

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。

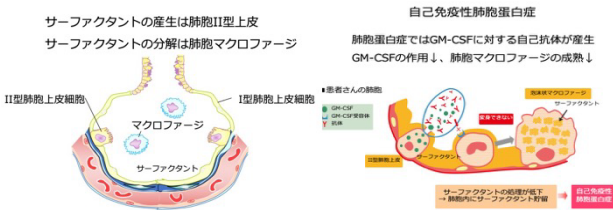
自己免疫性肺胞蛋白症の病因解明にもとづく新しい治療法の開発として、国内初のサイトカイン吸入療法（GM-CSF 吸入療法）に関して N Engl J Med 2019;381:923-932 に論文発表した。呼吸器内科（巽浩一郎、安部光洋、津島健司、笠原靖紀）は新潟大学 中田光教授の AMED GM-CSF 医師主導治験に継続的参加した。

- 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

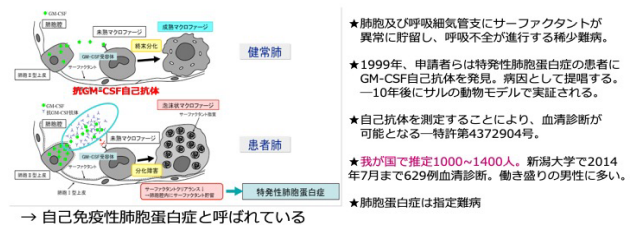
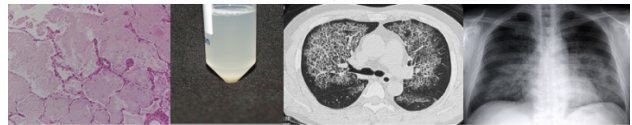
中田 光
(新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター 教授)



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)

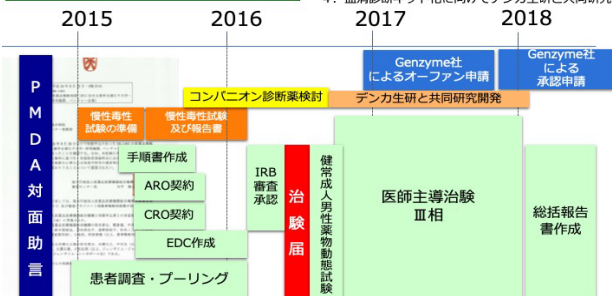
委託研究開発実施期間: 2015~2018年



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

- PMDAの意見 (2014.10.24対面助言)
1. サルを用いた6か月慢性毒性吸入試験の実施
 2. 健常者での単回吸入薬物動態調査
 3. プラセボ対照Ⅲ相医師主導治験の実施
 4. 自己抗体測定キットの薬事承認を目指すこと。
- その他の準備状況
1. サルを用いた急性毒性、薬物動態調査
 2. ジェンザイム、NIH TRND、シンシナイ大学との非臨床および臨床データの相互交換契約
 3. 血清診断した669例のデータベース作成
 4. 血清診断キット化に向けてデンカ生研と共同研究



肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入の有用性

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
ORIGINAL ARTICLE
Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis

R. Tazawa, T. Ueda, M. Abe, K. Tatsumi, B. Eda, S. Kondoh, K. Morimoto, Takeshi Tanaka, E. Yamaguchi, A. Takahashi, M. Oda, H. Ishii, S. Izumi, H. Sugiyama, A. Nakagawa, K. Tomita, M. Suzuki, S. Komno, S. Ohkouchi, N. Fode, T. Handa, 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。

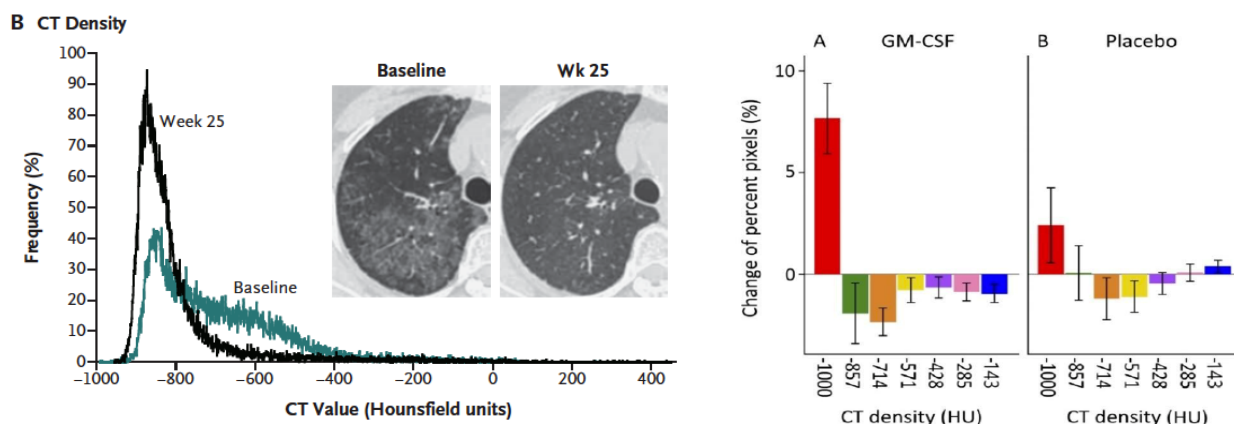


新潟大学
中田光教授
(臨床研究推進センター)

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

PAP に対する GM-CSF 吸入療法 肺野濃度の変化

自己免疫性肺胞蛋白症（APAP）に対する GM-CSF 吸入療法 trial が PAGE である。PAGE に登録された症例を利用して、異なる CT 機器でも GM-CSF 吸入療法の効果が評価可能になるように、新規に開発した自動肺野 segmentation 法による三次元 CT 画像解析を行った。GM-CSF 吸入療法の効果は、-1,000 から -857HU、および -143 から 0HU の間の二つの範囲で明らかに認められた。肺野濃度の変化を Density histogram analysis で全肺野で解析することで、APAP の GM-CSF 吸入療法の効果が評価できることを認めた（Respiration. 2023;102(2):101-109）。



【PAP（肺胞蛋白症）】

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
8. Oda M, Yamaura K, Ishii H, Kitamura N, Tazawa R, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, 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, Tanaka T, Takada T, Nonaka H, Nakata K. Quantitative evaluation of changes in three-dimensional CT density distributions in pulmonary alveolar proteinosis after GM-CSF inhalation. *Respiration*. 2023;102(2):101-109.

【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 lymphangioliomyomatosis: 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. Lymphangioliomyomatosis with a giant bulla: report of a case. *Surg Today*. 2005;35:247-9.

(2024.9.24 巽浩一郎)

