

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)
分担研究報告書

稀少びまん性肺疾患分科会
肺胞蛋白症部会部会報告

国立病院機構近畿中央呼吸器センター 井上義一(分科会長)
千葉大学医学部 鈴木拓児(副分科会長)
浜松医科大学医学部 宮下晃一、穂積宏尚、須田隆文(疫学調査)

研究要旨

- (1) 2021年11月6日、大阪にて第13回PAP勉強会をハイブリッド様式で開催し、現地23名、オンライン67名合計90名参加した。
- (2) 「日本呼吸器学会肺胞蛋白症(PAP)診療ガイドライン」作成。2022年発刊予定。
- (3) 厚生労働省指定難病の肺胞蛋白症(PAP)登録データベースを用いて、わが国のPAP患者の疫学調査を行った(宮下晃一先生他)。
- (4) 難病情報センターPAP情報のアップデートを提案。

A. 研究目的

肺胞蛋白症(PAP)克服に向けて、これまでの研究成果のエビデンスを踏まえて、診断治療の標準化と新たな診断治療法を確立する。同時にPAP患者会と協力して、患者と家族の支援を行う。

B. 研究方法

- (1) 2010年から開催しているPAP勉強会を開発する。開催のため、実施している第13回PAP勉強会を開催する。
- (2) 旧研究班から作成中の「日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン」を完成させる。
- (3) 厚生労働省指定難病のPAP患者登録データベースを用いて、わが国のPAP患者の疫学調査を行う(宮下晃一先生他)。2020年9月厚生労働省に臨床個人調査票データ利用を厚生労働省に申請、2020年12月厚生労働省より研究実施の承諾、2021年3月厚生労働省より臨床個人調査票データを受領した。

(4) 難病情報センターPAP情報アップデートを提案。

C. 結果

- (1) 第13回PAP勉強会(図1、図2、図3)

日時: 2021年11月6日

場所: TKP ガーデンシティ PREMIUM

心斎橋 カンファレンスルーム 4E

様式: ハイブリッド

主催: 日本PAP患者会

共催: 当研究班。

参加者数: 現地23名、Web67名、合計90名
(患者、家族、友人、医療関係者)

プログラム:

開会の挨拶・活動報告

日本PAP患者会会長 小林剛志

講演 1 治りの悪い難患者、回復中!

落語家 三遊亭圓玉様

講演 2 PAPの1例～経験談

〇〇〇科医師 〇〇〇様
PAPをめぐる厚生労働省、学会の動向

NHO 近畿中央呼吸器センター 井上義一
GM-CSF 実用化の見通し

新潟大学医歯学総合病院 中田光
閉会の挨拶 さいたま赤十字病院 赤坂圭一

図1 第13回PAP勉強会の案内



図2 第13回PAP勉強会のプログラム

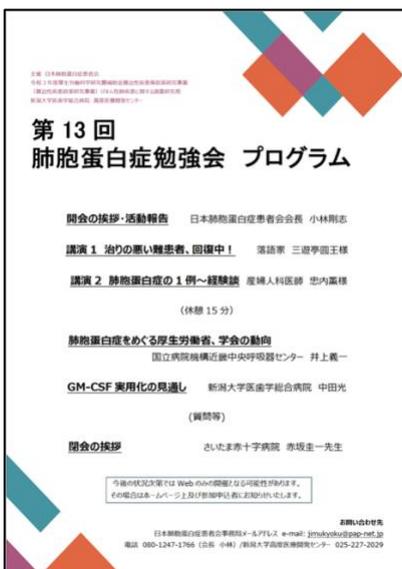


図3 第13回PAP勉強会会場風景(大阪、ハイブリッド開催)



プログラム:

開会の挨拶・活動報告

日本 PAP 患者会会長 小林剛志

講演 1 治りの悪い難患者、回復中！

落語家 三遊亭圓王様

講演 2 PAP の 1 例〜経験談

〇〇〇科医師 〇〇〇様

PAPをめぐる厚生労働省、学会の動向

NHO 近畿中央呼吸器センター 井上義一
GM-CSF 実用化の見通し

新潟大学医歯学総合病院 中田光
閉会の挨拶 さいたま赤十字病院 赤坂圭一

(2) 日本呼吸器学会 PAP 診療ガイドライン
MINDS に従いガイドライン作成。2022 年の出版
予定。英語版も作成予定。CQ12 個。診断は基
本的に抗 GM-CSF 測定していただき、特発性
PAP を削除した。CPAP を CPAP/HPAP に変更
した。

(3) 厚生労働省指定難病の PAP 患者登録デー
タベースを用いて、わが国の PAP 患者について
疫学調査実施。

「臨床個人票を用いた肺蛋白症(自己免疫性
又は先天性)の臨床的特徴の解析」

2015 年—2019 年の間に合計 110 名新規登録さ

れた。、自己免疫性(78%)/特発性(20%)/続発性(<10%)/先天性・遺伝性(<10%)であった。男性58%、喫煙歴55%、粉塵吸入歴23%。無症状15%。血清 KL-6=3032 (1595-6177) U/mL、抗 GM-CSF 抗体=52 (26-106) ng/mL。

(4) 難病情報センターPAP 情報アップデートを提案。記入桁数の整理。日本呼吸器学会 PAP 診療ガイドラインとの整合性を持たせるよう提案した。

D. 考察、結論

- 「日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン」が完成する事により世界に先駆けて肺胞蛋白症診療が標準化される。
- 勉強会は13年継続しており患者にとっても恒例行事になった。今後継続的な資金確保が課題である。
- 制限が大きい研究ではあるが、厚労省指定難病個人票を用いた初めての疫学研究が実施された。今後継続的な解析が必要である。

E. 文献

- (1) 平成21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。肺胞蛋白症診断、治療、管理の指針、2012
- (2) Azuma K, Takimoto T, Kasai T, et al. Diagnostic yield and safety of bronchofiberscopy for pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Investig*. 2021 Nov;59(6):757-765.
- (3) Hirose M, Arai T, Sugimoto C, et al. B cell-activating factors in autoimmune

pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Mar 2;16(1):115.

- (4) Sakaue S, Yamaguchi E, Inoue Y, et al. Genetic determinants of risk in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Commun*. 2021 Feb 15;12(1):1032. doi: 10.1038/s41467-021-21011-y.
- (5) Katayama K, Hirose M, Arai T, et al. Clinical significance of serum anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep 29;15(1):272
- (6) Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2020 Oct 22;383(17):1635-1644.
- (7) Arai T, Kasai T, Shimizu K, et al. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicated with Sarcoidosis: the Clinical Course and Serum Levels of Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating Factor Autoantibody. *Intern Med*. 2020 Oct 15;59(20):2539-2546.
- (8) Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Engl J Med*. 2019 Sep 5;381(10):923-932.
- (9) Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Respir Med*. 2018 Jul;6(7):554-565.
- (10) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R. et al. Characteristics of a large cohort of patients

with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *J Respir Crit Care Med.* 2008 Apr 1;177(7):752-62

F. 健康危険情報:なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Enomoto T, Inoue Y, Adachi Y, et al. Limitations of End-Tidal CO₂ Measured with a Portable Capnometer to Estimate PaCO₂ for Patients with Respiratory Disease. *Turk Thorac J.* 2021 May;22(3):212-216. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2021.20032.
- (2) Arai T, Kagawa T, Sasaki Y, et al. Hemosiderin-Laden Macrophages in Bronchoalveolar Lavage: Predictive Role for Acute Exacerbation of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Can Respir J.* 2021 Dec 20;2021:4595019. doi: 10.1155/2021/4595019.
- (3) Baldi BG, Radzikowska E, Cottin V, et al. COVID-19 in Lymphangiomyomatosis: An International Study of Outcomes and Impact of Mechanistic Target of Rapamycin Inhibition. *Chest.* 2021 Dec 21:S0012-3692(21)05166-7.
- (4) Shintani R, Sekine A, Murohashi K, et al. Successful Treatment of Chylothorax and Chylopericardium by Radiotherapy in Lung Cancer. *Intern Med.* 2021 Nov 20. doi: 10.2169/internalmedicine.8293-21.
- (5) Birring SS, Bushnell DM, Baldwin M, et al. The psychometric properties of the King's Brief Interstitial Lung Disease

questionnaire and thresholds for meaningful treatment response in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2021 Nov 11:2101790. doi: 10.1183/13993003.01790-2021

- (6) Sakurai T, Arai T, Hirose M, et al. Reduced risk of recurrent pneumothorax for sirolimus therapy after surgical pleural covering of entire lung in lymphangiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Nov 3;16(1):466
- (7) Lancaster L, Bonella F, Inoue Y, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Physician and patient perspectives on the pathway to care from symptom recognition to diagnosis and disease burden. *Respirology.* 2021 Oct 5. doi: 10.1111/resp.14154. Online ahead of print.
- (8) Kondoh Y, Makino S, Ogura T, et al.. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir Investig.* 2021 Sep 30:S2212-5345(21)00082-4.
- (9) Inoue Y, Suda T, Kitamura H, et al. Efficacy and safety of nintedanib in Japanese patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: Subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 INBUILD trial. *Respir Med.* 2021 Aug 12;187:106574.
- (10) Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J.* 2021 Sep 2:2004538.
- (11) Nakamura Y, Takimoto T, Kobayashi T,

- et.al. Drug-related pneumonitis with radiographic hypersensitivity pneumonitis pattern: Three case series. *Respir Med Case Rep.* 2021 Aug 18;34:101498.
- (12) Arai T, Matsuoka H, Hirose M, et.al. Prognostic significance of serum cytokines during acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias treated with thrombomodulin. *BMJ Open Respir Res.* 2021 Jul;8(1):e000889.
- (13) Enomoto N, Homma S, Inase N, et.al. Prospective nationwide multicentre cohort study of the clinical significance of autoimmune features in idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax.* 2021 Jul 16;thoraxjnl-2020-216263. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216263. Online ahead of print.
- (14) Mizukoshi F, Kobayashi N, Kirikae F, et.al. Molecular Epidemiology of Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis in Japan. *mSphere.* 2021 Aug 25;6(4):e0097820.
- (15) Sauter M, Belousova E, Benedik MP, et.al. Rare manifestations and malignancies in tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA). *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jul 6;16(1):301.
- (16) Matsuda Y, Morita T, Matsumoto H, et.al. Predictors of Morphine Efficacy for Dyspnea in Inpatients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Secondary Analysis of JORTC-PAL 07. *Palliat Med Rep.* 2021 Jan 7;2(1):15-20.
- (17) Azuma K, Takimoto T, Kasai T, et.al. Diagnostic yield and safety of bronchofiberscopy for pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Investig.* 2021 May 6:S2212-5345(21)00073-3. doi: 10.1016/j.resinv.2021.03.012. Online ahead of print.
- (18) Hirose M, Arai T, Sugimoto C, et.al. B cell-activating factors in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Mar 2;16(1):115. doi: 10.1186/s13023-021-01755-y.
- (19) Sakaue S, Yamaguchi E, Inoue Y, et.al.. Genetic determinants of risk in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Commun.* 2021 Feb 15;12(1):1032. doi: 10.1038/s41467-021-21011-y.
- (20) Yoshida S, Tsuyuguchi K, Kobayashi T, et.al.. Comparison of drug-susceptibility patterns and gene sequences associated with clarithromycin and azithromycin resistance in Mycobacterium abscessus complex isolates and evaluation of the accumulation of intrinsic macrolide resistance. *J Med Microbiol.* 2021 Mar;70(3). doi: 10.1099/jmm.0.001326. Epub 2021 Feb 11.
- (21) Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et.al. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J.* 2021 Mar 25;85(4):333-342.
- (22) Enomoto T, Takimoto T, Kagawa T, et.al. Histologically Proven Dendriiform Pulmonary Ossification: A Five-case Series. *Intern Med.* 2021 Feb 1. doi: 10.2169/internalmedicine.5906-20. Online

ahead of print.

- (23) Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et.al. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-Related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper From the Fleischner Society. Chest. 2021 Mar;159(3):1107-1125.
- (24) Kobayashi T, Tsuyuguchi K, Yoshida S, et.al. Resumption/efficacy and safety of an azithromycin-containing regimen against Mycobacterium avium complex lung disease in patients who experienced adverse effects with a clarithromycin-containing regimen. Respir Investig. 2021 Mar;59(2):212-217.
- (25) Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et.al.. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper from the Fleischner Society. Radiology. 2021 Mar;298(3):550-566.
- (26) Takizawa A, Kamita M, Kondoh Y, et.al. Current monitoring and treatment of progressive fibrosing interstitial lung disease: a survey of physicians in Japan, the United States, and the European Union. Curr Med Res Opin. 2021 Feb;37(2):327-339.

2. 学会発表 省略

H. 知的財産権の出願・登録状況:なし