

機関番号：84412

研究種目：基盤研究(B)海外

研究期間：21 年度～23 年度

課題番号：21406025

研究課題名(和文)自己免疫性肺胞蛋白症の国際疫学研究と診断治療国際的標準化：稀少肺疾患研究基盤

研究課題名(英文)International epidemiological studies and standardization of diagnosis and treatment of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Research basis of rare lung diseases.

研究代表者

井上 義一 (YOSHIKAZU INOUE)

独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター(臨床研究センター)

呼吸不全・難治性肺疾患研究部長

研究者番号：90240895

研究成果の概要(和文)：

肺胞蛋白症(PAP)は肺胞内にサーファクタント様物質が蓄積し呼吸機能障害を生じる稀少肺疾患である。詳細な疫学データはなく、国際的な比較は行われていなかった。本研究では自己免疫性 PAP の原因抗 GM-CSF 自己抗体の有無による新分類を提唱し、国内疫学調査を実施、さらに日本、米国、ドイツ、イタリアとの PAP 国際調査を実施した(米国稀少肺疾患コンソーシウムと共同)。自己抗体測定 of 標準化も行った。また我々のガイドラインを英訳し欧米の研究者、アジアの学会で提示、現在国際ガイドラインが準備されつつある。

研究成果の概要(英文)：

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare lung disease characterized by accumulation of surfactant-like materials in the lungs. Based on our new classification by auto-anti GM-CSF antibodies and our Japanese epidemiological data, we performed international standardization of measurements of the auto-antibodies and comparison of autoimmune PAP (collaboration of rare lung disease consortium, USA). We have shown our Japanese guideline for PAP in Europe, USA, and Asia, and preparation of international guideline is going on.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21 年度	4600000	1380000	5980000
22 年度	4100000	1230000	5330000
23 年度	3500000	1050000	4550000
年度			
年度			
総計	12200000	3660000	15860000

研究分野：医歯薬学B

科研費の分科・細目：呼吸器内科学

キーワード：肺胞蛋白症、疫学、国際標準化、稀少肺疾患、抗 GM-CSF 自己抗体

1. 研究開始当初の背景

(1) 肺胞蛋白症(PAP)は終末細気管支、肺胞腔内にサーファクタント様物質が蓄積し呼吸機能障害を生じる稀少肺疾患である。詳細な疫学データはなく、国際的な比較

は行われていなかった。

(2) 1999 年共同研究者の中田は特発性 PAP(IPAP)患者の肺、血清中に抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)中和自己抗体が特異的に認め

られる事を発見した。

- (3) 2001年頃から我々は PAP 研究組織を確立し GM-CSF 吸入療法を行った。
- (4) 我々は、抗 GM-CSF 中和抗体の有無による肺胞蛋白症の新分類を提案。
- (5) 我々は平成 18 年から 20 年、基盤 B 海外研究費により IPAP の国際共同疫学調査（稀少肺疾患研究基盤として）を実施。わが国初、世界最大規模の日本の自己免疫性 PAP(APAP)の疫学調査となった。新潟大学医歯学総合病院と国立病院機構近畿中央胸部疾患センターでデータベースを作成し、米国シンシナティ子供医療センター、フロリダ大学共同研究者にデータを送付し統計解析を行った。環境、喫煙に対する影響も考慮され、発症、悪化因子、予後因子につき国際比較が重要と考えられた。

2. 研究の目的

APAP について、病態と臨床像を国際的に明らかにし、更にグローバルな標準的診断と治療法を確立する。他の稀少難病（リンパ脈管筋腫症 LAM）研究の基盤とする。

- (1) APAP の国際共同疫学調査と国際比較を行う。
- (2) 抗 GM-CSF 自己抗体測定国際標準化を行う。
- (3) 欧米の研究者と共に PAP に関する国際コンセンサス、ガイドラインを作成
- (4) アジアの国々へも情報提供する。
- (5) 肺胞蛋白症の国際共同研究システムを他の稀少肺疾患の調査（リンパ脈管筋腫症等）へ応用する。

3. 研究の方法

- (1) 国際共同疫学調査と国際比較研究：我が国疫学研究で用いた症例カードを英訳し、米国国立衛生研究所(NIH)を基盤である米国稀少肺疾患研究コンソーシアム（Rare Lung Disease Consortium: RLDC）と共同で米国（Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Drs. Trapnell, Brody School of Medicine: Drs. Kavuru）、ドイツ（Ruhrlanklinik Essen: Drs. Costabel）、イタリア（Clinica Malattie Apparato Respiratorio, University of Pavia: Drs. Luisetti）と APAP の疫学、臨床像、抗 GM-CSF 自己抗体の国際比較を実施する（肺胞蛋白症に関する多施設国際横断的評価：Multicenter International Cross-sectional Evaluation of Pulmonary Alveolar Proteinosis Trial: MICEPAP Trial）。
- (2) 抗 GM-CSF 自己抗体測定国際標準化：シンシナティ小児医療センター、

新潟大学、近畿中央胸部疾患センターで、共通の標準抗体（患者由来抗 GM-CSF モノクローナル抗体）を用い、ELISA 方法を可能な限り統一し、同一検体を用いて抗 GM-CSF 自己抗体を測定し比較する。

- (3) アメリカ胸部疾患学会(ATS)、ヨーロッパ呼吸器学会(ERS)の PAP 研究グループへ我が国の PAP 指針を紹介する。共同で国際コンセンサス、ガイドラインを作成する。
- (4) アジア太平洋呼吸器学会(APSIR)へ情報提供する。
- (5) 他の稀少肺疾患（リンパ脈管筋腫症等）調査への応用を試みる。

4. 研究成果

- (1) 国際共同疫学調査と国際比較(MICEPAP Trial): RLDC と共同で日本、米国、ドイツ、イタリアで研究を実施した。共通プロトコルを作成して患者登録。コントロール 102 名と APAP105 名、疾患対照 432 名、合計 250 名登録。症状、理学所見、診断方法、合併症、喫煙歴、職業歴、家族歴、治療歴、検査データ等が入力された。中間解析では喫煙、粉塵吸入歴の関与が示唆された。
- (2) 抗 GM-CSF 自己抗体値の比較のため血清を送付、シンシナティ大学、新潟大学、近畿中央胸部疾患センターでの抗 GM-CSF 自己抗体測定値の国際比較を行い、3 施設で極めて高い相関を認めた。標準抗体を用いた推奨 ELISA 法、推奨記載方法が提唱された。
- (3) アメリカ胸部疾患学会(ATS)、ヨーロッパ呼吸器学会(ERS)の PAP 研究グループで国際コンセンサス、ガイドラインを作成するため委員会に出席した。我々の日本のガイドラインを英語化し紹介した。国際ガイドラインは 2012 年 6 月段階でまだ完成していない。
- (4) 2009 年 11 月開催された第 14 回アジア太平洋呼吸器学会(APSIR)シンポジウムで“Don't miss rare diffuse parenchymal lung diseases: Pulmonary Alveolar Proteinosis Update”として臨床の場での PAP の重要性、バイオマーカー測定の重要性について報告した。
- (5) 他の稀少肺疾患（リンパ脈管筋腫症等）調査への応用：RLDC で実施した LAM のシロリムス試験の日米比較層別解析を提案し解析を行った。20012 年 5 月 ATS で発表した。

謝辞：MICEPAP Trial 実施に関し米国オハイオ州シンシナティ子供病院メディカルセンター Bruce Trapnell 教授(RLDC 代表)に深謝

する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 23 件)

- (1) Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, Tomii K, Takada T, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Comparative Study of High-Resolution CT Findings between Autoimmune and Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Chest*, 136: 1348-1355, 2009 (査読有り)
- (2) Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 251(1): 271-9, 2009 (査読有り)
- (3) Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, Arai T. Quantitative CT in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Inspiratory and Expiratory Assessment. *AJR*, 192:1-6, 2009(査読有り)
- (4) Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun;181(12):1345-54. (査読有り)
- (5) Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX. Serum Vascular Endothelial Growth Factor-D Prospectively Distinguishes Lymphangioleiomyomatosis from Other Diseases. *Chest*. 2010 Sep;138(3): 674-81(査読有り)
- (6) Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, Costabel U, D'Armiento J, Glanville AR, Harari S, Henske EP, Inoue Y, Johnson SR, Lacronique J, Lazor R, Moss J, Ruoss SJ, Ryu JH, Seyama K, Watz H, Xu KF, Hohmann EL, Moss F. The international LAM registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform. *Lymphat Res Biol*. 8(1) 81-87, 2010(査読有り)
- (7) Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax*. 2011 Jan;66(1):61-5. (査読有り)
- (8) Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J*. 37(2):465-8, 2011(査読有り)
- (9) McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1595-606. Epub 2011 Mar 16. (査読有り)
- (10) Inoue Y. Assembly Head of ILD, APSR. *APSR RESPIRATORY UPDATES (APSR EDUCATION PUBLICATION)* 3(5), June 2011(査読有り)
- (11) Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Kitaichi M, Akira M, Arai T, Hayashi S, Inoue Y. Polymyxin-B Hemoperfusion for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Serum IL-7 as a Prognostic Marker. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases*, 28(2):113-22, 2011. (査読有り)
- (12) Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Isii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis.

- Respir Med. 106(2):284-93, 2012 (査読有り)
- (13) Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Kasahara Y, Hojo M, Nei T, Nakayama H, Motoi N, Urano S, Eda R, Yokoba M, Tsuchihashi Y, Nasuhara Y, Ishii H, Ebina M, Yamaguchi E, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2012; 39(3): 777-780 (査読有り)
- (14) 井上義一. 稀少肺疾患に対する薬剤開発の現状と課題. THE LUNG perspectives Vol. 18 No. 2 2010, 4 P. 49~P51 メディカルレビュー社 2010年4月20日. (査読なし)
- (15) 杉本親寿, 井上義一. 乳び胸, 診断, 治療と病態. *呼吸器内科*, 17(4):398-404, 2010, 科学評論社, 2010年4月28日(査読なし)
- (16) 井上義一. 『肺胞蛋白症』病態解明への新展開 (up-date) 特集 びまん性肺疾患診療の進歩. 成人病と生活習慣病 Vol. 40 No. 6 2010, P. 704~P. 707 東京医学社. 2010年6月15日発行(査読なし)
- (17) 広瀬雅樹, 井上義一. リンパ脈管筋腫症に関する分子生物学的解析. 最新医学 65巻9月増号 (2010) P. 2102-2110. 最新医学社, 2010年9月25日初版発行(査読なし)
- (18) 井上義一. LAMの内科的治療と管理 わが国の手引きと欧州呼吸器学会ガイドライン. 特集 リンパ脈管筋腫症 (LAM) の新展開, 呼吸と循環 Vol. 58 No. 12 December, 2010, P. 1217-1224, 医学書院, 2010年12月15日発行(査読なし)
- (19) 林田 美江, 瀬山 邦明, 井上 義一, 平井 豊博, 三嶋 理晃. 特定疾患治療研究事業対象疾患 リンパ脈管筋腫症 (LAM) 認定基準の解説. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班. *日呼吸会誌*, 49(2): 67-74, 2011 (平成23年2月) (査読有り)
- (20) 井上義一. リンパ脈管筋腫症 (LAM) の治療. *Annual Review 呼吸器* 2011, p. 216-222. 中外医学社, 2011/1/25 (査読なし)
- (21) 林田美江, 瀬山邦明, 井上義一, 平井豊博, 三嶋理晃. 特定疾患治療研究事業対象疾患リンパ脈管筋腫症 (LAM) 認定基準の解説. *日本呼吸器学会雑誌* 49(2) Feb. /2011:p. 67-74, 2011/2/10 (査読有り)
- (22) 杉本親寿, 新井徹, 西山明秀, 井上康, 香川智子, 審良正則, 松室昭子, 広瀬雅樹, 北市正則, 林清二, 井上義一. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 8例の手技, 効果, 安全性の多面的評価. *日本呼吸器学会雑誌* 49(8) Aug. 2011:p. 569-576, 2011/08/06 (査読有り)
- (23) 井上義一, 新井徹, 杉本親寿, 広瀬雅樹. LAMとその周辺に対する新規分子標的治療薬の展望. *日本胸部臨床* 70(10) 2011年10月: p. 1031-1039, 克誠堂, 2011/10/20 (査読なし)
- [学会発表] (計 10 件)
- (1) Yoshikazu Inoue, MD, PhD. Serum lymphangiogenic / angiogenic factors in lymphangiomyomatosis, as diagnostic biomarkers. The LAM Foundation / NHLBI 2009 International Research Conference. Friday April 17-Sunday April 19, 2009 The Westin Cincinnati, Ohio, USA.
- (2) Y Inoue, MD, A Matsumuro, MSc, M Hirose, PhD, T Arai, MD, J Otsuka, MD, C Sugimoto, MD, S Minamoto, MD, A Nishiyama, MD, K Sugiyama, MT, M Nakagawa, PA, M Kitaichi, MD, M Akira, MD, S Hayashi, MD, K Nakata, MD, M Okada, MD and M Sakatani, MD. Profile of Th1/Th2 Cytokines in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. ATS 2009 San Diego International conference. May15-20, 2009, San Diego, California, USA. (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Abstract)
- (3) M Hirose, PhD, Y Inoue, MD, A Matsumuro, MSc, T Arai, MD, C Sugimoto, MD, S Minamoto, MD, K Tachibana, MD, M Akira, MD, M Kitaichi, MD, S Hayashi, MD, K Sugiyama, MT, M Nakagawa, PA, M Okada, MD and M Sakatani, MD. Impact of Th2 cytokines in Lymphangiomyomatosis. ATS 2009 San Diego International conference. May15-20, 2009, San Diego, California, USA. (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Abstract)
- (4) Y. Inoue, T. Arai, M. Kitaichi, M. Akira, K. Nakata, R. Tazawa, J. Otsuka, M. Hirose, A. Matsumuro, M. Sakatani. Japanese Center of RLDC, Osaka Symposium on Respiratory Disease (Sakai, Niigata, Japan) Intercurrent intractable factors in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. (Thematic Poster Session: Various

backgrounds in diffuse parenchymal Lung P.757) ERS Vienna 2009 Austria, September 12-16

- (5) Yoshikazu Inoue. Don't Miss Rare Diffuse Parenchymal Lung Disease: Pulmonary Alveolar Proteinosis Update. SY 17-04. 14th Congress of the APSR and 3rd Joint Congress of the APSR/ ACCP. November 14~18, 2009 COEX, Seoul, Korea.
- (6) Masaki Hirose, Yoshikazu Inoue, Akiko Matsumuro, Toru Arai, Chikatoshi Sugimoto, Kazunobu Tachibana, Akihide Nishiyama, Seiji. Hayashi, Masaji Okada, Mitsunori Sakatani. Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) -D in lymphangiomyomatosis (LAM). PD 08-14. 2009-588. 14th Congress of the APSR and 3rd Joint Congress of the APSR/ ACCP. November 14~18, 2009 COEX, Seoul, Korea.
- (7) Yoshikazu Inoue MD, PhD. Serum lymphangiogenic / angiogenic factors in lymphangiomyomatosis, as diagnostic biomarkers. The LAM Foundation 2010 International Research Conference. Wednesday April 7- Monday April 12, 2010, The Westin Cincinnati, Cincinnati Ohio, USA.
- (8) T. Arai, Y. Inoue, C. Sugimoto, A. Matsumuro, Y. Iwaki, M. Hirose, M. Kitaichi, M. Akira, S. Hayashi, K. Nakata, M. Sakatani (Sakai, Niigata, Japan). Serum CYFRA reflects disease severity of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Session 89, Thematic Poster Session: Rare diffuse lung diseases. P750. ERS 2010, Fira Barcelona. September 18-22, 2010, Barcelona, Spain.
- (9) Y. Inoue, M. Akira, M. Hirose, T. Arai, T. Okuma, Y. Iwaki, C. Sugimoto, K. Tachibana, M. Akiko, M. Nakagawa, M. Kitaichi, S. Hayashi, M. Okada, M. Sakatani (Osaka, Japan) Quantitative CT in pulmonary lymphangiomyomatosis: Comparison with pulmonary dysfunction. Session 89, Thematic Poster Session: Rare diffuse lung diseases. P757. ERS 2010, Fira Barcelona. September 18-22, 2010, Barcelona, Spain.
- (10) Y. Inoue. Clinical Features of Disorders of Surfactant Clearance: East Meets West. 3rd. Congresso Internazionale Pavia, Collegio Cardinal Riboldi. 30th March-1st April

2011, Pavia, Italy.

〔図書〕 (計 5 件)

- (1) Bruce C. Trapnell, Koh Nakata, and Yoshikazu Inoue. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Molecular Basis of Pulmonary Disease Insights from Rare Lung Disorders. 111-132. Humana Press, Springer New York Dordrecht Heidelberg London. Edited by Francis X. McCormack, MD, Ralph J. Panos, MD, Bruce C. Trapnell, MD, 2010
- (2) McCormack FX, Sullivan EJ, Inoue Y. Lymphangiomyomatosis. Murray&Nadel's textbook of respiratory medicine. Saunders Elsevier 1496-1515, 2010 (Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al. Ed.)
- (3) 井上義一. 肺胞蛋白症. 呼吸器疾患最新の治療 2010-2012. P. 331~P. 334. (株) 南光堂. 2010年2月15日発行.
- (4) 井上義一. リンパ脈管筋腫症. 看護学テキスト 疾病と治療 I P. 94, 南江堂, 2010年12月1日発行
- (5) 井上義一. リンパ脈管筋腫症 (LAM) の治療, LAMの病態, LAMの治療, 具体的薬物療法. Annual Review 呼吸器 2011, P. 216~222 中外医学社(株), 2011年1月25日発行

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 義一 (YOSHIKAZU INOUE)
独立行政法人国立病院機構 (近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター) 部長
研究者番号: 90240895

(2) 研究分担者

中田 光 (KOH NAKATA)
新潟大学 医歯学総合病院 教授
研究者番号: 80207802

北市 正則 (MASANORI KITAICHI)
独立行政法人国立病院機構 (近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター)
臨床研究センター室長、病理部長
研究者番号: 00161464

審良 正則 (MASANORI AKIRA)
独立行政法人国立病院機構 (近畿中央胸部
疾患センター臨床研究センター)
臨床研究センター室長、放射線部長
研究者番号: 20393267

広瀬 雅樹 (MASAKI HIROSE)
84412) 独立行政法人国立病院機構 (近畿
中央胸部疾患センター臨床研究センター)
臨床研究センター流動研究員
研究者番号: 90470195

(3) 連携研究者
なし