

201128106A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 義 一

平成 24 年 5 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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 義 一

平成 24 年 5 月

平成 23 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 23 年度)	1
I. 総括研究報告書	井上 義一 2
II. 分担研究報告書	
1. GM-CSF 自己抗体はどのように造られ、どのように肺に現れ、 またどのように病勢を決定するか?	中田 光 他 15
2. 自己免疫性肺胞蛋白症における自己抗体の疾患特異性と、 Molgramostim の効果に関する研究	山口 悦郎 19
3. 本邦における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	一和多俊男 21
4. 重症自己免疫性肺胞蛋白症患者における全肺洗浄・GM-CSF 吸入療法 併用の有用性	海老名雅仁 他 27
5. 肺胞蛋白症における GM-CSF 吸入治療の効果と BAL 液中および血清中の GM-CSF 抗体の推移に関する研究	田澤 立之 他 29
6. 骨髄異形成症候群における続発性肺胞蛋白症の予後解析に関する研究	石井 晴之 35
7. 難治化要因を検討する立場から見た自己免疫性あるいは特発性肺胞蛋白症 症例の肺病理所見と二次性肺胞蛋白症症例の肺病理所見に関する研究	北市 正則 38
8. 肺胞蛋白症の画像所見に関する研究	審良 正則 43
9. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する全肺洗浄術の治療成績	新井 徹 45
III. 研究報告書	
1. 次世代シーケンサーを用いた GM-CSF 自己抗体産生機序の解明	中田 光 他 49
2. 自己抗体価は何故病勢に相関しないのか?	中田 光 他 53

3. 全肺洗浄最適化のための数学モデル—洗浄方程式の試み	山口 悦郎 他	57
4. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する Molgramostim の連続投与効果	山口 悦郎 他	62
5. 種々の呼吸器疾患における血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度の検討	山口 悦郎 他	64
6. 本邦における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	一和多俊男 他	66
7. 自己免疫性肺胞蛋白症 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～	大河内眞也 他	70
8. 重症自己免疫性肺胞蛋白症患者における全肺洗浄・GM-CSF 吸入療法併用の有用性	海老名雅仁 他	79
9. 肺胞蛋白症と GM-CSF 吸入治療—治療終了後の予後と臨床所見	田澤 立之 他	84
10. 骨髄異形成症候群に合併した続発性肺胞蛋白症における移植治療に関する研究	石井 晴之	87
11. 難治化要因を検討する立場から見た自己免疫性あるいは特発性肺胞蛋白症症例の 肺病理所見と二次性肺胞蛋白症症例の肺病理所見に関する研究	北市 正則 他	90
12. 肺胞蛋白症の CT 上の肺線維化所見に関する研究	審良 正則 他	94
13. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する全肺洗浄術の治療成績	新井 徹 他	99
14. GM-CSF 吸入治療が有効であった症例の治療終了後の臨床所見と 転帰についての検討	笠原 靖紀 他	103
15. 日本における先天性肺胞蛋白症の罹患率に関する研究	長 和俊 他	106
16. 成人発症遺伝性肺胞蛋白症における肺胞マクロファージの脂質代謝に関する研究	田中 健之 他	110
17. 肺胞蛋白症の全肺洗浄の麻酔；全国疫学調査	内田 寛治 他	113
18. 抗 GM-CSF 自己抗体測定の国際的標準化に関する研究	広瀬 雅樹 他	115
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表		118

**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、 臨床検査科	臨床検査科、臨床検査科長
	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	臨床研究センター 呼吸不全研究室長
	新井 徹	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、内科	臨床研究センター 呼吸不全研究室長
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
	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

総括研究報告書

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
総括研究報告書

『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』班
(課題番号 H22-難治-一般-146)

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呼吸不全・難治性肺疾患研究部長

研究要旨

平成 22 年～23 年の総合研究報告書と内容はほぼ同一である。

(1) 「PAP の診断、治療、管理の指針」最新版作製した。(2) 自己免疫性 PAP (n=79) の長期予後 (5 年) 調査を行った。5 年生存率 92%、10 年生存率 81%であった。非死亡例でも QOL は良好とは言えない。肺線維症合併、感染症合併例は予後不良であった。続発性 PAP (n=28) の解析では、診断後の中央生存期間は 10 カ月、2 年生存率は 49%と不良。骨髓異形成症候群が基礎疾患の主体であった。先天性 PAP の全国調査実施し 29 例登録、先天性 PAP の罹患率は 10 万出生あたり 0.07～0.09 人と推定された。これらの調査は我が国で初めての試みである。(3) 血清バイオマーカーに関し、抗 GM-CSF 抗体測定法の標準化を行った。また KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA と組み合わせることは PAP の管理に有用である。全肺洗浄法の全国実態調査により我が国での実態が判明した。GM-CSF 吸入療法の第 2 相臨床研究 (n=35) の有効性と安全性の報告と後解析を行った。抗 CD20 抗体も可能性のある薬剤である。(4) 研究班の支援で PAP 勉強会が定着し、患者会が設立され、研究班のホームページ英語版は海外からも注目されている。(5) 肺胞蛋白症ワークショップ、骨髓異形成症候群—続発性 PAP ワークショップで個々の症例を詳細に検討した。(6) その他：GM-CSFR β 鎖の欠損による成人発症先天性 PAP を報告した。インジウムによる続発性 PAP は自己抗体陰性であると報告した。

研究分担者氏名(所属機関名・職名)

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

患センター臨床検査科長・臨床研究センター研究室長)、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長・臨床研究センター研究室長)、新井徹(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器医長・臨床研究センター研究室長)

平成 22 年～23 年の総合研究報告書と内容はほぼ同一である。

A. 研究目的

我々のグループは肺胞蛋白症(PAP)と抗 GM-CSF 自己抗体に関して世界をリードする

研究を約 10 年以上実施している。PAP は厚生労働省の「難病」の要件を満たす難治性稀少肺疾患であり、難治性疾患克服研究事業として、平成 21 年度奨励研究のフィジビリティスタディーとして調査研究を開始した。その後平成 22～23 年度、本調査研究を行った。これまでに、中田ら（分担）の開発した抗 GM-CSF 抗体（Kitamura T, et al. J Exp Med. 190(6): 875-80, 1999, Uchida K etn al. Blood. 103(3):1089-98. 2004）の有無に基づく新しい分類法を提唱しそれに基づき、世界に先駆けて大規模疫学調査を実施し（Inoue Y et al. Am J Respir Crit Care Med. 177(7): 752-62, 2008）、有病率を 6 人/百万人と推定した。平成 22～23 年の目的は、以下の個々のプロジェクトを行い我が国の自己免疫性 PAP、続発性 PAP、先天性 PAP の各々に関して、調査研究を実施し、難治化要因や予後因子を明らかにし、標準的かつ個別化した診断治療のガイドラインを製作、また病態解明と新たな治療開発も行い、情報発信、患者支援を行う事である。時期を見て難病(特定疾患)として提言を行う。

図 1 平成 22～23 年研究の流れ図

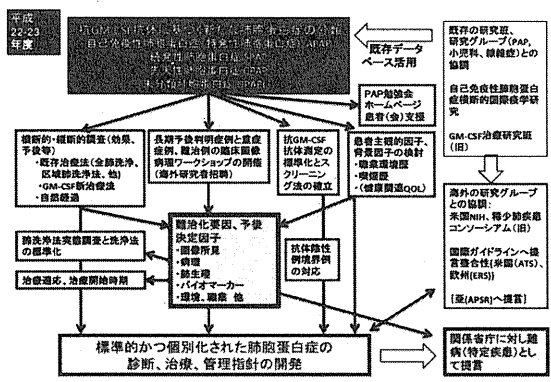


図 1 に交付申請書の流れ図を示す。平成 22～23 年の実施内容は以下の通りである：(1) 指針（ガイドライン）作製、(2)縦断的（予後）横断的疫学調査と難治化要因の解明、(3)診断と治療法の標準化と新たな治療法の開発

（PAP 診断分類の要である、抗 GM-CSF 自己抗体測定標準化と診断拠点の確立、全肺洗浄法手技の標準化、GM-CSF 吸入療法導入）、(4)患者家族参加型 PAP 勉強会開催と患者会設立支援、ホームページによる情報発信、(5)臨床画像病理検討ワークショップ。また海外研究者との国際協調（他国際研究費による）、いずれ特定疾患としての提言の準備を行う。

B. 研究方法

(1)指針（ガイドライン）：PAP の診断、治療、管理の指針」を研究分担者、協力者で分担執筆し協議する（全員）。

(2)縦断的（予後）横断的疫学調査と難治化要因の解明：5 年間追跡あるいは 5 年以内に転帰の確定した自己免疫性 PAP の全国長期予後調査実施（79 例）（井上、他全員）。続発性 PAP（28 例）は血液内科、呼吸器科と共に検討した（石井、中田、他全員）。先天性 PAP に関して主要な新生児診療施設と日本小児科学会の研修指定施設（601 施設）にアンケート調査を行った（長、瀬戸口、井上）。GM-CSF 吸入療法患者については別途詳細な予後調査実施（田澤、中田、高田、中山、那須原、井上、他全員）。これらの調査は我が国で初めての調査である。

(3)診断と治療法の標準化と新たな治療法の開発：

抗 GM-CSF 自己抗体測定の標準化と診断拠点の確立：PAP 患者新潟大学と近畿中央胸部疾患センターで、測定法（ELISA 法）統一、標準抗体（我が国の患者由来抗 GM-CSF モノクローナル抗体、他研究費で開発）を配布し、同一患者検体（20 例）を用いた測定サーベランスを実施（他研究費により海外の施設も参加）。（井上、中田、内田）

標準的な診断のための血清バイオマーカー開発：抗 GM-CSF、KL-6、SP-D、SP-D、CYFRA 等の意義を検討。（新井、井上、中田、山口）

全肺洗浄法の全国実態調査：コホート疫学調査で作成したデータベースに基づき PAP 症例診療歴のある 214 施設にアンケート調査。全肺洗浄の現状を調査。（一和多、内田、井上、新井）

抗 GM-CSF 吸入療法の開発：2005 年～2008 年に行われた全国 9 施設による第Ⅲ相試験のまとめと、GM-CSF 吸入治療完遂例 35 例の全例の長期予後について治療終了後 30 か月まで調査、有効例の後解析を行う。（田澤、中田、井上、高田、中山、他全員）

その他：患者救済のためリツキシマブ投与の報告がされた。（山口）

(4) 第 3 回 PAP 勉強会開催と患者会への参加の呼びかけと支援、公式ホームページのアップデート（山口、中田、井上、石井、一和多、北市、新井、富井、土橋、他全員）

(5) PAP の臨床画像病理検討ワークショップ：自己免疫性（井上、北市、審良、新井、他全員）と続発性 PAP（石井、中田、審良、新井、富井、他全員）について実施。

(6) その他：

未分類 PAP 症例の追加検討：

遺伝子解析を行い先天性 PAP と診断。（土橋、森本、中田）

レアメタル・インジウムによる続発性 PAP

レ：自己抗体の追加解析を実施。（中田）

海外研究者との交流：（井上、中田、内田）

（倫理面への配慮）

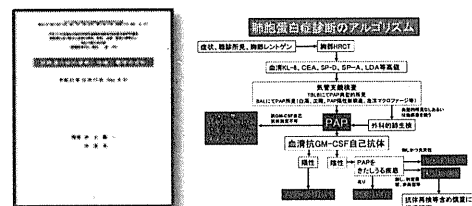
疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針に従い研究を実施する。アンケート調査の結果、生体材料等は匿名化。施設の臨床試験審査委員会で承認されている。

C. 研究結果

(1) 指針（ガイドライン）：最新論文を追加しアップデートし「PAP の診断、治療、管理の指針」最新版作製した（図 2）。

(2) 縦断的（予後）横断的疫学調査と難治化要因の解明：

図 2 PAP の診断、治療、管理の指針



重症度に応じた肺動脈白癆の治療

重症度	1	2	3	4	5
症状	無	有	不明	不明	不明
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

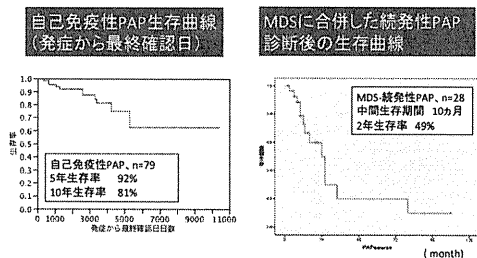
* PaO₂：室内気吸入下、安静臥位。
** 経過観察：重症度、症状、肺機能、画像検査、血清マーカー等
続発性肺動脈白癆では原疾患の治療で肺動脈白癆が改善する事がある。

自己免疫性 PAP：5 年間観察終了、転帰のきまった 79 例のデータを回収し解析した。9

人死亡し5年生存率92%、10年生存率81%であった(図3左)。非死亡例でも全肺洗浄、GM-CSF吸入を繰り返す、あるいは生活仕事に制限を余儀なくされていた。肺線維症合併、感染症合併例は予後不良であった。

続発性 PAP：それまでの疫学調査をもとに個々の症例データを収集した。続発性 PAP28例の解析では、診断後の中央生存期間(MST)は10カ月、2年生存率は49%と不良であり、基礎疾患の多くを占める骨髄異形成症候群(MDS)診断後のMSTは40カ月、5年生存率は64%であり、続発性 PAP 合併後の生存曲線は明らかに予後不良を示していた(図3右)。(Ishii H et al. Chest. 136(5): 1348-55, 2009, Ishii H et al. Eur Respir J. 37(2): 465-8, 2011)

図3 自己免疫性 PAP、骨髄異形成症候群合併続発性 PAP の予後曲線



先天性 PAP：対象 601 施設のうち 352 施設 (59%) から回答。回答施設は合計で小児病床 11,215 床、NICU 認可病床 1,820 床を有していた。1次調査、2次調査の結果、対象期間の29例から、特発性間質性肺炎7例(3例がSP-C異常症)、正期産児RDSと診断された ABCA3 異常症1例、CPAP 3例(全例が遺伝子異常不明)が抽出された。対象期間における出生数が5,416,213人であることから、回収

率等考慮し日本における先天性 PAP の罹患率は10万出生あたり0.07~0.09人と推定された。

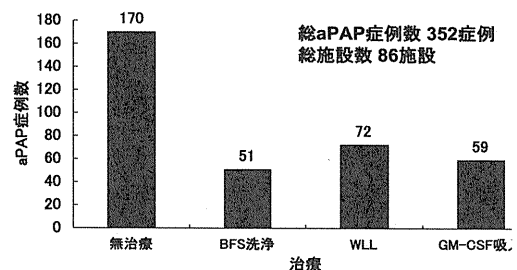
(3) PAP 診断と治療法の標準化と新たな治療法の開発：

抗 GM-CSF 抗体測定法の標準化：新潟大学と近畿中央胸部疾患センターで、標準抗体(我が国の患者由来抗 GM-CSF モノクローナル抗体、他研究費で開発)を配布し、試薬も含めて測定法(ELISA法)を統一、同一患者検体を用いたサーベイランスを実施(他研究費により海外の施設も参加)。国内での測定拠点化、診断支援システム(ホームページに掲載)を構築した。新潟大学と近畿中央胸部疾患センターの測定結果は $y = 0.85x - 2.20$

$R^2 = 0.96$ と極めて良好な結果であったが近畿中央胸部疾患センターの測定値がやや高めであることが明らかとなり、検討課題とした。

血清バイオマーカーの開発：抗 GM-CSF 抗体は病勢にかかわらず早期でも診断に有用であるが、KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA は病勢を反映するバイオマーカーであり、これらの組合せによる診断は有用である。

図4 自己免疫性 PAP の初回治療別症例数

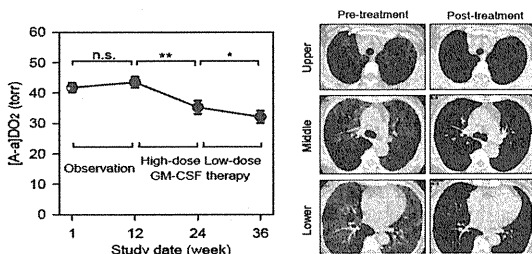


全肺洗浄法の全国実態調査：

211 施設にアンケートを送付し、34 施設で自己免疫性 PAP80 症例に対して左右別全肺洗浄

が217回施行されていた。352例中初回治療として全肺洗浄は20%に施行されていた(図4)。34施設のうち、1症例19施設、2症例8施設と2症例以下の施設が約80%を占め多くは特定の施設で施行。全肺洗浄の方法は、29/32施設で左用ダブルルーメンチューブが使用されていたが、ECMO使用基準・Degassing有無・洗浄時の体位・洗浄液・注入方法は施設によって多様であった。(杉本他、日呼吸会誌. 46: 569-576, 2011)

図5 自己免疫性PAPに対するGM-CSF吸入療法の効果

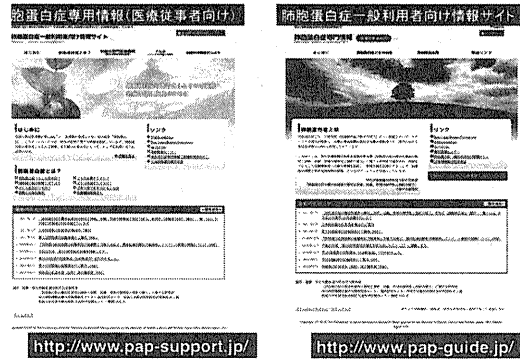


抗 GM-CSF 吸入療法の開発:

GM-CSF 吸入療法開発: 我々は、自己免疫性PAPに対しGM-CSF吸入療法を導入し(Arai T et al. Respir Med. 98(12):1227-30, 2004, Tazawa R et al. Am J Respir Crit Care Med. 171(10):1142-9, 2005)、その後、全国9施設によるGM-CSF吸入治療第2相臨床研究(35例が治療を完遂、重篤な有害事象なく24例が奏功)を行い、研究期間中に論文化。患者の肺拡散能(AaDO₂)、高分解能CTの所見も改善した(図5)。(Tazawa et al. Am J Respir Crit Care Med. 181(12): 1345-54, 2010)

GM-CSF 吸入治療完遂例 35 例の全例の長期予後調査: 治療終了後30か月まで調査をした。重篤な遅発性の有害事象はなく、治療

図6 ホームページによる情報発信



終了後30か月で追加療法を要した例は35例中12例であった。追加治療を受けた群では、%VCが低く、左下肺野のCTスコアが高い傾向があり、血液中の好塩基球や血小板が多かった。(Urano T et al. J Vis Exp. 2011 Jun 27;(52). pii: 2742)

GM-CSF 吸入有効例の後解析: GM-CSF 吸入治療で改善した患者肺のBAL液中のGM-CSF抗体の減少と有効性が関連した。

(Ohashi K et al. Respir Med. 2011 Nov 22. [Epub ahead of print])

抗 CD20 抗体による治療: 海外で有効性が報告されつつあるリツキシマブを患者救済のため試験的投与された報告がなされた。

(4) 患者家族参加型 PAP 勉強会開催と患者会設立支援、ホームページによる情報発信:

以下の活動を研究班として実施した。

第1回肺胞蛋白症勉強会開催

2010年1月9日、大阪、千里ライフサイエンスセンタービル。患者、家族、支援者、医療従事者約50名参加。

第2回肺胞蛋白症勉強会開催

2010年10月10日、東京、ベルサール八重洲。

患者、家族、支援者、医療従事者約 50 名参加。
同日 日本肺胞蛋白症患者会発足。

第 3 回肺胞蛋白症勉強会開催。2011 年 7 月 18 日、大阪、千里ライフサイエンスセンタービル患者、家族、支援者、医療従事者約 50 名参加。同日 第 1 回日本肺胞蛋白症患者会総会開催。

今後も継続的に患者会支援を行い、勉強会を患者の利便を考え、東京と大阪で交互に開催することを決定した。

尚、患者会から、(1) 治療費負担軽減 (特定疾患)、(2) GM-CSF 等新薬開発と保険適用、(3) 研究補助費継続の厚生労働省研究班への要望があった。

公式ホームページによる情報発信：

医療従事者用 (<http://www.pap-support.jp/>)、一般利用者向け (<http://www.pap-guide.jp/>) ホームページを作成し、概要について英語版も作成し、ヨーロッパ研究グループと相互リンク。

(5)PAP の臨床画像病理検討ワークショップ：自己免疫性と続発性 PAP について実施。

肺胞蛋白症ワークショップ (第 2 回大阪呼吸器シンポジウム) 解析：2007 年 8 月 30-31 日大阪近畿中央胸部疾患センターにて開催した臨床画像病理検討症例について、病理所見、画像所見、臨床所見について再解析を行いガイドライン等の参考資料とした。

骨髄異形成症候群—続発性 PAP 検討会：

2011 年 11 月 5 日、東京、杏林大学にて血液内科呼吸器内科による、臨床画像検討会開催。6 例の検討を実施した。

(6)その他：

成人発症先天性 PAP の遺伝子異常の同

定：全国調査時未分類 PAP とされていた PAP 症例について、その後の経過、追加解析で、GM-CSFR β 鎖の欠損により GM-CSF-R β c の異常を来した成人発症の先天性 PAP と診断し報告した(Tanaka T et al. J Med Genet. 48 (3): 205-9, 2011)。追加解析で GM-CSFR β 鎖の欠損による遺伝性肺胞蛋白症において、肺胞マクロファージに PPAR γ と ABCG1 の発現は非常に弱いことが判明した。

レアメタル・インジウムによる続発性

PAP：米国からインジウムによる PAP で抗 GM-CSF 自己抗体陽性の報告がされたが、中田らの追試で否定された。(Masuko H, et al. Am J Respir Crit Care Med. 184(6):741. 2011)

海外研究者との交流：

2011 年 3 月 29-31 日イタリアパピアにて The European PAP net, WLL workshop, The workshop for international standardization of GM-CSF antibody measurements, 3rd Congresso International, Progressi in Medicina Respiratoria が開催され、井上 (主任)、中田 (分担)、内田 (研究協力) で出席発表しヨーロッパ研究者と交流し国際標準化について話し合った。

D. 考察と今後の予定

(1)指針 (ガイドライン)：研究班には日本呼吸器学会のメンバーに加え、新生児科、麻酔科の研究者が含まれ良く検討されているが、今後、外部の委員として日本呼吸器学会ガイドライン委員会で検討をお願いし、更に改訂を加える予定である。また、概要の英語版は引用なのとするため何らかの学会誌等で発表を行う。

(2)縦断的（予後）横断的疫学調査と難治

化要因の解明：

自己免疫性 PAP: 5年の経過予後の判明した患者のデータから指針の内容はほぼ問題ないと思われるが、アンケート調査の欠損データを可能な限り補いデータを完結させ再解析を行う予定である。

続発性 PAP: 我が国で初めて血液内科との合同ワークショップを実施した。血液内科医等への情報提供を通じて正確な疫学調査が必要であろう。またインジウムなどの粉塵、薬剤などに伴う続発性 PAP も問題とされており、今後調査が必要である。

先天性 PAP: 今回の全国調査から、まだまだ診断されていない症例が多く存在する可能性がある。多くの先天性 PAP は線維化、間質性肺炎を伴い、臨床的には先天性間質性肺疾患 (Hereditary Interstitial Lung Diseases : HILD) として扱わざるを得ない。また成人発症の先天性 PAP も我々おのグループで報告し、小児領域のみでなく全年齢の調査が必要と思われる。2004年米国 NIH による稀少肺疾患コンソーシアムでは、PAP、リンパ脈管筋腫症、 α アンチトリプシン欠損症に加え HILD の調査が行われているが、まだまだ未知の分野である。我々は先天性 PAP を中心としたシステムを利用し、新 HILD に関する調査を実施したい。

(3)診断と治療法の標準化と新たな治療法の開発：

抗 GM-CSF 自己抗体測定の標準化と診断拠点の確立：ホームページや照会システムを通じて、診断システムが確立しているが、どこで

も簡便に測定できる事が必要である。

全肺洗浄法の全国実態調査: 個々の施設の事情に沿って方法は必ずしも統一されていない。エビデンスは少なく今後引き続き検討を要する。

抗 GM-CSF 吸入療法の開発：全肺洗浄を実施できない患者で、救命的に GM-CSF 吸入が行われる事があるが、実態は不明である。我々の論文発表後、更に希望者が増える可能性があるが、しかし薬剤は個人輸入に頼らざるを得ず高額である。高度医療制度導入、新たな治療法開発、国内での製造販売業者発掘等早急な対策が求められる。

患者支援とホームページ：

本研究班の支援で患者会が設立された。大きな進歩と考えている。今後患者会と共に PAP の克服が必要である。

E. 結論

平成 22～23 年での本研究班の予定研究各プロジェクトの進捗率と達成度は以下の通りであった。我々の研究チームは世界の PAP 診療、研究をリードし、常に国際的観点に立った研究を実施している。今後も疫学研究、基礎研究を患者と共に患者のために継続し、PAP を目指す。

参考（各プロジェクトの進捗率と達成度）

2011 年 12 月段階で進行中、解析中の研究あるため 100%にならないプロジェクトあり。

(1) 肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針（進捗度 100%、達成度 100%）。主要部分の英訳（進捗度 80%、達成度 70%）

- (2) 縦断的横断的予後調査
自己免疫性 PAP (進捗度 95%、達成度 100%)
続発性 PAP (進捗度 100%、達成度 100%)
先天性 PAP (進捗度 80%、達成度 100%)
- (3) 診断の標準化：抗 GM-CSF 抗体測定 of 標準化を行った (進捗度 95%、達成度 100%)
- (4) 全肺洗浄法の標準化のためのアンケート調査 (進捗度 80%、達成度 100%)。GM-CSF 吸入療法開発 (進捗度 70%、達成度 100%)
- (5) GM-CSF 療法予後調査 (進捗度 100%、達成度 100%)
- (6) 患者支援と国民への情報提供：(進捗度 100%、達成度 100%)
- (7) 患者会設立支援 (進捗度 100%、達成度 100%)
- (8) 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%)。
- (9) 臨床画像病理検討ワークショップ：(進捗度 100%、達成度 100%)。
- F. 研究発表 (H21 年からの成果)**
- 1. 論文発表**
- (1) Ohashi K, (2 人略), Arai T, (5 人略), Ishii H, (3 人略), Nasuhara H, Tsuchihashi Y, (2 人略), Ebina M, Yamaguchi E, (1 人略) Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med*. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
- (2) Ohashi K, (二人略) Inoue Y, Nakata K, Tazawa R, et al.. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir.J.* (in press)
- (3) Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, et al.. Polymyxin-B Hemoperfusion for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Serum IL-7 as a Prognostic Marker. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases*, 28 : 113-122 2011
- (4) Akira M, Inoue Y, Arai T, et al. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax*. 66(1):61-5, 2011
- (5) Masuko H, (2 人略), Nakata K, et al.. Indium-Tin Oxide Does Not Induce GM-CSF Autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med*. 184:741,2011
- (6) Taniguchi H, Ebina M, (61 人略) Inoue Y, et al.. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res*. 12:93, 2011.
- (7) McCormack FX, Inoue Y, Moss J, (2 人略), Nakata K, et al.. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 364(17):1595-606, 2011
- (8) Ishii H, Tazawa R, (3 人略), Inoue Y, (6 人略), Nakata K, et al.. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J*. 37(2):465-8, 2011
- (9) Okada M, (5 人略), Inoue Y, et al.. Anti-IL-6 receptor antibody causes less promotion of tuberculosis infection than

- anti-TNF- α antibody in mice. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:404929. Epub 2011 Feb 22.
- (10)Okada M, (13 人略) Inoue Y, et al.. Novel therapeutic vaccine: Granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. *Hum Vaccin.* 7:60-7, 2011
- (11)Okada M, (13 人略)Inoue Y, et al.. Novel Prophylactic Vaccine Using a Prime-Boost Method and Hemagglutinating Virus of Japan-Envelope against Tuberculosis. *Clin Dev Immunol.* 2011; 2011: 549281.
- (12)Saito M, (3 人略)Setoguchi Y, Tsuboi R. Pirfenidone suppresses keloid fibroblast-embedded collagen gel contraction. *Arch Dermatol Res.* 2011 Oct 28. [Epub ahead of print]
- (13)Abe T, Setoguchi Y, et al.. Effects of inhaled tiotropium plus transdermal tulobuterol versus tiotropium alone on impulse oscillation system (IOS)-assessed measures of peripheral airway resistance and reactance, lung function and quality of life in patients with COPD: a randomized crossover study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011 Oct;24(5):617-24. Epub 2011 Jun 1
- (14)Ohkouchi S, (3 人略), Ebina M, et al.. Mesenchymal Stromal Cells Protect Cancer Cells From ROS-induced Apoptosis and Enhance the Warburg Effect by Secreting STC1. *Mol Ther.* 2011 Dec 6. doi:10.1038/mt.2011.259. [Epub ahead of print]
- (15)Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, et al. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res* 2011;12:93.
- (16)Ohta H, Chiba S, Ebina M, Furuse M, Nukiwa T. Altered expression of tight junction molecules in alveolar septa in lung injury and fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011.
- (17)Murakami K, (6 人略) Ebina M, Nukiwa T.. Toll-like receptor 4 potentiates Ca²⁺-dependent secretion of electrolytes from Swine tracheal glands. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:1101-10.
- (18)Murakami K, (7 人略) Ebina M, Nukiwa T. Rapid improvement of osseous sarcoidosis after the treatment of pulmonary aspergillosis by itraconazole. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:75-8.
- (19)Hisata S, (7 人略) Ebina M. A Normal Range of KL-6/MUC1 Independent of Elevated SP-D Indicates a Better Prognosis in the Patients with Honeycombing on High-Resolution Computed Tomography. *Pulm Med* 2011;2011:806014.
- (20)Ebina M, Taniguchi H, Miyasho T, et al. Gradual increase of high mobility group protein b1 in the lungs after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Med* 2011;2011:916486.
- (21)Daito H, (9 人略) Ebina M, et al.. Mycobacterial hypersensitivity pneumonitis

- requires TLR9-MyD88 in lung CD11b+ CD11c+ cells. *Eur Respir J* 2011;38:688-701.
- (22)Azuma A, (2 人略) Ebina M, et al.. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respir Res* 2011;12:143.
- (23)Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi N, Tazawa R, (8 人略)Nakata K, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J. Med. Genetics* 48(3):205-9, 2011
- (24)Ono, T (16 人略), Morimoto K. Surfactant protein C G100S mutation causes familial pulmonary fibrosis in Japanese kindred. *Euro Respir J*. 38 (4): 861-869, 2011.
- (25)He M, Kubo H, Morimoto K, et al. Receptor for advanced glycation end products binds to phosphatidylserine and assists in the clearance of apoptotic cells. *EMBO Rep*. 12 (4): 358-364, 2011.
- (26)杉本親寿,新井徹, (3 人略), 審良正則, (2 人略), 北市正則, (1 人略), 井上義一. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 8 例の手技, 効果, 安全性の多面的評価. *日呼吸会誌*. 46:569-576, 2011
- (27)長和俊.胎児肺成熟と羊水検査. *産科と婦人科*(0386-9792)78(10):1223-1229,2011
- (28)Trapnell BC, Nakata K, Inoue Y. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Molecular Basis of Pulmonary Disease Insights from Rare Lung Disorders*. p.111-132. Humana Press, Springer New York Dordrecht Heidelberg London. Edited by Francis X. McCormack, MD, Ralph J. Panos, MD, Bruce C. Trapnell, MD, 2010
- (29)Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, (21 人略), Nakata K. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 181:1345-54, 2010
- (30)Urano S, (4 人略), Tazawa R, (3 人略) Nakata K. A cell free assay to estimate the neutralizing capacity of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies. *J Immunol. Methods*. 2010, 360(1-2):141-8
- (31)Watanabe M, (3 人略) Nakata K. High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: Pathogenesis and Mechanisms. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2010, 21:263-27
- (32)Sakagami T,(6 人略) Nakata K (5 人略), Trapnell BC. Patient-derived GM-CSF Autoantibodies Reproduce Pulmonary Alveolar Proteinosis in Non-human Primates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010, 182(1):49-61
- (33)Costabel U, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 ,181(5):427
- (34)McCormack FX, Sullivan EJ, Inoue Y.

- Lymphangiomyomatosis.
- Murray&Nadel's textbook of respiratory medicine.** Saunders Elsevier p. 1496-1515, (Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al. Ed.), 2010
- (35) Young LR, (2 人略) Inoue Y, et al.. Serum Vascular Endothelial Growth Factor-D Prospectively Distinguishes Lymphangiomyomatosis from Other Diseases. *Chest*. 138(3):674-81, 2010
- (36) Nurok M, (7 人略) Inoue Y, et al.. International LAM Registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform. *Lymphat Res Biol*. 8(1) 81-87, 2010
- (37) Taniguchi H, (58 人略) Inoue Y, et al.. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 35(4):821-9. 2010
- (38) 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. *Adv Exp Med Biol*. 2010;662:537-43.
- (39) Sasao G, Nagai A, Ichiwata T, et al. A case of HAPE on K2 and literature review. *Adv Exp Med Biol*. 2010;662:127-32. Review.
- (40) Tanaka K, (3 人略) Ebina M, et al.. Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298:L348-60.
- (41) Koyama S, (5 人略) Ebina M, et al.. Massive pleural effusion and bronchopleural fistula in Wegener's granulomatosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010;27:76-9.
- (42) Ebina M, Shibata N, Ohta H, et al. The disappearance of subpleural and interlobular lymphatics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lymphat Res Biol* 2010;8:199-207.
- (43) Kondoh Y, (8 人略) Kitaichi M. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2010 Jul;27(2):103-10.
- (44) 長和俊. 新生児 ALI/ARDS に対するサーファクタント補充療法とは? 救急・集中治療(1346-0935)22(9-10):1306-1312, 2010
- (45) 長和俊. RDS・TTN・MAS への対応. 周産期医学(0386-9881)40(6):899-902, 2010
- (46) 長和俊. 呼吸窮迫症候群・新生児一過性多呼吸. 小児科診療(0386-9806)73: 831-833, 2010
- (47) 長和俊. 胎児肺成熟診断法. 産科と婦人科(0386-9792)77(Suppl):212-218, 2010
- (48) 長和俊. 呼吸窮迫症候群. Neonatal Care(1341-4577)23(4): 352-357, 2010
- (49) 長和俊. 呼吸窮迫症候群の予知と予防 母子保健情報 第 62:17-22, 2010
- (50) Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, et al. Comparative study of high-resolution ct findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 136(5):1348-55, 2009
- (51) Uchida K, Nakata K, Suzuki T, et al. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood*.

- 113:2547-56, 2009.
- (52)Hata M, Takahara S, Nakata K, et al.
Expression of Th2-skewed pathology mediators in monocyte-derived type 2 of dendritic cells (DC2).*Immunol Lett*.126(1-2):29-36, 2009
- (53)Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, et al.. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 251: 271-9, 2009.
- (54)Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, et al.. Quatitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: Inspiratory and expiratory assessment. *AJR*, 192:267-72, 2009
- (55)Shojima J, Tanaka G, Inoue Y, et al. Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. *J Infect Dis*. 199(11): 1707-15, 2009
- (56)Okada M, Kita Y,Inoue Y, et al.Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. *Vaccine*. 27(25-26):3267-70, 2009
- (57)Watanabe M, Takata Y, Setoguchi Y, et al. Two Patients With Bepridil-Induced Interstitial Pneumonia. *Circ J*. 73:1352-5,2009
- (58)Uchiyama M, Nagao T, Ichiwata T, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. *Respirology*. 14:305-8, 2009
- (59)Handa T, Nagai S, Kitaichi M, et al. Long-term complications and prognosis of chronic beryllium disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009 Jul;26(1):24-31.
- (60)Sakamoto K, (4 人略), Kitaichi M Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as the initial presentation of the disease.. *Eur Respir Rev*. 2009 Jun 1;18(112):129-32.
- (61)Suganuma N, (12 人略)Akira M, et al..Reliability of the proposed international classification of high-resolution computed tomography for occupational and environmental respiratory diseases. *J Occup Health*. 2009;51(3):210-22. Epub 2009 Apr 17.
- (62)Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, (14 人略) Nakata K. A Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 177:752-62, 2008
- 2) 学会発表
多数のため省略
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実業新案登録
なし
 3. その他
なし

【疾患名】	肺胞蛋白症
【患者数】	肺胞蛋白症 (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の罹患率は0.5/1,000,000人、有病率は6人/1,000,000人であり、自己免疫性PAPは日本で約700~800人と推定される。続発性および先天性PAPの正確な罹患率は不明である。
【概要】	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により肺胞腔内を主として末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留を来す疾患の総称である。
【原因の解明】	自己免疫性PAP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は骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等で認められる。先天性PAPとしてはsurfactant protein(SP)-B、SP-C、ABCA3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。
【主な症状】	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歳であった。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。先天性は重篤な場合が多い。
【主な合併症】	自己免疫性PAP212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。続発性PAPでは原疾患の合併症が加わる。
【主な治療法】	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では基礎疾患の治療、あるいは、洗浄療法(全肺洗浄あるいは区域洗浄)の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。原因により肺移植や骨髄移植が試みられることがある。
【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

分担研究報告書
