



創 薬

シリーズ(5)

トランスレーショナルリサーチ[®]

自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入治療

田澤 立之, 中田 光

要約: 肺胞蛋白症は肺胞内にサーファクタント物質が蓄積して呼吸不全を呈する疾患である。その患者の9割は、顆粒球／マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) に対する自己抗体による肺胞マクロファージの機能障害のため、肺サーファクタント物質の除去能が低下して生ずることが、最近の研究で明らかになった。この分子病態に基づく新規治療として GM-CSF での治療研究が進められてきた。GM-CSF 吸入治療は標準治療の全肺洗浄に比べて簡便で、外来治療が可能である。本邦での多施設第Ⅱ相試験で重篤な有害事象なく、60%をこえる奏効率を示し、その効果は治療期間と用量によることが示唆された。GM-CSF 製剤は本邦では未承認であり、適切な対照群をおいた第Ⅲ相試験は、本症が稀少疾患であるため、1国のみでは困難なことが予想される。本治療の開発・普及には、患者組織、研究者、製薬会社、国、そして国際共同研究施設が参加する新しい枠組みが必要と考えられる。

1. 肺胞蛋白症とは

肺は、肺胞とよばれる径 0.1 mm ほどの構造よりなる。肺胞は、空気と肺胞壁にある毛細血管中の血液とのガス交換の場である。肺胞が虚脱しないよう肺胞壁にかかる表面張力を減らすために、肺胞を構成する肺胞上皮細胞はサーファクタント物質を生成している。肺胞上皮細胞で作られたサーファクタント物質は、肺胞上皮細胞に吸収され再利用されるか、肺胞マクロファージで処理される。1958 年に初めて報告された肺胞蛋白症は、肺胞内に、このサーファクタント物質に由来する無構造のリポタンパク質様物質が蓄積し、進行すると呼吸不全を呈する疾患である(1, 2)。本邦での人口 100 万人当たりの有病率が 6.0、罹患率が 0.49

という稀少な疾患であるが(3)、基幹病院の呼吸器内科では 1 年に 1 例程度は診察する機会がある。その特異な臨床像から、呼吸器内科医にはよく知られている疾患である。

明らかな症状がなく気付かないうちに発症することが多い。症状としては労作時の息切れ、咳、痰などがみられるが、症状の訴えなく、健診での胸部 X 線写真で異常影を指摘されて受診する例も多い。気管支鏡による気管支肺胞洗浄 (BAL) により、ミルク状の外観を呈する洗浄液がみられる。その洗浄液中には、泡沫状の肺胞マクロファージがみられ、肺生検では、肺胞内に、好酸性の無構造物質の蓄積をみるのが特徴である。肺胞蛋白症はこれまで原因不明の特発性、血液疾患、免疫疾患などに合併する続発性、出生時からみられる先天性の 3 種類に分けられており、それぞれ 90%、9%、1%の頻度とされてきた。

2. GM-CSF 抗体

特発性肺胞蛋白症の原因は長らく不明であったが、1994 年に、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) のノックアウトマウスの肺で、本症類似の病理所見がみられたのがきっかけで、本症と GM-CSF が結び付けて考えられるようになった(4, 5)。ヒトでの GM-CSF の欠損症は今日にいたるまで報告されていないが、1999 年に本症患者で、GM-CSF に対する自己抗体が検出され(6-9)、2010 年には、患者の血漿から精製された GM-CSF 抗体を投与したカンクイザルの肺で本症の病理所見が確認された(10)。これらの結果から、GM-CSF に対する自己抗体の出現により、肺胞マクロファージの機能不全が生じて、肺内のサーファクタント物質の除去能が障害され本症発症に至ると考えられるようになった。現在では、自己免疫性肺

キーワード: 稀少疾患, 肺胞蛋白症, GM-CSF 吸入

新潟大学 医歯学総合病院 生命科学医療センター (〒951-8520 新潟市中央区旭町通 1-754)

Email: ryushi@med.niigata-u.ac.jp 原稿受領日: 2011 年 4 月 15 日, 依頼原稿

Title: Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and GM-CSF inhalation therapy. Author: Ryushi Tazawa, Koh Nakata

胞蛋白症とよばれている。

3. 全肺洗浄

本症の治療については、1960年代に開発された全肺洗浄が標準治療とされている。手術室でダブルルーメンチューブの気管内挿管下で、全身麻酔を行い、片側の肺に、生理食塩水の注入・排液をくりかえして、肺胞内に蓄積した物質を洗いだす方法である。生理食塩水は全体で20～50 Lを使う大掛かりな治療で、呼吸不全が高度な場合や、感染症を伴う場合には適応を慎重にする必要がある。また、気管支鏡を使って一部の肺の洗浄を繰り返していく方法がとられることもある。

4. GM-CSF 製剤

GM-CSF は、造血系細胞に対し種々の作用を示す23 kDaの糖タンパクである。もともとは1977年にマウス肺培養上清から分離精製され、マクロファージに対しては、転写調節因子PU.1を介して分化を促すことが知られている。リコンビナント GM-CSF 製剤は、ヨーロッパ、北米、豪州等で、がん化学療法後の骨髓抑制、骨髓異形成症候群、再生不良性貧血、骨髓移植後の定着促進等を適応に、1990年代に医薬品として承認販売された。1～10 $\mu\text{g/kg/日}$ の用量で皮下注あるいは静注で用いられる。日本では同様の適応で G-CSF 製剤が先行しており、本製剤は承認には至らなかった。現在 GM-CSF 製剤としては、大腸菌由来のモルグラモスチム (molgramostim) と酵母由来のサルグラモスチム (sargramostim) の2種類がある。モルグラモスチムは、米国 Schering-Plough 社とスイス Sandoz 社が共同で開発し、Novartis 社が販売していたが、2004年以降、供給が休止されている。サルグラモスチムは米国の Immunex 社が開発し、ドイツ Schering 社の米国子会社 Berlex 社が販売していたが、2006年の Bayer 社による Schering 社の買収により、Bayer 社に移管され、さらに2009年 Bayer 社から Genzyme 社に権利が移っている。

5. 肺胞蛋白症と GM-CSF 治療

GM-CSF が本症の病態に関係することがノックアウトマウスの所見から示唆されたところにはすでに、GM-CSF 製剤の臨床開発が進められていた。はじめは皮下注射さらに、吸入療法と臨床研究がすすめられてきた。本症が稀少疾患であること、また本製剤の特許の有効期限が間近であったため、製薬会社による本症治療薬としての開発活動は行われず、医師による治療研究の形で研究が進められた。

GM-CSF ノックアウトマウスの報告の2年後の1996年に、豪州で GM-CSF の皮下注射での投与による本症患者の治療が試みられた(11)。この報告では、6 $\mu\text{g/kg/日}$ の用量を皮下注射したところ、酸素化の指標である動脈-肺胞酸素分圧較差 (AaDO_2) と運動耐用能の改善がみられた。引き続き、米国と豪州・欧州の2つのグループで国際臨床試験が行われた(1, 12-14)。米国での中等症患者25例を対象に第Ⅱ相試験では、皮下注 (5～18 $\mu\text{g/kg/日}$) 投与6～12ヵ月の治療で48%の奏効率 (PaO_2 10 torr 以上の改善) であった(14) が、注射部位の副反応が高頻度に見られた。

6. GM-CSF 吸入治療

本症患者では、血清中に抗 GM-CSF 抗体が存在するが、病的所見は肺にしかみられないため、肺局所投与すなわち吸入での投与も試みられてきた。GM-CSF 製剤の吸入投与については、1999年にメイヨークリニックのグループが転移性肺腫瘍患者7例に対して試みて副作用がみられなかった(15)。さらに同グループは、肺胞蛋白症患者1例に GM-CSF 吸入治療を行い、肺機能が改善したことを2000年に報告した(16)。本邦でも GM-CSF 自己抗体の存在が確認された肺胞蛋白症3例に対して、本製剤125 $\mu\text{g/回}$ を生理食塩水2 mlに溶解してドイツPari社のLC plus ジェットネブライザーを用いて1日2回吸入 (1回の吸入は15～20分程度かかる) する方法が行われた。1週間吸入、1週間休薬するコースを12サイクル施行した全例で、 AaDO_2 の10 torr 以上の改善をみた(17)。さらに本邦での不変/増悪例39例の第Ⅱ相試験では、250 $\mu\text{g/日}$ 吸入8日間+休薬6日間の6サイクルによる導入治療に続いて125 $\mu\text{g/日}$ 吸入4日間+休薬10日間の6サイクルによる維持療法を行った。試験では35例完遂し24例で AaDO_2 の10 torr 以上の改善をみて(図1)、62%の奏効率 (intention to treat) を示した(18)。呼吸困難の症状、画像所見、血清マーカー等についても、改善がみられた。治療経過中に肺炎と結核性リンパ節炎の出現例があったが軽快し、重篤な副作用はみられなかった。前述のメイヨークリニックのグループにより GM-CSF 吸入で治療した肺胞蛋白症患者12例についてのレトロスペクティブな検討の報告でも、本邦での用量の2倍の500 $\mu\text{g/日}$ 吸入7日間+休薬7日間の12サイクルによる治療で、92%の奏効率を示し、 AaDO_2 は18.4 torr 改善し、治療に関連した副作用もみられなかった(19)。以上の結果から GM-CSF 吸入治療では、皮下注射に比べて、製剤の使用総量を抑えることができ、さらに高い奏効率が得られて

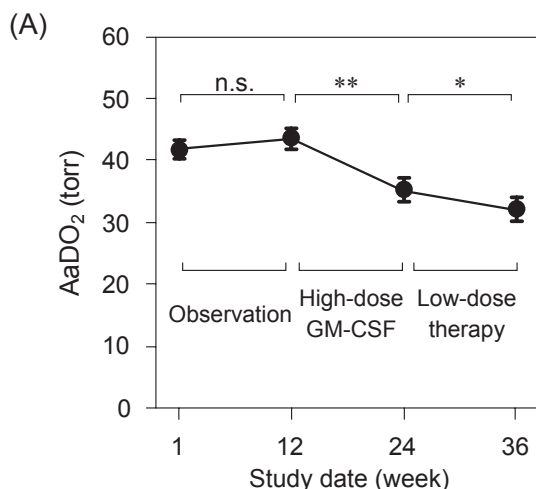


図1 AaDO₂の推移と吸入器

(A) 本邦でのGM-CSF吸入臨床第Ⅱ相試験における観察期間(12週間)、高用量治療期間(12週間)、低用量治療期間(12週間)でのAaDO₂(平均±標準誤差)の変化を示す(* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$)。39例が観察期間から高用量治療期間まで終了し、35例が観察期間から低用量期間まで完遂した(文献18より© American Thoracic Societyの許諾を得て引用)。(B) 使用した吸入器(Pari社のLC plus ネブライザーと小型コンプレッサー)。

いる。

7. GM-CSF吸入の問題点

以上のように、肺胞蛋白症のGM-CSF吸入治療法は、海外では承認市販されている製剤が存在し、本邦では有効性・安全性が第Ⅱ相試験のレベルで確認されている。しかしながら、このGM-CSF吸入治療を今後、一般的な治療とできるか検討する上では、いくつかの問題点がある。

GM-CSF製剤の価格と承認の問題：本製剤の価格は、上記の臨床研究時でも、1mgあたり600ドルを超える高額であった。GM-CSF製剤は本邦では未承認のため、臨床研究参加施設の主任研究者がそれぞれ、配分された研究費を使用して、医師個人輸入の手続きを行って製剤を購入していた。2種類のGM-CSF製剤のうちモルグラモスチムは前述のように販売が休止

され、サルグラモスチムは入手できるものの依然高価である。幸い、中国の会社が同国のGMP基準にそって生産しているモルグラモスチムが従来の1/4程度の価格で入手できるようになった。2000年代に特許が失効していることと本疾患が稀少であることから、現状の制度で製薬会社による新たな開発活動を望むのは難しい。新しい制度の枠組みを案出し、本製剤の承認の問題を解決する必要がある。

GM-CSFの吸入方法の問題：海外では本製剤は皮下注および静注で承認されている。ヒトでのGM-CSF吸入については、現在までに本症のみならず、転移性肺がん(15)、悪性黒色腫の肺転移(20)、骨肉腫の肺転移(21)などに対して、外国で臨床試験が行われ、耐用性があるとされている。一方、近年、米国の研究者により肺胞蛋白症の治療として本製剤の吸入がFDAにIND申請がされた際には、吸入投与の動物実験成績を求められたという。薬剤開発の手順として動物での吸入実験実施を要求されるのは無理からぬところであるが、製薬会社の支援のない医師主導の臨床研究では過重な費用負担となることは、米国でも日本でも変わらない。剤型については、注射用製剤として、凍結乾燥品あるいは液体製剤が製造されてきている。しかし吸入には、製剤を蒸留水あるいは生理食塩水で溶解・希釈して吸入器に注入する必要がある。外来治療ではこの操作を患者が習得しなければならない。より吸入に適した剤型の製剤が開発されれば、治療効果そのものが上がる可能性もある。また吸入で使われてきたジェットネブライザーは、嚢胞性線維症の患者でのシンチグラフィの評価で、トブラマイシン80mgを吸入して11.8mgが、肺内に沈着するという効率である(22)。この機器は、世界でもっとも広く使われているものの1つであるが、さらに効率のよい吸入器の使用も試みられている。(23)。このように剤型や吸入器の改善で治療効果の上昇が望める余地がまだある。

本症が稀少疾患であること：肺胞蛋白症は、稀少な疾患である。現在、本邦では、GM-CSF自己抗体測定が、厚生労働省肺胞蛋白症研究班のホームページを通して依頼できるが、依頼数は年間80~90例程度である。本症では、見込み需要があまりに少ないため、通常の手順での製剤開発にかかる負担は、製薬会社が単独で行うには過重で困難と考えられている。その一方で、さらに適切な用量・治療期間・吸入機器について検討するためには対照群をおいたランダム化試験が必要である。しかし、患者数からすると1国のみで試験を行うことは困難であり、海外の研究施設との密接な連携による共同研究が必要と思われる。

この20年間のIT技術の進歩により、遠距離のコミュニケーションの手段は格段によくなった。稀少疾患についても、その情報の共有や患者間の連絡ははるかに容易になっている。こうした進歩を背景に、稀少疾患の患者組織も形成されはじめ、日本でも本症の患者組織の会合が進んでいる。こうした組織が、患者・家族への情報共有を行い、疾患研究への寄付・支援などに関与している米国のやり方は、ひとつのモデルとなりうる(24)。本症のような稀少疾患の新規治療の開発については、患者、研究者、製薬会社、国の役割について、通常の薬剤開発とは異なった枠組みを考える必要がある。

文 献

- 1) Seymour JF, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:215-235.
- 2) Trapnell BC, et al. *N Engl J Med*. 2003;349:2527-2539.
- 3) Inoue Y, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:752-762.
- 4) Dranoff G, et al. *Science*. 1994;264:713-716.
- 5) Stanley E, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:5592-5596.
- 6) Tanaka N, et al. *FEBS Lett*. 1999;442:246-250.
- 7) Kitamura T, et al. *J Exp Med*. 1999;190:875-880.
- 8) Kitamura T, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:658-662.
- 9) Uchida K, et al. *Blood*. 2004;103:1089-1098.
- 10) Sakagami T, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:2679-2681.
- 11) Seymour JF, et al. *N Engl J Med*. 1996;335:1924-1925.
- 12) Seymour JF, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:524-531.
- 13) Kavuru MS, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1143-1148.
- 14) Venkateshiah SB, et al. *Chest*. 2006;130:227-237.
- 15) Anderson PM, et al. *Clin Cancer Res*. 1999;5:2316-2323.
- 16) Wylam ME, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:A889.
- 17) Tazawa R, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1142-1149.
- 18) Tazawa R, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1345-1354.
- 19) Wylam ME, et al. *Eur Respir J*. 2006;27:585-593.
- 20) Markovic SN, et al. *Am J Clin Oncol*. 2008;31:573-579.
- 21) Arndt CA, et al. *Clin Cancer Res*. 2010;16:4024-4030.
- 22) Coates AL, et al. *J Aerosol Med*. 2000;13:169-178.
- 23) Luisetti M, et al. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24:123-127.
- 24) Ingelfinger JR, et al. *New Engl J Med*. 2011;364:1670-1671.