

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
希少びまん性肺疾患分科会
肺胞蛋白症分担研究報告書

部会報告

研究分担者 鈴木拓児（千葉大学教授）、石井晴之（杏林大学教授）

研究要旨

【背景と目的】本部会の目的は、希少びまん性肺疾患の難病である肺胞蛋白症（指定難病 229）について、疫学および病態の解明・新たな診断法の開発・新規治療法の開発研究を進め国民への研究成果の還元を促進する。また患者会・勉強会などの社会活動を通して医療の質の向上を図るといった重要な役割も担っている。

【結果】今年度は、臨床調査個人票を用いた肺胞蛋白症の全国調査結果の報告を論文化し、自己免疫性肺胞蛋白症における GM-CSF 吸入療法の臨床試験（IMPALA2 試験、PAGE2 試験）を継続し、COVID-19 合併肺胞蛋白症の多施設共同後向き観察研究を新たに開始するとともに肺胞蛋白症患者会・勉強会をおこなった。【結論】観察研究及び臨床試験は進行中であり、今後の GM-CSF 吸入療法の保険適応に向けて活動を継続していく。

A. 研究背景と目的

肺胞蛋白症（Pulmonary Alveolar Proteinosis: PAP）は 1958 年 Rosen らにより記載され¹⁾、我が国では 1960 年岡らによって紹介された稀少肺疾患の難病である。肺胞蛋白症はサーファクタントの生成又は分解過程の障害により肺胞など末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留を来す疾患の総称である。このうち、指定難病（229）は、自己免疫性 PAP と先天性 PAP である。

原因として自己免疫性 PAP では、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に対する中和自己抗体が存在し、肺胞マクロファージ、好中球の機能障害が病態に関与する。先天性 PAP としては surfactant protein（SP）-B、SP-C、ATP-binding cassette A3（ABCA3）遺伝子の異常や GM-CSF レセプターの遺伝子（CSF2RA や CSF2RB）変異が報告されているが（遺伝性 PAP）、遺伝子異常の証明されていないものも少なくない。続発性 PAP は骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等で認められる²⁻⁴⁾。本部会を中心とした委員会により『日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン』が 2022 年に作成された⁵⁾。

本部会の目的は PAP について、疫学および病態の解明・新たな診断法の開発・新規治療法の開発研究などを進め、国民への研究成果の還元を促進する。また患者会・勉強会などの社会活動を通して医療の質の向上を図るといった重要な役割も担っている。本部会は旧 PAP 研究班（AMED）、吸入治療臨床試験のグループ、診療ガイドライン委員会のメンバーと現在も連携して研究開発を行っている。

B. 研究方法

今年度は、浜松医科大学の宮下晃一先生・須田隆文教授らが中心となって臨床調査個人票を用いた肺胞蛋白症の全国調査結果の最終報告を論文化した⁶⁾。

また、自己免疫性肺胞蛋白症における GM-CSF 吸入療法の臨床試験（IMPALA2 試験、PAGE2 試験）については継続中である。国立病院機構近畿中央呼吸器センターの新井徹先生らが中心となって「COVID-19 合併肺胞蛋白症の多施設共同後向き観察研究」を新たに開始した。本年度も患者会を中心に肺胞蛋白症患者会・勉強会をおこなった。

C. 結果

1. 厚生労働省指定難病の PAP 患者登録データベースである臨床個人票を用いて、わが国の PAP 患者について疫学調査を実施し論文化した。「臨床個人票を用いた肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）の臨床的特徴の解析」の結果、PAP は 2015 年から 2019 年の間に合計 110 名新規登録され、96.4%が自己免疫性/特発性で DSS>3 が 64.5%であった。年齢中央値は 58 歳、男性が 58.2%を占め、喫煙歴 40%、粉塵吸入歴 14.5%で無症状が 18.2%であった。血液検査では血清 KL-6 3082（1595-6177）U/mL、SP-D 235（154-365）ng/mL、LDH 274（221-311）IU/L、抗 GM-CSF 抗体 52（26-106）ng/mL であった。KL-6、SP-D、LDH の値は DSS と有意な相関がみられた。27.4%が全肺洗浄や部分洗浄の治療を受けており、25%が長期間の酸素療法を必要としていた⁶⁾。

2. 自己免疫性肺胞蛋白症における GM-CSF 吸入療法の臨床試験（IMPALA2 試験、PAGE2 試験）を継続しておこなっている。

3. COVID-19 合併肺胞蛋白症の多施設共同後向き観察研究（研究代表：国立病院機構近畿中央呼吸器センター 新井徹）を新たに開始した。

4. 2010 年から開催している肺胞蛋白症患者会・第 15 回勉強会をおこなった（図 1-3）。

日時：2023 年 11 月 4 日

場所：TKP ガーデンシティ PREMIUM 田町カンファレンスルーム 4E

様式：ハイブリッド

主催：日本肺胞蛋白症患者会

プログラム：

- ・開会の挨拶（日本肺胞蛋白症患者会代表 小林剛志）
- ・実用化のカウントダウンが始まった GM-CSF 吸入療法と今後の課題（新潟大学医歯学総合病院 中田光）
- ・吸入器のしくみと効率のよい吸入方法について（村中医療器株式会社 井上直人）
- ・患者会の新たな方向性と若年発症の肺胞蛋白症のケアについて・総合討論（座長 小林剛志）
- ・閉会の挨拶（千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 鈴木拓児）

(図 1)



(図 2)

日本肺胞蛋白症患者会
2023 年度総会 第 15 回勉強会

日時：2023 年 11 月 4 日（土）
総会 13:00～13:50 / 勉強会 14:00～16:00
参加者：患者様、ご家族、ご友人、医療関係者
参加費：無料

会場：TKP ガーデンシティ PREMIUM 田町 カンファレンスルーム 4E
〒108-0023 東京都港区芝浦三丁目 1 番 21 号 msb Tamachi 田町ステーションタワーS 4 階
アクセス：・JR 京浜東北線 田町駅 東口 徒歩 1 分
・JR 山手線 田町(東京都)駅 東口 徒歩 1 分
・都営浅草線 三田駅 A4 徒歩 5 分
・都営三田線 三田駅 A4 徒歩 5 分



—会場および Web にて開催予定です—
患者会会員以外で参加ご希望の方は、
当事務局のメールアドレス jimkyoku@asap-net.jp までメールをお送りください。
ご参加のための Zoom ID およびパスワードをお知らせします。
※「11/4 参加希望」と明記の上、ご氏名とご所属（医療機関・企業の場合）をご記入ください。

・会場にお越しの際はマスク着用をお願いいたします。
・体調不良の症状がある方は、ご来場をお控えいただきますようお願いいたします。
※搬送が必要な方は jimkyoku@asap-net.jp までお知らせください（10 月 20 日〆切）。

(図 3)

第 15 回
肺胞蛋白症勉強会 プログラム（時間の繰上あり）

14:00～ **開会の挨拶**
日本肺胞蛋白症患者会代表 小林剛志

14:05～ **実用化のカウントダウンが始まった GM-CSF 吸入療法と今後の課題**
新潟大学医歯学総合病院 中田光

14:30～ **吸入器のしくみと効率のよい吸入方法について**
村中医療器株式会社 井上直人様
(休憩 15 分・多少前後あり)

15:15～ **患者会の新たな方向性と若年発症の肺胞蛋白症のケアについて**
過去 12 年間の活動を振り返り、次のステージとしての新たな方向性や、
小児を含む若年発症の肺胞蛋白症の重症化に焦点を当てた活動の強化を
提案。
座長：小林剛志
小勉強会からの提案：青木由衣様
総合討論
閉会の挨拶
千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 鈴木拓児先生

お問い合わせ先
日本肺胞蛋白症患者会事務局メールアドレス e-mail: jimkyoku@asap-net.jp
電話 080-1247-1766（会長 小林）／新潟大学医歯学総合病院 高度医療開発センター 025-227-2029

D. 考察

今回、厚生労働省指定難病の PAP 患者登録データベースである臨床個人票を用いた研究成果が発表された。観察研究及び臨床試験は現在も進行中であり、今後の GM-CSF 吸入療法の保険適応に向けて活動を継続していく。患者会を中心とした勉強会は情報の共有の場として非常に有意義であり今後も継続の予定である。

E. 文献

- 1) Rosen SH, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-1142.
- 2) Seymour JF, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-235.
- 3) Suzuki T, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med* 2016; 37: 431-440.
- 4) Trapnell BC, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 16
- 5) 日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022 作成委員会編：肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022 株式会社メディカルレビュー社、東京 2022

6) Miyashita K, et al. Nationwide survey of adult patients with pulmonary alveolar proteinosis using the National Database of designated intractable diseases of Japan. *Respir Investig* 2023; 61: 364-370.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：

(1) Miyashita K, et al. Nationwide survey of adult patients with pulmonary alveolar proteinosis using the National Database of designated intractable diseases of Japan. *Respir Investig* 2023; 61: 364-370.

(2) Shimaya M, et al. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicated by Myelodysplastic Syndrome: A Case Report. *Intern Med*. 2023; PMID: 37839886: 1982-1983.

(3) Yanagisawa A. et al. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis That Improved after a COVID-19 Episode. *Intern Med*. 2023; 62: 2273-2241.

(4) Oda M, et al. Quantitative Evaluation of Changes in Three-Dimensional CT Density Distributions in Pulmonary Alveolar Proteinosis after GM-CSF Inhalation. *Respiration*. 2023; 102:101-109.

(5) Shimoda M, et al. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis with Suspected Exacerbation after Osimertinib Administration for Lung Cancer. *Intern Med*. 2023; 62: 1203-1206.

(6) Kitahara S, et al. Prognostic impact of the cross-sectional area of the erector spinae muscle in patients with pleuroparenchymal fibroelastosis. *Sci Rep*. 2023; 13: 17289.

(7) Okuda R, et al. Design and rationale of the Japanese Idiopathic Interstitial Pneumonias (JIPS) Registry. *Respir Investig*. 2023; 61: 95-102.

(8) Koyanagi Y, et al. Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Physiol Rep*. 2023; 11: e15645.

(9) Imamura S, et al. Impaired dynamic response

of oxygen saturation during the 6-min walk test is associated with mortality in chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Care*. 2023; 68: 356-365.

(10) Arai M, et al. Sequential administration of PD-1 inhibitor and cetuximab causes pneumonia. *Oncol Lett*. 2023; 26: 288.

(11) Hirama R, et al. A comparison of clinical presentations in coronavirus disease 2019 caused by different Omicron variants in Japan: A retrospective study. *Intern Med*. 2023;62:2321-2328.

(12) Shikano K, et al. A retrospective comparison between digital to conventional drainage systems for secondary spontaneous pneumothorax related to diffuse interstitial lung disease. *Clin Respir J*. 2023;17:733-739.

(13) Shionoya Y, et al. Radiation-induced organizing pneumonia caused by carbon-ion radiotherapy for lung cancer. *Radiol Case Rep*. 2023; 19: 567-571.

(14) Honda K, Saraya T, Ishii H. A Real-World Prognosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Special Reference to the Role of Antifibrotic Agents for the Elderly. *J Clin Med*. 2023; 12: 3564.

(15) Murai Y, et al. Reduction of mycophenolate mofetil dosage to limit prolonged viral shedding in solid organ transplant recipients with COVID-19: Two case reports. *Respir Investig*. 2024; 62: 98-101.

(16) Itoh T, et al. Long-term nintedanib treatment for progressive pulmonary fibrosis associated with Hermansky-Pudlak syndrome type 1 followed by lung transplantation. *Respir Investig*. 2024; 62: 176-178.

(17) Okaya T, et al. Functional Roles of CD26/DPP4 in Bleomycin-Induced Pulmonary Hypertension Associated with Interstitial Lung Disease. *Int J Mol Sci*. 2024; 25: 748.

2. 学会発表：省略

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし