

最終講義



呼吸生理学から呼吸リハビリテーションまで
—— 40年間の軌跡を振り返って ——
From respiratory physiology to respiratory rehabilitation

一和多 俊 男
Toshio ICHIWATA

東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

1. 40年間の道のりと良き人との出会い

1980年に日本大学医学部を卒業し、日本大学大学院医学研究科生化学専攻博士課程入学した。日本大学医学部第一内科（現呼吸器内科）での2年間臨床研修後、故竹内重雄先生のご指導して頂いてブレオマイシン肺線維症に関する研究¹⁾を行った。論文を作成し終えて大学院卒業まで数ヶ月間あったため、東京女子医科大学日本心臓血圧研究所において、小笠原定雄先生に心臓カテーテル検査手技を学び、呼吸と循環系の幅広い知識を得ることができた。

1984年に大学院卒業後、当時日本大学医学部第一内科助教授であった故内山照雄先生が獨協医科大学越谷病院呼吸器内科初代教授に就任されたため、日本大学医学部第一内科医師5名とともに異動した。同科助教授に就任された長尾光修先生と共に、心肺運動負荷試験の第一人者であったK. Wasserman先生が来日されて開催されていた講習会に参加し、運動生理学の基礎を学んだ。その後、長尾先生のご指導のもとに運動時の呼吸生理学の研究を本格的に始めた。

東京通信病院で開催されていた臨床呼吸生理研究会で発表および討論に参加して、呼吸生理学の面白

さを知ることが出来た。1997年、同研究会の発表などから現学校法人北里研究所理事長小林弘祐先生のご推薦により、呼吸生理学を学ぶ医師にとって大変名誉である臨床呼吸機能講習会講師を努めるようになった。

運動生理の知識を呼吸リハビリテーションに活かせたいと考えていたが、2003年に現東京女子医科大学八千代医療センター呼吸器内科教授の桂秀樹先生が済生会栗橋病院赴任され、二人で埼玉包括的呼吸ケア研究会を立ち上げ、同時に獨協医科大学越谷病院内に包括的呼吸リハチームを作って活動を開始した。

2006年、現昭和大学名誉教授本間生夫先生と現順天堂大学名誉教授福地先生が発起人となって立ち上げられた呼吸リハビリテーション・サイエンスフォーラムへ参加して、基礎および臨床的研究を本格的に開始した。

2009年、当時東京医科大学茨城医療センター長であった松岡健先生のご推挙により東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科臨床教授へ就任し、同センターに包括的呼吸リハビリテーションチームを立ち上げて現在まで活動してきた。2017年には第27回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術

*本論文は令和2年1月17日に行われた最終講義の要旨である。

キーワード：呼吸（運動）生理、呼吸リハビリテーション肺胞蛋白症、全身麻酔下全肺洗浄
（別冊請求先：〒193-0998 東京都八王子市館町1163 東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科）

集会会長を、2018年からは日本呼吸ケア・リハビリテーション学会理事長を務めている。

また1990年、自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis：aPAP）症例を経験し、1990年4月から2019年12月までに肺胞蛋白症22名に対して全身麻酔下全肺洗浄（Whole lung Lavage；WLL）を104回施行した。2001年、当時国際医療センターに在籍していた現新潟大学中田光教授にGM-CSF中和抗体価の測定を依頼するために初めてお会いした。また、現近畿中央呼吸器センター臨床研究センター長井上義一先生が班長を務める厚労省肺胞蛋白症研究班の分担医師を務めてきたが、現在PAPに対するWLLガイドラインを作成している。

次に、印象に残っている研究の一部を紹介する。

2. 呼吸（運動）生理学との出会い

日本大学医学部では生化学的研究を行っていたが、内山先生は獨協医科大学越谷病院呼吸器内科異動後、研究はなさらないと云われたため、長尾先生にご指導頂いて呼吸生理に関する臨床的研究を始めた。

1) 臨床生理研究会で研鑽

臨床呼吸生理研究会は1960年に発足し、会員相互の交流および知識の普及と啓発を図ることを目的とした。呼吸生理に関する全般的な諸問題の基礎的および臨床的研究を自由に討論する場を提供して、呼吸生理を志す若手医師にとっては格好な勉強の場であった。表1に自分が発表したタイトルを示すが、その中で特に印象深い研究結果を概説する。

(a) 運動時の換気調節

呼吸調節系（図1²⁾）は、各感覚受容器からの化学・神経学的因子の増加などの複数の求心性情報が脳幹の呼吸中枢へ送られて、呼吸中枢から脊髄呼吸運動

ニューロンへ出力されて、換気が制御されている。化学調節系は、PaO₂、PaCO₂とpHを末梢・中枢化学受容器が感知して動脈血液ガスの恒常性を維持している。神経調節系は、求心性情報経路から迷走神経系と非迷走神経系に分類され、迷走神経系の受容器は四肢骨格筋の迷走神経無随C線維終末、非迷走神経系の受容器は四肢骨格筋や関節の機械的受容器であり、換気制御に関連している。運動時の換気の制御は複数の因子が関与しているため、運動負荷試験により得られる多くの情報を統合して検討する必要がある。

運動時の換気刺激物質として、Wasserman³⁾は乳酸から生じるH⁺を、Patersonら⁴⁾は活動筋から放出されるK⁺を考えて、精力的に研究および発表がなされた。

運動時は活動筋収縮脱分極によりK⁺が細胞外へ放出されて、Na⁺-K⁺ポンプなどにより細胞内へ再吸収されるが、細胞外に放出が上回ると血漿K⁺濃度が上昇する。Patersonは、myophosphorylase欠損して乳酸が産生されないMcArdle's syndrome患者の運動負荷時の分時換気量（ \dot{V}_E ）と血漿K⁺濃度との

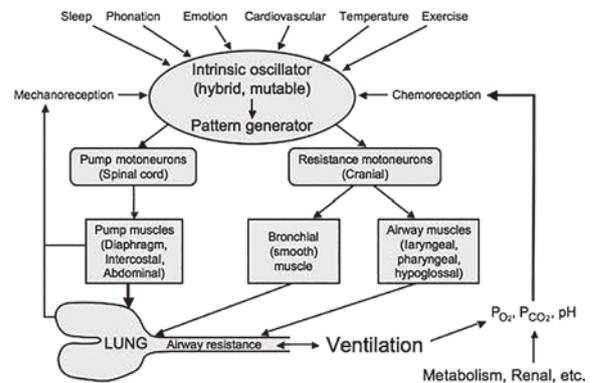


図1 換気調節因子²⁾

表1 臨床呼吸生理研究会での発表

1991年；塞栓除去術後に肺水腫を認めた家族性アンチトロンビンⅢ欠乏を併存する亜急性広範囲性肺塞栓症の1手術治験例
1993年；在宅酸素療法が奏功した原発性肺胞低換気症候群と思われる1剖検例
1993年；多発性肺動静脈瘻における塞栓術施行前後の運動能の変化の検討
1995年；閉塞性睡眠時無呼吸症候群の血行動態とホルモン変動について
1997年；慢性呼吸不全の急性増悪時のK ⁺ 補正とPaCO ₂ との関連
1999年；両側頸動脈体を切除した気管支喘息患者の運動負荷試験における換気応答と動脈血K ⁺ 濃度の関連について
2002年；窒素(N ₂)換気にて全肺洗浄時の最低PaO ₂ の予測を試みた特発性肺胞蛋白症の1例

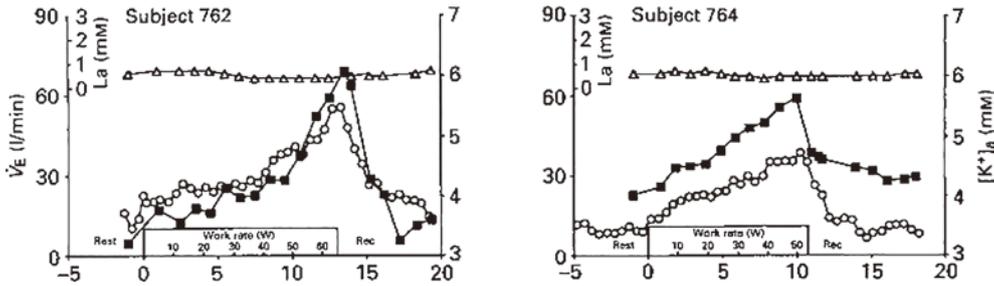


図2 McArdle's syndrome 患者の運動負荷時の分時換気量 (\dot{V}_E) と血漿 K^+ 濃度の変動⁵⁾ (乳酸はほぼ 0 mM で、 \dot{V}_E と血漿 K^+ 濃度は同様な変動する。)

関連を検討 (図2) して両者の間に有意な相関関係と認め、 K^+ が運動時の有力な換気刺激物質であると結論⁵⁾したが、Wasserman らは否定的な見解を報告⁶⁾した。

現在は K^+ が運動時の換気刺激物質として注目されていないが、 K^+ の血管拡張作用などを考え合わせると、個人的には K^+ が運動時の有力な換気刺激物質であるのではないかと考えている。

(b) 両側頸動脈体を切除した気管支喘息患者の運動負荷試験における換気応答と動脈血 K^+ 濃度の関連について

症例は、12歳で両側頸動脈体切除術を受けた62歳男性で心肺漸増運動負荷試験を施行した。

分時換気量 (\dot{V}_E) は肺気腫患者より低値であるために $PaCO_2$ は高値であったが、負荷の漸増に伴って PaO_2 は同様に漸減した。両側頸動脈体切除により運動時の換気応答が低下しているが、大動脈体などの他の末梢化学受容体、中枢化学受容体や神経因子による代償機能が存在することが示唆された (図

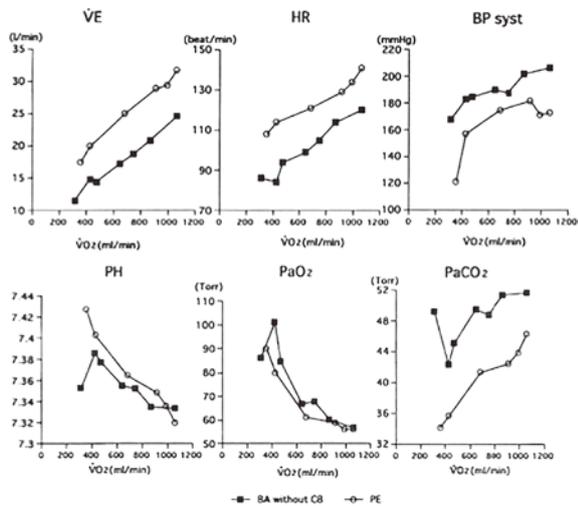


図3 漸増運動負荷試験での生理学的変動

3)。

(c) 多発性肺動静脈瘻 (PAF) における肺動脈塞栓術 (PAE) 施行前後の運動時の生理学的変動

症例は16歳の時に学校の胸部レントゲン異常影を指摘されて当科外来を初診し、多発性肺動静脈瘻 (Pulmonary arteriovenous fistula; PAF) と診断して第1回目の肺動脈塞栓術 (pulmonary artery embolization; PAE) を施行した。23歳時に咯血したため、PAF に対して可能な限りコイルを用いた PAE を施行し、PAE 前後でトレッドミルを用いた多段階漸増運動負荷試験を施行して比較検討した。

シャント率から28%から17.0%へ低下して、大気下の PaO_2 は56.5 Torr から75.7 Torr に上昇したため、PAE 後に $HR \cdot \dot{V}_E \cdot$ 乳酸濃度が低下すると予想したが、いずれも PAE 前後でほとんど変化はなかった (図4)。

最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2max}$) は、呼吸器・循環器・骨格筋機能により規定されているが、健常な非訓練者が酸素供給により $\dot{V}O_{2max}$ が制限された場合の理論的な規定因子を図5⁷⁾に示す。正常酸素環境である海面レベルの $\dot{V}O_{2max}$ は、酸素輸送能 (ヘモグロビン量・心拍出量・活動筋血流量など) により規定

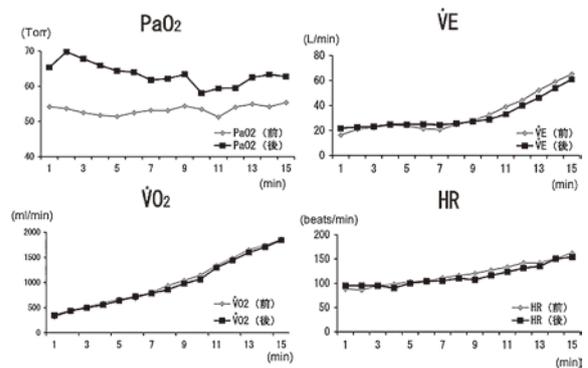


図4 多発性肺動静脈瘻 (PAF) の肺動脈塞栓術

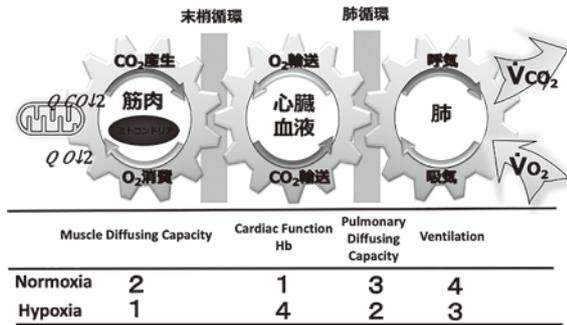


図5 非訓練者が酸素供給により $\dot{V}O_2\max$ が制限された時の理論的な規定因子⁷⁾
(文献7を和訳して概要を示す。)

され、次いで活動筋酸素拡散能、肺酸素拡散能、換気の順に影響される。健常人の漸増運動負荷試験では PaO_2 は低下せず、酸素輸送能の指標である心拍数がほぼ最大予測心拍数(年齢-220)に達して運動を終了する。

低酸素環境である高地での $\dot{V}O_2\max$ は、活動筋での酸素拡散能(組織・筋毛細血管酸素分圧、血流通過時間、ミトコンドリアや酸化酵素活性など)により規定され、次いで肺酸素拡散能、換気、酸素輸送能の順に影響される⁷⁾。その結果、PAE前後とも活動筋での酸素拡散能が $\dot{V}O_2$ の規定因子であることが示唆された。

2) 骨格筋のエネルギー代謝

骨格筋は全身に約400種類存在し、各動作に適合するように骨格筋が配置されている。骨格筋機能は、筋肉量と各骨格筋の収縮速度は構成する骨格筋線維比率によって決定される。骨格筋線維は、収縮速度が遅い遅筋線維(タイプI)と収縮速度が速い速筋線維(タイプIIb)に大きく2つに分類され、タイプIIaの速筋線維はタイプIとタイプIIbの中間的特徴を有する。

骨格筋は、ATPの加水分解で生じるエネルギーを用いて収縮し、ATP産生経路は無酸素性(解糖系)代謝と有酸素性代謝に大きく分類される。無酸素性代謝は、糖質を乳酸に分解してATPを産生する経路で、反応速度は速いがATP産生効率が低く、乳酸が産生される。一方、有酸素性代謝は、糖質・脂肪・アミノ酸を酸化してATPを合成する経路で、反応速度は遅いがATP産生効率が高く、乳酸は産生されない。

骨格筋線維の収縮などの生理学特性は、エネルギー代謝特性と密接に関連している。収縮力は小さ

いが耐久性が高い遅筋線維は、有酸素性代謝によりATPが産生され、収縮力は大きい耐久性が低い速筋線維は、主に無酸素性代謝によりATPが産生される(タイプIIaは、有・無酸素性代謝の両者によりATPを産生)。姿勢保持など持続的活動が主である下肢骨格筋は耐久性が高い遅筋線維比率が高く、単発的活動が主である上肢骨格筋は高筋力を生じる速筋線維比率が高い。

骨格筋量は20~30歳代がピークで、60~70歳には約30%、80歳代には約50%減少する。加齢による骨格筋減少(Sarcopenia)⁸⁾と筋力の低下の程度は個人差が大きく、身体活動習慣に依存する。

3) 乳酸の代謝

乳酸性代謝閾値(Lactic Threshold: LT)と無酸素性代謝閾値(Anaerobic Threshold: AT)は生理学的に同義語であり、運動耐容能の指標として $\dot{V}O_2\max$ とともに臨床において利用されている。漸増運動負荷試験において、運動強度が増加すると無酸素性代謝が有酸素性代謝を上回ると血中乳酸濃度が急激に上昇し、その時点の運動強度($\dot{V}O_2$ 値で表示)がLT(AT)ある。症例にかかわらず $\dot{V}O_2\max$ の約50~60%の強度で動脈血乳酸値は上昇するが、 PaO_2 との関連は症例によって異なる。

乳酸が産生される機序として、Wassermanは、運動強度が増加すると骨格筋の酸素の需要が供給を上回ると毛細血管の PO_2 が低下する(限界毛細血管 O_2 分圧以下へ)ため、血中酸素が筋細胞に拡散しないために無酸素性代謝が亢進して、血中乳酸濃度が急激に上昇するとの機序を報告³⁾している。

一方、運動強度が増加すると速くて強い筋収縮が必要となり、乳酸は酸素供給制限の有無にかかわらずに速筋線維活動が優位となって、無酸素性代謝が亢進するために乳酸が産生されるとの機序も考えられている⁹⁾。

乳酸は、①低酸素血症に基づく解糖系の最終的な不要な消耗産物、②運動に伴う酸素負債が主な原因、③筋肉疲労の主な原因、④酸性化に基づく組織損傷原因となる物質と、一般的に考えられてきた。

しかし、1985年にBrooks¹⁰⁾による乳酸シャトル仮説(現在は“the cell-to-cell lactate shuttle”と呼ばれる)が発表されて以来、乳酸は多くの代謝過程において重要な役割を果たす物質と考えられるようになってきた。本仮説のポイントは、乳酸は酸素供給

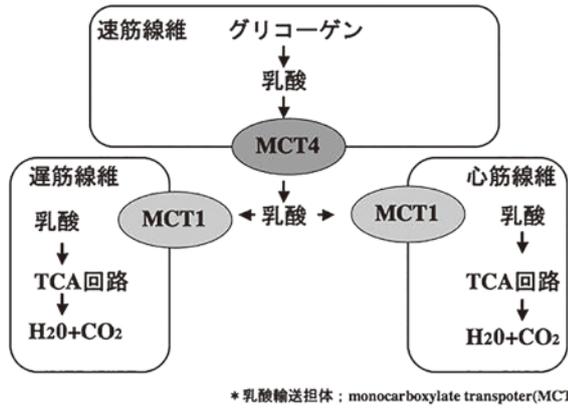


図6 乳酸輸送担体 (Monocarboxylate Transporter ; MCT) による乳酸調節 (文献12の一部改変)

制限の有無にかかわらず、急激な運動などにより無酸素代謝が亢進すると産生される点であり、詳細については Gladden の総説¹¹⁾ を参照されたい。

速筋線維で生じた乳酸は、乳酸輸送担体 (Monocarboxylate Transporter ; MCT) により調節されている¹²⁾。速筋線維で生じた乳酸は MCT4 により細胞外に放出され、遅筋線維や心筋などに存在する MCT1 により取り込まれてミトコンドリア内の TCA 回路で完全に酸化される (図6¹²⁾)。運動療法により MCT4 が増加すると速筋線維内の乳酸濃度が低下し、MCT1 が増加すると乳酸が遅筋線維に取り込まれて血中乳酸濃度が低下する。

4) 非侵襲的方法による筋線維組成比率の決定
漸増運動負荷試験における活動している骨格筋の

酸素化 (酸素摂取) と動脈血乳酸濃度の関連をより明らかにする目的で、近赤外線分光法で外側広筋の組織酸素指数 (Tissue Oxygenation Index ; TOI) と耳朶血乳酸濃度を測定した (図7)。図7左の症例 (若年の健常者) は、負荷の増加にともなって TOI は漸減したが耳朶血乳酸濃度上昇は軽度で、図7右の症例 (高齢な COPD 患者) は、負荷が増加しても TOI は低下せず耳朶血乳酸濃度は急峻に上昇した。図7左の症例は、外側広筋は有酸素性代謝能が高い遅筋線維比率が高いために酸素摂取が多く TOI が低下したが乳酸産生は軽度であり、図7右の症例は無酸素性代謝能が高い速筋線維比率が高いために酸素摂取が少なく TOI がほとんど変化せずに乳酸産生が高度であることが示唆された¹³⁾。

3. 呼吸リハビリテーション

呼吸リハビリテーションは、主に COPD 患者を対象として施行される。呼吸リハビリテーションプログラムは、運動療法 (下肢持久力訓練・筋力訓練・吸気筋訓練など)、患者教育 (禁煙やワクチン接種の指導・効果的な吸入方法・運動や日常生活の改善を図る ADL 訓練など) と栄養療法からなり、多職種 (医師・看護師・理学療法士・薬剤師・栄養士など) によるチーム医療が大切である。

2015年、当院でも大石修司教授と内海健太講師らと協力して包括的呼吸リハビリテーションチームを発足し、入院12日間と退院後2週間ごとの外来

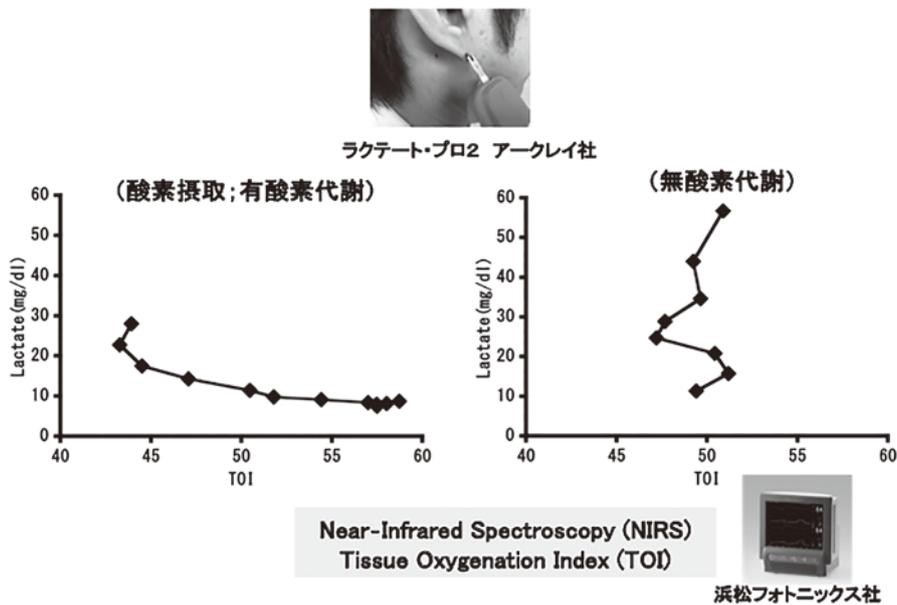


図7 漸増運動負荷試験における外側広筋組織酸素化指数 (Tissue Oxygenation Index ; TOI) と耳朶血乳酸濃度の関係¹³⁾



図8 発足時の呼吸リハチームメンバー

4回を基本的なプログラムとして、約70名の患者に施行した。包括的呼吸リハビリテーションは患者のQOLを向上と共に、看護師などの医療従事者のQOLも向上させた。

COPDの死亡危険度の予測因子として、閉塞性換気障害以上に日常生活の活動レベルと1日の総歩数が重要である¹⁴⁾。労作時の息切れを訴えるCOPD患者の日常生活の活動レベルを高めるには、呼吸方法などのスキル取得と共に周囲の人の励ましが重要である。また、呼吸のリズムは心に大きな影響を与え、現昭和大学名誉教授本間生夫先生が考案された「シクソトロピーストレッチ」は、緊張や不安を解きほぐしてストレスを和らげることができる。

4. 肺胞蛋白症 (PAP) に全身麻酔下片側全肺全肺洗浄 (UWLL)

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis : PAP) に対する Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) 療法は治験段階であるため、本邦において肺洗浄は PAP に対する唯一の治療法である。

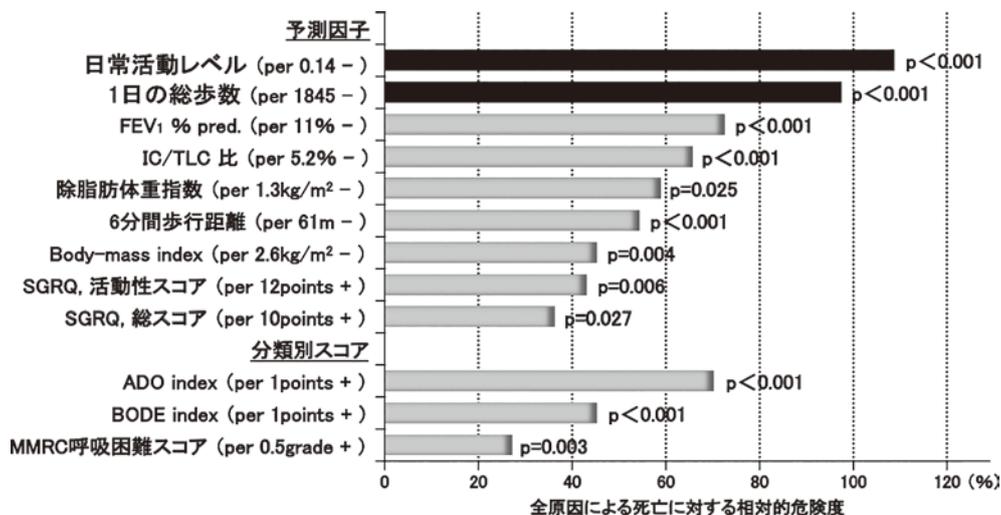
片側全肺洗浄法 (unilateral whole lung lavage : UWLL) は、肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis : PAP) に対する標準的治療法であり、1967年に Ramrez-R が massive pulmonary lavage method を初めて報告した¹⁵⁾。UWLL中の高度な低酸素血症が出現するが、洗浄肺を上にした側臥位にすることにより、換気血流比が改善して低酸素血症を防止できる¹⁶⁾。

厚労省肺胞蛋白症研究班の分担医師を努め、1990年4月から2019年12月までに、PAP 20名に対してWLLを104回施行(平均両側肺を2.6±1.67回)した。この経験を基にして、現在、WLL方法に関するガイドラインを作成している。

2) 母子の抗体 GM-CSF 抗体価の変動

2018年、重症自己免疫性肺胞蛋白症 (Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis ; aPAP) の妊婦と出産を経験した。

2001年、健診で胸部異常陰影を指摘され、VATSと血清学的検査により aPAP と診断された。2014年



対象: 外来COPD患者170例[GOLD(2006) stage I :34例、Stage II :57例、Stage III :43例、Stage IV :36例、追跡可能169例]
 方法: 前向き観察試験。呼吸機能以外の要因がCOPDの重症度や進行に与える影響について各カットポイントごとに検討した。
 相対リスクの計算: 各ハザード比が<1の場合は[(1/HR)-1] × 100%、1>の場合は(HR-1) × 100%とした。

図9 COPD患者の活動性と死亡の危険度¹⁴⁾

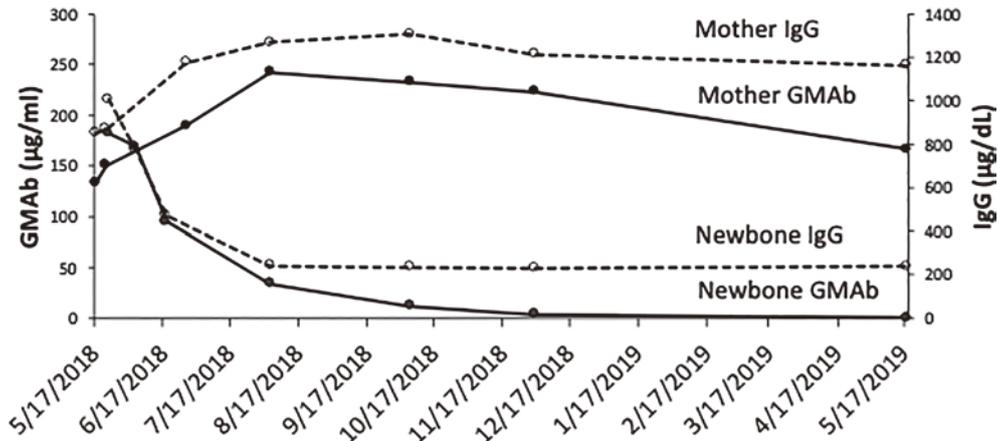


図10 出産後の母子のGM-CSF自己抗体（GMAb）価とIgG濃度の変動¹⁷⁾

夏までは無症状であったが、秋頃から息切れが出現してaPAPの増悪と診断されてWLL目的で当科へ紹介となった。2015年3月～2017年5月の間は寛解と増悪を繰り返し、左右肺のWLLを3回ずつ施行した。2017年7月に妊娠したことが判明し、妊娠が進むにつれてaPAPは緩徐に増悪し、2018年3月から在宅酸素療法を開始した。

36週の妊娠で、患者は帝王切開で女児を出産し、出産1週間後にはPaO₂が39.3 mmHgへ低下したためWLLを施行した。新生児は、SpO₂ 98～100%と低酸素血症は認めず、SpO₂値と血清KL-6およびSP-D値からaPAPを発症しなかったと判断した。

母親の血清GM-CSF自己抗体（GMAb）価は、総IgG濃度の増加に応じて分娩後は150 µg/mlわずかに増加して出産3ヶ月後にピークに達し、その後ベースラインレベルまで緩徐に減少した（図10）。対照的に、新生児の血清GMAb価は、カットオフレベル未満のレベル（1 µg/ml）まで指数関数的に急激に減少し、血清IgG濃度も生後3ヶ月までに減少して定常状態に達した。新生児の総IgG濃度に対する血清GMAb価の比率は、母親の比率と類似していたため、母親のGMAbは、IgGとともに胎盤を通過して新生児循環に入ったと考えられた。新生児血清GMAb価が急激に指数関数的に減少したことは、新生児にはGMAb産生システムが存在しないことを示唆された。母親のGMAbにより、新生児のaPAPの発症を心配したが発症せず、現在まで正常に成長しておりほっとしている。

4. おわりに

今年の8月までに、3つ学会の学術集会の会長を



図11 高尾山から見た八王子医療センターと本庄先生が描かれた仏画を用いたポスター

務めさせて頂く。学会にポスターには、故本庄基見先生が描かれた、聖観音菩薩、文殊菩薩と薬師如来像を使わせて頂いた。本庄先生は著書の中で、「野末の石仏などは誰も見向きもしなかった。それでも石の仏たちは、慈悲に満ちた奥深い愛情を、いつでも用意していた。私は仏との対話の中で自分を見つめ生きようと思った。」で書かれている。

呼吸のリズムは心に大きな影響を与え、呼吸生理学に基づいた呼吸リハビリテーションは、安らぎのある暮らしをもたらしてくれると思う。

「花は黙って咲いて黙って散る。人の評価を気にしない。」との言葉を座右の銘として、呼吸生理学から呼吸リハビリテーションまでの40年間の大学生活で、本当に素晴らしい多くの先生とお会いできたことを心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Ichiwata T: Mechanism of development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis and its inhibition by elastase. *Nihon Univ J Med* **25**: 381-395, 1983
- 2) Feldman JL, Smith JC: Regulation of Breathing. *Neural Control of Respiratory in Mammals; An Overview*. (Eds) Dempsey JA and Pack AI, Marcel Dekker, New York, 40, 1994
- 3) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al: Principle of exercise testing and interpretation. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987
- 4) Paterson DJ: Potassium and ventilation in exercise. *J Appl Physiol* **72**: 811-820, 1992
- 5) Paterson DJ, Friedland DA, Bascom ID, et al: Change in arterial K^+ and ventilation during exercise in normal Subjects and Subjects with MaCardle's syndrome. *J Physiol* **429**: 339-348, 1990
- 6) Wasserman K, Stringer WW, Casaburi R, et al: Mechanism of the exercise hyperkalemia: an alternate hypothesis. *J Appl Physiol* **83**: 631-643, 1997
- 7) Wagner PD: New Idea on Limitations to VO_{2max} . *Exec Sports Sci Rev* **28**: 10-14, 2000
- 8) Steiner MC: Sarcopaenia in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **62**: 101-103, 2007
- 9) 八田秀雄: 乳酸を活かしたスポーツトレーニング。講談社、東京、2008
- 10) Brooks GA: Lactate: Glycolytic Product and Oxidative Substrate During Sustained Exercise in Mammals—the 'Lactate Shuttle.' *Comparative Physiology and Biochemistry: Current Topics and Trends*, Vol. A, Respiration-Metabolism-Circulation. (Ed) Gilles R, Springer, Berlin, 208-218, 1985
- 11) Gladden LB: Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *Physiology* **558**: 5-30, 2004
- 12) Juel C: Lactate-Proton Cotransport in Skeletal Muscle. *Am J Physiol* **77**: 321-358, 1997
- 13) Ichiwata T, Sasao G, Abe T, et al: Oxidative Capacity of the Skeletal Muscle and Lactic Acid Kinetics during Exercise in Healthy subjects and Patients with COPD. *ADANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY*: 537-543, 2008
- 14) Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al: Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* **140**: 331-342, 2011
- 15) Ramirez-R J: Pulmonary Alveolar Proteinosis, Treatment by massive bronchopulmonary lavage. *Arch Intern Med* **119**: 147-156, 1967
- 16) Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al: Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* **23**: 526-531, 2004
- 17) Ichiwata T, Ishida M, Itoh Y, et al: Does maternal autoantibody that transfer to newborn cause disease? *Respirol Case Rep* **7**: e00494, 2019