

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少びまん性肺疾患分科会
肺胞蛋白症部会報告

研究分担者
国立病院機構近畿中央呼吸器センター
井上義一

研究要旨

【背景と目的】旧AMED「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理」研究班に引き続き、肺胞蛋白症克服に向けてエビデンス創出と診断治療の標準化を行い患者と家族の支援を行う。【方法】(1)旧研究班で開始、日本呼吸器学会で承認された「日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン」を完遂する。(2)ガイドラインのためのエビデンスとして肺胞蛋白症の新たな治療診断法を確立し論文化。(3)第12回肺胞蛋白症勉強会を開催する。【結果】(1)MINDSに従いガイドライン準備中。新型コロナウイルス感染拡大で遅れているが2021年の出版予定。英語版も作成する。(2)新たなrhGM-CSF吸入療法に関して、Sargramostimによる医師主導吸入療法PAGE治験の結果(N Engl J Med.381(10):923-932, 2019)に加えて、Molgramostim吸入療法国際共同企業治験IMPALA治験の結果(N Engl J Med. 22;383(17):1635-1644, 2020)を出版した。Sargramostim、Molgramostimともに有効であった。Sargramostimは申請中、MolgramostimはIMPALA2を準備中。抗GM-CSF自己抗体測定標準化のため、各種ILDについて抗GM-CSF自己抗体の測定を行った。(3)2020年10月17日(2)第12回肺胞蛋白症勉強会を開催した(主催：日本肺胞蛋白症患者会、本研究班共催)。【結論】「日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン」が完成する事により世界に先駆けて肺胞蛋白症診療が標準化される。抗GM-CSF抗体の測定による診断、全肺洗浄rhGM-CSF治療の標準化が進められる。

A. 研究目的

旧AMED「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理」研究班(代表井上義一)に引き続き、肺胞蛋白症克服に向けてエビデンス創出を行い、ガイドラインを完遂させる事で診断治療の標準化を行う。同時に患者会と協力して患者と家族の支援を行う。

肺胞蛋白症の新たな治療法と診断法の研究を継続し論文化。ガイドラインのためのエビデンスを創出する。

(3)第12回肺胞蛋白症勉強会を開催する。

B. 研究方法

(1)旧研究班で開始し、日本呼吸器学会で承認された「日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン」を完遂する。

C. 結果

(1) MINDSに従いガイドライン準備中。新型コロナウイルス感染拡大で遅れているが2021年の出版予定。英語版も作成する。

(2)ガイドラインのためのエビデンスとして

(2) 新たなrhGM-CSF吸入療法に関し

て、Sargramostim による医師主導吸入療法 PAGE 治験の結果 (N Engl J Med.381(10):923-932, 2019)に加えて、Molgramostim 吸入療法国際共同企業治験 IMPALA 治験の結果(N Engl J Med. 22;383(17):1635-1644, 2020)を出版した。Sargramostim、Molgramostim ともに有効であった。Sargramostim は申請中、Molgramostim は IMPALA2 を準備中。

参考：第 60 回日本呼吸器学会学術講演会で発表。

【IMPALA 治験の結果：Molgramostim 吸入】Molgramostim 吸入の自己免疫性肺胞蛋白症 (aPAP) への安全性と効果を確認する事を目的とする。18 カ国 aPAP138 名割り付けた。実薬吸入 {300 μ 連続 24 週(n=46)、隔週(n=45) }とプラセボ(n=47)3 群比較の国際共同二重盲検試験。その結果、(1) プラセボは予想以上に自然軽快し A-aDO₂ は FAS でプラセボ間と有意差を認めないが、外れ値除外で連続群でプラセボに比べ有意低下。(2)DLco、CT スコア、血清バイオマーカー、SGRQ は、連続/間歇でプラセボに比べ有意軽快。(3)安全性に問題なし。Molgramostim 吸入は安全で効果的な治療と考えられた。[付記] 米国 SAVARA 社により実施し、井上はアドバイザーとしてプロトコル作製から参画。我が国から多くの患者をエントリーした。

【PAGE 治験の結果：Sargramostim 吸入】軽症中等症の aPAP 患者

Sargramostim 吸入の有効性をあきらかにするため実施。PaO₂ 70 mmHg 未満 (有症状患者 < 75 mmHg) の aPAP 患者 64 例を対象。Sargramostim 125 μ g または Placebo の 1 日 2 回 7 日間の吸入を隔週で 24 週間実施。主要評価項目 AaDO₂ の変化量は、GM-CSF 群 (33 例) で有意に改善し。CT 上の肺野密度も良好。重篤な有害事象は GM-CSF 群の 6 例と偽薬群の 3 例に発現。

- (3) 抗 GM-CSF 自己抗体測定標準化のため、各種ILDについて抗 GM-CSF 自己抗体の測定を行った。
- (4) 2020年10月17日(2)第12回肺胞蛋白症勉強会を On-line で開催した (主催：日本肺胞蛋白症患者会、本研究班共催)。

【案内状】

日本肺胞蛋白症患者会 2020 年度総会・勉強会のお知らせ

日時：2020年10月17日(土曜日)15:00～18:00(予定)

参加：患者様、ご家族、ご友人、医療関係者。

費用：無料

Web (インターネット会議)：Zoomにて実施予定(最大100回線)

○勉強会内容(総会終了次第実施)

・肺胞蛋白症診療の標準化：ガイドラインの現状および IIMPALLA 治験の報告

独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター井上義一先生

・GM-CSF 吸入療法の実用化後の療養は
どのように変わるか？

新潟大学医歯学総合病院高度医療開発セン
ター先進医療開拓部門中田光特任教授

主催 日本肺胞蛋白症患者会

後援 厚生労働科学研究補助金 難治性疾
患政策研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究・肺胞蛋
白症分科会

D. 考察、結論

「日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドラ
イン」が完成する事により世界に先駆けて
肺胞蛋白症診療が標準化される。抗 GM-
CSF 抗体の測定による診断、全肺洗浄
rhGM-CSF 治療の標準化が進められる。

Sargramostim は申請中。Molgramostim は有
効ではあるものの FDA から追加治験が求
められ IMPALA2 治験準備中。

抗 GM-CSF ELISA キットは MBL から発
売され日本呼吸器学会、内保連を通して保
険適応準備中。

E. 文献

- (1) Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. N Engl J Med. 2019 Sep 5;381(10):923-932. (Sargtamostim 吸入)
- (2) Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F. et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar

Proteinosis. N Engl J Med. 2020 Oct 22;383(17):1635-1644. (Molgramostim 吸入)

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, Morgan C, Jouneau S, Bendstrup E, Campo I, Papiris SA, Yamaguchi E, Cetinkaya E, Ilkovich MM, Kramer MR, Veltkamp M, Kreuter M, Baba T, Ganslandt C, Tarnow I, Waterer G, Jouhikainen T; IMPALA Trial Investigators. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. N Engl J Med. 2020 Oct 22;383(17):1635-1644. (Molgramostim 吸入)
- (2) Katayama K, Hirose M, Arai T, Hatsuda K, Tachibana K, Sugawara R, Sugimoto C, Kasai T, Akira M, Inoue Y. Clinical significance of serum anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. Orphanet J Rare Dis. 2020 Sep 29;15(1):272.
- (3) 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 Jan 27;6(1):00259-2019.

- (4) Arai T, Kasai T, Shimizu K, Kawahara K, Katayama K, Sugimoto C, Hirose M, Okamoto H, Tachibana K, Akira M, Inoue Y. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicated With Sarcoidosis: The Clinical Course and Serum Levels of Anti-granulocyte-macrophage Colony-Stimulating Factor Autoantibody. Intern Med. 59 (20), 2539-2546, 2020
- (5) 井上義一. 肺胞蛋白症. 今日の診断指針第8版. 永井良三編, 医学書院. 東京. p994-995, 2020.
- (6) 井上義一. 肺胞蛋白症. 浅野文祐, 坂英雄編. 気管支鏡テキスト第3版. 医学書院. 東京. p256-260, 2020.

2. 学会発表

- (1) 井上義一、山口悦郎、馬場智尚、小林誠、中田光、Bruce Trapnell、Feancesco Bonella、Cliff Morgan. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する rhGM-CSF (Molgramostim) 吸入の安全性と効果 (The IMPALA 試験) . 第60回日本呼吸器学会学術講演会 ミニシンポジウム. 2020年9月22日 (On-line)
- (2) 田澤立之, 上田隆宏, 安部光洋, 巽浩一郎, 江田良輔, 近藤正太郎, 森本浩之輔, 田中健之, 山口悦郎, 高橋歩, 小

田未来, 石井晴之, 泉信有, 杉山温人, 中川淳, 富井啓介, 鈴木雅, 今野哲, 大河内眞也, 東出直樹, 半田知宏, 平井豊博, 井上義一, 新井徹, 朝川勝明, 坂上拓郎, 橋本淳史, 田中崇裕, 高田俊範, 三上礼子, 北村信隆, 中田光. 肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入の多施設共同医師主導治験. (PAGE 試験) . 第60回日本呼吸器学会学術講演会 ミニシンポジウム. 2020年9月22日 (On-line)

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし