

肺胞蛋白症（PAP）に対する GM-CSF 吸入療法

肺胞蛋白症研究は、呼吸器系における肺胞マクロファージ・単核球研究から始まっている。自然免疫系の肺胞マクロファージ・単核球は多くの呼吸器疾患の成立機序に重要な役割を果たしている。

自己免疫性肺胞蛋白症は、肺胞及び細気管支にサーファクタントが貯留し、呼吸不全が進行する希少難病である。現在の標準治療は、全身麻酔下に片肺 20~30L の生理食塩水で洗浄する全肺洗浄法であり、患者にとって苦痛を伴うものである。自己免疫性肺胞蛋白症の病因として抗 GM-CSF 自己抗体の存在が重要になる。抗 GM-CSF 自己抗体の測定は血清診断法になる。治療として、この抗 GM-CSF 自己抗体を抑制するための GM-CSF 吸入療法が奏功しうることが日本から報告され、全世界に本治療法が普及している。

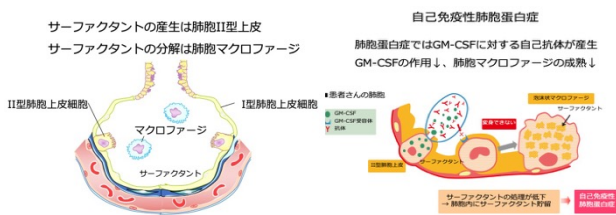
自己免疫性肺胞蛋白症の病因解明にもとづく新しい治療法の開発として、国内初のサイトカイン吸入療法（GM-CSF 吸入療法）に関して N Engl J Med 2019;381:923-932 に論文発表した。呼吸器内科（巽浩一郎、安部光洋、津島健司、笠原靖紀）は新潟大学 中田光教授の AMED GM-CSF 医師主導治験に継続的参加した。

- 1) 自己免疫性肺胞蛋白症の病因解明、血清診断法開発、治療法開拓までを一貫して達成した。
- 2) 自己免疫性肺胞蛋白症に対して、サイトカインである GM-CSF の吸入療法に効果があることを世界で初めて科学的に証明した。
- 3) 現在、有効な治療法は患者への負担が大きい全肺洗浄法であるが、GM-CSF 吸入療法は自宅で治療することができ、何よりも患者にとって負担の少ないことを特徴とした新しい治療法である。

肺胞マクロファージが教えてくれた呼吸器病研究のおもしろさ・すばらしさ

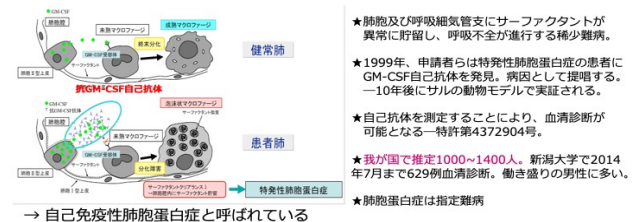
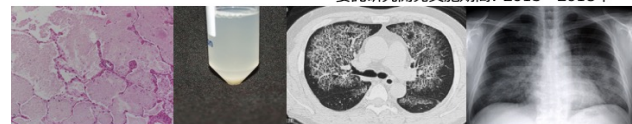
肺胞マクロファージの分化増殖の研究から肺胞蛋白症の病因解明に至る道のり

中田 光
(新潟大学歯学総合病院 生命科学医療センター 教授)



自己免疫性肺胞蛋白症に対する酵母由来組換えGM-CSF吸入の多施設共同医師主導治験

中田光 (新潟大学)
委託研究開発実施期間: 2015~2018年

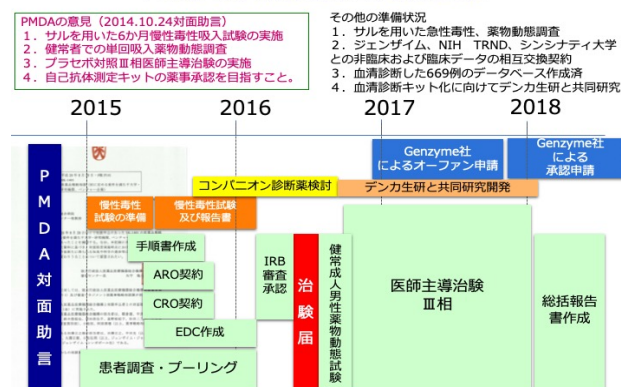


- ★肺胞及び呼吸細気管支にサーファクタントが異常に貯留し、呼吸不全が進行する希少難病。
- ★1999年、申請者らは特発性肺胞蛋白症の患者に GM-CSF 自己抗体を免疫。病因として提唱する。→10年後にサル動物モデルで実証される。
- ★自己抗体を測定することにより、血清診断が可能となる—特許第4372904号。
- ★我が国で推定1000~1400人。新潟大学で2014年7月まで629例血清診断。働き盛りの男性に多い。
- ★肺胞蛋白症は指定難病

→ 自己免疫性肺胞蛋白症と呼ばれている

自己免疫性肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入療法実用化のタイムライン

2018年薬事承認、実用化を目指す医師主導治験を実施



肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入の有用性

ORIGINAL ARTICLE
Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis
R. Tazawa, T. Ueda, M. Abe, K. Tatsumi, R. Eida, S. Kondoh, K. Morimoto, Takahiro Tanaka, E. Yamaguchi, A. Takahashi, M. Oda, H. Ishii, S. Izumi, H. Sugiyama, A. Nakagawa, K. Torii, M. Suzuki, S. Konno, S. Ohkouchi, N. Tode, T. Harada, T. Hirai, Y. Inoue, T. Arai, K. Asakawa, T. Sakagami, A. Hashimoto, Takahiro Tanaka, T. Takada, A. Mikami, N. Kitamura, and K. Nakata

肺胞蛋白症は、肺胞内にサーファクタントが異常に蓄積することを特徴とする疾患である。大部分は自己免疫性であり、肺胞マクロファージによる肺サーファクタントの除去を妨げる顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に対する自己抗体が原因である。軽症~中等症の肺胞蛋白症患者に対して二重盲検プラセボ対照試験においてGM-CSF吸入の有用性を確認した。



新潟大学
中田光教授
(臨床研究推進センター)

N Engl J Med. 2019;381:923-932.

【PAP (肺胞蛋白症)】

1. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa Y, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:752-762.
2. 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;181:1345-1354.
3. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *Chest* 2014;145:729-737.
4. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest* 2014;145:729-37.
5. Tokura S, Akira M, Okuma T, Tazawa R, Arai T, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Takada T, Nakata K, Ishii H, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Inoue Y. A semiquantitative computed tomographic grading system for evaluating therapeutic response in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1403-1412.
6. Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, Oda M, Ishii H, Izumi S, Sugiyama H, Nakagawa A, Tomii K, Suzuki M, Konno S, Ohkouchi S, Tode N, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Hashimoto A, Tanaka T, Takada T, Mikami A, Kitamura N, Nakata K. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med* 2019;381:923-932.
7. Nakata K, Sugi T, Kuroda K, Yoshizawa K, Takada T, Tazawa R, Ueda T, Aoki A, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, Oda M, Ishii H, Izumi S, Sugiyama H, Nakagawa A, Tomii K, Suzuki M, Konno S, Ohkouchi S, Hirano T, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Tanaka T, Mikami A, Kitamura N. Validation of a new serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody testing kit. *ERJ Open Res* 2020;6.pii:00259-2019.

【LAM 原著論文】

1. Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M, Seyama K, Inoue Y, Tatsumi K, Mishima M, Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioleiomyomatosis: an analysis of the Japanese national research project on intractable diseases database. *Respir Investig* 2016;54:193-200.

【LCH】

1. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Tamakoshi A, Kuriyama T. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001;40:998-1003.

【LAM 症例報告】

1. Fujiwara T, Iyoda A, Hiroshima K, Yusa T, Igarashi N, Tatsumi K, Otsuji M, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Saitoh Y, Fujisawa T. Lymphangioleiomyomatosis with a giant bulla: report of a case. *Surg Today*. 2005;35:247-9.