

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2014～2016

課題番号：26305028

研究課題名(和文) 骨髄異形成症候群に合併した続発性肺胞蛋白症の国際共同研究

研究課題名(英文) International clinical research for secondary pulmonary alveolar proteinosis complicated with myelodysplastic syndrome

研究代表者

石井 晴之 (Ishii, Haruyuki)

杏林大学・医学部・准教授

研究者番号：30406970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：国内外を通じて、稀少疾患である骨髄異形成症候群(MDS)に合併した続発性肺胞蛋白症(SPAP)に対する集学的研究を行った。日本では呼吸器内科・血液内科それぞれの全国施設から、3年間で21例の臨床情報を収集したが、欧州ではわずか3例とかなり稀少であった。推定有病率は日本が欧州の10倍高いことを明らかにした。これは本疾患の原因が人種差などに関連していることを推測できる大きな成果であった。また本疾患は診断後の2年生存率35%と難病であり、その中でステロイド投薬下にある症例は死亡リスクが2.4倍高くなってしまふ事を明らかにした。これはMDS診療においても重要な情報になる成果であった。

研究成果の概要(英文)： We investigated the clinical research for secondary pulmonary alveolar proteinosis complicated with myelodysplastic syndrome. There was little clinical information for this disease because SPAP complicated with MDS was extremely rare lung disease. We demonstrated the following outcomes, based on the results from our study. 1)Prevalence of SPAP complicated with MDS in Japan was significant higher than it in Europe. 2)The prognosis of SPAP complicated with MDS was very poor after diagnosis of SPAP(MST: 15 months). 3)It is the most important risk factor for the prognosis of SPAP was the use of steroid therapy at diagnosis of SPAP, and its cox hazard ratio for the death was 2.43. These outcomes will contribute to the medical treatment and new study for SPAP complicated with MDS. Moreover it is good outcome to be able to constitute the international SPAP network.

研究分野：びまん性肺疾患

キーワード：肺胞蛋白症 骨髄異形成症候群 呼吸器内科 血液内科 内科 ステロイド

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、2001年から稀少疾患である肺胞蛋白症(PAP)の全国調査を進めてきた。病理学的に PAP と診断され、抗 GM-CSF 自己抗体の陰性かつ基礎疾患を有する症例を続発性肺胞蛋白症(SPAP)と定義し、主治医の施設に直接訪問・調査することで本邦における SPAP の詳細な臨床情報のデータベースを作り上げてきた。SPAP は約 12 年間で 51 例と稀少で、その大部分は血液疾患に合併していた。なかでも骨髄異形成症候群(MDS)に合併した SPAP が最も多い。この MDS に合併した SPAP の明らかな予後や危険因子は明らかにされていない。また MDS に合併した SPAP の海外報告例は少なく、国内外を通じて臨床情報が乏しい研究分野である。

2. 研究の目的

本研究は、稀少肺疾患である MDS に合併した SPAP の予後に関わる危険因子を国際共同研究により解明することを目的とする。MDS に合併した SPAP は予後不良(2 年生存率 42%)で、それらは PAP 増悪や感染症合併による重症化していた。移植治療により PAP が改善した症例もあったが、多くの症例では移植のタイミングを失っていた。本症の予後を改善するためには予後に対する危険因子を明確にすることは重要である。稀少肺疾患のためより多くの症例集積をするために日伊独豪の国際共同調査を行う。また本研究を通じて、稀少肺疾患である肺胞蛋白症の国際診療ネットワークを構築していくことも検討していく。

3. 研究の方法

本研究は MDS に合併した SPAP の後方視的な疫学研究を国内および国外(欧州・豪州)において行う。国内は全国 9 つの協力拠点施設をおき、かつ日本血液学会への協力も得て全国血液研修 495 施設へのアンケート調査も行う。海外は欧州 Euro-PAP ネットワークを中心に、かつ欧州 MDS-NetWork を通じたアンケー

ト調査を行う。SPAP は病理学的所見にて肺胞蛋白症が確定し、何らの基礎疾患を合併していることと定義し、抗 GM-CSF 自己抗体陰性が確認されているものとした。海外例では抗 GM-CSF 自己抗体が測定困難なため、共通した定義項目にはしない。

1 次アンケートにて確定診断されている MDS に合併した SPAP については 2 次アンケートとして臨床情報(MDS:末梢血・骨髄所見・MDS-WHO 病型、染色体異常、輸血依存性によりスコア化される WHO classification based on prognostic scoring system (WPSS)、SPAP:臨床像、血清マーカー、画像所見、肺機能、そして SPAP 診断後の臨床経過)を収集する。

MDS/SPAP 診断後の予後に関連する変数を単変量解析および生存分析として Kaplan-Meier 法によるログランク検定、そして Cox 回帰分析(比例ハザード性の検証)にて分析し、危険因子の解明および因子の重要度を検証する。有意確率 0.05 未満を有意水準として解析する。

4. 研究成果

(1) 欧州よりも日本で有病率の高い稀少肺疾患であることを明らかにした。

(国内調査) 2013 年度までに国内で確定診断された MDS に合併した SPAP は 31 例であったが、本調査研究を通じて 2016 年度までに合計 52 例にまで症例集積を進められた。また呼吸器内科以外の情報を集めるため、日本血液学会の協力を得て全国の血液研修施設にアンケート調査を行った。495 施設のうち 261 施設から回答(回収率 52%)あり、本疾患は 35 例の回答であった。この 35 例は全て呼吸器内科からの情報に含まれており、我が国における MDS に合併した SPAP は 16 年間で累積 52 症例であることを明らかにした。

(海外調査) デュッセルドルフ大学の血液学教授である Ulrich Germing 先生の協力により MDS 診療ネットワーク (MDS diagnosis;

<http://www.mdsdiagnosis.com/>)を通じて本疾患の欧州(主にドイツ、イタリア、フランス、スイス、オーストリア)での調査を行った。総数194施設からの横断的調査では、本疾患はわずか1例のみであった。また呼吸器内科医が中心とした欧州のPAP診療ネットワーク(Euro-PAP; <http://www.alveolarproteinosis.eu/>)からは過去10年で2例のみと我が国と比較して著しく少ないことが明らかとなった。また豪州での調査では本疾患の症例数は明らかにできなかった。

日本では全国で約3000例のMDS症例が診療されており、MDSに合併するSPAPは毎年4-6例新たに診断されていた。つまりMDS症例10万人に対して160例の推定有病率となる。その一方、欧州ではMDS6000例のうちSPAP発症は1例であることから、推定有病率は日本の10分の1であった。

(2) 本疾患の臨床像を明らかにした。

これまでも31例の臨床情報をまとめたいたが、更なる症例集積により本疾患の臨床像を明確にすることができた。海外調査の症例は抗GM-CSF自己抗体測定陰性を確認できていたが、MDSに関する臨床情報が不十分であった。そのため国内症例(52例)の診断時における臨床情報をまとめた。

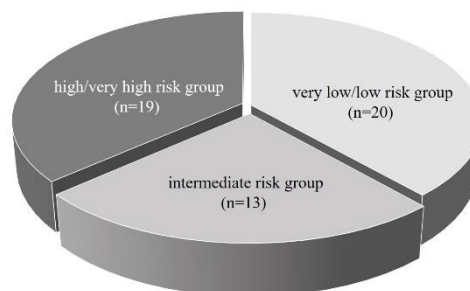
診断時の年齢は中央値54歳(27-77歳)、男/女は27/25と性差なかった。SPAP診断までのMDS罹患期間は中央値23ヶ月だったが、13例は同時に診断されていた。全ての症例で病理学的所見が得られていたが、12例(23%)は確定診断のために外科的肺生検を要していた。臨床症状は労作時呼吸困難・咳嗽が主体だが、22例(42%)では発熱を伴っていた。また無症状例も8例(15%)にみられていた。

(肺胞蛋白症の検査所見) 血清 KL-6, SP-D, SP-A, LDH の中央値(最小値-最大値)は、それぞれ 2920(165-34000)U/ml, 170(20.5-2550)ng/ml, 92.9(13.8-363)ng/ml, 329(39.9-1700)IU/ml と高値を示すが、正常基準内の症

例もみられていた。肺機能検査では%DLco、1秒率、%VCのそれぞれの平均値は、49.4%(n=27)、81.6%(n=37)、84.1%(n=37)と換気障害よりも拡散能障害が明らかであった。

(MDSの臨床情報) SPAP診断時のMDS病型(WHO分類)はRA/RARS: n=24, RCMD: n=11, RAEB: n=17と様々であり、最も多くみられた染色体異常はトリソミー8で40%(n=21)にみられていた。MDSの予後予測因子であるWPSS(WHO classification based Prognostic Scoring System)は、very low/lowリスク群: 20例、Intermediateリスク群: 13例、high/very highリスク群: 19例とSPAPの合併はMDS重症度との関連性は明らかではなかった(図1)。

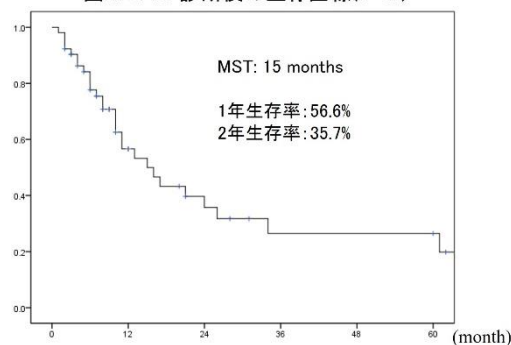
図1: MDSは軽症例でも重症例でもSPAPはみられる



(3) ステロイド薬使用が予後不良因子であることを明確にした。

これまでも我々の調査研究で本疾患が予後不良であることは報告してきた。今回の調査にて52例というデータベース作成が出来て改めて診断後の生存曲線を解析すると、生存期間中央値15ヶ月、1年生存率56.6%、2年生存率35.7%と予後不良であることが明確化した(図2)。

図2: SPAP診断後の生存曲線(n=52)

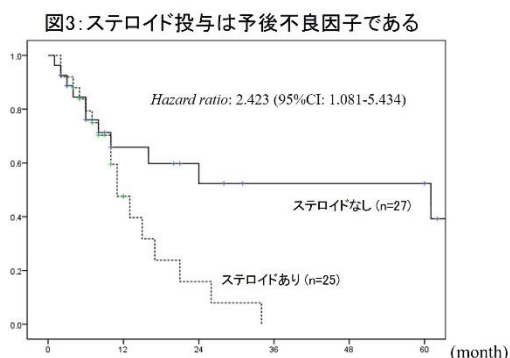


これらには肺洗浄療法(全肺洗浄/区域気管

支洗浄) や移植治療が施行されているデータが含まれている。肺洗浄療法は 12 例施行されたが未施行例との生存率には有意差なく、また移植治療による予後改善例もあるが移植施行 10 例と未施行例では全生存期間の有意な差はみられなかった。

(予後関連因子の解析)

本疾患診断時の各臨床項目を生存 23 例・死亡 29 例にて単変量解析したが有意な差が得られたものはなかった。また基礎疾患である MDS の軽症リスク群 (very low/low risk) と重症リスク群 (Intermediate/high/very high risk) との診断後の生存曲線では、重症リスク群で 2 年生存率が不良 (30.2%) であったが有意差はなかった。唯一、予後関連因子として抽出したのは、本疾患診断時のステロイド薬使用の有無である。ステロイド薬使用例 (n=25) は未使用例 (n=27) に比して診断後の 2 年生存率は有意に低下 (15.9% vs. 52.4%; $p=0.025$) していた。その cox hazard ratio (95%CI) は 2.42 (1.08-5.43) と死亡リスクに強く関わることを明らかにした (図 3)。



本研究を通じて最も大きな成果になったのは、国内・国外ともに稀少肺疾患である続発性肺胞蛋白症の診療ネットワークが構築できたことである。このネットワークは呼吸器内科医のみならず血液内科医との連携も深められた。本疾患に限らず多くの呼吸器疾患が血液疾患に合併するので、このネットワークを幅広く活用できることは大きい。当初、本研究では電子システム登録の設置も検討していたが、予想外に海外症例数が少なく登録シス

テム設置は今後の課題とした。また本研究から得られた臨床情報は、この分野で世界最大のビッグデータである。推定有病率が明らかになったことや人種・地域差が本疾患の原因解明にヒントになったことも大きい。

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 8 件)

- ① 石井晴之. 骨髄異形成症候群と肺胞マクロファージ-続発性肺胞蛋白症を中心に - 日本サーファクタント・界面医学会雑誌. (査読無) 47, 2016, 17-19
- ② Nunomura S, (3 人略), Ishii H, (5 人略), Fukuoka J. Pulmonary alveolar proteinosis-like change: A fairly common reaction associated with the severity of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Invest*. (査読有) 54, 2016, 272-279 DOI:10.1016/j.resinv.2016.02.004
- ③ 石井晴之. 続発性肺胞蛋白症 最新の知見と今後の課題. *日本胸部臨床* (査読有) 75(11), 2016, 1126-35.
- ④ Koide T, Saraya T, (13 人略), Ishii H, Goto H, Takizawa H. Clinical significance of the galaxy sign in patients with pulmonary sarcoidosis in a Japanese single-center cohort. *Sarcoid Vas Dif Lun Dis*. (査読有) 33, 2016, 247-252.
- ⑤ Saraya T, (7 人略), Ishii H, Takizawa H. A new diagnostic approach for bilious pleural effusion. *Respir Invest* (査読有) 54, 2016, 364-68. DOI: 10.1016/j.resinv.2016.03.009
- ⑥ Kimura H, (6 人略), Ishii H, (2 人略), Ryu A. Molecular evolution of the fusion protein gene in human respiratory syncytial virus subgroup A. *Infect Genet Evol* (査読有) 9, 2016, 398-406. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.06.019
- ⑦ Akira M, Inoue Y, (3 人略), Nakata K, Kitaichi M. Pulmonary fibrosis on high-resolution CT of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Roentgenol* (査読有) 207(3), 2016, 544-51.
- ⑧ Imura Y, (6 人略), Ishii H, Nakata K. Two cases of autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis during immunosuppressive therapy in dermatomyositis with interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* (査読有) 11, 2016, 1-6. DOI: 10.3109/14397595.2016.1153443
- ⑨ Moriyama M, (7 人略), Tazawa R, Saijo Y, Ishii H, Nakata K. Involvement of lung

cells harboring an abnormal karyotype in the pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. (査読有)
12(8), 2015, 1251-3.
DOI: 10.1513/AnnalsATS.201503-175LE

[学会発表] (計 4 件)

- ① Ishii H, et al. Characteristics of secondary pulmonary alveolar proteinosis complicated with myelodysplastic syndrome in Japan, 21th congress of Asian Pacific Society of Respiriology, 2016/11/14, Bangkok (Thailand)
- ② Ishii H, et al. Clinical information of secondary pulmonary alveolar proteinosis: Follow-up report, rare Lung Disease Consortium 2016, 2016/9/24, Cincinatti (USA)
- ③ Ishii H, et al. Clinical information of secondary pulmonary alveolar proteinosis in Japan, American Thoracic Society 2016 International conference, 2016/5/15, San Francisco (USA)
- ④ Tazawa R, et al. Elderly onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis and CSF2RA mutation. American Thoracic Society 2016 International conference, 2016/5/15, San Francisco (USA)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等
続発性肺胞蛋白症：情報サイト
<http://spap-project.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 晴之 (Ishii, Haruyuki)
杏林大学・医学部・准教授
研究者番号：30406970

(2) 研究分担者

皿谷 健 (Saraya, Takeshi)
杏林大学・医学部・助教
研究者番号：40549185

田澤 立之 (Tazawa, Ryushi)
新潟大学・医歯学総合病院・准教授
研究者番号：70301041

中田 光 (Nakata, Koh)
新潟大学・医歯学総合病院・教授
研究者番号：80207802

井上 義一 (Inoue, Yoshikazu)
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)・その他部局
等・センター長
研究者番号：90240895