

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

GM-CSF吸入による

重症特発性肺胞蛋白症の治療研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

平成17年4月

主任研究者 中田 光

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

GM-CSF吸入による  
重症特発性肺胞蛋白症の治療研究

# 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 .....	1
主任研究者 中田 光	

## II. 分担研究報告

1. Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor吸入療法を施行した 特発性肺胞蛋白症の2例 .....	13
井上 義一	
2. 特発性肺胞蛋白症患者のGM-CSF吸入治療の予後と再治療 .....	21
貫和 敏博	
田澤 立之	
3. 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例及び現在治療中の1例について .....	27
大石 和徳	
4. 特発性肺胞蛋白症に対して行ったGranulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor(GM-CSF) 吸入療法中の1例について .....	33
檜澤 伸之	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	37
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	41
-----------------------	----

# I. 總括研究報告

# 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

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

センター長・教授

研究要旨 本研究班では、14年度より統一プロトコールに基づき、全国7施設の共同臨床試験を行い、GM-C S F吸入療法の有効性と安全性を確立することを目指している。平成15年度は5施設において13例の重症特発性肺胞蛋白症患者（安静時室内気動脈血酸素分圧 70mmHg 未満）にGM-C S F吸入療法を試み、7例に有効であった。治療期間中、GM-C S F投与によると思われる副作用は認められなかった。また、12例全例で気管支肺胞洗浄液中の細胞数の増加が認められたが、細胞の成熟は十分でなく、プロトコールの変更を余儀なくされた。そこで、16年度は以下のプロトコールで臨床試験を実施した。

- ① 患者の同意書取得後、12週間の無治療経過観察期間をおく。
- ② 無治療経過観察期間終了後、1週間程度の入院。治療前検査後、治療開始
- ③ 治療期間1～12週まで 250  $\mu$ g を1日2回に分け、8日間吸入+6日間休薬 を1クールとし、6クール行う。
- ④ 治療期間9～24週まで 125  $\mu$ g 1日1回吸入、4日間吸入+10日間休薬 を1クールとし、6クール行う。
- ⑤ 24週目に評価のための入院。治療後検査。治療終了。

その結果、平成17年3月末までに8例実施し、2例著効（AaDO<sub>2</sub> が 20mmHg 以上改善）、1例有効（AaDO<sub>2</sub> が 10mmHg 以上 20mmHg 未満改善）2例無効、3例治療中である。

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 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・部長

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、労作時の呼吸困難を来す疾患である。我々は、GM-C S F吸入療法の有効性を主張してきたが、平成14年度より本研究補助金の援助を得て、全国7施設での多施設共同臨床試験を開始した。GM-C S F吸入療法の有効性と安全性を指標として、最適なプロトコールの検討も行った。平成15年から16年4月まで一日吸入量 125

A.目的

μg/day 連日吸入のプロトコールで13例の重症特発性肺胞蛋白症を治療した。7例が治療に反応し、6例が無効であった。7例のうち3例は再発し、1例原病の増悪により死亡、1例再度吸入療法により寛解に入り、1例は再治療予定である。その他の4例については、良好に経過している。15年度に治療した患者の治療前後の気管支肺胞洗浄液中の細胞数は治療に反応した症例、反応しなかった症例ともに2~10倍程度増加しており、いずれも肺胞マクロファージの数が増えていた。ところが、著明に改善したパイロットスタディーの3例に比べて、15年度の症例では、肺胞マクロファージは治療後も小型で未分化であったことから、治療期間が肺胞マクロファージの成熟分化に要する期間に満たなかったものとおもわれた。そこで、16年度は以下のプロトコールを作成し、7施設共同の臨床試験を開始した。

#### B. 研究方法

症例及び方法：以下の全国7施設を試験施設として選定した。

北大第一内科、東北大学呼吸器腫瘍研究分野、国立国際医療センター呼吸器科、愛知医科大学アレルギー呼吸機内科、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、国立病院機構山陽病院、長崎大学熱帯病研究所内科

#### ①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 μg/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PO<sub>2</sub><70mmHgの症例

#### 4. 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/mm<sup>3</sup>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）。

##### ①被験者

今回、被験者とした12例の症例の試験施設は以下の通りである。

症例番号	試験施設
J144, J179, J223	国際医療センター
J172, J242	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
J225, J244	長崎大学熱研内科
J220	北大第一内科

以上の症例は、本治療が治療研究であることを

患者と家族に説明し、文書による承諾を得て、プロトコルを各施設の倫理委員会に申請し、承認を得て施行した。

②GM-CSF製剤 leukine(500 $\mu$ g)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：Leukine (Berlex 社、組換え酵母によるGM-CSF製剤)

用量：1回125 $\mu$ gを1日1回投与

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

③試験方法の概要：

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) 無治療経過観察期間終了後、1週間程度の入院。治療前検査後、治療開始

① 治療期間1～12週まで 250 $\mu$ g を1日2回に分け、8日間吸入+6日間休薬を1クールとし、6クール行う。

② 治療期間9～24週まで 125 $\mu$ g 1日1回吸入、4日間吸入+10日間休薬を1クールとし、6クール行う。

c) 24週目に評価のための入院。治療後検査。治療終了。

④主たる評価項目

- ① 無治療観察期間：自然寛解の有無
- ② 治療直前と24週後の肺胞—動脈血酸素分圧較差の改善が 10 mmHg 以上のものを有効とし、未満を無効とする。

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。

⑥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。

C. 結果

治療を行った8例の年齢、性比、診断後月数、無治療期間、治療期間、治療前後の肺胞—動脈

症例番号	性別	年齢	喫煙歴	診断から治療までの期間 (ヶ月)	無治療期間	治療期間 1	$\Delta$ AaO <sub>2</sub> mmHg
J144	M	34	CS	48	04.2/10 - 5/6	04.5/10 - 10/21	10
J223	M	46	EX	2	04. 本病 - 5/7	04.5/31 - 04.12/2	25.96
J225	M	26	CS	51	04.05/20 - 8/23	04.8/23 - 05.2/14	21
J220	F	24	NS	47	不明	05.1/24 - 治療中	
J179	F	53	NS	26	04.1/20 - 4/14	04.4/14 - 10/7	8.16
J172	F	51	NS	62	04.2/10 - 5/12	04.5/24 -	-1.1
J244	M	72	NS	64	04.11/8-05.01/24	05.1/31-治療中	
J242	M	51	EX	17	04.7/22 - 11/5	04.11/5 - 治療中	

表1：被験者のプロフィール

血酸素分圧較差を以下の表に示す。このうち、在宅酸素療法を受けていた患者は2名であった。プロトコルが約3ヶ月から6ヶ月に延長されたことで、現在治療中の患者が3名いるが、J220は順調に回復し、J242も改善している。J244は改善が見られない。以上のことから、最終的な結論はこれからであるが、16年度の治療成績は、8例実施、5例有効、3例無効となるものと思われる。8例の治療前後の各種パラメーターの変化を以下の表に示した。

表2：治療前後の酸素飽和度%

症例	SpO <sub>2</sub> (%)	
	治療直前	24W
J144	93	93.6
J172	91	89
J179	89	90.8
J220	95	
J223	82.4	92.9
J225	96	98
J244	95	
J242	93	

表3：末梢血中好酸球数

症例	Eo(%)	
	治療直前	24W
J144	0.8	4.1
J172	2	2.7
J179		
J220	0	
J223	2.6	5.8
J225	4	6
J244	1	
J242	1	

表4：白血球数

症例	WBC(/ $\mu$ L)	
	治療直前	24W
J144	3860	4190
J172	6200	4400
J179	5050	5360
J220	9200	
J223	5880	7980
J225	9000	9100
J244	4100	
J242	5200	

表5 動脈血酸素分圧、表6：炭酸ガス分圧、 表11：%DLco  
表7：肺動脈血酸素分圧較差

PaO2(mmHg)		
症例	治療直前	24W
J144	62	69
J172	50	49.4
J179	54	60
J220	67.6	
J223	45	64
J225	59	76
J244	63	
J242	58.1	

PaCO2(mmHg)		
症例	治療直前	24W
J144	33.6	36.1
J172	35.5	39
J179	35.7	37.5
J220	36.6	
J223	35.9	41.7
J225	38.1	41.1
J244	35	
J242	43.2	

AaDO2(mmHg)		
症例	治療直前	24W
J144	47.68	37.68
J172	58.2	57.3
J179	53.16	45
J220	38.48	
J223	61.92	35.96
J225	45.1	24.1
J244		
J242	41.4	

VC(%)		
症例	治療直前	24W
J144	73.6	83.1
J172	65.3	65.4
J179	55.4	60.2
J220	97	
J223	84.2	100.8
J225	80.8	87.8
J244	10.4	
J242	89.5	

FVC(%)		
症例	治療直前	24W
J144	73.7	85.8
J172	59.9	54.1
J179	59.8	58.9
J220	97	
J223	86.6	101.8
J225	78.2	87.7
J244	98	
J242	88.1	

DLco(%)		
症例	治療直前	24W
J144	68.6	75.1
J172	37.9	42.2
J179	47.8	54.1
J220	47.6	
J223	49.2	73
J225	40.7	48.6
J244	64.9	
J242	56.8	

表8：血中LDH

LDH		
症例	治療直前	24W
J144	279	246
J172	407	467
J179	247	261
J220	227	
J223	493	414
J225	236	200
J244	244	
J242	204	

上から、表9：%VC、表10：%FVC、 表12：気管支肺胞洗浄液細胞所見



気管支肺胞洗浄液細胞所見

症例	細胞数 total(個)	
	治療直前 ( $\times 10^6$ )	治療24W ( $\times 10^6$ )
J144	58.2	9.8
J172	11	25.2
J179	14.5	
J220	18	
J223	13.6	24.9
J225	174.4	63.6
J244	40.5	7月に実施
J242	1.67	

マクロファージ%

症例	治療直前	治療12W
J144		89.3
J172	67	62.4
J179	80.3	
J220	63.8	
J223	54.5	63.9
J225	81.4	62.5
J244	80	
J242	58.6	

#### D.まとめ

今年度の治療研究を終えて得られた知見を以下にまとめた。

- ① 無治療経過観察により、自然寛解した患者は皆無であった。
- ② 本臨床試験の有効率は62.5% (8例中5例)であった。
- ③ 15年度同様、治療反応群と無効群の2群にはっきりと分かれた。

#### 考察

パイロットスタディーで治療した3例では全例改善し、動脈血酸素分圧の上昇が平均25mmHgと顕著であったのに対し、15年

度の多施設共同プロトコールによる治療研究では、有効率は50%に留まり、かつ有効例の動脈血酸素分圧の上昇も17mmHgと低かった。パイロットスタディーに比べて気管支肺胞洗浄液中の抗GM-CSF自己抗体の減少がにぶく、その分、BALF肺胞マクロファージの分化成熟が不十分であることが示唆された。しかしながら、ほとんどの症例でBALF中肺胞マクロファージの数は増加しており、GM-CSF吸入の影響があったと考える。問題は、十分な成熟が得られる前に治療を終了したことにより、マクロファージによるサーファクタントの吸収分解までに至らなかったためであろう。

12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、6例に効果が確認された。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。しかしながら、パイロットスタディーの3例に比べて治療効果が弱く、治療レジメンの変更が必要であると思われた。そこで、今回GM-CSF 250mgx8days+休薬6日間を12週、GM-CSF 125mgx4days+休薬10日間を12週という極めて変則的なプロトコールを立て実施したが、結果は62.5%の有効率ということで、15年度のプロトコールを劇的に改善させるに至らなかったが、今後期待が持てる結果であった。現状の問題点としては、1例治療するのに120万円ものGM-CSFがかかるのを如何にコストを下げることかという問題がある。このため、我々は、吸入器を改良するなどの工夫を行っていく必要があるだろう。

#### E.結論

8例の重症特発性肺胞蛋白症をGM-CSF吸入療法により治療し、62.5%の有効率を得た。

#### F.健康危険情報

GM-CSF吸入による副作用、弊害は確認できなかった。

G.研究発表

英文原著

Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, Watanabe M, Saito J, Takeshita M, Hirabayashi Y, Ishige I, Eishi Y, Hagiwara K, Ebina M, Inoue Y, Nakata K, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage Colony Stimulating Factor and Lung Immunity in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 25; [Epub ahead of print]

Arai T, Hamano E, Inoue Y, Ryushi T, Nukiwa T, Sakatani M, Nakata K. Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF. *Respir Med*. 2004 Dec;98(12):1227-30.

Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y, Seymour JF. Pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chest Med*. 2004 Sep;25(3):593-613.

Hosokawa T, Yamaguchi E, Shirai S, Fuke S, Takaoka K, Kojima J, Nakata K, Nishimura M.

A case of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis accompanied by T-cell receptor gene rearrangement in bronchoalveolar lavage fluid cells. *Respirology*. 2004 Jun;9(2):286-8.

Trapnell, B. C., J. A. Whitsett, and K. Nakata. 2003. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 349:2527.

Uchida, K., K. Nakata, B. C. Trapnell, T. Terakawa, E. Hamano, A. Mikami, I. Matsushita, J. F. Seymour, M. Oh-Eda, I.

Ishige, Y. Eishi, T. Kitamura, Y. Yamada, K. Hanaoka, and N. Keicho. 2004. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 103:1089.

Seymour JF, Doyle IR, Nakata K, Presneill JJ, Schoch OD, Hamano E, Uchida K, Fisher R, Dunn AR. Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis. *Thorax*. 2003;58:252-7.

Schoch OD, Schanz U, Koller M, Nakata K, Seymour JF, Russi EW, Boehler A. BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF. *Thorax*. 2002;57:277-80.

Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, Vincent JM, 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*. 2001;163:524-31.

Kurosu K, Yumoto N, Rom WN, Takiguchi Y, Jaishree J, Nakata K, Tatsumi K, Mikata A, Kuriyama T, Weiden MD. 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.

著書

Nakata, Gotoh H. Bacterial Modulation.  
Macrolide Antibiotics, Academic Press, 2002

学会発表

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). American Thoracic Society 98<sup>th</sup>  
International Conference, Atlanta, May 2002.

Tazawa R, Ishimoto O, Ohta H, Maemondo  
M, Ebina M, Hagiwara K, Nakata K, Nukiwa  
T : Aerosolized Granulocyte-Macrophage  
colony stimulating Factor (GM-CSF) as  
treatment for pulmonary alveolar proteinosis  
(PAP). American Thoracic Society 99<sup>th</sup>  
International Conference, Seattle, May 2003.

Tazawa R, Ishimoto O, Ohta M, Suzuki T,  
Maemondo M, Ebina M, Hagiwara K, Nakata  
K, Nukiwa T : Granulocyte-macrophage  
colony stimulating factor inhalation therapy  
as a treatment for pulmonary alveolar  
proteinosis. European Respiratory Society  
Annual Congress 2003, Vienna, Austria,  
September 2003.

Tazawa R, Hamano E, Ohta H, Ishimoto O,  
Arai T, Uchida K, Watanabe M, Ebina M,  
Inoue Y, Nakata K, Nukiwa T. Effects of  
aerosolized GM-CSF therapy on alveolar  
macrophages in patients with pulmonary

alveolar proteinosis. American Thoracic  
Society 100<sup>th</sup> International Conference,  
Orlando, May 2004.

M. Watanabe, K. Nakata, E. Hamano, T.  
Terakawa, K. Uchida, Y. Inoue, R. Tazawa,  
H. Goto, N. Keicho: High Concentration of  
GM-CSF-Autoantibody Immune Complex  
(IC) in Bronchoalveolar Lavage Fluid  
(BALF) and Serum from Patient with  
Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis  
(iPAP). American thoracic society, Orlando,  
USA, Mar 2004.

Inoue Y: Clinical and Serological Features of  
Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis.  
International Symposium New Aspects in  
Pulmonary Surfactant Biology and Diseases,  
Osaka, JAPAN, November 2004.

Tazawa R: Pilot Study of Inhaled GM-CSF in  
Patients with Idiopathic Pulmonary Alveolar  
Proteinosis; Lessons from a Case of Long  
Team Treatment of Aerosolized GM-CSF.  
International Symposium New Aspects in  
Pulmonary Surfactant Biology and Diseases,  
Osaka, JAPAN, November 2004.

Nakata K: Why Does the Autoantibody  
Against GM-CSF Cause Lesions Only the  
Lung? International Symposium New  
Aspects in Pulmonary Surfactant Biology and  
Diseases, Osaka, JAPAN, November 2004.

論文発表

田澤立之 : GM-CSF 製剤による肺胞蛋白  
症の治療. 細胞. 第 34 卷 238-241 頁, 2002  
年.

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. 第

62 卷 232-240 頁, 2003 年.

田澤立之, 貫和敏博: 肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法. 医学のあゆみ. 第 206 卷 174-175 頁, 2003 年.

田澤立之: 肺胞蛋白症一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. 第 7 卷 63-68 頁, 2003 年.

田澤立之: 特発性肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療と今後の展望. THE LUNG perspectives. 第 13 卷 91-92 頁, 2005 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, 小林久美, 黒川恵理, 山本暁, 坂谷光則. 三次元 CT による特発性肺胞蛋白症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.

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: 2203-232, 2003.

井上幸治, 井上義一, 新井徹, 柏庸三, 山本暁, 田中高生, 岡田全司, 坂谷光則. 低含量ベリリウム合金の使用者に認められたサルコイドーシスの一例. 日本サルコイドーシス学会誌, 22: 31-35, 2002

中田 光 (分担執筆) 肺胞蛋白症 新臨床内科学第8版 (高久史麿尾形悦郎 黒川 清 矢崎義雄 編) 医学書院 275-277, 2002年

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 欧印舎 2003年

渡辺雅人, 濱野栄美, 寺川貴裕, 内田寛治, 中田光, 慶長直人: 肺胞蛋白症 呼吸器科 2004; 5 (2): 111

渡辺雅人, 中田光, 慶長直人: 肺胞蛋白症の治療-GM-CSF療法-. 2004; 21 (4): 603

渡辺雅人, 濱野栄美, 寺川貴裕, 内田寛治, 中田 光, 慶長直人. 肺胞蛋白症と GM-CSF. 炎症と免疫 2004; 12 (2): 79

渡辺雅人, 濱野栄美, 寺川貴裕, 内田寛治, 中田 光, 慶長直人. 特集/稀少疾患をめぐる最近の話題 肺胞蛋白症. 呼吸器科 2004; 5 (2): 111

渡辺雅人, 中田 光. と肺胞マクロファージの分化異常と肺胞蛋白症—臨床, 基礎そしてトランスレーショナルリサーチ. 医学のあゆみ 2004; 209(8): 459-463

渡辺雅人, 中田 光. 医学と医療の最前線 肺胞蛋白症の病態と治療. 日本内科学会誌, in press

#### 著書

田澤立之, 貫和敏博: 肺胞蛋白症のトランスレーショナル研究と新しい治療. 工藤翔二, 中田紘一郎, 貫和敏博編「呼吸器疾患最新の治療 2004-2006」, 南江堂, 東京, 26-31 頁, 2004 年.

田澤立之: 肺胞蛋白症. 萩原弘一編「呼吸器研修医ノート」, 診断と治療社, 東京, 604-606 頁, 2004 年

中田 光：新たな分子標的治療と臨床問題—肺胞蛋白症、日本内科学会誌、2003、92、1279-1283

#### 学会発表

田澤立之，中田光，貫和敏博：稀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。第43回日本呼吸器学会総会ミニシンポジウム6「先端医療の実用化に向けて」，福岡市，2003年3月。

田澤立之，石本修，三木誠，徳江豊，海老名雅仁，萩原弘一，斎藤純一，中田光，渡辺彰，貫和敏博：顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）吸入療法による肺胞蛋白症（PAP）の治療。第42回日本呼吸器学会総会，仙台市，2002年4月。

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，福岡市，2003年3月。

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，福岡市，2003年4月。

田澤立之，濱野栄美，太田洋充，新井徹，石本修，内田寛治，渡辺雅人，海老名雅仁，井上義一，中田光，貫和敏博：肺胞

蛋白症患者における顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）吸入治療が肺胞マクロファージに及ぼす影響。第44回日本呼吸器学会学術講演会，東京都，2004年3月。

水谷玲子，本田章子，本村和嗣，池田秀樹，渡部 浩，大石和徳，永武 毅，光嶋博昭，真崎宏則 GM-CSF吸入療法が有効であった特発性肺胞蛋白症の一例 第51回日本呼吸器学会九州地方会 2003年11月

本田章子，本村和嗣，土橋佳子，大石和徳  
特発性肺胞蛋白症にGM-CSF吸入療法を行った2症例 第53回日本呼吸器学会九州地方会 2004年11月

江田良輔 血清抗GM-CSF抗体価、KL-6、CEAが活動性を反映した重症原発性肺胞蛋白症の一例 第43回日本呼吸器学会総会、2003年3月、福岡

江田 良輔 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）吸入療法が著効を示した重症特発性肺胞蛋白症の一例 第44回日本呼吸器学会学術講演会、2004年4月、東京

渡辺雅人，中田光，濱野栄美，内田寛治，寺川貴裕，井上義一，田澤立之，慶長直人。特発性肺胞蛋白症におけるBALF中の自己抗体に結合したGM-CSFの定量。2003 第44回日本呼吸器学会学術講演会、2004年3月、東京

## II. 分担研究報告

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）

平成 16 年度分担研究報告書

Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor 吸入療法を  
施行した特発性肺胞蛋白症の 2 例

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター  
新井 徹，井上義一，前田優華，大塚淳司，  
濱口直彦，是枝幸子，小堂直彦，坂谷光則

【要約】我々は特発性肺胞蛋白症（idiopathic pulmonary alveolar proteinosis; IPAP）の 2 例に対して granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)吸入療法を行った。平成 16 年度の研究班のプロトコルに従いジェットネブライザーにて 24 週間の吸入を行った。治療終了の 1 例は無効と判定されたが、もう 1 例は 12 週時点での中間判定で有効であった。明らかな副作用は認めなかった。

分担研究者：井上義一

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター，  
臨床研究センター，呼吸不全研究部部長

A. 【研究目的】

特発性肺胞蛋白症 (idiopathic pulmonary alveolar proteinosis; IPAP) に対する GM-CSF 皮下注療法の有効性は報告されてきた<sup>1)2)3)</sup>が、GM-CSF 吸入療法については、本研究班の H14 年度の検討で、当院の 1 例を含む 3 例<sup>4)5)</sup>でその有効性が確認された。この経験に基づき、H15 年度、本研究班では、全国の IPAP 症例に対して GM-CSF 吸入療法の有効性を確認するための臨床試験を行った。当院の症例 3 例中 1 例が有効、2 例が無効と判定された。全国症例の集計でも、11 例中 6 例が有効であった。

この結果は、H14 年度の preliminary な検討結果から推定された効果に比較して不良であった。これは、H14 年度のプロトコルでは治療期間が 24 週間であったが、H15 年度のプロトコルでは 12 週間と短縮されていることが関与する可

能性が考えられた。したがって、今回は、休業期間を含み、総治療期間を 24 週間に延長した新たなプロトコルで吸入療法の治療効果の検討を行った。

B. 【研究方法】

本研究班の治療研究プロトコルに従って当院の IPAP2 症例に対して GM-CSF 吸入療法を行い、治療効果、副作用判定の為に各種の臨床パラメータの検討を行った。今回の治療に用いた GM-CSF は Leukine(Schering AG 社)であった。

C. 【研究結果】

1. GM-CSF 吸入療法までの治療経過

(1) 症例 1

52 歳，女性，

主訴：乾性咳嗽，労作時呼吸困難(HJ-III)

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

生活歴：喫煙歴なし，ペット飼育歴なし，常用薬なし，

職業：事務職

< Hematology >		< Blood chemistry >	
WBC	6200 / $\mu$ l	TP	6.5 g/dl
Ne	53.6 %	GOT	30 IU/l
Ly	37.5 %	GPT	42 IU/l
Mo	6.0 %	LDH	407 IU/l
Eo	2.0 %	T.Bil	0.32 mg/dl
Ba	0.9 %	BUN	11.5 mg/dl
RBC	443x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Cr	0.6 mg/dl
Hb	13.6 g/dl	UA	5.1 mg/dl
Ht	41.5 %	Glucose	73 mg/dl
Plt	36.1x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Na	141 mEq/l
		K	4.3 mEq/l
		Cl	105 mEq/l
		CRP	0.2 mg/dl
		ESR	9 mm/1hr

Table 1 治療前検査データ (I) (症例 1)

現病歴：1997 年頃から乾性咳嗽が出現した。翌年から労作時呼吸困難を自覚するようになり，徐々に悪化したため，1999 年 3 月に神戸市立中央市民病院を受診した。胸腔鏡下肺生検にて肺胞蛋白症と診断された。同年 4 月に左肺の全肺洗浄を施行し，低酸素血症，画像所見，自覚症状の改善を認めたが，2003 年 3 月頃から呼吸困難の再増悪を認めたため，8 月 22 日，精査加療目的で当院紹介，入院となった。

< Serum Marker >		< Pulmonary Function Test >	
KL-6	17000 U/ml	VC	1.64 L
SP-D	138 ng/mL	%VC	65.3 %
SP-A	NA	FVC	1.50 L
CEA	17.3 ng/mL	%FVC	59.9 %
CYFRA	9.4 ng/mL	FEV <sub>1.0</sub>	1.21 L
$\alpha$ GM-		FEV <sub>1.0</sub> %	80.7 %
CSFAB	396.54 $\mu$ g/ml	DLco	6.27 mL/M/mmHg
		%DLco	37.9 %
< ABG (room air) >			
pH	7.450		
PaCO <sub>2</sub>	35.8 Torr		
PaO <sub>2</sub>	58.7 Torr		
AaDO <sub>2</sub>	49.1 Torr		

Table 2 治療前検査データ (II) (症例 1)

現症：身長 151.5cm，体重 48.8kg，体温 36.5℃，

脈拍 84/分，整，呼吸音；fine crackle(+)，パチ状

指なし，

検査所見 (Table 1, 2)，画像所見 (Fig 1, 2)

気管支肺胞洗浄 (Table 3)

	症例 1		症例 2
	治療前(2004.5.20)	治療後(2004.12.02)	治療前(2004.11.18)
部位	左中葉	左中葉	左B <sup>4</sup>
回収	100/150 ml	107/150 ml	81/150 ml
TCC	1.10 x 10 <sup>5</sup> cells/ml	2.36 x 10 <sup>5</sup> cells/ml	1.67 x 10 <sup>5</sup> cells/ml
M $\phi$	67.0 %	62.4 %	58.6 %
Ly	23.0 %	33.2 %	29.0 %
Ne	8.0 %	4.0 %	12.0 %
Eo	0.0 %	0.0 %	0.2 %
CD4/CD8	7.00	4.66	2.64
背景	PAS陽性物質	PAS陽性物質	PAS陽性物質

Table 3 気管支肺胞洗浄所見 (症例 1, 2)

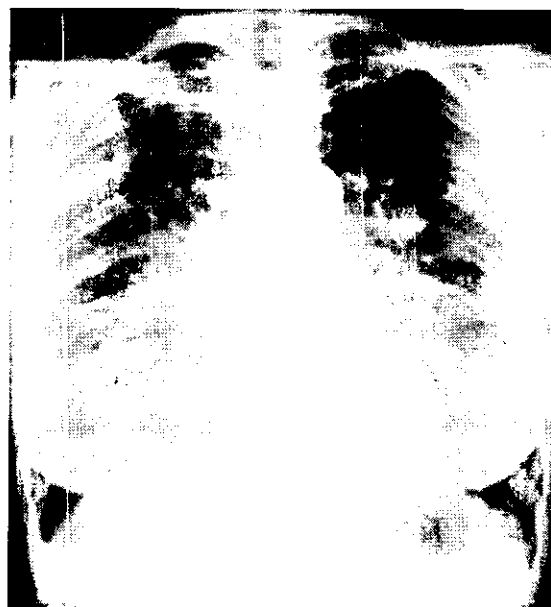


Fig. 1 治療前の胸部レントゲン (症例 1)



Fig. 2 治療前の胸部 CT (症例 1)

(2) 症例 2



53 歳，男性，

主訴：乾性咳嗽

既往歴：13 歳，虫垂炎，30 歳，鼻茸，50 歳，  
憩室炎

家族歴：長女 SLE

生活歴：喫煙歴 30 本 x 35 年 (2002 年から禁煙)，  
23 歳から 27 年間に鉄工所経営，50 歳から 1 年  
間，清掃業，その後，入院まで空調部品の倉庫  
管理を行った。

< Hematology >	< Blood chemistry >
WBC 5200 / $\mu$ l	TP 7.3 g/dl
Ne 70.3 %	GOT 22 IU/l
Ly 23.4 %	GPT 17 IU/l
Mo 5.1 %	LDH 204 IU/l
Eo 1.0 %	T.Bil 0.69 mg/dl
Ba 0.2 %	BUN 13.5 mg/dl
RBC 483x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Cr 0.9 mg/dl
Hb 16.2 g/dl	UA 7.3 mg/dl
Ht 46.5 %	Na 142mEq/l
Plt 16.3x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	K 4.3 mEq/l
	Cl 106 mEq/l
	CRP 0.23 mg/dl

Table 4 治療前検査データ (I) (症例 2)

現病歴：2004 年 5 月上旬から軽度の咳嗽が出現。  
5 月下旬から労作時呼吸困難出現(HJ-II)が出現し  
た。近医にて鎮咳剤投与を受けたが，改善しな  
いため，同年 7 月中旬，他院を受診，気管支肺  
胞洗浄で白濁した液体が回収され，肺胞蛋白症  
が疑われたため，精査目的に当院紹介入院とな  
った。

<Serum Marker>	<Pulmonary Function Test>
KL-6 8330 U/ml	VC 3.32 L
SP-D 175 ng/mL	%VC 89.5 %
SP-A 106 ng/mL	FVC 3.27 L
CEA 11.7 ng/mL	%FVC 88.1 %
CYFRA 9.7 ng/mL	FEV <sub>1.0</sub> 2.86 L
$\alpha$ GM-	FEV <sub>1.0</sub> % 87.5 %
CSFAB 204.31 $\mu$ g/ml	DLco 12.62 mL/M/mmHg
	%DLco 56.8 %
<ABG (room air)>	
pH 7.414	
PaCO <sub>2</sub> 43.2 Torr	
PaO <sub>2</sub> 58.1 Torr	
AaDO <sub>2</sub> 41.4 Torr	

Table 5 治療前検査データ (II) (症例 2)

現症：現症：身長 170.6cm, 体重 70.3kg, 体温 36.5℃,

脈拍 88/分，整，呼吸音；coarse crackle(+), パチ  
状指なし，

検査所見 (Table 4, 5), 画像所見 (Fig 3, 4)

気管支肺胞洗浄 (Table 3)



Fig. 3 治療前の胸部レントゲン (症例 2)



Fig. 4 治療前の胸部 CT (症例 2)

	開始前	12週	24週
KL-6 (U/ml)	17000	17300	18600
SP-D (ng/ml)	138	345	334
LDH (IU/l)	500	483	487
CEA (ng/ml)	22.1	19.9	18.9
CYFRA (ng/ml)	14.2	14.2	13.1
PaO <sub>2</sub> (Torr)	50.0	51.5	49.4
AaDO <sub>2</sub> (mmHg)	58.2	54.2	57.3
%VC	65.3	-	65.4
%DLco	37.9	-	42.2

Table 6 疾患活動性マーカーの推移 (症例 1)

2. GM-CSF 吸入療法の効果

症例1については、2004年6月7日からGM-CSF吸入を開始し、現在は吸入終了後の経過観察中であるが、A-aDO<sub>2</sub>が10Torr以上改善との有効基準を満たさなかった(Table 6)。画像(Fig 5, 6)、および血清マーカー(Table 6)でも明らかな改善は認めなかった。

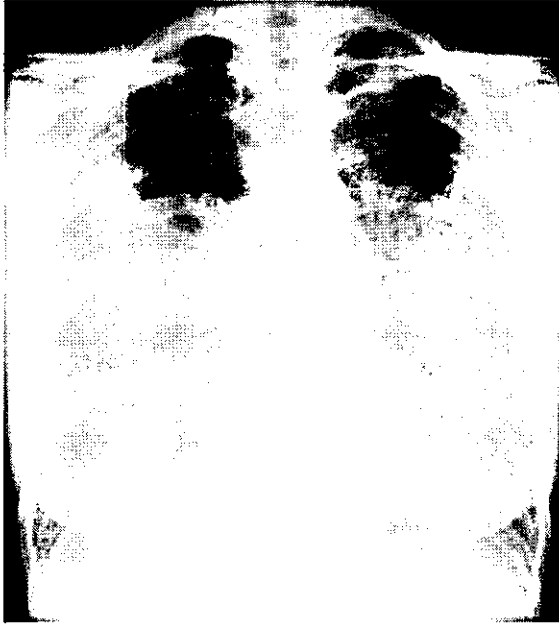


Fig. 5 治療後の胸部レントゲン (症例1)

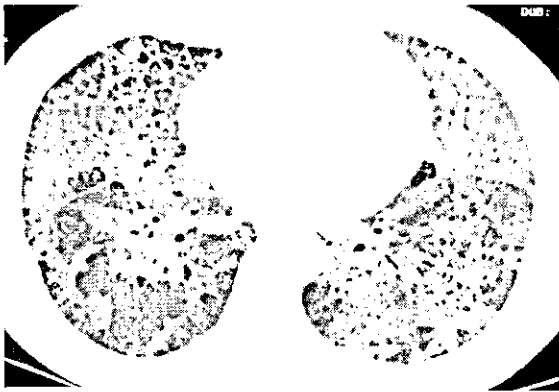


Fig. 6 治療後の胸部CT (症例1)

症例2は、2004年11月24日からGM-CSF吸入を開始し、現在治療中であるが、12週間治療後の中間判定では、A-aDO<sub>2</sub>が10Torr以上の改善を認め、血清マーカーもKL-6, SP-D, CEA, CYFRAが明らかに低下した(Table 7)。画像的

にも(Fig. 7, 8),特に胸部CTにて明らかな ground glass opacity の減少が確認された。

	開始前	6週	12週
KL-6 (U/ml)	8330	7800	6590
SP-D (ng/ml)	175	149	117
LDH (IU/l)	204	212	191
CEA (ng/ml)	11.7	9.4	6.7
CYFRA (ng/ml)	9.7	8.6	5.8
PaO <sub>2</sub> (Torr)	58.1	69.2	68.2
AaDO <sub>2</sub> (mmhg)	41.4	30.7	29.7
%VC	89.5	-	92.3
%DLco	56.8	-	65.2

Table 7 疾患活動性マーカーの推移 (症例2)



Fig. 7 治療後の胸部レントゲン (症例2)



Fig. 8 治療後の胸部CT (症例2)

### 3. 副作用

当院の2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。

#### D. 【考察】

H14年度のpilot studyでは250 $\mu$ g/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ルで、当院の症例を含めて3例の改善が確認された<sup>4)5)</sup>。

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。

他施設の報告を含めて、11例中6例が有効であったが、当初、著明な有効率を期待していた程の効果ではなかった。これは、総治療期間が、H14年度のプロトコルでは隔週の吸入で24週間であったのに対して、H15年度のプロトコルでは連日12週間であったことが原因となっている可能性が考えられた。したがって、H16年度のプロトコルでは、吸入期間を24週間に延長して、治療効果の改善を目指した。本研究班の全国症例による効果判定の結果が期待されるところである。

今後は、治療期間とともに、適正な吸入量の設定が課題となる。抗GM-CSF抗体の濃度が病勢を反映しないことは報告されている<sup>6)</sup>が、我々は、IPAP症例の血清によるGM-CSF中和能と病勢マーカーの相関について検討し、DLco、KL-6、CEA、CYFRA、SP-Aと有意な相関を示すことを示した<sup>4)</sup>。IPAPの病勢評価のマーカーとしては様々なものが知られている<sup>7)8)9)10)</sup>が、H15年度の報告で、IPAP症例に対するGM-CSF吸入療

法の効果判定における有用性を我々が示したシヤトルウォーキングテスト<sup>11)</sup>とともに、GM-CSF中和能は疾患の病態と深く関わる新たなマーカーとして、今後、さらに多数例での検討が期待される。また、GM-CSF中和能により治療に適正なGM-CSF吸入量が推定できる可能性もあり、今後の検討課題と考えられた。

#### E. 【結論】

GM-CSF吸入療法をIPAP症例2例に行い、1例は無効であったが、1例は治療開始12週間時点での中間判定で有効で、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。

#### F. 【学会発表】

(1) 新井徹, 井上義一, 馬渡秀徳, 源誠二郎, 山本暁, 審良正則, 林清二, 中田光, 木村謙太郎, 坂谷光則: 特発性肺胞蛋白症の重症度評価としての肺機能. 第44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) Arai T, Hamano E, Inoue Y, Tazawa R, Nukiwa T, Sakatani M, Nakata K. Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF. *Respiratory Medicine* 98: 1227-1230, 2004
- 5) Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, Watanabe M, Saito J, Takeshita M, Hirabayashi Y, Ishige I, Eishi Y, Hagiwara K, Ebina M, Inoue Y, Nakata K, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. In Press.
- 6) Seymour JF, Doyle IR, Nakata K, Presneill JJ, Schoch OD, Hamano E, Uchida K, Fisher R, Dunn AR. Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant apoprotein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis. *Thorax* 58: 252-257, 2003
- 7) 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蛋白質様物質定量の試みとその意義. *臨床放射線* 49: 101-107, 2004
- 8) 井上義一: 肺胞蛋白症. 呼吸器疾患最新の治療 2004-2006: 296-298, 2004
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 新井徹, 井上義一, 馬渡秀徳, 審良正則, 山本暁, 坂谷光則: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor 吸入療法を施行した特発性肺胞蛋白症の3例—シャトルウォーキングテストの有用性について—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 H15 年度報告書
- 12) Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y, Seymour JF. Alveolar proteinosis. *Clinics in Chest Med*. 25:593-613, 2004