

監修 井上義一、中田光。平成22-23年度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（H22-難治-一般-146）大阪、2012年3月28日発行。全国に配送した。毎年、定期的にアップデートを行っている。

(2) HHTガイドライン：「遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）の診療マニュアル」厚生労働省難治性疾患克服研究事業 遺伝性出血性末梢血管拡張症・診療ガイドライン作成委員会編集；委員長塩谷隆信。中外医学社、東京、2011年3月30日。中外医学社から出版し広く臨床の場で活用されている。

【臨床現場や行政施策に間接的に活用された、またはされる可能性がある研究成果、商業利用された、またはされる可能性がある研究結果】

現在数社の製薬企業が抗GM-CSF抗体を新規薬剤として開発中であるが、我々の肺胞蛋白症に関する研究は、新薬の副作用対策として注目されている。商業利用される可能性がある。

【他の研究分野等に波及した、または波及する可能性のある研究成果】

抗体医療に波及する可能性がある。また、間質性肺炎、肺線維症に関する病態解明につながる研究である。

【患者、家族、患者会や一般市民への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表、マスコミでの発表など）】

(1) 第4回肺胞蛋白症勉強会

PAP患者会と研究班の共同開催。研究班メンバーによる講演と質疑応答。

日時：平成24年10月20日

場所：東京都中央区八重洲 1-4-21、TKP東京駅ビジネスセンター1号館

参加：患者・患者家族・医師・医療関係者・ボランティア等48名（写真3）

写真3 第4回肺胞蛋白症勉強会（平成24年10月20日、東京）



プログラム

13:00～14:00

(1) 挨拶と厚労省研究班の活動概要

NHO 近畿中央胸部疾患センター 井上義一

(2) 成人肺胞蛋白症

NHO 近畿中央胸部疾患センター 新井徹

(3) 小児肺胞蛋白症

北海道大学病院周産母子センター 長和俊

14:00～14:50

(4) 治療法－全肺洗浄

東京医科大学八王子医療センター 一和多俊男

(5) 治療法－GM-CSF 吸入療法

新潟大学生命科学医療センター 田澤立之

15:00～16:15

(6) 日本肺胞蛋白症患者会活動 日本肺胞蛋白症患者会代表 ○○○○

(7) 肺胞蛋白症患者として 日本肺胞蛋白症患者会副代表 ○○○○

(8) SORD とは NPO 希少難病患者支援事務局 代表理事 ○○○○

(2) 第1回オスラー病患者会、オスラー病勉強会

オスラー病患者会と研究班の共同開催。研究班メンバー等による講演と質疑応答。

日時：平成24年12月1日

場所：大阪府豊中市新千里東町1丁目4-2

千里ライフサイエンスセンター802号

参加：患者・患者家族・医師・医療関係者・ボランティア等 81名

プログラム

13：00 勉強会開催のご案内

13：10 医師・関係者のご紹介

13：20 開会あいさつ（代表 ○○○○）

13：30 第1部 講演

「オスラー病の一般的な事柄（歴史・診断）」

秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻

理学療法学講座 塩谷隆信

「オスラー病と遺伝：遺伝とは？遺伝子とは？」

国立循環器病研究センター研究所

分子生物学部 森崎裕子

「オスラー病の診断」

大阪市立総合医療センター

脳神経センター 小宮山雅樹

15：00 休憩

15：30 第2部 報告とディスカッション

「厚労省の取り組み」

NHO近畿中央胸部疾患センター 井上義一

「米国HHT患者会及び地域部会について」

大阪大学医学部附属病院脳神経外科

西田武生

「PAP患者会とその活動について」

日本肺胞蛋白症患者会 代表 ○○○○

「当事者と医師・関係者との意見交流」

「患者会の設立と将来構想」

17：00 閉会あいさつ 小宮山 雅樹

【出願・取得した特許等知的財産権】

特記事項無し。

【その他、研究成果の周知のために実施した活動（開設したホームページのアドレスや内容等）】

(1) 肺胞蛋白症一般利用者向け情報サイト（日本語版） 図11

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

(2) 肺胞蛋白症専門情報（医療従事者向け）（日本語版） 図12

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

(3) 肺胞蛋白症専門情報（医療従事者向け）（英語版） 図13

Information on Pulmonary Alveolar

Proteinosis for Medical Staff

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

(4) 「先天性間質性肺疾患」の診療支援についてのお知らせ 図14

<http://jspn.gr.jp/info/survryinfo.html>

図11 肺胞蛋白症一般利用者向け情報サイト

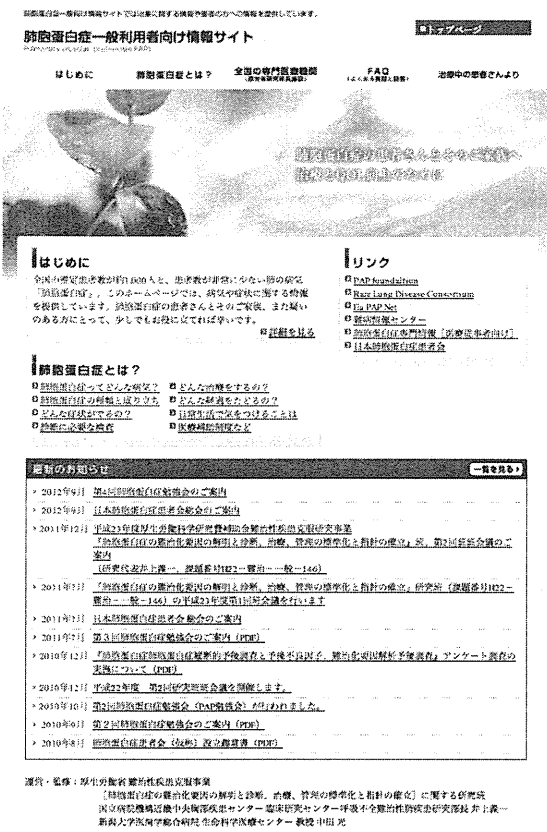


図13 肺胞蛋白症専門情報（医療従事者向け）
（英語版）ヨーロッパPAP研究グループと相互リンク

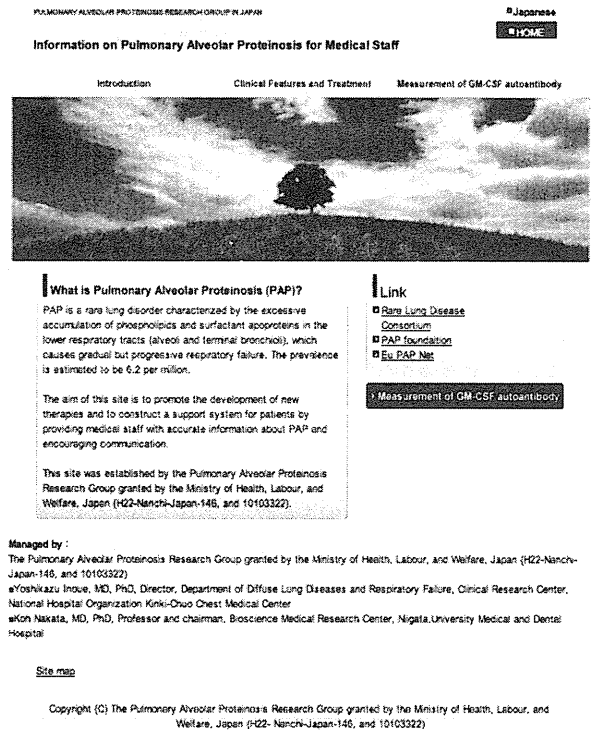


図12 肺胞蛋白症専門情報（医療従事者向け）

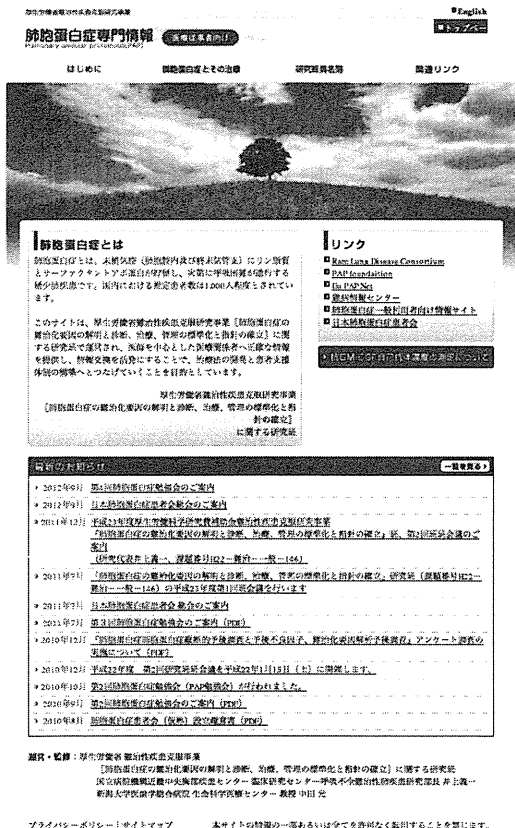
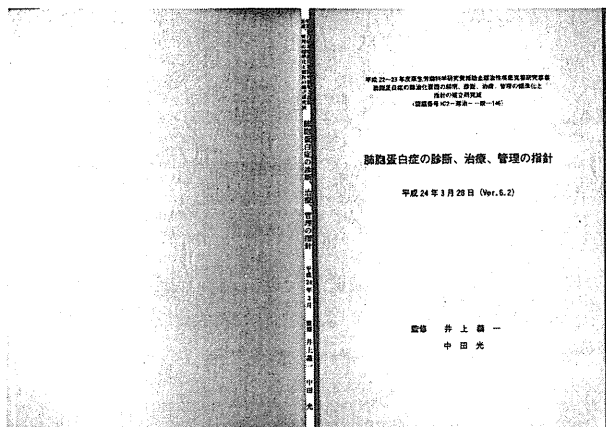


図14 「先天性間質性肺疾患」の診療支援についてのお知らせ

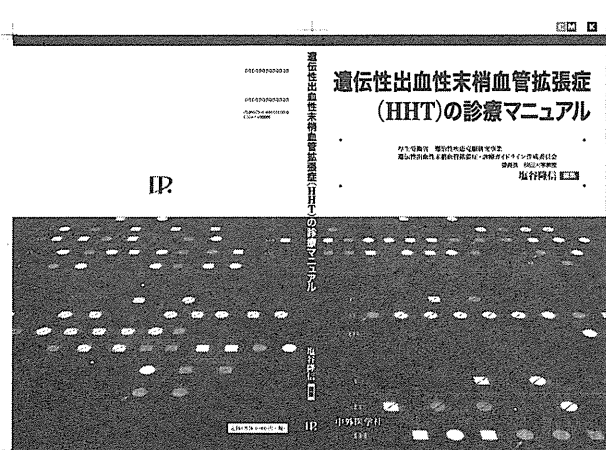


【ガイドライン、指診等】

(1) PAPガイドライン



(2) HHTガイドライン



【行政政策、国際協調等への研究成果の活用】

米国では難治性稀少疾患対策と研究は、NIHによるRare Disease Clinical Research Network (RDCRN)が基盤である。平成16年から5年間、RDCRNの予算によりRare Lung Disease Consortium (RLDC)が発足し、PAP、リンパ脈管筋腫症(LAM)、HILD、 α -1アンチトリプシン欠損症の稀少肺疾患に関する国際共同研究が開始さ

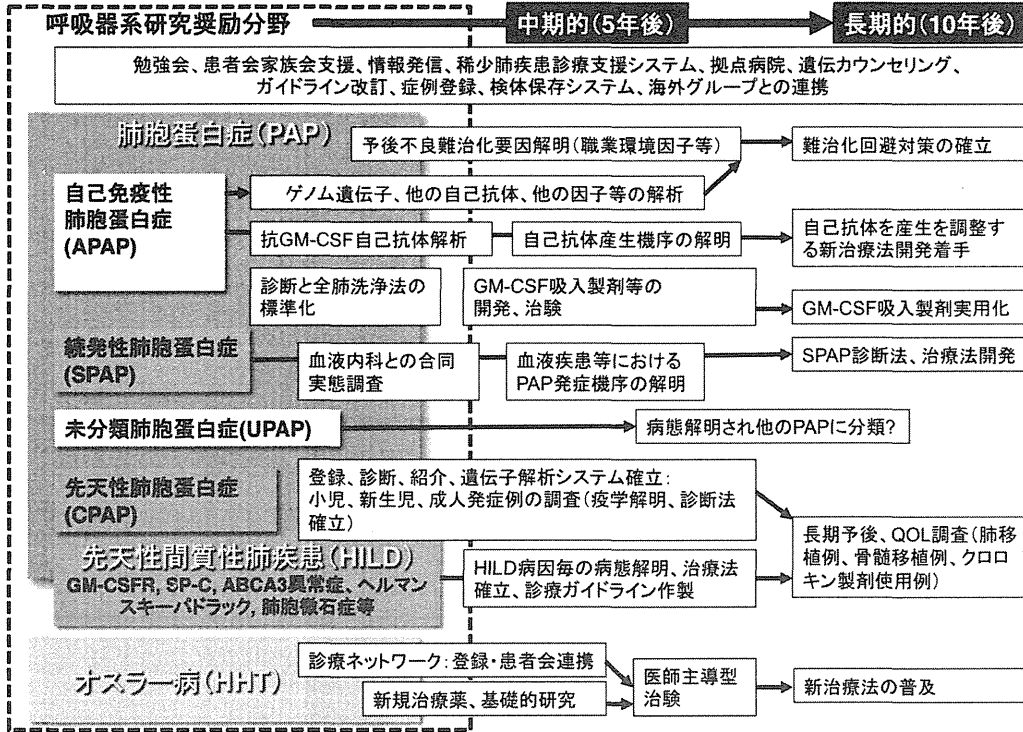
れた。本研究代表井上と分担研究者の中田は、RLDC設立当初から、PAP、LAMについて参画し分担研究を行ってきた。平成21年から厚労科研呼吸器系研究奨励分野でPAP、HHTの研究が開始された。我々はAPAPの有病率を明らかにし、新診断法、新治療法を発表してきた。早期発見対策、新治療で、予後QOLの改善が期待されるがいまだに難治例、予後不良例が問題である。続発性PAP、先天性PAPは不明な点も多く、血液内科、小児科との連携が必須である。病気の原因であるGM-CSF抗体が他疾患の治療への応用も期待され、成果は、抗体医療分野の研究者からも注目されている。我々は勉強会を開催してきたが、平成22年日本PAP患者会が発足、平成24年HHT患者会が発足した。SPAP、APAPは血液内科、麻酔科との連携が必要であり、HHTは、呼吸器を含む血管系の疾患で、脳神経、循環器との連携が必要である。HILD、CPAPは小児科、呼吸器科が関連する。稀少疾患の診療と研究の多くは、科を越えた対策が必要で有り、情報不足から対策が遅れ、医療資源利用も的確とは言えない。

我々は、国際的観点に立ちながら、関連各科が研究協力し、患者支援も重要な活動としている。本研究班は、厚労省研究費を用いて、患者、家族とともに難治性稀少肺疾患の克服を目指すものである。合理的な医療資源の使用、他分野への応用も期待される。国民に成果が還元されると考えられる。

【中期的（5年後）、長期的（10年後）研究のロードマップ】

今後の中期的（5年後）、長期的（10年後）のロードマップを図4に示す。

図4 各疾患研究の中期、長期のロードマップ



分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

肺胞蛋白症の病因と病態に関する研究

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
センター長・教授

研究要旨

平成 24 年度は、自己免疫性肺胞蛋白症の GM-CSF 自己抗体の過剰産生の機序の解明を目的として、患者と健常者の末梢血自己抗体産生 B 細胞の自己抗体 H 鎖可変部を次世代シーケンスにより解析した。また、自己抗体の由来を明らかにするため、全肺洗浄時の排液中の自己抗体濃度を毎回測定し、洗浄時間との関係を調べたところ、数学モデルによく当てはまることがわかり、肺胞の自己抗体は循環血由来であることが示唆された。GM-CSF 吸入療法のための CHO 由来 GM-CSF の性能を評価した。また、GM-CSF 自己抗体陰性の遺伝性肺胞蛋白症の遺伝子解析を実施し、発症機序を推測した。

A. 研究目的

- ① 自己免疫性肺胞蛋白症及び健常者の末梢血 B 細胞中にある膜型 GM-CSF 自己抗体陽性細胞の抗体 H 鎖配列から、患者の自己抗体産生亢進の機序を解明する。
- ② 血清と全肺洗浄液中の自己抗体濃度を測定することにより、循環血より肺胞へ移行する自己抗体量を推定する。
- ③ 将来の GM-CSF 吸入療法のため、CHO 細胞由来の GM-CSF の性能を調べる。
- ④ GM-CSF 自己抗体陰性の遺伝性肺胞蛋白症の原因遺伝子を特定する。

B. 研究方法

- ① 末梢血単核球とビオチン化 GM-CSF を反応させ、膜型 GM-CSF 自己抗体陽性 B 細胞をソートし、RNA 抽出、cDNA 作製し、抗体 H 鎖可変部 450bp を増幅後、次世代シーケンスにかけた。

- ② 全肺洗浄液中の自己抗体濃度を表す数学モデルを作成し、シミュレーションし、実際の肺胞洗浄液中の自己抗体濃度、時間、注入液量、排液量のデータを入力し、検証する。
- ③ CHO 細胞由来の GM-CSF の GM-CSF 依存株 TF-1 の生存・増殖に及ぼす影響を調べた。
- ④ GM-CSF あるいは IL-3 の刺激で STAT5 のリン酸化を測定。GM-CSF 受容体 α 鎖、IL-3 受容体 α 鎖の発現測定、ゲノムワイドの SNP アレイを実施した。

（倫理面への配慮）

- ① 新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得て、被験者の同意を得て実施した。
- ② 新潟大学医学部倫理委員会、獨協医科大学越谷病院倫理委員会の承認を得て、被験者の同意を得て実施した。
- ③ 特になし
- ④ 新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得て、被験者の同意を得て実施した。

C. 研究結果

① 患者と健常者の末梢血自己抗体産生 B 細胞の自己抗体 H 鎖可変部を次世代シーケンスにより解析した。その結果、以下のことが判明した。

- ・患者の自己抗体産生量が健常者を遙かに凌駕する。
- ・しかし、抗体産生 B 細胞は、健常者にもある。
- ・IgG 型抗体産生クローンと IgM 型クローンの比は 1 : 6 程度
- ・患者自己抗体は H 鎖可変部 J 領域の allele が健常者とはことなる。

② 自己抗体の由来を明らかにするため、全肺洗浄時の排液中の自己抗体濃度を毎回測定し、洗浄時間との関係を調べたところ、数学モデルによく当てはまることがわかり、肺胞の自己抗体は循環血由来であることが示唆された。

③ GM-CSF 吸入療法のための CHO 由来 GM-CSF の性能を評価した。大腸菌由来 GM-CSF、酵母由来 GM-CSF に比べて、低濃度で TF-1 細胞のアポトーシスを抑制し、その結果低濃度の増殖能が他の 2 者を上回っていた。

④ 42 歳発症の GM-CSF 自己抗体陰性の遺伝性肺胞蛋白症の女性の遺伝子解析を実施した。その結果、X 染色体偽常染色体領域の GM-CSF 受容体 α 鎖、IL3 受容体 α 鎖を含む 630Kbp の homozygous な欠損があることが判明した。

D. 考察

① GM-CSF 自己抗体産生については、クラススイッチまでは、健常者でも患者と同等に起こっているが、その先の抗体産生のレベルで、差がついていると思われる。

② 全肺洗浄の数学モデルについては、さらに 5 例についてシュミレーションし、血中から肺胞への移行係数を推測したい。

③ CHO 由来 GM-CSF の糖鎖解析を行い、糖鎖の部分消化による TF-1 増殖活性の変化を解析する。

④ 両親（従兄弟婚）と同胞の遺伝子解析を実施する。

E. 結論

GM-CSF 自己抗体産生の機序、肺における同抗体の由来、CHO 細胞由来の GM-CSF 性能調査、遺伝性肺胞蛋白症の原因遺伝子の特定を行った。

C. 健康危険情報

特記すべきことはありません。

D. 研究発表

1. 論文

1. Nei T, Urano S, Motoi N, Takizawa J, Kaneko C, Kanazawa H, Tazawa R, Nakagaki K, Akagawa KS, Akasaka K, Ichiwata T, Azuma A, Nakata K. IgM-type GM-CSF Autoantibody is Etiologically a Bystander but Associated with IgG-type Autoantibody Production in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am. J. Physiol.* 2012; 1;302(9)
2. Ohashi K, Sato A, Takada T, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir.J.* 2012; 39(3):777-780
3. Saraya T, Nakata K, Nakagaki K, Motoi N, Iihara K, Fujioka Y, Oka T, Kurai D, Wada H, Ishii H, Taguchi H, Kamiya S, Goto H. Identification of a mechanism for lung inflammation caused by *Mycoplasma pneumoniae* using a novel mouse model. *Results in Immunology* 1,

- 4 . Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Ishii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med.*; 106(2):284-93, 2012
- 5 . McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 364:1596-1606, 2011
- 6 . Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *European Respir. J.* 37:465-468, 2011
- 7 . Miyabayashi T, Kagamu H, Koshio J, Ichikawa K, Baba J, Watanabe S, Tanaka H, Tanaka J, Yoshizawa H, Nakata K, Narita I. Vaccination with CD133+ melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor. *Cancer Immunol Immunother.* 60(11): 1597-1608, 2011
- 8 . Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Nakata K, Hebisawa A. Indium-Tin Oxide Does Not Induce GM-CSF Autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med.* 184:741, 2011
- 9 . Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J. Med. Genetics*, 2010
- 10 . Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Trapnell BC, Nakata K (corresponding author). High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: Pathogenesis and Mechanisms. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 21:263-273, 2010
- 11 . Sakagami T, Beck D, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Nakata K, Keller G, Wood RE, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Luisetti M, Davies S, Krischer JP, Brody A, Ryckman F, Trapnell BC. Patient-derived GM-CSF Autoantibodies Reproduce Pulmonary Alveolar Proteinosis in Non-human Primates. *Am*

J Respir Crit Care Med. 182(1):49-61,
2010

12. Costabel U, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am J Respir Crit Care Med.* 181(5):427-8, 2010
13. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor as Therapy of Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 181(12):1345-54, 2010
14. Urano S, Kaneko C, Nei T, Motoi N, Tazawa R, Watanabe M, Tomita M, Adachi T, Kanazawa H, Nakata K. A cell free assay to estimate the neutralizing capacity of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies. *J Immunol. Methods,* 360(1-2):141-8,2010

著書

1. 垣下榮三, (34人略)中田 光, (72人略) 吉矢和久. T. 肺胞タンパク症, 疾病と治療 I, 南江堂, 2010, 96
2. Trapnell BC, Nakata K., Kavuru M, Pulmonary Alveolar Proteinosis,

Murray& Nadel' s Textbook of
Respiratory Medicine, 2010, 63, 1516-36

3. 安保徹, (18人略) 中田光, (5人略) 渡辺雅人. 病態のしくみがわかる免疫学. 8. 肺疾患 P.176-18. 株式会社 医学書院. 2010年10月
 4. 藤田次郎, 久保恵嗣, (69人略) 中田光, (3人略) 岸本卓巳. 間質性肺疾患 診療マニュアル. IV 間質性肺疾患の病態と治療マニュアル E. 肉芽腫形成性疾患・その他の間質性肺疾 6, 肺胞蛋白症(PAP) P.309-311. 株式会社 南江堂. 2010年10月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）に関する研究

研究分担者 塩谷隆信 秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻理学療法学講座 教授

研究要旨

本研究は、遺伝性出血性末梢血管拡張症（hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT、オスラー病）の発生頻度や罹病率について遺伝疫学的に検討を行ない、本疾患による致命的合併症の予防、治療のための診療ガイドライン作成、日本においてオスラー病に関する診療ネットワークの構築をめざすものである。さらに、オスラー病の全国診療ネットワークの構築と運用により、これらの患者の QOL と ADL 向上を計るものである。

本研究は、日本におけるオスラー病に合併する肺動静脈奇形(pulmonary arteriovenous malformation: PAVM)に関する診療実態を明らかにすることを目的とする。次に、オスラー病合併 PAVM の治療成績をまとめ、オスラー病合併 PAVM の治療に関して、その現状を明らかにすることを目的とする。

本研究の結果、日本においては、以下のことが明らかとなった。

PAVM 症例のうち約 25%が HHT に合併している。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-aDO₂、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。

A. 研究目的

遺伝性出血性末梢血管拡張症（hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT、オスラー病）は、多臓器疾患であるために臨床症状が極めて多岐にわたり、患者は内科のみならず、外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、歯科など極めて多くの科を初診する。さらに、合併する脳動静脈奇形あるいは、肺動静脈奇形の破裂により時に致

死的となることも稀ではない。本研究は、日本におけるオスラー病の発生頻度や罹病率について遺伝疫学的に検討を行ない、本疾患による致命的合併症の予防、治療のための診療ガイドライン作成、日本においてオスラー病に関する診療ネットワークの構築をめざすものである。さらに、オスラー病に関する全国診療ネットワークの構築と運用により、これらの患者の QOL

と ADL 向上を計るものである。

本研究の目的は、日本におけるオスラー病に合併する肺動静脈奇形 (pulmonary arterivenous malformation: PAVM) に関する全国アンケート調査を行ない、オスラー病における肺動静脈奇形の診療実態を明らかにすることを目的とする。次に、著者らの施設におけるオスラー病合併 PAVM の治療成績をまとめ、オスラー病合併 PAVM の治療に関して、その現状を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

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 (2010 年全国アンケート調査結果)

1. 全国アンケート調査

全国アンケート調査は、日本呼吸器学会の許可を得て、日本呼吸器学会の指導医および専門医 4,409 名に対して、平成 21 年 7 月から平成 22 年 7 月の 1 年間に経験した肺動静脈奇形 (PAVM: pulmonary arteriovenous malformation) および遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT: hereditary hemorrhagic telangiectasia) に合併する PAVM に関して、まず、第一次調査を行った。次に、第一次調査で返信があった指導医および専門医 338 名に関して、HHT および PAVM の詳細に関して第二次調査を行った。なお、調査にあたっては個人情報特定されないように倫理面で特に配慮を行った。

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

2001 年から 2011 年までの秋田大学医学部呼吸器内科におけるオスラー病合併 PAVM に対する治療を行った 9 症例に関して臨床的検討を行った。

C. 研究結果

1. 第一次調査結果

2062 名から回答 (回答率 46.8%) を得た。症例あり 338 名、なし 1724 名。症例数 522 例、HHT 合併 85 例 (合併率 16.3%)、PAVM 単発 315 例 (60.3%)、多発 162 例 (31.0%)、家族性 PAVM 43 例。治療は経皮カテーテル塞栓術 (コイル 179 例 (34.3%)、バルーン 3 例、その他 4 例)、外科手術 74 例 (14.2%)、経過観察 203 例 (38.9%) であった。

2. 第二次調査結果

第一次調査において回答があった 338 名に対して第二次アンケート調査を行なった結果、184 名 (回答率 54.4%) から回答を得た。

その結果、日本においては、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 では女性が多かった。HHT 合併 PAVM では約 80% で鼻出血が合併していた。PAVM に起因するほとんどの奇異性膿瘍は脳に発症するが、脳以外にも生じていた。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していた。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た。

3. オスラー病合併 PAVM の治療結果に関する臨床検討

2001 年から 2011 年までの秋田大学医学部呼吸器内科におけるオスラー病合併 PAVM に対する塞栓術治療を行った 9 症例に関して臨床的な検討を行なった。その結果、末梢血管拡張症などの合併部位は、鼻出血、舌、口唇などに多く、ほとんどの症例で複数部位の異常を認めた。合併症は小球性低色素性貧血、膿瘍が多かった。PAVM は 9 例中 8 例が多発例であり、平均 3.5 箇所あった。下葉に多発する傾向にあったが、治療の適否による PAVM の分布に違いはなかった。PAVM は 10 治療中 6 治療で残存するも、全例で息切れや PaO₂、A-aDO₂ シヤント率が改

善し、良好な治療効果が得られた。残存した PAVM が増大しなければ、自覚症状や合併症は出現しなかった。塞栓をした血管の再開通は 1 例のみであった。PAVM において、当院で採用した適応基準により行ったコイル塞栓術は低酸素血症や息切れの改善において有効であると考えられた。呼吸困難感、息切れは 6 例で自覚していたが、その全例で改善または消失した。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た。

D. 考察と E. 結論

日本においては、PAVM 症例のうち約 25% が HHT に合併している。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-aDO₂、シャント率の改善がみられた。長期予後は、1 例でコイル塞栓後の血管の再開通を認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 塩谷隆信, 佐竹将宏, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐藤一洋, 佐野正明, 橋本学, 伊藤宏. 家族性肺動静脈奇形を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病). 日本内科

学会雑誌 99(10): 141-144, 2010.

2. Nakayama, M, Nawa, T, Chonan, T, Endo, K, Morioka, S, Bando, M, Wada, Y, Shioya, T, Sugiyama, Y, Fukai, S. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. *Internal Medicine* 51: 1677-681, 2012.

2. 学会発表

A. 国際学会

1. Shioya, T, Satake, M, Dateishi, M, Hashimoto, M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A. Diagnosis and genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia. 20th ERS Annual Congress, Barcelona, Spain, September 21, 2010. *Eur Respir J* 36(Suppl 54); 859S, 2010.
2. Shioya, T, Satake, M, Hashimoto, Morita, R M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia complicated with pulmonary arteriovenous malformation. 21th ERS Annual Congress, Amsterdam, Netherland, September 25, 201. *Eur Respir J* 38(Suppl 55); 55S, 2011.
3. Shioya, T, Satake, M, Sano, M, Sato, K, Ryo, M, Hashimoto, M, Tamaki, A, Koizumi, A. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in Akita, Japan. 16th Congress of APSR, Shanghai, China, November 5, 2011. *Respirology* 16(Suppl 2); ONL-1073,A177, 2011.

4. Shioya, T, Satake, M, Kawagoshi, A, Tamaki, A, Morita, R, Sato, K, Sano, M, Hashimoto, M, Koizumi, A. Diagnosis and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia associated pulmonary arteriovenous malformation in Japan. 22th ERS Annual Congress, Vienna, Austria, September 4, 2012. Eur Respir J 39(Suppl 56): 733S, 2012.

B. 国内学会

全国学会

1. 塩谷隆信, 佐野正明, 佐藤一洋, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 橋本学, 小泉昭夫, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病:HHT) の診断規準・治療方法に関する検討. 第 107 回日本内科学会総会・講演会, 平成 22 年 4 月 9 日 (金), 東京国際フォーラム, 東京. 日内会誌 99 (臨時増刊号):149, 2010
2. 塩谷隆信, 佐野正明, 佐藤一洋, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 橋本学, 小泉昭夫, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病:HHT) の診断規準・治療方法に関する検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 平成 22 年 4 月 24 日 (土), 国立京都国際会館, 京都. 日呼会誌, 48(増): p263, 2010.
3. 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏. 肺動静脈奇形に対して塞栓術を行った Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) の効果の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 平成 22 年 4 月 24 日 (土), 国立京都国際会館, 京都. 日呼会誌, 48(増): p263, 2010.
4. 小高英達, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 高橋陽一郎, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 塩谷隆信, 伊藤宏. 原発性気管支動脈蔓状血管腫の 2 症例. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 平成 22 年 4 月 24 日 (土), 国立京都国際会館, 京都. 日呼会誌, 48(増): p264, 2010.
5. 佐野正明, 塩谷隆信, 中野真理子, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 佐藤一洋, 小坂俊光, 渡邊博之, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) に合併する肺動静脈奇形 (PAVM) に関する臨床疫学的検討. 第 108 回日本内科学会総会・講演会, 平成 23 年 4 月 15 日 (金), 東京国際フォーラム, 東京. 日内会誌 100 (臨時増刊号):232, 2011
6. 中野真理子, 佐野正明, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐藤一洋, 伊藤宏, 塩谷隆信. 全国アンケート調査によるわが国の肺動静脈奇形 (PAVM) と遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) の実態調査について. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011 年 4 月 24 日, 東京国際フォーラム, 東京. 日呼会雑誌 49(増): p314, 2011.

地方会

1. 塩谷隆信, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 村田勝敬, 伊藤宏, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) の診断規準と治療方法に対する検討. 第 189 回日本内科学会東北地方会, 平成 21 年 9 月 12 日 (土), 福島学院大学駅前キャンパス, 福島市
2. 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 野掘潔, 飯野健二, 小坂俊光,

佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 当院で肺動静脈瘻を治療した Hereditary hemorrhagic telangiectasia(HHT)の9症例.第89回日本呼吸器学会東北地方会,平成21年9月12日(土),日本呼吸器学会東北地方会,福島市

3. 高橋秀行, 寺田舞, 竹下齊史, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 飯野健二, 野掘潔, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 急速に肺動静脈奇形(PAVM)の増大をきたした遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)の1例. 第89回日本呼吸器学会東北地方会,平成21年9月12日(土),日本呼吸器学会東北地方会,福島市

4. 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 野掘潔, 飯野健二, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 気管支蔓状血管腫の1症例. 第89回日本呼吸器学会東北地方会,平成21年9月12日(土),日本呼吸器学会東北地方会,福島市

5. 塩谷隆信, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 村田勝敬, 伊藤宏, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)の診断規準と治療方法に対する検討(第2報). 第191回日本内科学会東北地方会,平成22年6月19日(土),仙台国際センター,仙台市

6. 佐藤一洋, 中野真理子, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 塩谷隆信.Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)患者の動静脈奇形に

対する塞栓術の適応と治療効果の検討. 第192回日本内科学会東北地方会,平成22年9月4日(土),山形テルサ,山形市

7. 塩谷隆信, 佐竹將宏, 佐藤一洋, 中野真理子, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 渡邊博之, 伊藤宏, 村田勝敬, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)に合併する血管奇形(AVM)の診断と治療方法に対する検討. 第192回日本内科学会東北地方会,平成22年9月4日(土),山形テルサ,山形市

H.知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得(申請中を含む)

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 山口悦郎 愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

研究要旨

自己免疫性肺胞蛋白症患者の血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度は、治療介入を受けない自然経過と概ね並行した変化を示す。したがって経過をうかがう上で参考となる指標である。APAP の遺伝学的研究は、その希少性からこれまで皆無である。多数の試料収集には種々困難が予想されるが、本研究班を中心とした共同研究として、ゲノム関連解析 (GWAS) や全エクソンシーケンス解析に向けて、倫理審査などの準備を早急に進めるべく協議した。

A. 研究目的

研究 1：自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) で、血清抗 GM-CSF 抗体濃度は発症時の重症度とは相関しないことが示されている。しかしその濃度と臨床経過や治療との詳しい関連については検討が不十分である。今回自験例でその解析を行った。

研究 2：APAP は抗原が決定されており、その発症には GM-CSF に対する免疫応答遺伝子が関与している可能性がある。しかしその有病率は極めて低く、通常多数の試料を収集して実施する遺伝学的研究は立ち遅れている。今回班の共同研究として、ゲノム関連解析 (GWAS) の実施を目的とした研究計画案を策定し、班員に協議いただいた。

B. 研究方法

研究 1：当科に 2 年以上通院している自己免疫性肺胞蛋白症患者 11 名を対象として、様々な時点における血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度を測定し、経過や治療、種々の指標との関連について

検討した。血清の抗 GM-CSF IgG 抗体濃度は、中田らの方法にならない、ELISA 法により測定した。但し、測定プレートへの IgG の非特異的結合を補正するために、GM-CSF 非被覆プレートの吸光度を差し引いて濃度を計算した。

研究 2：最大多数の試料を収集するため、新たに同意を得て収集する試料以外に、既存試料の収集と利用の可否について検討した。またそれを可能とする倫理手続きについても検討した。

(倫理面への配慮)

研究 1 は既に本学の倫理委員会で既に承認されている。研究 2 は現在申請中であり、平成 25 年 1 月に承認される見通しである。

研究 1：受付番号 11-037

研究 2：受付番号 12-133

C. 研究結果

研究 1：APAP 患者の病態の安定化に伴い、血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度も安定し、漸減していく傾向が認められた。全肺洗浄、GM-CSF 吸入療法、血漿交換療法後には必ずしも抗体濃度

は低下しなかったが、抗 CD20 抗体である Rituximab を投与した1例において、投与中に抗体濃度は明らかに低下した。全肺洗浄や GM-CSF 吸入期間、その他評価に影響を与える期間を除いて、KL-6 と抗体濃度の関連を検討したところ、両者間に正の相関が認められ、KL-6 が全体的な APAP の病変の広がりを反映すると仮定すると、抗体濃度もそれと並行した変化を示した。

研究2：GWAS 参加施設は本研究班施設を中心とした14大学および医療機関と、実際に GWAS 解析を実施する理化学研究所ゲノム医科学研究センター呼吸器疾患研究チーム、その他今後参加を依頼する全国の医療機関とした。目標例数は300例以上、研究期間内最大数で、主に収集する試料は新たに同意を得て取得する末梢血とする。一方各施設で検査や全肺洗浄に際して採取された細胞等の試料についても新たに同意を得る努力をするとともに、ホームページ上に情報公開をする形で研究目的の利活用を図る。

今後愛知医科大学で倫理審査を受け、承認を受けた後、順次他施設で倫理申請を行い、試料収集を始める予定である。

実施する解析は GWAS および全エクソンシーケンス、その他班員から今後提案される候補遺伝子解析などを考えている。

D. 考察

研究1：病態が改善している症例においては、抗 GM-CSF 抗体の産生が低下傾向にあると考えられた。その意味で血清抗 GM-CSF 抗体濃度の推移は自己免疫性肺胞蛋白症の病勢と関連していると考えられる。

研究2：希少疾患における多数試料収集に関わる困難を、どう克服するかがもっとも大きな課題であると実感される。

E. 結論

研究1：APAP の経過の指標として、抗 GM-CSF IgG 抗体濃度の経時的測定は意義があると考えられた。

研究2：APAP の GWAS さらには全エクソンシーケンス実施に向けて、早急に共同研究体制を整え、世界初の発表を目指したい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shigemura M, Nasuhara Y, Konno S, Shimizu C, Matsuno K, Yamaguchi E, Nishimura M. Effects of molecular structural variants on serum Krebs von den Lungen-6 levels in sarcoidosis. J Transl Med 10: 111, 2012.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先天性間質性肺疾患（HILD）に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

小児（特に新生児）間質性肺疾患、成人発症を含む家族性間質性肺炎は、遺伝子変異を有することが多く遺伝性間質性肺疾患と呼称され、また、新生児期発症であると先天性間質性肺疾患と呼称され、その名称、定義も様々である。診断治療の点からも不都合であり、これまで集積した症例の検討を通して疾患の定義、効率的な診断法の確立、また本邦に於ける発症率の調査を行う基礎的検討を行ってきた。今後5年をかけて本疾患の本体、診断法、治療への道筋をつけていく計画である。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎は、特に有効な治療法も未だ開発されていない予後不良な呼吸器疾患である。特に特発性間質性肺炎は成人発症のものを指すことが多い。最近、欧米を中心として小児領域の間質性肺疾患において複数の責任遺伝子が明らかになり、その責任遺伝子の変異も同定されてきている。小児領域の間質性肺疾患の中には、成人発症間質性肺炎と類似するもの、また成人にはない表現型をとる間質性肺炎（肺胞蛋白症を伴うような間質性肺炎）や発達異常に伴う間質性肺炎なども存在し、成人発症の間質性肺炎のような分類や名称も明らかになっていない状況にある。成人発症の特発性間質性肺炎にあっても家族内に発症が集積する家族性間質性肺炎もあり、その中には、責任遺伝子の明らかになっているものもある。この様な状況から診断、治療、予防法の確立において特発性間質性肺炎と同一にして良いものか、或いは異なる領域を形成すべきであるのか調査研究する必要性があると考えられる。

B. 研究方法

定義を決め、その定義に基づき

1. 疾患名称と定義の確立。
2. 定義をもとにどのくらいの症例が本邦に存在するのか疫学調査を行う。
3. 診断法の確立：責任遺伝子の不明なものと同らかなものについてはどのような道筋で診断を行うべきか明らかにする。そして確立した診断法をもとにその妥当性の検証を行うべく疫学調査を行う。遺伝子検査については、集中的に行える体制作りを検討する。
4. 現在なされてきた治療法の妥当性の検証と新規治療法の開発への方向性を探る。
5. 予防法について：責任遺伝子が明らかなものについては、発症をできるだけ遅らせるための予防法を検討する。

C. 本年度の成果と考察

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。

D. 結論

本研究は、今後推進していくべき課題と考えられるので先に挙げた点を基に検討を進めていくべきと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. N Kuse¹, S Abe , Y Setoguchi, Familial interstitial pneumonia in an adolescent with surfactant protein C gene (Y104H) mutation. Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases (inpress)

2. K Moriya, Y Setoguchi Pediatric

Interstitial lung disease in an infant with novel compound heterozygous *ABCA3* gene mutations Eur J Ped (inpress)

2. 学会発表

1. Setoguchi Y, et al. Clinical Characteristics Of Interstitial Pneumonia With Mutation Of The Surfactant Protein C Gene. Am J Crit Care Med 185:A5176, 2012

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 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

研究要旨

本邦における肺胞蛋白症（pulmonary alveolar proteinosis：PAP）に対する全身麻酔下全肺洗浄（whole lung lavage：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方法指針が作成されて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。そのため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設置して、WLLを施行する方がより有効であると思われた。しかし、安全で効果的なWLLを施行するにはWLL方法指針が必要であり、今後、WLL拠点医療機関候補の医師による検討会を開催して作成する予定である。

A. 研究目的

全身麻酔下全肺洗浄（whole lung lavage：WLL）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-R¹⁾がmassive pulmonary lavage methodを報告した。1970年代にはWLL中の低酸素血症を防止するため、Rogersらはdegassingをせずに洗浄液を注入する方法²⁾とvolume controlled lavage method³⁾を報告し、またAltoseら⁴⁾はExtracorporeal membrane oxygenation（ECMO）を使用するWLLを報告した。しかし、今日においてもPAP症例が少ないため、標準的なWLL法が確立していないのが現状である。

我々はPAPに対するWLL方法の指針を作成する目的で、2011年1月に第一次アンケート調査を行ったが各施設でWLL方法が異なり、一定な傾向が認められなかった。そのため、本邦におけるPAPに対するWLL方法の指針を作成するためには、より詳細な情報が必要と判断し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、

- 1) WLLの現状とWLLが施行された患者背景
 - 2) WLL施行判断基準、禁忌、合併症、ECMO使用基準
 - 3) WLL普及と拠点医療機関の確立
 - 4) WLL方法の指針の作成
- を目的に施行した。