

200936216A

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と診断、治療、
管理の標準化と指針の確立』に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 井 上 義 一

平成 22 年 3 月

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と診断、治療、
管理の標準化と指針の確立』に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 井 上 義 一

平成 22 年 3 月

平成 21 年度 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と診断、治療、 管理の標準化と指針の確立』に関する研究班

目 次

I. 総括研究報告	井上 義一	1
II. 班全体研究報告		9
III. 分担研究報告		
1. 「典型的自己免疫性肺胞蛋白症症例の明確化」に関する研究	貫和 敏博	115
2. 肺胞蛋白症の病因、診断、治療、疫学に関する研究に関する研究	中田 光 他	128
3. 「肺胞蛋白症の病理所見」に関する研究	北市 正則	133
4. 『肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、管理の標準化と 指針の確立』に関する研究 画像所見のまとめ	審良 正則	134
5. 肺胞蛋白症に対する肺洗浄（気管支鏡下区域肺洗浄と 全身麻酔下片側全肺洗浄法）に関する研究	一和多俊男	136
6. 自己免疫性肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入療法のまとめと 今後に関する研究	田澤 立之 他	144
7. 自己免疫性肺胞蛋白症と続発性肺胞蛋白症との 胸部高分解能 CT 所見に関する研究	石井 晴之	153
8. ECMO 併用にて全肺洗浄を行った自己免疫性肺胞蛋白症の一例	新井 徹	155

總括研究報告

平成 21 年度難治性疾患克服研究事業研究奨励分野

- 研究課題： 肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、
管理の標準化と指針の確立
- 課題番号： H21－難治－一般－161
- 主任研究者： 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
呼吸不全・難治性肺疾患研究部長
井上義一
- 分担研究者： 東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態分野教授
貫和敏博 (平成 22 年 1 月 20 日まで)
新潟大学医歯学総合病院、生命科学医療センター教授・センター長
中田光
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター検査科病理部
部長、臨床研究センター室長
北市正則
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター放射線科
部長、臨床研究センター室長
審良正則
東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科教授
一和多俊男
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター講師
田澤立之
杏林大学医学部附属病院呼吸器内科学講師
石井晴之
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
内科医長、臨床研究センター室長
新井徹

研究目的

肺胞蛋白症(PAP)は肺胞腔内にサーファクタント様物質が蓄積し呼吸機能障害を生じる稀少肺疾患である。分担研究者の中田らは PAP の 90% を占める特発性 PAP 患者で抗 GM-CSF 中和自己抗体が特異的に検出されることを発見した。我々は抗 GM-CSF 中和自己抗体陽性の PAP を自己免疫性 PAP と呼び、病態解明、rtGM-CSF を用いた新たな治療法

の開発をおこなってきた。更に我々は抗 GM-CSF 自己抗体による新たな PAP の分類を提唱し、自己免疫性 PAP、続発性 PAP、先天性 PAP、分類不能型 PAP とし、自己免疫性 PAP について横断的全国疫学調査を行った。その成績を踏まえ、本研究では、難治性疾患克服研究事業研究奨励分野の趣旨に沿って、PAP に関する以下の点について実施あるいは明らかにする。平成 21 年度は、厚労科研研究奨

励分野フィジビリティスタディとして1年間研究実施し評価を経てから継続されるか決定されるが、当初3年の計画で研究は開始している。この平成21年度の最も重要な課題は病気の概念、診断治療基準等の下記(1)の指針作製である。他アンケート調査、基礎研究等は班としての共同あるいは個別研究として長期的視野で実施しているものである。PAPのこれまでの研究、国内、国外の研究グループと整合性と強調をはかりながら世界をリードする最先端かつ標準的な研究を実施し患者、国民に還元する事が目的である。以下個々の目的を列挙する。

- (1) PAPの診断、治療、管理指針(案)の作製。
- (2) 疫学調査、アンケート調査：横断的・縦断的全国調査：PAP全般（自己免疫性PAP、続発性23PAP、先天性PAP）に関する、横断的・縦断的全国アンケート調査（効果、予後等）を実施（疫学研究）。既存治療法（全肺洗浄、区域肺洗浄法、他）と、GM-CSF吸入療法等の予後、自然経過の解明を行う。
- (3) 基礎研究等：①抗GM-CSF自己抗体等血清バイオマーカー測定の標準化：血清診断の鍵である、抗GM-CSF抗体測定法を標準化する。②抗GM-CSF自己抗体産生機序の解明。③未分類型PAPの基礎的解析。
- (4) 新たな治療に関する研究：全肺洗浄、GM-CSF吸入療法、リツキシマブに関する研究。
- (5) 患者、家族、医療従事者との交流を目的とした、患者、家族、医療従事者合同のPAP勉強会を開催する。
- (6) 肺胞蛋白症ホームページを公開し、肺胞蛋白症に関する情報発信を行う。

各研究の概要（方法、結果、考察）

- (1) PAPの診断、治療、管理指針(案)の作製：最終的にはPAPのガイドラインの作製を予定しているが、患者数の少ない稀少疾患であるため、症例数だけでなく論文数も少なく、エビデンスレベルは低いと判断し指針とした（平成21年度は案に留める）。分担研究者研究協力者施設で分担し原案を作製し、インターネットで意見交換し、平成22年1月9日（土）、班会議時に、合同face-to-face会議を実施した。研究班のコンセンサスとしての指針(案)を作製した（詳細は本報告書に製本）。

今回の我々の指針の独創的かつ、特徴とすべき点は、分担研究者の中田が発見した抗GM-CSF自己抗体測定を基にした診断のアルゴリズム、自己抗体の有無によって分類する新分類、そして、我々が考案した重症度にもとづき、明確に治療指針を示したことである。診断基準を表1、新しい分類案を表2、診断のアルゴリズム案を図1、重症度分類を表3、重症度分類に基づく治療案を図2に示す。

表1 PAPの診断基準

以下の2項目を満たすこと。

- ・ 画像所見：胸部高分解能CT撮影で、肺胞蛋白症を支持する所見を有する。
- ・ 病理・細胞学的所見：下のa項またはb項を満たす。
 - a. 気管支肺胞洗浄(BAL)液で白濁の外観を呈し、放置すると沈殿する。光顕で、顆粒状の外観を呈する好酸性、無構造物質の沈着や、泡沫マクロファージ(foamy macrophage)がみられる。
 - b. 肺生検の病理組織(経気管支肺生検または外科的肺生検)で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる。

自己免疫性肺胞蛋白症は血清中の抗GM-CSF抗体が陽性である事を必要とする。抗GM-CSF抗体の測定がなされていない場合はこれまでの分類に従い特異性肺胞蛋白症と呼ぶに留める。

自己免疫性肺胞蛋白症では胸部高分解能CTにてびまん性、地図状に分布するcrazy-paving appearance等を認めるが、続発性PAPは多彩な画像所見を呈する。

表2 新しい分類案

従来の PAP 分類	血清抗 GM-CSF 自己抗体	新分類(案)
先天性 (congenital)	無	先天性
続発性 (secondary)	無	続発性
	有	自己免疫性 (特発性) 蛋白血症
特発性 (idiopathic) 原発性 (primary) 後天的 (acquired)	有	
	無	未分類

図1 診断のアルゴリズム案

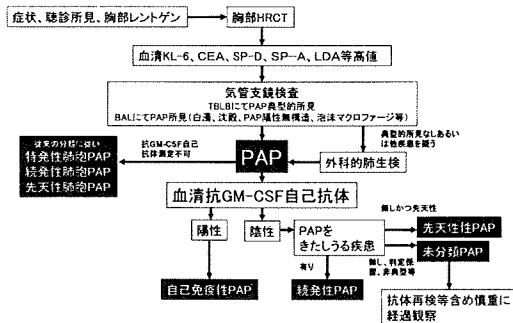


表3 重症度分類

重症度	症状	PaO ₂ *
1	無し	PaO ₂ ≥ 70 torr
2	有り	PaO ₂ ≥ 70 torr
3	不問	70 torr > PaO ₂ ≥ 60 torr
4	不問	60 torr > PaO ₂ ≥ 50 torr
5	不問	50 torr > PaO ₂

図2 重症度分類に基づく治療案

重症度	1	2	3	4	5
症状	無	有	不問		
PaO ₂ * (Torr)	PaO ₂ ≥ 70		70 > PaO ₂ ≥ 60	60 > PaO ₂ ≥ 50	50 > PaO ₂
治療方針	経過観察	経過観察	去痰剤 対症療法	区域洗浄、全肺洗浄 あるいは試験的治療	長期酸素療法

* PaO₂ : 室内気吸入下、安静臥位。
 ** 経過観察: 重症度、症状、肺機能、画像検査、血清マーカー等
 経路性肺動脈硬化症の診断が肺動脈硬化が内臓系疾患がある

(2) 疫学調査、アンケート調査：
 横断的・縦断的全国調査：

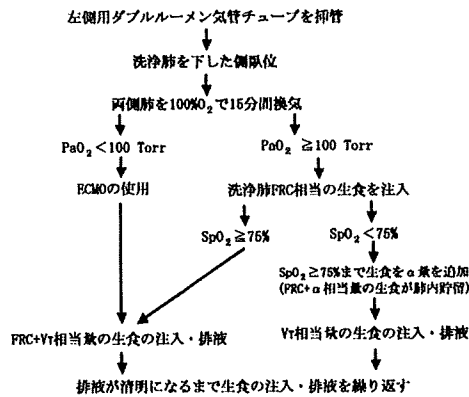
① 自己免疫性PAPの予後調査：既に報告している横断的疫学調査とその後の症例集積施設を調査した。アンケート調査用紙を作製した。予備的に50例5年間のデータを解析した。

②21例続発性PAPの臨床画像データを解析し、続発性PAPの臨床像が明らかとなった。そのうち胸部CT所見に関して42名の自己免疫性PAPとの比較を行った。その結果、胸部高分解能CTにおける自己免疫性PAPの特徴的所見はpatchy geographic patternのground glass opacity(GGO)でsubpleural sparingやcrazy paving appearanceをみとめ下肺野優位な拡がりを示すことである。また続発性PAPではdiffuse patternのGGOをみとめる事が多い。本研究にて病型による画像所見に差異が認識できたことは本疾患の診断アプローチに有用な臨床情報となると考えられた (Ishii et al. Chest 2009; 136:1348-55)。

③一和多らは、全肺洗浄法調査のためのアンケート原案を準備した。アンケートの準備の一環として、全肺洗浄法に関する文献的な検索と41回の全身麻酔下片側全肺洗浄の自験例の経験を基にして、安全で確実に施行できる全身麻酔下片側全肺洗浄法の手順を選択するためのアルゴリズムを作成した。今回、提示した全身麻酔下片側全肺洗浄法の手順を選択するためのアルゴリズムは、全てのPAP症例に適応されるものではない。肺ガス交換障害が存在する肺の線維化症例では著明な低酸素血症が出現する可能性があり、また心疾患患者では循環血漿流量の増加により心不全が出現する可能性がある。安全かつ確実に全身麻酔下片側全肺洗浄を施行するには、種々の合併症など有無

を考慮して、個々の症例に適した全身麻酔下片側全肺洗浄法を選択すべきであると考えられた。

図 3 PAP に対する片側全肺洗浄手順を選択するための基本的なアルゴリズム (案)。



④ 長らは、先天性 PAP 症例を網羅的に検索することにより本邦における本疾患の有病率を推定する、調査を通して本疾患の診断手順を確立するために、先天性 PAP の一次アンケートを実施した。調査対象 601 施設のうち 352 施設 (58.6%) から回答を得た。回答施設の小児科病床総数は 11,215 床、保険認可 NICU 病床の総数は 1,820 床であった。条件を満たす症例があったと回答した施設は 20 施設であり、症例数の合計は 28 症例であった。今後、抽出された患者 32 例に対して 2 次調査を行い、先天性 PAP 症例を抽出する予定である。

(3) 基礎研究等：

① 抗GM-CSF自己抗体等血清バイオマ

ーカー測定 of 標準化：血清診断の鍵である、抗GM-CSF抗体測定は新潟大学でのみ可能であった。近畿中央胸部疾患センターでも同じ測定法を確立し測定を開始した。ただし全国からの測定依頼分は、新潟大学で測定し、近畿中

央胸部疾患センターでは同施設の患者の診断用と研究用の測定に限っている。海外でも様々な方法でGM-CSF抗体の測定が実施されているが、標準化を目指す。

② 抗GM-CSF自己抗体産生機序の解

明：これまでの報告はIgG型抗GM-CSF抗体に関して検討が行われてきたが、根井、中田らはIgM型抗GM-CSF抗体の存在を証明し、検討した。IgM型抗GM-CSF抗体は患者血中に存在し、IgG型に比べるとその結合力は極めて弱い。本疾患を惹起するIgG型抗GM-CSF抗体は結合力が強く軽鎖はλ鎖に偏っている。EBV感染系モデルでIgM型抗体の出現を確認したところ、κ鎖に偏っており、後天性にこれがIgG型に変化し、結合力を増すと共にλ鎖への偏りが出現するものと考えられた。

③ 未分類型PAPの基礎的解析。

元井、中田、土橋らは、未分類肺胞蛋白症 1 例でGM-CSF 受容体 (GM-CSFR)およびGM-CSF シグナル経路に注目し、解析を行った。その結果患者の両親は、第22 染色体のGM-CSFR β鎖遺伝子Exon6 にまったく同じ一塩基欠損をヘテロ接合型で保有しており、患者は両親の一塩基欠損GM-CSFR β鎖遺伝子を受け継いだ常染色体劣性遺伝の成人発症型先天性肺胞蛋白症患者であった。

④瀬戸口らは、家族性間質性肺炎23症例、特発性間質性肺炎57症例についてSP-C遺伝子変異を末梢血白血球抽出DNAを基に調べた。診断は、血清中KL-6、SP-A、SP-D、胸部CT写真、可能な症例についてはBALF中サーファ

クタント解析、VATSによる肺組織の病理学的検索を行った。その結果、新生児の肺胞蛋白症は、SP-CやABC-A3遺伝子変異により発症する肺胞II型上皮細胞の機能異常に由来することが推測された。

(4) PAPの新たな治療に関する研究：山口らはGM-CSF吸入併用下の重症PAP患者に、患者救済的にリツキシマブが投与されたある程度の治療効果を認めた。

田澤らはGM-CSF吸入治療の効果と効果予測因子に関する検討を行った。採取した血清、気管支肺胞洗浄液中の抗GM-CSF抗体の抗体価、78種の生理活性物質のmulti-analyteによる濃度測定を行い、治療効果（治療前後でのAaDO₂の改善）と比較した。その結果、AaDO₂の改善と相関する要因としては、気管支肺胞洗浄液中の治療前の好中球分画、CA125、血清中のKL-6、MIP1 α 、 β_2 MGなどがあげられた。病態の改善には、肺胞マクロファージのほか肺胞上皮細胞の機能も重要と考えられた。今回の検討でも肺胞上皮由来の好中球誘引物質であるENA78 (CXCL5)、気管支肺胞液中の濃度の変化がAaDO₂の変化が逆相関を示した。肺胞蛋白症患者の血清中や気管支肺胞洗浄液中の抗体価でのGM-CSF吸入治療効果の予測は難しいが、肺胞マクロファージや肺胞上皮細胞に関係する生理活性物質や腫瘍マーカーを組み合わせることで、GM-CSF吸入治療の効果を予測できる可能性がある。

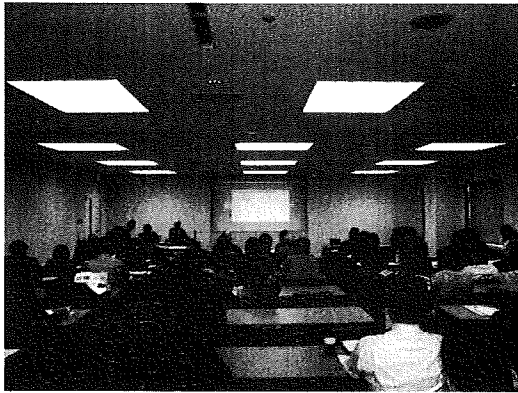
PAPに対するGM-CSF吸入治療は、安全性と効果を検討するため、国内9施設共同による第II相試験を行った（過去の研究費による）。気管支肺胞洗浄液所見あるいは肺生検所見でPAPと診断され、血清抗GM-CSF抗

体が陽性で、室内気吸入下PaO₂が75 Torr未満の患者を対象に、まず12週間の無治療観察を行った。観察期間中の改善例（AaDO₂が10 Torr以上減少した場合）は自然寛解として、除外され、それ以外の患者は高用量治療（250 μ g吸入 d1-8、休薬 d9-14; \times 6 サイクル; 12週）、ついで低用量治療（125 μ g吸入 d1-4、休薬 d5-14; \times 6 サイクル; 12週）、さらに経過観察（52週）を連続して受けた。50例が登録され、無治療観察期間中に9例が自然寛解、2例が脱落し、いずれも除外された。39例が治療に入り、35例が治療を完遂し、24例が改善し奏効率は62%（24/39; intention to treat）で、35例全例のAaDO₂の減少は平均で12.3 Torr（95% CI, 8.4-16.2; p<0.001）であった。重篤な副作用はみられず血清抗GM-CSF抗体価は治療前後で変わらなかった。HRCT上すりガラス影は治療後改善した。1年間の治療後観察を受けた35例中29例は再増悪なく追加治療を要しなかった。以上の結果からGM-CSF吸入治療は、自己免疫性PAP患者において安全で、持続的な治療効果をもたらすものと考えられた。（Am J Respir Crit Care Med. 2010 Feb 18. Epub ahead of print）。

(5) 患者、家族、医療従事者との交流会（第1回PAP勉強会）の実施：2010年1月9日（土曜日）09:00～10:45、千里ライフサイエンスセンタービル）

患者、家族、医療関係者合同で、第1回肺胞蛋白症勉強会を開催した（図4）。参加者は医療関係者27名、患者と家族24名、計51名。患者用講演（山口）、報告、質問コーナー（土橋）で盛り上がった。第2回以降の勉強会継続と患者会設立が患者側から要望された。同日午後から、第2回肺胞蛋白症班会議を開催した。

図4 第1回PAP勉強会 (大阪)



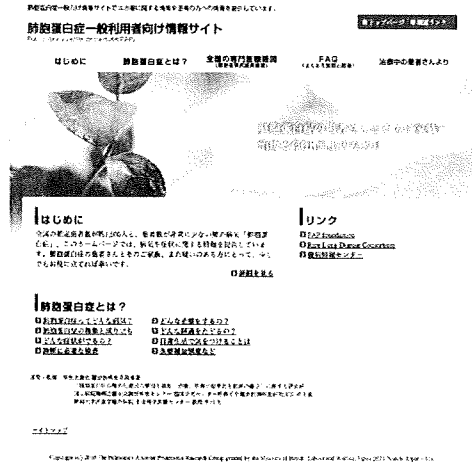
(6) 肺胞蛋白症ホームページによる情報発信：以下に示すように、肺胞蛋白症研究班公式ホームページ（医療従事者用（図5）、一般用（図6））を作成した。難病情報センターにもリンクを依頼した。

医療従事者用HP：
<http://www.pap-guide.jp/index.html>
 一般用HP：
<http://www.pap-support.jp/>

図5 肺胞蛋白症専用情報（医療従事者向け）



図6 肺胞蛋白症専用情報（医療従事者向け）



評価

- 1) 達成度について

平成 21 年度、達成度は以下の通り。

 - (1) PAP の診断、治療、管理指針(案)：実施 100%。ただし、平成 22 年度に案をとるべく検討を進める。
 - (2) 疫学調査、アンケート調査：当初 3 年計画のため実施 40%。
 - (3) 基礎研究：解析は継続中である。実施 70%。
 - (4) 患者、家族、医療従事者との交流を目的とした、第1回PAP勉強会の開催：実施 100%。
 - (5) 肺胞蛋白症ホームページ公開：実施 100%。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

(1)学術的・国際的意義(国内外での評価)

特発性 PAP 患者で抗 GM-CSF 自己抗体を初めて発見したのは分担研究者の中田らである。井上らは抗 GM-CSF 自己抗体の有無による新分類に基づき日本

での全国疫学調査を実施し、世界に先駆け最大規模の自己免疫性 PAP の疫学臨床像を明らかにした

(AJRCCM177:752, 2008)。また分担の石井らは続発性 PAP の調査を実施し自己免疫性 PAP との違いを画像的に明らかにした(Chest 2009)。平成 21 年、PAP は本難治性疾患克服研究事業奨励研究として取り上げられ今後の難病としての対策が望まれる。米国では NIH 予算による稀少疾患研究基盤である Rare Disease Clinical Research Network の中に Rare Lung Disease Consortium (RLDC) が組織され、PAP を含む稀少肺疾患の共同研究が始まった。我々は当初から RLDC に参加し国際共同研究を実施してきた。RLDC は主活動を平成 21 年で終了し、別研究費に移行しつつあるが、アメリカ胸部疾患学会(ATS)による PAP 国際ガイドライン作成の準備も予定されている。我々の「PAP の診断、治療、管理指針(案)」は日本がリードした形で国際的整合性をもちながら検証し、日本呼吸器学会との共同出版も予定している。

日本で初めての指針であるが、総論部分を英訳し、ATS の PAP 国際ガイドライン委員会にも参考資料として提出したい。

我々の PAP 研究および指針は、国際的なリードを保ちながら PAP の診療、ガイドライン、研究に大きく寄与貢献が期待されている。

(2)社会的意義(難病に及ぼす波及効果)
我々は、自己免疫性 PAP の果発症率は 0.49 人/百万人/年、罹患率 6.2 人/百万人と推定した (AJRCCM177:752, 2008)。

予備的検討では、80%の自己免疫性 PAP 患者は安定していなかった。一部患者は徐々に呼吸不全が進行、あるいは感染症の合併、肺線維症等の肺の構造破壊の進行により死に至る事もある。生活の質(QOL)も良好とは言えない。本研究で実施した、患者や家族との勉強会(第 1 回 PAP 勉強会)では患者から厚労省、研究班への要望を多数いただいた。PAP は難病(特定疾患)の要件を十分に満たしており、PAP の難病対策、患者の救済が求められる。準備が整えば特定疾患への提言をしたい。

尚、現在教科書的には標準治療は全身麻酔下全肺洗浄である。しかし方法は必ずしも標準化されているとは言えない。本方法の標準化に加え GM-CSF 吸入療法を含む新治療開発が期待される。

3) 今後の展望について

PAP の診断、治療、管理指針の完成後は、PAP の臨床的、疫学的、基礎的研究を通じて指針の検証等行う。本指針は総論部分を英訳し、今後の PAP 国際ガイドラインに反映させる。2-3 年後、国際ガイドラインが完成し発刊される時には、我が国のガイドラインの整合性を持たせて改訂する。

第 1 回 PAP 勉強会を 2010 年 1 月 9 日大阪で開催した。参加した多くの患者から様々なご要望をいただいた。今後も PAP 勉強会を継続する。また肺胞蛋白症ホームページを 2010 年 2 月末には公開する。準備が整えば、難病(特定疾患)として 2-3 年以内に提言してゆく。

PAP は極めて稀な稀少疾患であるため

一般的に流布する情報量は少なく一般に患者や医師は容易に最新情報を得ることは出来ない。本研究班では肺胞蛋白症のホームページを作成し、公開することで医療従事者、患者への最新情報が提供される。疾患が広く認識され、早期発、早期対策が期待される。更に患者あるいは患者会を対象とした「PAP勉強会」を通じ、孤独になりがちな稀少難病患者の支援も可能となる。井上（主任）、中田（分担）は米国稀少肺疾患コンソーシアムの分担研究、米国 PAP 患者会（PAP Foundation）のアドバイザー委員も務めており、日米の患者、研究者の交流、情報交換も期待する。さらに我々は PAP 国際共同プロジェクトも実施している。我々の指針や成果は将来の米欧日による PAP 国際ガイドライン（予定）に反映させる予定である。

PAP は難病（特定疾患）の要件を見だし、今回奨励研究として初めて本研究事業に取り上げられた。米国 NIH では Rare Disease Clinical Research Network の中で RLDC の研究対象疾患である。我々は今後も海外 PAP 研究者と協力しながら臨床、疫学、基礎的研究を進め、PAP の治療研究対象特定疾患への承認と克服を目指す。自己免疫性 PAP は主に成人の呼吸器疾患である。先天性 PAP、続発性 PAP、全肺洗浄の研究では、臓器領域を越え、小児科、血液内科、麻酔科との協力を得ながら、領域を越えて協力を得て研究を進める。

4) 研究内容の効率性について

我々は、既存の研究グループ、またデータベースを活用し研究を実施している。また海外の研究者とも密に連絡をとっている。また患者との交流会を通じて患者

の視点にたった、指針の作成、研究が可能となった。患者(会)の協力を得ることで、患者参加型となり、効率良く、国民の理解も得られた、正しい方向性を保った研究が可能となっている。

我々の研究体制は効率が良いと考えられる。

結論

肺胞蛋白症の難治化要因の解明は徐々に明らかにされつつある。我々の研究グループは世界の PAP 診療、研究をリードしている。

国際的観点に立った、診断、治療、管理の標準化と指針（案）は今後、国内、国外の検証を経て（案）を取る。

疫学研究、基礎研究を通して PAP の克服をめざす。

班 全 体 報 告

平成 21 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
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
(課題番号 H21-難治—一般-161)

肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針（案）

平成 22 年 3 月 31 日 (Ver.3.4)

監修 井 上 義 一

中 田 光

目次

	頁
はじめに	12
研究班組織(平成 21 年度)	13
疾患概要 (改訂版 Ver.3.4)	14
【I】 肺胞蛋白症総論	15
肺胞蛋白症の疾患概念、定義、分類 (中田光)	16
肺胞蛋白症の診断基準と診断のアルゴリズム (井上義一)	17
肺胞蛋白症の重症度分類 (井上義一)	18
肺胞蛋白症の分類重症度別、治療管理指針 (概略) (井上義一)	18
日常管理と利用できる医療費補助制度 (山口悦郎)	21
肺胞蛋白症の画像所見 (審良正則)	25
肺胞蛋白症の病理診断と鑑別診断 (北市正則)	34
【II】 肺胞蛋白症各論	36
(A) 自己免疫性肺胞蛋白症	36
自己免疫性肺胞蛋白症の病態と概念 (中田光)	37
抗 GM-CSF 自己抗体の基礎：好中球機能と病態 (内田寛治)	40
自己免疫性肺胞蛋白症の疫学 (高田俊範)	43
自己免疫性肺胞蛋白症の症状と身体所見 (寺田正樹)	45
自己免疫性肺胞蛋白症の生理機能 (呼吸機能) (中山秀章)	46
自己免疫性肺胞蛋白症の血液検査ほか検査所見 (新井徹)	48
自己免疫性肺胞蛋白症の診断、鑑別診断 (田澤立之)	52
肺胞蛋白症に対する治療：肺洗浄-気管支鏡下区域肺洗浄と 全身麻酔下片側全肺洗浄法- (一和多俊男、内田寛治)	58
自己免疫性肺胞蛋白症の治療：呼吸管理 (酸素療法) (笠原靖紀、巽浩一郎)	64
自己免疫性肺胞蛋白症の治療：一般薬物療法 (南須原康行)	67
自己免疫性肺胞蛋白症の試験的新治療 (田澤立之)	68
自己免疫性肺胞蛋白症の合併症とその対策 (新井徹)	71

自己免疫性肺胞蛋白症の予後	(新井徹)	73
自己免疫性肺胞蛋白症の症例 (土橋佳子、貫和敏博、杉山幸比古、田澤立之、大河内眞也、井上義一)		75
(B) 続発性肺胞蛋白症		93
続発性肺胞蛋白症疾患の疾患概念と病態	(石井晴之)	94
続発性肺胞蛋白症の基礎疾患と疫学	(石井晴之)	94
続発性肺胞蛋白症の臨床像、検査所見	(石井晴之)	95
続発性肺胞蛋白症 P の診断、鑑別診断	(石井晴之)	96
続発性肺胞蛋白症の合併症、治療、予後	(石井晴之)	96
続発性肺胞蛋白症の症例(2 例程度)	(富井啓介、石井晴之)	101
(C) 先天性肺胞蛋白症および肺サーファクタント関連遺伝子変異由来の肺胞蛋白症		108
先天性肺胞蛋白症	(長和俊)	109
肺サーファクタント関連遺伝子変異由来の肺胞蛋白症	(瀬戸口靖弘、富樫佑基、久米聖子)	111
【III】 参考情報 (関連ホームページ)		113

はじめに

肺胞蛋白症はサーファクタントの生成または分解過程に障害があり、そのことが原因で肺胞腔内、終末細気管支内にサーファクタント由来物質の異常貯留を来す疾患の総称である。患者数の少ないこの疾患に対して、近年特に自己免疫性肺胞蛋白症を中心に、病因にもとづく発見から、新たな治療に関する報告まで、めざましい進歩が認められつつある。しかしながらまだまだ不明な点が多く残されている。

厚生労働省では稀少難病対策の一環として、平成 21 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として研究奨励分野で 177 の稀少疾患をとりあげ肺胞蛋白症もその中で含まれた{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（課題番号 H21-難治—一般-161）研究代表井上義一}。その研究班活動の一環として、約半年間という短い期間であったが、本指針はまとめられた。当初、ガイドラインとして作製を始めたが、現段階ではエビデンスレベルは低く、指針（ガイド）とし、また、平成 22 年 3 月段階では「案」に留めて報告する事とした。臨床応用に際しはあくまでも主治医の責任のもと、参考として本指針をが活用いただきたい。ご意見ご批判があれば遠慮無くご連絡をいただければ幸いである。

今後、引き続き、更に多くの国内、国外のコンセンサスを集め、各種制度の改定を取り込み、検証し、順次改訂してゆく予定である。本指針案が肺胞蛋白症の診療、管理、活動の参考となり、患者、国民に還元できる事を祈念する。

平成 22 年 3 月
研究班 一同

(文責 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研究班（平成 21 年度）

（敬称略）

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	井上義一	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、臨床研究センター、呼吸不全・難治性肺疾患研究部	部長
研究分担者	貫和敏博*	東北大学大学院医学系研究科、呼吸器病態分野	教授
	中田光	新潟大学医歯学総合病院、生命科学医療センター	教授・センター長
	北市正則	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、研究検査科	部長、臨床研究センター室長
	審良正則	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、放射線科	部長、臨床研究センター室長
	一和多俊男	東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科	教授
	田澤立之	新潟大学医歯学総合病院、生命科学医療センター	講師
	石井晴之	杏林大学医学部附属病院、呼吸器内科学	講師
	新井徹	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、内科	医長、臨床研究センター室長
研究協力者	杉山幸比古	自治医科大学、呼吸器内科	教授
	山口悦郎	愛知医科大学医学部内科学講座、呼吸器・アレルギー内科	教授
	瀬戸口靖弘	東京医科大学内科学第一講座、呼吸器内科	教授
	巽浩一郎	千葉大学医学部、呼吸器内科	教授
	南須原康行	北海道大学病院、医療安全管理部	准教授
	長和俊	北海道大学病院、周産母子センター	准教授
	土橋佳子	長崎大学病院、感染症内科（熱研内科）	講師
	内田寛治	東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター	助教
	高田俊範	新潟大学大学院、医歯学総合研究科	講師
	寺田正樹	新潟大学大学院、医歯学総合研究科	助教
	中山秀章	新潟大学大学院、医歯学総合研究科	助教
	富井啓介	神戸市立医療センター中央市民病院、呼吸器内科	部長

*平成 22 年 2 月 3 日まで研究分担者

（本指針作成にあたり東北大学大学大河内真也先生、千葉大学医学部笠原靖紀先生、東京医科大学富樫佑基先生、久米聖子先生のご協力をいただいた。）

肺胞蛋白症 疾患概要 (改訂版 Ver. 3.4)

1. 概要

肺胞蛋白症(PAP)は 1958 年 Rosen らにより記載され、我が国では 1960 年岡らによって紹介された稀少肺疾患である。肺胞蛋白症はサーファクタントの生成または分解過程に障害があり、そのことが原因で肺胞腔内、終末細気管支内にサーファクタント由来物質の異常貯留を来す疾患の総称である。

2. 疫学

PAP は自己免疫性 PAP、続発性 PAP、先天性 PAP、未分類 PAP に分類される。それぞれ頻度は 90%、9%、1%以下と推定。我が国の自己免疫性 PAP 罹患率は 6 人/1,000,000 人 (*Am J Respir Crit Care Med*, 177:752, 2008) として、自己免疫性 PAP は日本で約 700~800 人と推定される。続発性 PAP、先天性 PAP の精確な罹患率のデータは不明。PAP 全体として多く見積もっても 1000 人程度と推定される。

3. 原因

自己免疫性では、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) に対する中和自己抗体が存在し、肺胞マクロファージ、好中球の機能障害が病態に関与する。続発性 PAP は骨髄異形性などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症等、ベーチェット病等で認められる。先天性 PAP は surfactant protein (SP)-B, SP-C、ABCA3 transporter 遺伝子の異常や GM-CSF レセプターの異常が報告されている。

4. 症状

自己免疫性 PAP の男女比は 2:1、診断時年齢の中央値は男女ともに 51 才である。症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約 30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。続発性では PAP の呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。先天性の呼吸困難は重症の場合が多い。

5. 合併症

自己免疫性 PAP 212 名の調査では、6%に感染症 (肺アスペルギルス症、非結核性抗酸菌症、肺結核、肺炎、)、1.9%に悪性疾患、1.4%に自己免疫疾患、1.4%に肺線維症を合併していた (*Am J Respir Crit Care Med*, 177:752, 2008)。続発性 PAP では原疾患の合併症が加わる。

6. 治療法

自己免疫性 PAP には、洗浄療法 (全肺洗浄) が行われる。試験的治療として GM-CSF 吸入、GM-CSF 皮下注も試みられている。続発性 PAP には基礎疾患の治療、あるいは、洗浄療法 (全肺洗浄あるいは区域洗浄) が効果についてはエビデンスがない。骨髄異形成症候群に伴う続発性 PAP で骨髄移植により PAP も改善したとの報告がある。先天性 PAP は、対症療法等行うも予後は不良である。

7. 研究班

「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

【1】肺胞蛋白症総論