

厚生労働科学研究費補助金
基礎研究成果の臨床応用推進事業

GM-CSF吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治療研究

平成14年度 総括・分担研究報告書
主任研究者 中 田 光
平成15(2003)年4月

目次

I. 総括研究報告

GM-CSF吸入による重症肺胞蛋白症の治療研究-----	3
中田 光	
(資料) 我が国の特発性肺胞蛋白症のアンケート調査-----	8

II. 分担研究報告

1. GM-CSF吸入療法の実施プロトコールに関する研究-----	9
工藤宏一郎	
(資料) 検査スケジュール-----	13
(資料) 治験実施フローチャート-----	14
2. 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 吸入による 肺胞蛋白症患者の治療に関する研究-----	15
貫和敏博	
3. GM-CSF吸入療法の倫理問題に関する研究-----	18
慶長直人	
(資料) 患者同意書-----	26
4. Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor 吸入療法が 著効を示した特発性肺胞蛋白症の1例-----	27
井上義一	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	33
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

総括研究報告書

GM-CSF吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治療研究

主任研究者 中田 光

国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部

細菌性呼吸器疾患研究室長

研究要旨 全国6施設による重症特発性肺胞蛋白症の治療研究に向けて平成14年度までに3例のGM-CSF吸入によるパイロットスタディーを行った。いずれの患者も12週間の吸入治療後、動脈血酸素分圧が劇的に改善し、呼吸機能上、肺活量の上昇がみられた。また、副作用は全く見られなかった。以上のことから、多施設2相試験に十分期待が持てると思われる。

分担研究者氏名・

所属機関名及び所属機関における職名

工藤宏一郎 国立国際医療センター・副院長

貫和 敏博 東北大学加齢医学研究所・教授

慶長直人 国立国際医療センター・部長

井上義一 国立療養所近畿中央病院・部長

粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-

CSF) 中和自己抗体が大量に存在することを発見し (*J Exp Med*190(6), 875-

880,1999)、その検出法の特許を出願した (優先権主張番号特願平10-30385

8)。GM-CSF の受容体を欠く先天性の肺胞蛋白症が存在することや、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起こすことから、本症の発症に GM-

CSF の関与が考えられてきたが、本疾患の病因は、肺胞マクロファージの分化・機能

維持に重要な肺のGM-CSF が自己抗体により中和され、肺胞マクロファージのサ-

ーフアクタント分解能が低下するためであると考えられる。一方、患者の約3分の1

は、呼吸不全に陥るが、治療は、全身麻酔下の全肺洗浄法や反復区域洗浄が一般的で、

患者の負担や苦痛が大きく、新治療法が望まれていた。近年、オーストラリアの

A. 目的

特発性肺胞蛋白症は、肺胞及び終末気管支に過剰なサーファクタントの貯留がおり、進行性の呼吸困難を来す疾患である。好発年齢は30-40代で男女比は約3:1である。我が国の罹患率は不明であるが、欧米の報告によれば、人口10万対0.3とされている。国内外ともに地域差は認められていない。主任研究者は1999年に、病因物質として患者の肺及び血液中に抗顆

Seymour らが始めた GM-CSF 連日皮下注療法は、肺洗浄によることなく、重症患者の 44% に呼吸機能の改善をもたらすことが報告されている。GM-CSF の全身投与は時に悪寒戦慄などの副作用を惹起することや、疾病が肺に限局していることから、我々は、GM-CSF を吸入で投与することを思い立ち、2001 年以降、重症患者 3 例に GM-CSF 吸入療法を試み、呼吸機能が劇的に改善すること、また、肺胞洗浄液中の自己抗体が消失することを確認したので報告する。

B. 研究方法

症例及び方法：症例 1：2 度にわたる全肺洗浄によっても呼吸機能が改善せず、低酸素血症（動脈血酸素分圧 40 mmHg 以下）が進行した 51 歳女性患者。

症例 2：ウエジナー肉芽腫症の治療のため、プレドニゾン服用中に特発性肺胞蛋白症を合併し、全肺洗浄が感染症を惹起する恐れがあることから、本治療の適応と判断した 55 歳男性患者。

症例 3：動脈血酸素分圧 43 mmHg と高度の低酸素血症と体重減少を来した 58 歳女性患者で、全身状態悪化から肺洗浄療法が困難であると判断した症例。

以上の症例は、本治療がパイロット研究であることを患者と家族に説明し、文書による承諾を得て、各施設の倫理委員会に申請し、承認を得て施行した。

GM-CSF 製剤 Leucomax を厚生省医薬安全局より薬監証明の発給を受けて輸入した。

吸入療法：製剤：Leucomax[®] (Novartis 社、

組換え大腸菌による GM-CSF 製剤)

用量：1 回 125 μ g を 1 日 2 回投与（1 日量 250 μ g）

経路：吸入 (Pari LC Plus jet nebulizer を使用)

方法：7 日間吸入・7 日間休薬を 1 サイクルとし全 12 サイクル

倫理面への配慮

本治験の開始にあたり、治験担当医師は被験者本人に対し、内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意志による同意を取得した。

結果

3 例の治療前後の臨床データを下表に示した。動脈血の酸素分圧 (PO₂) はいずれも劇的に改善し、特に在宅酸素療法を行っていた症例 1, 3 では、同療法が治療後、不必要となった。呼吸機能では肺活量 (VC(1)) の改善が目立ち、症例 3 を除いて肺拡散能 (%DLco) の改善は顕著でなかった。肺胞蛋白症の血清マーカーでは CEA, KL-6 が劇的に減少した。興味深いのは、気管支肺胞洗浄液所見で、治療前に存在した抗 GM-CSF 自己抗体のレベルがほぼ測定限界あるいはそれ以下に低下したことである。これに対し、血清中の自己抗体の動きは少なかった。

表1 : GM-CSF吸入療法前後の臨床データ							GM-CSF						
症例		症例		症例			抗体						
1		2		3			($\mu\text{g/ml}$)	30.54	21.85	53.01	33.74	238	115.2
Before		After		Before		After			気管支肺胞洗浄液所見				
血液ガス							Cell count						
PO2							(X104/ml)						
(mmHg)	34.5	56.9	66.4	94.4	43	72.9	2.9	15.9	4	16.2	7.5	27.1	
PCO2							Macrophage						
(mmHg)	40.3	36.2	40.1	33.1	37.2	36.5	(%)	62	76	66	94	46.6	24.4
A-aDO2							Lymphocyte						
(mmHg)	65.1	47.9	33.5	14.2	62.2	33.1	(%)	29	21	32	4	40.2	75.6
呼吸機能							Neutrophil						
VC(L)							(%)						
	1.95	2.26	2.96	3.3	2.20	2.82		9	3	2	1	12.4	0
FEV1.0(L)							Eosinophil						
	1.84	1.97	2.53	2.62	1.93	1.92	(%)	0	0	0	1	0.4	0
%DLco							CD4/8 ratio						
	38	44.3	43.6	48.9	34.2	57.4		2.21	2.21	3.22	1.9	1.73	5.03
血清マーカー							GM-CSF 抗体 ($\mu\text{g/ml}$)						
LDH							6分間歩行試験						
(IU/L)	80.2	48.9	90.1	61.1	310	229	pre-SpO2						
CEA							(%)						
(ng/ml)	11.9	3.1	13.4	3.7	31.3	2.8		93	97	95	96	93	97
KL-6							post- SpO2						
(U/ml)	10950	2303	11010	1654	39800	1690	(%)	77	95	87	90	77	95
SP-D							Distance						
(ng/ml)	312	135	194	114	292	66.6	(meter)	220	322	440	545	220	322
CRP													
(mg/ml)	0	0	0.6	0.6	0.12	0.08							

D. 考察

国内で、本治療を試みたいという医師、患者の要望が高まりつつあるが、GM-CSFは未承認の薬剤であり、一症例の治療に100万～200万円要することから、これまで普及するに至らなかった。しかし、本研究は基礎研究成果が実際に患者の治療に繋がったトランスレーショナルリサーチの典型であり、厚生労働科学研究費により、本治療の有効性が明らかになれば、本疾患の治療に革新をもたらすものであると考える。本研究班では、重症特発性肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入療法を30～40例の患者で試み、安全性と有効性を確認する。

E. 結論

3例の特発性肺胞蛋白症患者に対しGM-CSF吸入療法を試みた結果、その劇的な効果が確認された。また、副作用もなく、在宅治療も可能であることが分かった。多施設治験に道をひらく結果と考える。

F. 健康危険情報

GM-CSF吸入による副作用、弊害は全く確認できなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Trapnell B, Whitsett J, Nakata K. Pulmonary Alveolar Proteinosis; Mechanism of Disease. *New England Journal of Medicine*. in press
2. Ohnishi T, Yamada G, Shijubo, N, Takagi Y, Itoh T, Nakata K, Abe S. Secondary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic

syndrome *Internal Medicine* 42(2), 187-190, 2003

3. Seymour JF, Doyle IR, Nakata K, Presneil IJ, AR Dunn Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis. *Thorax*
4. Hoshino Y, Nakata K, Hoshino S, Honda Y, Tse D, Shioda T, Fom W, and Micahel Weiden Maximal HIV-1 replication in alveolar macrophages during tuberculosis requires both lymphocyte contact and cytokines. *J. Exp. Med.*,195,495-505
5. Kurosu K, Yumoto N, Fom WN, Takiguchi Y, Jaishree J, Nakata K, Tatsumi K, Mikat a Oligoclonal T cell expansions in pulmonary lymphoproliferative disorders: demonstration of the frequent occurrence of oligoclonal T cells in human immunodeficiency virus-related lymphoid interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jan 15;165(2):254-9.
6. Schoch OD, Schanz U, Koller M, Nakata K, Seymour JF, Russi EW, Boehler A. Bronchoalveolar lavage findings in pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF, *Thorax*, 57,277-280, 2002
7. Matsushita I, Hasegawa K, Nakata K, Yasuda K, Tokunaga K, and Keicho N.

Genetic variants of human b-defensin-1 and chronic obstructive pulmonary disease.

Biochem Biophys. Res. Commu 91, 17-22, 2002

8.木村哲、森亨監修、

吉山崇、森亨、中田 光、

藤田明、永井英明 エイズ合併結核、感染・
発病・進展の病理、36-77, 2003年

9. 中田 光 肺胞蛋白症 高久史麿 尾形
悦郎 黒川 清 矢崎義雄編 新臨床内科学
コンパクト版、第3版 医学書院 95, 2
003年

10. Kudoh S, Azuma A, Tamaoki J,
Nakata K, Gotoh H, Modulation of Bacterial
Function, Novel Activity of Erythromycin and its
Derivatives Satoshi Omura 編 Macrolide
Antibiotics
Chemistry, Biology, and Practice Academic Press
553-556, 2002年

11. 中田 光 抗酸菌感染症—結核 島田
馨監修、内科学書、中山書店、1094-1099
2002年

12.中田 光 肺胞蛋白症 高久史麿
尾形悦郎 黒川 清 矢崎義雄 編
新臨床内科学第8版医学書院 275-277, 2002
年

2. 学会発表

1.Inoue Y, Nakata K, Hamano E, Uchida K,
Keicho N, Yoshida A, Minamoto S, Fujita E, Arai

T, Okada M, Kimura K, Sakatani M. Clinical
manifestations of Japanese patients with
Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. In:
American Thoracic Society, 2002 International
Conference, May 17-22, Atlanta, USA, 2002.

2. Nakata K, Uchida K, Terakawa T, Inoue Y,
Sakatani M, Kudoh S, Azuma A, Nukiwa T,
Tsuchiya T, Umemori K, Kamio K, Matsushita I,
Tanaka G, Keicho N. High avidity GM-CSF
neutralizing autoantibody in the sera of
patients with idiopathic pulmonary alveolar
proteinosis. In: American Thoracic Society,
2002 International Conference, May 17-22,
Atlanta, USA, 2002.

3. Terakawa T, Nakata K, Uchida K, Tsuchiya T,
Umemori K, Kamio K, Matsushita I, Tanaka G,
Keicho N. Improved analytical two dimensional
electrophoresis of human bronchoalveolar
lavage protein. In: American Thoracic Society,
2002 International Conference, May 17-22,
Atlanta, USA, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1, 特許取得

出願番号 特願平11-244595

出願日 平成11年8月31日

優先権主張番号 特願平10-3038
58

名称：抗GM-CSF自己抗体およびそ
の測定試薬

資料 厚生労働科研 基礎研究成果の臨床応用推進研究事業 特発性肺胞蛋白症の全国調査集計

回答	230	通
PAP患者 なし	: 146	通
PAP患者 あり	: 84	通
(内 治療適応あり)	: 36	通

治療適応ありの症例がいる施設

治療適応なし症例の施設

施設	担当医	PAP人数	治療適応	治療適応人数	施設	担当医	PAP人数
札幌医科大学 (第三内科)	高橋弘毅	3	あり	1	国家道北病院	山崎泰宏	2
市立札幌病院呼吸器科	小倉滋明	1	あり	1	盛岡 温泉病院	小西一樹	1
東北大加齢研呼吸器腫瘍	寛和敏博	4-5	あり	1	盛岡県立中央病院	武内健一	1
太田総合病院	高嶋雄司	4	あり	3	弘前大学 (第二内科)	高梨信吾	1
山形大学 (第一内科)	佐田誠	3	?	0-1	岩手医大 (第三内科)	山内広平	1
石巻赤十字病院呼吸器科	矢内勝	2	あり	1	浜松医大 (第二内科)	須田隆文	3
東京都老人医療センター	木田厚雄	1	あり	1	東京医大 (第一外科)	加藤治文	1
東京女子医大呼吸器内科	青柴和歌	1-2	あり	1	千葉大呼吸器内科	滝口裕一	3
	近藤光子				日本医大 (第四内科)	工藤翔二	1
綾井市民病院	源馬均	1	あり	1	東海大学呼吸器内科	端山直樹	1
綾井市民病院	宮崎洋生				横浜市大 (第一内科)	金子猛	1
県立埼玉循環器呼吸器病センター	高柳昇	7	あり	2	西新潟中央病院	斉藤康晴	1
日本大学練馬光が丘病院内科	細川芳文	1	あり	1	東京女子医大 (第一内科)	玉置淳	2
北里大学呼吸器内科	片桐真人	1	あり	1	国康東京病院	倉島篤行	3
同愛記念病院アレルギー呼吸器科	佐野靖之	1	あり	1	信州大学 (第一内科)	藤本圭作	1
慈恵会医科大学	佐藤哲夫	1	あり	1	結核予防会複十字病院	居形英雄	3-4
獨協医大越谷病院呼吸器内科	濱島吉男	5	あり	1	杏林大学 (第一内科)	後藤元	1
新潟県立中央病院	小林理	1	あり	1	都立墨東病院内科	坂下博之	1
群馬大学 (第一内科)	土橋邦夫	1	あり	1	JR東京総合病院	山口哲生	1
群馬大学 (第二内科)	山岡善恒	1	あり	1	自治医科大学呼吸器内科	杉山幸比古	3
富山医薬大 (第一内科)	丸山宗治	2	あり	?	刈谷総合病院内科	岩田勝	3
新潟大学 (第二内科)	鈴木栄一	10	あり	2	富山県立中央病院	富田三郎	1
	(代)高田俊範				神戸市立中央市民病院	片山信之	2
愛知医科大学呼吸器内科	森下宗彦	1	あり	1	名城病院	鈴木清	1
近畿大学医学部堺病院呼吸器科	長坂行雄	1	あり	1	藤田衛保大学坂文種報徳会病院	堀口高彦	2
金沢医大	榎博久	1	あり	1	金沢市立病院呼吸器科	中積泰人	1
三重大学 (第三内科)	田口修	3	あり	2	市立四日市市病院	池田拓也	2
福井医科大 (第三内科)	石崎武志	2	あり	2	国康大牟田病院	原田進	1
NTT西日本大阪病院内科	相谷雅一	1	あり	1	大阪市立総合医療センター	寺川和彦	1
名古屋大学呼吸器内科	長谷川好規	1	あり	1	淀川キリスト鏡病院	藤川晃成	3
藤田保健衛生大学	姫野一成	1	あり	1	安城更正病院	渡辺篤	1
米田医院	米田尚弘	1	あり	1	国立姫路病院	望月哲郎	6
近畿中央病院	井上義一	7	あり	1	愛媛県立中央病院	中西徳彦	7
倉敷中央病院呼吸器内科	有田真知子	1	あり	1	豊橋市民病院	野田康信	1
国療山陽病院	竹山博幸	1	あり	1	大阪市立大学院呼吸器病態制御内科学	平田一人	4
九州大大学院胸部疾患研究施設	桑野和善	3	あり	3	広島大学大学院病態臨床検査医学	川本仁	1
大分医大 (第二内科)	門田淳一	5	あり	1	岡山大学医学部保健学科	片岡幹男	4
久留米大 (第一内科)	力丸徹	3	あり	1	国立病院岡山医療センター	佐藤利雄	1
	末安禎子				岡山労災病院	岸本卓巳	5
長崎大学 (第二内科)	迎寛	3	あり	2	高知市立市民病院	中山正	1
熊本大学 (第一内科)	菅守隆	4	あり	4	徳島大学 (第三内科)	西岡安彦	3
	(代)いよ永和宏				防衛医大 (第三内科)	小林英夫	3
合計		90		46	琉球大学 (第一内科)	斉藤厚	1
					川崎医大川崎病院	健山正男	1
					佐賀医大	沖本二郎	1
					福岡大学呼吸器科	林真一郎	1
					熊本中央病院	渡辺憲太郎	1
					合計	吉永健	1

95

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

分担研究報告書

GM-CSF吸入療法の実施プロトコールに関する研究

分担研究者 工藤宏一郎

国立国際医療センター副院長

研究要旨 多施設の治療研究を成功に導くためには、無理のない、整合性のとれた治験プロトコールの作成が不可欠である。今回我々は、GM-CSF吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治験を開始するにあたり、少ない症例でも治療効果が明確になる治験プロトコールを勘案したので報告する。

A. 目的

GM-CSFはかつて我が国において2社の製薬会社が血液疾患や癌の化学療法後の白血球減少症を対象に治験を行っていたが、G-CSFが認可されてからは、治験は中止され、その後治験は一切行われていない。我々の研究班で3例の重症特発性肺胞蛋白症に対し、GM-CSFを吸入で投与し、いづれも奏効したことから、今後本症の治療において標準的な治療となる可能性がある。そのためには、治療効果が明確になる治験プロトコールが必要である。しかも、実施する上で無理のないものでなければならない。今回我々は、医師主導の治験で可能な範囲でしかも成果が期待できる治験プロトコールを勘案したので報告する。

B. 方法

①厚生省医薬局GCP研究会「治験ハンドブック」および②自主臨床試験実施計画書作成の手引き、東京大学付属病院治験審査委員会編 Ver 1.4.0

等を参考にプロトコールの原案を作成し、班員の承諾を得て、各施設の倫理委員会に申請した。

C. 結果

本プロトコールの特徴は以下のごとくであ

る。

- ① 治療効果を明確にするため、対象を動脈血酸素分圧が70mmHg未満の症例に絞った。
- ② 治療効果の客観性と高めるためにはプラセボを用いた二重盲検法がベストだが、医師主導の治験で製薬会社の協力が得られないことから、一人の患者で無治療経過観察期間と治療期間を設ける内部コントロール法を用いた。
- ③ 可能な限り、新GCP基準に準拠した。
- ④ 症例登録、データの収集を中央管理し、治験データの厳密な管理に努めた。
- ⑤ 忍容性と治療効果の向上のため、治療期間中、効果の中間評価をし、投与量を増量する群と据え置く群に分けた。
- ⑥ 治療効果の判定のためのプライマリーエンドポイントとして、変動の多い動脈血酸素分圧ではなく、肺胞動脈血酸素分圧較差を採用した。

以上の観点から、以下のようにプロトコールを作成した（以下抜粋を示す）。

厚生労働科学研究費 「基礎研究成果の臨床応用推進事業」

GM-CSF吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治

療研究 第Ⅱ相臨床試験

1. 試験実施計画書の概要 (抜粋)

1) フェーズ 第Ⅱ相試験

2) 目的：特発性肺胞蛋白症患者を対象に、GM-CSF吸入療法の安全性について漸増法を用いて有害事象の発現を指標として検討し、治療効果を調べる。

3) 対象：安静時 Room Air で動脈血酸素分圧 (Pao2) <70 mmHg の特発性肺胞蛋白症患者

4) 用法・用量

a) 無治療観察期間：12週間、無治療で観察する。6週、12週において後述する観察項目について検討する。

b) 治療期間：12週間の無治療観察期間の後、治療開始の適否を検討し、125 ㎎/日 吸入6週後、後述する治療効果判定を行い、有効と判断された被験者についてはそのまま、125 ㎎/日 吸入を6週間行い、無効と判断された症例については、250 ㎎/日 吸入を6週間行う。

5) 目標症例数：27例

6) 試験方法：中央登録方式による6施設共同オープン試験

7) 主たる評価項目

① 無治療観察期間：自然寛解の有無

② 治療期間：治療前に対する治療6週、12週後の肺胞動脈血酸素分圧較差の改善。

8) 評価方法

定期的（観察時期については後述）に臨床症状、胸部X線写真、胸部CT (HRCT) 検査、動脈血液ガス分析、呼吸機能検査、気管支肺胞洗浄検査、6分間歩行試験を行い、各パラメータについて無治療観察期間と治療期間の間で比較を行う。

安全性の評価については、後述。

9) 試験実施期間

平成15年3月1日～平成17年2月28日

2. 症例選択基準

以下の1)～5)の全てを満たす症例とする。

一般的事項

1) 年齢16歳以上 80歳以下（登録日を基準）の患者。性別は問わない。

2) 文書により本人の同意を得られるもの

3) 治療前、治療中、治療後に評価のため、短期間検査入院が可能な症例

4) 特発性（原発性）肺胞蛋白症：下記の A あるいは B を満たし、かつ血清抗 GM-CSF 自己抗体価が、3 ㎎/ml 以上で陽性である患者。

A: 経気管支肺生検ないし外科的肺生検（胸腔鏡下肺生検等）で典型的病理所見 (PAS 陽性蛋白様物質の肺胞内貯留)

B: 気管支肺胞洗浄液で典型的所見 (白濁、蛋白様物質、マクロファージ減少)

5) 安静時 P02<70mmHg の症例

3. 除外基準

[除外基準]

下記1～5のうち、いずれか一項目を満たす患者

1. 白血球数12000/mm³以上の症例

2. 38℃以上の発熱を有する症例

3. Grade 2以上の浮腫を有する症例

4. 骨髄系悪性疾患

4. うっ血性心不全、狭心症、出血傾向、原発性肺癌、転移性肺癌、気管支喘息などの合併症を有し治療評価困難と判定される場合。

5. 他のサイトカイン療法を受けている患者

6. 妊娠および妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、あるいは試験中に妊娠を希望する女性。

7. 治療開始日よりさかのぼって6ヶ月以内に全肺洗浄、あるいは反復区域洗浄療法を受けた患者、ただし、洗浄日より6ヶ月が経過すれば、この除外項目は適応されない。

8. その他担当医師が不適当と判断した症例（例えば、治療を完遂することが困難と考えられるような症例や、非協力的な患者）。

4. 試験方法

1) 試験のデザイン

① 各施設の試験責任医師は、統一プロトコール

ルにもとづいて、各施設の倫理委員会に本試験を申請。承認を得る。

② 各施設の試験責任医師は、被験者の研究への参加に対する同意を文書で得る。カルテにも添付。

③ 各施設の試験責任医師は、被験者の登録連絡表を治験管理センターに送る。カルテにも添付。

④ 治験管理センターは、登録の適否を確認し、登録確認表を各試験責任医師にFAXにて送付。登録患者のリストを作成する。

⑤ 各施設の試験責任医師は登録された被験者と相談し、無治療経過観察期間の開始時期を決定する。治験管理センターに開始時期をFAXで通知する。

⑥ 各施設の試験責任医師は、外来にて無治療観察を開始する。開始直前、6週、12週に外来受診してもらい、後述する安静時動脈血液ガス等の検査を行う。各責任医師は、治験管理センターへFAXで検査結果を送付する。カルテにも添付。

⑦ 治験管理センターは、送付されたデータから、治療開始の適否を再確認し、各試験責任医師にFAXにて連絡。

⑧ 各施設の試験責任医師は、被験者と相談し、治療の再同意を文書にて取得（カルテにも添付）、また、入院時期を決定。治験管理センターに開始時期をFAXで通知する。カルテにも添付。治験管理センターは近畿中央病院井上部長に連絡し、必要量のGM-CSFを各施設に送付してもらう。

⑨ 被験者の入院。各施設の試験責任医師は、後述する治療前検査を行う。投与開始。投与開始確認表に記入し、開始を治験管理センターにFAXで報告する。治療効果判定表に記入し、治験管理センターにFAXにて送信。カルテにも添付。入院は原則として1週間。その後、各被験者は在宅で自己吸入療法を連日実施。

⑩ 各施設の試験責任医師は、被験者に治療開

始後2週後、4週後、6週後、9週後、12週後に来院してもらい、副作用の発現について観察する。副作用発現調査表に記入し、治験管理センターへFAXにて送信。カルテにも添付。必要あれば、随時治験管理センターと相互に連絡をとり、後述する副作用の発現にともなう中止基準にもとづき、治療継続の可否について相談し、決定する。

⑪ 各試験責任医師は、6週後に治療効果判定。Room air 下安静時動脈血液ガス測定し、肺動脈血酸素分圧較差が治療直前に比べて10mmHg以上改善しているものと有効とし、それ未満のものを無効と判定。

⑫ 各施設の試験責任医師は、有効群について125オ/g/日6週吸入投与、無効群について250オ/g/日への増量を決定し、直ちに被験者にその旨を伝え実施。また、副作用の発現情報とともに治験管理センターに直ちに連絡。治療効果判定表、副作用発現調査表に記入し、治験管理センターにFAXにて送信。カルテにも添付。

⑬ 有効群、無効群ともに有害事象の発現を観察しつつ、治療開始後12週まで在宅吸入療法を実施。

⑭ 12週後に各施設の試験責任医師は、後述する治療終了時検査を行う。治療効果判定表、副作用発現調査表に記入し、治験管理センターにFAXにて送信。カルテにも添付。

⑮ 治験管理センターは送付されたデータにもとづき、① 有害事象のまとめ ② 治療効果の判定を行う。

D. 考察

本治験プロトコールによる治験はすでに平成15年3月よりスタートし、すでに4例の登録患者が無治療経過観察期間に入っている。

15年度中に12～15名の治療を行う予定である。本プロトコールでは、治療効果

は、同一患者の無治療経過観察期間の前後の変化をコントロールとするため、治療の効果判定は治療前後の変化とコントロールのそれを比べることによりなされる。別個にコントロールとして無治療群をおくよりも対応のあるt検定法が使えるため、少ない症例数で判定ができるメリットがある。おおよそ12-15名の症例数で十分と思われるが、副作用や忍容性、治療からの脱落、再発率などをみるためには、さらに症例の蓄積が必要で、2年間で27名を目標としている。これにより、有効性が確認できれば、さらに効果を上げる治療法を勧案したい。

E. 結論

GM-CSF吸入療法の治験のための多施設共同プロトコールを作成した。このプロトコールは可能な限り、新GCP基準に準拠し、医師主導の治験のためのプロトコールとして今後の治験に役立つものであると考える。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 論文発表

1. ○ Yasuo To, Takeshi Koshino, Masako To, Koichiro Kudo, Yasuyuki Sano, Koji Ito.

Effect of short-course steroid treatment for airway inflammation in patients with asthma. *Allergology International* 51:85-91, 2002

2 . Chitose Yoshimura, Masao Yamauchi, Motoyasu Iikura, Shinyu Izumi, Koichiro Kudo, Hiroyuki Nagase, Akira Ishii Andrew F. Walls, Chisei Ra, Tsutomu Iwata, Takashi Igarashi, Kazuhiko Yamamoto, Koishi Hirai. Activation markers of human basophils: CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3. *J Allergy Clin Immunol* 109:101-107, 2002

平松久弥子、竹田雄二郎、内康宏、鈴木恒雄、工藤宏一郎 サリチルアミド系

総合感冒薬による好酸球性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 40(3):220-223, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

資料 厚労科研 基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

GM-CSF吸入療法後至スケジュール表

時期	登録期間		無治療経過観察		治療前期間		治療期間(入院)		治療期間(外来)					
	6週後	12週後	6週後	12週後	治療前検査	治療開始	2週後	4週後	6週後効果判定	8週後	10週後	12週後効果判定	後観察期間(1ヶ月ごとに受診)	
受診	○	○	○	○					○	○	○	○	○	
同意取得	○	○												
患者背景の確認	○	○												
GM-CSF吸入	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
副作用症状の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
QOL質問票記入	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有害事象の観察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
呼吸器拍動測定	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液生化学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液生化学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
動脈血ガス	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
胸部X線検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
胸部CT検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
肺機能検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
6分間歩行負荷検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
気管支肺動脈洗浄														

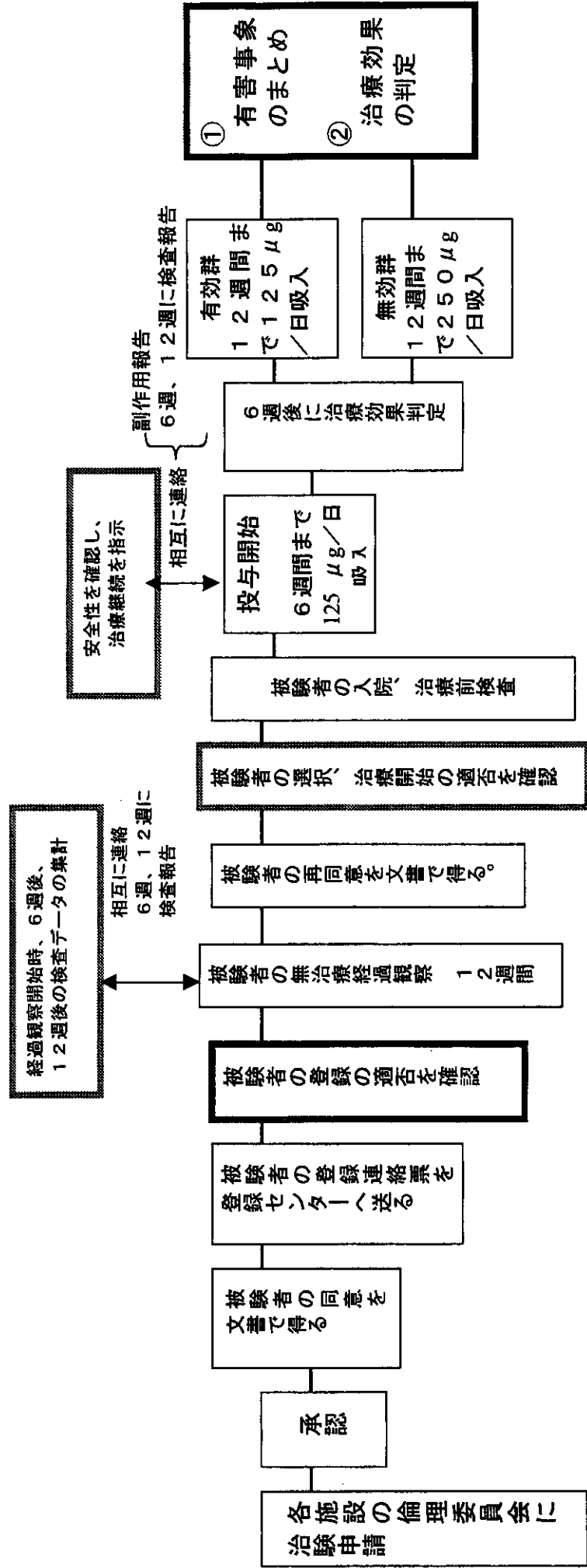
自覚症状:
 動脈血ガス:
 6分間歩行負荷検査:
 QOL質問票:
 肺機能検査:
 胸部CT検査:
 血液生化学検査:
 気管支肺動脈洗浄:
 呼吸困難はH-I分類で評価。咳嗽、喀痰等の症状は被験者に日誌を渡し自己記入していただく。
 安静時、room airで測定。
 平地歩行6分間。歩行距離と前後のSpO2値。
 自己式HR-QOL質問票(SF-36)。被験者が記入。
 被験者が検査に耐えられない場合、その旨記載。
 中央管理として、コピー送付。
 血清4ml冷凍保存し、近畿中央病院へ送付。LDH、KL-6、SP-A、SP-D、抗GM-CSF抗体等測定。
 同一区域気管支または肺区域気管支で50ml×4回洗浄。2+3+4本目のうち50mlを冷蔵で国立国際医療センター中田に送付。
 このときへパリン血20mlも同時に常温で送付。
 治療終了後、3ヶ月毎に増悪、再発、再燃の有無を評価する。

資料

各試験責任医師

班会議

治験管理センター



試験方法のフローチャート

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分担研究報告書

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）吸入による
肺胞蛋白症患者の治療に関する研究

分担研究者 貫和敏博 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野教授

研究要旨：特発性肺胞蛋白症（PAP）の病因は抗 GM-CSF 抗体による肺胞マクロファージのサーファクタント蛋白排除能の障害と考えられ、本症患者に対し、海外で GM-CSF 皮下注射や吸入投与が試みられている。呼吸不全や合併症のため標準治療である肺洗浄が困難な PAP 患者 2 例に、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認を得て、隔週で 24 週間、GM-CSF 製剤（250 μg/日、分 2）の吸入投与を試みた。副作用なく、自覚症状、画像所見、動脈血ガス分析、各種血清マーカーの改善をみた。気管支肺胞洗浄液中のマクロファージ数は増加し、抗 GM-CSF 抗体価も減少し、GM-CSF 吸入が PAP 患者の治療上の選択肢となる可能性が示された。

A. 研究目的

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）は造血系に作用する成長因子で、造血前駆細胞の増殖と分化を刺激して、好中球、単球、マクロファージの機能を増強する。リコンビナントヒト GM-CSF 製剤は、欧米では臨床導入され、抗腫瘍剤投与後の好中球減少症の治療や、骨髄移植後の回復促進に使用されているが、わが国では承認・市販されていない。

肺胞蛋白症（PAP）は肺胞および終末細気管支領域に PAS 陽性のリポ蛋白様物質が異常に蓄積する稀な肺疾患である。90%以上の PAP 患者は、先天性 PAP 患者にみられるような遺伝子背景や、二次性 PAP 患者にみられる白血病等の先行疾患を欠き、特発性肺胞蛋白症として分類される。GM-CSF 遺伝子やその受容体遺伝子のノックアウトマウスは肺胞内の界面活性物質の除去能が障害され、PAP 様の病態を呈する。特発性 PAP 患者では抗 GM-CSF 抗体の上昇がみられるが、この抗体は健常者や二次性 PAP 患者ではみられない。これらの事実より、本疾患については、自己抗体による GM-CSF 活性の阻害が肺胞マクロファージの機能低下を引き起こし、界面活性物質の除去能の低下につながると考えられている。

GM-CSF の皮下注射による PAP 患者の治療成績が数グループから報告されているが、その結果はまちまちである。一方、GM-CSF の吸入による PAP 患者の治療成功例が 1 例報告されている。そこで吸入による GM-CSF の肺局所への投与が、抗 GM-CSF 抗体存在下でも、肺胞サーファクタントの除去能を回復さ

せる、という仮説を立て、これを検証するため、2 人の特発性 PAP 患者に GM-CSF を吸入投与して観察評価した。

B. 研究方法

GM-CSF 製剤の入手：上述のとおり、わが国では未承認の GM-CSF 製剤を本来の適応症の範囲を越えて使うため、実施計画書を東北大学医学部倫理委員会に提出し、その承認（第 1 例：受付番号 2000-57 平成 12 年 7 月 24 日承認、第 2 例：受付番号 2001-273 平成 14 年 2 月 18 日承認）を受けた後、Novartis 社の molgramostim を厚生労働省関東甲信越厚生局より薬監証明の発給（平成 12 年第 9737 号、第 9830 号、平成 13 年第 1532 号、第 8796 号）を受けて輸入した。

吸入：molgramostim 1 回 125 μg を生理食塩水 2ml に溶解し 1 日 2 回ジェットネブライザーで吸入（1 日量 250 μg）とした。1 回の吸入は 10-15 分で終了した。7 日間吸入・7 日間休薬を 1 サイクルとし全 12 サイクル投与した。評価：定期的に臨床症状を観察し、血液検査所見、動脈血ガス分析、胸部 X 線写真、胸部 CT、気管支肺胞洗浄液（BALF）解析を行った。血清と BALF の抗 GM-CSF 抗体も調べた。

倫理的側面の配慮：ヘルシンキ宣言に沿い治療を行った。東北大学医学部倫理委員会で承認を受けた説明用文書を用いて、被験者に文書と口頭で説明し、書面で同意を得て治療を行った。

症例提示

症例 1

50 歳女性。1999 年 8 月労作時息切れ・咳嗽が出現し、胸部 CT 上両肺びまん性に輪状網目状

陰影，気管支鏡下肺生検にて肺胞に好酸性液状物質の貯留，BALFの白濁，抗GM-CSF抗体 $94.5\mu\text{g/ml}$ （健常者3以下）高値より，PAPと診断．2000年3月左全肺洗浄を受けるが，低酸素血症（ PO_2 2000年2月 45.5 mmHg →4月 37.8 mmHg ）の改善なく，7ヶ月の経過観察後，GM-CSF吸入療法のため入院となる．

症例2

54歳男性．1999年1月発症のWegener肉芽腫症でステロイド剤及びシクロフォスファミドで加療中，2001年7月胸部X線で両側びまん性網状影，10月呼吸困難が出現（ PO_2 37.8 mmHg ）．BALFの白濁，抗GM-CSF抗体高値 $53.0\mu\text{g/ml}$ よりPAPと診断．感染の危険性より肺洗浄を行えず，6ヶ月の経過観察後，GM-CSF吸入療法のため入院となる．

C. 研究結果

吸入治療に先立つ6ヶ月の観察期間中，肺機能や動脈血ガス分析では改善はみられなかった．どちらの患者においても，GM-CSF吸入治療中，身体所見，検査所見，呼吸機能上，薬剤に関連した副作用は見られず，治療終了後も造血系の障害や，肺機能や画像で確認できる晩発性の呼吸障害は見られていない．

両患者で，低酸素血症の改善をみた（症例1； PaO_2 $34.5 \rightarrow 56.9\text{ mmHg}$ ，症例2； PaO_2 $66.4 \rightarrow 94.4\text{ mmHg}$ ）が，肺機能は若干の改善をみたのみであった．6分間歩行試験では，歩行終了時の酸素飽和度（症例1； $77 \sim 95\%$ （nasal O_2 4 liters/min ），症例2； $87 \rightarrow 90\%$ ）と，歩行距離で（症例1； $220 \rightarrow 322\text{ m}$ ，症例2； $440 \rightarrow 545\text{ m}$ ）改善がみられた．また血清LDH（症例1；LDH， $802 \sim 522\text{ IU/L}$ ，症例2； $901 \rightarrow 661\text{ IU/L}$ ），CEA（症例1； $11.9 \sim 3.1\text{ ng/ml}$ ，症例2； $13.4 \rightarrow 3.7\text{ ng/ml}$ ），KL-6（症例1； $10,950 \rightarrow 2303\text{ U/ml}$ ，症例2； $11010 \rightarrow 1639\text{ U/ml}$ ），SP-D（症例1； $312 \sim 152\text{ ng/ml}$ ，症例2； $208 \rightarrow 114\text{ ng/ml}$ ）の改善がみられた．BALF中の抗GM-CSF抗体価も低下した（正常；検出不可，症例1； $1.38 \sim 0.10\mu\text{g/ml}$ ，症例2； $0.58 \rightarrow 0.03\mu\text{g/ml}$ ），が，血清中の抗GM-CSF抗体価は有意の変化を示さなかった（正常 $<3\mu\text{g/ml}$ ，症例1； $30.5 \sim 21.9\mu\text{g/ml}$ ，症例2； $57.4 \rightarrow 33.7\mu\text{g/ml}$ ）．HRCT所見は著明に改善した．BALF中のサーファクタント物質は減少し，肺胞マクロファージ数は増加した（症例1； $1.8 \sim 11.2 \times 10^4/\text{ml}$ ，症例2； $2.6 \rightarrow 15.4 \times 10^4/\text{ml}$ ）．電子顕微鏡写真の解析では，治療前，胞体内にリン脂質の封入体を多数含み，ひだの無い泡沫状マクロファ

ージであったのが，治療後は偽足形成と明確な細胞内小器官構造を示す小型のマクロファージに置き換えられた．また抗SP-A抗体による免疫組織染色では，マクロファージのSP-A含有量が治療後著明に減少していることが，明らかになった．

D. 考察

GM-CSFのネブライザーによる吸入は，BALF中の抗GM-CSF抗体価を減らし，肺胞マクロファージの形態を変え，BALF中のサーファクタント物質を減らし，血清中のSP-D，KL-6，CEAを減少させた．吸入されたGM-CSFは，肺内の抗GM-CSF抗体を減少させ，マクロファージを刺激し，肺の界面活性物質除去能を回復させたといえる．

GM-CSFの皮下注射が，PAP患者のBALF中の抗GM-CSF抗体価を減らしたが，血清中の抗体価は変化がなかった，との症例報告があるが，GM-CSF吸入でも同様の効果を出しえた．健康人からえられた免疫グロブリンの解析で，GM-CSFを含むさまざまなサイトカインに対する特異抗体が含まれていることが報告されている．PAP患者における，抗GM-CSF抗体産生の機序について，さらに研究を進める必要がある．

PAP患者へのGM-CSFの皮下注射の効果はまちまちである一方，局所の発赤や発熱などの副反応も見られる．GM-CSFの吸入は，標的臓器への直接の投与であるため，こうした全身性の副反応を避けうる点で，よりよい方法である可能性がある．

E. 結論

本研究はGM-CSF吸入療法がPAPの治療として，効果的で安全で，外来でも行える簡単な方法であることを示唆する．サイトカインの吸入が他の肺疾患の治療にも応用できる可能性がある．

F. 健康危険情報

本研究ではGM-CSF吸入による副作用はみられなかった．

G. 研究発表

1. 論文発表

Tazawa R, Ishimoto O, Ohta H, Hagiwara K, Ebina M, Saito J, Takeshita M, Nakata K, Nukiwa T. Nebulized granulocyte-macrophage colony stimulating factor restored alveolar macrophages in patients with pulmonary alveolar proteinosis (submitted)

田澤立之：特発性肺胞蛋白症に対する GM-CSF の吸入療法. 日本胸部臨床 (印刷中)

田澤立之：肺胞蛋白症—顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 製剤吸入による治療例. 分子呼吸器病 7:63-68, 2003

2. 学会発表

田澤立之, 石本修, 太田洋充, 海老名雅仁, 萩原弘一, 渡辺彰, 中田光, 貫和敏博. 特発性肺胞蛋白症(PAP)に対する顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 吸入療法. 第100回日本内科学会講演会, 2003年4月1日, 福岡市.

田澤立之, 中田 光, 貫和敏博. 希少疾患に対する未承認製剤による治療: 肺胞蛋白症に対する GM-CSF 療法を試みて. 「ミニシンポジウム 6. 先端医療の実用化に向けてのシステム構築」, 第43回日本呼吸器学会総会, 2003

年3月15日, 福岡市.

田澤立之, 太田洋充, 海老名雅仁, 徳江 豊, 平林泰彦, 中田 光, 萩原弘一, 渡辺 彰, 貫和敏博. Wegener 肉芽腫症に合併した特発性肺胞蛋白症 (PAP) に対する顆粒球_マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 吸入療法. 第43回日本呼吸器学会総会, 2003年3月14日, 福岡市.

Tazawa R, Ishimoto O, Miki M, Ebina M, Hagiwara K, Nakata K, Nukiwa T. Aerosolized granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) treatment reduced anti-GM-CSF antibody in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of a patient with pulmonary alveolar proteinosis (PAP) 98th International Conference, American Thoracic Society, May 21, 2002, Atlanta, Georgia, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

総括研究報告書

GM-C S F吸入療法の倫理問題

分担研究者 慶長直人

国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部

部長

研究要旨 我が国初の多施設によるGM-C S F吸入療法の開始にともない、患者の人権保護のための倫理問題を討議しておく必要があった。今回、医師主導の多施設共同プロトコールによる治験のために、どのような倫理問題を考えなければならないのか勘案したので報告する。

A.目的

GM-C S F吸入療法はすでに我々の班で3例のパイロットスタディーが行われており、いずれも奏効したことから、今後重症特発性肺胞蛋白症に対する標準的な治療法になっていく可能性がある。しかし、現状ではGM-C S Fは未認可の薬剤であり、現在製薬会社による治験も行われていないことから考えると、今後医師主導の治験に頼らざるを得ない状況である。そこで、新たに患者人権保護のための倫理問題を討議し、新G C P基準にも沿った形で、治験をすすめていくことが重要と考える。

B. 方法

厚生省医薬局G C P研究会「治験ハンドブック」および 医師主導の治験の実施の基準のあり方に関する研究 検討報告 東京都多摩老人医療センター
上田 慶二編、 自主臨床試験等の同意

文書作成の手引き、東京大学付属病院治療審査委員会編

等を参考に同意文書の原案を作成し、班員の承諾を得て、各施設の倫理委員会に申請した。

C. 結果

患者同意にあたっては、以下の点に留意した。

従来の治療（肺洗浄）とGM-C S F吸入療法の長所短所をわかりやすく説明し、患者の意志で選択できるように公平性を維持すること。

患者に本治療の方法、研究的側面、検査の方法を説明の上、理解してもらおう。

承諾書には、本治療を受けることの任意性について明記する。

患者名は、匿名番号化し、検体及び情報は全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、

主治医のみが知りうるようにする。
副作用が起こった場合の救済法について明記する。

この治験に参加することにより生ずる患者の経済的負担について明記する。

以上の観点から、以下のように説明文書を作成した。

肺胞蛋白症に対する顆粒球マクロファージコロニー刺激因子による治療についての説明書

【顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) による肺胞蛋白症の一患者の治療】

この説明はあなたにこの治療をご説明し、治療を受けていただけるかどうかを決めていただくものです。以降の説明は決してあなたを心配させるためのものではなく、治療の内容や安全性などについて十分にご理解いただくためのものです。

治療の内容をご理解いただいたうえで、しかもあなたの自由意志でこの治療を受けたいと考えられた場合には、別紙の同意書にご署名をお願いいたします。

①肺胞蛋白症の治療の現状

[肺胞蛋白症とその病因]

肺胞蛋白症は肺胞内に脂質に富む蛋白様物質が貯留し、肺におけるガス交換が悪くなる、まれな疾患です。1957年の第1例が報告され、英国で1969年に139例の、わが国では1981年に79例、1995年

に69例の集計報告があります。この病気については家族性の発症例や、血液疾患に伴うものも知られていますが、90%以上の患者さんは原因が不明のタイプです。近年、①肺胞マクロファージを活性化する働きをもつ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) あるいはその受容体を持たないマウスが本症類似の病態を形成すること、②肺胞蛋白症患者の血清中には GM-CSF に対する自己抗体 (抗 GM-CSF 抗体) が存在することが分かりました。したがって、肺胞蛋白症の患者さんにおいては抗 GM-CSF 抗体の為に GM-CSF が不足するため、GM-CSF による肺胞マクロファージの活性化がうまく行われません。そのため肺胞マクロファージの働きが悪くなることで、肺胞上皮細胞が分泌する界面活性物質の排除ができなくなり、肺胞内に貯留し、ガス交換が妨げられると考えられています。

[肺胞蛋白症の治療]

肺胞蛋白症の標準的治療は肺胞内に貯留した物質を除去するための全肺洗浄とされています。全身麻酔を必要とする複雑な処置であるのに、根本的な病態の改善にはつながらず、より効果的で簡便な治療法が望まれていました。最近、前述のような病態の解明から GM-CSF を皮下注射で用いる臨床試験がアメリカ、スイス、オーストラリア等で行われ、アメリカのグループの成績は本年5月のアメリカ胸部疾患学会で発表(7人の患者中5人改善)されています。また40歳の女性肺胞

蛋白症患者に GM-CSF 製剤をエアゾル化して、吸入させる方法で、肺機能の改善をみたとの報告もあります。さらに 2001 年には東北大学医学部でも 50 歳女性肺胞蛋白症患者に同様の吸入方法で治療を行い、動脈血酸素分圧、画像所見の改善をみています。

②GM-CSF とはなにか

[GM-CSF]

白血球にはリンパ球、顆粒球、単球などいくつかの種類がありますが、このうちの顆粒球とマクロファージの増殖を刺激する性質をもつ因子が GM-CSF と呼ばれる糖タンパクです。

[肺胞蛋白症と GM-CSF]

肺胞蛋白症の患者さんでは上に述べたように GM-CSF に対する抗体ができて、このため GM-CSF の働きが抑えられ、肺胞中で次々に作られる界面活性物質を食べて処理するマクロファージの作用が低下し、蛋白様物質の貯留がおきると考えられています。

[医薬品としての GM-CSF]

GM-CSF は、白血球の主要な部分を占める顆粒球も増やすので、欧米では癌化学療法後の骨髄抑制、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血などを治療するため、ヒトの GM-CSF 遺伝子を組み込んで細菌や酵母に作らせた GM-CSF が精製されて医薬品として承認・使用されています。日本でも医薬品として承認をうけるため 1988 年から臨床試験が始められましたが、発熱などの副作用のあることや製薬会社の

開発権の移譲などのため、1993 年に中止されています。

③GM-CSF をもちいた治療の目的

標準治療である全肺洗浄では改善の見られなかった肺胞蛋白症、あるいは全肺洗浄が困難な場合、GM-CSF 製剤を投与しマクロファージの機能を改善しあなたの肺胞蛋白症を治療します。なお今回の治療の経過は今後の肺胞蛋白症治療の発展のために発表させていただく事がある事をご了承ください。

④予測される効果と副作用

[予想される効果]

皮下投与では上に述べたように 1 ヶ月目毎日 250 μ g を、2 ヶ月目毎日体重 1 kg あたり 5 μ g を、3 ヶ月目毎日体重 1 kg あたり 7-9 μ g を皮下投与して、12 週間で終了するプロトコールで、患者 7 人中 5 人に呼吸機能上改善をみています。また東北大学、近畿中央病院の試験研究では 1 日 2 回の吸入 (1 日量 250 μ g) 7 日間および休薬 7 日間を 1 サイクルとして 12 サイクル行うプロトコールで患者 3 人中 3 人に改善をみています。投与後、効果のある場合には、抗 GM-CSF 抗体価の低下、動脈血酸素分圧の上昇、画像所見の改善などが見られると予想されます。

[予想される副作用]

GM-CSF 製剤は下に示すような副作用が知られていますが、肺胞蛋白症の患者さんでは GM-CSF に対する自己抗体の値が高く、同製剤による副作用はほとんど見られていません。また抗体価が高いにもか