

令和元年9月5日

報道機関 各位

指定難病「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 ～国内初のサイトカイン吸入療法～

新潟大学医歯学総合病院 臨床研究推進センター 中田光教授らを中心とする研究グループ（北海道大学病院を含む全国12施設）は、指定難病である自己免疫性肺胞蛋白症の病因解明に基づく新しい治療法を開発しました。2016年から続けてきた日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業における研究開発課題「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」及び日本肺胞蛋白症患者会のサポートによる成果です。

この成果は、The New England Journal of Medicine(9月5日号)に掲載されました（筆頭著者 田澤立之 現 東京医科歯科大学 教授）。

【本研究成果のポイント】

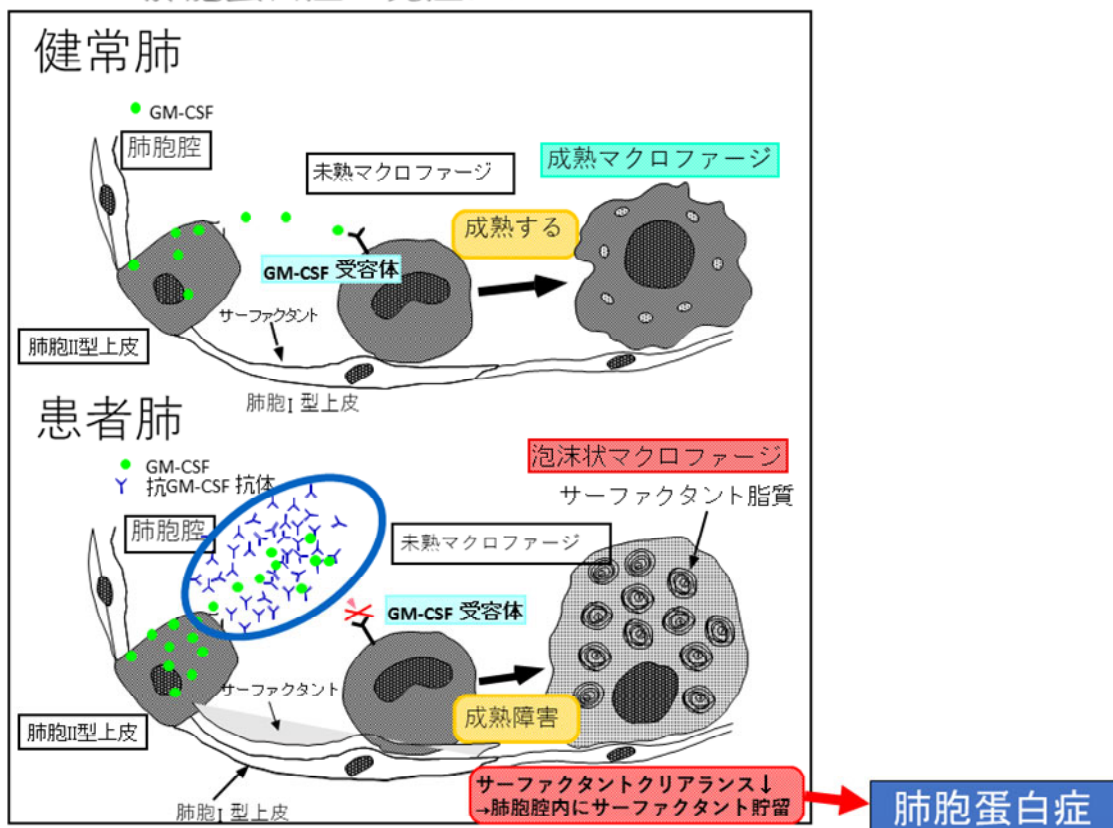
- 指定難病自己免疫性肺胞蛋白症の病因解明、血清診断法開発、治療法開拓までを一貫して達成した。
- 自己免疫性肺胞蛋白症に対し、サイトカインである GM-CSF を吸入すれば治療に効果があることを世界で初めて科学的に証明した。
- 現在、有効な治療法は患者への負担が大きい全肺洗浄法であるが、本研究成果は自宅で治療することができ、何よりも患者にとって負担の少ないことを特徴とした新しい治療法である。

I. 研究の背景

自己免疫性肺胞蛋白症は、肺胞及び細気管支に肺を内側から覆っているサーファクタント（注1）という粘液が貯留し、呼吸不全が進行する希少難病です。我が国には推定 3300 人の患者がいるとされ、働き盛りである 50 歳代男性に好発し、2 割は在宅酸素療法を余儀なくされます。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となっています。

この疾患は、1958 年に第一例が報告されて以来、長年病因不明でしたが、1999 年に中田教授らは、血液及び肺に大量の抗 GM-CSF 自己抗体が存在することを発見し、後にこれを利用した血清診断法を開発しました。次いで、2005 年に研究グループの田澤教授（現：東京医科歯科大）らが重症の肺胞蛋白症患者に GM-CSF（注2）を吸入投与することにより、呼吸機能が改善することを報告し、全世界に次第に本治療法が普及していきました。

肺胞蛋白症の発症メカニズム



正常（健常）な肺胞（気管支が分かれていき肺に入る空気が最後に到達する袋）では、II型上皮細胞という細胞からサーファクタントという粘液と GM-CSF（図中緑色の顆粒）が放出されます。1 個の肺胞には、50 個くらいの肺胞マクロファージがパトロールしていて、古くなった余分なサーファクタントを取り込んで消化しています。お掃除屋を担う肺胞マクロファージが育ち、元気に活動するためには、GM-CSF が不可欠です。ところが、自己免疫性肺胞蛋白症では、患者の血液や肺胞に GM-CSF と結合し、機能を中和してしまう抗 GM-CSF 自己抗体（図中の青い Y 字型）があります。このため、働ける GM-CSF が枯渇してしまいます。GM-CSF がなくなると、肺胞マクロファージの元気がなくなり、やがて肺胞のお掃除が滞ってしまい、サーファクタントの老廃物が貯まることとなります。

II. 研究の概要

本治験では、2016年9月から12月まで、全国12施設（北大病院、東北大、新潟大、千葉大、国際医療研究センター、杏林大、愛知医大、京大、国立病院機構近畿中央呼吸器センター、神戸市立医療センター中央市民病院、倉敷市市民病院、長崎大）の呼吸器内科医が共同で自己免疫性肺胞蛋白症患者から治験協力の同意を得て、6ヶ月間のGM-CSF（実薬）または偽薬の吸入ののち、偽薬群の患者を含め4ヶ月間の治療を行ってデータを集め、解析しました。

III. 研究の成果

患者も医師も投与している薬がGM-CSF（実薬）なのか偽薬なのかを知らない二重盲検法により、その効果を検証しました。具体的には、33人はGM-CSFの実薬を、30人は偽薬を吸入し、動脈の中の酸素圧、肺の酸素の取り込みや血清マーカーの改善を実薬群と偽薬群の間で比較しました。問題となるような副作用は現れず、肺胞気-動脈血酸素分圧較差とよばれる酸素の取り込み能力について実薬群は偽薬群に比べて統計的に優位な差がみられ、GM-CSFの実薬のほうが優れていることが証明されました。

GM-CSF吸入療法は、枯渇したGM-CSFを外から補う新しい治療法です。1日2回20分程度の吸入を自宅において24週間隔週で続けるものであるため、何よりも患者さんにとって楽な治療であることが特徴です。

IV. 今後の展開

GM-CSFはすでに薬剤（商品名Leukine）として海外では上市されていますが、我が国では未承認薬です。今後、我が国における薬事承認申請と保険収載を目指す企業を募集していく予定です。

さらにGM-CSFは自己免疫性肺蛋白質症にとどまらず、肺の感染防御能を高めることが期待されることから、非結核性抗酸菌症や肺アスペルギルス症などの肺難治性感染症の治療に適応拡大されていくことが予想されます。

V. 論文情報

英文タイトル：Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis

タイトル和訳：肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入療法

著者：Ryushi Tazawa, Takahiro Ueda, Mitsuhiro Abe, Koichiro Tatsumi, Ryosuke Eda, Shotaro Kondoh, Konosuke Morimoto, Takeshi Tanaka, Etsuro Yamaguchi, Ayumu Takahashi, Miku Oda, Haruyuki Ishii, Shinyu Izumi, Haruhito Sugiyama, Atsushi Nakagawa, Keisuke Tomii, Masaru Suzuki, Satoshi Konno, Shinya Ohkouchi, Naoki Tode, Tomohiro Handa, Toyohiro Hirai, Yoshikazu Inoue, Toru Arai, Katsuaki Asakawa, Takuro Sakagami, Atsushi Hashimoto, Takahiro Tanaka, Toshinori Takada, Ayako Mikami, Nobutaka Kitamura, and Koh Nakata

掲載誌：The New England Journal of Medicine

DOI：10.1056/NEJMoa1816216

VI. 本研究への支援

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）平成 27 年度 難治性疾患実用化研究事業「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」の支援を受けて行われました。

【用語解説】

(注1) サーファクタント：肺胞の表面を覆っている粘りのある液体。

(注2) GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子。白血球の一部を増やし、活性を維持させるタンパク。

本件に関するお問い合わせ先

【研究内容について】

新潟大学医歯学総合病院 臨床研究推進センター

中田 光（教授・部長）

Tel：025-227-2029/Fax：025-368-9022

E-mail：radical@med.niigata-u.ac.jp

【北海道大学病院での医師主導治験について】

北海道大学病院 内科 I

鈴木 ^{まさる} 雅（助教）

Tel：011-706-5911/Fax：011-706-7899

E-mail：suzumasa@med.hokudai.ac.jp

【AMED事業について】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

単独推進部 難病研究課（担当：浅尾）

〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目7番1号

TEL：03-6870-2223

E-mail：naoya-asao@amed.go.jp