

Table 2 Exercise test before and after GM-CSF inhalation

	Case 1		Case 2		Case 3	
	before	after	before	after	before	after
6 minute walk (m)	450	345	370	565	300*	100
Shuttle walking test (m)	430	550	640*	670	240	110
A-aDO ₂ (Torr)	45.9	41.5	45.4	34.0	41.9	46.7

* : O₂ inhalation of 2 L/min

4. 副作用

当院の3例のIPAP症例においては、いずれにおいてもGM-CSF吸入療法によると思われる明らかな副作用は認めなかった。ただし、症例3では、GM-CSF吸入療法中にβ-Dグルカン上昇、入院時には陰性であった抗アスペルギルス抗体の陽性化、治療前の胸部CTから認められた右上肺野の嚢胞性陰影の壁肥厚とともに、微熱が出現し、ファンガード™の点滴を余儀なくされた。

D. 【考察】

H14年度のpilot studyでは250 μg/body/dayのGM-CSF吸入を1週間連日、隔週で行い、24週間の間に12週間吸入させるプロトコールで、当院の症例を含めて3例の改善が確認された。H15年度は、pilot study時の半量のGM-CSF吸入を連日行い、6週間の中間判定で効果なしとされた症例において吸入量を倍量にすることで有効性が増すかどうかを確認するプロトコールを行った。当院の3例中1例が有効で、有効例においてもGM-CSF吸入の増量が必要であった。他施設の症例を含めた解析が必要であるが、適正なGM-CSF吸入量は症例によって異なる可能性が示唆された。

今回の効果判定はA-aDO₂の改善を指標

としたが、当院症例のうち1例は画像、肺機能、マーカーで著明な改善を確認出来なかったものの明らかに自覚症状の改善を認めた。労作時呼吸困難が軽減しているため運動耐容能の改善が期待されたが、6分間歩行試験ではかえって治療後に歩行距離の減少を示した。これは自覚症状の改善に伴って歩行のペースがあがり、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)の低下を生じるために歩行休止が必要となったためであった。これに対してシャトルウォーキングテスト¹⁰⁾ではペースが規定されて徐々に上がるため、無理なペースアップによるSpO₂低下を防ぐ事ができ、運動耐容能を評価しやすい負荷方法と言える。

当院の症例1においてはシャトルウォーキングテストにて治療前後で歩行距離が120m延長していることから、A-aDO₂では著明な改善は得られていなかったものの一定のGM-CSF吸入効果があった可能性が示唆された。負荷漸増試験であるためより厳密に運動耐容能を評価することが可能でGM-CSF吸入療法の効果判定の1つの使用として有用と考えられる。

E. 【結論】

GM-CSF吸入療法によりIPAP症例3例中1例において明らかな自覚症状、肺機能、血清マーカー、画像所見の改善が得られた。また、肺機能、画像上明らかな改善と確認出来ない症例もシャトルウォーキングなどの運動負荷試験を厳密に施行することで厳密な効果判定が可能となり、今後の治療法の選択に有用となる可能性が示唆された。

F. 【学会発表】

- (1) Inoue Y, Arai T, Akira M, Tanaka I, Matsumoto K, Nakata K, Minamoto S, Hayashi S, Okada M, Kimura K, Sakatani M. Estimation of lipoproteinaceous accumulation in the lungs of idiopathic alveolar proteinosis by three-dimensional computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 167: A950, 2003
- (2) 新井徹, 井上義一, 田中勲, 源誠二郎, 林清二, 山本暁, 審良正則, 田澤立之, 中田光, 木村謙太郎, 坂谷光則: 肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法の有用性—血清マーカー, 画像, 肺機能による病勢の評価. 第 43 回日本呼吸器学会総会
- (3) 井上義一, 審良正則, 田中勲, 新井徹, 中田光, 源誠二郎, 松本久美, 安藤守秀, 鈴木克洋, 林清二, 岡田全司, 木村謙太郎, 坂谷光則: 3 次元 CT による特発性肺胞蛋白症肺内リポプロテイン様物質定量の試みとその意義. 第 43 回日本呼吸器学会総会

G. 【参考文献】

- 1) Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 335: 1924-1925, 1996
- 2) Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1143-1148, 2000
- 3) Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, Vincent LM, Nakata K, Kitamura T, Langton D, Pain MC, Dunn AR. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 524-531, 2001
- 4) Wylam ME, Ten RM, Katzmann JA, Clawson M, Prakash UBS, Anderson PM. Aerosolized GM-CSF improves pulmonary function in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 161: A889, 2000
- 5) Ishimoto O, Tazawa R, Miki M, Ebina M, Saito J, Nakata K, Nukiwa T. Efficacy of aerosolized granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in a Japanese female patient with pulmonary alveolar proteinosis(PAP). *Eur Respir J* 18: 221s, 2001
- 6) 井上義一, 審良正則, 田中勲, 西村和英, 新井徹, 源誠二郎, 馬渡秀徳, 小林(松本)久美, 黒川理恵, 山本暁, 坂谷光則: 三次元 CT による特発性肺胞蛋白症肺内リポプロテイン様物質定量の試みとその意義. *臨床放射線* 49: 101-107, 2004
- 7) 井上義一: 肺胞蛋白症. *呼吸器疾患最新の治療* 2004-2006: 296-298, 2004
- 8) 井上義一: 肺胞蛋白症の病勢. 重症度, 血清マーカー. *日胸* 62 (3): 223-231, 2003
- 9) 審良正則: 画像からみた肺胞蛋白症の特徴. *日胸* 62 (3): 214-231, 2003
- 10) Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of shuttle walking test of disability in patients with chronic airway obstruction. *Thorax* 47: 1019-

1024, 1992

11) 重症特発性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法の手引き. 厚生労働省科学研究費基礎研究成果の臨床応用推進研究事業「GM-CSF 吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治療研究」班編集

GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor)

吸入療法が著効した特発性肺胞蛋白症の一例

国立療養所山陽病院

研究協力者：江田良輔，森山道彦，讓尾昌太，巻幡清，村上一生，高尾和志，竹山博泰

【研究要旨】全肺洗浄療法を繰り返し行うも再発をきたす重症の特発性肺胞蛋白症 (idiopathic pulmonary alveolar proteinosis; IPAP) 例に対して GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor) 吸入療法を行った。GM-CSF 製剤 (yeast 細胞由来組換え型ヒト GM-CSF, Leukine) 250 μ g/body/day を 1 日 1 回 12 週間毎日連続してジェットネブライザーにて吸入した。動脈血ガス分析では治療前 PaO₂ 68.6torr、PaCO₂ 40.2torr、AaDO₂ 35.4torr、肺機能検査では %FVC88.9%、%DLCO 71.8%であったが、治療後 PaO₂ 92.0torr、PaCO₂ 38.9torr、AaDO₂ 14.7torr、%FVC96.6%、%DLCO 91.1%と著明に改善した。当治験のプライマリーエンドポイントである A-aDO₂ が 20torr 以上の改善を示したので著効症例と評価した。6 分間歩行距離は治療前 580mから治療後 660mと延長し、自覚症状の改善は吸入開始後 2 週間頃から顕著に現れ、労作時呼吸困難は H-J II 度から H-J I 度と消失した。胸部画像上のスリガラス影も改善した。経過中副作用は認めなかった。GM-CSF 吸入療法は IPAP に対して有効性、非侵襲性、簡便性および安全性において画期的なものと考えられた。

A. 研究の背景および目的

原因不明の稀な呼吸器疾患の 1 つである特発性肺胞蛋白症 (idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: IPAP) の重症例に対して従来の全肺洗浄療法の代わりに GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 吸入療法を試行し、その有効性と安全性を検討する。

IPAP は肺胞および終末細気管支に過剰なサーファクタント蛋白及び脂質の貯留が起り、進行性の呼吸困難を呈する稀な疾患で、

病因は GM-CSF のシグナル伝達障害による肺胞マクロファージのサーファクタント処理能力低下と考えられている 1)。GM-CSF やその受容体のノックアウトマウスが PAP と類似の病態をきたす 2) ことや GM-CSF の受容体を欠く先天性の PAP の存在が報告され 3)、中田ら 4) 5) は、IPAP 患者の肺胞洗浄液および血清中に GM-CSF 中和自己抗体を発見し、その抗体の疾患特異性は極めて高く、GM-CSF 大量皮下投与による改善例で抗体価が低下することを確認している 6)。

本邦での重症 IPAP 症例において GM-CSF 吸入療法の有効性が明らかになれば、基礎研究成果が実際に治療につながったトランスレショナルリサーチの典型であり、本疾患の治療に革新をもたらすと考える。

B. 研究の方法

厚生労働科学研究；基礎研究成果の臨床応用推進事業の研究課題「GM-CSF 吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治療研究」（中田光班長、平成 15 年 2 月 1 日～平成 17 年 2 月 28 日）の手引きに基づいて行った。

(1) GM-CSF 吸入方法

GM-CSF 吸入薬剤として GM-CSF 製剤（yeast 細胞由来の組換え型ヒト GM-CSF、製品名 Leukine 250 μ g/vial、製造元：ScheingAG 社、販売：Berlex 社）を用いた。Leukine 1 vial (250 μ g) 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 2 ml の生理食塩水を加えて、ジェット式ネブライザー（パリ・ターボポイ；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 10 分間程度）、12 週間毎日連続で吸入した。

(2) 評価方法

治療前および治療開始後経時的（2 週間毎）に自覚症状、胸部画像（単純 X 線、CT）、肺機能検査、動脈血液ガス、血清マーカー（KL-6, SP-A, SP-D, LDH）、血清 GM-CSF 自己抗体価を観察し、治療前後での気管支肺胞洗浄液（BALF）の分析を行った。また運動耐容性の指標として、治療前後にて 6 分間歩行試験（ATS のガイドラインに準ずる）およびエルゴメーター運動負荷時（15Watt/min, Ramp 負荷）の呼気ガス分析を行った。

(3) 倫理面の配慮

国立療養所山陽病院の倫理委員会で承認された被験者用の説明文書に沿って文書と口頭

で説明し、書面で同意を得て、ヘルシンキ宣言に則って治療を行った。

(4) 対象症例

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。現病歴は平成 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。

初診時 PaO₂ 44.1torr、PaCO₂ 34.1torr、A-aDO₂ 66.9torr（room air）、%FVC86.5%、%Dlco 52.5%だった。治療としては平成 14 年 4 月まで全身麻酔下 1 側肺洗浄療法（WLL）を計右 5 回左 3 回行い、PaO₂ 79.4torr、PaCO₂ 38.3torr、A-aDO₂ 27.5torr、%DLco 52.5%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、PaCO₂ 39.5torr、A-aDO₂ 37.3torr、%Dlco 57.1%であった。その後無治療で経過し平成 15 年 4 月より GM-CSF 吸入療法治療のプロトコールに基づいて参入した。

C. 治験結果

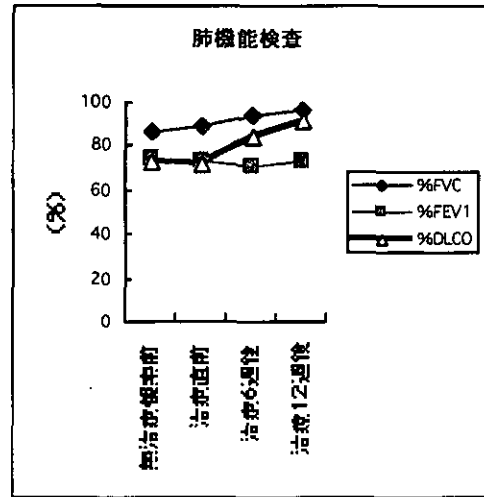
当被験者に対して 12 週間の無治療観察期間の後、平成 15 年 7 月 11 日より GM-CSF(125_ μ g/日)を 12 週間 1 日 1 回朝連日吸入した。血清 LDH、CEA が軽度高値、KL-6、SP-A SP-D、GM-CSF 自己抗体価（<3 μ g/ml）は高値を示していた。GM-CSF 吸入療法開始後のこれら血清マーカーの経時的推移を示す（表 1）。

表1 GM-CSF 吸入療法前後での血清中各種パラメーターの推移

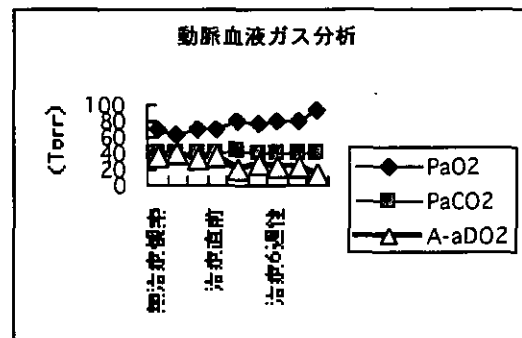
項目	治療前	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	12週後
KL-6(U/ml)	5440	5230	3930	3970	3880	3150	3750
SPD(ng/ml)	573	581	530	589	581	480	551
SPA(ng/ml)	172	157	160	163	134	94.9	129
LDH(U/ml)	466	416	554	479	577	514	536
CEA(ng/ml)	5.2	3.9	4.2	4.4	3.4	3.8	3.9

KL-6、SP-A、CEA は治療により低下傾向を示し、SP-D、LDH は不変だった。治療前後に施行した気管支肺胞洗浄 (BAL) 所見では総細胞は増加し、好中球の増加を認めた(表3)。好酸球は増加しなかった。GM-CSF 自己抗体価の検討では、血清中の抗体価は吸入4週目に低下傾向を認めたが、その後再上昇して不変だったのに対して、BALF 中の抗体価は治療後低下した(表4)。

GM-CSF 吸入療法前後での肺機能検査では、FEV1 は変化なく、FVC は 3460ml (%FVC88.9%) から 3740ml (%FVC96.6%) と軽度増加し、%DLco は 71.8% から 91.1% と明らかな改善が見られた(図1)。



動脈血液ガス分析では、PaCO₂ は変化なく、PaO₂ は治療前の 68.6torr から治療開始2週間目から明らかな上昇が認められ、12週目では 92.0torr と著明に改善した。当治療のプライマリーエンドポイントである A-aDO₂ は治療前 35.4torr から治療後 14.7torr と 20torr 以上の改善が認められ、当症例は著効例と評価した(図2)。



運動耐容能の評価として治療前後における6分間歩行試験を行った。治療前の6分間歩行距離(GMD)は580mであったが、治療開始6週目では620m、12週後では660mと延長した。また、エルゴメーター運動負荷による呼気ガス分析では、最大酸素摂取量(PeakVO₂)は1773ml/min(%pred.90%)から2101ml/min(%pred.108%)へと増加した(表5)。

画像所見では、胸部単純X線写真(図3)

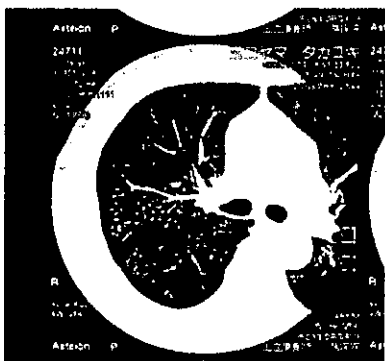
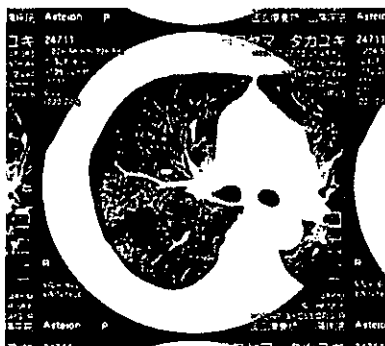


治療前



治療後

上のスリガラス影は治療後ほとんど認められなくなり、HRCT (図 4) では治療開始 6 週後からスリガラス影の軽減が見られ、12 週後ではさらに改善した。



自覚症状の主訴であった労作時呼吸困難 (H-J II 度) は GM-CSF 吸入療法開始 2 週間後から明らかな改善が認められ H-J I 度となった。被験者は職業で荷物類の運搬など肉体労働に従事しているが、治療前再々自覚していた息切れが、全く無くなった、以前繰り返し受けていた ICU での全肺洗浄療法後の肺の軽さに匹敵もしくはそれ以上の効果だとの感想を得た。また、治療経過中において副作用はまったく認めなかった。

D. 考察

全肺洗浄療法を繰り返し行うも半年程で再発を繰り返す重症 IPAP 症例において GM-CSF 吸入療法は副作用もなく著効を示した。

GM-CSF による IPAP の治療に関して Kavaru ら 7) の報告では 4 週間 leukine 250 $\mu\text{g}/\text{day}$ を連日皮下注射で投与し、改善なければ 2 ヶ月目 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、3 ヶ月目 7-9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ として 12 週間で終了とするプロトコールで患者 7 例中 5 例に改善効果を認めた。Seymour ら 8) は 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の皮下注を 6~12 週間行う方法において初期量で 14 例中 5 例で有効であり、6 週後の効果判定で無効例に対しては 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ まで用量増加する工夫でさらに 4 人の有効例が得られ最終有効率は 43%であったと報告している。またこれらの皮下注療法でも副作用はほとんど見られなかったという。GM-CSF の吸入療法としては Wylam ら 9) は 250 $\mu\text{g}/\text{body}$ を 7 日間連続隔週投与する方法を 40 歳女性の PAP 症例に用い肺機能の改善をみており、本邦では田澤ら 10) が同様な方法で 51 歳女性の症例に 6 ヶ月間吸入療法を試み改善効果を認めている。今回の治療成績からも吸入療法により確実な臨床効果が認められ、費用効率、安全性、簡便性が

らも皮下注療法より利点は多いと思われる。また GM-CSF 自己抗体価は治療により末梢血液中では変動無く、BALF 中で低下することからも肺局所に必要十分量の GM-CSF を、工夫を凝らしながら直接供給することは理にかなっていると思われる。治療効果判定において、井上ら 11) は 25 症例の IPAP の血清マーカー検索を行い、特に KL-6、CEA が鋭敏に病勢を反映し、重症度の評価や経過観察に有用であると報告している。当症例でも KL-6 と CEA が臨床症状改善と共に低下した。肺機能検査では %Dlco が 71.8% から 91.1% と著明に改善し、息切れが消失した。IPAP 患者の主訴は労作時呼吸困難であることから、日常動作での QOL を評価するには安静時の各種パラメーターよりは運動耐容能の指標がより重要かもしれない。当症例にて 6 分間歩行試験を治療前後に行い、歩行距離が 580m から 660m へ延長し、自覚症状の改善および歩行中の SpO₂ の低下が抑制された。エルゴメーターによる運動負荷時の呼気ガス分析でも明らかに最大酸素摂取量、総仕事量が改善した。

今回の治験で当症例は GM-CSF 125 μ g /day 連日 12 週間で治療を終了した。今後、全肺洗浄を繰り返していた時期の様に半年程度で再増悪してくるのか、それともこのまま寛解期に入るのか興味あるところである。治療終了後 12 週経た時点 (平成 16 年 1 月) で自覚症状はほとんど無く、6 分間歩行検査でも 660m を維持できているが、肺機能検査にて %Dlco 78%、動脈血液ガス分析にて PaO₂ 83.8torr、A-aDO₂ 22.2torr と治療終了直後に比し再燃の可能性も否定できない。今後の定期的な観察を要する。

E. 結論

GM-CSF 吸入療法は IPAP に対して、現行で最も有効な全肺洗浄法に匹敵して余りある有効性を有し、非侵襲性、簡便性および

安全性の利点から画期的な治療法になり得ると思われる。症例を蓄積して効く症例と効かない症例の棲み分けなど、さらなる病態解明と当治療法の最も効果的な投与量、吸入方法の確立が待たれる。

特発性肺胞蛋白症に対して行った Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) 吸入療法が 著効した 1 例と無効であった 1 例

長崎大学医学部歯学部病院熱研内科（感染症内科）

研究協力者： 大石和徳

【研究要旨】 GM-CSF はマクロファージの分化成熟に欠かせない成長因子であるが、肺胞蛋白症の原因は、抗 GM-CSF 自己抗体のために、マクロファージの分化成熟が阻害され、サーファクタントの分解が阻害され蓄積する蛋白様物質が原因とされている。我々は稀な疾患である肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法の臨床試験に参加し、貴重な 2 症例の治療経験を得た。症例 1 は 125 μ g/day の吸入療法 1 2 週間で著効し、酸素吸入が不要となった。症例 2 は 125 μ g/day で 6 週間治療し、無効と判断し、次の 6 週間は 250 μ g/day へ増量し経過を見たが、最終的に無効であった。しかし、肺胞洗浄液のマクロファージは治療前と比較して成熟傾向が観察された。今後症例を蓄積する必要があるが、GM-CSF 吸入療法は肺胞蛋白症の治療として有用と思われた。

E. 【研究目的】

肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis; PAP)は肺胞腔内に phospholipid と surfactant apoprotein が貯留するまれな疾患である。原因により先天性(congenital PAP)、続発性(secondary PAP)、特発性(Idiopathic PAP:IPAP)に分類される。1958年に Rosenらにより本疾患が報告されて以来、しばらくその原因は不明であった。しかし近年 Granulocyte macrophage-colony stimulating factor(GM-CSF)ノックアウトマウスでは PAP を発症するという報告がなされ¹⁾、またこのマウスに GM-CSF を吸入させることで PAP が改善することも報告された²⁾。続いて IPAP 患者において、肺、および血清中に GM-CSF の活性を阻害する中和自己抗体が存在することが発見された³⁾。すなわち、PAP のほとんどを占める IPAP において抗 GM-CSF 自己抗体は GM-CSF と結合し、不活化することで肺胞マクロファージの分化障害、機能障害を来し、ひいてはマクロファージによる肺胞内のサーファクタント分解が低下することによって IPAP が発症することがわかってきた。これまで PAP に対する治療の基本は、気管

支鏡を用いる反復区域洗浄法や、重症例における全身麻酔下片肺洗浄であったが患者の負担も大きかったことから、これにかわる治療法が求められてきた。そこで、PAP の原因が抗 GM-CSF 中和抗体による GM-CSF 作用欠如であることより、GM-CSF を補充する治療法が試みられるようになった。1996年のオーストラリアの Seymour らに続き、以後、GM-CSF 皮下注療法についての有効性が報告されてきた⁴⁾。一方、GM-CSF ノックアウトマウスに GM-CSF 吸入を行い改善が得られた報告と、肺が本疾患の主座であることから吸入療法の有用性について検討されるようになった。わが国では、平成 14 年度までに IPAP に対する GM-CSF 吸入療法のパイロット試験が 3 症例に施行され、いずれも良好な結果を得ている⁵⁾。平成 14~16 年度の予定で、「GM-CSF 吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治療研究班」が発足した。GM-CSF 吸入療法第 II 相臨床試験の参加施設として、今回、我々は 2 症例の臨床試験を施行することができたので結果を報告する。

B. 【研究方法】

(1) GM-CSF 製剤の準備：GM-CSF はわが国においては未発売である。当院の倫理委員会

において実施計画の承認を得、薬剤、および治験について患者本人、家族へ十分説明し、承諾を頂いた。米国 Berlex 社より Schering AG 社の GM-CSF 製剤 sargramostim (商品名 Leukine®) を試験責任医師が個人輸入する形をとった。

(2) 吸入方法：Leukine® (250 μg) を添付の溶解液で溶解し、半量 (GM-CSF 125 μg) を生理食塩水 2ml にて希釈した後、ジェット式ネブライザー (パリ・ターボボーイ® (パリ社)) を用いて 1 日 1 回吸入する (GM-CSF 125 μg/day)。これを 6 週間連続吸入後、一度効果判定し、有効であれば同量で、無効であれば倍量 (250 μg/day) へ増量し、さらに 6 週間継続した。

(3) 評価方法：治療前及び治療開始後経時的に胸部 Xp・胸部 HRCT 撮影、CEA・KL-6・SP-D・LDH などの血液マーカーの測定、動脈血ガス、肺機能検査、6 分間歩行試験等を行い、治療効果を判定した。

C. 【研究結果】

① 症例 1

(1) 症例：63 歳、女性

主訴：労作時呼吸困難 (H-J III 度)

既往歴：30 歳虫垂炎手術

生活歴：喫煙、飲酒なし

現病歴：平成 11 年 8 月検診時の胸部単純レントゲン上、異常陰影を指摘されて精査により肺胞蛋白症と診断された。同年 9 月 21 日に全麻下片肺洗浄施行時に、一時的に心肺停止となり、PCPS 下に 16 時間の蘇生を要した。その後、近医で、計 6 回区域肺洗浄を施行されたが、陰影は徐々に悪化傾向であり、GM-CSF 吸入療法の適応と考えられ当科入院となった。入院時現症：150.2cm、49kg、呼吸数 15 回/分、両肺野に fine crackles、左背部下肺野に coarse crackles、ばち指なし、体動後は指尖にチアノーゼを認めた。

(2) 検査データ

血液検査 (Table 1)：一般血液検査では、LDH 高値、脂肪肝による軽度肝機能障害があり、血清検査では KL-6、CEA、SP-D の高値を認めた。低酸素血症があり、A-aDO₂ は 43.6 torr と開大していた。また、抗 GM-CSF 抗体は血清中で 34.3 μg/ml、BALF 中で 2.19 μg/ml と陽性で特異性 PAP に合致した。(Table 1)。

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	6100 / μl	CRP	0.92 mg/ml
Neu	69%	CEA	10.7 ng/ml
Lym	17%	SP-D	317 mg/ml
Mo	7%	KL-6	9000 < U/ml
Eo	6%	抗 GM-CSF 抗体	34.3 μg/ml
Ba	1%		
RBC	439 × 10 ⁴ / μl	Blood gas analysis	
Hb	13.5 g/dl	pH	7.459
Plt	23.4 × 10 ⁴ / μl	PaCO ₂	39 torr
ESR	22 mm/h	PaO ₂	52 torr
		HCO ₃ ⁻	28 mmol/l
Biochemistry		SaO ₂	88%
AST	44 IU/l	A-aDO ₂	43.6 torr
ALT	33 IU/l		
LDH	395 IU/l	BALF	
ALP	278 IU/l	細胞数	1.05 × 10 ⁵ / ml
γ-GTP	48 IU/l	Mφ	70.3%
BUN	15 mg/dl	Neu	0%
Cr	0.6 mg/dl	Lym	27.7%
TP	8.1 g/dl	Eo	1.5%
Alb	4.3 g/dl	その他	0.5%
Na	139 mEq/l	抗 GM-CSF 抗体	2.19 μg/ml
K	4 mEq/l		
Cl	102 mEq/l		

画像所見：胸部 Xp (Fig.1)；両下肺野優位にスリガラス状陰影、網状陰影があり、左に陳旧性肺結核による石灰化、胸膜肥厚、volume loss を認めた。胸部 HRCT (Fig.2)；両側び

まん性に Ground glass opacity (GGO)を認めた。
crazy-paving pattern を一部に認めた。



Fig.2 HRCT on admission
肺機能検査 %VCは45.1%と低下し、%DLcoは20.6%と著明な低下を認めた。

気管支鏡：気管支肺胞洗浄(rt. B⁴b)では150ml注入で75mlの白色混濁液が回収された。細胞数 1.05×10^5 /ml, 分画はMφ70.3%, Lym27.7%, Neu0%, Eo1.5%であった(Table 1)。

(3) 治療経過

2003年6月16日よりGM-CSF吸入療法(125 μg/日)を行った。血清の各種マーカーは著明に低下し、肺機能も著明に改善した (Table 2)。

胸部レントゲン (Fig.3), HRCT (Fig.4) では陰影は著明に改善した。治療後のBALの外観はごく軽度の混濁が残存する程度に改善した。また、明らかな副作用を認めなかった。

Table2 Effect of inhaled GM-CSF

pre-therapy post-therapy

PaO ₂ (torr)	52	72
A-aDO ₂ (torr)	43.6	27.6
%VC (%)	45.1	52.9
FEV _{1.0} % (%)	81.6	78
%DLCO (%)	20.6	34.6
KL-6(U/ml)	9000<	3400
LDH(IU/l)	395	196
6MD(m)	250(O ₂ 2L)	290(O ₂ free)
BALF 中抗 GM-CSF 抗体 (μg/ml)	2.19	0.163



Fig.4 HRCT post therapy

② 症例 2

(1) 症例：35歳、男性

主訴：主訴：労作時呼吸困難 (H-J III 度)

既往歴：特記事項なし

生活歴：喫煙、飲酒なし 職業：清掃業

現病歴：生来健康。平成12年始めころより咳を自覚、同年7月の検診で胸部レ線上スリガラス陰影を指摘され、熊本大学第一内科受診。

画像所見、BALF所見及び血清中の抗GM-CSF抗体陽性より肺胞蛋白症と診断。ambroxol hydrochlorideの内服で経過を見ていた。平成15年になりしだいに増強する労作時呼吸困難を自覚し、胸部CT上も悪化傾向を認めた。GM-CSF吸入療法治験を希望され、11月6日治療開始目的で当科入院となった。

入院時現症：170cm、84.5kg、36℃、両側下肺野のfine cracklesあり、パチ指なし

(2) 検査データ

血液検査 (Table 3)：一般血液検査では、多血症以外は、異常を認めなかった。

また、抗 GM-CSF 抗体は血清中で、154.19 μ g/ml (前医のデータ)、BALF 中で 1.53 μ g/ml と陽性で特発性 PAP に合致した。

画像所見：胸部 Xp (Fig. 5)；両下肺野優位にスリガラス状陰影、網状陰影を認めた。胸部 HRCT (Fig.6)；Ground glass opacity (GGO) と小葉間隔壁肥厚をびまん性に認める。典型的な crazy-paving pattern を一部呈する。

肺機能検査：動脈血ガスでは低酸素血症を示し、%DLco は 52.9%であった。

気管支鏡：気管支肺胞洗浄(rt. B⁴)では150ml 注入で113mlの白色混濁液が回収された。細胞数 5.03×10^5 /ml, 総細胞数 5.6×10^7 , 分画はM ϕ 80.7%, Lym15.3%, Neu3.3%, Eo0.7%であった。

ESR	12mm/h	pH	7.388
		PaCO ₂	41.2 torr
Biochemistry		PaO ₂	60.6 torr
AST	31 IU/l	HCO ₃ ⁻	24.3 mmol/l
ALT	36 IU/l	A-aDO ₂	39.96 torr
LDH	222 IU/l		
ALP	278 IU/l	BALF	
T-bil	1.5 mg/dl	細胞数	5.03×10^6 /ml
ChE	630 IU/l	M ϕ	80.7%
CPK	99 IU/l	Neu	3.3%
BUN	17 mg/dl	Lym	15.3%
Cr	0.79 mg/dl	Eo	0.7%
TP	7.8 g/dl	抗 GM-CSF 抗体	1.53 μ g/ml
Alb	4.9 g/dl		
Na	145 mEq/l		
K	5.1 mEq/l		
Cl	105 mEq/l		

Table 3 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	6600/ μ l	CRP	0.02 mg/ml
Neu	50%	CEA	2.7 ng/ml
Lym	42%	KL-6	3130 U/ml
Mo	6%	IgG	1260 mg/dl
Eo	2%	IgA	240 mg/dl
Ba	1%	IgM	86 mg/dl
RBC	567×10^4 / μ l	抗 GM-CSF 抗体	154.19 μ g/ml
Hb	18.7 g/dl		
Plt	21.3×10^4 / μ l	Blood gas analysis	

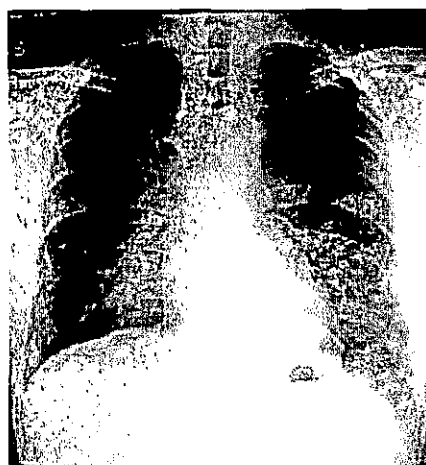


Fig. 5 Chest X-ray on admission

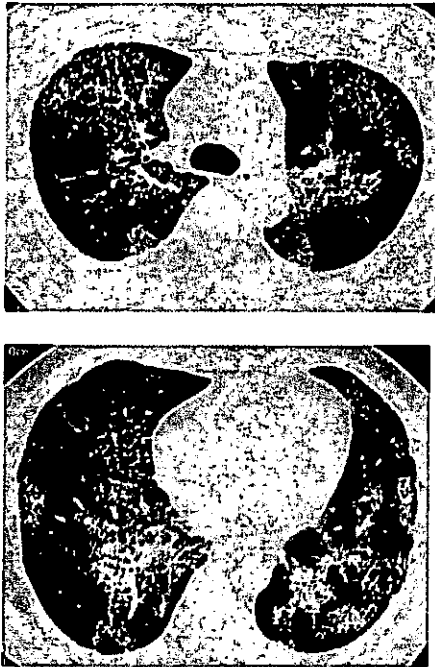


Fig.6 HRCT on admission

(3) 治療経過

2003年11月16日よりGM-CSF125 μ g/dayの吸入療法を行った。6週間後治療反応性に乏しかったため250 μ g/dayに増量して継続したが12週後も血清の各種マーカーは改善せず、肺機能検査、自覚症状の改善に乏しかった (Table 4)。しかし治療後のBALのマクロファージは治療前に比較して、成熟過程が見られた。胸部レントゲン (Fig.7)、HRCT (Fig.8) で陰影は改善がみられなかった。明らかな副作用を認めなかった。

Table4 Effect of inhaled GM-CSF

	pre-therapy	post-therapy
PaO ₂ (torr)	60.6	67
A-aDO ₂ (torr)	39.9	36.6
%VC (%)	92.2	97.5
FEV _{1.0} (%)	91.6	91
%DLCO (%)	52.9	56.8
KL-6 (U/ml)	3130	3870
LDH (IU/l)	222	214

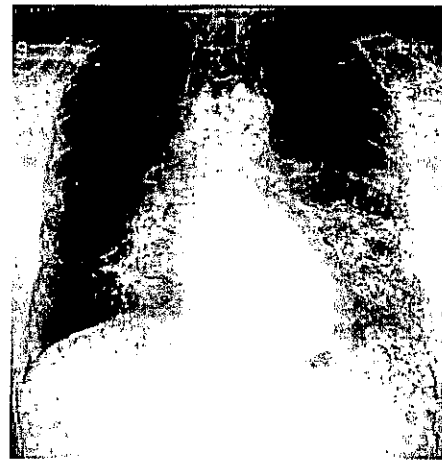


Fig.7 Chest X-ray post therapy

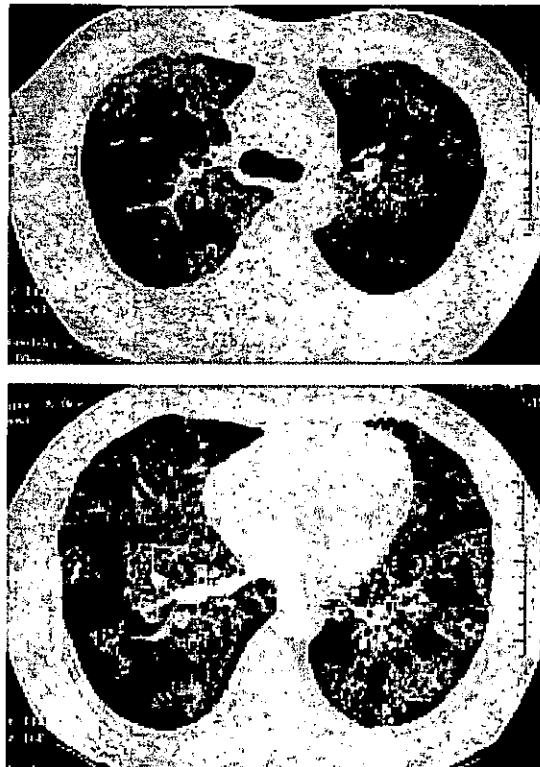


Fig.8 HRCT post therapy

D. 【考察】

我々の経験した2症例はいずれも抗GM-CSF抗体が高値であり典型的なIPAPであると思われたが、GM-CSF吸入療法の効果については両者に差が生じた。症例1において、KL-6やLDHの有意な低下は治療反応性をよく示

している。症例 2 は、体重 80kg 以上であり、
体重当たりの GM-CSF 量が少ないと考えて 6
週間後には倍増したが、効果は得られなかつ
た。なぜ症例によって効果に差が生じるのか
については不明である。この第 2 相試験は 16
年度も症例を積み重ねて行く予定であり、治
療反応性を決定する因子についての解析が待
たれる。

E. 【結論】

有効、無効が 1 例ずつであった。GM-CSF 吸
入療法は皮下注に比べ、副作用が少ないとさ
れ、中には著効例も存在する有用な方法と思
われるが、適応症例の見極めに有用なパラメ
ーターを明確にしていく必要がある。

G. 【参考文献】

- 1) Dranoff G, et al. Involvement of Granulocyte/macrophage-colony stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science*. 1994; 264 : 713-6
- 2) Reed J, et al. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF deficient mice. *Am J Physiol*. 1999; 276 : L556-63
- 3) Kitamura T, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony stimulating factor. *J Exp Med*. 1999; 190 : 875-80
- 4) Seymour JF, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166 : 215-235
- 5) 中田 光ほか. GM-CSF 吸入による 3 例の重症特発性肺胞蛋白症の治療. 重症特発性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法の手引き : 厚生労働科学研究費基礎研究成果の臨床応用推進研究事業「GM-CSF 吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治療研究」班. 2003

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中田光	感染・発病・進展の病理	木村哲、森亨監修	エイズ合併結核	新企画出版	東京	2003	36-77
中田光	重症特発性肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入療法の手引き	厚生労働省科学研究費基礎研究成果の臨床応用推進研究事業「GM-CSF吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治療研究」班		欧印舎	東京	2003	
井上義一	肺胞蛋白症		呼吸器疾患最新の治療 2004-2006			2004	296-298
井上義一	びまん性肺疾患の診断、臨床検査	泉孝英監修、坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一編	びまん性肺疾患の臨床 第3版	金芳堂		2003	29-35

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井上義一	NSIP	泉孝英監修、坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一編	びまん性肺疾患の臨床 第3版	金芳堂		2003	82-90
新井徹、井上義一	LIP	泉孝英監修、坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一編	びまん性肺疾患の臨床 第3版	金芳堂		2003	111-118
井上義一	間質性肺疾患	木村謙太郎、松尾ミヨ子監修	In Nursing selection 呼吸器疾患	学研		2003	134-142
井上義一	ナイスガイを襲う突然の胸痛		呼吸器疾患を探る 非腫瘍編	永井書店		2003	99-103

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	57	252-257	2003
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
F Khanjari, H Watier, J Domenech, E Asquier, P Diot, and K Nakata	Successful recombinant GM-CSF treatment of pulmonary alveolar proteinosis (PAP) in a patient without anti-GM-CSF antibodies.	<i>Thorax</i>	58	645	2003
Kanji Uchida, Koh Nakata, Bruce C. Trapnell, Takahiro Terakawa, Emi Hamano, Ayako Mikami, Ikumi Matsushita, John F. Seymour, Masayoshi Oheda, Ikuo Ishige, Yoshinobu Eishi, Takayuki Kitamura, Yoshitsugu Yamada, Kazuo Hanaoka, and Naoto Keicho	High Affinity Autoantibodies Specifically Eliminate Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Activity In The Lungs Of Patients With Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis.	<i>Blood (in press)</i>	103		2004
中田 光	肺胞蛋白症—最新の進歩	日本胸部臨床	6 2	197- 203	2003
中田 光	特発性肺胞蛋白症におけるGM-CSF吸入療法		5 1	1027- 1030	2003
曾根三郎、河野修興、林清二、柿内聡司、中田光	呼吸器疾患の分子生物学と臨床への橋渡し	日本内科学会誌	9 2	118- 132	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Trapnell B, Whitsett J., Nakata K	Pulmonary Alveolar Proteinosis; Mechanism of Disease.	<i>NewEngland Journal of Medicine</i>	349	2528-40	2003
Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M	High resolution computed tomographyc findings in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: a comparetive study.	<i>AJR</i>	181	163-169	2003
Wang T, Fan L, Watanabe Y, McNeill PD, Moulton GG, Bangur C, Fanger GR, Okada M, Inoue Y, Persing DH, Reed SG	L523S, an RNA-binding protein as a potential therapeutic target for lung cancer.	<i>Br J Cancer</i>	88	887-94	2003
Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, and Tsuyuguchi I	Specific Detection of Tuberculosis infection an Interferon-gamma Based Assay using New Antigens.	<i>Am J Crit Care Med (in press)</i>			

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
井上義一, 審良正則, 田中勲, 西村和英, 新井徹, 源誠二郎, 馬渡秀徳, 小林(松本)久美, 黒川理恵, 山本暁, 坂谷光則	三次元 CT による特発性肺胞蛋白症肺内リポプロテイン様物質定量の試みとその意義	臨床放射線	49	101-107	2004
藤田悦生, 井上義一, 田中勲, 審良正則, 源誠二郎, 新井徹, 吉田亮, 井上康, 湊義彰, 坂谷光則	慢性肺気腫患者における 3D-CT による気腫化 (%LAA) と肺機能検査との比較	臨床放射線	48	133-136	2003
南誠剛, 井上義一, 新井徹, 馬渡秀徳, 鈴木真優美, 林清二, 山本暁, 坂谷光則	肺多発性結節影を伴った multicentric Casrtleman's disease の 1 症例	呼吸	23	242-247	2004
井上義一	肺胞蛋白症の病勢、重症度と血清マーカー	日胸	62	223-231	2003
井上義一	過敏性肺炎の臨床	診断と治療. 呼吸器科	4	284-293	2003
井上義一	間質性肺炎の診断をどのように進めるか	MEDICO	34	240-243	2003
井上義一	特発性間質性肺炎の臨床経過・予後	日胸	増刊号	91-100	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ebina M, Shimizukawa M, Narumi K, Miki M, Koinuma D, Watanabe M, Munakata H, Nukiwa T:	Towards effective gene therapy for idiopathic pulmonary fibrosis.	<i>Chest</i>	121	32S-33S	2002
Fujimura S, Kato S, Kawamura T, Watanabe A	In vitro activity of rifampicin against <i>Helicobacter pylori</i> isolated from children and adults.	<i>J Antimicro Chemother</i>	49	541-543	2002
Fujimura S, Kato S, Kawamura T, Ozawa K, Abe T, Watanabe A	Influence of rifampicin on <i>Helicobacter pylori</i> prevalence in patients with mycobacterial infection.	<i>Eur J Gastroenterolo gy & Hepatology</i>	14	1161- 1162	2002
Gomi K, Kawasaki K, Kawai Y, Shiozaki M, Nishijima M	Toll-like receptor 4-MD-2 complex mediates the signal transduction induced by flavolipin, an amino acid-containing lipid unique to <i>Flavobacterium meningosepticum</i> .	<i>J Immunol</i>	168	2939- 2943	2002
Ghohara R, Imai N, Rikimaru T, Yamada A, Hida N, Ichiki M, Kawamata M, Matsunaga K, Ashihara J, Yano S, Tamaru M, Ohkouchi S, Yamana H, Oizumi K, Itoh K	Phase I clinical study of Cyclophrin B peptide vaccine for patients with lung cancer.	<i>Journal of Immunology</i>	25	439-444	2002