気管支鏡下反復肺区域洗浄が奏効した自己免疫性肺胞蛋白症の一例

眞鍋 堯彦^{1*}, 小山 倫太郎², 山口 雄大², 花桐 武志^{1,2}¹北九州総合病院 呼吸器外科²新小倉病院 呼吸器センター

要 旨：症例は49歳, 男性. 労作時呼吸苦を主訴に当院を受診した. 来院時, 呼吸促迫と重度の低酸素血症を認めた. 胸部CTでは小葉間隔壁の肥厚を伴う両側の中下葉優位のすりガラス影を認め, 血液検査で抗GM-CSF抗体の上昇を認めた. 気管支肺胞洗浄液は白濁し, 総細胞数は増多, リンパ球が87%を占めていた. 以上の結果より, 自己免疫性肺胞蛋白症と診断とされた. 気管支鏡下肺胞洗浄を行う方針となったが, 重度の低酸素血症を認め, 気管支鏡検査中に強い咳嗽反射を認めたことから, 全身麻酔下に気管支鏡下反復肺区域洗浄を施行した. 合計3度の全身麻酔下気管支鏡による肺区域洗浄を施行した結果, 呼吸状態および画像所見の顕著な改善を認め, 現在, 術後3年間無再発生存中である. 全身麻酔下の気管支鏡下反復肺区域洗浄は, 重度の低酸素血症を伴う自己免疫性肺胞蛋白症に対して有用な方法であると考えられる.

キーワード：肺胞蛋白症, 肺区域洗浄, 全身麻酔, 気管支鏡.

(2021年9月28日 受付, 2021年11月19日 受理)

は じ め に

症 例

肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis: PAP)は, 肺胞マクロファージの機能異常, 肺胞表面活性物質の機能異常が起因となり, 蛋白とリン脂質からなるエオジン好性PAS陽性の顆粒性蛋白様物質が蓄積して, 肺胞腔内が満たされる稀な間質性肺疾患である. 治療に関しては, 全身麻酔下の全肺胞洗浄が一般的であるが, PAPに伴う低酸素血症や全身状態悪化のため全肺胞洗浄を行えない症例も多い[1]. そのような症例では, より侵襲度の低い気管支鏡下での反復肺区域洗浄が有効とされる[2].

本症例では, 自己免疫性PAPに対して全身麻酔下に気管支鏡下反復肺区域洗浄を行い, 臨床症状と画像所見の顕著な改善を認めた. 現在, 治療から3年間無再発にて生存中である.

49歳. 男性.

主訴：労作時呼吸困難

既往歴：12歳, 虫垂炎手術. 30歳, C型慢性肝炎.

喫煙歴：20本/日, 29年間.

飲酒歴：機会飲酒

家族歴：父 アルコール性肝硬変, 肝細胞癌.

アレルギー：なし

職業歴：金属加工業, 内装業. 自動車組立工場に勤務しており, メチレンクロライドへの曝露歴がある.

現病歴：職場検診で行った胸部レントゲンで両側のすりガラス影を指摘され, 2ヶ月後に労作時の呼吸苦が出現し前医を受診した. CTで両側のすりガラス影を指摘され, 精査および治療目的に当院へ紹介され, 受診となった.

入院時現症：身長 158cm, 体重 53.0kg, 意識清明, 血圧 127/60mmHg, 脈拍 86/分・整, 呼吸数 24/分, 動脈血酸

*対応著者：眞鍋 堯彦, 北九州総合病院 呼吸器外科, 〒807-8555北九州市小倉北区東城野1-1, Tel: 093-921-0560, Fax: 093-922-7208, E-mail: t-manabe-ts@med.uoeh-u.ac.jp

素飽和度 SpO₂ 91%(室内気), 胸部聴診上, 両側下肺野で軽度の fine crackles を聴取した. 心音に明らかな異常所見は認めなかった. 神経学的異常所見は認めなかった.

入院時血液検査 (Table 1): 動脈血酸素分圧 PaO₂ は 46 torr (室内気), KL-6 および CRP の高値を認めた. LDH は基準範囲内であり, β -D グルカンの上昇はなかった. 抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 抗体は 34 μ g/ml と上昇を認めた. なお, HCV 抗体は陽性であった. 腫瘍マーカーは carcinoembryonic antigen (CEA) の高値を認めた.

胸部X線写真: 両側肺野にびまん性のすりガラス影を

認めた (Figure 1A).

胸部造影CT: 小葉間隔壁の肥厚を伴う両側の中下葉優位のすりガラス影を認め, crazy-paving appearance pattern を認めた (Figure 2A). 明らかな肺門縦隔リンパ節腫大は認めなかった.

気管支鏡検査: 内腔に異常所見は認めなかった. 左上葉舌区域枝から気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を施行した. 洗浄液は白濁し, 細胞数は 45,000/ml, 細胞分画はリンパ球 87%, 好中球 13%, CD4/CD8 1.19 であった. 気管支肺胞洗浄液 (BALF) の一般細菌, 抗酸菌培養検査は陰性であった.

臨床経過: 自己免疫性 PAP の診断であったため, 気管

Table 1. Laboratory Findings on admission

<Hematology>		<Biochemistry>		<Serology>	
WBC	7,600 / μ l	Alb	4.4 g/dl	CRP	1.10 mg/dl
Neu.	74 %	AST	43 U/l	CEA	46.5 ng/dl
Lyn.	16 %	ALT	16 U/l	抗 GM-CSF 抗体	34 μ g/ml
Mono.	6 %	LDH	456 U/l	KL-6	13,119 U/ml
Eos.	4 %	γ -GTP	61 U/l		
Baso.	1 %	BUN	6.3 mg/dl		
Hb	15.5 g/dl	Cre	0.87 mg/dl		
Plt	25.1 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Na	139 mEq/dl	<Bronchoalveolar lavage>	
		K	4.4 mEq/dl	Total cells	45,000 /ml
		Cl	105 mEq/dl	Macrophages	0 %
<Infection>				Neutrophils	13 %
β -D-glucan	(-)			Lymphocytes	87 %
Aspergillus Ag.	(-)			Eosinophils	0 %
Cryptococcus Ag.	(-)			CD4/CD8	1.19
T-SPOT	(-)				

WBC: White blood cell, Neu: Neutrophil, Lyn: Lymphocyte, Mono: Monocyte, Eos: Eosinophil, Baso: Basophil, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet Count, Ag: Antigen, Alb: Albumin, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, LDH: Lactate Dehydrogenase, γ -GTP: γ -Glutamyl TransPeptidase, BUN: Blood urea nitrogen, Cre: Creatinine, Na: Sodium, K: Sodium, Cl: Chloride, CRP: C-reactive protein, CEA: Carcinoembryonic Antigen, GM-CSF: Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor, KL-6: Krebs von den Lungen-6, CD: cluster of differentiation

Figure 1. Chest X-ray of the patient. A: Chest X-ray on admission, showing ground-glass opacities in both lung fields. B: Chest X-ray 3 years after serial bronchoalveolar lavage therapy, showing improved ground-glass opacities in both lung fields.

支鏡下肺胞洗浄を行う方針とした。なお重症度は、Inoueらが提唱した重症度スコア[1]ではスコア5(50 torr>PaO₂)に相当した。

手技所見：気管支鏡を用いた生理食塩液による区域洗浄の反復をBAL法に準じて行った。PAP診断時の気管支鏡検査の際に、咳嗽反射が強かったため全身麻酔下に気管支鏡を行う方針とした。50ml/シリンジを用いて区域支ごとに生理食塩液を注入し、排液の混濁が消失した段階で中止するという方法で行った。初回は、左上葉B¹⁺², B³, B⁴⁺⁵, 左B⁸の各区域を洗浄した。2週間後に行った2回目の気管支肺胞洗浄では右肺下葉B⁶, B⁷, B⁸, B⁹, B¹⁰の各区域を洗浄した。さらに2週後に

行った3回目の気管支肺胞洗浄では左下葉B⁶, B¹⁰の各区域を洗浄した。合計3回の洗浄で合計6,900mlの生理食塩液で洗浄した。各手技後には血中酸素濃度の不良を認めたため、人工呼吸管理を維持したまま手術室を退室し、数時間後に人工呼吸器を離脱した。

治療後の臨床経過：血清マーカー、血液ガス、呼吸機能の経過をFigure 3に示した。示した全ての指標において改善がみられた。2008年のInoueらの報告と同様に[1], 我々の症例でも血清KL-6は重症度と相関し、治療後に低下した。その他, CEA, PaO₂, %DL_{CO}も治療前後で改善していた(Figure 3)。重症度と相関しないとされる%VCはわれわれの症例でも治療前後で改善は

Figure 2. Findings of the bronchoscopy. A: Bronchoalveolar lavage fluid (BAL) with a milky appearance. B: Histological findings of transbronchial lung biopsy (TBLB) specimens (Periodic acid-Schiff (PAS) stain $\times 4$). C: Alveolar spaces are filled with PAS positive granular materials (PAS stain $\times 10$).

Figure 3. Chest computed tomography of the patient. A: Computed tomography (CT) on admission revealed thickening of septa with ground-glass opacities in both lung fields. B: CT findings 2 months after serial bronchoalveolar lavage therapy, showing partially improved ground-glass opacities in both lung fields. C: CT findings 3 years after the therapy, showing totally improved ground-glass opacities in both lung fields.

みられなかった。画像に関しては、経過中に徐々に改善がみられ、非洗浄区域にも画像上の改善がみられた。(Figure 1B, 2B)

考 察

今回、我々は自己免疫性PAPに対し全身麻酔下で気管支鏡下反復肺区域洗浄を行い、良好な経過をたどった1例を経験した。PAPは稀な間質性肺疾患であり、肺胞表面活性物質や肺胞マクロファージの機能異常に関連する疾患による症候群である。肺胞表面活性物質由来のリン脂質の産生過剰、あるいは肺胞マクロファージによる処理異常が存在し、そのリン脂質が肺胞腔内に蓄積することが主病態とされる。Inoueらの報告によると、本邦における罹患率は0.49、発症率は6.9(人口100万人対)とされる[1, 3, 4]。また、抗GM-CSF抗体陽性の自己免疫性PAP、続発性PAP、先天性PAP、未分類PAPに分類される[1]。全症例の約90%を占める自己免疫性PAPはGM-CSFの活性を阻害する自己抗体により肺胞表面活性物質のマクロファージによるクリアランス障害が原因とされる[3, 4]。続発性PAPは基礎疾患を有する者に発症し、その原因としては血液悪性疾患や免疫不全疾患に併発することが多く、粉塵吸入や肺感染に続発することもある[1, 5]。先天性PAPは生後まもなく発症し、重度の呼吸不全となる予後不良な疾患である。多くの症例では責任遺伝子は不明であるが、これまでにサーファクタント蛋白遺伝子の変異によるsurfactant protein (SP)-B欠損とGM-CSFレセプターの変異が確認されている[1]。自験例ではメチレンクロライドへの曝露歴があったが、我々の調べた限りでは、メチレンクロライドとPAPとの関連についての報告はこれまでになく、今回のPAP発症との因果関係は不明であった。

PAPの治療に関しては、コルチコステロイド、ヨウ化カリウム、ストレプトキナーゼ、エアロゾル化トリプシンの報告があるが、どれも十分な効果がある治療法とはいえない[3, 4]。最近ではGM-CSF吸入療法が試みられており、動脈血酸素分圧に対し、ある程度の効果があるとされるが、臨床的有用性までは確認されておらず、長期治療の安全性、適切な投与量、投与期間などの治療プロトコルは定まっていない[2, 6]。さらに、本邦では未承認薬であり、先進医療として一部の施設で行われているものの、薬剤が高価であること、患者側の吸入の巧拙が治療の効果に影響することなどから、全国的な普及には至っていない。

現時点では、全肺胞洗浄が最も有効な治療法とさ

れ、Ioachimescuらは、日常生活における酸素化低下、 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ torr}$, $\text{shunt fraction} > 10\text{--}12\%$ を全肺胞洗浄の適応としているが[7]、これに関しても標準的な治療プロトコルは確立されていない。また、全肺胞洗浄は重度の低酸素血症や急激な血行動態変化を伴う高侵襲治療であり、術前から呼吸状態の悪いことが多いPAP患者には頻用しがたい。さらに、全肺胞洗浄では手技中の片肺換気が必須であり、麻酔科医との綿密な連携が重要である。適切な位置へダブルルーメンチューブが留置されていなければ、肺胞洗浄液が換気肺に流入する恐れがあり、術後の低酸素血症、感染などのリスクとなる。その他の合併症として胸水、水気胸、圧外傷、低体温などの報告もあり、厳重な周術期管理が必要である[1, 5, 6]。Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)を用いた両肺洗浄の報告もあるが、出血や感染などの合併症のリスクも高く、高額な医療機器を要するため全ての施設で行えるものではない[1, 5]。

PAPによる低酸素血症が顕著な症例では、全肺胞洗浄に代わり、肺区域洗浄や肺葉洗浄、あるいは肺区域洗浄と全肺胞洗浄の組み合わせが有効であったという報告が散見される。Chengらの気管支鏡下肺区域洗浄に関する報告では、局所麻酔下に50ml/シリンジを用いて温生理食塩液を各肺葉の気管支口または区域支から注入し、吸引した排液に混濁がなくなるか、もしくは患者が苦痛に耐えられなくなった段階で手技を中止する、という方法を用いている[8]。彼らの方法では各肺葉に対して同様の手順を2-5回繰り返し、1つの肺葉につき、1,700-2,500mlの生理食塩液を注入している。われわれの症例では術前の気管支鏡検査の際に患者の咳嗽反射が非常に強く、局所麻酔下到手技を行うことが困難であると予想されたことから全身麻酔を選択した。さらに、手技毎に患者の酸素化を維持できる範囲で洗浄を行い、結果として3度の全身麻酔下での気管支鏡により左右肺の各区域を洗浄した。それぞれの手技終了後には酸素化低下を認めたため、人工呼吸管理を維持したまま手術室を退室したが、手技を行った当日に人工呼吸器を離脱することが可能であった。治療後の経過としては重篤な合併症を生じることなく、臨床症状、画像所見ともに改善を認め、十分な治療効果を得た。これまでの報告では、肺区域洗浄を行う場合に局所麻酔が選択されていたが、本症例のように、術前から重度の低酸素血症がある場合や咳嗽反射が強い場合には、全身麻酔を選択することで、より安全な管理を行うことができると考えられた。また、全肺胞洗浄では一側肺の全てが無換気となるが、肺区域洗浄では肺区域毎に洗浄することで各肺区域が無換気となる時間を最

小限にすることができた。結果として全肺胞洗浄でみられるような急激な酸素化低下、血行動態変化を回避することに繋がった。さらに、非洗浄区域も画像所見の改善がみられることが報告されており、我々の症例でも同様の効果がみられた。畑らによれば、この現象は肺区域洗浄により蓄積したサーファクタントやその分解産物が減少することで、GM-CSFによる肺胞マクロファージの成熟化が改善することや、非洗浄部位の肺胞マクロファージのサーファクタント代謝能が改善することによるとされる[9]。

結 語

全身麻酔下に気管支鏡下肺区域洗浄を複数回行うことで、大きな合併症なく良好な治療経過を辿った症例を経験した。本治療法は呼吸不全を合併した自己免疫性PAPに対して有用であると考えられた。

利 益 相 反

なし。

引 用 文 献

1. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R *et al* (2008): Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 177(7): 752-762
2. Firat ND, Ciledag A, Kabalak PA *et al* (2011): Pulmonary alveolar proteinosis and successful therapy with combined lavage procedures: case reports. *Exp Ther Med* 2(3): 569-573
3. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T *et al* (2007): GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 356(6): 567-579
4. 眞鍋堯彦, 岡壮一, 小野憲司(2020): 自己免疫性肺胞蛋白症に肺腺扁平上皮癌を合併し抗酸菌症も同時に疑われた一例. *日呼外会誌* 34(7): 751-756
5. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ & Stoller JK (2000): Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit*

Figure 4. The changes in the clinical parameters before and after (3 years) the therapies in the patient. KL-6: Krebs von den Lungen-6, CEA: Carcinoembryonic Antigen, PaO₂: Partial pressure oxygen, DLco: The diffusing capacity for carbon monoxide.

- Care Med 161(4 Pt 1): 1143–1148
6. Tazawa R, Ueda T, Abe M *et al* (2019): Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 381(10): 923–932
 7. Ioachimescu OC & Kavuru MS (2006): Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron Respir Dis* 3(3): 149–159
 8. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, Lee LN & Yang PC (2002): Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest* 122(4): 1480–1485
 9. 畑亮輔, 山崎啓, 白石朝子, 他(2016): 気管支鏡を用いた区域洗浄が非洗浄領域にも有効であった自己免疫性肺胞蛋白症の1例. *気管支学* 38(4): 291–295
-

Segmental Bronchoalveolar Lavage Provided a Favorable Clinical Course in a Case of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis

Takehiko MANABE¹, Rintaro OYAMA², Yudai YAMAGUCHI² and Takeshi HANAGIRI^{1,2}

¹ *Department of Thoracic Surgery, Kitakyushu General Hospital. Kokurakita-ku, Kitakyushu 802-8517 Japan*

² *Respiratory Disease Center, Shinkokura Hospital. Kokurakita-ku, Kitakyushu 803-8505 Japan*

Abstract : A 49-year-old man was diagnosed with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Chest computed tomography (CT) showed typical CT findings of pulmonary alveolar proteinosis: thickening of septa with ground-glass opacities in both lung fields. The diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (PAP) was based on findings of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid with milky appearance and elevated serum titer of anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody. We decided to perform segmental BAL via bronchoscopy. The surgery was performed under a general anesthesia since the patient had severe hypoxemia and strong cough reflex. Following 3 repeated courses of therapy, his respiratory condition and the ground-glass opacity in both lung fields improved remarkably, with no recurrence in 3 years. There are only a few published case reports in the world of the usefulness of segmental BAL under general anesthesia for PAP. We consider that segmental BAL is a useful therapeutic method for PAP in cases with severe hypoxemia, such as the present patient.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, segmental bronchoalveolar lavage, general anesthesia, bronchoscopy.

J UOEH 44(1) : 83 – 89 (2022)