

肺胞蛋白症の診断、認定基準と診療ガイドラインに向けた 取り組み

井上 義一¹、河野 修興²

1 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

2 広島大学大学院医歯学総合研究科分子内科学

【研究要旨】 肺胞蛋白症（PAP）の診断基準は既に『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』班で作成し適宜改訂してきた。平成 26 年度は指定難病を目指して、重症度を設定し、認定基準を作成した。今後、平成 26～28 年度厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業、『肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服』と厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業『びまん性肺疾患に関する調査研究』肺胞たんぱく症部会が協力して指定難病認定と診療ガイドライン作製を目指す。

A. 研究目的

肺胞蛋白症（PAP）の診断基準は既に『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』班で作成し適宜改訂してきた。PAP の指定難病承認に向けて、これまでの経緯を踏襲しながら、重症度、管理区分を作成し、認定基準を作製する。平成 28 年度までに診療ガイドライン作製を目指す。

協力のもと、平成 28 年度までに診療ガイドラインを作成し、『びまん性肺疾患に関する調査研究』および日本呼吸器学会で承認を得る。

（倫理面への配慮）今回の活動に関して倫理的に問題になることはない。

B. 研究方法

- (1) 平成 22 年度、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）で作成した『肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針』に基づき、重症度、管理区分、認定基準を作製し厚労省へ提出する。平成 27 年中に指定難病の指定を目指す。
- (2) 平成 26～28 年度厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業、『肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服』が主体となり、厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業『びまん性肺疾患に関する調査研究』肺胞たんぱく症部会の

C. 研究結果

1) 重症度（DSS）分類（表 1）

以下の表 1 の通り設定した。本 DSS は既に自己免疫性 PAP の全国調査、臨床研究で応用され、有用性は証明され海外でも引用されている。（肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針。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。第 6.2 版。監修：井上義一、中田光。10 頁，2012、Respirology. 2006 11: S55-60, Am J Respir Crit Care Med 177: 752-762, 2008）

表 1 肺胞蛋白症の重症度 (DSS) 分類

重症度 (DSS)	症状	PaO ₂
1	無し	PaO ₂ ≥ 70 Torr
2	有り	PaO ₂ ≥ 70 Torr
3	不問	70 Torr > PaO ₂ ≥ 60 Torr
4	不問	60 Torr > PaO ₂ ≥ 50 Torr
5	不問	50 Torr > PaO ₂

2) 患者管理区分 (表 2)

DSS の基づき管理区分を作成した。指定難病では患者の管理のため、I～V に分類した。無症状、PaO₂ ≥ 70 Torr を軽症とし、中等症、重症の管理区分を設定した (表 2)。

また、これまでの研究の結果、以下の状態は難治例と考えられる。これらの場合は DSS に 1 を加えて管理区分とする。

- (1) 明らかな肺線維症の合併
- (2) 反復、継続する感染症合併
- (3) 続発性 PAP の場合
- (4) 先天性 PAP の場合

管理区分 II 以上を認定 (医療費の補助) の対象とする案を厚労省に提出した。

表 2 管理区分

管理区分重症度	管理区分
I	軽症
II	中等症
III	
IV	重症
V	

※なお、軽症例でも、高額な医療を継続することが必要な者については、軽症高額該当として、医療費の補助の対象になる。

3) 診療ガイドライン作製方針

『肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針。』(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。第 6.2 版。監修：井上義一、中田光, 2012) を基本とし、MINDS 法に従い、文献レビューと指針のアップデートの準備を開始した。『肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服』班の成果に基づく診断と治療のコンセンサスを作成した。診療ガイドライン案を作成し、本研究班および日本呼吸器学会によるレビューを受け平成 28 年完成を目標とする。

D. 考察と結論

既に重症度、管理区分、認定基準は厚労省に提出し審議が予定されている。平成 27 年度中の指定難病指定を目指す、若干の修正がはいる事が予測される。これらの活動、研究を通して、診断、治療の標準化、新たな診断と治療法が開発される。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, Shigemitsu H, Culver DA, Gelfand J, Valeyre D, Sweiss N, Crouser E, Morgenthau AS, Lower EE, Azuma A, Ishihara M, Morimoto S, Tetsuo Yamaguchi T, Shijubo N, Grutters JC, Rosenbach M, Li HP, Rottoli P, Inoue Y, Prasse A, Baughman RP, Organ Assessment Instrument Investigators TW. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014 Apr 18;31(1):19-27
- 2) Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, Taniguchi H, Hansell DM, Nicholson AG, Le Maulf F, Stowasser S, Collard HR. Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2014 Jul;108(7):1023-30

- 3) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82.
- 4) Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest*. 2014 Apr;145(4):729-37
- 5) Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2014 Mar;52(2):136-43.
- 6) Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, Inoue Y, Nakao K, Takeuchi N, Matsumuro A, Hirose M, Nakata K, Hayashi S. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology*. 2014 Feb;19(2):246-52
- 7) Kanazu M, Arai T, Sugimoto C, Kitaichi M, Akira M, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T, Inoue Y. An intractable case of Hermansky-Pudlak syndrome. *Intern Med*. 2014;53(22):2629-34
- 8) Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, Kitamura N, Hashimoto A, Ito Y, Watanabe H, Wakayama T, Arai T, Hayashi M, Moriyama H, Uchida K, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Yamaguchi E, Ichiwata T, Hirose M, Arai T, Inoue Y, Kobayashi H, Nakata K. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Jan 15;308(2):L105-17
- 9) Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol*. 2014 Nov;55(9):1050-5
- 10) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med*. 2014 Mar 5;14:37. doi: 10.1186/1471-2466-14-37.
- 11) Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods*. 2014 Jan 15;402(1-2):57-70
- 12) Gupta R, Kitaichi M, Inoue Y, Kotloff R, McCormack FX. Lymphatic manifestations of lymphangioliomyomatosis. *Lymphology*. 47(3), 106-117, 2014
- 13) Gemma A, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Johkoh T, Yamazaki N, Arakawa H, Inoue Y, Ebina M, Kusumoto M, Kuwano K, Sakai F, Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Ishii T, Fukuoka M. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Science*. 105(12), 1584-1590, 2014
- 14) Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, Bando M, Abe S, Mochizuki Y, Chida K, Klüglich M, Fujimoto T, Okazaki K, Tadayasu Y, Sakamoto W, Sugiyama Y. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2015 (in print).

- 15) Nakatani T, Arai, T, Kitaichi, M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto c, Hirooka A, Tsuji T, Minomo S, Hayash S, Inoue Y. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity? Eur Respir J , 2015 (In print)

2. 学会発表 省略

E. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項無し