

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月14日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590852

研究課題名（和文） 肺胞蛋白症における GM-CSF 吸入治療の効果予測因子の解析

研究課題名（英文） Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) and Inhaled Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) Therapy--Clinical Features Predicting Response and Recurrence.

研究代表者

田澤 立之（TAZAWA RYUSHI）

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：70301041

研究成果の概要（和文）：自己免疫性肺胞蛋白症（aPAP）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り生ずる。有望な新規治療である GM-CSF 吸入治療の効果予測因子を探するため、本治療を受けた aPAP 患者から得た気管支肺胞洗浄液を解析した。治療反応群では、GM-CSF 抗体濃度が肺胞腔のクリアランスの改善により低下し、治療前後で IL17 と CA125 が有意に増加することが分かった。また治療後の予後調査より、治療前%肺活量が GM-CSF 吸入治療後の再治療の必要性を予測する因子となる可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (aPAP) is caused by granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) autoantibodies in the lung. Previously, we reported that GM-CSF inhalation therapy improved alveolar-arterial oxygen difference and serum biomarkers of disease severity in these patients. To figure out predictive and prognostic factors for GM-CSF inhalation therapy in aPAP, we performed retrospective analyses of BALF obtained in aPAP patients before and after GM-CSF inhalation therapy. We confirmed that GM-CSF inhalation was associated with a decrease of GM-Ab in the BALF in improved lungs, which was probably due to the restoration of clearance, and that GM-CSF inhalation decreased the concentration of total protein and SP-A in BALF, and increase interleukin-17 and cancer antigen-125 in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Furthermore, through the post-treatment, 30-month observation, we concluded that inhaled GM-CSF therapy sustained remission in more than half of cases, and baseline %VC might be a prognostic factor for disease recurrence.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：肺胞蛋白症，吸入治療，GM-CSF，自己抗体，バイオマーカー，気管支肺胞洗浄

1. 研究開始当初の背景

(1)肺胞蛋白症

肺胞蛋白症(PAP)は肺胞や呼吸器気管支など

の末梢の気腔にサーファクタント物質の過剰な蓄積をみる稀少疾患である(N Engl J Med. 1958;258:1123-42). その90%を占める

自己免疫性 PAP の患者の血清および気管支肺胞洗浄液 (BALF) では顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) に対する自己抗体が検出される (J Exp Med. 1999;190:875-80). GM-CSF 抗体は GM-CSF の生物活性を中和し、肺胞マクロファージによるサーファクタント除去を障害する。最近、PAP 患者から精製された GM-CSF 抗体が、カニクイサルに輸注され PAP 発症に至ったことが報告され (Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:49-61), GM-CSF 抗体が直接、PAP を引き起こすことが示された。以上のような知見から、自己免疫性肺蛋白症 (aPAP) の病因は、GM-CSF に対する自己抗体が過度に産生することによって考えられている。本邦における aPAP の罹病率と有病率は、人口 100 万人あたり、それぞれ、0.49, 6.0 である (AJRCCM. 2008;177:752-62).

## (2) GM-CSF 吸入治療

aPAP に対する治療法としては、1960 年代に開発された全肺洗浄があり、現在まで標準治療法とされているが、手術室での全身麻酔下で行う侵襲性の高い治療であり、より簡便な治療が望まれていた。GM-CSF ノックアウトマウスでの研究 (Am J Physiol. 1999;276:L556-63) および転移性肺腫瘍での研究 (Clin Cancer Res. 1999;5:2316-23) に基づいて、aPAP に対する有望な新規治療として、GM-CSF 吸入療法が本邦でも試みられ (AJRCCM. 2005;171:1142-49), 2004 年～2008 年に本邦の全国 9 施設による第 II 相試験で自然寛解のみられない aPAP 患者において本治療法が評価され、およそ 60-70% の患者がこの治療に反応し、重篤な副作用なく、酸素化の改善、血清マーカーの改善、CT 所見の改善をみたことが報告され、その安全性と有効性が示された (AJRCCM. 2010;181:1345-54). 興味深いことに、この研究では、血清中の GM-CSF 抗体は、治療中変化のなかったことが明らかにされ、GM-CSF 吸入治療は、GM-CSF 抗体産生には影響しなかったことが示唆された。

## 2. 研究の目的

### (1) GM-CSF 抗体と GM-CSF 吸入治療

GM-CSF 抗体は、BALF 中でも検出されるが、その濃度は血清中よりも相当低い。カニクイサルへの GM-CSF 抗体投与で PAP 発症をみた最近の報告では、GM-CSF 抗体は肺の上皮細胞被覆液中でも検出され、その濃度は血清中の濃度と比例していた (AJRCCM. 2010;182:49-61). エアゾル化した GM-CSF の気腔への直接の投与は、BALF 中の GM-CSF 抗体濃度に影響する可能性がある。GM-CSF 吸入のパイロット研究では、肺胞蛋白症患者 3 例で、BALF 中の GM-CSF 抗体は著明に低下していた (AJRCCM.

2005;171:1142-49). 血清中では GM-CSF 抗体が変化しないのに、BALF 中では低下がみられることから、我々は、GM-CSF 吸入治療中の BALF での GM-CSF 抗体濃度の低下は、気腔内での除去能回復による、との仮説を立てた。この仮説を検証するために、上述の臨床研究で GM-CSF 吸入治療を受けた患者から採取された BALF の解析を行った。

### (2) 各種マーカーと GM-CSF 吸入治療

GM-CSF 吸入治療研究では、重篤な副作用なく 62% の患者で奏効したが不応例もみられた。そこで GM-CSF 吸入治療の効果を予測できる因子の発見を目的として、本年度は GM-CSF 吸入が本症患者の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のバイオマーカーに与える影響を調べるため、94 種類のバイオマーカーについてマイクロアナライトシステムで GM-CSF 吸入治療研究に参加した PAP 患者の BALF を調べた。

### (3) GM-CSF 吸入治療とその予後

GM-CSF 吸入治療後の予後についての知見は限られており、現在までのところ、治療後の再増悪を予測する臨床所見については不明である。そこで、GM-CSF 吸入治療を受けた後に追加治療を要した本症患者の臨床的な特徴を明らかにするため、上記の研究での治療完遂例 35 例に対して終了後 30 か月までの経過観察を行い、追加治療を要した患者群と要しなかった患者群での臨床所見を比較しその差異をあきらかにすることを試みた。

## 3. 研究の方法

### (1) 患者と GM-CSF 吸入

本研究は、GM-CSF 吸入治療の臨床研究に参加した PAP 患者でオプションな評価項目として施行された BALF をレトロスペクティブに利用して行われた。患者は、パイロット研究より 1 例、早期第 II 相研究より 6 例、多施設第 II 相研究 (ISRCTN18931678, JMA-11A00013) より 12 例の全 19 例である (AJRCCM. 2005, 2010, 吸入総量 10.5-21mg, 吸入期間 12-24 週)。患者は、肺生検あるいは細胞学的所見および血清 GM-CSF 抗体濃度高値で肺胞蛋白症と診断され、12 週間の無治療観察で改善がなかった場合に治療期間に入った。ヒトリコンビナント GM-CSF 製剤 (全投与量: 10.5-21mg 投与期間 12-24 週) は、生理食塩水 2ml に溶解され、携帯型コンプレッサーにバルブとともに接続された LC plus ネブライザーで吸入された (ドイツ・パリ社)。BALF 解析の結果は、それぞれの治療期間の臨床情報と比較解析された。本研究は、各施設の IRB の承認を受け、BALF は書面での同意を得て行われ、参加各研究施設の主任研究者により構成される研究実行委員会で計画され監査を受けて行われた。

### (2) 気管支肺胞洗浄 (BAL)

研究実行委員会では本研究でのBALの標準実施手順を策定し、各施設はこれに従ってBALを行った。通常の気管支鏡検査の手順にそって、右中葉の気管支より、生理食塩水50mlの注入・回収を3回行った。各患者は、GM-CSFの吸入治療の前後に、右中葉の同じ気管支から同じ術者によりBALを受けた。BALFは新潟大学医歯学総合病院に送られ解析された。Wright-Giemsa法で細胞を染色し観察・解析した。

### (3) GM-CSF抗体/中和能

BALFおよび血清中のGM-CSF抗体はサンドウィッチELISAを用いて、先行研究で記載された方法で行われた(3, 16, 17)。BALF中のGM-CSF中和能はGM-CSF依存性細胞株TF-1を用いて、GM-CSFの生物活性を定量化により評価された(Blood. 2004;103:1089-98)。

### (4) バイオマーカーの解析

BALF中の全GM-CSF(すなわち自己抗体結合GM-CSF+遊離GM-CSF)の濃度は、新しいサンドウィッチELISAで側体した(Blood. 2009;113:2547-56)。BALFは94種類のヒトのマーカを含むMulti-Analyte Profile(MAP)を用いて解析された(Antigen Immunoassay; 米国 Rules-Based Medicine社)。この測定方法は、少量の検体で多種類のケモカインおよびサイトカインを同時に定量することが可能である。IL-17濃度は、QuantikineヒトIL-17 Immunoassay kit(米国 R&D Systems社)でも測定された。

### (5) 予後調査

2005年~2008年にGM-CSF吸入治療全国多施設第Ⅱ相試験(高用量導入治療—250 $\mu$ g/日吸入8日間+休薬6日間6サイクル→低用量維持治療125 $\mu$ g/日吸入4日間+休薬10日間の6サイクル、総GM-CSF用量15mg、全治療期間24週)に参加し治療を完遂した35例について、各施設の担当医に、予後調査表を定期的に配布して、追加治療の有無、および治療後6か月ごとの重症度を記載していただき、回収して解析した。

35例の30ヶ月間の観察結果より追加治療を要した群(追加治療群)と無治療のまま経過しえた群(追加治療なし群)とに分け、各患者の治療前後の動脈血ガス分析、CT、肺機能、血算、血清学的検査所見の臨床所見を比較検討した。対象患者は、男性20例、女性15例、年齢中央値は55歳(45-67.5)で、奏効例( $\Delta$ AaD02  $\geq$  10 mmHg)は24例、非奏効例は11例で、GM-CSF抗体価中央値は19.8  $\mu$ g/ml(3.2-64.6)だった。

さらにGM-CSF吸入治療直前の気管支肺泡洗浄液(BALF)の細胞分画所見を得られた22例(奏効例17例 非奏効例5例)で比較検討した。

### (6) 統計解析

数値は平均 $\pm$ 標準誤差または中央値 $\pm$ 4分位

値で示した。高反応群・低反応群および再治療群・無治療群での評価項目の比率の差の検定にはカイ2乗検定が用いられた。正規分布に沿った分布のデータの比較には対応のあるt検定が用いられた。ノンパラメトリックなデータの比較にはWilcoxonの符号付順位検定が用いられた。群間比較には、対応のないt検定とWilcoxonの順位和検定が用いられた。解析はJMPソフトウェア(Version 8.0.2)を用いて行った。

## 4. 研究成果

### (1) 患者背景と治療効果

GM-CSF吸入治療研究(吸入総量10.5-21mg、吸入期間12-24週)に参加した19例のaPAP患者から得たBALFをretrospectiveに検討した。19例の患者の年齢、性別、徴候、喫煙歴、粉塵暴露歴、肺機能、GM-CSF抗体濃度などの臨床背景およびGM-CSF吸入治療前後の経過は、多施設第Ⅱ相のGM-CSF吸入治療研究に参加の39例の患者と同様であった。19例の患者のAaD02改善の中央値が13 mmHgであったので、高反応群( $\Delta$ AaD02  $\geq$  13 mmHg, n=10)と低反応群( $\Delta$ AaD02 < 13 mmHg, n=9)に分けて比較した。

### (2) 治療効果とBALF所見

GM-CSF吸入治療前後でのBALの回収率の有意差はなかった。細胞数については、PAPのBALF中の無構造物質の蓄積が高度のため3例で評価が困難で、19例のうち16例でのみ治療前の細胞数を評価できた。マクロファージは治療後に全体では有意に増加した(p<0.05, n=16)が、高反応群では有意の増加はみられなかった(n=8)。治療前の高反応群でリンパ球と好中球はともに低反応群に比べ多かった(p<0.05)。BALF中の総蛋白量、SP-A、総IgGは高反応群では有意に低下したが(p<0.05)、低反応群では変わらず、高反応群で肺泡マクロファージによるサーファクタント物質の除去が改善したことが示唆された。

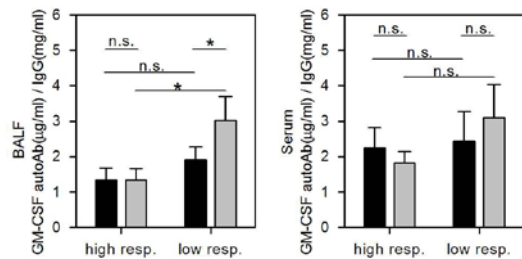


図1. BALFと血清のGM-CSF抗体/IgG比:高反応群のBALF中のGM-CSF抗体/IgG濃度比は治療前後で変化せず、血清中の比率も変わらなかった。

### (3) BALF中のGM-CSF抗体の推移

BALF中のGM-CSF抗体濃度とGM-CSFに対する中和能も、高反応群で有意に減少したが

( $p < 0.05$ ), 全 IgG に対する GM-CSF 抗体の比率は変化がなかった。aPAP 患者の GM-CSF 吸入治療後の BALF 中の GM-CSF 抗体濃度の低下は、抗体産生の低下によるのではなく、肺胞腔のクリアランスの改善によることが示唆された。

#### (4) 治療効果とバイオマーカー

94 種類のバイオマーカーについてマイクロアレイシステムで GM-CSF 吸入治療研究 (吸入総量 10.5–21mg, 吸入期間 12–24 週) に参加した 10 例の PAP 患者の BALF を調べた。10 例中 5 例が高反応群 ( $\Delta AaDO_2 \geq 13$  mmHg), 5 例が低反応群 ( $\Delta AaDO_2 < 13$  mmHg) であった。62 種類のマーカーが測定可能な範囲で、17 種類が吸入治療により増加したが有意差はなく、他の 45 種類では吸入治療による変化はなかった。9 種類のマーカーで吸入治療前の値が AaDO<sub>2</sub> の改善と相関を認めた。

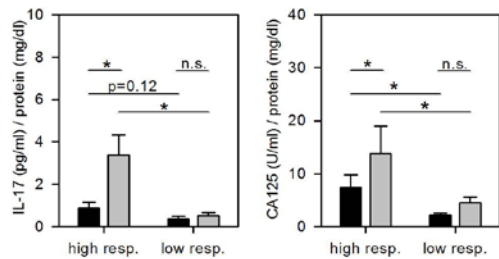


図2. BALF中のIL-17とCA125:治療前(黒色)高反応群で高い傾向があり、治療後(灰色)有意に増加した。

#### (5) BALF 中の IL-17 と CA125

このうち相関計数の高かった IL-17 (0.756) と CA125 (0.731) について aPAP 肺における局在と産生を確かめるため、aPAP 患者肺組織の免疫染色を行い、肺胞マクロファージと肺胞内のリンパ球様単核球での IL17 の発現と、繊毛上皮での CA125 の発現を確認した。さらに高反応群 10 例、低反応群 9 例の BALF の ELISA では、治療前 IL17 は高反応群では低反応群に比べ高い傾向があり、治療後に高反応群で有意に増加した。CA125 も同様の結果であった。気管支喘息でも肺胞マクロファージが IL-17 を産生することが報告されており、IL-17 はマクロファージ機能に関わる可能性がある。また CA125 が繊毛上皮に発現することから、繊毛上皮が下気道のサーファクタントクリアランスに関与する可能性が考えられた。

#### (6) 治療後の予後と臨床所見

2005 年～2008 年の GM-CSF 吸入治療全国多施設第 II 相試験 (総 GM-CSF 用量 15mg, 全治療期間 24 週) に参加し治療を完遂した 35 例中、12 例が追加治療 (全肺洗浄 6 例, GM-CSF 吸入 5 例, NAC 吸入 1 例) を受け、追加治療までの期間の中央値は 50.5 週で、再治療群 (AT 群) と再治療を要しなかった群 (FR 群) では

年齢、性別、抗 GM-CSF 抗体価に有意差はなかった。治療前の %肺活量 (VC), 末梢血中の血小板数、好塩基球数で、AT 群と FR 群との間に有意差がみられた。また治療終了直後の指標では、在宅酸素の有無、%DL<sub>co</sub>, 血清 LDH で有意差がみられた。

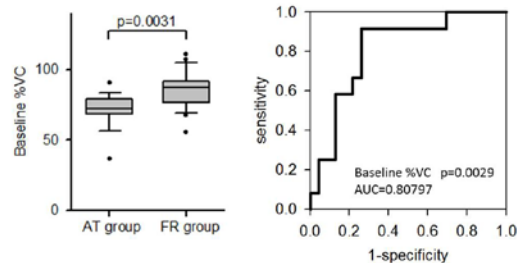


図3. 治療前%VC:FR群(n=23)で、AT群(n=12)より有意に高く、基準値80.5%で、感度92%・特異度74%で再治療を予測した。

#### (7) 治療後の予後と臨床所見

治療前%VCは、年齢、性、PaO<sub>2</sub> と相関せず、奏効例—非奏効例間で有意差はないが、FR 群では、AT 群より有意に高く (85.9 ± 2.7 vs 71.6 ± 3.8,  $p = 0.0045$ ), 基準値 80.5% で、感度 92%・特異度 74% で再治療を予測した。無治療期間分析では高値群 (%VC ≥ 80.5) と低値群 (%VC < 80.5) の間で有意差 ( $p = 0.0002$ ) がみられた。自己免疫性肺胞蛋白症で、治療前%VC は、GM-CSF 吸入治療後の再治療の必要性を予測する因子となる可能性が考えられた。

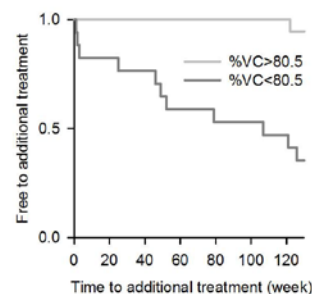


図4. 治療前%VCについての無治療期間分析:高値群(%VC>80.5)と低値群(%VC<80.5)の間で有意差( $p=0.0001$ )がみられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

1. Satoh H, Tazawa R, Sakakibara T, Ohkouchi S, Ebina M, Miki M, Nakata K, Nukiwa T. Bilateral peripheral infiltrates refractory to immunosuppressants were diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and improved by inhalation of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor. Intern Med. 51(13):1737-42, 2012. 査読あり。

2. Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T, Satake M. Runx1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. *J Immunol.* 188(11):5408-20, 2012. 査読あり
  3. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Kasahara Y, Hojo M, Nei T, Nakayama H, Motoi N, Urano S, Eda R, Yokoba M, Tsuchihashi Y, Nasuhara Y, Ishii H, Ebina M, Yamaguchi E, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 39(3):777-80, 2012. 査読あり
  4. Nei T, Urano S, Motoi N, Takizawa J, Kaneko C, Kanazawa H, Tazawa R, Nakagaki K, Akagawa KS, Akasaka K, Ichiwata T, Azuma A, Nakata K. IgM-type GM-CSF autoantibody is etiologically a bystander but associated with IgG-type autoantibody production in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 302(9):L959-64, 2012. 査読あり
  5. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Ishii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med.* 106(2):284-93, 2012. 査読あり
  6. Urano S, Tazawa R, Nei T, Motoi N, Watanabe M, Igarashi T, Tomita M, Nakata K. A cell free assay system estimating the neutralizing capacity of GM-CSF antibody using recombinant soluble GM-CSF receptor. *J Vis Exp.* (52). pii: 2742, 2011. 査読あり
  7. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J.* 37(2):465-8, 2011. 査読あり
  8. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet.* 48(3):205-9, 2011. 査読あり
  9. Urano S, Kaneko C, Nei T, Motoi N, Tazawa R, Watanabe M, Tomita M, Adachi T, Kanazawa H, Nakata K. A cell-free assay to estimate the neutralizing capacity of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies. *J Immunol Methods.* 360(1-2):141-8, 2010. 査読あり
  10. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 181:1345-54, 2010. 査読あり
  11. 田澤立之, 中田光: 呼吸器領域の新しい薬物療法 肺胞蛋白症薬 GM-CSF製剤. *日本内科学会雑誌* 第99巻7号 1623-1627頁, 2010年 査読なし招待記事
- [学会発表] (計5件)
1. Ryushi Tazawa, Toru Arai, Toshinori Takada, Yasunori Kasahara, Yoshiko Tsuchihashi, Takahito Nei, Masayuki Hojo, Hideaki Nakayama, Masanori Yokoba, Shinya Ohkouchi, Haruyuki Ishii, Ryosuke Eda, Yasuyuki Nasuhara, Masahito Ebina, Masanori Akira, Etsuro Yamaguchi, Yoshikazu Inoue, and Koh Nakata. Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) And Inhaled Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) Therapy--Clinical Features Predicting Recurrence. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: A5794, May 23, 2012
  2. Haruyuki Ishii, Ryushi Tazawa, Yoshikazu Inoue, and Koh Nakata. Prognosis Of Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicated With Myelodysplastic Syndrome: 28 Cases In Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: A5797, May 23, 2012.
  3. Ryushi Tazawa, Kazumasa Ohashi, Atsuyasu Sato, Toru Arai, Yasunori Kasahara, Masayuki Hojo, Masanori Yokoba, Yoshiko Tsuchihashi, Haruyuki Ishii, Yasuyuki Nasuhara, Masahito Ebina, Toshinori Takada, Etsuro Yamaguchi, Yoshikazu Inoue, and Koh Nakata. Effect

- Of Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) Inhalation On Bronchoalveolar Lavage Fluid And Serum In Pulmonary Alveolar Proteinosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183: A1618, May 15, 2011.
4. Brenna Carey, Kanji Uchida, Koh Nakata, Ryushi Tazawa, Yoshikazu Inoue, Masaki Hirose, Mani S. Kavuru, Mary J. Thomassen, Maurizio Luisetti, Francesca Mariani, Ilaria Campo, Ulrich Costabel, Francesco Bonella, Rhonda Vandyke, Claudia Chalk, and Bruce C. Trapnell. A Multicenter, International Evaluation Of Blood Testing For The Diagnosis Of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183: A1624, May 15, 2011.
  5. Ryushi Tazawa, Kazumasa Ohashi, Atsuyasu Sato, Yoshikazu Inoue, Masanori Akira, Masaki Terada, Hideaki Nakayama, Toshinori Takada, and Koh Nakata. Characterization Of Bronchoalveolar Lavage Fluid During Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor Inhalation In Patients With Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 181: A2985, May 17, 2010.

[図書] (計4件)

1. 田澤立之 (分担執筆): 肺胞蛋白症. 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編「呼吸器疾患最新の治療 2013-2015」, 南江堂, 東京, 331-333 頁, 2013 年.
2. 田澤立之 (分担執筆): 肺胞蛋白症. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編「今日の治療指針 2013 年版」, 医学書院, 東京, 311-312 頁, 2013 年.
3. 田澤立之 (分担執筆) 臨床研究の審査, 肺ランゲルハンス細胞組織球症. 萩原弘一編「呼吸器研修ノート」, 診断と治療社, 485 頁, 614-616 頁, 2011 年
4. 田澤立之, 中田光 (分担執筆): 肺胞蛋白症の治療 最近の進歩. 永井厚志, 巽浩一郎, 桑野和善, 高橋和久編「Annual Review 呼吸器 2010」, 中外医学社, 東京, 219-223 頁, 2010 年

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.pap-guide.jp/about/cure.html>  
#03

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田澤立之 (TAZAWA RYUSHI)  
新潟大学・医歯学総合病院・講師  
研究者番号: 70301041

(2) 研究分担者

中田光 (NAKATA KOH)  
新潟大学・医歯学総合病院・教授  
研究者番号: 80207802

(3) 研究協力者

鈴木拓児 (SUZUKI TAKUJI)  
シンジテイ小児病院医療センター・研究員