

第71回日本呼吸器学会中国・四国地方会 スポンサーセミナー1 (SP-1)

自己免疫性肺胞蛋白症治療の新たな時代

-GM-CSF吸入療法の実際-



倉敷市立市民病院
江田良輔

日本呼吸器学会 COI 開示

発表者名: 江田 良輔

演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業などとして、

- | | |
|--------------|----------------|
| ①顧問: | なし |
| ②株保有・利益: | なし |
| ③特許使用料: | なし |
| ④講演料: | なし |
| ⑤原稿料: | なし |
| ⑥受託研究・共同研究費: | 江田 良輔、ノーベルファーマ |
| ⑦奨学寄付金: | なし |
| ⑧寄付講座所属: | なし |
| ⑨贈答品などの報酬: | なし |

本日のお話

自己免疫性肺胞蛋白症 (Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis: APAP)

- ▶ 病態、症状、検査、診断、重症度分類
- ▶ 治療 (全肺洗浄、[GM-CSF吸入療法](#) : サルグマリン薬事承認2024年3月26日、7月29日発売)
- ▶ [GM-CSF吸入療法の効果、検証治験](#)
- ▶ [サルグマリン吸入指導](#)、医療費助成
- ▶ 抗GM-CSF自己抗体検査 ([KBMラインチェックAPAP](#))

抗GM-CSF自己抗体測定キット



イムノクロマト法
KBMラインチェックAPAP

12月13日発売！
1キット1,380点（保険適応）

現行：SRL外注 5万円/件 保険収載なし

肺胞蛋白症の分類

90%

自己免疫性肺胞蛋白症

2000年以前は原因不明で
「特発性」と呼ばれていた。
(IPAP)

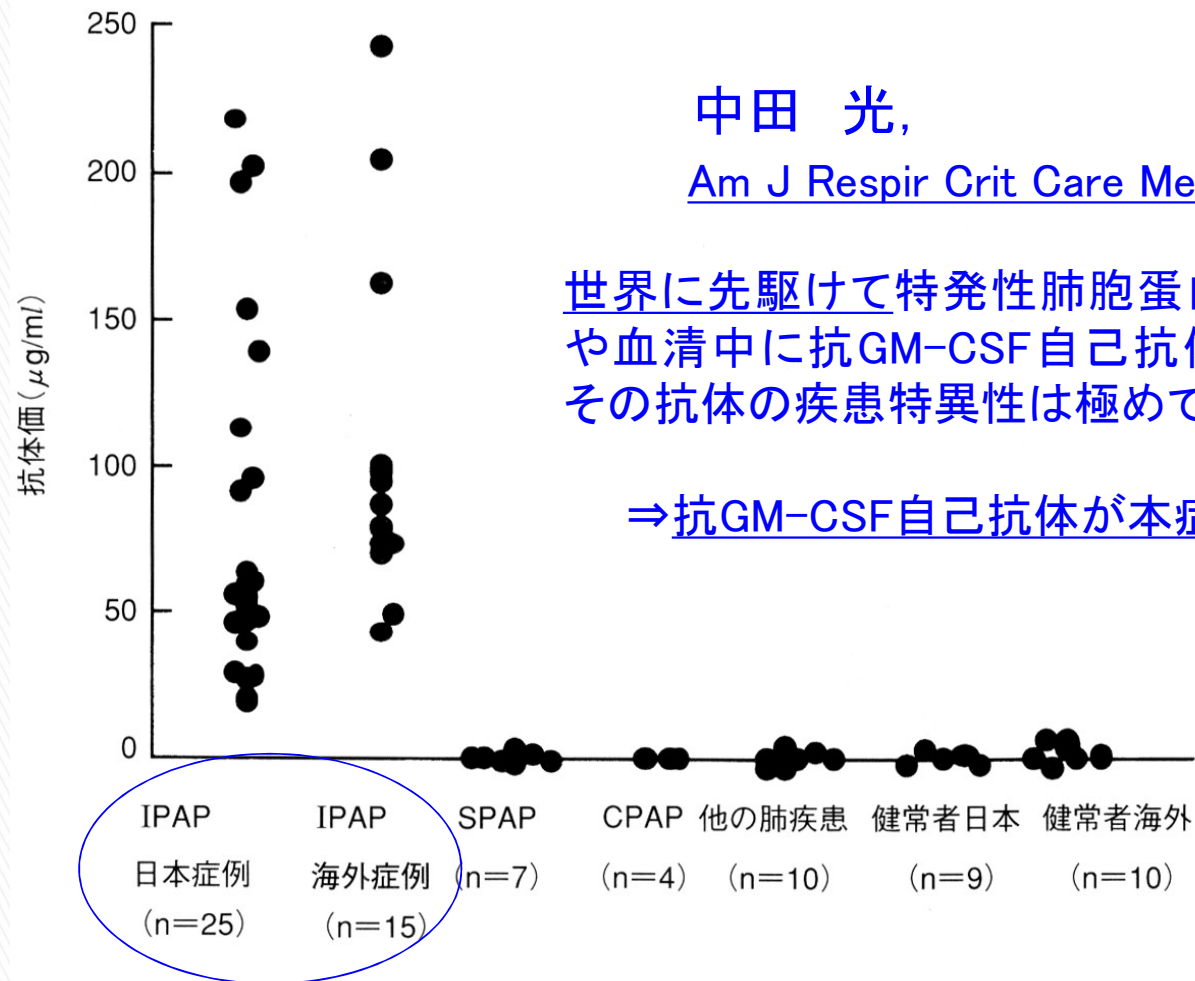
9%

続発性肺胞蛋白症

1%
以下

先天性/遺伝性肺胞蛋白症

IPAPと他疾患での血清中 抗GM-CSF自己抗体



中田 光,

Am J Respir Crit Care Med 2000

世界に先駆けて特発性肺胞蛋白症 (IPAP) 患者のBAL液中や血清中に抗GM-CSF自己抗体が存在することを発見し、その抗体の疾患特異性は極めて高いことを報告した。

⇒抗GM-CSF自己抗体が本症の病因であると唱えた。

図3 抗GM-CSF自己抗体価

抗GM-CSF自己抗体は、IPAP患者血清にのみ認められ、SPAP、CPAPおよび他の肺疾患や健常者からは認められなかった。

特発性肺胞蛋白症から自己免疫性肺胞蛋白症へ

- 特発性肺胞蛋白症の患者の血清中、BAL液中に抗GM-CSF自己抗体が存在することを中田光らが世界で先駆けて発見(1999年)し、抗GM-CSF自己抗体が本症の病因であると唱えた。
- その後、患者由来の同抗体をサルに静脈注射すると肺胞蛋白症を発症することが実証された。

本症は抗GM-CSF自己抗体により肺胞マクロファージの終末分化が障害され、肺胞内のクリアランスが低下して、蛋白、リン脂質、コレステロール(サーファクタント由来)の老廃物が、肺胞内に貯留してくることで、進行性の呼吸困難が生じる希少疾患であることが判明した(2002年 Trapnellら)

2005年頃 世界の主要研究者が提唱し、特発性から自己免疫性肺胞蛋白症と改名された。

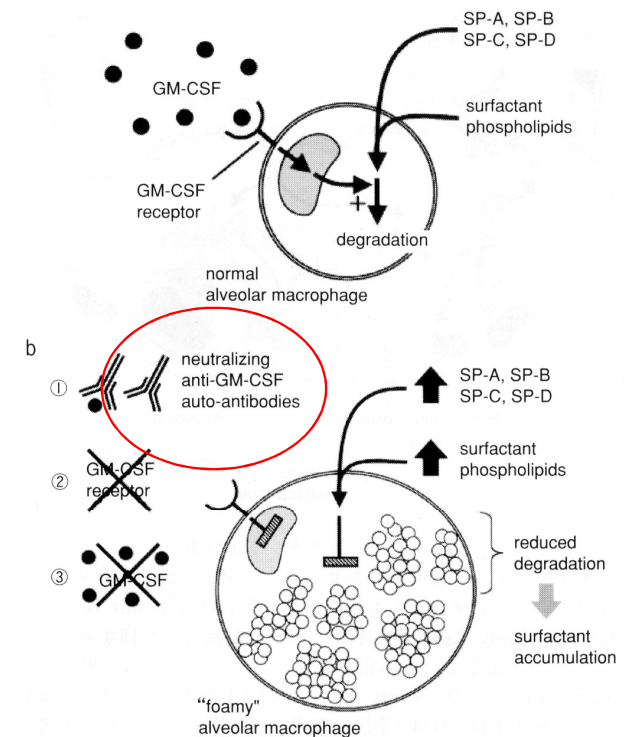


図2 PAP患者の肺胞マクロファージ

a: 正常では、GM-CSFが肺胞マクロファージの最終的な分化を刺激して、サーファクタント蛋白およびリン脂質の取り込みと分解を促進する。

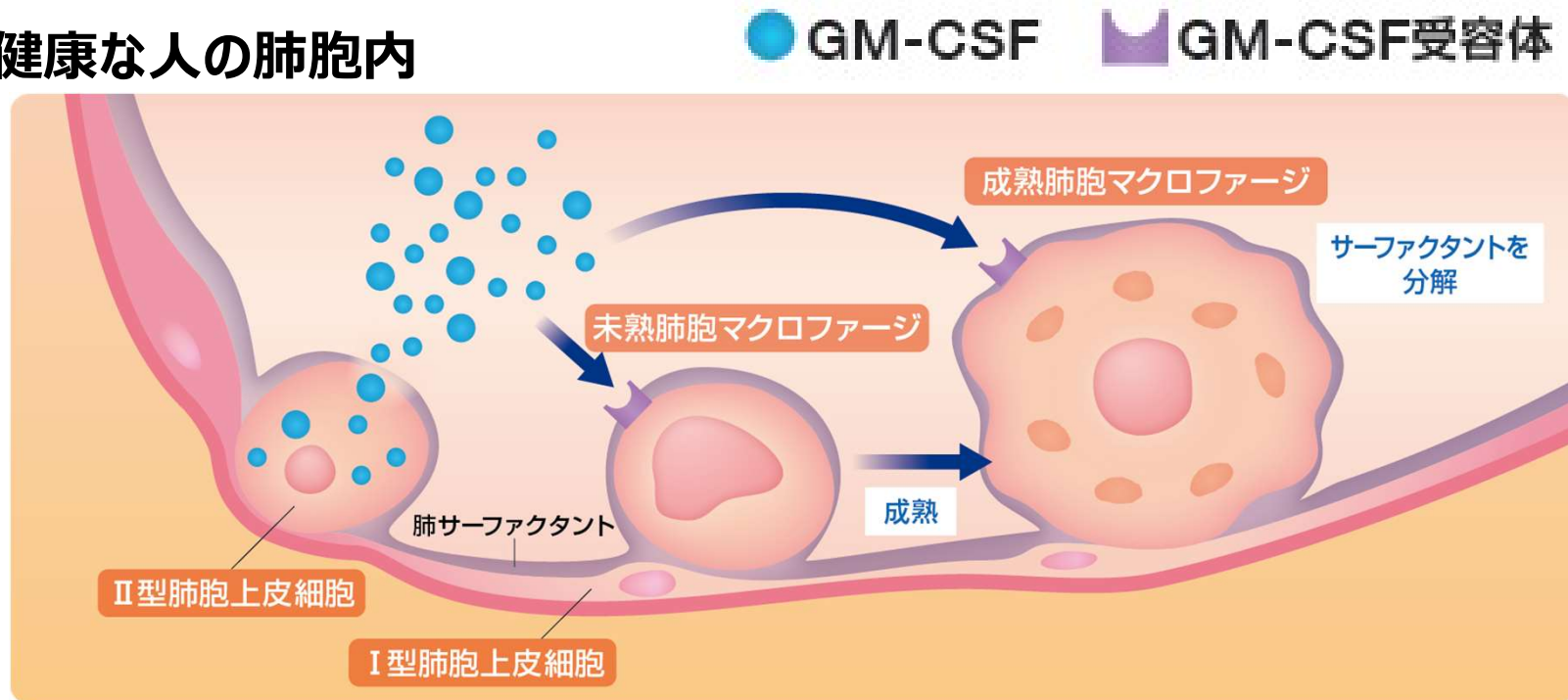
b: 様々な原因でGM-CSFのシグナルが抑制を受ける結果、肺胞マクロファージによる取り込んだサーファクタントの分解が抑制され、AM内外にサーファクタント蛋白と脂質の蓄積が起こる。

(Trapnell BC, et al²⁾. *Annu Rev Physiol* 64:2002より引用)

肺胞蛋白症の発症機序①

健常人では、未分化な肺胞マクロファージはⅡ型肺胞上皮細胞が産生するGM-CSFにより成熟肺胞マクロファージに分化し、サーファクタント由来の老廃物を分解する¹⁾。

健康な人の肺胞内



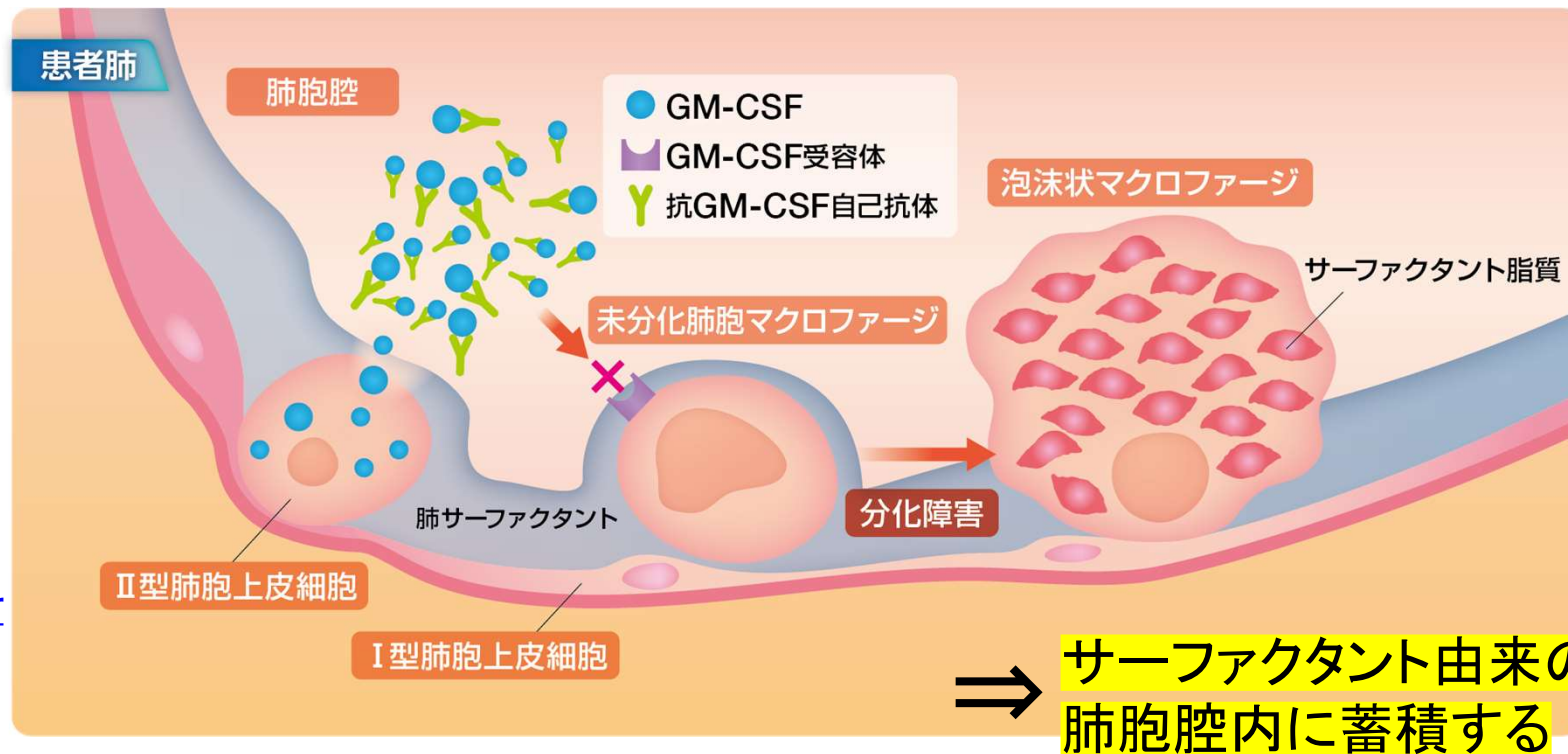
GM-CSFやその受容体のノックアウトマウスが肺胞蛋白症を発症することが報告された。

⇒GM-CSFのシグナル伝達障害が原因

Trapnell BC, et al. N Engl J Med. 2003; 349 (26) : 2527-2539.より作成

自己免疫性肺胞蛋白症の発症機序

自己免疫性肺胞蛋白症患者では、抗GM-CSF自己抗体が産生され、GM-CSFによる肺胞マクロファージの分化が阻害されることで、サーファクタントの分解が阻害される。



中田 光,
[Am J Respir Crit Care Med](#) 2000

中田光. 日内会誌. 2015; 104 (2) : 314-322. より作成

本邦における自己免疫性肺胞蛋白症の疫学

罹患率¹⁾

1.65人

(人口100万人あたり)

有病率¹⁾

26.6人

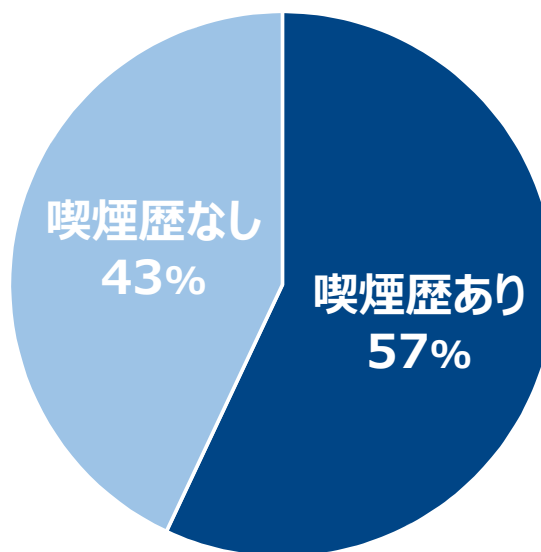
(人口100万人あたり)

男女比²⁾

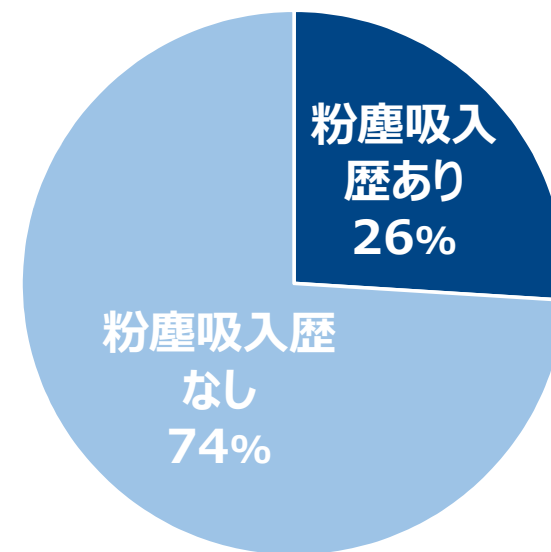
2.1 : 1.0



喫煙歴²⁾



粉塵吸入歴²⁾



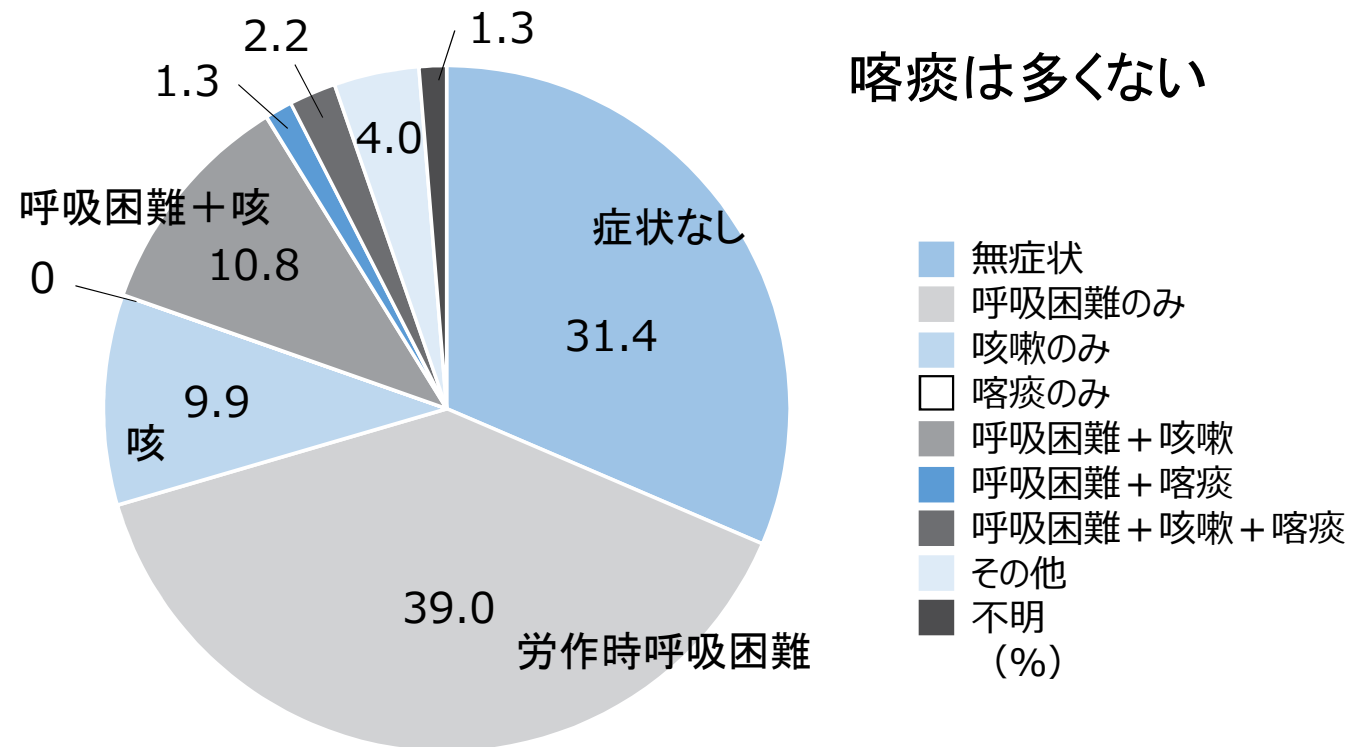
患者は国内で約 730～770 名と推定されている

1) Kitamura N, et al. ERJ Open Res. 2019; 5 (1) : 00190-2018.

2) Inoue Y, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177 (7) : 752-762.

自己免疫性肺胞蛋白症の症状

本邦のAPAPは無症状が31.4%、有症状では呼吸困難のみが39%、次いで呼吸困難＋咳嗽が10.8%、咳嗽のみが9.9%でした。



【対象・方法】 血清抗GM-CSF抗体を測定し、上昇のみられた日本人APAP患者223例を対象として、その特徴を横断的に検討した。

APAP：自己免疫性肺胞蛋白症

Inoue Y, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177 (7) : 752-762.より作図

日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン2022作成委員会編. 肺胞蛋白症診療ガイドライン2022. メディカルレビュー社, 2022 10

自己免疫性肺胞蛋白症の重症度分類

★自己免疫性肺胞蛋白症は2015年、指定難病となった。

PAP重症度¹⁾

重症度 (DSS)	症状	PaO ₂
1	なし	PaO ₂ ≥ 70 Torr
2 ※	あり	PaO ₂ ≥ 70 Torr
3	不問	70 Torr > PaO ₂ ≥ 60 Torr
4	不問	60 Torr > PaO ₂ ≥ 50 Torr
5	不問	50 Torr > PaO ₂

管理区分重症度¹⁾

管理区分重症度：PAP重症度（左表）
に加えて難治例を考慮した重症度

以下の場合、難治例として、重症度を1度加えて管理区分重症度とする（I～VIで表記）。その場合、管理区分重症度の後に括弧を附記し、詳細を記入。

- (1) 明らかな肺線維症の合併
- (2) 反復、継続する感染症合併
- (3) CPAPの場合
- ※ (4) 6分間歩行試験で、SpO₂ 90%未満を認める場合

指定難病に認定され、医療費助成の対象となるのは、管理区分重症度Ⅲ度以上の患者とされている²⁾

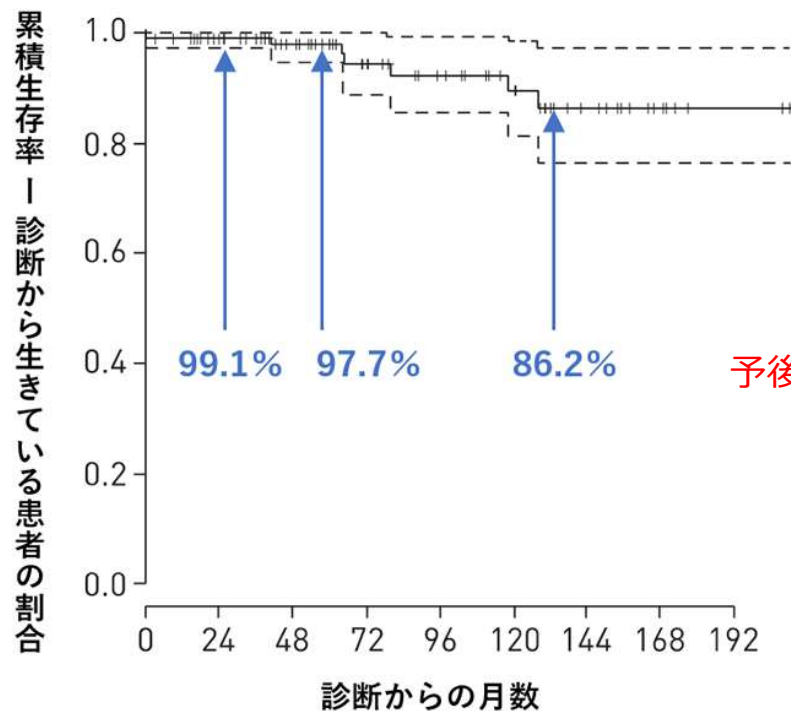
APAP：自己免疫性肺胞蛋白症、CPAP：先天性肺胞蛋白症、DSS：疾患重症度スコア、GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、HPAP：遺伝性肺胞蛋白症、PaO₂：動脈血酸素分圧、PAP：肺胞蛋白症、SpO₂：経皮的酸素飽和度

1) 難病情報センター．肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）（指定難病229）<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4775>（2023年12月参照）引用、一部改変

2) 日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン2022作成委員会編．肺胞蛋白症診療ガイドライン2022．メディカルレビュー社，2022

自己免疫性肺胞蛋白症の予後

概ね良好な経過といえる。



北村ら：ERJ Open Res 2019; 5: 00190-2018

- ▶ 2年で99.1%の生存、11年でも86.2%の生存している。
- ▶ 無治療で自然軽快例がある。

- ▶ しかし息切れなどでQOLが障害される。
- ▶ 在宅酸素療法を受ける人が全体の5%存在する。
- ▶ 肺線維化が進み、肺移植までいく患者さんもいる。

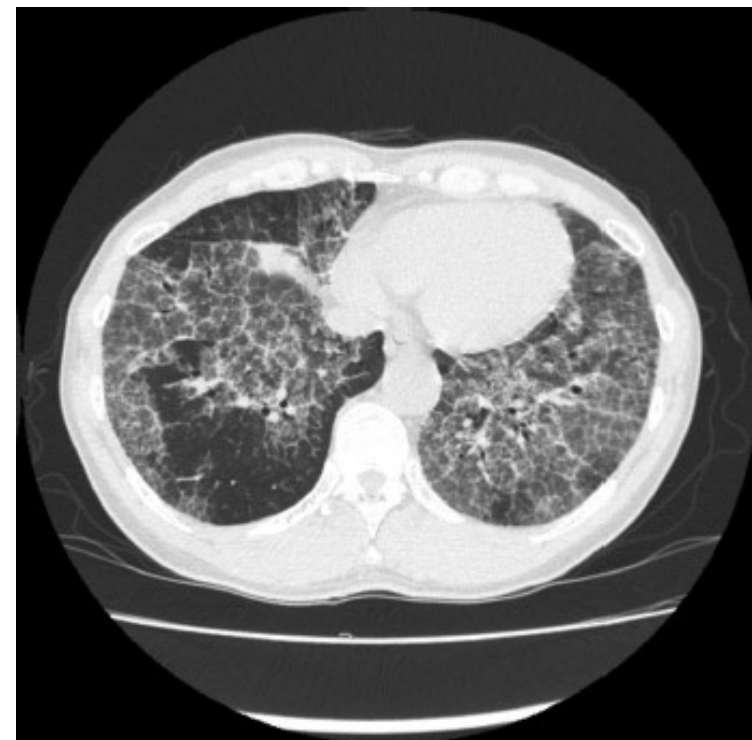
予後不良因子

◎呼吸器内科医の判断が重要である。

一時期、重症となるも、やがて快方に向かう人と
線維化が進んで致死状況になってしまう患者がいる。

また、まれに劇症型難治例がある。対応をどうすべきか

- すりガラス様陰影、小葉間隔壁肥厚像、小葉内網状影およびこれらが重なり合った所見（crazy-paving pattern）が認められる
- すりガラス様陰影はほぼ全例でみられ、Crazy-paving patternはAPAPの80%以上に認められる
- コンソリデーションは通常広範にはみられないが、最も主要な所見となる症例もある



自己免疫性肺胞蛋白症の検査②

気管支肺胞洗浄液検査所見

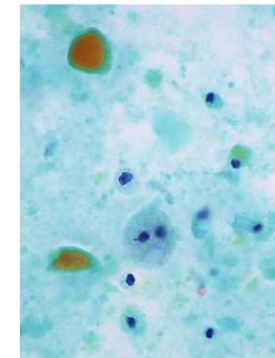
- BALFの外観は、白濁から黄白色（米のとぎ汁様、ミルク様）を呈し、時間の経過とともに沈殿する
- BALFのパパニコロー染色の細胞診像は、背景にライトグリーン好性を示す淡い細顆粒状物質が散見され、ときにやや大型の好酸性物質も認められ、それらはPAS染色に陽性を示す
- BALの細胞分画では、細胞分類ではリンパ球が増多する報告が多い
- 泡沫状マクロファージの細胞内にPAS陽性物質を認める
- マクロファージの細胞境界は不明瞭となり、細胞外の細顆粒状物質に移行する像が認められる

BALF



乳び色で
米のとぎ汁様の
白濁を呈する。

BALFのパパニコロー染色

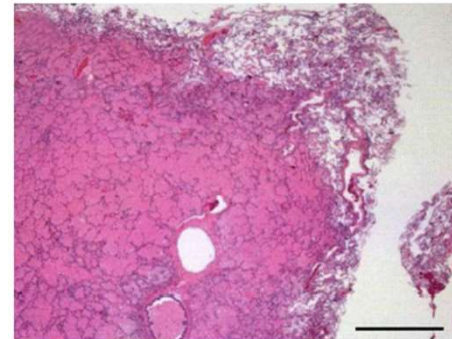


好酸性の微細顆粒状
および大型の無構造
物質を認める。

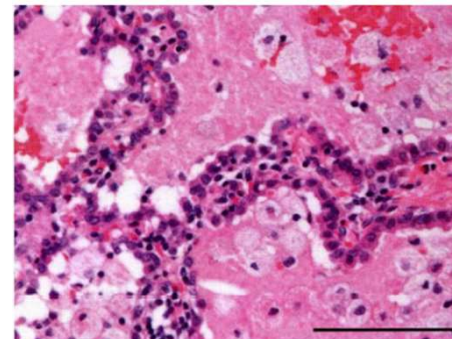
自己免疫性肺胞蛋白症の検査③ 病理所見

- TBLB検体で観察すると、肺病変には斑状分布あるいは部位による強弱がみられる。ヘマトキシリン・エオジン染色を行うと、病変部では末梢気腔内に好酸性の蛋白様物質が充満している
- 肺病変に慢性線維化IPを伴うことがある

APAP、SLB検体



A 肺病変には斑状分布あるいは部位による強弱を認めた。病変部では膜性細気管支と呼吸細気管支以下の末梢気腔内に好酸性物質が充満している。

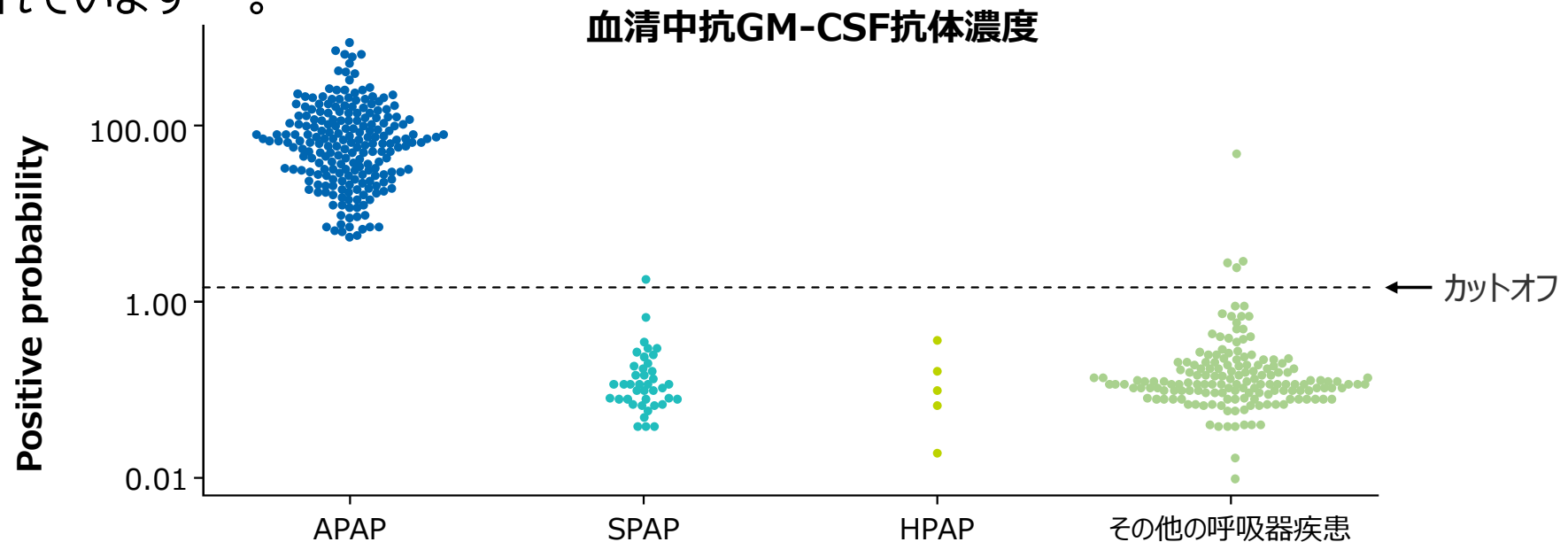


B 末梢気腔内にPAPの基本病変である0.2μm大の好酸性物質が充満している。末梢気腔内に泡沫細胞の集積も認めた。肺胞壁にはⅡ型肺胞上皮細胞の増生とリンパ球系細胞浸潤も認めた。

診断 4

自己免疫性肺胞蛋白症の検査④ 抗GM-CSF抗体検査（血清）

カットオフ値を1.65U/mLとすると、APAPの検出感度100%、特異度97.6%であったことが報告されています¹⁾。



【対象・方法】 本邦のAPAP患者213例、SPAP患者40例、HPAP患者5例、その他の呼吸器疾患患者162例を対象に抗GM-CSF抗体濃度を測定した。1U/mLは、20人のAPAPの患者プール血清から精製した抗GM-CSFポリクローナル抗体1μg/mLと同等濃度の本キットの標準抗体濃度と定義されている。

2020年から抗GM-CSF抗体を測定するELISAキットを用いた受託測定が開始されている²⁾。SRLで5万円/件

1) Nakata K, et al. ERJ Open Res. 2020; 6 (1) : 00259-2019.

This material has not been reviewed prior to release; therefore the European Respiratory Society may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences produced with permission of the © ERS 2024. ERJ Open Res 6: 00259-2019; DOI: 10.1183/23120541.00259-2019 Published 27 January 2020.

2) 日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン2022作成委員会編. 肺胞蛋白症診療ガイドライン2022. メディカルレビュー社, 2022 16

自己免疫性肺胞蛋白症の診断は確かか？ 血清抗GM-CSF自己抗体が陽性であることが必須



【全般的な注意】

- 本品は体外診断用であり、それ以外の目的に使用しないでください。
- 診断は他の関連する検査結果や臨床症状等に基づいて総合的に判断を行ってください。
- 本添付文書に記載された操作方法に従って使用してください。記載された操作方法及び使用目的以外での使用については結果の信頼性を保証しません。
- 検査に使用した容器、テストデバイスの再利用はしないでください。
- 展開液にはアジ化ナトリウム等が含まれていますので、鼻や口に入ったり、皮膚に付着したりした場合には水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の平当な指導を受けてください。

【形状・構造等（キットの構成）】

- テストデバイス：
金コロイド標識ヒト IgG モノクローナル抗体（マウス）
遺伝子組換えヒト GM-CSF（大腸菌）
- 展開液：
リン酸緩衝液
（0.1% BSA, 0.1% Tween20, 0.12% MPC, ポリマー, 0.09% アジ化ナトリウム含有）

【使用目的】
血清中の抗 GM-CSF 抗体の検出
（自己免疫性肺胞蛋白症の診断の補助）

【測定原理】
本品は、毛細管現象と抗原抗体反応を用いたイムノクロマト法（Immunochromatographic Assay）を測定原理としています。
検体をテストデバイスの検体滴下部 [S] へ滴下した後、展開液を展開液滴下部 [D] に滴下します。検体は、展開液とともに毛細管現象により、テストストリップ上を移動します。コンジュゲーションパッドに含浸された金コロイド標識ヒト IgG モノクローナル抗体（マウス）は、検体中の IgG と免疫複合体を形成しながら展開部を移動します。その免疫複合体の中に抗 GM-CSF 抗体複合体が存在すれば、テストストリップ上

一方、遺伝子組換えヒト GM-CSF に標識されなかった免疫複合体は展開部をさらに移動し、展開部のコントロール判定部 [C] に固定化された抗マウス免疫グロブリン抗体により捕獲され、コントロールライン出現位置に紫色のラインが出現します。これはテストストリップ上で反応が正常に進んだことを示します。

テストデバイス各部の名称

テストライン出現位置（抗 GM-CSF 抗体判定部 [T]）
コントロールライン出現位置（コントロール判定部 [C]）
検体滴下部 [S] 展開液滴下部 [D]

テストストリップ及び展開液

抗マウス免疫グロブリン抗体 遺伝子組換えヒト GM-CSF
金コロイド標識ヒト IgG モノクローナル抗体

例：APAP 陽性の場合

Y 抗 GM-CSF 抗体
X 抗 GM-CSF 抗体と IgG の複合体

KBMラインチェックAPAP

（現在）SRL 外注 5万円＋税/1検体

SRL 1.7U/ml 以上が陽性：感度を合致させている

血清検体を下の様なイムノクロマト法にて
診断—臨床現場での判定が容易に

KBMラインチェックAPAP

12月13日発売！
1キット1,380点
保険適応

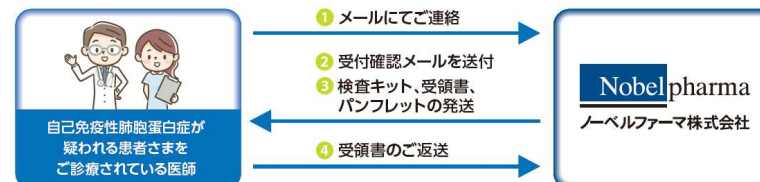


自己免疫性肺胞蛋白症が疑われる患者さまの抗GM-CSF抗体検査のために検査キット（KBMラインチェックAPAP）を提供いたします。

弊社は、「自己免疫性肺胞蛋白症」を効能又は効果とする医薬品「サルグマリリン®吸入用250μg」（一般名：サルグラモスチム（遺伝子組換え））を2024年7月29日に発売いたします。

2024年7月時点で抗GM-CSF抗体検査は保険適用されていないため、2024年7月29日から抗GM-CSF抗体検査が保険適用されるまでの期間の提供です。

検査キットの申込みから発送までの流れ



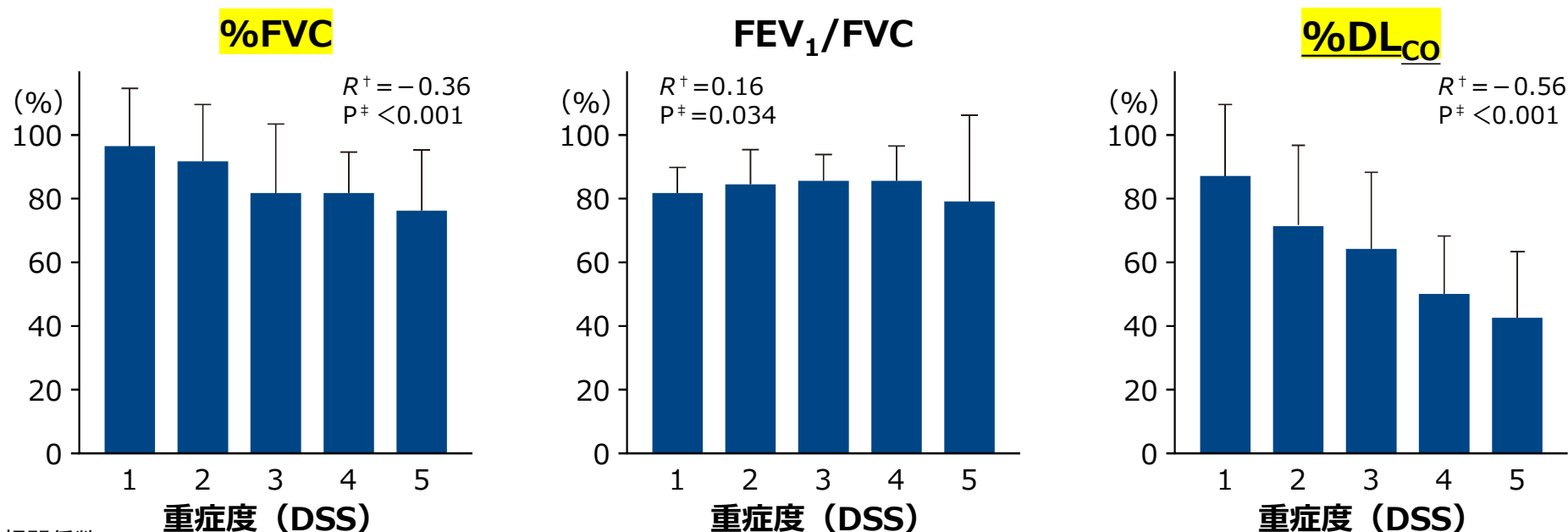
① 弊社へメールにてご連絡をお願いいたします。

- ・メールアドレス：apap-kensa@nobelpharma.co.jp
- ・ご連絡事項：施設名/診療科名/医師名/必要な検査キット数（1検体＝1キット）/メールアドレス/検査キット発送先住所/電話番号/受け取り希望日*

約15分で
結果判定

自己免疫性肺胞蛋白症の検査 肺機能検査

APAP患者において、重症度（DSS）による5段階と呼吸機能の関係では、以下の3項目のうち、%DL_{CO}がDSSに最も高い相関を示しました。



† スピアマン相関係数

‡ スピアマン相関検定を用いて算出

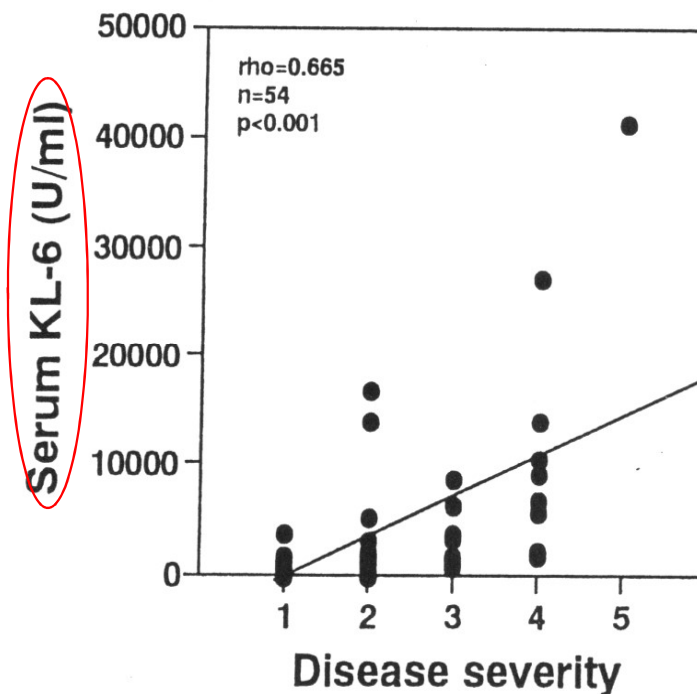
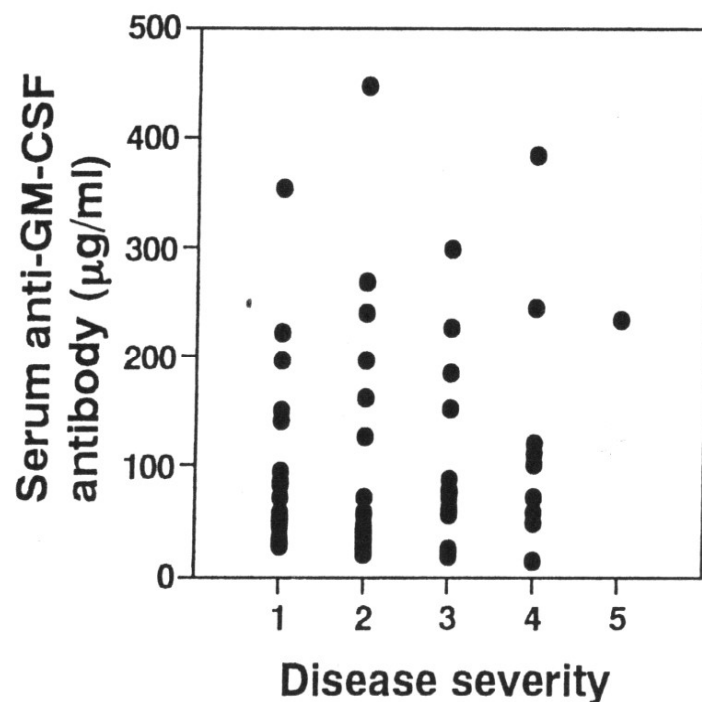
【対象・方法】 血清抗GM-CSF抗体を測定し、上昇のみられた日本人APAP患者223例を対象として、その特徴を横断的に検討した。

%DL_{CO} : %肺拡散能、%FVC : %努力肺活量、APAP : 自己免疫性肺胞蛋白症、DSS : 疾患重症度スコア、FEV₁/FVC : 1秒率、GM-CSF : 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子

Inoue Y, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177 (7) : 752-762.より作図

日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン2022作成委員会編. 肺胞蛋白症診療ガイドライン2022. メディカルレビュー社, 2022 18

重症度と血清GM-CSF抗体価, KL-6との相関



APAP患者の25症例の血清マーカー検索で、KL-6とCEAが鋭敏に病勢を反映し、重症度の判定や、経過観察に有用である。

(井上義一ら, ATS、2002 Am J Res Crit Care Med 2008)

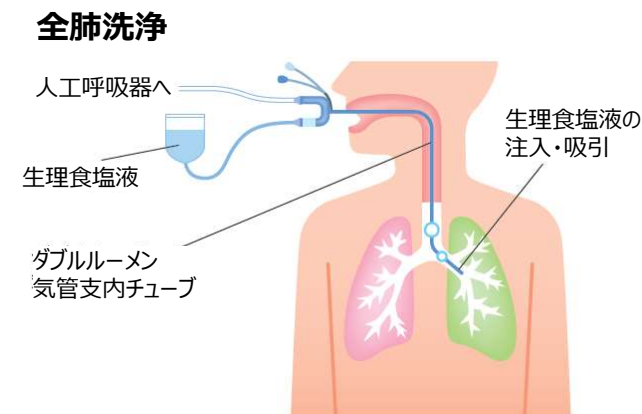
自己免疫性肺胞蛋白症の治療

今までは、全肺洗浄(WLL)のみが標準治療だった。

自己免疫性肺胞蛋白症の治療① 全肺洗浄

全肺洗浄¹⁾

- 左用ダブルルーメンチューブで挿管し、全身麻酔下に片肺で換気を行いながら、対側肺への生理食塩液の注入・排水を繰り返す
- 片肺あたりの総注入量は20-30L程度
- 厚労省研究班における適応基準では、安静時 $\text{PaO}_2 < 70$ Torrとされている（病状が進行する症例）



全肺洗淨の課題

- 侵襲性の高さ

- 全身麻酔下で人工呼吸器を使用する必要がある¹⁾

- 治療後に再増悪を認め、再治療が必要となることもある

- 40～60%の患者は再燃し、繰り返し全肺洗淨を行う必要がある²⁾
- 国際サーベイランス※では、5年間追跡したAPAP患者368例における全肺洗淨の施行回数は 2.5 ± 1.5 回であり、3分の1の症例は繰り返しの全肺洗淨を要した^{1,3)}

※全肺洗淨の方法、適応、治療効果の評価と合併症を明らかにするため、PAP患者を対象に全肺洗淨を施行した27医療機関センターが参加した国際サーベイランス（成人例は20医療機関から回答）を行った。なお、全肺洗淨は両肺の洗淨で1回とした。

1) 日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン2022作成委員会編. 肺胞蛋白症診療ガイドライン2022. メディカルレビュー社, 2022

2) [井上義一](#). 平成22～23年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 総合研究報告書「肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、管理の標準化と指針の確立」班（課題番号 H22-難治-一般-146）.

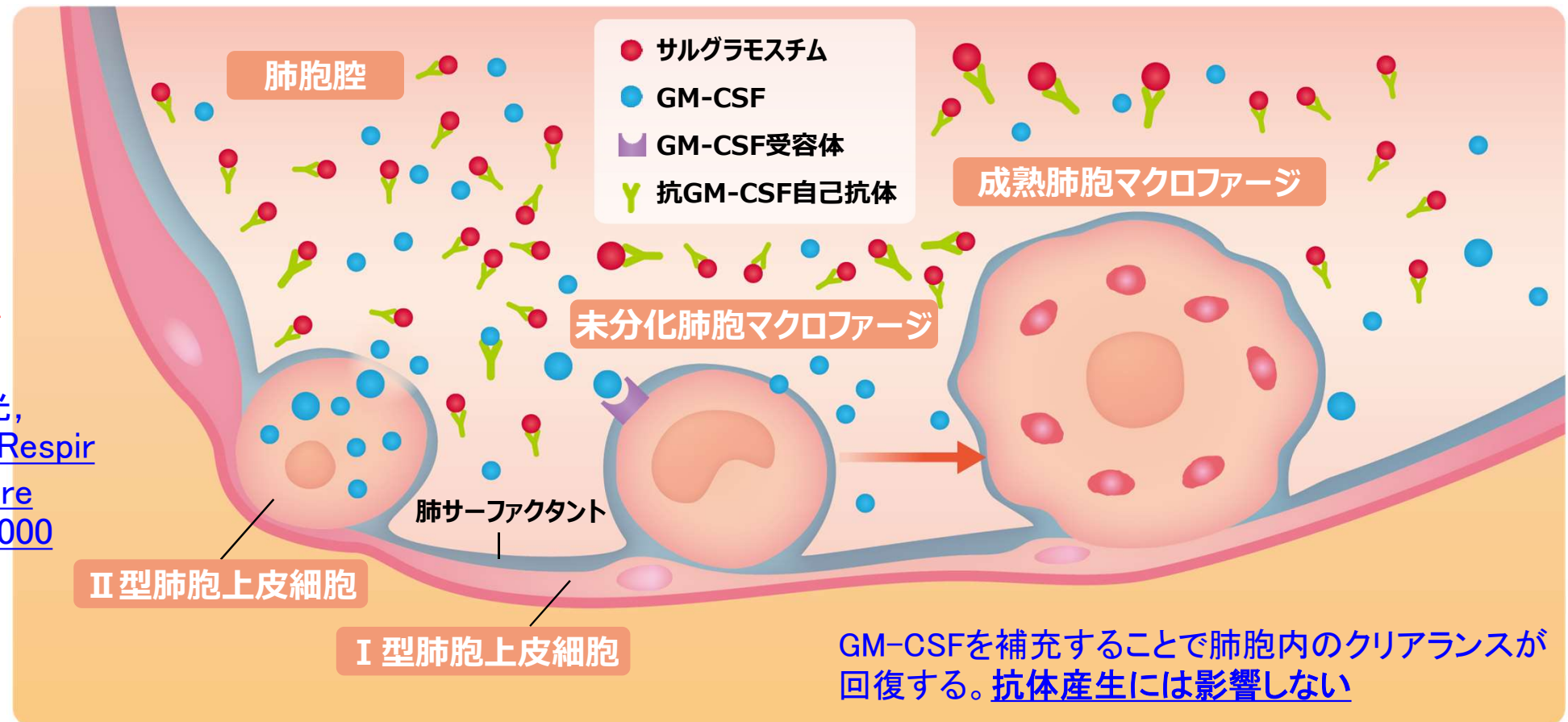
3) [Campo I, et al. Orphanet J Rare Dis. 2016; 11 \(1\) : 115.](#)

自己免疫性肺胞蛋白症に対するGM-CSF皮下注治療の歴史

- 1996年 49歳のPAP患者へ $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の容量でGM-CSFの皮下注射を行い、A-aDO₂と運動耐用能の改善が見られた。
(Seymour JF et al, N Engl J Med 1996;335:1924-5)
- 250–500 μg 程度/日
米国のグループは第Ⅱ相試験としてサルグラモスチム($5\text{--}9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)を12週間連続で使用して、最終的に7例中5例が改善した(7割程度の有効率)。
(Kavaru MS et al, Am J Respir Crit Care Med 161:1143–1148, 2000)
- 約250 μg /日 計84バイアル
国際臨床試験では14例に皮下注射 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を12週間連続で行い、5例が奏効、 $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の増量でさらに1例が奏効した(4割程度の有効率)
(Seymour JF et al, Am J Respir Crit Care Med 163:524–531, 2001)

・GM-CSF製剤(**Leukine**)250–500 μg 程度/日の用量(皮下注)が使われた
・治療期間は12週間程度、連続投与で行われた。

GM-CSF（サルグラモスチム）吸入療法的作用機序



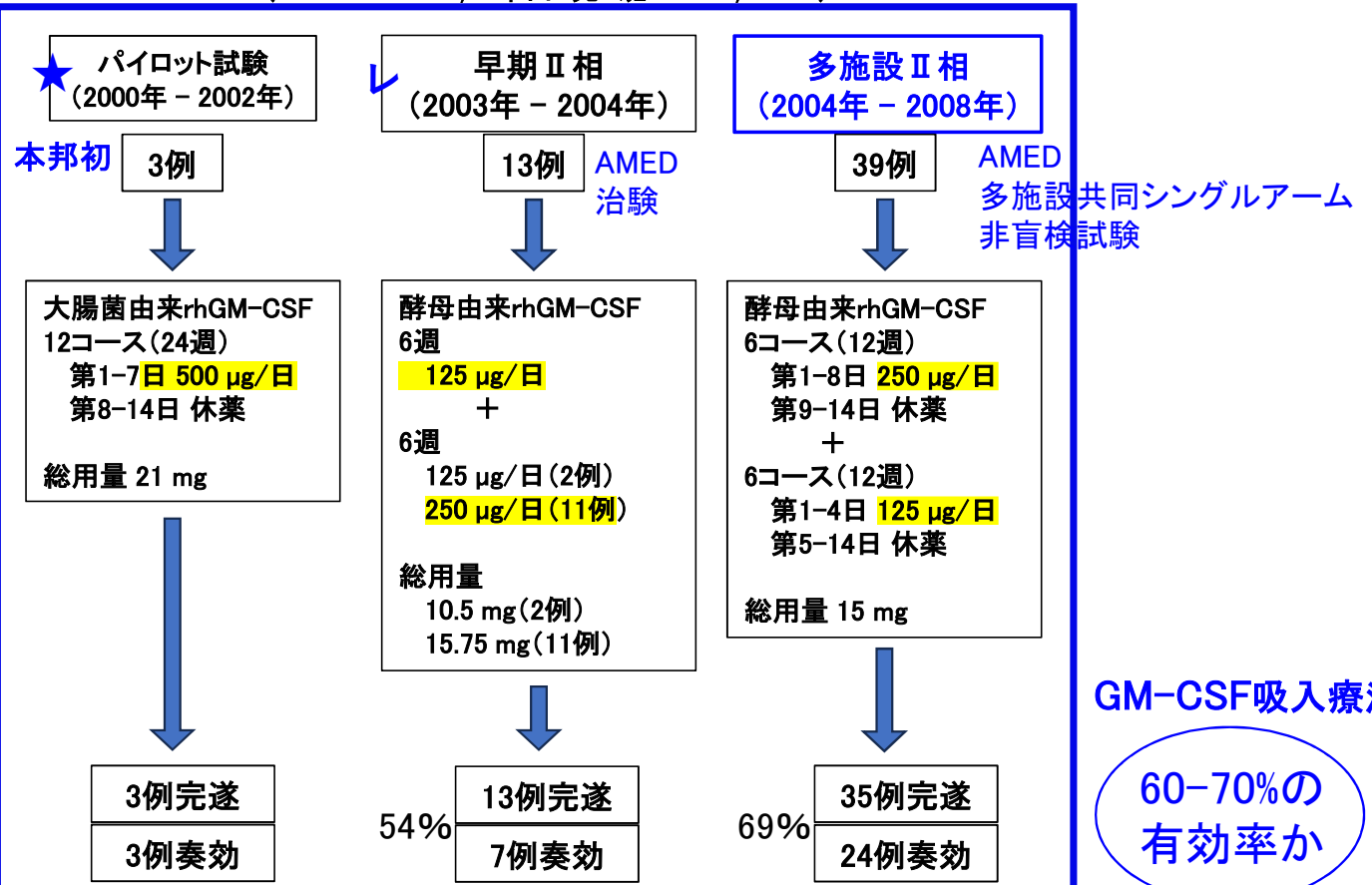
Trapnell BC, et al. N Engl J Med. 2003; 349 (26) : 2527-2539.より作成

自己免疫性肺胞蛋白症のGM-CSF吸入治療の幕開け

米国での試験
(Wylam et al., 2006)



日本での試験 (シングルアーム非盲検臨床試験)
(Tazawa et al., 中田 光 班 2005, 2010)

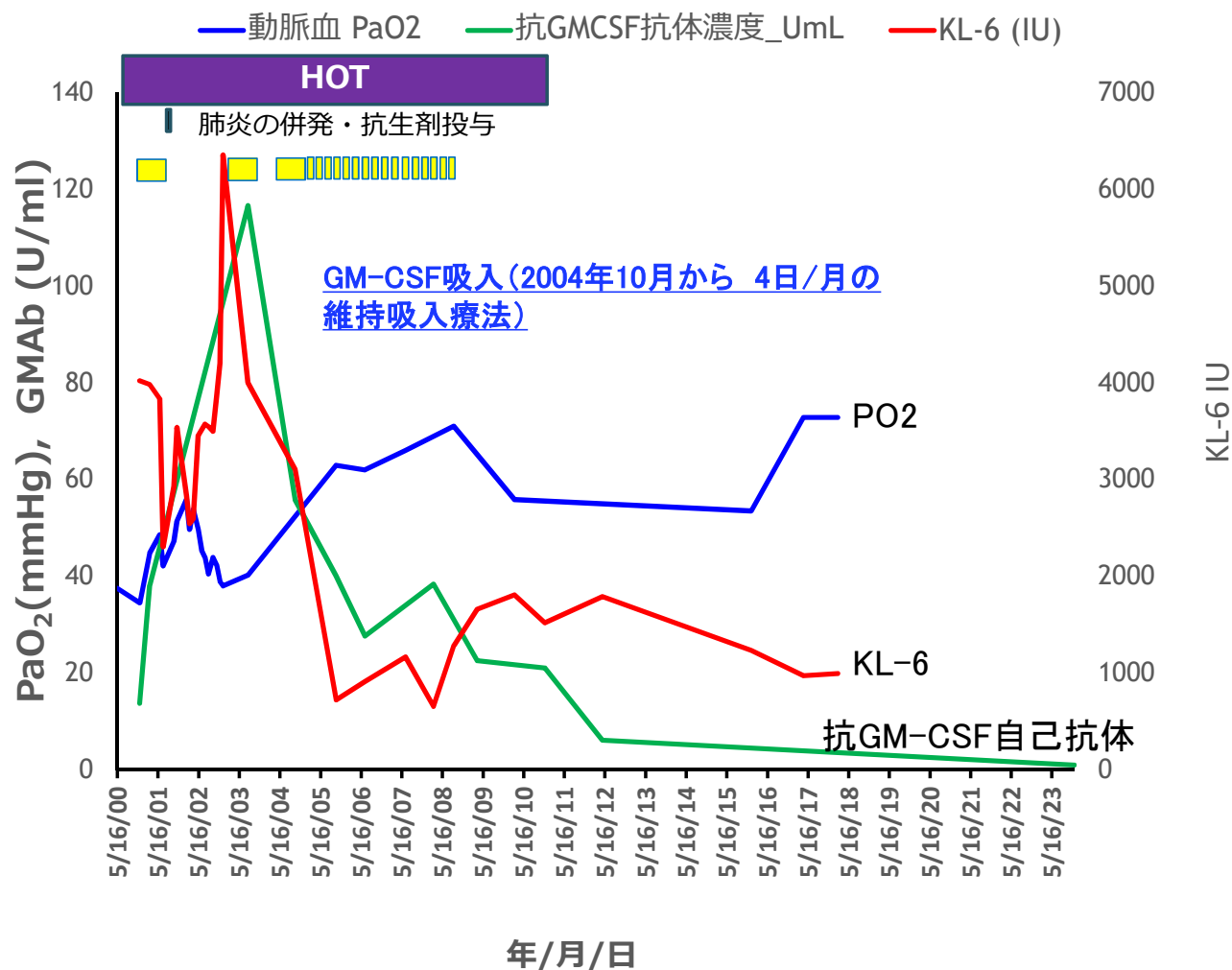


GM-CSF吸入療法

60-70%の
有効率か

本邦のGM-CSF吸入療法1例目 2000年12月～吸入療法開始

Tazawa et al., AJRCCM, 2005



- 1999年8月発症、胸部CTで両肺びまん性に輪状網状陰影及び肺野濃度上昇、TBLBで肺胞に好酸性の液状物質の貯留、BALでは白色混濁液を認め、血清抗GM-CSF抗体94.53mg/mlより、自己免疫性肺胞蛋白症と診断。外来経過観察で改善せず、2000年3月全肺洗浄を行うも効果なくGM-CSFによる治療のため2000年12月病院入院。
- 入院時動脈血ガス分析(room air): PO₂ 34.5mmHg, PCO₂40.3mmHg
- 3回のGM-CSF吸入療法。3回目の後に維持吸入療法。
- 抗GM-CSF自己抗体は、2004年をピークに下がり続け、2012年には検出されなくなる。

● 全経過は、13年

早期II相試験（AMED治験 中田班）

（2003～2004年）

- 酵母由来遺伝子組み換えヒトGM-CSF（サルグラモスチム250 μ g商品名Leukine）1 vialに1mlの蒸留水で溶解し、そのうち0.5mlを1回分（1日分）として吸入容器に入れ、さらに2mlの生理食塩水で溶解して、ジェット式ネブライザー（パリ・ターボボーイ；パリ社）にて吸入した。吸入は毎朝決まった時間に1日1回行い（吸入時間は15分程度）、12週間連日吸入した。：[GM-CSF吸入（125 \$\mu\$ g/日）を連日12週間](#)

当院で経験した一症例

48歳男性。主訴は労作時呼吸困難、乾性咳。既往歴、家族歴に特記すべきことなし。

生活歴としては喫煙20本20年間（ex-smoker）、酒2合/日、ペット飼育なく、粉塵吸入歴なし。

現病歴：平成10年9月頃より労作時呼吸困難、乾性咳嗽を自覚するようになり、平成11年5月に近医受診し、気管支肺胞洗浄、経気管支肺生検にて自己免疫性肺胞蛋白症と診断された。気管支鏡下区域肺胞洗浄療法を数回受けるも改善なく、平成12年5月に当院を受診した。

経過

初診時（平成12年5月）

PaO₂ 44.1torr、 A-aDO₂ 66.9torr（室内気） 重症度は5。

治療としては平成14年4月まで、全肺洗浄（WLL）を計右5回左3回行い、

PaO₂ 79.4torr、 A-aDO₂ 27.5torrと一時改善したが、平成14年夏から再度増悪し、平成15年1月30日の時点で PaO₂ 65.7torr、 A-aDO₂ 37.3torrとなった。

重症度3の状態経過

その後は無治療で経過し、平成15年4月よりGM-CSF吸入療法を治験のプロトコールに基づき行った。

12週間の無治療観察期間の後、GM-CSF（125 μ g/日を朝1回）の吸入療法を開始した。

入院時(GM-CSF吸入療法開始時)検査所見

RBC 455x10 ⁴ /μ l	CRP 0.03mg/dl
Hb 15.9 g/dl	IgG 857mg/dl
WBC 5850 /μ l	IgA 172mg/dl
(Neu 41.1%, Lym 52.1% Mo 4.3%, Eo 2.2%)	IgM 63mg/dl
PLT 20.1x10 ⁴ /μ l	IgE 380IU/ml
Biochemical examination	RF 75IU/ml
TP 7.0 g/dl	ANA (-)
Alb 4.4 g/dl	CEA 5.2 ng/ml
T-bil 0.57 mg/dl	CA19-9 2.4 U/ml
ALP 51 IU/l	MPO-ANCA <10EU
γGTP 98 IU/l	KL-6 5440 U/ml
GOT 38 IU/l	SP-D 573 ng/ml
GPT 37 IU/l	SP-A 172 ng/ml
LDH 466 IU/l	抗 GM-CSF抗体価 205.9μg/ml
BUN 15 mg/dl	Urinalysis
Cre 0.6 mg/dl	Protein(-)
Na 140 mEq/L	OB(-)
K 3.8 mEq/L	Sputa
Cl 103 mEq/L	Cytology: Class I
	Culture: normal flora

GM-CSF吸入療法前後でのBAL所見

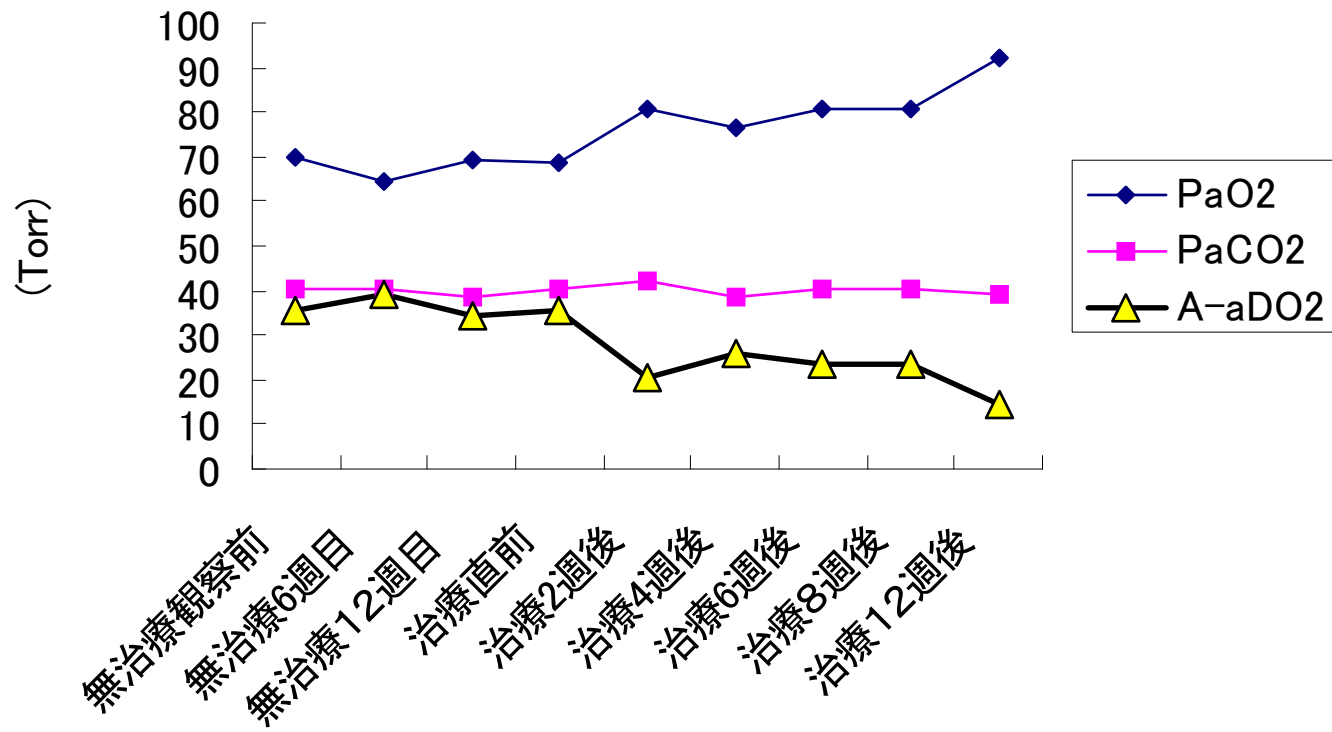
回収細胞	治療前	治療後(12週後)
総細胞数(個 X106)	6.3	15.5
細胞密度(個/ml)	12.6	31
マクロファージ(%)	78.3	64.2
リンパ球(%)	18.9	21.8
好中球(%)	2.8	14
好酸球(%)	0	0

GM-CSF吸入療法前後での血清及びBALF中のGM-CSF自己抗体価の推移

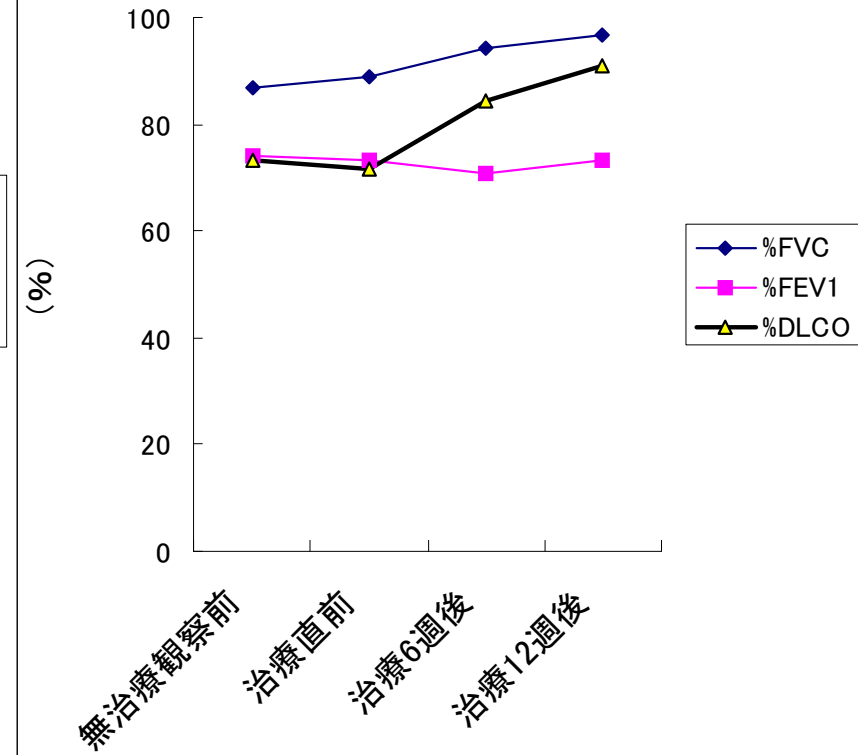
経過	血清自己抗体価(μ g/ml)	BALF自己抗体価(μ g/ml)
治療前	205.9	1.219
治療2週後	171.2	ND
4週後	163.5	ND
6週後	234.3	ND
8週後	217.7	ND
10週後	218.9	ND
12週後	228.1	0.671

血清中の抗体価は
変化せず、
BALF液中
の抗体価は減少

動脈血液ガス分析

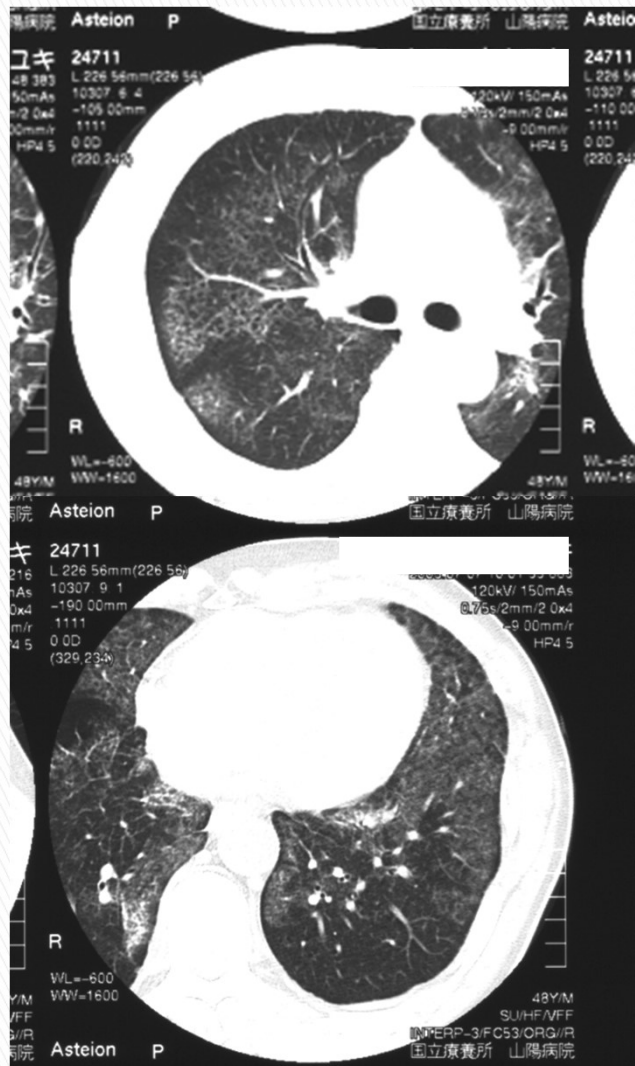


肺機能検査

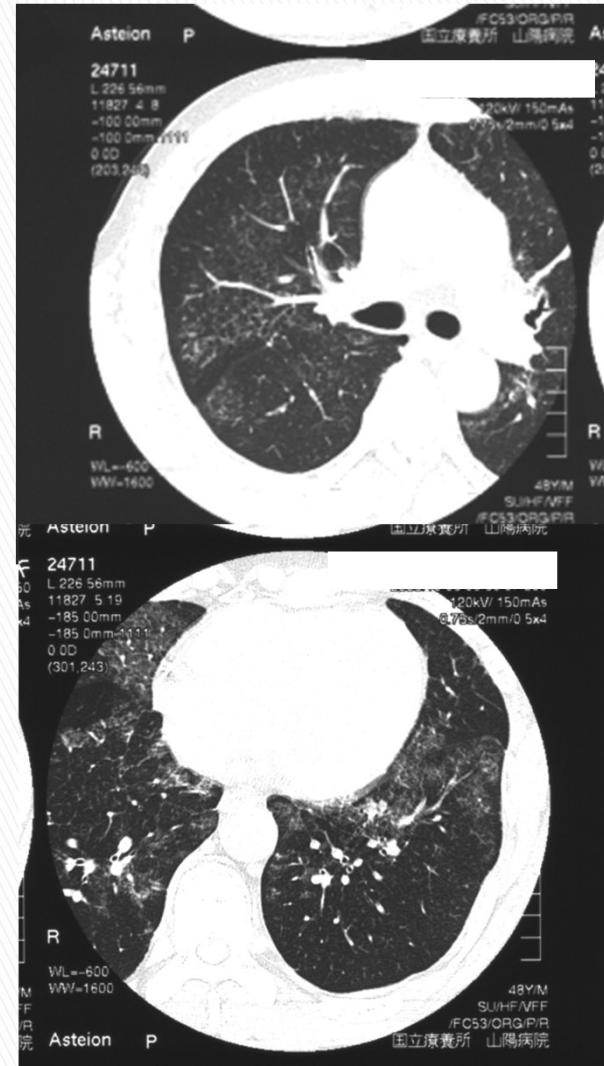


GM-CSF吸入療法前後におけるHRCT

治療前



治療後(吸入12週後)



GM-CSF吸入療法前後でのエルゴメーター運動負荷時の 呼気ガス分析（15Watt/min,Ramp負荷）

項目	治療前	治療後
peakHR (%予測値)	115(67%)	129(75%)
<u>Peak $\dot{V}O_2$(ml/min)</u>	1773	2101
VO2 at AT point	1316	1646
Peak $\dot{V}O_2/W$ (ml/kg/min)	24.1	29.0
Peak VE(L/min)	64.4	72.2
<u>Peak Load(Watt)</u>	132	148

自覚症状の労作時息切れがまったくなくなった。  優れた治療法だと確信！
また、治療経過中の有害事象はまったくなかった。

GM-CSF吸入療法の検証試験

論文発行年	国	内容
2000年 ¹⁾	米国	40歳女性PAP患者における報告
2005年²⁾	日本	APAP患者3例に国内初の吸入療法を行い奏効例を報告 東北大 田澤 先生
2006年 ³⁾	米国	PAP患者12例(6例で抗GM-CSF抗体陽性)の後方視研究
2010年⁴⁾	日本	APAP患者35例の医師主導多施設共同シングルアーム第Ⅱ相試験 中田 光 班
 2019年⁵⁾	日本	APAP患者64例の医師主導多施設共同二重盲検ランダム化比較試験(PAGE試験)AMED研究 中田 光 班 → サルグマリン薬事承認の基盤
2020年 ⁶⁾	日本を含む18カ国	APAP患者138例の二重盲検ランダム化比較試験(IMPALA試験)
2020年 ⁷⁾	中国	APAP患者36例を対象とした2施設共同ランダム化非盲検比較試験

非盲検

APAP：自己免疫性肺胞蛋白症、GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、PAP：肺胞蛋白症

1) Wylam ME, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: A889.

2) Tazawa R, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171(10): 1142-1149. 3) Wylam ME, et al. Eur Respir J. 2006; 27(3): 585-593.

4) Tazawa R, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181(12): 1345-1354. 5) Tazawa R, et al. N Engl J Med. 2019; 381(10): 923-932.

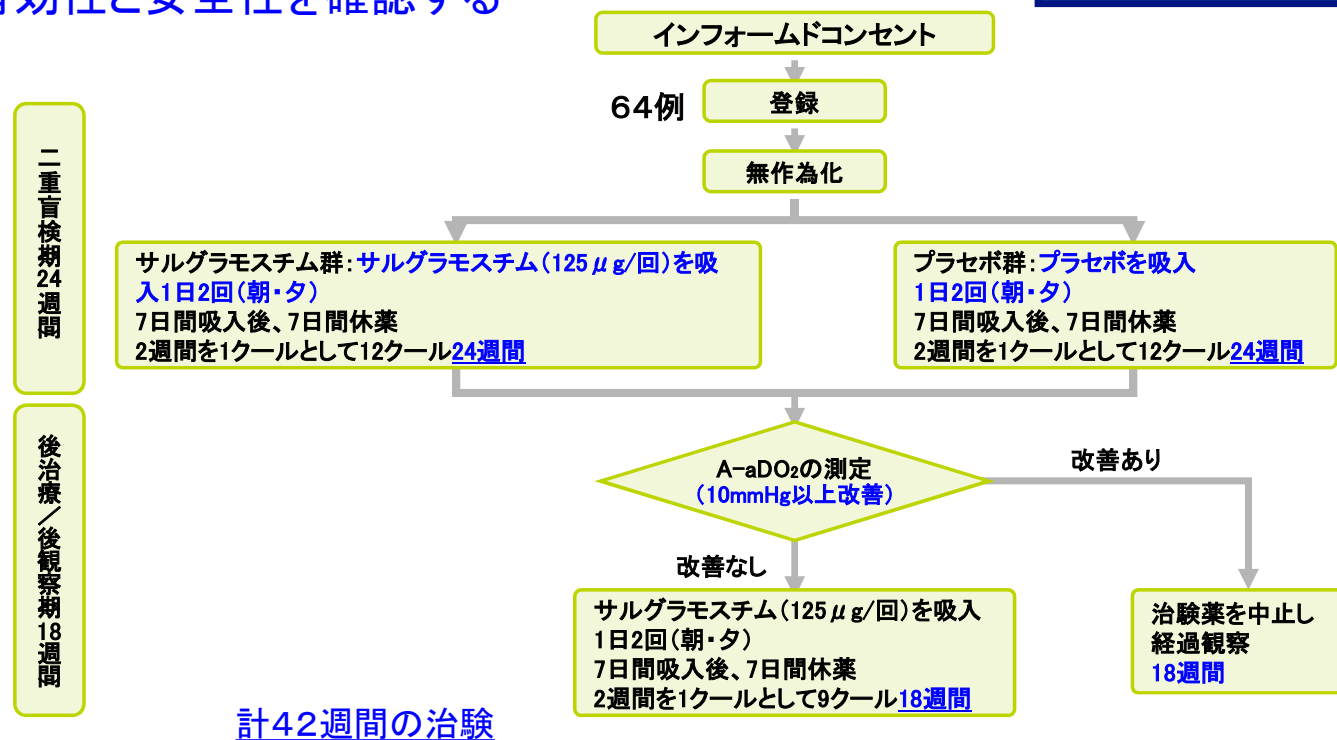
6) Trapnell BC, et al. N Engl J Med. 2020; 383(17): 1635-1644. 7) Tian X, et al. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15(1): 174.

日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン2022作成委員会編. 肺胞蛋白症診療ガイドライン2022. メディカルレビュー社, 2022より作表

PAGE試験： 医師主導多施設ランダム化プラセボ比較試験

GM-CSF(サルグラモスチム)吸入
の有効性と安全性を確認する

国内第Ⅲ相臨床試験
2016－17年



患者背景①

項目		サルグラモスチム群 (n=33)	プラセボ群 (n=31)	全体 (n=64)
性別	男性 n (%)	19 (57.6)	18 (58.1)	37 (57.8)
	女性 n (%)	14 (42.4)	13 (41.9)	27 (42.2)
年齢 [歳]	平均値±SD	56.5±12.4	57.2±12.9	56.8±12.5
	中央値 (最小値, 最大値)	58.0 (30, 80)	57.0 (29, 80)	58.0 (29, 80)
	65歳未満 n (%)	22 (66.7)	22 (71.0)	44 (68.8)
	65歳以上 n (%)	11 (33.3)	9 (29.0)	20 (31.3)
体重 [kg]	平均値±SD	65.2±12.0	67.4±14.3	66.3±13.1
	中央値 (最小値, 最大値)	65.5 (47.8, 90.9)	68.6 (38.8, 96.8)	68.2 (38.8, 96.8)
	60kg未満 n (%)	12 (36.4)	8 (25.8)	20 (31.3)
	60kg以上 n (%)	21 (63.6)	23 (74.2)	44 (68.8)
PaO ₂ [mmHg]	平均値±SD	64.41±6.68	65.24±5.79	64.81±6.23
	中央値 (最小値, 最大値)	65.60 (51.2, 74.5)	65.60 (55.0, 74.2)	65.60 (51.2, 74.5)
臨床症状の有無	有 n (%)	32 (97.0)	31 (100.0)	63 (98.4)
	無 n (%)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
重症度※	1 (PaO ₂ ≥70mmHg、症状無) n (%)	—	—	—
	2 (PaO ₂ ≥70mmHg、症状有) n (%)	8 (24.2)	8 (25.8)	16 (25.0)
	3 (70mmHg> PaO ₂ ≥60mmHg) n (%)	17 (51.5)	17 (54.8)	34 (53.1)
	4 (60mmHg> PaO ₂ ≥50mmHg) n (%)	8 (24.2)	6 (19.4)	14 (21.9)
	5 (50mmHg> PaO ₂) n (%)	—	—	—

※：重症度は、肺胞蛋白症診療ガイドラインで定義された疾患重症度スコア（DSS）で、症状（労作時呼吸困難、咳、痰など）と動脈血酸素分圧（PaO₂）の値（室内気下、安静臥位で測定）により1（軽症）から5（重症）の5段階で分類する。

PaO₂：動脈血酸素分圧、SD：標準偏差

患者背景②

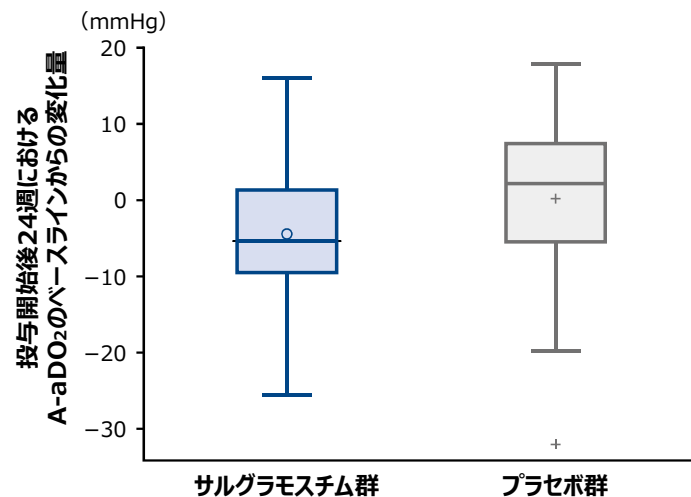
項目		サルグロモスチム群 (n=33)	プラセボ群 (n=31)	全体 (n=64)
合併症	有 n (%)	3 (9.1)	2 (6.5)	5 (7.8)
	無 n (%)	30 (90.9)	29 (93.5)	59 (92.2)
喫煙歴	喫煙中 n (%)	3 (9.1)	1 (3.2)	4 (6.3)
	喫煙歴有 n (%)	12 (36.4)	18 (58.1)	30 (46.9)
	喫煙歴無 n (%)	18 (54.5)	12 (38.7)	30 (46.9)
喫煙指数※	平均値±SD	259.5±343.4	330.8±361.4	294.1±351.3
	中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (0, 1,200)	300.0 (0, 1,295)	100.0 (0, 1,295)
粉塵曝露歴	有 n (%)	13 (39.4)	14 (45.2)	27 (42.2)
	無 n (%)	20 (60.6)	17 (54.8)	37 (57.8)
粉塵曝露年数 [年]	n	13	14	27
	平均値±SD	19.8±11.3	22.1±11.2	21.0±11.1
	中央値 (最小値, 最大値)	20.0 (1, 40)	24.0 (3, 36)	23.0 (1, 40)
全肺洗浄実施有無	有 n (%)	8 (24.2)	8 (25.8)	16 (25.0)
	無 n (%)	25 (75.8)	23 (74.2)	48 (75.0)

※：1日に吸うタバコの本数×喫煙している年数

SD：標準偏差

投与開始後24週におけるA-aDO₂の変化量 (主要評価項目、検証的な解析項目)

投与開始後24週におけるA-aDO₂の ベースラインからの変化量 (FAS)



A-aDO₂のベースラインからの変化量 (FAS)

	サルグラモスチム群 (n=33)	プラセボ群 (n=30)
平均値±SD [mmHg]	-4.5±9.03	0.17±10.50
中央値 (最小値, 最大値) [mmHg]	-5.5 (-25.6, 16)	2 (-32.1, 17.8)
群間差 (95%CI) [mmHg]	-4.68 (-9.6, 0.24)	
P値※	0.016	

CI : 信頼区間、SD : 標準偏差
※ : Wilcoxon (Mann-Whitney) のU検定

箱ひげ図は、箱内の横線は中央値、○および+は平均値、箱の下端・上端は25・75パーセンタイル、ひげは最小値と最大値、箱の外側の+は外れ値を示す。

投与開始後24週における肺機能（%VC、%DL_{co}、PaO₂）の変化量

投与開始後24週における肺機能のベースラインからの変化量（FAS）

		サルグラモステム群	プラセボ群
%VC	例数	32	30
	平均値±SD	1.89±6.24	-0.74±7.42
	中央値（最小値, 最大値）	2.19（-13.66, 15.48）	-1.95（-17.83, 18.67）
	群間差（95%CI）	2.64（-0.84, 6.12）	
	名目上のP値※	0.118	
%DL _{co}	例数	31	30
	平均値±SD	4.70±15.57	0.37±14.46
	中央値（最小値, 最大値）	5.83（-62.30, 25.02）	-0.73（-24.03, 49.25）
	群間差（95%CI）	4.34（-3.37, 12.04）	
	名目上のP値※	0.028	
PaO ₂ [mmHg]	例数	33	30
	平均値±SD	4.77±9.43	-0.047±9.48
	中央値（最小値, 最大値）	5.00（-16.40, 25.00）	-0.65（-21.00, 26.00）
	群間差（95%CI）	4.81（0.04, 9.58）	
	名目上のP値※	0.019	

CI：信頼区間、DL_{co}：一酸化炭素肺拡散能、SD：標準偏差、PaO₂：動脈血酸素分圧、VC：肺活量

※：Wilcoxon（Mann-Whitney）のU検定

画像所見（CT密度のベースラインからの変化量）

HRCT所見

CT密度のベースラインからの変化量（FAS）

	サルグラモスチム群（n=31）	プラセボ群（n=28）
平均値±SD [HU]	−22.42±65.23	−2.47±55.90
中央値（最小値, 最大値） [HU]	−45.37（−119.7, 199.6）	5.81（−149.1, 109.8）
群間差（95%CI） [HU]	−19.95（−51.79, 11.89）	
名目上のP値※	0.015	

CI：信頼区間、CT：コンピュータ断層撮影、HU：Hounsfield Unit、SD：標準偏差

※：Wilcoxon（Mann-Whitney）のU検定

胸部高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）を実施し、画像解析ソフトを用いて中央評価にて評価した。左右の肺について大動脈弓から横隔膜直上までを9等分し、計18スライス面を抽出した。各スライス面について肺野全体のCT値の平均値を求め、それら計18スライス面の平均値をCT密度の平均値として算出した。

安全性

- サルグラモスチム群では、二重盲検期において33例中3例に副作用が認められ、その内訳は、口の感覚鈍麻、発声障害および頭痛等が各1例(3.0%)でした。
- 重篤な副作用は、サルグラモスチム群では認められなかった。
- 投与中止および死亡に至った副作用は認められませんでした。

有効性と安全性が確認された！

Tazawa R, Nakata K et al. N Engl J Med. 2019; 381(10): 923-932.



2020年～

モルグラモスチム吸入薬の薬事承認へ………… コロナ禍真っ只中！！！！

ベースラインから24週吸入までの重症度別A-aDO₂ の改善

PAGEII試験（重症患者の救済治験：AMED「特定臨床研究」 2022年8月～2024年4月）

PAGE II 試験では、承認外の用法・用量に関する内容も含まれております。あくまでも添付文書に則り、ご処方ください

重症度	症例数	平均 Δ A-aDO ₂ mmHg
3	9	-11.8 ± 8.5
4	4	-12.1 ± 4.0
5	19	-13.5 ± 11.7
合計	32*	-12.8 ± 10.7

*ベースラインから24週までに2例が脱落した。

重症になるほど、A-aDO₂の改善幅は大きくなる＝重症ほどよく効く！ともいえるので、重症度の高い患者にも、「まずはGM-CSF吸入療法」を試す価値はありそうだ。

⇒効かないと全肺洗浄

国内で承認を受けていない効能・効果、用法・用量等に関する情報が含まれる場合があります。科学的見地からの発言や情報の提供であり、承認外推奨を意図とするものではありません。

GM-CSF吸入療法を行うにあたっての留意点

全肺洗浄後にGM-CSF吸入療法を行うかどうか？



EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE
I. CAMPO ET AL.

Inhaled recombinant GM-CSF reduces the need for whole lung lavage and improves gas exchange in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients

Ilaria Campo^{1,2}, Brenna C. Carey^{2,3}, Elena Paracchini⁴, Zamir Kadlaja², Annalisa De Silvestri⁴, Giuseppe Rodi⁵, Mara De Amici⁶, Cristina Torre⁶, Michele Zorzetto⁷, Matthias Griesse⁸, Federica Meloni^{9,10}, Angelo Guido Corsico^{1,2}, Bruce C. Trapnell^{2,7,8} and Francesca Mariani¹

¹Pneumology Unit, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. ²Translational Pulmonary Science Center, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH, USA. ³Department of Pediatrics, University of Cincinnati, College of Medicine, Cincinnati, OH, USA. ⁴Clinical Epidemiology and Biometric Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. ⁵Anesthesiology and Intensive Care Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. ⁶Pediatric Clinic, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. ⁷Dr. von Hauner Children's Hospital, University of Munich, German Center for Lung Research, Munich, Germany. ⁸Department of Internal Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy. ⁹Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA.

Corresponding author: Bruce C. Trapnell (Bruce.Trapnell@chcm.org)



Shareable abstract (@ERSpublications)

Following whole lung lavage (WLL), inhaled recombinant GM-CSF reduces the requirement for further WLL in aPAP patients, resulting in greater improvement in lung function, and is safe <https://bit.ly/3MD2KHh>

Cite this article as: Campo I, Carey BC, Paracchini E, et al. Inhaled recombinant GM-CSF reduces the need for whole lung lavage and improves gas exchange in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients. *Eur Respir J* 2024; 63: 2301233 [DOI: 10.1183/13993003.01233-2023]

Copyright © the authors 2024.

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org

This article has an associated commentary: <https://doi.org/10.1183/13993003.01002-2023>

Received: 26 April 2023
Accepted: 17 Oct 2023



<https://doi.org/10.1183/13993003.01233-2023>

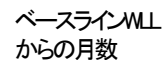
Eur Respir J 2024; 63: 2301233



Campo I. et al.
Eur Respir J 63, 2024

- ▶ イタリア Pavia San Meteo病院のIlaria Campo先生らによる医師主導治験
- ▶ 全肺洗浄後のGM-CSF(Leukine)吸入が寛解期間を延ばす効果があるかどうかを調べた。
- ▶ 18例のAPAPを無作為に WLL群 vs WLL+GM-CSF吸入群に割り付けて30ヶ月間観察
- ▶ Rescue WLLまでの期間を主要評価項目とした。

Campo I. et al. Eur Respir J.63, 2024



-
- Figure 2b is a line graph showing the arterial partial pressure of oxygen (P_{aO_2}) in mmHg over time for two groups: rGM-CSF and Control. The y-axis represents P_{aO_2} (mmHg) ranging from 30 to 100. The x-axis represents time, with a vertical dashed line indicating the point of WLL surgery. The rGM-CSF group (filled circles) shows a significant increase in P_{aO_2} after surgery, reaching approximately 90 mmHg. The Control group (open circles) shows a smaller increase, reaching approximately 75 mmHg. Statistical significance is indicated by asterisks (*, **, ***) and 'NS' for non-significant.
- | Time Point | rGM-CSF P_{aO_2} (mmHg) | Control P_{aO_2} (mmHg) | Significance |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|
| Pre-surgery | ~66 | ~51 | * |
| Post-surgery (Day 1) | ~88 | ~72 | NS |
| Post-surgery (Day 2) | ~88 | ~68 | *** |
| Post-surgery (Day 3) | ~92 | ~73 | ** |
| Post-surgery (Day 4) | ~91 | ~73 | * |
| Post-surgery (Day 5) | ~89 | ~71 | * |
| Post-surgery (Day 6) | ~83 | ~71 | |

Campo先生による治験が示すもの

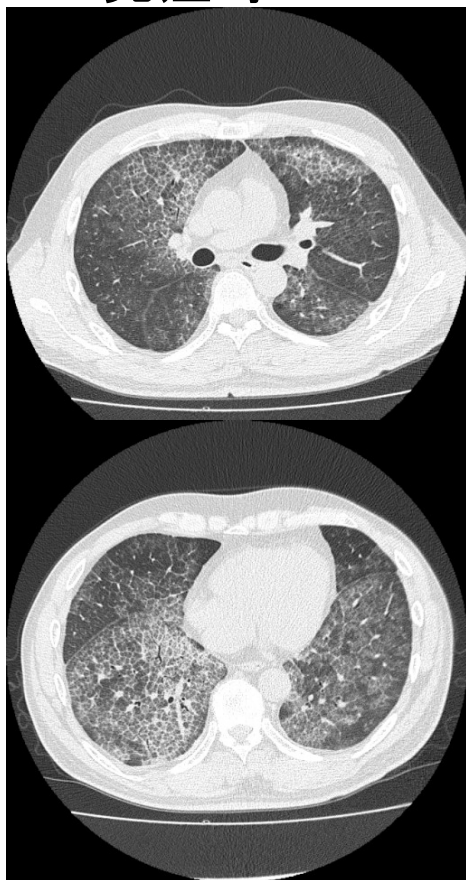
- ▶ 全肺洗浄後にGM-CSF吸入療法を行うと、全肺洗浄のみで経過観察するより、予後がよくなる。
- ▶ 3ヶ月のGM-CSF吸入療法の後に2週間毎に2日間(Day3とDay5)の間歇維持吸入を6ヶ月行って、その後20ヶ月観察したが、9人の被験者のうち、8人はRescue WLLをしないで観察できた。
- ▶ GM-CSF吸入療法において間歇維持療法の有効性が示唆された。
- ▶ 間歇維持療法の有効性については、さらに強いエビデンスが必要であろう。

自己免疫性肺胞蛋白症 の自験症例を少し

47歳 男性 主訴 労作時息切れ、咳 罹病期間 2ヶ月 喫煙歴 あり 20-47歳 20本／日
粉塵吸入歴 あり(建設業 セメント粉) 全肺洗浄歴 なし 合併症 なし

重症度2 発症時

自然軽快例

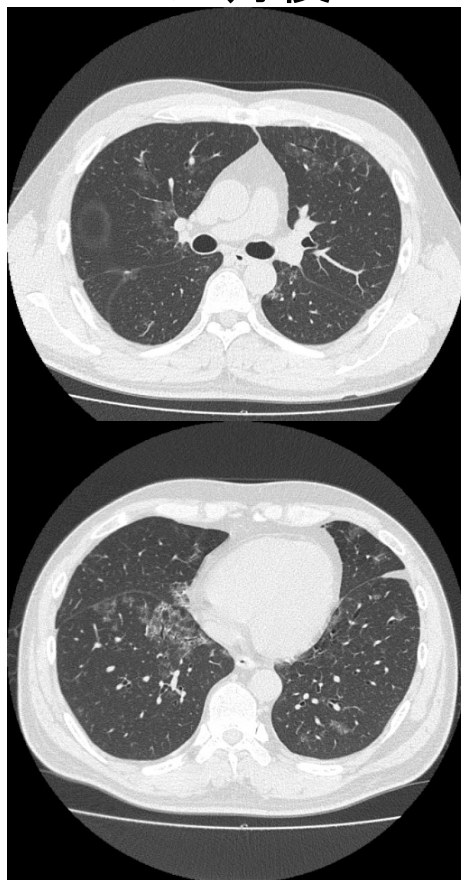


建築現場で
セメント粉
を吸わない
よう指導

禁煙も実行



6か月後



粉塵吸入
なし

禁煙継続



2年後



PaO₂ A-aDO₂ KL-6
70.0 33.3 4626

PaO₂ A-aDO₂ KL-6
76.0 18.0 2006

PaO₂ A-aDO₂ KL-6
93.0 10.4 2261

58歳 男性 主訴 労作時息切れ、咳 罹病期間 1年 喫煙歴 あり 20-58歳 20本／日
粉塵吸入歴 あり(石材採掘業、石粉を吸う) 全肺洗浄依頼で紹介 合併症なし

重症度3 初診時(全肺洗浄前)

全肺洗浄施行例



全肺洗浄後
職場復帰の
際に石粉を
吸わない
環境下へ
転属した。

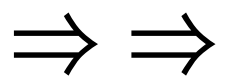
禁煙継続



全肺洗浄 3か月後



石粉を
吸わない
環境下で
労働継
続



治療経過 3年後



左右一回の全肺洗浄で改善 病状軽快維持例

PaO2 A-aDO2 KL-6
60.0 52.6 20165

PaO2 A-aDO2 KL-6
73.0 29.5 9160

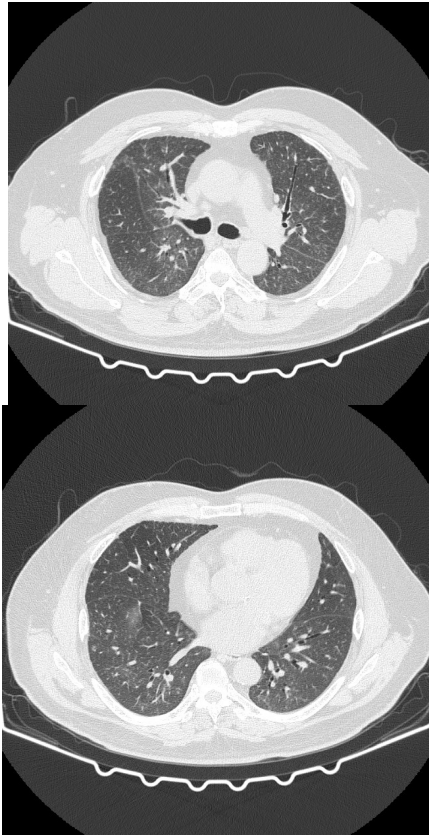
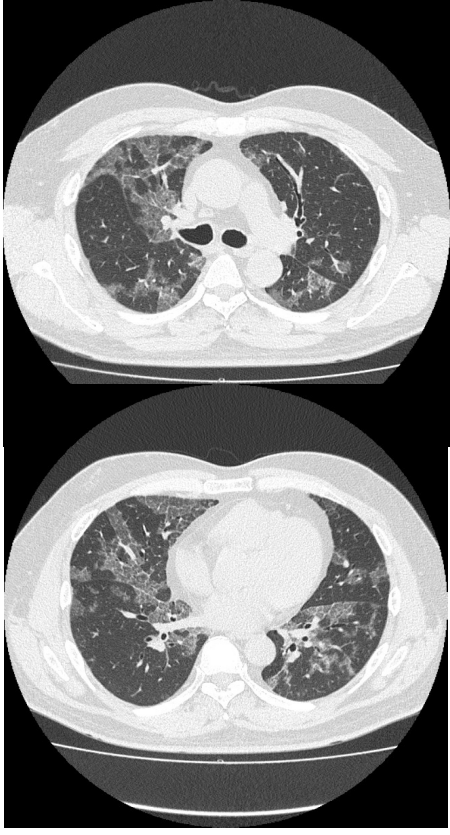
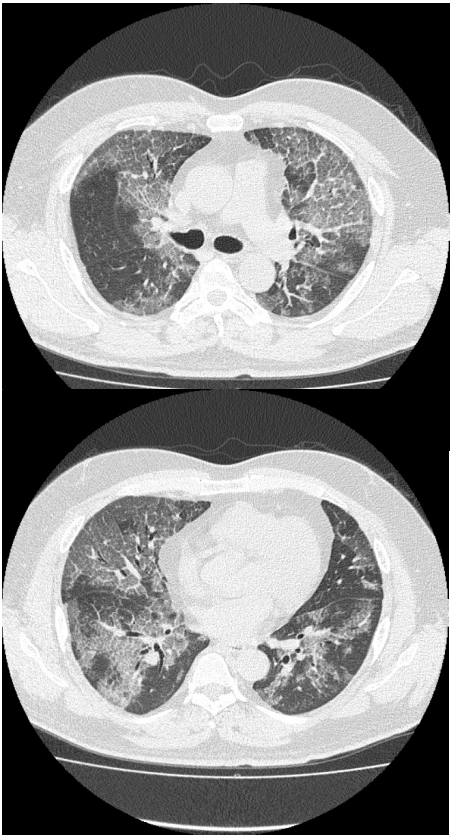
PaO2 A-aDO2 KL-6
89.0 16.5 4458

49歳 男性 主訴 労作時息切れ、咳、痰 罹病期間 2ヶ月 喫煙歴 なし 塵吸入歴 なし
全肺洗浄歴 なし 合併症 腰痛症

重症度3 GM-CSF吸入開始時

治療42週後

終了後(無治療)5年後



急速な
増悪
なし
⇒⇒

やや
増悪傾向

何らかの
GM-CSF
吸入の
維持療法
は必要だ

PAGE試験参加症例

①

PaO2 A-aDO2 KL-6
61.0 52.0 3512

PaO2 A-aDO2 KL-6
75.0 23.0 1917

PaO2 A-aDO2 KL-6
71.0 32.0 2930

61歳 男性 主訴 労作時息切れ、咳、痰 罹病期間 2年 喫煙歴 なし 粉塵吸入歴 あり
(建築業;セメント粉) 全肺洗浄歴あり 1年半年間での3回行うも(改善せず)

PAGE試験参加症例 ②

重症度3

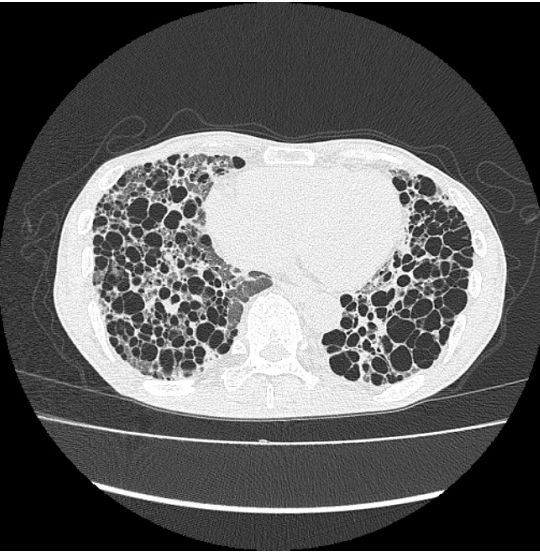
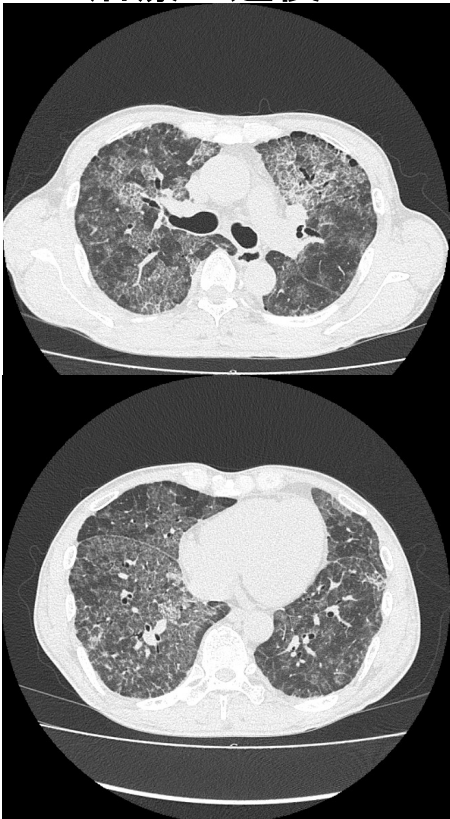
GM-CSF吸入開始時

治療42週後

終了後(無治療)1年後

難治例
線維化/気腫化
が急速に進展

⇒
さらに1年後
ネーザルハイフロー管理

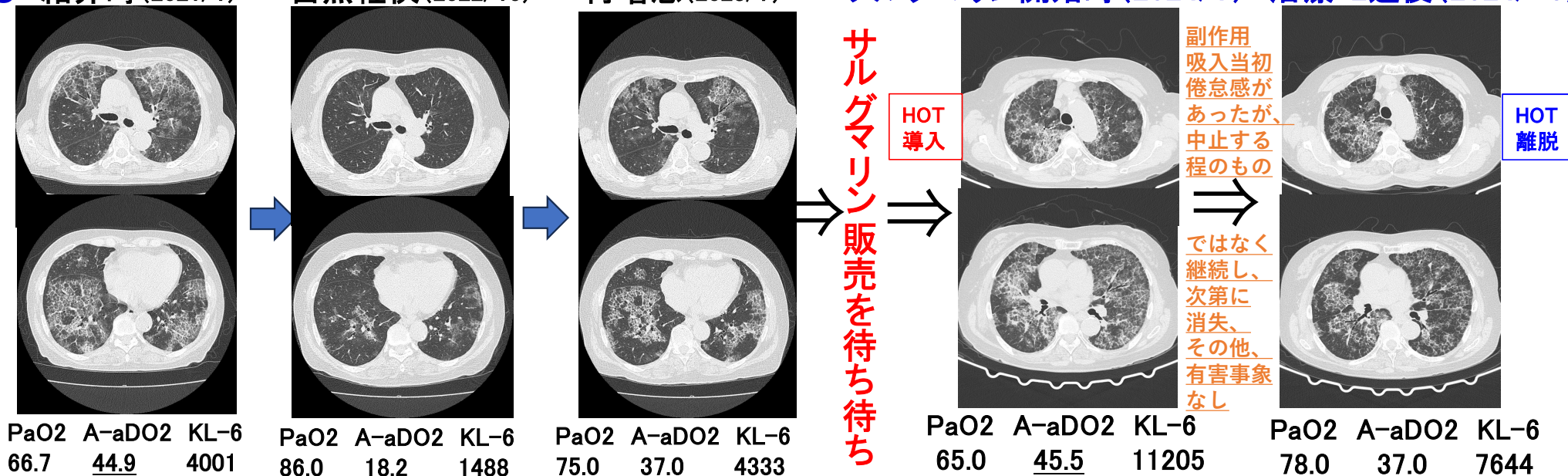


PaO2	A-aDO2	KL-6	PaO2	A-aDO2	KL-6	PaO2	A-aDO2	KL-6
69.0	<u>36.9</u>	66643	84.0	<u>17.7</u>	40888	47.0	<u>34.7</u>	70208

今年7月29日(発売初日)から新薬サルグマリン吸入療法を施行中！

症例: 76歳女性 華道の先生、粉塵吸入歴なし、喫煙歴なし、合併症: 心房細動、慢性心不全で抗凝固薬、心臓病薬内服中
現病歴: 2021年8月、空咳で発症、10月になり徐々に労作時息切れを自覚し、近医医療機関で自己免疫性肺胞蛋白症と診断
労作時に酸素飽和度80%台となりHOT導入、11月に気管支鏡下に4回、区域洗浄を行うも効果乏しく、2022年1月に
当院へ全肺洗浄の依頼のため受診した。ご本人、ご家族も全肺洗浄への不安は大きく、高齢、心不全合併ある故、
また、聴診にてFineCracklesは聴取せず、線維化はないと判断して、しばらくはHOTしながら経過観察とした。果たして
2022年4月頃から、徐々に病状軽快しはじめ、10月には明らかな「自然軽快」を認めた。しかし、2023年7月には、再発、
(粉塵吸入なし)、病状は増悪し、GM-CSF吸入療法の登場をひたすら待つ状況となった。重症度3の状況で経過し、
線維化合併の所見は認めなかった。2024年7月29日、待望のサルグマリン上場後、直ちに2泊3日の入院期間で、
薬液の準備、手順、ネブライザーでの吸入の仕方、ネブライザー機器の消毒管理や今後の治療管理の学習を行った。
(当院では、PAGE、PAGEII試験でも担当した専任薬剤師が教育作業を行ってくれた。吸入指導は極めて大事！)

重症度3 紹介時(2021/1) 自然軽快(2022/10) 再増悪(2023/7) サルグマリン開始時(2024/7) 治療12週後(2024/10)



当院の吸入療法の導入、教育入院について

- サルグマリン発売日である2024年7月29日(月)から2泊3日の教育入院を行った
- 吸入指導全般 ⇒ 薬剤師(薬局): 治験時から専任担当者
- 腹式呼吸 ⇒ 理学療法士(リハビリテーション科)
- 薬剤は貴重・高価(サルグマリン42.359円/1瓶)
24週間で84瓶必要(総額約356万円＋税)

最大限の効果を生むため、
何より吸入の仕方が大切！

サルグマリン 2024年3月26日 薬事承認



ネブライザーの選定

LCスプリント
ネブライザー



PARI ボーイPro ドイツ製

3.5000円程度で購入可

- ・ジェット式ネブライザー
- ・治験PAGE試験で使用した後継機種
- ・手元のボタンでミストのON/OFFができる
- ・**構造が簡素で分解洗浄が容易**



自治体による給付制度

(様式1)

倉敷市障がい者(児)日常生活用具給付申請書

年 月 日

倉敷市(倉敷・水島・児島・玉島)社会福祉事務所長 あて

申請者(対象者が18歳未満の場合は保護者)

住 所 倉敷市

氏 名

個人番号

対象者との続柄 本人・保護者・その他()

電話番号 () -

なお、この申請に係る必要な所得調査については同意します。

か 氏 名			生年月日	年 月 日 (歳)	
個人番号					
住 所	〒 倉敷市				
生活状況	☐ 在宅 ☐ 施設() ☐ 医療機関()				
身体障がい者 手帳番号	()県・市 第 号	療育手帳 番 号	岡山県 第 号	身体障がい者保健 福祉手帳番号	岡山県 第 号
障 が い 名 (難病疾患名)				障がい等級	級 A ・ B
給付を受けたい 用 具 の 名 称					
希望する形式規模等 (商品名・型番)					
業者の決定方法	☐ 相見積もり ☐ 見積もり合わせ				
紙おむつの支給方法	☐ 受給者証による代理受領 ☐ 償還払い				
ストーマの造設状況	人工肛門()か所 , 人工尿路()か所 ※変更の場合は、造設状況が分かる書類を添付してください。				
備 考					

(必要書類 ※申請者は記入しないこと)

【共通】 ☐カタログコピー (☐見積書(相見積りの場合のみ必要。委託契約業者より2社以上))

【難病】 ☐倉敷市障がい者(児)日常生活用具給付診断書(難病患者等)

【難病】 ☐特定疾患医療受給者証(難病患者等)コピー

【その他】 ☐倉敷市障がい者(児)日常生活用具給付医師意見書(吸入器、吸引器、ネブライザ、おむつ)

(裏面へつづく)

ネブライザー機器購入の補助制度

- 各自治体によって給付制度が違う可能性があるため、ネブライザー購入前にお住まいの各自治体へ問い合わせを。

吸入指導について

- 効率の良い吸入方法

早い呼吸では粒子が肺胞に到達できないため
ゆっくりとした呼吸を心がけるよう指導

→ 粒子を呼吸細気管支まで届かせる

肺胞により多くのミストを到達させるには、吸入粒子径よりも吸入するミストの密度が重要であって、ゆっくりと少量の換気量で吸入するのがよい。

- 3秒間 息を吸って
- 3秒間 息を止めて
- 3秒間 息を吐く

吸着率(吸入効率)は吸入時のミスト密度に相関する
(田澤、数理モデル)



製薬メーカー吸入動画

吸入療法について

ホーム> 吸入療法について> サルグマリンの使用方法（動画）

サルグマリンの使用方法（動画）

サルグマリンの使用方法 吸入準備について ⑤

監修：東京医科歯科大学 保健管理センター
教授
田澤 立之 先生



▶ 視聴時間 12分18秒

サルグマリンの使用方法 吸入方法について ⑥

監修：新潟大学医学部総合病院 高度医療開発センター 先進医療開拓部門
特任教授
中田 光 先生



▶ 視聴時間 16分34秒

- ノーベルファーマ社のHPにサルグマリンの使用方法についての動画がある。

- ▶ 在宅で、一日15分程度の吸入を朝、夕すれば、息切れが楽になる画期的な治療法である。

ノーベルファーマ社の吸入動画の利用



- 当院では教育入院時に薬剤師がタブレット端末を使用し、ノーベルファーマHPの動画を見せながら指導を行った。
- 患者様にもメーカーHPの事を伝え、空いた時間などで自己学習するようお願いした。

使用後のネブライザーのお手入れも大切

- 使用後、洗浄せずに放置するとカビや雑菌が繁殖するおそれがあるため、毎回必ずネブライザーを洗浄する。
- 分解したネブライザーを中性洗剤でしっかり洗う。特にマウスピースは唾液が付きやすいのでよく洗う。
- 洗剤を洗い流し、部品に残っている水滴を振り落とす。
- 消毒は週1回、煮沸消毒の熱消毒を行う。

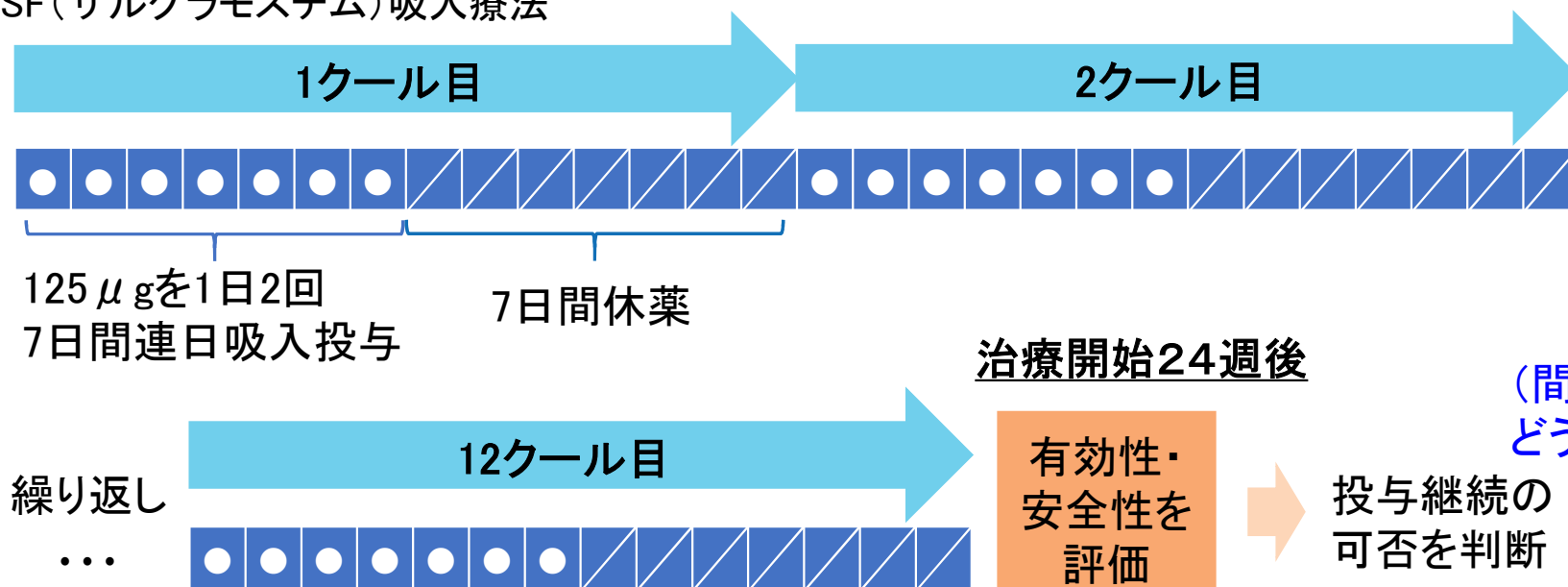
サルグラモスチム（遺伝子組み換えヒトGM-CSF）吸入による治療

サルグラモスチム（遺伝子組換え）による治療は、7日間連日吸入投与し、7日間休薬します。これを1クールとして投与を繰り返します。

①GM-CSF（サルグラモスチム）吸入療法



サルグマリリン250 mg
7月29日発売



血液ガス分析(A-aDo₂)での評価が基本

他、予後を反映する有意な変数：%VC、血清マーカーではKL-6、MCP-1、（喫煙歴）が想定されている。

特定疾患(肺胞蛋白症含む)の医療費

○ 医療費助成における自己負担上限額(月額)

(単位:円)

階 区 分	階層区分の基準 ()内の数字は、夫婦2人世帯 の場合における年収の目安		自己負担上限額(外来+入院) (患者負担割合:2割)		
			一般	高額かつ 長期※	人工呼吸器等 装着者
生活保護	――		0	0	0
低所得Ⅰ	市町村民税 非課税 (世帯)	本人年収 ～80万円	2,500	2,500	1,000
低所得Ⅱ		本人年収 80万円超～	5,000	5,000	
一般所得Ⅰ	市町村民税 課税以上7.1万円未満 (約160万円～約370万円)		10,000	5,000	
一般所得Ⅱ	市町村民税 7.1万円以上25.1万円未満 (約370万円～約810万円)		20,000	10,000	
上位所得	市町村民税25.1万円以上 (約810万円～)		30,000	20,000	
入院時の食費			全額自己負担		

指定難病を
取得すれば、

サルグマリン
吸入療法の場合

薬剤実費だけで
月60万円程度

6か月継続する

※「高額かつ長期」とは、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上ある者(例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円を超える月が年間6回以上)。

支給有効期限は原則1年以内で、毎年更新が必要になります。(更新時期になると書類が郵送で自宅に届きます。)有効期限を過ぎると医療費助成は受けることができなくなります。

指定された医療機関のみで適用になります。指定医療機関名の変更、負担上限金額、指定難病病名変更がある場合は新たに届出が必要になります。

申請に必要な書類: 特定医療費の支給認定申請書、診断書(指定医が作成)、住民票、世帯の所得を確認できる書類、保険証の写し、同意書。必要に応じて追加の書類あり

サルグマリン吸入療法を希望する患者さんを 受け持たれている先生へ

- ▶ 医療費、薬剤の調達、使用方法、薬剤部での採用や院外薬局対応などについてのご照会は、
ノーベルファーマ株式会社 PM2部 HP Nobel Park を ご訪問ください。
〒104-0033 東京都中央区新川一丁目17番24号 NMF茅場町ビル3階
[TEL:03-6670-3800](tel:03-6670-3800) FAX:03-6670-3801
- ▶ 吸入器の入手法、使用法、トラブルシューティング、アフターケアに関する照会は、
村中医療器株式会社
本社: 〒540-0036 大阪府大阪市中央区船越町2-
3-6 大代表 06-6943-1221
- ▶ その他, 適応患者や治療法、治療期間、全肺洗浄との併用や吸入方法 など全て、

一般社団法人 GM-CSF吸入推進機構

理事長 中田 光 先生 gente@gipo.or.jp まで

臨床研究を、次世代に引き継ぐことが重要！ 皆さんが興味を持っていただければ幸いです。