

201324073B

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～ 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 井 上 義 一

平成 26 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～25年度 総合研究報告書

研究代表者 井 上 義 一

平成26年5月

平成 24 年度～ 25 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～ 25 年度）	1
I. 総合研究報告書	井上 義一 3
II. 分担総合研究報告書	
1. 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	中田 光 29
2. 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 33
3. 自己抗体の臨床的意義および全肺洗浄法の改良に関する研究	山口 悦郎 42
4. 遺伝性間質性肺疾患/先天性間質性肺疾患（HILD）に関する研究	瀬戸口靖弘 44
5. 自己免疫性肺胞蛋白症(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis：aPAP)に 対する全身麻酔下全肺洗浄(whole lung lavage：WLL)方法指針の作成に 関する研究	一和多俊男 49
6. 抗 GM-CSF 抗体陰性肺胞蛋白症の臨床例と 2 つの動物モデルの解析	海老名雅仁 59
7. 遺伝性間質性肺疾患の診断に関する研究	長 和俊 61
8. オスラー病の遺伝子解析	森崎 裕子 64
9. 肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療に関する研究 —治療後の予後の解析と吸入治療薬開発の前臨床試験に関する検討—	田澤 立之 他 69
10. 我が国における続発性肺胞蛋白症の疫学調査に関する研究	石井 晴之 77
11. I. 全肺洗浄における麻酔法の確立に関する研究 II. GM-CSF シグナルの免疫調節に関する研究	内田 寛治 82
12. 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 88
13. Hermansky-Pudlak 症候群の肺病変に関する研究 —Hermansky-Pudlak 症候群と特発性肺線維症(IPF/UIP)の 肺病変の外科的肺生検と剖検検体での比較的検討—	北市 正則 92
14. 肺胞蛋白症の HRCT 所見に関する研究	審良 正則 98
15. 自己免疫性肺胞蛋白症のマネジメントの向上を目指して	新井 徹 100

Ⅲ. 研究報告書

1. 肺動静脈奇形に対する経カテーテル的コイル塞栓術に関する研究 …… 巽 浩一郎 他 106
2. 遺伝性出血性毛細血管拡張症の臨床に関する研究 …………… 小宮山雅樹 他 108
3. 生体肺移植を行った遺伝性肺胞蛋白症の臨床経過と剖検所見及び
末梢血単球、肺胞マクロファージのキャラクター …………… 森本浩之輔 他 112
4. 波長分散型電子線マイクロアナライザーを用いた自己免疫性肺胞蛋白症の元素分析
…………… 高田 俊範 他 117
5. IVR 診療に紹介される肺動静脈奇形患者におけるオスラー病保有と
奇異性脳塞栓症の頻度に関する研究 …………… 大須賀慶悟 119

Ⅳ. 平成 24年度～ 25 年度研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 122

『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24～25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	東北薬科大学病院	呼吸器センター長 (兼)難治性呼吸器疾患研究部長
	長 和俊	北海道大学病院	診療教授
	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
	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	准教授
	石井晴之	杏林大学医学部附属病院、呼吸器内科学	講師
	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
	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
	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	
研究協力者	萩原弘一	埼玉医科大学、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
	吾妻安良太	日本医科大学内科学講座、呼吸器・感染・腫瘍部門	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
	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
	南須原康行	北海道大学病院、医療安全管理部	准教授

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究協力者	小宮山雅樹	大阪市立総合医療センター、脳神経外科	部長、兼、脳血管内治療科部長
	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	東京医科大学病院、呼吸器内科	准教授
	大須賀慶吾	大阪大学大学院医学系研究科、放射線医学講座	講師
	大河内眞也	東北大学大学院医学系研究科、呼吸器病態分野	助教
	西田武生	地方独立行政法人 堺市立病院機構 市立堺病院、 脳神経外科	副院長

総合研究報告書

平成 24-25 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
総合研究報告書

『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
（課題番号 H24-難治等（難治）-一般-035）

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

PAP

難病予算が今後大きく変化している。PAP の研究体制を継続、強化するため、公的研究費だけに頼るのではない研究体制が求められる。今後より国際的リーダーシップをとり、PAP の克服を目指す。

HHT

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、塞栓術で、息切れ、PaO₂、A-aDO₂、シャント率の改善がみられた。

日本における PAVM の有病率は、38 対 10 万人（95%信頼区間：18-76 人）と推定され、PAVM は従来考えられていたよりも有病率が高く、特に女性に多いことが示唆された。HHT 合併 HAVM は、肝臓内末梢血管拡張像から肝動脈—肝静脈—門脈間の大シャント血管まで非常に多岐に渡り、オスラー病が進行すると、大きな門脈—肝静脈シャントが顕性化するようになると考えられた。

HILD

HILD は、特発性間質性肺炎とは、臨床的な表現型が異なり、また SP-C 遺伝子や ABC-A3 遺伝子などの変異が原因となっているものについては、発症機序、治療法の開発への研究が進められる可能性が出てきた。

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)、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(東北薬科大学病院、呼吸器センター長)、長和俊(北海道大学病院、周

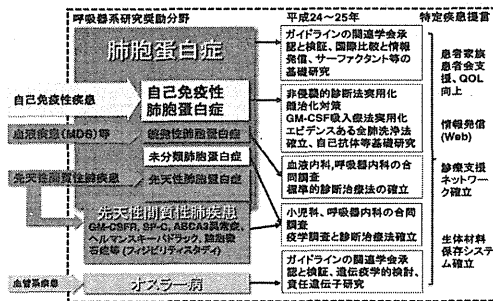
産母子センター、診療教授)、森崎裕子(国立循環器病研究センター分子生物学部・臨床遺伝、室長)、田澤立之(新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター、准教授)、石井晴之(杏林大学医学部附属病院呼吸器内科学講師)、内田寛治(東京大学医学部、麻酔科、助教)、木田博(大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学講座、助教)、北市正則(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床検査科長・臨床研究センター研究室

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)

A. 研究目的

本研究班は、肺胞蛋白症 (PAP)、遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病: HHT)、さらに遺伝性 (先天性) 間質性肺疾患 (HILD) を研究対象とする。病態解明、継続的な疫学調査、標準的診断治療法の開発、成果の実用化、ガイドライン検証等を目的とする。以下各疾患別。(図 1)

図 1 本研究の流れ



PAP

中田 (分担) が発見した、抗 GM-CSF 自己抗体を用い、我々が提唱した新しい PAP の診断と分類 (自己免疫性 PAP、続発性 PAP、先天性 PAP、未分類 PAP) を用いて、疫学調査、病態解明、新たな治療法の開発を行ってきた。平成 24-25 年の目的は以下の通り。

- (1) 指針の改訂、学会発表、承認、検証。
- (2) PAP 予後調査による難治化要因解明。
- (3) 新たな PAP 非侵襲的診断法の実用化。
- (4) 自己免疫性 PAP に対する GM-CSF 吸入療法の実用化。

- (5) 全肺洗浄法の標準化と検証、麻酔科合同ワークショップ開催。
- (6) 続発性 PAP の疫学調査、血液内科との合同ワークショップ開催。
- (7) 自己免疫性 PAP、網羅的遺伝子解析の基盤整備。
- (8) 他のバイオマーカー、自己抗体開発。
- (9) 患者 (会) 支援、情報発信。

HHT

- (1) HHT に合併する肺動静脈奇形(PAVM)の診療実態の全国調査。
- (2) 秋田大学医学部呼吸器内科での HHT の治療成績から HHT 合併 PAVM の治療の現状を明らかにする。
- (3) CT 検診を用い日本における PAVM の有病率に関して疫学調査を行なう。
- (4) HHT における肝動静脈奇形の臨床的特徴を血管造影像から明らかにすることである。
- (5) 患者 (会) 支援、情報発信 (患者との勉強会開催)

HILD

HILD の責任遺伝子について、欧米を中心に surfactant protein C(SP-C)遺伝子や ATP-binding cassette transporter A3(ABC-A3)遺伝子や GM-CSF 受容体遺伝子の変異が同定されつつあるが、予後不良であり有効な治療法はない。未知の責任遺伝子も明らかにされるであろう。これらは最近総称して遺伝性間質性肺炎 (HILD) としてまとめて議論される事が多くなった。HILD は、小児科、内科が関連し、先天性 PAP との重複もあり、疾患概念、診断基準等を早急に確立する必要がある (フィジビリティースタデーとして実施)。

- (1) 成人発症 HILD、小児発症 HILD の頻度、責任遺伝子の変異による病型、国際比較を行う。疾患定義、有病率、臨床的特徴、予後について明らかにする。
- (2) 診療支援体制確立。調査研究、新たな診断治療法の開発、研究基盤整備、特定疾患へ提言する。
- (3) 学会との連携。
- (6) 続発性 PAP の疫学調査、症例検討会開催、標準的診断治療法の確立。血液内科と合同検討（石井、中田、井上、H24、H25）
- (7) 自己免疫性 PAP、網羅的遺伝子解析準備。GWAS を進めるための検体収集等の基盤整備（山口、井上、中田。H24、H25）
- (8) 抗 GM-CSF 自己抗体、他の自己抗体開発、基礎研究：①次世代シーケンサーを用いた GM-CSF 自己抗体可変部 CDR2、CDR3 領域の解析 ②肺洗浄時の肺胞洗浄液中物質移行を予測する数理モデル ③シアリル化糖鎖修飾がサイトカインの生物活性に及ぼす影響 ④自己免疫性肺胞蛋白症における血中及び BALF 中の GM-CSF 自己抗体の stoichiometry ⑤自己免疫性肺胞蛋白症における分泌型 IgA タイプ GM-CSF 自己抗体の同定。（中田、内田、木田、井上、山口。H24、H25）

B. 研究方法

PAP

- (1) 指針の改定、学会（日本呼吸器学会、アジア太平洋呼吸器学会等）での発表、承認。日本語短縮版を学会誌に投稿する準備開始。（井上、新井、北市、審良、中田、他 PAP 関係全員。H24、H25）。
- (2) PAP 予後調査による難治化要因解明。5 年以上経過を追えた 100 例以上をアンケートにより全国調査。（井上、新井、中田、他 PAP 関係全員。H24、H25）。特に、環境遺伝性要因との関連検討（井上、山口、中田、田澤、H24、25）。
- (3) 新たな PAP 非侵襲的診断法の実用化。保存血清による CYFRA、KL-6、SP-D、他網羅的サイトカイン、自己抗体等の血清バイオマーカー測定。症例 100 例。（井上、新井、中田、高田、H24、25）。
- (4) 自己免疫性 PAP に対する GM-CSF 吸入療法の実用化。将来の治験実施に向けた基盤整備（田澤、中田、H24、25）。
- (5) 全肺洗浄法の標準化と検証、ワークショップ開催。麻酔科と呼吸器内科合同。（一和多、内田、新井、井上、山口、H24、H25）。

HHT

- (1) HHT に合併する PAVM 全国アンケート調査は、日本呼吸器学会の指導医および専門医 4,409 名に対し、平成 21 年 7 月から平成 22 年 7 月の 1 年間に経験した PAVM および HHT に合併する PAVM に関して第一次調査を行い、更に 338 名に関して第二次調査（塩谷、森崎、小宮山、巽。H24、H25）。
- (2) 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 HHT 合併 PAVM にする塞栓術治療を行った 10 症例に関して臨

床的な検討を行った(塩谷、H24、H25)。

- (3) 日本における PAVM の有病率の検討。低線量 CT 検診で撮影されたフィルムを用いて PAVM の有病率を検討した。2001 年から 2007 年の間に茨城県北部の検診団体での肺癌検診(低線量 CT) 初回受診の 21,235 人(平均年齢 60.6 歳)を対象とし後方視的に検討(塩谷、森崎、小宮山、巽。H24、H25)。
- (4) HHT-合併肝動静脈奇形(HAVM)の特徴について、HHT 患者 7 例(女性 3 例、男性 4 例、平均年齢 51 歳)に行なわれた腹部血管撮影フィルムを検討(塩谷、森崎、小宮山、巽。H24、H25)。
- (5) HHT 勉強会開催、HHT 患者会設立と支援(塩谷、森崎、小宮山、巽。H24、H25)。

HILD

- (1) 成人発症先天性 PAP の解析(SP-C 遺伝子、GM-CSFR 遺伝子他):(瀬戸口、長、中田、井上他、H24、H25)。全国から解析のために集められた成人発症間質性肺炎 100 例(家族性間質性肺炎 30 例、孤発性間質性肺炎 70 例)、小児発症間質性肺炎 45 例(家族性間質性肺炎 5 例 孤発性間質性肺炎 40 例)の臨床経過、画像データ、血液サンプルと比較対象としての健常者 50 名の血液サンプルを用いた。血液サンプルから DNA 抽出を行い SP-C 遺伝子と ABC-A3 遺伝子の Direct sequence を行った(瀬戸口)。
- (2) 先天性 PAP と HILD、全国新生児科、小児科へのアンケート調査、(長、瀬戸口、井上、中田。H24、25)と、診療照会シス

テム、登録システムの検討(新生児希有疾患(病態)前方視的サーベイランス)(長、瀬戸口、井上、中田。H24、25)

- (3) 学会との連携の予定(長、瀬戸口、井上、中田。H24、25)。

(倫理面への配慮)

- (1) 疫学研究は、疫学研究に関する倫理指針を遵守し各施設で倫理委員会の承認の下行う。調査結果、患者検体は匿名化し保存する。データの管理は匿名化番号を用いて行い、個人情報を保護する。
- (2) 患者検体採取保存に際して、書面による同意を得て実施する。包括的同意を得て過去に保存された検体を用いる場合、ホームページへの掲示等、施設倫理委員会の指示に従う。
- (3) 遺伝子解析実施に関して、担当施設の倫理委員会の承認、書面による同意を得て「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

C. 研究結果

PAP

- (1) 平成 24 年改訂した肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針(Ver.6.2)を引き続き発行し、情報発信した(図 2)。日本呼吸器学会、日本呼吸器学会肺機能セミナー、アジア太平洋呼吸器学会、ヨーロッパ肺胞蛋白症ネットワーク(EuroPAP)で発表し紹介し合意を得ている(図 3)。日本語縮版を特別報告として学会誌に投稿する準備を始めた。

(2) 自己免疫性 PAP 予後調査による難治化要因解明。アンケートによる全国調査。5 年以上経過を追えた 98 例について追跡調査実施。15 例が死亡し、17 例は悪化、あるいは悪化と軽快を繰り返し予後不良。予後不良因子として粉じん吸入歴が認められた (国際学会発表、論文準備中)。

図 2 肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針の改定

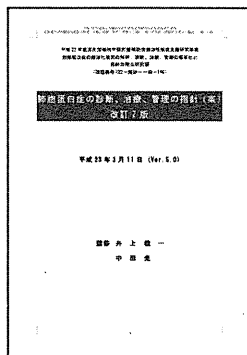
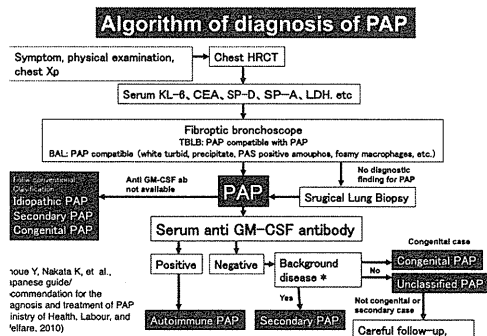


図 3 PAP 診断アルゴリズムの英語版の発表 (EuroPAP 会議にて)



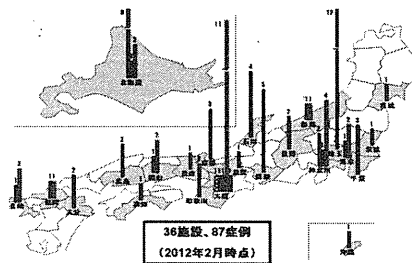
(3) 新たな PAP 非侵襲的診断法の実用化。保存血清 PAP100 例について、CYFRA、KL-6、SP-D、他網羅的サイトカイン、自己抗体等の血清バイオマーカー測定した。CYFRA は KL-6、CEA と同様 PAP の病勢

を反映していた (Respirology に紙上発表)。他のマーカーについても論文準備中。

(4) 自己免疫性 PAP に対する GM-CSF 吸入療法の実用化 (臨床試験の結果は既に AJRCCM に発表)。薬剤開発は他研究費を用いて前臨床試験実施中。将来の治験実施に向けて本研究班は治験受け皿の基盤整備を行った。

(5) 全肺洗浄法の標準化と検証。平成 25 年 1 月 26 日東京にて麻酔科、呼吸器内科合同の全肺洗浄合同ワークショップ開催。事前全国アンケートに基づき標準的全肺洗浄について討議。その後もワークショップで討議。学会誌への投稿準備中 (図 4)。

図 4 全国調査による全肺洗浄実施状況



(6) 続発性 PAP の疫学調査、症例検討会開催、標準的診断治療法の確立。平成 25 年 1 月 26 日、平成 26 年 3 月 1 日東京にて血液内科と合同症例検討会開催。続発性 PAP の実体が明らかにされた。

(7) 自己免疫性 PAP、網羅的遺伝子解析準備。GWAS を進めるため、愛知医科大学、新潟大学、近畿中央胸部疾患センターを中心とした、遺伝子収集の基盤整備を開始した。平成 25 年 12 月 40 例の遺伝子が収

集された。順次倫理委員会の承認中。エクソンシーケンスも予定。

- (8) 抗 GM-CSF 自己抗体、他の自己抗体開発、基礎研究：①患者 5 人、健常者 5 人の末梢血から GM-CSF 自己抗体産生細胞の cDNA を得て H 鎖可変部の PCR 産物を次世代シーケンスにより、12 万クローンの配列を解析した。患者も健常者も低親和性の IgM 型自己抗体を産生する B 細胞が同頻度にあるが、IgG 型自己抗体を産生する B 細胞は患者に増加していることが見出された。IgM 型と IgG 型自己抗体 H 鎖の germline Allele Usage が一致しないことから、2 者のクローンは異なる起源の B 細胞から分化していると思われる。②IgG 型自己抗体は、BAL と血清で強く関連していることから、血中抗体が肺に移行していることを証明するのに、全肺洗浄において、血中から肺洗浄液中に物質が移行するときの数学モデルを作製した。数理モデルは、肺毛細血管と肺胞腔の物質移動速度は浸透圧の原理に基づきそれぞれに存在する物質の濃度差に比例するものとして、この移動について時間を関数とする微分方程式を勘案、係数を変動させてシミュレーションし、実測値に合致するときのサーファクタントから洗浄液および血中から洗浄液への移行係数を求めた。次に、アルブミン、尿素など 8 種類の物質の濃度を排液ごとに測定し、同様にそれぞれの移行係数を求めた。この結果、おおよそ 10kDa 以上大きな物質の移行は方程式に従っており、蛋白質等の

大きな物質の血中から肺胞への移行は主として浸透圧の原理に従うものと思われた。③ヒトの GM-CSF の生物活性をしらべるため、同じ哺乳動物である chinese hamster ovary(CHO)細胞由来の GM-CSF の生物活性を調べた。哺乳動物のサイトカインにはシアリル化糖鎖が付加されているものが多く、E.coli 由来に比べて、in vivo で半減期が長くなることが知られている。しかしながら、in vitro におけるシアリル化糖鎖の生物学的意義は不明である。我々は、哺乳動物細胞由来の GM-CSF は E.coli あるいは yeast 由来の GM-CSF に比べて、低濃度において細胞の増殖や生存をより強く促進することを見出した。これは、シアル酸付加による、細胞への結合と細胞内への internalization、つづく分解が遅れ、結果として GM-CSF の効果が長時間持続するためであると考えられた。④自己免疫性肺胞蛋白症 27 例において気管支肺胞洗浄時に採血した血清中及び BALF 中の GM-CSF 自己抗体濃度の全 IgG に対する割合を調べた。両者は、強い相関関係にあるが、常に BALF 中の割合は血清中よりも低値であった。これは、BALF 中では GM-CSF の濃度が高く抗 GM-CSF 抗体との免疫複合体を形成しているために、見かけ上低く測定されているという仮説を立てた。この仮説を証明するため、血清中及び BALF 中の免疫複合体を酸で解離させ、GM-CSF 濃度を測定した。その結果、BALF 中の複合体 GM-CSF 濃度は、血清中の複合体

GM-CSF 濃度の 20 倍以上あることが判明した。以上の結果から、患者血中の GM-CSF 自己抗体は、肺毛細血管から肺胞内へと移動するが、肺胞内では、II 型上皮が産生する GM-CSF と複合体を形成すると思われる。⑤自己免疫性肺胞蛋白症患者の血清および気管支肺胞洗浄液中の GM-CSF 自己抗体を GM-CSF coupled affinity chromatography を用いて精製したところ、免疫沈降法により、抗 IgA 抗体にも抗 secretory component 抗体にも反応するフラクションがあることを見いだした。これは、GM-CSF 自己抗体に分泌型 IgA のアイソタイプを持つものがあることを示唆している。精製自己抗体を二次元電気泳動したところ、分泌型 IgA のスポットを同定することができた。健常者 16 名の血清には、分泌型 IgA 型自己抗体は検出されず、本抗体は自己免疫性肺胞蛋白症に特異的であると思われた。また、患者血清中の分泌型 IgA 型自己抗体濃度は、IgG 型自己抗体濃度と関連していた ($r^2=0.705$, $p<0.0001$)。分泌型 IgA 型自己抗体が中和能を持ち、病態形成に関与しているのかどうか、あるいは bystander なのか、今後検討したい。

- (9) 患者との PAP 勉強会開催、ホームページの更新、患者用リーフレット作製。

平成 24 年 10 月 20 日東京にて第 4 回 PAP 勉強会、平成 25 年 7 月 7 日大阪にて第 5 回 PAP 勉強会開催。ともに 70 人程度の参加あり。日本肺胞蛋白症患者会設立総会も同時に開催した (図 5)。患者用リーフ

レットを作製し、各施設に配布、外来に置いていただいた (図 6)。患者用、医療従事者用ホームページを更新した (図 7)。

図 5 平成 25 年 7 月 7 日大阪にて第 5 回 PAP 勉強会開催。理学療法士による呼吸リハビリテーションの講義と実習風景

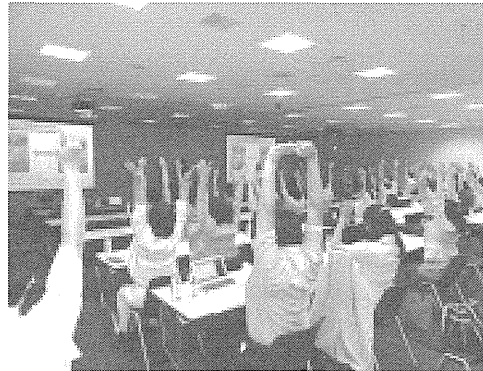
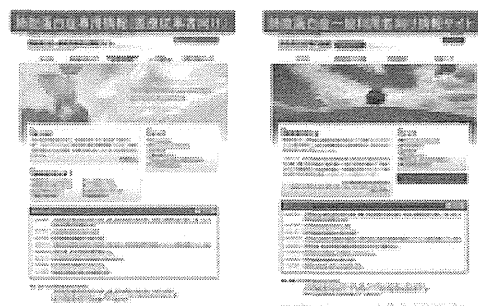


図 6 患者用リーフレット



図 7 ホームページでの情報発信 (改訂実施)



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した。

HHT

(1) 全国アンケート調査:

(第一次調査結果)2,062名から回答(回答率46.8%)を得た。症例あり338名、なし1,724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PAVM43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。

(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生した。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。

(2) HHT合併PAVMに関する臨床的検討

HHT合併PAVMは10例中8例が多発例であり、平均3.5箇所あった。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シャント率が改善し、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。次に、PAVM塞栓術によりすべてのPAVMが塞栓された完全塞栓群4例と一部閉塞できなかった不完全塞栓群6例に分けて諸指標を検討した。その結果、完全塞栓群において、不完全塞栓群に比較して、塞栓術後にPaO₂、A-aDO₂、右左シャントが有意に改善した。カプラン・マイヤー法にて検討したところ、完全閉塞群において生存率が有意に延長していた。

(3) 日本におけるPAVMの有病率の検討

肺癌検診を低線量CTにより行なった初回受診の21,235人(平均年齢60.6歳)中、PAVMが8例(男性1例、女性7例)に発見された。以上の合併率から、日本におけるPAVMの年齢調整した有病率は、38対10万人(95%信頼区間:18-76人)と推定された。

(4) HHT合併肝動静脈奇形(HAVM)の特徴。

HHT患者7例(女性3例、男性4例、平均年齢51歳)に行なわれた腹部血管撮影フィルムを後方視的に検討した。対象とした7例全例に肝臓内末梢血管拡張症血管像がみられ、6例で肝動脈、肝静脈、門脈間のシャントが確認された。門脈-肝静

脈シャントと肝動脈-門脈シャントが併存する4例では、門脈-肝静脈シャントのほうが大きかった。3例では、門脈-肝静脈シャントは存在しなかった。3例のうち、2例では、肝動脈-肝静脈シャントが存在したが、1例では肝動脈-肝静脈シャントはみられなかった。肝動脈-門脈シャント患者の平均年齢（69歳）は、これらのない患者の平均年齢（26歳）よりも高齢であった。

- (5) 平成24年12月1日、千里ライフサイエンスセンター（大阪）にてHHTの勉強会を開催した。またHHT患者会が発足した。

HILD

- (1) [疫学]: 成人発症間質性肺炎と小児発症間質性肺炎145症例で解析。HILDは、成人発症家族性間質性肺炎30例と小児発症間質性肺炎45例の75例。発症年齢は、成人発症間質性肺炎においてはHILD（家族性間質性肺炎）がnon-HILD（孤発性間質性肺炎）にくらべ約20歳若い。発症年齢は、家族性間質性肺炎の中でも小児発症例では、平均約7歳で、孤発性では、出生後1年以内。

[遺伝子変異]: SP-C遺伝子変異は、16種類の変異を同定した。1例はexon4の欠失で、残り全てmissense変異であった。家族性間質性肺炎と小児の孤発性間質性肺疾患で遺伝子変異の出現領域で特徴が認められた。小児孤発性間質性肺疾患では、exon2、exon3に、家族性間質性肺炎ではexon4、exon5に変異が認められた。以上

からHILDに於けるSP-C遺伝子変異では、75症例中24症例（32%）に遺伝子変異を認め、小児HILDでは、38%にまた成人HILDでは、23%に変異を認めた。

ABC-A3遺伝子変異は、成人HILDでは認めず、小児HILDでは、45症例中3例で1例はSP-C遺伝子変異も伴っていた。

SP-C遺伝子変異では、exon4、exon5変異は、致命的になる可能性は低く、世代を超える可能性が考えられた。一方小児孤発性間質性肺疾患に多いexon2、exon3の変異は、受精後の遺伝子の突然変異により生じ、世代をまたがない可能性がある

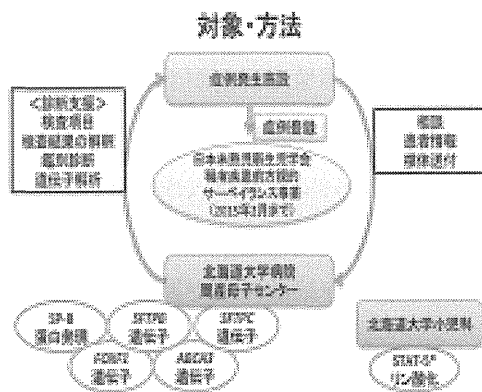
[臨床的特徴]: 臨床症状的には、特発性間質性肺炎と変わりはないが、画像所見、病理学的には、上肺野から下肺野にかけて病変は認められ、特発性間質性肺炎とは異なる分布をしめした。これは、SP-C、ABC-A3遺伝子がいずれも肺胞II型上皮細胞に存在し、肺サーファクタント生成分泌に関わるため、肺胞II型上皮細胞の存在する領域に病変が生じているため特徴的な病変分布を示したと考えられた。診断においては、成人或いは、若年成人では、胸部CT等において間質性肺炎であることが比較的容易であるが、新生児においては、画像的な特徴的所見がなく、病理学的所見がなければ他疾患との鑑別が極めて困難であった。血液マーカー検索としてKL-6、SP-Dの測定は、鑑別診断として間質性肺疾患を疑うためには従来通り有力な手段であった。特に新生児発症の間質性肺疾患では、特に高くなる

ため、他疾患との鑑別に有用であると考えられる。HILD としては、新生児の場合、孤発発症が多く遺伝子検査が必須であった。

(2) 新生児希有疾患（病態）前方視的サーベイランス（図 8）。

- ①新生児の難治性呼吸障害 34 例、乳児・幼児の間質性肺炎の疑い 9 例について遺伝子検査を含む診断支援を行った。
- ②3 年間で SP-C 異常症 4 例、ABCA3 異常症 1 例、ACD/MPV2 例を診断。
- ③ SP-B 欠損症、GM-CSF 受容体異常症の診断例はなかった。
- ④日本においては SP-C 異常症と ACD/MPV が HILD の主要な原因である。ABCA3 異常症は稀であり、SP-B 欠損症は極めて稀である。

図 8 新生児希有疾患前方視的サーベイランスの流れ



D. 考察

PAP

1998 年の抗 GM-CSF 抗体発見以来、我が国では継続的に世界トップレベルの PAP の研究

が実施されてきた。基礎的研究、疫学研究はこれまでの実績を踏まえて、より高度な研究が実施されてきた。自己抗体産生のメカニズム、組織（血清）バンク等を用いた網羅的自己抗体、網羅的遺伝子解析により、近日中に更に新たな治療法が開発される事が期待される。また患者、患者会支援を行い、共に厚労省、海外にアピールをしてきた。患者と共に PAP を学ぶ勉強会は研究費が十分ではないかも知れないが、今後も継続したい。

また本研究班の特徴として、呼吸器内科だけでなく、小児科、新生児科、麻酔科、脳神経外科、循環器科、血液内科と連携し、全身疾患として PAP に取り組んでいる。また先天性 PAP から遺伝性/先天性 PAP の研究体制へと、肺のサーファクタントの恒常性、免疫学的研究から肺線維症、間質性肺炎のメカニズムにも研究が広がってきた。今後の展開が期待される。

HHT

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。

無症状時の治療適応に関しては、PAVM の

サイズを用いるものと、流入血管径を用いるものの報告があるが、著者らの検討では PAVM サイズと流入血管は強い相関をもっており、これまで報告された PAVM 2cm と流入動脈径 3 mm とはほぼ同義であり、どちらを用いてもよいと考えられる。

今回の我々の施設における症例のように、HHT 合併 PAVM では多発例が多いことが最大の特徴である。実際我々の症例において PAVM の数は 1 症例あたり、平均 3.5 であった。実際に我々の症例においても 60% の症例で未塞栓の PAVM が残存していた。今回の我々の検討では、不完全閉塞 PAVM 症例では、PaO₂、A-aDO₂、右左シャントの改善率が低く、長期予後が悪いという成績であった。可能であれば、繰り返し塞栓術を行なうことにより、できるだけ PAVM を塞栓することが大切であると考えられた。オスラー病においては、塞栓を行なった PAVM の再灌流の発生、塞栓術後の血流分布の変化による新たな PAVM の出現がみられることから、塞栓術後の慎重な経過観察が重要であることが示唆された。

日本における PAVM の有病率に関しては、対象の 21,235 人中 PAVM が 8 例(男性 1 例、女性 7 例)に発見され、日本における PAVM の有病率は、38 対 10 万人 (95%信頼区間:18-76 人) と推定された。

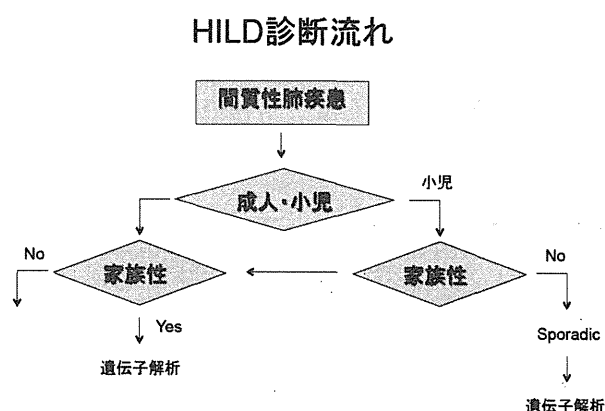
HHT 合併 HAVM に関して、血管造影フィルムから後方視的に検討した。その結果、HHT 合併 HAVM は、肝臓内末梢血管拡張像から肝動脈-肝静脈-門脈間の大シャント血管まで非常に多岐に渡り、オスラー病が進行すると、大きな門脈-肝静脈シャントが顕性化するよ

うになることが示唆された。

HILD

遺伝子検査については、現在、当研究室と北海道大学医学部周産期センターで行っているが、いずれも研究レベルでの作業となっており、今後、検査費用や検査精度の観点から他の稀少疾患を含めた national center のような施設を設置することも念頭に置くべきと考える (図 9)。

図 9 HILD 診断の流れ(小児、成人)



参考 1 研究の達成度について

PAP

- (1) 指針の日本呼吸器学会での承認と検証 (達成度 70%)。学会認定は進行中であるが、各種学会の教育講演等で既に発表し紹介しほぼ承認状態である。
- (2) PAP 予後調査による難治化要因解明。アンケートによる全国調査 (達成度 90%)。論文化準備中。
- (3) 新たな PAP 非侵襲的診断法の実用化 (達成度 100%)。CYFRA の論文化済。
- (4) 自己免疫性 PAP に対する GM-CSF 吸入療法の実用化 (達成度 100%)。将来の治験実施に向けた研究と連携中。

- (5) 全肺洗浄法の標準化と検証、ワークショップ開催。麻酔科と呼吸器内科合同（達成度 90%）既に開催し論文準備中。
- (6) 続発性 PAP の疫学調査、症例検討会開催、標準的診断治療法の確立。血液内科と合同検討（達成度 100%）。
- (7) 自己免疫性 PAP、網羅的遺伝子解析準備。GWAS を進めるための検体収集等の基盤整備（達成度 40%）。
- (8) 抗 GM-CSF 自己抗体、他の自己抗体開発、基礎研究（達成度 100%）。
- (9) PAP 勉強会開催（大阪）、ホームページ更新、リーフレット作製（達成度 100%）。

HHT

- (1) 日本におけるオスラー病と PAVM の有病率、HHT 合併 PAVM の治療の現状、HHT 合併 HAVM の特徴を明らかにできたことから、本研究目的のほぼ 100% を達成できたと考える（達成度 100%）。
- (2) 多臓器疾患で有り、対応学会が不詳。今後関連学会の承認を得る予定（達成度 70%）。

HILD

- (1) 成人発症 HILD、小児発症 HILD の頻度、責任遺伝子の変異による病型、国際比較を行う。疾患定義、有病率、臨床的特徴、予後について明らかにする（達成度 90%）。
- (2) 診療支援体制確立。調査研究、新たな診断治療法の開発、研究基盤整備、特定疾患へ提言する（達成度 100%）。
- (3) ガイドライン、診断基準策定において未

達成（達成度 30%）。

- (4) 学会との連携（達成度 50%）。

参考 2 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

PAP

H16 年から、米国 NIH による、稀少疾患臨床研究ネットワーク（RDCRN）、稀少肺疾患コンソーシアム（RLDC）による、PAP、リンパ脈管筋腫症(LAM)、HILD 等の稀少肺疾患に関する国際研究が開始され、我々も要請を受けて、LAM、PAP について参画し共同研究体制が続いている。H21 年から厚労科研呼吸器系研究奨励分野で PAP、HHT の研究を実施した。有病率を明らかにし、新治療法も報告した。早期発見対策、新治療で、予後 QOL の改善が期待される。続発性 PAP、先天性 PAP はまだ不明な点が多く、血液内科、小児科との連携が必要である。成果は、抗体医療分野の研究者からも注目されている。H22 年我々の勉強会を通し、日本 PAP 患者会が発足し、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) 研究補助費継続の要望が寄せられた。H24 年 HHT 患者会が発足し、同様の要望をいただいた。厚労省へも提出した。今後、更に踏み込んだ基礎研究、新規薬剤開発、他の稀少疾患研究基盤として発展させたい。また開発した診断、治療法の標準化と保険収載も目指したい。

HHT

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の成人発症、小児発症について、不明な点が多く、臨床の現場では対応に苦慮している。稀少疾患診療は、これまで情報不足から、経験的予想から過重な治療が行われ医療資源の使用についても的確さを欠いていた可能性は否めない。我々の研究は稀少疾患の克服、合理的な医療資源の使用、他分野への応用をもたらし、成果は広く国民に還元できると考える。

日本において「オスラー病の診療マニュアル」を刊行したことは学術的および社会的意義は極めて高いと考えられる。さらに、本マニュアルに関しては、HHT、ATS、ERSなどの多くの国際学会においても発表を行なったことから、国際的意義も高いとみなされる。

HILD

本邦に於ける SP-C 遺伝子、ABC-A3 遺伝子の解析によって新しい変異を同定し、臨床的な特徴を明らかにした。これらは、今後の診断において参考所見として有益な情報となる。小児、成人を通した全国レベルの診断、紹介システムが必要であろう。

参考3 今後の展望。

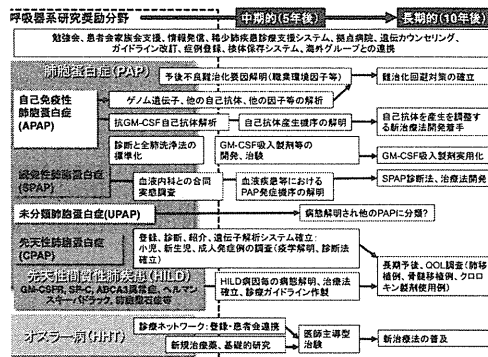
今後の展望として中期的、長期的ロードマップ案を示す (図 10)。

D. 結論

平成 24~25 年での本研究班の予定研究各プロジェクトを実施した。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たい。

図 10 中期的、長期的ロードマップ案



E. 健康危険情報

特記すべき危険情報無し

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表 19 件

原著論文による発表 1 件

それ以外 (レビュー等) の発表 10 件

そのうち主なもの

論文発表

PAP

- 井上義一. 肺胞蛋白症. 別冊・医学のあゆみ呼吸器疾患 state of arts Ver. 6. 280-283, 2013
- 杉本親寿, 井上義一. 肺胞タンパク症の診断治療の進歩. 化学療法の領域. 29:70-77, 2013
- 井上義一. リンパ脈管筋腫症克服に向けて: 患者とともに. 呼吸と循環. 60(4):