肺胞蛋白症部会報告

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
2 広島都市学園大学

研究要旨

2014-2016 年の間で、肺胞蛋白症（PAP）部会は AMED 研究班「「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」と連携し以下の研究活動を実施した。

- 2015 年 7 月 1 日、自己免疫性 PAP と先天性 PAP は指定難病に承認された。2016 年病診断基準・重症度分類、個人票改定案を提出した。
- 2011 年から一年に一回､肺胞蛋白症患者数調査を実施。罹患率は 0.69 人 /100 万人 / 年、推定有病率は 6.11 人 /100 万人。
- 2014 年 11 月 23 日東京、2015 年 10 月 25 日大阪、2016 年 10 月 22 日東京にて肺胞蛋白症勉強会を開催した。
- 2011 年「肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針」を作成している。診療ガイドライン作製（指針改訂）の準備を開始した。

A. 研究目的

- 政策医療として、肺胞蛋白症（PAP）の指定難病申請、各種書類を準備し提出する。
- PAP 患者数調査を継続的に行い治験等で利用する。
- 患者、家族への情報提供、教育と支援のため勉強会を開催する。
- PAP 診断治療の標準化のため、診断治療の標準化のため診療ガイドライン作製（手引きの更新）の準備を開始する。

B. 研究方法

- PAP の指定難病に関する各種書類の準備 :2014 年から AMED 研究班「PAP、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」班が実働となり、診断基準、重症度を策定し、当班と連携して厚労省に申請書類を提出した。申請後、各種基準、重症度、症例カードの不備な点を修正して再度提出した。
- 患者数の調査 : 我が国では抗 GM-CSF 自己抗体測定を新潟大学、近畿中央胸部疾患センター、愛知医科大学で実施している。平成 22 年から 3 施設の新規測定患者数から、各年の罹患率、さらにのべ患者数を計算し、死亡率から推定した推定有病率を計算した。
- 勉強会の開催 :2010 年から年 1 回、大阪と東京交互に、患者、家族とともに PAP 勉強会を開催している。2014 年から 2016 年の間も同様に実施した。日本肺胞蛋白症患者会と合同開催し、患者会の意向を取り入れてプログラムを準備した。研究費で会場費等を負担する。
- 診療ガイドライン作製（準備）:2011 年作製した「PAP の診断、治療、管理の指針」を用いている。現在、我が国では AMED 医師主導治験による Salgramostim、企業治験による Molgramostim の各 GM-CSF を用いた吸入療法が実施されている。また抗 GM-CSF 抗体測定のキット化が開始されつつあるが、これらの保

険収載時までに、PAP 診療ガイドラインを作製する。

C. 研究結果

- PAP の内、自己免疫性 PAP, 先天性 PAP は 2015 年 7 月 1 日から指定難病になった。診断基準は表 1、重症度は表 2 の通りである。管理重症度 III 度以上が医療費補助の対象である。診断のアルゴリズムを図 1 に示す。2016 年、個人票の改訂と管理重症度に 6 分間歩行試験を追加して修正を申請した。（参考情報 : 難病情報センター http://www.nanbyou.or.jp/entry/4774）
- 「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（課題連番 063）」班では、患者数調査を継続的に実施してきた。2015 年 12 月末までののべ患者数は計 1,005 例、年間新規発生数 103 例 / 年、罹患率（2014 まで）0.69/100 万人 / 年、推定有病率（死亡率から推定 , 2014）6.11/100 万人であった。
- 患者、家族への情報提供、教育と支援のため勉強会 :2010 年から年 1 回大阪と東京交互に PAP 勉強会を開催している。日本 PAP 患者会と一緒に、2014 年 11 月 23 日東京で第 6 回 PAP 勉強会、2015 年 10 月 25 日大阪で第 7 回 PAP 勉強会、2016 年 10 月 22 日東京で第 8 回 PAP 勉強会を開催した。

表 1　肺胞蛋白症診断基準

原則、以下の 2 項目を満たすこと
1.　画像所見 : 胸部 CT（原則、高分解能 CT）撮影で、肺胞蛋白症を支持する所見を有する。
2.　病理・細胞学的所見 : 下の a 項または b 項を満たす。
　a. 気管支肺胞洗浄（BAL）液で白濁の外観を呈し、放置すると沈殿する。光顕でパパニコロー染色でライトグリーンに染まる顆粒状の無構造物質の沈着と , 泡沫状マクロファージ（foamy macrophage）がみられる。
　b. 病理組織（経気管支肺生検、外科的肺生検、剖検）で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる。

注 1）胸部高分解能 CT にて、びまん性すりガラス様陰影（GGO）が見られる。GGO の分布は、自己免疫性肺胞蛋白症では地図状（辺縁が鮮明）であり、続発性肺胞蛋白症では均一（辺縁が不鮮明）であることが多い。
注 2）自己免疫性肺胞蛋白症の診断には血清中の抗 GM-CSF 自己抗体が陽性であることを必要とする。
抗 GM-CSF 自己抗体の測定がなされていない場合は、これまでの分類に従い特発性肺胞蛋白症と呼ぶに留める。

表 2　肺胞蛋白症の重症度管理区分重症度

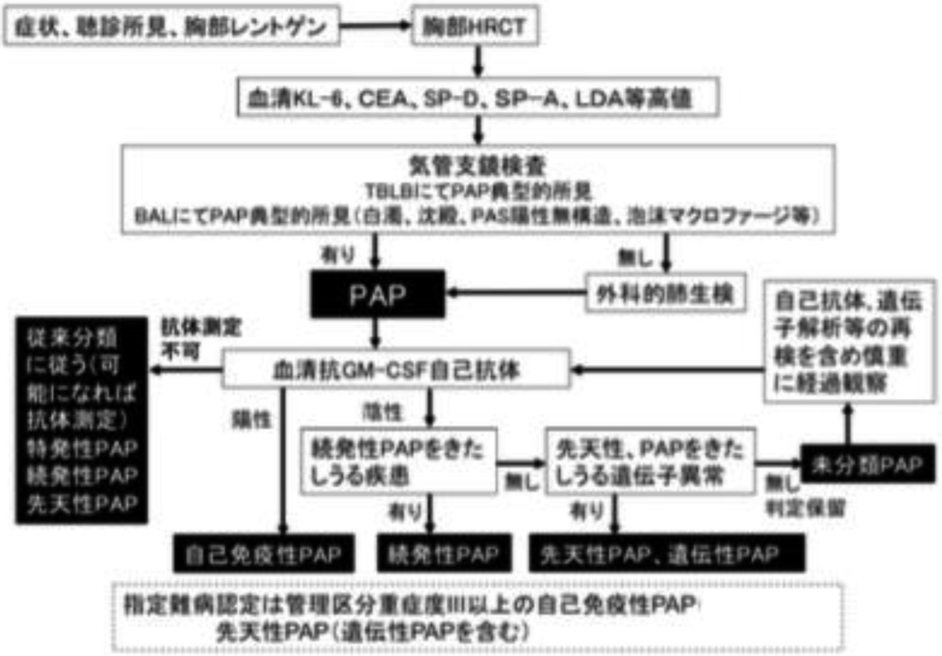
PAP重症度に難治例を考慮し、管理区分重症度を計算する。管理区分重症度Ⅲ以上を対象とする。

【PAP重症度】

重症度(DSS)	症状	PaO_2
1	無し	$PaO_2 \geqq 70$ Torr
2	有り	$PaO_2 \geqq 70$ Torr
3	不問	70 Torr $> PaO_2 \geqq$ 60 Torr
4	不問	60 Torr $> PaO_2 \geqq$ 50 Torr
5	不問	50 Torr $> PaO_2$

【管理区分重症度】
以下の場合、難治例として、重症度を1度加えて管理区分重症度とする（Ⅰ～Ⅵで表記）。
その場合、管理区分重症度の後に（　　）を附記し詳細を記入。
例　管理区分重症度:　III（肺線維症合併）

(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)CPAPの場合



注: 続発性 PAP をきたしうる疾患の一覧。尚、じん肺等に伴う PAP は歴史的に続発性と呼ばれていたが、多くは抗 GM-CSF 抗体陽性である。抗 GM-CSF 抗体による診断が推奨される。

疾患名	研究班成績（n=56）	過去の文献から（n=57）
Hematological disorders	49 (88%)	43 (76%)
Myelodysplastic syndrome	49 (88%)	43 (76%)
Chronic myeloid leukemia	37 (66%)	6 (14%)
Myelofibrosis	3 (5%)	16 (37%)
Acute myeloid leukemia	2 (4%)	1
Acute lymphoid leukemia	2 (4%)	8 (14%)
Adult T cell leukemia	2 (4%)	3 (5%)
Aplastic anemia	1	0
Lymphoma	1	1
Multiple myeloma	1	3 (5%)
Plasmacytoma	0	1
Alymphoplasia	0	1
Essential thrombocytosis	0	1
Infectious diseases	2 (3%)	3 (5%)
Autoimmune diseases	5 (9%)	4 (7%)
Post organ transplantation	0	4 (7%)
Non hematological malignancy	0	3 (5%)

図 1　肺胞蛋白症診断のアルゴリズム

- 手引き、診療ガイドライン（手引きの更新）の準備 :2011 年作製した「PAP の診断、治療、管理の指針」を用いている。現在、我が国では AMED 医師主導治験による Salgramostim、企業治験による Molgramostim の各 GM-CSF を用いた吸入療法が実施されている。また抗 GM-CSF 抗体測定のキット化が開始されつつある。クリニカルクエスチョンを作成した。

D.　考察と結論

- 現在の重症度では III 度以上が医療費補助である。他の呼吸器系難病と比べて厳しく不公平と考え、6 分間歩行試験を加えて修正案を申請中である。
- PAP 患者数調査は、新規患者を登録し、その集積である。死亡例は不明であるがほぼ現状を反映していると思われる。現在、我が国では AMED 医師主導治験による Salgramostim、企業治験による Molgramostim の各 GM-CSF を用いた吸入療法の治験開始時に、二つの治験が実施可能かどうかの判定に利用した。
- 現行の手引きで現在の PAP 診療は十分と思われるが、GM-CSF 吸入療法が承認される時には診療ガイドラインへの変更が必要になる。

E.　健康危険情報

特記すべき事項無し。

F.　研究発表（2014 年～ 2016 年論文発表のみ）

1）Costabel U, Inoue Y,（4 人略）, Azuma A. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jan 15;193（2）:178-85.

2）Campo I,（10 人略）, Inoue Y,（5 人略）, WLL International Study Group. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. Orphanet J Rare Dis. 2016 Aug 31;11（1）:115. doi: 10.1186/s13023-016-0497-9.

3）Akira M, Inoue Y, Arai T, Sugimoto C, Tokura S, Nakata K, Kitaichi M; Osaka Respiratory Diseases Symposia Group.. Pulmonary Fibrosis on High-Resolution CT of Patients With Pulmonary Alveolar Proteinosis. AJR Am J Roentgenol. 2016 Sep;207（3）:544-51

4）Hamada T,（9 人略）, Inoue Y, Inoue H. Erratum to: Serum B cell-activating factor（BAFF）level in connective tissue disease associated interstitial lung disease. BMC Pulm Med. 2016 Aug 8;16（1）:117

5）Arai T,（8 人略）, Inoue Y. Heterogeneity of incidence and outcome of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. Respirology. 2016 Nov;21（8）:1431-1437

6）Taniguchi H, Xu Z, Azuma A, Inoue Y,（5 人略）. Subgroup analysis of Asian patients in the INPULSIS® trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 2016 Nov;21（8）:1425-1430

7）Campo I,（10 人略）, Inoue Y,（5 人略）; WLL International Study Group.. A Global Survey on Whole Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis.Chest. 2016 Jul;150（1）:251-3

8）Akasaka K,（13 人略）, 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.

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）Akasaka K,（17 人略）, 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.

11）Kinehara Y, Kida H, Inoue Y, Hirose M, et al..

Development of microscopic polyangiitis-related pulmonary fibrosis in a patient with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. BMC Pulm Med. 2014 Nov 4;14:172.

12）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.

13）Tominaga J,（7 人略）, Inoue Y,（3 人略）, Sugiyama Y. Diagnostic certainty of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: The effect of the integrated clinico-radiological assessment. Eur J Radiol. 2015 Dec;84（12）:2640-5.

14）Arai T, Inoue Y, Akira M, Nakata K, Kitaichi M. Intern Med. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Pulmonary Aspergillosis.2015;54（24）:3177-80.

15）Saito A,（14 人）, 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. doi: 10.1126/scitranslmed.aac8577

16）Miyazaki Y, Azuma A, Inase N, Taniguchi H, Ogura T, Inoue E, Takeuchi M, Yoshizawa Y, Sugiyama Y, Kudoh S; IPF trial group in Japan.. Cyclosporine A combined with low-dose corticosteroid treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig. 2015 Nov;53（6）:288-95

17）Hamada T,（9 人略）, Inoue Y, Inoue H. Serum B cell-activating factor（BAFF）level in connective tissue disease associated interstitial lung disease. BMC Pulm Med. 2015 Sep 30;15:110. doi: 10.1186/s12890-015-0105-0. Erratum in: BMC Pulm Med. 2016;16（1）:117.

18）Arai T, Inoue Y,（6 名略）, Nakata K, Hayashi S. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Respirology. 2014. 19（2）:246-52. 査読有

19）Kanazu M, Arai T,（6 人略）, Inoue Y. An intractable case of hermansky-pudlak syndrome, Intern Med 2014 Nov 15;53（22）2629-2634.

20）Tazawa R, Inoue Y（18 名略）, Nakata K, Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. CHEST. 2014.145（4）:729-37. 査読有

21）Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y,（10 名略）, Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. BMC Pulm Med. 2014. 14:37. 査読有

22）Uchida K, Nakata K,（6 名略）, 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. 402（1-2）:57-70. 査読有

23）Richeldi L,（8 人略）, Inoue Y, et al.. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014 May 29;370（22）:2071-82.　査読有

24）Richeldi L,（3 人略）, Inoue Y,（7 人略）. 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.

25）Arai T, Inoue Y,（8人略）. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis.Respir Investig. 2014 Mar;52（2）:136-43. Epub 2013 Oct 24. 査読有

G.　知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特記事項無し。

2. 実用化新案登録
特記事項無し