

# 肺胞蛋白症の認定基準、重症度の策定、 診療ガイドラインの現状

井上 義一<sup>1</sup>、河野 修興<sup>2</sup>

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

平成 27 年 7 月 1 日から自己免疫性肺胞蛋白症（PAP）と先天性 / 遺伝性 PAP は指定難病となった。平成 26～28 年度 AMED『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』で協力し個人票の改訂版を作成し平成 27 年、平成 28 年 1 月に提出した。診療ガイドライン作製のためクリニカルクエスチョンを選定し平成 28 年度に診療ガイドラインの完成を目指す。

## A. 研究目的

### 指定難病

平成 27 年 7 月 1 日から自己免疫性肺胞蛋白症（PAP）と先天性 / 遺伝性 PAP は厚生労働省の指定難病となった。『びまん性肺疾患に関する調査研究』と『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』班で作成した、肺胞蛋白症（PAP）の診断基準を改訂し、重症度に管理重症度を作製し昨年度報告した。本年度は個人票を見やすく修正した。認定基準の問題点を明らかにする。

### 診療ガイドライン

肺胞蛋白症の診療ガイドラインを作成する。

## B. 研究方法

### 指定難病

平成 27 年 7 月に認められた指定難病の診断基準、重症度、個人票の問題点を明らかにして見直す。

### 診療ガイドライン

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協力のもと、平成 28 年度中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。平成 27 年度はクリニカルクエスチョンを選定した。

（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。

## C. 研究結果

### 指定難病

自己免疫性 PAP と先天性 / 遺伝性 PAP は、平成 27 年 7 月 1 日から指定難病となった。表 1 に DSS、表 2 に管理区分をしめす。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（Inoue et al. *Respirology*. 2006 11: S55-60, *Am J Respir Crit Care Med* 177: 752-762, 2008）。

DSS に基づき更に、管理区分を作成した。つまり患者の管理のため、I～V に分類した。無症状、 $\text{PaO}_2 \geq 70$  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。

表 1 肺胞蛋白症の重症度（DSS）分類

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

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

『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。以下の手順で作成する。

- 「肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針」を MINDS 法によりエビデンスを評価、診療ガイドラインとしてアップデートする。
- 各 PAP について、クリニカルクエスチョンを設定（PAP 班分担）
- クリニカルクエスチョンに対して文献検索（東邦大学）と文献レビュー（PAP 班分担）
- ガイドライン執筆（PAP 班分担）
- ガイドラインのレビュー（びまん班）
- 日本語、英語版の作製

策定したクリニカルクエスチョンは以下の通り。

クリニカルクエスチョン
WLL は予後を改善するか？
rhGM-CSF 療法は有効か？
ステロイドは効果ないのか？
SPAP のファーストラインの治療は何？
SPAP の基礎疾患で予後は変わるのか？
治療はどうするのか？
遺伝子によって予後は変わるのか？
治療はどうするのか？
遺伝子によって予後は変わるのか？

### D. 考察と結論

#### 重症度と管理区分、認定基準について

もともと DSS2 から認めていただくよう要望。しかしながら DSS3 からになった。PaO<sub>2</sub> の値で決定される重症度に疾患によって差がある（図 1）のは不公平ではないかと思われる。IIPs、PAP ももう 1 度補助の対象を上げるべきではないかと思われる。今後認定基準変更をおねがいでゆく。

呼吸器系難病の重症度と PaO <sub>2</sub> の比較					
PaO <sub>2</sub> (Torr)	50	60	70	80	90
IIPs	IV	III 6MDで90%未済でIV	II 6MDで90%未済でIII	I	
LAM	IV		III	II	I 1年以内の気胸、症状のあるリンパ管筋腫、リンパ浮腫等でIIとなる
PAP	V	IV	III	I、症状あればII 肺線維症、繰り返す感染症、先天性の場合1度上げる	

図 1 呼吸器系指定難病の重症度と PaO<sub>2</sub> の比較。

## 診療ガイドライン

分担し、『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』班にて作製を進め、『びまん性肺疾患に関する調査研究』班にて検証していただく。

## E. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) Saito A, Nikolaidis NM, Amlal H, Uehara Y, Gardner JC, LaSance K, Pitstick LB, Bridges JP, Wikenheiser-Brokamp KA, McGraw DW, Woods JC, Sabbagh Y, Schiavi SC, Altinişik G, Jakopović M, Inoue Y, McCormack FX. Modeling pulmonary alveolar microlithiasis by epithelial deletion of the Npt2b sodium phosphate cotransporter reveals putative biomarkers and strategies for treatment. *Sci Transl Med.* 2015 Nov 11;7(313):313ra181.
- 2) Arai T, Inoue Y, Akira M, Nakata K, Kitaichi M. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Pulmonary Aspergillosis.. *Intern Med.* 2015;54(24):3177-80. doi: 10.2169/internalmedicine.54.5034. Epub 2015
- 3) Akasaka K, Tanaka T, Kitamura N, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Ichihata T, Yamaguchi E, Hirose M, Arai T, Nakano K, Nei T, Ishii H, Handa T, Inoue Y, Nakata K. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2015 Aug 12;15:88.
- 4) 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, Ichihata 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
- 5) Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Across Pre-specified Subgroups in INPULSIS®. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Sep 22. [Epub ahead of print].
- 6) M c C o r m a c k F X , I n o u e Y. Lymphangioliomyomatosis. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th Ed (Vol.2). Mason RJ, Brnse J, King TEJ, et al. Broaddus VC, Martin TR, et al ed.. Saunders Elsevier, p1243-1259, 2015
- 7) Gupta N, Meraj R, Tanase D, James LE, Seyama K, Lynch DA, Akira M, Meyer CA, Ruoss SJ, Burger CD, Young LR, Almoosa KF, Veeraraghavan S, Barker AF, Lee AS, Dilling DE, Inoue Y, Cudzilo CJ, Zafar MA, McCormack FX. .. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *Eur Respir J.* 2015 Oct;46(4):1196-9.
- 8) Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, et al.. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis, *Eur Respir J.* 2015 May;45(5):1382-92.
- 9) Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, Hirooka A, Tsuji T, Minomo S, Hayashi S, Inoue Y. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity?, *Eur Respir J.* 2015 Apr;45(4):1183-6.
- 10) Ogura T, Azuma A, Inoue Y, et al.. All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2015 Sep;53(5):232-41.
- 11) Tominaga J, (7人略), Inoue Y, et al.. Diagnostic certainty of idiopathic pulmonary fibrosis/ usual interstitial pneumonia: The effect of the integrated clinico-radiological assessment. *Eur J Radiol.* 2015 Sep 1. pii: S0720-048X(15)30090-5.

2. 学会発表 省略

F. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項無し