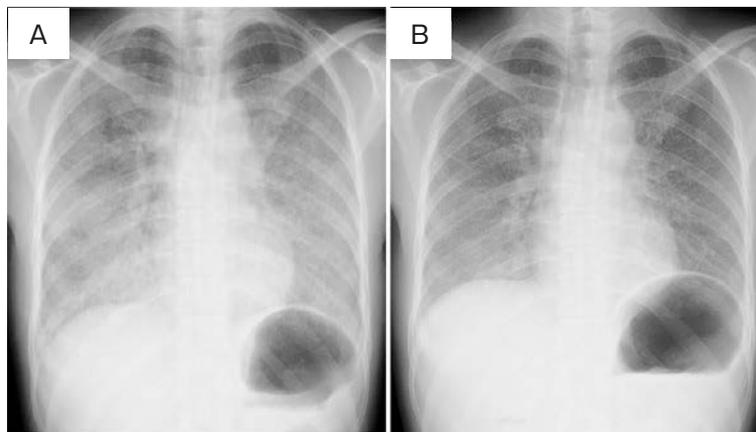
〒781-8555 高知県高知市池2125-1

<sup>a</sup> 高知医療センター呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 呼吸器外科

(E-mail: urata0127mood@yahoo.co.jp)

(Received 21 Jan 2022/Accepted 21 Sep 2022)



**Fig. 1** Chest X-ray findings. (A) Chest X-ray before lavage shows infiltrative opacities in both lungs. (B) After lavage of both lungs, infiltration shadows on both sides improved.



**Fig. 2** Chest CT image. Ground glass opacities with thickening of the interlobular septum (crazy-paving) was observed. Ground glass opacity shadows seen in the lateral areas of the bilateral lung fields avoided the subpleural region (subpleural sparing).

pattern). 病変は胸膜下の領域を回避し (subpleural sparing), すりガラス陰影を伴う小葉間隔壁の肥厚や小葉内網状影 (crazy-paving appearance) を認めた (Fig. 2).

治療経過：労作時の呼吸不全が出現し、胸部画像および自覚症状の進行性の増悪を認めた。厚生労働省作成の診断治療指針における重症度分類<sup>3)</sup>となり、aPAPの治療として全肺洗浄法を施行した。初回は左肺、3週間後に右肺を洗浄した。重篤な呼吸不全はなく、体外式膜型人工肺は使用していない。全身麻酔下に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、体位は洗浄側を上とした側臥位とした。洗浄時の胸壁のバイブレーションのためHFCWOを用いた排痰補助装置であるSmartVest<sup>®</sup> Airway Clearance System (Electromed, MN, USA) を使用した。振動部はラップタイプ (Mサイズ) を使用し、2重に折りたたみ、洗浄側の前胸部から背部を覆い、面ファスナーで手術台に固定して使用した (Fig. 3)。Ramirezらの方法に準じて洗浄を施行した<sup>2)</sup>。洗浄液は37℃に加温した生理食塩水を用いた。吸収性無気肺化は行わず、初回の生理食塩水を100mL/



**Fig. 3** Image of SmartVest<sup>®</sup> in use. Only the half of the body on the washing side was covered with wrap and fixed with a band before use.

minの速度で注入した<sup>3)</sup>。注入は30cmの高さから自然圧で注入し、1回の注入量は600~1,000mLであった。注入

Table 1 Recordings of injection volume and drainage volume in whole lung lavage

Set	Right lung			Left lung		
	Injection (mL)	Drainage (mL)	Recovery rate (%)	Injection (mL)	Drainage (mL)	Recovery rate (%)
1	12,950	12,730	98	9,400	9,150	97
2	14,980	14,490	97	15,400	15,010	97
3	20,300	19,970	98	18,650	18,070	97
4	20,400	20,790	102	20,600	20,985	102
5	21,700	22,290	103	16,300	16,220	100
6	19,050	19,000	100	18,900	19,180	101
7	22,950	22,750	99	18,200	18,780	103
Average	18,904	18,860	99	16,779	16,771	99

後はHFCWOを用いて胸壁のバイブレーションを2分間施し、その後、自然落下で排液を行った。洗浄は排液の混濁がほぼ消失するまで20回施行し、総量9,400mLの生理食塩水を使用した。術中の循環動態は安定しており、洗浄時間は94分、麻酔導入を含めた全処置時間は188分であった。洗浄後は人工呼吸管理を継続し、翌朝に抜管を行った。3週間後に同様の方法で右肺の洗浄を行った。全肺洗浄法にて肺野の陰影の改善が得られ (Fig. 1B)、A-aDO<sub>2</sub>は60.3Torrから4.0Torrと改善したが、KL-6は4,040U/mLから洗浄1ヶ月後の3,920U/mLと、改善が乏しかった。難治性の症例であるため、呼吸状態を維持するために頻回な全肺洗浄法が必要であり、平均の洗浄間隔は82日、現在まで左右1セットとし、7セットを施行している。1回あたりの平均注入量は右肺で18,904mL、左肺で16,779mL、平均の洗浄時間は右肺126分、左肺120分であった。洗浄液の回収率はほぼ100%となっている (Table 1)。

## 考 察

肺胞蛋白症は肺胞内にサーファクタント由来の蛋白物質が貯留し、進行性の呼吸不全をきたす疾患である。遺伝性 (先天性) や血液疾患などに合併する続発性などがあるが、90%は自己免疫性とされている。本症例は喫煙歴や粉塵曝露歴はなく、肺胞蛋白症の原因となる環境因子は認めていない。抗精神病薬による薬剤性白血球減少症は認めしたが、血球形態異常はなく、続発性肺胞蛋白症の原因となる骨髓異形成症候群などの血液疾患は否定された。また、薬剤性肺胞蛋白症の原因となる薬剤の使用はなく、抗GM-CSF抗体が高値であることによりaPAPと診断した。aPAPの発症には抗GM-CSF抗体が関与しており、肺胞II型上皮細胞が産生するGM-CSFを抗GM-CSF抗体が中和し、肺胞マクロファージの最終分化や機能を阻害することで、サーファクタントの分解を障害することが発症機序とされている<sup>4)</sup>。自己免疫性肺胞蛋白

症の臨床経過は増悪、不変、自然寛解など、さまざまである。5年生存率は92%、10年生存率は81%との報告がある<sup>5)</sup>が、患者はこの間繰り返し全肺洗浄法等の治療を要する 경우가多く、呼吸不全を伴う肺胞蛋白症への治療介入が必要である。GM-CSF吸入療法は有効性が報告され、治験は終了している<sup>6)7)</sup>ものの、現在のところ保険承認が得られていない。そのため、全肺洗浄法がaPAPに対する標準治療法となる。肺洗浄法には気管支鏡下区域肺洗浄と全身麻酔下の全肺洗浄法に大別されるが、気管支鏡下区域肺洗浄は海外ではほとんど行われておらず、確立した治療法とはいえない。一方で全肺洗浄法は世界的に効果が認められた標準療法である<sup>8)</sup>。本症例も標準治療である全身麻酔全肺洗浄法を選択した。全肺洗浄法では、肺の洗浄効率を上げるため、洗浄液を注入後に肺の理学療法を行うことが勧められている。Hammonらは、全肺洗浄法を行った肺胞蛋白症患者で用手タッピング (manual chest percussion : MN)、機械的パーカッション (mechanical chest percussion : MC)、理学療法なし (no percussion : NP) の3群で比較し、その洗浄効果はMN>MC>NPの順であったと報告している<sup>9)</sup>。陽陰圧体外式人工呼吸器 (biphasic cuirass ventilation : BCV) をクリアランスモードで使用した症例<sup>8)10)</sup>などが報告されているが、BCVの有効性が示されなかったとの報告もある<sup>11)</sup>。当院では全肺洗浄法の施行にあたり、用手タッピングを施行する理学療養士の確保が困難であり、機械的パーカッションを施行する機器として以前は理学療法で使用されていたバイブレータが現在では使用されなくなり、家電量販店で販売しているバイブレータの使用例<sup>11)</sup>はあるものの医療機器としての購入ができなかった。そのため、わが国での報告はないが、海外では全肺洗浄法施行時にHFCWOの使用例が散見されており<sup>12)13)</sup>、全肺洗浄法におけるパーカッションとしてこれを使用した。わが国でHFCWO法を使用できる医療機器としてSmartVest<sup>®</sup> Airway Clearance Systemが、2008年6月に

排痰補助装置として保険承認されている。HFCWO法は1990年頃より嚢胞性線維症で使用が開始され、その後に気管支拡張症や慢性気管支炎、神経筋疾患による排痰困難例に使用されるようになった。2重の膨張式のベストとエアパルスジェネレータより構成され、エアパルスジェネレータで発生させた高頻度空気パルスによって胸壁を振動させ気道分泌物を末梢気道より中枢気道へ移動させる。13Hzの振動で痰の粘性および弾性が最も低下し、駆動圧や振動数を上げることで末梢気道から中枢気道へ痰の移動を促進するとされている<sup>14)</sup>。設定は痰の粘性が低下するとされている13Hz、駆動圧40とし、駆動時間は2分間で使用した。振動部はラップタイプを使用し、振動による挿管チューブのずれ(mal-positioning)を懸念して、洗浄側の半身の前胸部から背部を2重にしたラップで覆い、面ファスナーで手術台に固定して使用した。当院で施行した14回の全肺洗浄法中には挿管チューブのずれは起こらなかった。全肺洗浄法で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たが、最近の報告では100%近い回収率の報告がある<sup>15)</sup>。本症例でも100%近い排液回収率が得られ、排液量が注入量を上回る場合もあった。高い排液回収が得られた原因としては、洗浄側を上とした側臥位であったことや、患者の年齢が若く喫煙歴はなく、気腫性変化や線維化など肺実質の基礎疾患がないこと、洗浄時間が短時間で施行できており、洗浄肺から吸収される生理食塩水が少なかったことなどが考えられる。また排液量が注入量を上回った原因としては、肺胞内に蓄積したデブリスの体積分の影響が考えられた。HFCWOの使用による洗浄効率の改善の有無については、本症例では比較検討できておらず評価は困難であり、今後の報告を期待したい。HFCWOの使用はaPAPに対する全肺洗浄法において簡便かつ安全に実施可能であり、機械的パーカッションを施行する機器の選択肢の一つとして有用である可能性がある。

本報告の要旨は、第65回日本呼吸器学会中国・四国地方会[2021年12月、松江(オンライン同時開催)]にて発表した。

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

### 引用文献

- 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.
- Ramirez J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med* 1963; 112: 419-31.
- Rogers RM, et al. Bronchopulmonary lavage: a "new" approach to old problems. *Med Clin North Am* 1970; 54: 755-71.
- Trapnell BC, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 16.
- 井上義一. 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に関する研究班. 肺胞蛋白症の診断, 治療, 管理の指針. 平成22~23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)総括報告書2012. 2012.
- Tazawa R, et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2019; 381: 923-32.
- Trapnell BC, et al. Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2020; 383: 1635-44.
- 赤坂圭一, 他. III BALの治療応用 A. 肺胞蛋白症に対する肺胞洗浄法. 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. 東京: 克誠堂出版. 2017; 179-87.
- 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.
- 加藤慎平, 他. 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. *日呼吸会誌* 2015; 4: 185-8.
- 一和多俊男, 他. 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. *日呼吸会誌* 2021; 10: 2-9.
- Abdelmalak BB, et al. Therapeutic whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis: a procedural update. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2015; 22: 251-8.
- Awab A, et al. Whole lung lavage-technical details, challenges and management of complications. *J Thorac Dis* 2017; 9: 1697-706.
- Hansen LG, et al. Mucus transport mechanisms in relation to the effect of high frequency chest compression (HFCC) on mucus clearance. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 113-8.
- 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.

**Abstract****A case of autoimmune alveolar proteinosis treated with whole lung lavage using high-frequency chest wall oscillation**

Tomoyuki Urata<sup>a</sup>, Takashi Yamane<sup>a</sup>,  
Takayuki Nakano<sup>b</sup> and Taku Okamoto<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Kochi Health Science Center

<sup>b</sup>Department of Respiratory Surgery, Kochi Health Science Center

The patient was a 41-year-old woman who was a long-term resident in a psychiatric hospital for schizophrenia. She was referred for closer examination of an abnormal shadow on the chest. The irrigation fluid was cloudy on bronchoscopy. Elevated serum antigranulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibodies and the pathology findings on transbronchial lung biopsy led to the diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Whole lung lavage (WLL) was performed under general anesthesia because of the progression of hypoxemia. At the time of WLL, high-frequency chest wall oscillation was used to achieve chest wall vibration, which was safely and successfully performed. The high-frequency chest wall oscillation method can be useful as an option for performing mechanical percussion. We present a case of autoimmune alveolar proteinosis in which whole lung lavage was performed via a sputum-assisting device using high-frequency chest wall oscillation.