

## 研究課題名

# 『自己免疫性肺胞蛋白症におけるステロイド投与の実態、 および感染症合併に関する実態調査』

### 1.背景と目的

肺胞蛋白症は肺胞腔を含めた末梢気道に肺サーファクタントが異常に蓄積する希少疾患である。研究分担者の中田らは、患者血清中の GM-CSF(*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*)自己抗体が高値であることを見いだした(*J Exp Med.* 1999)。自己抗体の過剰産生により発症する肺胞蛋白症は自己免疫性肺胞蛋白症と呼ばれ全体の 9 割を占める。これは、自己抗体により GM-CSF のシグナル伝達が阻害され、肺胞マクロファージの分化・機能障害が起こり、肺サーファクタントの分解が障害され異常蓄積を呈する。胸部 CT 画像では、この異常蓄積が肺のびまん性すりガラス状陰影として認識される。典型例においては、特徴的な **Crazy paving appearance** を呈するため画像診断の専門的知識を有すれば診断は容易であるが、呼吸器内科専門医であっても遭遇することが稀な疾患であるため、間質性肺炎と誤認されることがしばしばある。

自己免疫性肺胞蛋白症の治療法は GM-CSF 吸入療法と全肺洗浄法が広く知られているが、ステロイド療法は効果を期待できないとされる（平成 22 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。井上義一，中田光，監修）。一方、間質性肺炎の治療にはステロイドがしばしば使用される。また、多くの自己免疫性疾患においてステロイド療法は有効であるため、安易な認識により本疾患でも使用されているのが現状である。

申請者の前勤務先である獨協医科大学越谷病院を受診した自己免疫性肺胞蛋白症 21 例中 7 例（33.3%）で、経過中にステロイド投与を受けていた。この内訳は、5 例が紹介以前に投与されており、1 例が間質性肺炎との誤認による投与、1 例が併存症の治療目的に投与されていた。

よって、ステロイド投与を受けた自己免疫性肺胞蛋白症症例は多数存在すると思われるが、実数および経過の詳細は不明である。更に、しばしば血液疾患に続発する二次性肺胞蛋白症において、ステロイド投与は予後短縮に関与することが分かった（石井、中田ら投稿中）。このため肺胞蛋白症の 9 割を占める自己免疫性肺胞蛋白症においてもステロイドの影響を確認することは急務であると考えられる。

また、自己免疫性肺胞蛋白症の本態はマクロファージの機能障害であり、肺アスペルギルス症、非結核性抗酸菌症、肺ノカルジア症の合併が多いことが知られているが、これらとステロイド投与の関係を検討した報告は存在しない。

本研究では、『自己免疫性肺胞蛋白症におけるステロイド投与の実態、および感染症合併に関する実態調査』を厚生労働省の疫学研究指針に則り、全国疫学調査を行う。

ステロイドが無効であるならば、びまん性肺疾患における安易なステロイド投与を抑制する警告となり得る。あるいは、症例を選択すれば効果的との結論となる可能性もある。よって、今回行う疫学調査は今までにない臨床における重要な情報を得られるものと期待される。

## 2. 研究デザイン

厚生労働省の疫学研究指針に沿った疫学研究である。

## 3. 対象

GM-CSF 自己抗体陽性を以て自己免疫性肺胞蛋白症と診断された症例。

## 4. 方法

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターで GM-CSF 自己抗体陽性とされた症例の主治医へ、E-mail もしくは郵便でステロイド投与と感染症併発の有無を問う一次アンケートを実施。

二次アンケートで詳細を把握。厚生労働省の疫学指針に則り、主治医の確認を得て、患者名は匿名化する。

更なる情報が必要な場合は、それぞれの施設および主治医の確認を得て、それぞれの施設へ出向いてカルテ確認。

## 5. 研究実施期間

2013 年 10 月～2016 年 3 月。

## 6. 倫理原則の遵守

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針（厚生労働省告示）」に従って実施する。

担当医師は、本実施計画書を遵守して実施する。

患者情報はそれぞれの主治医の確認を得て入手して、患者名は匿名化する。

## 7. 機密保持および個人情報保護

患者の特定は識別コードで行うとともに、研究の実施に関する原データ類の直接閲覧、並びに研究成果の公表においては、患者のプライバシー保護に十分配慮する。得られた各患者の個人情報は、第三者へ漏洩してはならない。

## 8. 臨床研究審査

本研究は、研究実施に先立ち、新潟大学医歯学総合病院にて、実施計画書、患者への同意説明文書の記載内容および試験実施の適否に関して倫理的、科学的、医学的妥当性の観点から審査を行い、承認を得た後に実施する。

## 9. 実施体制および連絡先

### 9-1 主任研究者

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 特任准教授 赤坂 圭一

### 9-2 連絡先

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 赤坂圭一

電話番号：025-227-0847

### 9-3 研究資金

本研究は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、管理の標準化と指針の確立に関する研究班の一環として行われる。

## 10. 文献

1) *J Exp Med.* 1999 Sep 20;190(6):875-80.

2) 平成 22 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. 井上義一，中田光，監修. 平成 22 年度研究報告書. 肺胞蛋白症の診断，治療，管理の指針（案）. 2011

## 11. 研究者名

主任研究者名 赤坂圭一 医歯学総合病院生命科学医療センター 特任准教授

分担研究者名 中田光 医歯学総合病院生命科学医療センター センター長・教授

田澤立之 医歯学総合病院生命科学医療センター 准教授

高田俊範 医歯学総合病院呼吸器・感染症内科 准教授