

20102420/A

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 22 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 井 上 義 一

平成 23 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 22 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 井 上 義 一

平成 23 年 3 月

平成 22 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

研究班組織 (平成 22 年度)	1
I. 総括研究報告	井上 義一 2
II. 班全体研究報告	12
III. 分担研究報告	
1. 抗 GM-CSF 自己抗体の無細胞系中和能測定系の開発に関する研究	中田 光 他 119
2. 可溶性 GM-CSF 受容体 α を用いた無細胞系 GM-CSF 中和能測定 システムの開発に関する研究	中田 光 他 121
3. 成人発症の GM-CSF 受容体 common beta 鎖発現異常による 遺伝性肺胞蛋白症症例の分子機序	元井奈都紀 他 135
4. 自己免疫性肺胞蛋白症における抗 GM-CSF 抗体の Isotype と長期予後	根井 貴仁 他 140
5. 自己免疫性肺胞蛋白症の臨床経過と血清抗 GM-CSF 抗体濃度との関連、 および特異例における剖検肺の病理学的検討	山口 悦郎 148
6. 間質性肺疾患における surfactant protein C 遺伝子変異の特徴	瀬戸口靖弘 150
7. 全肺洗浄にて加療した自己免疫性肺胞蛋白症 6 症例の長期臨床経過と 抗 GM-CSF 自己抗体価の推移との関連に関する研究	一和多俊男 158
8. 自己免疫性肺胞たんぱく症 GM-CSF 吸入療法後の長期経過の検討 ～長期緩解を目標とした吸入療法追加の目安について～	海老名雅仁 164
9. 肺胞蛋白症における GM-CSF 吸入治療と気管支肺胞洗浄液所見に関する解析	田澤 立之 他 167
10. 本邦において生前診断例された続発性肺胞蛋白症の臨床的特徴に関する研究	石井 晴之 177
11. 「肺胞肺胞蛋白症(PAP)の病理所見(病理診断と鑑別診断)」に関する研究	北市 正則 179
12. 『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 183

13. GM-CSF 吸入療法中に発症し、血清中の抗 GM-CSF 抗体濃度の推移を 確認し得た結核性リンパ節炎合併自己免疫性肺胞蛋白症の一例 ……	新井 徹	187
IV. 研究報告書		
1. 自己免疫性肺胞蛋白症における抗GM-CSF抗体産生機序に関する研究……………	中田 光 他	191
2. 成人発症の GM-CSF 受容体 common beta 鎖発現異常による 遺伝性肺胞蛋白症症例の分子機序 ……………	元井奈都紀 他	200
3. 自己免疫性肺胞蛋白症における抗 GM-CSF 抗体の軽鎖比と長期予後 (抗 GM-CSF 抗体の subclass に関して) ……………	根井 貴仁 他	205
4. 自己免疫性肺胞蛋白症の臨床経過と血清抗 GM-CSF 抗体濃度との 関連に関する研究 ……………	山口 悦郎	212
5. 骨髄移植後に発症した肺胞蛋白症の剖検例 ……………	山口 悦郎	214
6. 間質性肺疾患における surfactant protein C 遺伝子変異の特徴 ……	瀬戸口靖弘	216
7. 全肺洗浄にて加療した自己免疫性肺胞蛋白症 6 症例の長期臨床経過と 抗 GM-CSF 自己抗体価の推移との関連に関する研究 ……………	一和多俊男 他	219
8. 肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入治療の予後調査 ……………	田澤 立之 他	224
9. 続発性肺胞蛋白症 (secondary pulmonary alveolar proteinosis: SPAP) の 臨床的特徴 一本邦生前診断例と海外報告例との比較も含む……………	石井 晴之	227
10. 肺胞蛋白症(PAP)の病理所見(病理診断と鑑別診断)に関する研究……………	北市 正則 他	232
11. 肺胞蛋白症の HRCT 画像の線維化所見に関する研究……………	審良 正則	234
12. GM-CSF 吸入療法中に発症し、血清中の抗 GM-CSF 抗体濃度の推移を 確認し得た結核性リンパ節炎合併自己免疫性肺胞蛋白症の一例 ……	新井 徹 他	237
13. 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 ……………	巽 浩一郎 他	242
14. 成人発症遺伝性肺胞蛋白症の病態解析に関する研究 ……………	土橋 佳子 他	244
V. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………		247

**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**

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	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
	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、呼吸器内科	教授
	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
	海老名雅仁	東北大学大学院医学系研究科、呼吸器病態分野	准教授
	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
	北市正則	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
	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
	新井 徹	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、呼吸器科	医長、臨床研究センター室長
研究協力者	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、麻酔科	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

総括研究報告

平成 22 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： H22-難治-一般-146
- 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
井上義一
- 分担研究者： 新潟大学医歯学総合病院、生命科学医療センター
中田光
愛知医科大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科
山口悦郎
東京医科大学 内科学第一講座
瀬戸口靖弘
東京医科大学八王子医療センター 呼吸器内科
一和多俊男
東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態分野
海老名雅仁
新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター
田澤立之
杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科学
石井晴之
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 検査科
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
審良正則
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 呼吸器内科
新井徹
- 研究協力者 千葉大学医学部 呼吸器内科
巽浩一郎（笠原靖紀）
北海道大学大学院医学研究科内科学講座 呼吸器内科学分野
南須原康行
北海道大学病院 周産母子センター
長和俊
長崎大学附属病院 感染症内科
土橋佳子

東京大学医学部 麻酔科
 内田寛治
 新潟大学医歯学総合病院 呼吸器内科
 高田俊範
 新潟大学医歯学総合病院 呼吸器内科
 寺田正樹
 新潟大学医歯学総合病院 呼吸器内科
 中山秀章
 神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科
 富井啓介

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による抗GM-CSF自己抗体の発見から10年以上経過したが、その間、我々の研究グループはPAP関連分野で世界をリードしながら研究を続けている。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、またrtGM-CSFを用いた新たな治療法の開発をおこなってきた。我々は抗GM-CSF自己抗体による新たなPAPの分類と重症度を提案し、疫学、臨床像を明らかにしてきた。

本研究は、これまでの研究を踏まえ、国内、国外の研究グループと整合性をはかりながら、以下の目的のために研究を実施する。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年間実施した。その後、平成22年度からの2年間研究を行う。図1にその研究の流れを示す。

全体の目的：

- (1) 特定疾患（難病）提言と認定に向けた、PAP患者の実態調査（患者数と難治例、重症例への公的医療費補助の必要）
- (2) 診断、治療、管理指針の標準化（ガイド

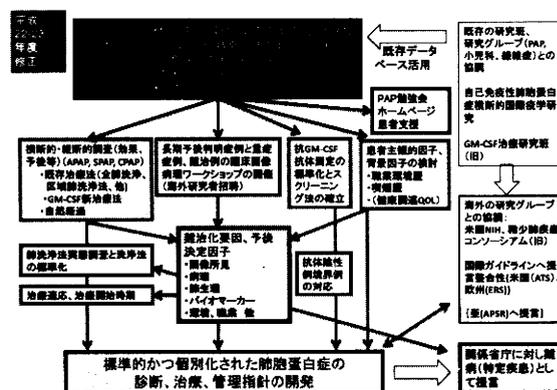


図1 研究の流れ（概要）

ラインの完遂と国際協調。診断、治療法の標準化)。

- (3) 病態解明と新たな治療法の開発。
- (4) PAP患者家族（患者会等）の支援体制と情報発信。
- (5) 成果の国民への還元。

平成22年度の目的は：

- (1) PAPの診断、治療、管理指針(案)の改訂。
- (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PAP、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。

- (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) 既存治療の標準化と新たな治療に関する研究：全肺洗浄法の全国調査と標準化、GM-CSF吸入療法とその予後調査。
- (5) 第2回PAP勉強会の開催（東京）。患者、家族、医療従事者との交流と患者支援、情報発信を目的とし患者、家族、医療従事者合同の勉強会。
- (6) 患者会発足支援。
- (7) 肺胞蛋白症ホームページの公開と定期的アップデートにより、肺胞蛋白症に関する情報発信。平成22年度は医療従事者用ホームページの英語版作製。

各研究の概要（方法、結果、考察）

- (1) PAPの診断、治療、管理指針(案)改訂2版の作製（共同研究、全員）：
平成21年度「肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針(案) Ver. 3.4」を作成した。平成22年度は、これを改訂し「肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針(案)改訂2版、Ver. 5.0」を作成した。骨子はVer. 3.4とほぼ同じであるが、変更点は以下の通りである。①全てのセクションについて、最新の論文を再度検索追加した。引用論文は、必要に応じて、エビデンスレベルを評価し記載した。②必要に応じて質問を設定した。③肺胞蛋白症の画像所見、病理所見の写真を多数追加した。それに伴い文章を修正、追加した。④日常管理と利用できる医療費補助制度について最新の医療情勢を反映させ改訂した。⑤続発性PAPのセクションは、新たに我々が調査発表した結果（エビデ

Disease Severity Score	1	2	3	4	5
Symptom	No	Yes	Not applicable		
PaO ₂ * (Torr)	PaO ₂ ≥ 70	70 > PaO ₂ ≥ 60	60 > PaO ₂ ≥ 50	50 > PaO ₂	
Treatment#	Observation**		Expectorant Symptomatic Treatment	Additional Segmental lung lavage Whole lung lavage Experimental treatment	
	Long Term oxygen treatment				

* PaO₂ : Room air, spine position

** Followed by disease severity score, symptom, pulmonary function test, radiological test, serum markers etc..

In secondary PAP, consider the specific treatment for the background disease

(Inoue Y, Nakata K, et al., Japanese guide/recommendation for the diagnosis and treatment of PAP Ministry of Health, Labour, and Welfare, 2010)

図2 PAPの診断、治療、管理指針(案)改訂2版主要部分英語版の作製。海外研究者へ意見聴取（重症後に応じた治療方針部分）。

ンス）を反映させ改訂した。⑥先天性肺胞蛋白症の病態、診断、治療に関するセクションを改訂した。詳細は本報告書の「肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針(案)改訂2版、Ver. 5.0」を参照の事。また、図2に示すように、平成22年から主要部分の英語版を作製、海外のPAP研究者の意見収集を開始し国際的整合性を図りつつある。

- (2) 疫学調査、アンケート調査(横断的・縦断的全国調査)（共同研究、井上、全員）：
PAPに関する、胞蛋白症縦断的予後調査と予後不良因子、難治化要因解析調査票のためのアンケート質問票を作成した(図3)。本アンケート調査は近畿中央胸部疾患センター臨床試験審査委員会で承認され、研究実施をホームページに掲載し公示した(図4)。アンケートは、我々のデータベースを元に、5年以内に転帰があきらかになった症例と5年以上経過を追えた症例を選び、各施設に協力を求めた。平成23年年3月時点で95例の回答を得た(回収率47%)。現在、各調査結果について、分担研究者、研究協力者



図3 肺胞蛋白症縦断的予後調査と予後不良因子、難治化要因解析調査票（合計4頁、図2は1頁のみ）

が手分けをして、未回答施設、データの記入漏れ等について主治医と連絡をとりデータの質と回収率の向上をはかりつつある。平成23年度第一回班会議までに解析終了予定。

尚、平成21年までに、予備的に50例5年間の縦断的予後データを解析した結果は学会発表等で発表した。最終的に100名以上の自己免疫性PAP患者のデータを解析し予後因子を明らかにする予定である。

続発性PAP調査（石井、中田）：

データベースから抽出した続発性PAP211例の高分解能CT画像所見の追加調査のまとめを平成21年度発表した（Chest 136:1348, 2009）。平成22年度は更に症例数を増加し続発性PAP40例について臨床像をまとめ、海外の過去の続発性PAPの報告、自己免疫性PAPのデータと比較した。成果は既に紙上発表した（Eur Respir J. 37:465, 2011）。我が国の続発性PAPは男女比23:17、診断時年齢49才であった。過去のデータ（平均年齢40才）より高齢であり、有症状患者は77%

『肺胞蛋白症肺胞蛋白症断的予後調査と予後不良因子、難治化要因解析予後調査』アンケート調査の実施について

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と診断、治療、管理の標準化と療養の確立』研究班では、肺胞蛋白症の難病（特定疾患）としての認定を目指し全国調査を実施します。今般、全国調査を実施するに当たり、臨床研究費に限り研究の実施を公表いたします。

<調査の対象となる患者さま>
肺胞蛋白症と診断され、5年以上経過が判明している患者様。5年以内に亡くなられた患者様も含まれます。尚、対象の患者様の多くは、診断時、研究のご協力のご厚意をいただき血液検査（α1-AT 抗体）測定をさせていただいております。

<調査方針>
主治医宛にアンケートをお送りし、ご協力いただける場合に患者さまの診療記録をもとに調査いたします。本調査では、患者様に新たなご負担をおかけすることはありません。

<患者さまのプライバシーに関して>
プライバシー・個人情報保護は厳重に守られます。患者さまを特定できる情報が外に出ることは決してありません。

ご不明な点がございましたら、以下に準ずる本調査の研究班担当者までお問い合わせください。

平成22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と診断、治療、
管理の標準化と療養の確立』班（課題番号 H22-難治一般-146）
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
井上 義一（主任研究者）
TEL: 072-252-3021, FAX: 072-251-2153

なお本調査は病院外の専門家の方を含んだ近畿中央胸部疾患センター臨床試験審査委員会（188）における承認をうけています（2010年9月8日受付番号290）。

図4 ホームページへの研究実施の掲載

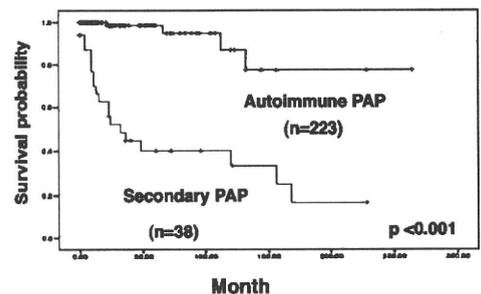


図5 続発性PAPの予後は自己免疫性PAPより不良である（Eur Respir J. 37:465.2011）。

で自己免疫性PAPよりやや多かった。症状は自己免疫性に比べて発熱が多かった（38%）。60%の患者の基礎疾患は myelodysplastic syndromeであった。続発性PAPの予後は自己免疫性PAPに比べて予後不良であった（図5）。

先天性PAP調査（長、瀬戸口）

平成21年度先天性PAPの一次アンケートを実施。調査対象601施設のうち352施設（58.6%）から回答を得た。20施設で症例あり、合計は28症例であった。2次調査中。

(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：

抗GM-CSF自己抗体等血清バイオマーカー測定の標準化（井上、中田、松室、広瀬、新井）：

PAPの血清診断のポイントである、抗GM-CSF抗体測定法の標準化のため、新潟大学とNHO近畿中央胸部疾患センターで、それぞれ統一プロトコルに従って測定系を確立した。同一検体を独立して2施設で測定し比較したが、極めて良い相関を示した。最近、健常者で抗GM-CSF自己抗体が存在する報告を受け、より低濃度の抗体価が測定できるよう近畿中央胸部疾患センターでは測定時の標準曲線（両対数変換）を工夫した。健常者92名、自己免疫性PAP54名、対照疾患54名の検討で、自己免疫性PAPの診断のためのカットオフは $2.58 \mu\text{g/ml}$ であった。固相化抗原（GM-CSF）、二次抗体による測定値の違いも検討を進め、標準的測定法のため検討を進めている。

無細胞アッセイ法の確立（浦野、中田、田澤、元井）：

ビオチン標識したGM-CSFとプレートに固相化した可溶性GM-CSF受容

体 α を用いた無細胞アッセイを作成した。従来の中和能測定法であるGM-CSF依存性のTF-1細胞を用いたバイオアッセイに比べ、本方法は再現性が良く、結合阻害能と中和能は相関していた。結果は紙上発表した（J Immunol Methods. 360: 141, 2010）。

② 抗GM-CSF自己抗体産生機序の解明（根井、中田、田澤）：

IgM型抗GM-CSF抗体が自己免疫性PAP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 鎖に偏っており、その結合力と強い相関を認めた。長期経過中に抗体価は病勢と共に変化し、特に λ 型抗体は大きく関与することが示唆された。

③ 未分類型PAPとされ成人発症先天性PAPであった症例の基礎的解析（元井、土橋、中田）：

未分類肺胞蛋白症とされ成人発症先天性PAPと診断した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、解析した。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。（J Med Genet. 48(3):205-9. 2011）

平成23年12月27日

成人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 1 (洗浄手技について)

調査先
皆様方におかれましては益々御健勝のこととお慶び申し上げます。
ところで、平成22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と診断、治療、管理の標準化と指針の確立」研究班において、肺胞蛋白症に対する全肺洗浄の標準化を図る目的で、アンケート調査を実施させて頂きました。つきまして、下記項目について、ご回答頂ければ幸いです。何卒、ご協力をお願い申し上げます。 敬具

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と
診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班

施設名 () 御記入医師名 ()
ご記入年月日 ()年()月()日

I、貴施設で診療した自己免疫性肺胞蛋白症例数 _____ 例

II、初回洗浄後の24時間下PaO₂ (Taz2)

症例 1、	症例 6、	症例 11、
症例 2、	症例 7、	症例 12、
症例 3、	症例 8、	症例 13、
症例 4、	症例 9、	症例 14、
症例 5、	症例 10、	症例 15、

III、貴施設における治療に関して
①初回治療の選択
a. 無治療で経過観察 _____ 例

平成23年12月27日

成人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 2 (麻酔法について)

調査先
皆様方におかれましては益々御健勝のこととお慶び申し上げます。
さて、このたび平成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「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」研究班において、肺胞蛋白症に対する全肺洗浄の標準化を図る目的で、アンケート調査を実施しており、全肺洗浄の経験がある病院の麻酔科医師の皆様は、麻酔に関する調査をお願いしたい次第です。
肺胞蛋白症は稀少疾患で、通常麻酔科医師が手術室で遭遇する機会は少ないものですが、全肺洗浄を行う際には全身麻酔が必要となり、術前、術中、術後に低酸素を招くとする生命に危険な状況になりうる疾患です。しかし麻酔方法や管理方法について標準化された方法は無く、現れて担当する麻酔科医師が指針とすべき資料に乏しいのが実情です。こうした現状をふまえて、今回の調査は、国内の経験施設の実情をもとに、より標準化したガイドラインを提供することを目的としております。
つきまして、下記項目について、貴施設でのご経験を踏まえて御回答頂ければ幸いです。何卒、ご協力をお願い申し上げます。
末筆ながら、貴施設のご支援をよろしくお願い申し上げます。 敬具

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と
診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班

図6 我が国初の全肺洗浄全国調査 (呼吸器科医用1頁目)

図7 我が国初の全肺洗浄全国調査 (麻酔科医用1頁目)

(4) 既存治療の標準化と新たな治療に関する研究：

① 全肺洗浄法の全国調査と標準化 (共同。一和多、内田、新井、井上、他全員)

全肺洗浄法の標準化を目指して、我が国で初めての全肺洗浄の実態調査のアンケートを作製し全国主要施設の呼吸器科医 (図6) と麻酔科医 (図7) に送付した。平成23年3月段階で79施設から回答を得た。研究班の呼吸器科医と麻酔科医が分担して解析し平成23年度にまとめる予定である。

② GM-CSF吸入療法とその予後調査 (共同。田澤、高田、寺田、中山、新井、中田、井上)。

これまで我々のグループでGM-CSF吸入治療の治療を行った抗GM-CSF抗体陽性の35例の自己免疫性肺胞蛋白症患者予後調査を実施した。治療は、250 μ g/日

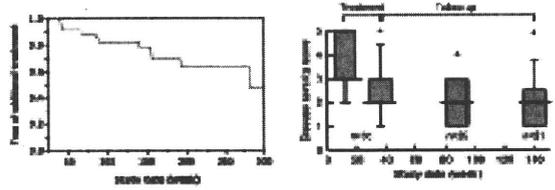


図8 追加治療になるまでの Kaplan-Meier 曲線 (右) と治療後2年間の重症度の変化 (左)。

吸入8日間+休薬6日間6サイクル→125 μ g/日吸入4日間+休薬10日間の6サイクル。その後の追加治療の有無、および、治療後6か月ごとの重症度を調査。遅発性の明らかに関連ある重篤な有害事象はみられなかった。治療後2年目まで、無治療群の重症度は、治療終了直後と同レベルの重症度を維持していた (図8)。追加治療を要した例は11例で、このうち10例が治療終了後3年までに追加治療を要した。

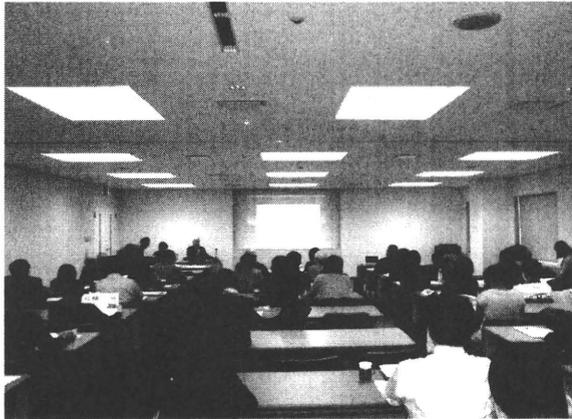


図9 患者、家族、医療従事者による交流会「第二回PAP勉強会」(平成22年10月10日、東京)。

③ 肺胞蛋白症におけるGM-CSF吸入治療と気管支肺胞洗浄液 (BALF) 所見に関する解析 (共同。大橋、田澤、海老名、中田、他全員)

GM-CSF吸入治療研究 (吸入総量 10.5-21mg, 吸入期間12-24週) に参加した19例の自己免疫性PAP患者のBALFを検討。GM-CSF吸入治療により、高反応群のBALF中で、サーファクタント蓄積のマーカーが減少することを確認した。BALF中におけるGM-CSF抗体の減少は、クリアランスの回復によると考えられた。

(5) 第2回PAP勉強会の開催 (東京)。

PAP患者、家族、医療従事者との交流と患者支援、情報発信を目的とし、PAP勉強会を開催している。平成21年度の第1回PAP勉強会 (大阪、千里ライフサイエンスセンター) が好評であった事から、平成22年度は東日本の患者の利便性のため、平成22年10月10日 (日) 東京 (ベルサール八重洲) にて、勉強会を開催した (図9)。約50名参加。

PAP勉強会のプログラムは以下の通り。

1) 挨拶と厚労省研究班活動概要 (井上)

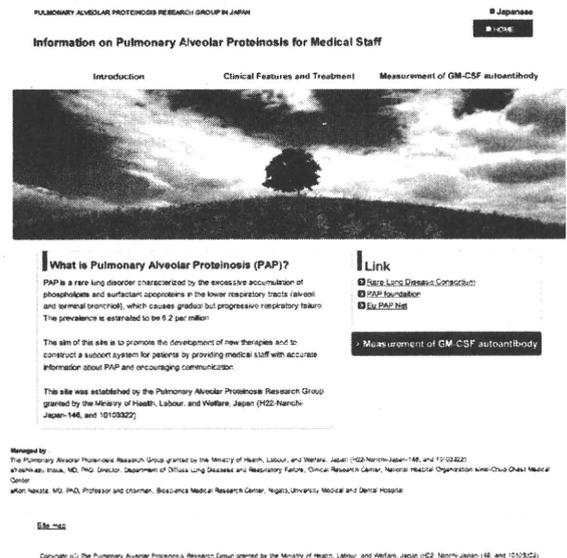


図10 肺胞蛋白症ホームページ (一般向け、医療従事者向け) の英語版。

- 2) 肺胞蛋白症とは (山口)
- 3) 治療法: 全肺洗浄について (一和多)
- 4) 治療法: GM-CSF 吸入療法について (田澤)
- 5) 他の病気に伴う肺胞蛋白症 (石井)
- 6) Q&A コーナー 各医師
- 7) 患者会設立に向けて (小林)
- 8) 終りの挨拶 (中田)

(6) PAP患者会設立と発足の支援 (山口、中田、井上)。

第1回PAP勉強会 (大阪)、第2回PAP勉強会 (東京) を通じて患者間の交流が広がり、平成22年10月10日患者会が正式に発足した。患者会設立と発足に際して本研究班は支援を行った。

(7) 肺胞蛋白症ホームページ (一般向け、医療従事者向け) のアップデートおよび、医療従事者用ホームページの英語版完成。 (中田、井上)

研究班のホームページを数回アップデートを行いPAPに関する最新の情報提供

を行った。また医療従事者用ホームページの英語版を作成し(図10)、ヨーロッパのPAP研究グループのホームページにリンクを張っていただいた。

医療従事者用：

<http://www.pap-guide.jp/index.html>

英語版

<http://www.pap-guide.jp/en/>

一般向け

<http://www.pap-support.jp/>

成果の評価

(1) 進捗度と達成度について

2年間全体の中での進捗度、平成22年の達成度は以下の通り。

- ① 肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針(案)改訂2版(進捗度70%、達成度100%)。主要部分の英訳(進捗度30%、達成度30%)
- ② 縦断的横断的予後調査(進捗度60%、達成度100%)
続発性PAP(進捗度100%、達成度100%)
先天性PAP(進捗度60%、達成度60%)
- ③ 診断と治療法の標準化と新たな治療法の開発：
抗GM-CSF抗体測定の標準化を行った(進捗度70%、達成度100%)
全肺洗浄法の標準化のためのアンケート調査(進捗度40%、達成度80%)。
GM-CSF吸入療法開発(進捗度100%、達成度100%)
GM-CSF療法予後調査(進捗度60%、達成度100%)
- ④ 患者支援と国民への情報提供：
第2回PAP勉強会(進捗度100%、達成度100%)。

患者会設立支援(進捗度100%、達成度100%)

- ⑤ 一般用、医療従事者用のホームページをアップデートと英語版作製(進捗度100%、達成度100%)。
- ⑥ 臨床画像病理検討ワークショップ：
(進捗度60%、達成度60%)。

(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(国内外の評価)
我々のPAP研究チームは、継続的に、効率的な研究体制を維持し世界をリードする研究成果を発表している。自己免疫性PAPの領域では、抗GM-CSF自己抗体の発見、自己抗体の基礎的解析と自己抗体出現の病態解明、自己抗体にもとづく新分類の提唱、その分類に基づく横断的コホート疫学調査、また続発性PAPでも、疫学調査、画像解析、臨床像の解析、更に治療分野では、全肺洗浄のアンケート調査、GM-CSFを用いた新たな治療、先天性PAPの疫学調査を実施してきた。PAP関連の国際会議では必ず我々の研究チームに参加講演の依頼がなされ、常に世界をリードし注目されている。

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り2009年に終了した。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。現在、アメリカ胸部疾患学会(ATS)主導によるPAP国際ガイドライン作成が進められ、我々の

「PAPの診断、治療、管理指針(案)」は米国でも英語版を紹介して評価されつつある。

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 の発症率は 0.49 人/百万人/年、罹患率 6.2 人/百万人である事を明らかにした (AJRCCM177:752, 2008)。80%の自己免疫性 PAP 患者は病状が安定せず、更にその一部は徐々に呼吸不全が進行、あるいは感染症、肺線維症等の合併により死に至る事が明らかになった。平成 21 年、PAP は厚生労働省難治性疾患克服研究事業奨励研究として取り上げられた。我々は既に PAP は難病(特定疾患)の要件を十分に満たしている事を証明した。我々の成績により難病としての位置づけが確かなものとなり、特定疾患、難病としての調査研究の継続、更に治療研究への認定が求められている。患者会からも同様の要望を既にいただいている。

尚、PAP の治療法は存在するが病気を完治させる治療はまだ無い。標準治療法は全身麻酔下全肺洗浄であるが治療方法は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 吸入療法を含む新たな治療開発が期待されている。

第 1 回 PAP 勉強会、第 2 回 PAP 勉強会を通し、患者、ご家族から本厚生労働省、研究班への要望をいただいている。患者も PAP を難病、特定疾患として認め、継続的研究、対策、患者の救済を強く求めている。特定疾患認定に向けた提言の準備を進めたい。

③ 研究内容の効率性

我々が継続して実施してきた研究チーム、データベースを活用し本研究を実施している。海外の研究者とも密に連絡を取っている。患者との交流会を通じ、患者の視点にたった、指針の作成、研究が可能であり、常に患者国民に情報発信している。患者参加型で、効率の良い、国民の理解の得られる研究である。

今後の展望

- ① 縦断的アンケート調査の解析を完遂し、PAP の診断、治療、管理指針(案)の検証等行い更に改訂、平成 23 年には(案)をとり完成させる。総論部分を全て英訳し海外製薬へ紹介。今後の PAP 国際ガイドラインに反映させる。
- ② 縦断的アンケート調査により予後不良因子、難治化要因を明らかにし今後の患者管理と対策に反映させる。指針にも反映させる。
- ③ 既実施した臨床画像病理ワークショップの解析から、臨床、画像、病理について予後不良因子、難治化要因を具体的に検討する。今後の患者管理と対策に反映させる。指針にも反映。
- ④ 抗 GM-CSF 抗体測定法の標準化。
- ⑤ 全肺洗浄法等の実態調査と標準化。
- ⑥ ホームページの改定充実。
- ⑦ 患者および家族の支援。第 3 回 PAP 勉強会の開催。

以上を通して、難治化要因を解明し、診断治療法の標準化、標準的かつ個別化された PAP の診断、治療、管理指針を作成し、関係省庁に難病(特定疾患)として提言する。

結論

我々の研究チームは常に世界の PAP 診療、研究をリードし、国際的観点に立った研究を実施している。我々の疫学研究、基礎研究を通じて、国内国外で PAP の克服と患者救済を目指す。

班 全 体 報 告

平成 22 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 H22-難治-一般-146)

肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針 (案)
改訂 2 版

平成 23 年 3 月 11 日 (Ver.5.0)

監修 井 上 義 一
中 田 光

目次

	頁
はじめに	15
疾患概要	16
【I】 肺胞蛋白症総論	17
肺胞蛋白症の疾患概念、定義、分類	(中田光) 18
肺胞蛋白症の診断基準と診断のアルゴリズム	(井上義一) 19
肺胞蛋白症の重症度分類	(井上義一) 20
肺胞蛋白症の分類重症度別、治療管理指針 (概略)	(井上義一) 20
日常管理と利用できる医療費補助制度	(山口悦郎) 22
肺胞蛋白症の画像所見	(審良正則) 26
肺胞蛋白症の病理所見(病理診断と鑑別診断)	(北市正則、高木理博、清水重喜) 32
【II】 肺胞蛋白症各論	45
(A) 自己免疫性肺胞蛋白症	45
自己免疫性肺胞蛋白症の病態と概念	(中田光) 46
抗 GM-CSF 自己抗体の基礎：好中球機能と病態	(内田寛治) 49
自己免疫性肺胞蛋白症の疫学	(高田俊範) 53
自己免疫性肺胞蛋白症の症状と身体所見	(寺田正樹) 55
自己免疫性肺胞蛋白症の生理機能 (呼吸機能)	(中山秀章) 56
自己免疫性肺胞蛋白症の血液検査ほか検査所見	(新井徹) 58
自己免疫性肺胞蛋白症の診断、鑑別診断	(田澤立之) 62
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) 67
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) 73
自己免疫性肺胞蛋白症の治療：一般薬物療法	(南須原康行) 76
自己免疫性肺胞蛋白症の試験的新治療	(田澤立之) 77
自己免疫性肺胞蛋白症の合併症とその対策	(新井徹) 80
自己免疫性肺胞蛋白症の予後	(新井徹) 82

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、 大河内真也、井上義一)	84
(B) 続発性肺胞蛋白症		97
続発性肺胞蛋白症疾患の疾患概念と病態	(石井晴之)	98
続発性肺胞蛋白症の基礎疾患と疫学	(石井晴之)	98
続発性肺胞蛋白症の臨床像、検査所見	(石井晴之)	98
続発性肺胞蛋白症の診断、鑑別診断	(石井晴之)	100
続発性肺胞蛋白症の合併症、治療、予後	(石井晴之)	100
続発性肺胞蛋白症の症例	(富井啓介、石井晴之)	106
(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		111
先天性肺胞蛋白症の病態	(瀬戸口靖弘)	112
先天性肺胞蛋白症の診断、治療	(長和俊)	115
【III】 参考情報 (関連ホームページ)		117