

201231136A

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

難治性稀少肺疾患（肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、
オスラー病）に関する調査研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上 義一

平成25年5月

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

『難治性稀少肺疾患（肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、
オスラー病）』に関する調査研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 義 一

平成 25 年 5 月

平成 24 年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業

『難治性稀少肺疾患（肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、オスラー病）』に関する調査研究班

目 次

研究班組織（平成 24 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. 肺胞蛋白症の病因と病態に関する研究	中田 光 21
2. 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）に関する研究	塩谷 隆信 25
3. 自己免疫性肺胞蛋白症における長期経過と自己抗体の推移および GWAS 実施に向けての研究計画の策定	山口 悦郎 30
4. 先天性間質性肺疾患（HILD）に関する研究	瀬戸口靖弘 32
5. 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第二次アンケート調査	一和多俊男 34
6. 血液疾患を基礎疾患としない続発性肺胞蛋白症の解析	海老名雅仁 40
7. 先天性間質性肺疾患の診断に関する研究	長 和俊 43
8. 肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療終了後の予後と肺活量に関する研究	田澤 立之 他 45
9. 本邦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 52
10. 遺伝性間質性肺疾患に関する研究：Hemansky-Pudolak 症候群 2 例と特発性肺線維症 (IPF/UIP) 4 例の肺病変の検討。外科的肺生検所見と剖検肺所見の比較	北市 正則 56
11. オスラー病の遺伝子解析	森崎 裕子 60
12. 家族性間質性肺炎の画像所見に関する研究	審良 正則 63
13. GM-CSF 吸入療法の有効性予測因子としての血清 CYFRA および肺機能	新井 徹 66
14. GM-CSF シグナルの免疫調節に関する研究	内田 寛治 70
15. 蛋白アレイ法を用いた自己免疫性肺胞蛋白症の自己抗体解析に関する研究	木田 博 73

Ⅲ. 研究報告書

1. 次世代シーケンサーによる GM-CSF 自己抗体産生機序の解明 ……	中田 光 他	78
2. 自己免疫性肺胞蛋白症の GM-CSF 自己抗体はどこからきたか？ — 数学モデルによる解析 ……	中田 光 他	84
3. 44 歳発症の遺伝性肺胞蛋白症の遺伝子解析 ……	中田 光 他	90
4. CHO 細胞由来 GM-CSF の特性について ……	中田 光 他	95
5. 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）における肺動静脈奇形に関する研究 ……	塩谷 隆信 他	100
6. 自己免疫性肺胞蛋白症の長期経過や治療と血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度との関連 ……	山口 悦郎 他	110
7. Surfactant protein C (SP-C) 遺伝子変異の有無と血清バイオマーカーの 関連についての研究 ……	瀬戸口靖弘	112
8. 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 第二次アンケート調査 ……	一和多俊男	114
9. 血液疾患を基礎疾患としない続発性肺胞蛋白症の解析 ……	海老名雅仁 他	123
10. 先天性間質性肺疾患の診断に関する研究 ……	長 和俊 他	127
11. 肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療終了後の予後と%DLco に関する研究	田澤 立之 他	130
12. 続発性肺胞蛋白症の長期予後調査に関する研究 ……	石井 晴之	132
13. 遺伝性間質性肺疾患に関する研究：Hemansky - Pudolak 症候群 2 例と 特発性肺線維症 (IPF/UIP) 4 例の肺病変の検討 外科的肺生検所見と 剖検肺所見の比較 ……	北市 正則 他	136
14. GM-CSF 吸入療法の有効性予測因子としての血清 CYFRA および肺機能 ……	新井 徹 他	139
15. GM-CSF シグナルの免疫調節 ……	内田 寛治 他	142
16. 蛋白アレイ法を用いた自己免疫性肺胞蛋白症の自己抗体解析に関する研究 ……	木田 博 他	144
17. オスラー病に合併した肺動静脈瘻におけるコイル塞栓術の検討 ……	巽 浩一郎 他	149
18. 遺伝性肺胞蛋白症の末梢血単球および肺胞マクロファージのキャラクター ……	森本浩之輔 他	151
19. 29 年間増悪と寛解を繰り返した自己免疫性肺胞蛋白症の一例 ……	高田 俊範 他	154
20. 自己免疫性肺胞蛋白症の血清および気管支肺胞洗浄液中における 抗 GM-CSF 自己抗体と病勢に関する研究 ……	広瀬 雅樹 他	155
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……		159

『難治性稀少肺疾患（肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、
オスラー病）』に関する調査研究班（平成24年度）

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
	塩谷隆信	秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻	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、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
	長 和俊	北海道大学病院、周産母子センター	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	部長、臨床研究センター室長
	森崎裕子	国立循環器病研究センター分子生物学部室長・ 臨床遺伝	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、内科	医長、臨床研究センター室長
	内田寛治	東京大学医学部、麻酔科	助教
木田 博	大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー 内科学講座・呼吸器内科学	助教	
研究協力者	巽浩一郎	千葉大学医学部、呼吸器内科	教授
	萩原弘一	埼玉医科大学呼吸器内科	教授
	藤本圭作	信州大学医学部保健学専攻	教授
	井上博雅	鹿児島大学大学院医歯学総合研究所呼吸器内科	教授
	南須原康行	北海道大学病院、医療安全管理部	准教授
	森本浩之輔	長崎大学病院、感染症内科（熱研内科）	准教授
	高田俊範	新潟大学大学院、医歯学総合研究科	准教授
	中山秀章	新潟大学大学院、医歯学総合研究科	講師
	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
	小宮山雅樹	大阪市立総合医療センター脳神経センター	部長

総括研究報告書

平成 24 年度総括研究報告

難治性稀少肺疾患

(肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、オスラー病に関する

調査研究活動のまとめ

研究代表者

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

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等研究事業奨励分野

研究課題： 難治性稀少肺疾患（肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、
オスラー病に関する調査研究

課題番号： H24-難治等（難治）-一般-035

研究代表者： 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： 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
秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻
塩谷隆信
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
北海道大学病院周産母子センター、新生児科学
長和俊
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
東京大学医学部・麻酔科学、麻酔学
内田寛治

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学講座

木田博

国立循環器病研究センター分子生物学部

森崎裕子

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）

埼玉医科大学呼吸器内科教授

萩原弘一

信州大学医学部保健学専攻教授

藤本圭作

鹿児島大学大学院医歯学総合研究所呼吸器内科教授

井上博雅

北海道大学病院、医療安全管理部准教授

南須原康行

長崎大学病院、感染症内科准教授

森本浩之輔

新潟大学大学院、医歯学総合研究科准教授

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

神戸市立医療センター中央市民病院、呼吸器内科部長

富井啓介

大阪市立総合医療センター脳神経センター部長

小宮山雅樹

【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難治性稀少肺疾患であり、遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT，オスラー病）は、(1) 遺伝的発生、(2) 皮膚粘膜、内臓の多発性末梢血管拡張、(3) 反復する出血を主徴とする。本研究班は、平成 21 年度呼吸器系研究奨励分野 PAP に関する研究班組織に、HHT 研究班を加え、更に遺伝性（先天性/遺伝性）間質性肺疾患（HILD）が加わった。HILD は、遺伝子異常による間質性肺疾患（群）で、先天性 PAP、遺伝性間質性肺炎等を含めると予想されるが、多くは原因不明のまま、不慮の転帰をとり、剖検で初めて診断される事も少なくないため早急に組織だった対応が求められている。新生児科、小児科、呼吸器科が関与し、これまで殆ど調査は行われていない。

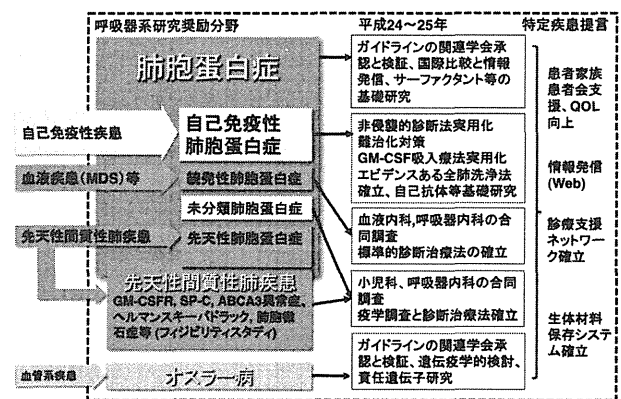
本研究班の目的は、各難治性稀少肺疾患の疫学臨床調査研究により、実態を把握し、標準的診断、治療法（ガイドライン）を確立し、国際比較と情報発信を行う。生体材料を用いた基礎的研究により病態解明を行い新たな診断、治療法の開発を行う。また、患者と家族等を対象に勉強会を定期的で開催し、情報発信と支援を行う。特定疾患としての提言を行う。研究班の活動を通して、患者と共に各難治性稀少肺疾患の克服を目指す。図 1 を参照の事。

以下、目標を列挙する。

- (1) ガイドラインの関連学会承認と検証(H24)。
- (2) 新たなPAP非侵襲的診断法の実用化(H24、25)。
- (3) PAP難治化要因として環境（粉塵吸入喫煙等）遺伝要因（GWAS等準備）等の調査と対策(H24、25)。

- (4) 自己免疫性PAPに対するGM-CSF吸入療法の実用化 (H24、25)。
- (5) 全肺洗浄法の標準化と検証(H24)。
- (6) 続発性PAP疫学調査と症例検討、標準的診断治療法の確立(H24、25)。
- (7) 先天性PAPとHILD疫学調査 (H24、25)。
- (8) 探索的基礎研究 (PAP、HHT、HILD)・(H24、25)。
- (9) 患者、家族、患者会の支援とQOL向上、情報発信、診療支援ネットワーク整備 (PAP、HHT、HILD) (H24)。
- (10) 継続的疾患登録、生体材料保存システムの確立(H24、25)。
- (11) HHT実態調査、遺伝子研究。

図1 研究の概要



【研究方法】

疾患毎、研究期間全体を通じた研究方法、当該年度までに実施した研究方法

(A) PAP

基本的に H21 年から研究組織と知見を基盤として、以下の研究を実施する。H26 年以降も研究獲得に努力する。特定疾患を目指す。

我々の開発した診断治療法が、どこでも受けられる事、新規治療の開発 (H29頃まで) を目指す。

- (1) H21～H23に作成した指針（表1、図2、図3）を検証し、日本呼吸器学会の承認を得る。その後、本研究班と日本呼吸器学会名で出版する。

指針の概要版の英語約を関連英語誌に掲載する。日本後版はホームページ掲載 (H24～H25。井上、担当者全員)

表1 抗GM-CSF抗体の有無による肺胞蛋白症の新分類

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(特異性)蛋白症
特異性 (idiopathic) 原発性 (primary)	有	未分類
後天的 (acquired)	無	

図2 肺胞蛋白症診断のアルゴリズム

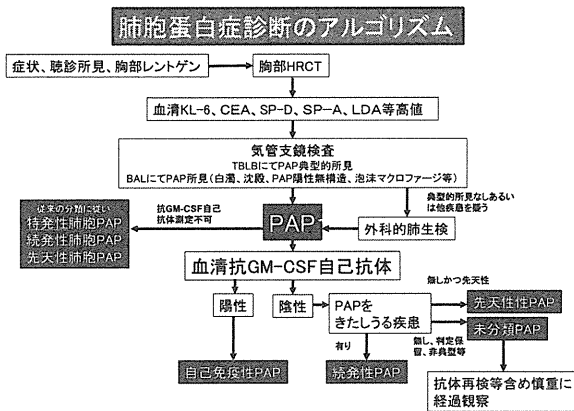


図3 肺胞蛋白症重症度に応じた治療指針

重症度に応じた肺胞蛋白症の治療					
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	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
続発性肺胞蛋白症では原疾患の治療で肺胞蛋白症が改善する事がある。

(2) 血清バイオマーカー (抗GM-CSF抗体、KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA他新規マーカー) による、新たな非侵襲的診断法の縦断的検証と実用化

(H24、H25、新井、井上)。測定法の標準化と境界領域の取り扱い基準の検討、特異性の検討 (井上、中田、山口、木田)。

(3) PAP難治化と環境遺伝要因を踏まえた基礎的研究と対策指針の開発 (H24、H25)

(4) 自己免疫性PAPに対するGM-CSF吸入療法の実用化。現在、rtGM-CSFの国内製造販売はない。高度医療制度等の検討を開始する (井上、中田、山口。H24、H25、以降も継続)。新規GM-CSF製剤の開発推進 (H24、H25、以降も継続)

(5) 全肺洗浄法の標準化と検証 (H24、一和多、内田 (協力)、新井)

(6) 続発性PAP疫学調査と症例検討会開催。標準的診断治療法の確立 (H24、H25、石井、中田、審良、北市)

(7) 先天性PAP疫学調査。症例検討会開催 (H24、H25、瀬戸口、長、審良、北市、木田)

(8) APAP遺伝子解析開始準備。

(9) 探索的基礎研究の継続 (H24、H25、中田、海老名、木田、全員)。自己抗体分化に伴う検討、他の自己抗体、免疫マーカーの探索 (中田、井上、田澤、木田)。

(10) 患者、家族、患者会の支援とQOL向上、情報発信、診療支援ネットワーク整備 (H24、H25、山口、井上、中田、全員)

(11) 疾患データベース (匿名化登録) 継続と生体サンプル保存システムの試み (H24、H25、全員)。

(12) H23年度までの研究課題結果の追加研究と論文化 (H24、各担当者)

(B) HILD

フィジビリティスタディとして調査を実施し実態を把握する。CPAP、HILD紹介システムの確立と小児科、新生児科、呼吸器科の合同調査を実施する。H24年度中にH25の方針 (疾患の絞りこみ等) を検討する (H24、H25、以降も継続。瀬戸口、長)

(C)HTT

(1)日本における遺伝性出血性末梢血管拡張症に合併する肺動静脈奇形全国アンケート調査：日本呼吸器学会の指導医、専門医に対して、1年間に経験した肺動静脈奇形(PAVM)およびHHTに合併するPAVMに関して、第一次調査を行い、第二次調査を行う。

(2)オスラー病合併肺動静脈奇形の治療に関する臨床的検討：秋田大学医学部呼吸器内科におけるオスラー病合併PAVMにする治療を行った症例に関して臨床的に検討。

次年度以降に実施する予定の研究計画：

(1)ガイドラインの学会承認と普及、(2)国際比較、(3)新たな非侵襲的診断法開発、(3)遺伝要因と環境要因を踏まえたPAP難治化対策、(4)PAPに対するGM-CSF吸入療法の実用化と他療法の探索、(5)有効、安全、簡便な標準的全肺洗浄法開発、(6)血液内科呼吸器科共同の続発性PAP調査、(7)基礎研究、(8)網羅的遺伝子解析(GWAS)準備の開始(PAP)、(9)HILDの責任遺伝子の検討。(10)成人、小児発症のHILDの頻度と疾患形態を明らかにするため、疾患データベースの構築と小児例の診断法の確立を行い、診断ガイドライン策定、治療法への糸口を探る。(11)HHT責任遺伝子研究と遺伝疫学的検討予定。今後、継続的に患者、家族、患者会の支援、ウェブ等による情報発信、診療支援ネットワーク、生体材料保存を行う。特定疾患の提言を行い難病の克服を目指す。

【倫理面への配慮】

以下、関連研究の倫理委員会等の承認の課題名と承認年月日を示す。

それぞれの規定に従い、同意書、院内掲示、あるいはホームページへ掲示。

(1)「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9月8日承認、近畿中央胸部疾患センター臨床試験委員会。

(2)「各種びまん性肺疾患に関する非侵襲的診断法開発に関する研究(新たなバイオマーカー開発とコホート研究)および診療支援」に関する研究(肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患を含む)平成24年7月12日承認、近畿中央胸部疾患センター臨床試験委員会。

(3)「自己免疫性肺胞蛋白症の患者検体を使用して研究することに対する倫理申請」平成17年8月2日承認。新潟大学医学部倫理委員会。

(4)「続発性肺胞蛋白症及び遺伝性肺胞蛋白症の検体を使用して研究することに対する倫理申請」平成20年9月17日承認。新潟大学医学部倫理委員会。

(5)「肺胞蛋白症および健常者末梢血単核球を使用して研究することに対する倫理申請」平成22年9月6日承認。新潟大学医学部倫理委員会。

(6)「肺胞蛋白症の患者検体を用いることの倫理申請」平成21年1月7日承認。獨協医科大学越谷病院治験審査委員会、新潟大学医学部倫理委員会。

(7)「抗GM-CSF抗体陰性で血中・肺胞洗浄液中GM-CSF陽性の特発性肺胞蛋白症の遺伝子解析」平成24年6月24日承認。新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会。

(8)「続発性肺胞蛋白症の臨床的特徴の解明に関する研究」平成23年10月19日承認。杏林大学医学部倫理委員会。

(9)「自己免疫性肺胞蛋白症の遺伝素因に関する研究」平成25年2月(予定)。愛知医科大学倫理委員会。

(10)「先天性間質性肺疾患の診断システム構築に関する研究」平成23年3月7日承認。北海道大学大学院医学研究科の医の倫理委員会。

(11)「HHT遺伝子解析」に関する研究。平成17年9月承認。国立循環器病研究センター倫理委員会。

(12)「肺高血圧症・遺伝性出血性血管拡張症等の

病因解明のための遺伝子解析」平成23年11月17日承認。国立循環器病研究センター倫理委員会。

(13)「特発性間質性肺炎と薬剤性肺障害の遺伝学的比較研究」平成21年4月承認。東京医科大学倫理委員会。

(14)「呼吸器疾患の自己抗体解析」平成23年11月30日承認。大阪大学医学部倫理委員会。

(15)「遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）の臨床・疫学的検討」平成16年3月24日承認。秋田大学医学部倫理委員会。

「臨床研究の登録状況（臨床研究の内容、登録年月日など）」

今回の研究では、治療介入試験は含まれていない。該当なし。

【研究成果】

【研究班全体としての研究成果のまとめ】

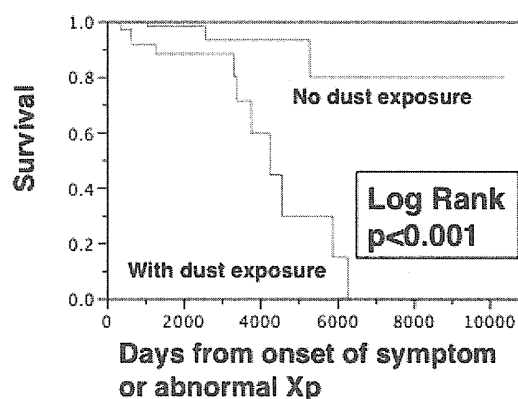
- (1) ガイドライン (PAP、HHT)、ホームページ (PAP) 等の検証、改訂を行った。
- (2) 情報発信と患者、家族を支援するため、勉強会（第4回PAP勉強会：東京、第1回HHT勉強会：大阪）を開催した (PAP、HHT)。
- (3) 患者会の支援を行った (PAP、HHT)。
- (4) 縦断的予後調査、疫学調査が行われ、疫学調査、予後不良因子が明らかになった (PAP)。
- (5) 臨床病理画像検討会を行い症例の診断を行った (PAP)。
- (6) 海外研究者、患者会と交流 (PAP、HHT)
- (7) 遺伝子解析を実施、あるいは改訂を行った (HHT、PAP)。基礎的実験を行った。
- (8) 疾患データベース、生体材料保存は基幹病院で実施。

【PAPの研究成果】

- (1) (共同研究；井上、他全員担当)「PAPの診断、治療、管理の指針」の改訂。
- (2) (共同研究；井上、他全員担当) APAP縦断的

予後調査とそれに基づく難治化要因の検討：5年以内に転帰があり、5以上経過観察しえた症例、APAP98名を対象に臨床的データと予後を比較した。15名死亡。予後に喫煙の影響は明らかで無かったが、粉塵吸入歴のある患者では吸入歴のない患者に比べて予後不良であった。職場環境を変えた症例では変えなかった症例に比べて予後は良好であった (図5)。

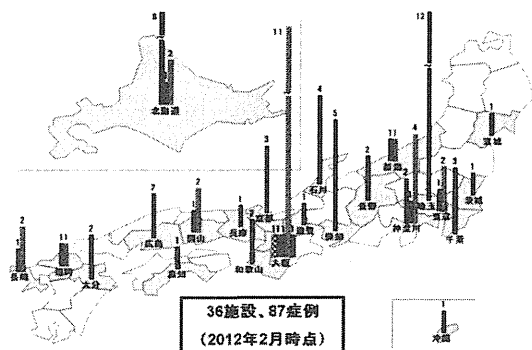
図5 粉塵吸入歴のあるAPAPは予後不良



(3) (共同研究；一和多、内田、井上、中田、他全員担当) 全肺洗浄法手技の調査と標準化（呼吸器科、麻酔科合同アンケート調査、ワークショップ開催）：全身麻酔下全肺洗浄 (WLL) の普及およびWLL方法の指針を作成するために第二次アンケート調査を施行した。第二次アンケート調査は、2011年に行った第一次アンケートでWLLが施行されていた35医療機関に1医療機関を追加して、36医療機関（87症例）に対して施行した。WLLが普及しない要因としては経験不足が最も多かったが、その他に人員不足、麻酔医、ICUやオペ室の確保などが上げられていた。WLLガイドラインにより経験不足が解消されても、他の障害因子により普及しないことが予測された。WLLを普及するには全国にWLL施設基準を満たした拠点医療機関を作り、WLLを施行する方がより有効を思われた。しかし、安全で効果的な

WLLを施行するにはWLLガイドラインの作成は必要である（図6）。

図6 全国のWLL施行医療機関と症例数



平成25年1月26日、東京（八重洲富士屋ホテル）にてWLL拠点医療機関候補の呼吸器科医師、麻酔科医師による「第1回肺胞蛋白症に対する全肺洗浄指針作成に関する検討会」を開催。麻酔科医3名を含む30名参加。プログラムは以下の通り。

「第1回肺胞蛋白症に対する全肺洗浄指針作成に関する検討会」

1) 挨拶

18:00～18:05

難治性稀少肺疾患（肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、オスラー病）に関する調査
研究班班長 井上義一

2) WLLの手技に関する検討

18:05～19:15 司会 一和多俊男

- * 第二次WLLアンケート結果を提示
- * 添付したWLL手技の比較を参考して、各施設の意見を検討

3) WLLにおける麻酔に関する検討

19:15～19:45 司会 内田寛治

4) 症例呈示

19:45～20:40 司会 新井徹

① 脳梗塞後遺症合併症症例

獨協医科大学越谷病院呼吸内科 赤坂圭一

② 9歳の自己免疫性肺胞蛋白症症例

愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

山口悦郎

③ 同日に両側肺のWLLを施行した肺感染症合併症例

神戸市立医療センター中央市民病院

松本健

5) WLL中の抗GM-CSF中和抗体価の変動

20:40～20:55 司会 山口悦郎

新潟大学医歯学総合病院 中田光

6) 閉会の挨拶とまとめ

20:55～21:00 司会 一和多俊男

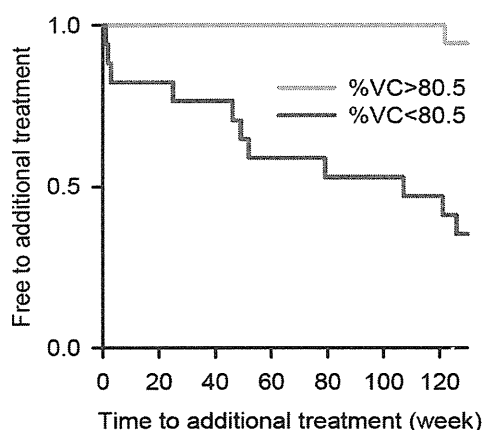
写真1 第1回肺胞蛋白症に対する全肺洗浄指針作成に関する検討会（平成25年1月26日、東京）



(4) (共同研究；田澤、井上、新井、高田、笠原、大河内、中山、石井、森本、那須原、海老名、審良、巽、一和多、山口、中田) GM-CSF吸入治療後のAPAPの再発の危険因子を明らかにするために、GM-CSF吸入治療を受けた35例の患者で、

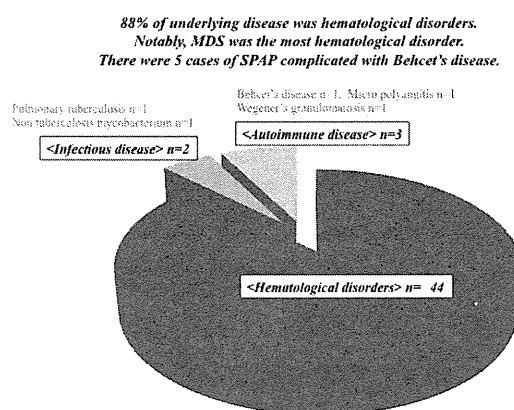
治療終了後30カ月間にわたって追加治療の有無と6カ月ごとの重症度を調べ、臨床検査所見と比較解析した。観察期間中、23例は追加治療なく経過し（FR群）、12例は追加治療を要した（AT群）。両群間で、治療前の年齢、性別、徴候、酸素化指標、血清GM-CSF抗体価に有意差はなかった。治療前%VCがFR群で有意に高かった。FR群では、治療後改善した重症度が観察期間終了時まで維持された。追加治療までの期間のKaplan-Meier分析では、%VC高値群（%VC \geq 80.5）と%VC低値群で有意差がみられた（ $p<0.0005$ ）。これらの結果は、GM-CSF吸入治療の効果が半数以上の患者で維持され、治療前の%VCが再発の予測因子となりうることを示唆する。また、治療直後%DLcoは年齢、性、GM-CSF抗体と相関せず、奏効例—非奏効例間で有意差はなかった。しかしGM-CSF吸入治療後に追加治療を必要としなかった群（FR、 $n=23$ ）では、追加治療を必要とした群（AT、 $n=11$ ）と比較して、治療直後%DLcoが有意に高かった（ 68.5 ± 3.3 vs 46.8 ± 4.2 、 $p=0.0015$ ）。ROC曲線分析にて、治療後%DLco基準値54%で、感度82%・特異度83%で再治療を予測した。さらに無治療期間分析では高値群（%DLco >61 ）と低値群（%DLco ≤ 61 ）の間で有意差（ $p=0.0018$ ）がみられた。（図7）

図7 GM-CSF吸入療法後、治療前%VC—追加治療なしで経過した期間の分析



(5) (共同研究；石井、中田、富井、北市、審良、井上) SPAPの疫学調査と血液内科と合同調査、臨床画像病理検討。SPAPは多くを骨髄異形成症候群(MDS)が占めていた。SPAPの長期予後評価をするため、24カ月以上観察可能であった15例について検討。平均年齢46才、男性が多い。中間生存期間は30カ月。（図8）

図8 SPAPは血液疾患が多くを占め、中でも骨髄異形成症候群が多数を占めた



平成25年2月23日杏林大学臨床講堂にてMDSによるSPAPについて血液内科と呼吸器内科放射線科医との第2回合同ワークショップを開催した。出席は27名であった。

MDS-SPAP conference 続発性肺胞蛋白症 (SPAP)：長期経過からの予後解析

プログラム

(目的) SPAPの基礎疾患として頻度の高い骨髄異形成症候群(MDS)の症例に焦点を当て、MDS-SPAPの臨床的特徴、治療戦略を論議する。今回は長期経過例から合併症などの問題点を抽出し予後を解析。

総合司会

杏林大学石井晴之

コメンテーター

神戸市立医療センター富井啓介

聖マリアンナ医科大学栗原泰之

虎の門病院西田彩、内田直之

日時：2013年2月23日（土曜日）午後1時-

場所：杏林大学臨床講堂

挨拶

近畿中央胸部疾患センター井上義一

第一部：死亡例の検討（4例）

長期経過中のSPAP、MDSの病勢、合併症の有無、そして治療内容から予後に影響を及ぼした因子を抽出

第二部：移植治療の奏功例（2例）

移植前後でのSPAP、MDSの評価、そして移植適応を討論

第三部：現在生存例（4例）

SPAP、MDSの病勢、今後の治療方針をディスカッション

（結論）

症例数が少ないため明確な予後予測因子の解析は今後の課題となったが、研究班としての新たに発信できる臨床情報（MDS-SPAPの臨床像、予後、そして移植治療上の問題点）をまとめることが出来た。（写真2）

以下麻酔領域のワークショップサマリー

2011年に施行した全肺洗浄における麻酔に関するアンケートの結果（以下参照）を供覧した。

・術前評価法：通常全身麻酔で使用する評価項目に準じており、WLLで特に追加すべき検査項目は認められない

・麻酔薬剤：静脈麻酔が比較的多い

・麻酔中モニタリング：通常全身麻酔で日本麻酔科学会が推奨するモニタリングで行うことが多く、特に侵襲的な項目を追加しているわけではない

・洗浄中の低酸素血症時の対応：特にECMO導入については施設によるばらつきが大きかった

・術後合併症：嘔声、炎症反応が多く、生命に影響する重篤なものの報告は無かった

今後の麻酔標準ガイドライン作成に向けては、ある程度の仮説に基づいたスタディを実施する必要性が議論された。

研究によって明らかにすべき点は以下の点が考えられた。

・WLL施行不可能の判断基準は？

・術前の状態から、洗浄中の高度低酸素血症が予測できるか？

・洗浄による肺の生理学的変化や、その後の肺への悪影響は？

・特定の方法が他の方法と比較して優位性があるか？

また、全肺洗浄中の酸素化に影響する生理学的パラメータの変動の理解に習熟している麻酔科医師が、より最適な条件を出すべく、洗浄の条件（体位、洗浄水量など）積極的に関わるべきであるとの発言があった（愛知医大麻酔科木下先生）。

エビデンスに基づいたガイドラインの作成にはなお多くの情報収集と臨床研究を要することから、井上研究班長より、Expert opinionという形で社会にまず発信する必要があるとの指摘があった。

写真2 MDS-SPAP conference (平成23年2月23日)



(6) (共同研究；山口、一和多、井上、中田、他全員担当) 患者、家族支援のため、第4回PAP勉強会開催(東京)、PAP患者会を支援。患者も発表。

(7) (共同研究；中田、井上、他全員担当) PAPホームページ改訂し情報発信。

(8) (個別研究；井上、新井、中田、北市、審良) APAP (n=15)の血清、BALFの抗GM-CSF自己抗体濃度と重症度を比較。血清の抗GM-CSF抗体は病勢と相関しなかったが、BALでは相関した。また経過を通して血清GM-CSFの濃度低下症例では予後良好例が多い。

(9) (個別研究；山口) APAP (n=11)の長期経過と血清抗GM-CSF自己抗体濃度を検討。病態が改善症例でGM-CSF抗体の産生が低下傾向。

(10) (個別研究；新井、井上、北市、審良) APAP (n=20)のGM-CSF吸入療法例の検討。GM-CSF吸入療法の有効性の予測に血清CYFRAが有用と考えられた。

(11) (個別研究；森本、中田) 成人発症CPAPの解析でGM-CSFR遺伝子異常判明。GM-CSFレセプター β 鎖欠損による肺胞蛋白症症例では、末梢血単球の表面マーカーは健常者と差異なし。肺胞マクロファージはM2マクロファージが多く線維

化と関連か？

(12) (個別研究；高田、田澤、中田) 29年間長期観察し線維化のあるAPAP症例の報告あり。

(13) (共同研究；山口、井上、中田、他全員担当) APAP遺伝子解析(GWAS)プロトコール作成。IRB準備開始。

(14) (個別研究；海老名、大河内) ①東日本大震災による瓦礫粉塵曝露後に発症したSPAP1例、②Antisynthetase syndromeに合併したSPAP症例2例について、臨床情報の解析に加えて、GM-CSFシグナルSTAT5リン酸化を検討。血液疾患とは異なる機序が示唆。

(15) (個別研究；瀬戸口、長)HILD、CPAPの登録と調査の開始。

(16) (個別研究；中田)APAP患者も健常者も低親和性のIgM型自己抗体を産生するB細胞が末梢血に同頻度にあるが、高親和性IgG型自己抗体を産生するB細胞は患者にのみ増加。今後、次世代シーケンサーを用いた抗体可変部の検討予定。

(17) (個別研究；中田、一和多) 自己免疫性肺胞蛋白症のGM-CSF自己抗体はどこからきたか明らかにするため、全肺洗浄患者の洗浄液中抗GM-CSF自己抗体濃度を、連続的に測定し数学モデルによる解析を行い理論式を作成した。全肺洗浄中の排液中の自己抗体濃度の推移から、IgG型のGM-CSF自己抗体は、血中から肺胞へと移行することが予想された。(中田、田澤、一和多)

(18) (個別研究；中田、田澤) 8年前に発症し、徐々に呼吸不全が進行し、現在は在宅酸素療法が導入されている50歳の肺胞蛋白症患者で、下肺野に線維化と嚢胞形成が見られた。GM-CSF自己抗体陰性であること、BAL中、血清中のGM-CSFが異常高値であることから、GM-CSF受容体異常を疑い、遺伝子解析を行った。患者末梢血PBMCは、GM-CSF及びIL-3の刺激下でSTAT5のリン酸化が見られず、CD116 (GM-CSF α 鎖)、CD123 (IL-3 α 鎖)の発現がなかった。しかしながら、

GM-CSF受容体 β 鎖のcDNA、genomic DNAは正常に発現していた。そのため、GM-CSF受容体 α 鎖、IL-3受容体 α 鎖を中心に解析を進めたところ、同領域を含むX染色体偽常染色体領域に600kbの広範なhomozygousな遺伝子の欠損があることがわかった。

(19) (個別研究；田澤、中田、井上) 新しい国産組み替えGM-CSF製剤としてCHO細胞由来のGM-CSFを企業と共同開発中である。その性状を大腸菌由来及び酵母由来製剤と比較した。CHO細胞由来GM-CSFは分子量1万5千から、2万5千にわたり、多様な糖鎖修飾を受けた蛋白である。患者GM-CSF自己抗体との結合量、avidityは、CHO製剤が他の2者に比べて若干劣るが、MTT assayを指標としたTF-1細胞に対する生残率の測定ではCHO製剤が低濃度において他の二者に比べて高かった。CHO製剤の存在下では、TF-1細胞は細胞死が抑制されていることが示唆された。(研究代表田澤)。本研究班としてバックアップ。

(20) (個別研究；内田) GM-CSFシグナルの免疫調節を明らかにするため、健常者ボランティアから、ヘパリンまたはEDTAによって抗凝固された全血を用いた。また、マウスを用いた研究では、C57 BL/6マウスを用いた。採血した血液200 μ l中に、GM-CSFや他の炎症性、抗炎症性サイトカインを様々な濃度加え、37 $^{\circ}$ C30分培養し、その後ヒト血液ではFITC-CD11b抗体およびPE-CD16抗体染色を混和して、氷上15分培養した。BD FACS lysing solution[®]を用いて赤血球の溶血と白血球の固定を行い、BD Accuri C6フローサイトメーターを用いて、好中球画分のCD11b発現量を測定した。マウス全血は100 μ Lを用い、GM-CSFで刺激後、FICT-CD11b抗体、および好中球マーカーであるPE-Ly6G抗体によって染色し、好中球画分上のCD11b量を定量した。回盲部結紮穿孔によるマウス敗血症モデルを作成し、死亡率が高い群と低い群でのCD11bSIの値を比較検討した。その結果、好中球表面上のCD11b発現量

のGM-CSF刺激による上昇率を測定するCD11b stimulation indexは、肺胞蛋白症の診断だけでなく、それぞれの個体のGM-CSFに対する反応性を反映し、採血後1時間以内の測定では、再現性の高い結果が得られる。(内田)

(21) (個別研究；木田、井上) 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) 患者の血清中自己抗体を網羅的に{蛋白アレイ法 ProtoArray[®] Human Protein Microarray v5.0 (Invitrogen)}解析した。抗GM-CSF抗体を含む、57個のAPAP特異的自己抗体を検出した。57個の自己抗原を対象とした生物学的経路解析より自然免疫や筋収縮に関与する蛋白に対する自己抗体産生が有意に亢進していることが示唆された。

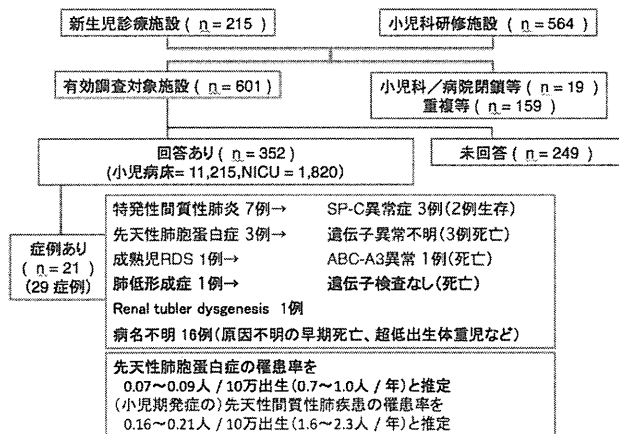
【HILDの研究成果】

HILDは複数の疾患が含まれるが、鑑別困難である場合が多く仮題が多い。フィジビリティ確認のため調査を行う。小児例は日本未熟児新生児学会と連携。

(1) (共同研究；長、他全員担当) HILD診療システム構築のため、日本未熟児新生児学会新生児稀有疾患 (病態) 前方視的サーベイランス事業への登録、電子メール等による先天性間質性肺疾患診断支援の周知を行い、症例発生施設に対して診断に関する情報提供を行った。2010年4月から2012年10月までの2年7か月間に、18施設から22例の診断支援に関する紹介・相談があった。心疾患と判断された1例を除いた21例に研究への参加を依頼し全例で家族の同意が得られた。19例で人工換気療法が必要であり、死亡が6例であった。遺伝子検査によりSP-C異常症による間質性肺疾患2例を診断し、うち1例は死亡した。また、SP-C異常症の疑いの間質性肺炎1例、ABCA3異常症の疑いの呼吸不全の死亡例1例を認めた。SP-B蛋白は検査した7例全例で検出され、SP-B欠損症症例はなかった。肺胞マクロファージ機能異常による肺胞蛋白症の可能性を疑った

2例でSTAT-5のリン酸化測定を行ったが、両例ともに正常であった。Alveolar Capillary Displasia / Malalignment of Pulmonary Vein (ACD/MPV)の1例が生検により診断された。(共同研究;瀬戸口、長) HILDの定義について、再考が必要か。それを基に本邦に於ける発症率、罹患率の正確な数値を出す事が必要であろう。診断について、今後5年をめどに迅速にできる体制の構築のために新たな検査法の開発や、マーカー等の探索を行う。治療法の妥当性をHILDではない間質性肺疾患と比較する必要があると考える。(図9)

図9 HILD全国調査とCPAPの罹患率



(2)定義と名称について:生後すぐに発症或いは、家族性に集積する間質性肺疾患をさす意味で Hereditary interstitial lung disease (HILD) 遺伝性間質性肺疾患を用い、先天性間質性肺疾患は、生後すぐに或いは、胎生期に発症していることを意味し、家族集積性或いは、責任遺伝子が明らかになっている状況下で発症が数年から十数年を経て発症する場合もあるため誤解を招く可能性がある。このような意味から定義については、再考が必要である。それを基に本邦に於ける発症率、罹患率の正確な数値を出したい。診断について:責任遺伝子として明らかに

なっているSP-B, SP-C, ABC-A3等については、現在研究の一つとして特定の2つの大学の研究室で行われており、今後検査を迅速にできる体制の構築のために新たな検査法の開発や、マーカー等の探索も行う。これらの点については、今後5年をめどに確立していきたい。治療法と予防法について:先の疫学データを基にこれまで行われてきた治療法の妥当性をHILDではない間質性肺疾患と比較して検討する必要があると考える。また、責任遺伝子が明らかなものについては新規治療法の可能性もある。これは、10年くらいをめどにした計画となると考える。

(3)(個別研究;瀬戸口)血清SP-Dの値がSP-C遺伝性間質性肺炎のスクリーニングバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。

(4)(個別研究;北市、新井、審良、井上) Hermansky-Pudlak syndrome (HPS)は oculocutaneous albinismと血小板のstorage pool diseaseに起因する出血傾向などを来す遺伝性疾患である。一方、特発性肺線維症(IPF)は孤発的に起こる原因不明の肺疾患であり、遺伝性疾患ではない。HPS, IPFとも肺の線維化病変はUIPパターン(ATS/ERS, 2002)。HPS2例、IPF4例について外科的肺生検と剖検の肺病理所見について検討した。2つの病態では蜂巢肺形成所見と剖検肺での両側肺底部に優勢な蜂巢肺形成の所見で有意な違う傾向を認め(p=0.067)、両疾患での肺線維化病変の形成機序の違いが示唆された。

【HHT (オスラー病) の研究成果】

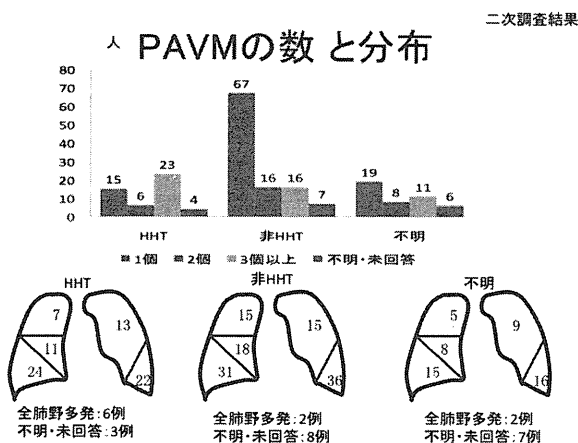
我々は2009年から奨励研究として研究を継続している。HHTの発生頻度や罹病率について遺伝疫学的に検討を行ってきた。本疾患による致死合併症の予防、治療のための診療ガイドラインを作成した。今後、日本においてHHTに関する診療ネットワークの構築をめざす。さらに、患者のQOLとADL向上を計る。2013年度は、HHT

に合併する肺動静脈奇形(PAVM)の診療実態を明らかにするため検討した。PAVM症例のうち約25%がHHTに合併していた。HHT合併PAVMでは性差はみられないが、HHT非合併PAVMでは女性が多い。HHT合併PAVMでは約80%で鼻出血が合併する。PAVMに起因するほとんどの奇異性膿瘍は脳に発症するが、脳以外にも生じる。HHT合併PAVMは多発例が多く、その分布はHHT、HHT非合併ともに下葉に多く分布する。PAVMの治療に関してはコイル塞栓術が行われているが、約20%では外科的切除が行われている。HHT合併PAVMは多発例が多く下葉に多発する傾向にある。PAVM治療の第一選択は血管塞栓術であり、塞栓術により、息切れ、PaO₂、A-aD_O₂、シャント率の改善がみられた。塞栓術後の長期予後は良好であるが、1例でコイル塞栓後の血管の再開通を認められた。

(図10)

- (1) (共同研究；塩谷、森崎、小宮山、井上、藤本) 平成23年、ガイドラインを発行。平成24年度疾患概要(日本語、英語)作成。
- (2) (共同研究；塩谷、森崎、小宮山、井上) 平成24年12月1日、HHT患者、家族を対象に、第1回オスラー病患者会、オスラー病勉強会HHT勉強会を開催した。詳細は後述。
- (3) (個別研究；巽、笠原) オスラー病に合併した、肺動静脈瘻症例に対して、コイル塞栓術が有効であった。

図10 HHT、非HHTにおけるPAVMの数と肺内分布



【研究目的の達成度】

呼吸器系臨床調査研究班と連携予定。調査研究、新たな診断治療法の開発、研究基盤整備、特定疾患の提言、難病の克服を目指す。先天性間質性肺疾患(HILD)に関してフィジビリティスタディを開始する。

- (1) ガイドラインの関連学会承認と検証(H24) 達成度60%
- (2) 新たなPAP非侵襲的診断法の実用化(H24、25) 達成度60%
- (3) PAP難治化要因として環境(粉塵吸入喫煙等)遺伝要因(GWAS等準備)等の調査と対策(H24、25)。達成度60%
- (4) 自己免疫性PAPに対するGM-CSF吸入療法の実用化(H24、25) 達成度30%
- (5) 全肺洗浄法の標準化と検証(H24) 達成度60%
- (6) 続発性PAP疫学調査と症例検討、標準的診断治療法の確立(H24、25) 達成度40%
- (7) 先天性PAPとHILD疫学調査(H24、25) 達成度50%
- (8) 探索的基礎研究(PAP、HHT、HILD)(H24、25) 達成度60%
- (9) 患者、家族、患者会の支援とQOL向上、情報発信、診療支援ネットワーク整備(PAP、HHT、HILD)(H24) 達成度100%
- (10) 疾患登録、生体材料保存システムの確立(H24、25) 達成度40%
- (11) HHT実態調査、遺伝子研究。達成度50%

【臨床現場等への研究成果の活用】

PAPとHHTに関するガイドラインは既に作成した。臨床現場で診断、治療に利用されている。難病対策事業にも直接反映されている。

- (1) PAPガイドライン：「肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針」、平成24年3月28日(Ver. 6.2)