



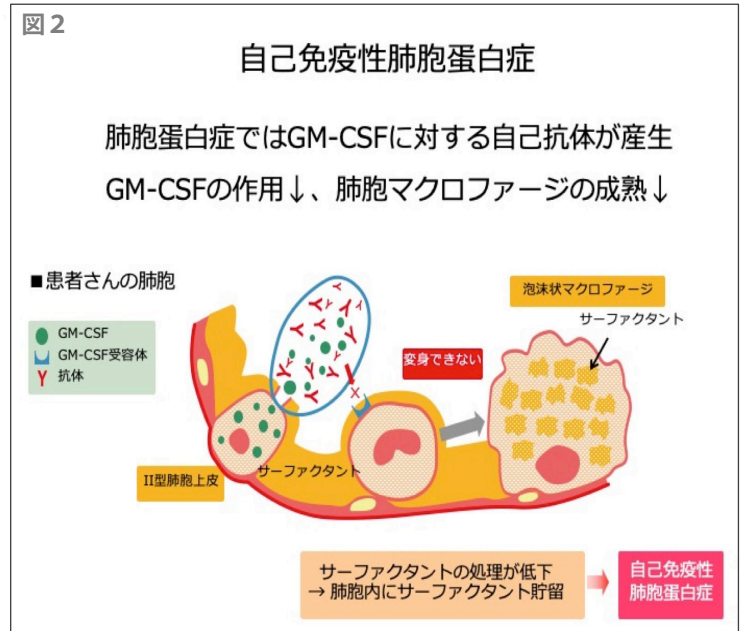
2019年 9月5日  
国立大学法人千葉大学

## 呼吸器系難病の吸入療法の効果を実証 自己免疫性肺胞蛋白症の治療に期待

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学の巽浩一郎教授と安部光洋助教は、新潟大学医歯学総合病院の中田光教授が率いる研究チームに参加し、自己免疫性肺胞蛋白症の新しい治療法である GM-CSF 吸入療法の開発に貢献しました。今回の成果により、指定難病である自己免疫性肺胞蛋白症の病因解明、血清診断法の開発、治療法の開拓までを一貫して達成することができ、GM-CSF の吸入療法の効果を世界で初めて科学的に実証することができました。この研究内容は、米医学誌の『ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン』に9月5日に掲載されました。

### ■ 研究の背景

私たちの肺は呼吸によって酸素を取り込み、二酸化炭素を排出しています。酸素は肺の中の最も小さな組織である肺胞まで達し、ガス交換がなされます。正常な肺胞では、II型上皮細胞という細胞から、肺胞を膨らみやすくするサーファクタントという粘液と、顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）というタンパク質が放出され、肺胞マクロファージが余分なサーファクタントを取り込んで消化しています（図1）。GM-CSFはこの肺胞マクロファージの生成と活性に必須の機能を果たしていますが、何らかの原因により生じた抗体によりその機能が低下すると、正常な肺胞マクロファージの数が減り、サーファクタントが肺胞や気管支内に貯留することで、呼吸不全に陥ります。これが「自己免疫性肺胞蛋白症」と呼ばれる希少難病です（図2）。日本国内の患者数は現在推定3,300人、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ています。既存の標準的な治療は、全肺洗浄法という、全身麻酔下に片肺20~30Lの生理食塩水で洗浄する方法ですが、患者さんにとって大きな苦痛を伴います。



自己免疫性肺胞蛋白症は、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年に研究チームの田澤教授（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、本治療法が全世界に次第に普及していきました。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、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。しかし、治療効果については、これまで科学的な実証はなされていませんでした。

## ■ 研究の成果

今回、中田教授らの研究チームは、GM-CSF吸入療法の効果を科学的に実証するため、2016年9月から12月まで、千葉大学を含む全国12施設の呼吸器内科医が共同で治験を行いました。64例の自己免疫性肺胞蛋白症患者さんから治験協力の同意を得て、6ヶ月間、GM-CSFまたはプラセボの吸入ののち、プラセボ群の患者さんを含め4ヶ月間の治療を行ってデータを収集解析したところ、問題となるような副作用は現れず、実薬群の肺胞気-動脈血酸素分圧較差とよばれる酸素の取り込み能力がプラセボ群よりも優れていることがわかりました。

## ■ 今後の展開

GM-CSFは既に薬剤（商品名Leukine）として海外では市販されていますが、日本では未承認薬です。今後、薬事承認を得るため、製薬企業との共同研究を探索していく予定です。さらにGM-CSFは自己免疫性肺胞蛋白症にとどまらず、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難治性肺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。

## ■ 研究プロジェクトについて

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。

## ■ 論文タイトルと著者、関連ニュースリリース

- ・論文タイトル：Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis
- ・雑誌名：The New England Journal of Medicine, 2019; 381: 923-32,  
doi: [10.1056/NEJMoa1816216](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816216)
- ・新潟大学「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～」

### 本件に関するお問い合わせ

千葉大学亥鼻地区事務部 広報担当 TEL：043-226-2841