

Evidence Based Respiratory Disease

2011-2012

EBM

**呼吸器疾患
の治療**

東京女子医科大学教授

帝京大学教授

帝京大学教授

日本大学教授

永井厚
大田研
江口本
橋本

志健二修

編集

中外医学社

3. 推奨される治療法と予後は？

1 序論

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis; PAP) には、サーファクタント蛋白の遺伝子変異などが原因である先天性、血液悪性疾患や感染症などに続発する二次性、および抗 GM-CSF 中和自己抗体を病因とする自己免疫性の3つの病型がある。先天性 PAP に対する治療は主に対症療法であるが、肺移植が有効であったという報告がある¹⁾。二次性 PAP に対する治療は主に原疾患の治療である。本稿では主に自己免疫性 PAP の治療について解説する。

自己免疫性 PAP では、1960年代早期から全肺洗浄が行われてきており、現在でも標準的治療である^{2,3)}。前向き無作為試験は行われていないが、全肺洗浄により臨床的、生理学的、およびX線写真上の改善が得られる。また気管支鏡を用いた肺葉 (実際には多区域) 洗浄が有効であったという報告もあるが、本療法の臨床的有効性は明らかではない⁴⁾。

こうした臨床像、治療とは全く無関係に、1994年、GM-CSF ノックアウト (GM^{-/-}) マウスにヒト自己免疫性 PAP 類似の肺病変が発見された^{5,6)}。GM^{-/-} マウスに対する GM-CSF 補充療法の効果は、GM-CSF 吸入治療⁷⁾、ダブルトランスジェニックマウスを用いた肺特異的な GM-CSF 遺伝子発現⁸⁾、およびアデノウイルスを用いた肺特異的な GM-CSF 遺伝子発現⁹⁾ の3つの方法で確認され、いずれも肺胞蛋白症の改善がみられた。ヒト自己免疫性 PAP では、1995年から GM-CSF を用いた、いくつかの臨床試験が試みられてきている。

2 指針

自己免疫性 PAP 症例の自然経過は、自然緩解、有症状だが安定、あるいは進行悪化のいずれかをとる¹⁰⁾。この3番目のコースをとる症例に治療が必要となる。GM-CSF 治療はまだ臨床試験の段階であるため、まず全肺洗浄を試みるべきである。全肺洗浄の効果が不十分、あるいは患者が GM-CSF 治療を希望した場合などはその治療も選択肢に入れる。

3 エビデンス

1) Seymour JF, et al (Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 215-35)¹¹⁾

全肺洗浄を行った自己免疫性 PAP 231例の後ろ向き検討によれば、臨床的に明らかに動脈血酸素分圧と呼吸機能検査 (一秒量、肺活量、および拡散能) の改善がみられた。また146名の観察で、5年生存率の改善がみられた (洗浄群 94±2%, 非洗浄群 85±5%, p = 0.04)。全肺洗浄の効果は平均15カ月持続したと報告されている¹¹⁾。

2) Seymour JF, et al (Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 524-31)¹²⁾

GM-CSF の治療効果をみるために1995年から1998年にかけて行われた、初めての臨床研究の報告。14症例に毎日5μg/体重kgのGM-CSFを6~12週間皮下注射した。

14名中5名は平均 AaDo₂ で 23.2mmHg 改善した。改善しなかった症例のうち4名は、20μg/kg に増量したところ改善した。ただし、改善例は全例で再発した。残りの5名は高用量 GM-CSF でも改善しなかった¹²⁾。

3] Venkateshiah SB, et al. (Chest. 2006; 130: 227-37)¹³⁾

25名の中等症の成人自己免疫性 PAP に対して、連日 250μg の GM-CSF 皮下注射で治療を開始、以降1カ月ごとに5μg/kg, 9μg/kg と増量した。効果が不十分な場合には18μg/kg まで GM-CSF を増量し、12カ月間治療を継続した。この治療により25名中12名に臨床的改善がみられた¹³⁾。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

GM-CSF 治療では、GM-CSF の投与経路（皮下注、吸入）、投与量、投与間隔、および投与期間など、多くの解決すべき点がある。また現在保険診療が認められていないため、治療には高額の薬剤費がかかる。

5 本邦の患者に適応する際の注意点

本邦で行っていた「GM-CSF 吸入による特発性肺胞蛋白症の治療研究」は終了し、近日中に治療成績が論文発表される予定である。現在、保険診療上可能な治療は全肺洗浄しかない。

6 コメント

GM-CSF 治療は、患者に対する負担、有効性（欧米の皮下注治療では40～50%^{12, 13)}、本邦の治療では60%に奏効）などからきわめて有望な治療である。GM-CSF の最適な投与経路、投与量、投与間隔、投与期間、さらに有効例と無効例の差異などが明らかになれば、本療法が全肺洗浄と並ぶ、本疾患に対するもう1つのスタンダードな治療法になると期待される。

■文献■

- 1) Hamvas A, Noguee LM, Mallory GB Jr, et al. Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr.* 1997; 130: 231-9.
- 2) Ramirez J, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis: A new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med.* 1963; 112: 419-31.
- 3) Ramirez J, Nyka W, Mc LJ. Pulmonary alveolar proteinosis. Diagnostic technics and observations. *N Engl J Med.* 1963; 268: 165-71.
- 4) Cheng SL, Chang HT, Lau HP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: Treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest.* 2002; 122: 1480-5.
- 5) Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science.* 1994; 264: 713-6.
- 6) Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 5592-6.

- 7) Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER, et al. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol.* 1999; 276: L556-63.
- 8) Huffman JA, Hull WM, Dranoff G, et al. Pulmonary epithelial cell expression of GM-CSF corrects the alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *J Clin Invest.* 1996; 97: 649-55.
- 9) Zsengeller ZK, Reed JA, Bachurski CJ, et al. Adenovirus-mediated granulocyte-macrophage colony-stimulating factor improves lung pathology of pulmonary alveolar proteinosis in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-deficient mice. *Hum Gene Ther.* 1998; 9: 2101-9.
- 10) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958; 258: 1123-42.
- 11) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 215-35.
- 12) Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 524-31.
- 13) Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2006; 130: 227-37.

〈高田俊範 中田 光〉

§ 11. 器質化肺炎	〈山口悦郎〉	171
1. 器質化肺炎の原因にはどのようなものがあるか？	171
2. 診断に有用な検査は何か？	173
3. OP の治療の標的	175
4. OP の治療に免疫抑制薬は必要か？	176
§ 12. 好酸球性肺炎	〈伊藤 巨 荻原順一〉	181
1. 好酸球性肺炎の診断に有用な検査は何か？	181
2. 喘息を伴う好酸球性肺炎の治療指針は？	185
3. 好酸球性肺炎の急性型の診断と治療は？	191
§ 13. サルコイドーシス	〈森本泰介 吾妻安良太〉	195
1. サルコイドーシスの病因は？	195
2. ステロイド使用の適応と使用方法は？	198
3. 免疫抑制療法の適応と使用方法は？	204
4. サルコイドーシス研究の動向は？	210
§ 14. Wegener 肉芽腫症	〈山口正雄〉	217
1. Wegener 肉芽腫症の診断に有効な検査は？	217
2. Wegener 肉芽腫症の再燃例における有効な治療は？	221
3. Wegener 肉芽腫症における併存症とその対策は？	226
§ 15. 肺胞蛋白症	〈高田俊範 中田 光〉	229
1. 診断指針は？	229
2. 病態における GM-CSF の位置づけは？	230
3. 推奨される治療法と予後は？	233
§ 16. 特発性間質性肺炎	〈杉山幸比古〉	237
1. 特発性間質性肺炎の鑑別診断に有用な検査は？	237
2. 特発性肺線維症における新薬の評価と位置づけは？	241
3. 特発性肺線維症の急性増悪の診断基準は？	245
4. 特発性肺線維症の急性増悪における治療指針は？	250

EBM ^{こきゅうきしつかん}呼吸器疾患の^{ちりょう}治療 2011-2012 ©

発行 2011年5月25日 1版1刷

編集 永井厚志
大田健
江口研二
橋本修

発行者 株式会社 中外医学社
代表取締役 青木 滋
〒162-0805 東京都新宿区矢来町 62
電話 (03) 3268-2701 (代)
振替口座 00190-1-98814 番

印刷・製本/三和印刷(株)

<KS・YT>

ISBN978-4-498-13006-7

Printed in Japan



<(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.
or.jp) の許諾を得てください。