

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14年度～平成16年度

総合研究報告書

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. 総合研究報告

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. 症例報告

GM-CSF吸入による重症肺胞蛋白症の治療研究症例報告	15
中田 光, 工藤 宏一郎, 貫和 敏博, 慶長 直人, 井上 義一	

III. 平成15年度第II相臨床試験プロトコール	39
---------------------------------	----

IV. 平成16年度改訂プロトコール	61
--------------------------	----

V. 分担研究報告

1. GM-CSF吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治療研究	81
貫和 敏博, 田澤 立之 他	
2. 特発性肺胞蛋白症の発症機序における抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子自己抗体の役割に関する研究	89
内田 寛治	
3. プロリン異性化酵素Pin1による転写因子PU.1の活性化	107
秋山 弘匡, 内田 隆史 他	
4. GM-CSF吸入による重症特発性肺胞蛋白症の治療研究	117
井上 義一, 中田 光 他	
5. 特発性肺胞蛋白症と先天性肺胞蛋白症SPB遺伝子に関する基礎的検討	123
慶長 直人	

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表	127
--------------------------	-----

VII. 研究成果の刊行物・別刷	153
------------------------	-----

I. 総合研究報告

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）
（総合）研究報告書

GM-CSF 重症特発性肺胞蛋白症の治療研究

課題番号：H14-トランス-014

主任研究者：所属施設 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

氏名：中田 光

研究要旨 平成12-17年3月までに24例（うち3例はパイロットスタディ）の重症特発性肺胞蛋白症を治療し、13例を寛解ないしは改善に導いた。治療によると思われる副作用は認められなかった。極めて重症で在宅酸素療法中の患者でも本治療に反応すること、また、再発例でも再治療により寛解ないしは改善に至らしめることができることを確認した。本研究は基礎研究成果が患者の治療まで応用され、成果を収めつつあるトランスレーショナル研究の典型であり、さらに改良を重ねて実用化へ持って行きたい。

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・臨床研究センター長、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 国立病院機構近畿胸部疾患センター

1. 研究目的

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10-303858)。一方、オーストラリアの 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、疾病が肺に局限していることから、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。本研究では、GM-CSF 吸入療法が重症特発性肺胞蛋白症の治療に有効であるか、また安全に施行しうるかどうかを多施設で行い、最適な治療レジメンを見出すことを目的としている。

2. 研究方法

症例及び方法：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、国立病院機構近畿胸部疾患センター、国立病院機構山陽病院内科、長崎大学熱帯病研究所内科を試験施設として選定した。7施設共同統一プロトコルを作成した。①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 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 μ g を 1 日 1 回投与 経路：吸入 (Pari LC Plus jet nebulizer)

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) 治療期間：プロトコールは 3 種類行った。

プロトコール 1：(250mg/day x7 days+休薬 7 日間) x 12 cycles、ジェットネブライザーで吸入。

プロトコール 2：(125mg/day 連日 12 週間、ジェットネブライザーで吸入

プロトコール 3：(250mg/day 連日 8 日間+休薬 6 日間) x6cycles+(125mg/day 連日 4 日間+休薬 10 日間)x6cycles、ジェットネブライザーで吸入

④多施設試験方法：中央登録方式による 6 施設共同オープン試験

⑤主たる評価項目

無治療観察期間：自然寛解の有無

治療期間：治療前に対する治療 6 週、12 週後の肺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。

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、気管支肺泡洗浄検査、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。

⑥倫理面への配慮

本試験の開始にあたり、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。

3. 結果

★パイロットスタディー (平成 12 - 13 年)

プロトコール 1 ; 実施症例数 : 3 例 結果 : 3 例 著効 (AaD02 が 20mmHg 以上改善) うち 1 例再発再治療 費用 : GM-CSF とジェットネブライザーを含めて 1 例あたり、約 160 万円

症例 1 : 二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 40mmHg 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 43mmHg 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 サイクルとして全 12 サイクル

倫理面への配慮：

本試験の開始にあたり、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(PaO₂)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(L))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

	症例1		症例2		症例3	
	Before	After	Before	After	Before	After
血液ガス						
PaO ₂ (mmHg)	34.5	56.9	66.4	94.4	43	72.9
PCO ₂ (mmHg)	40.3	36.2	40.1	33.1	37.2	36.5
A-aDO ₂ (mmHg)	65.1	47.9	33.5	14.2	62.2	33.1
呼吸機能						
VC(L)	1.95	2.26	2.96	3.3	2.20	2.82
FEV1.0(L)	1.84	1.97	2.53	2.62	1.93	1.92
%DLco	38	44.3	43.6	48.9	34.2	57.4
血清マーカー						
LDH(IU/L)	80.2	52.2	90.1	66.1	310	229
CEA(ng/ml)	11.9	3.1	13.4	3.7	31.3	2.8
KL-6(U/ml)	10950	2303	11010	1639	39800	1690
SP-D(ng/ml)	312	135	208	114	292	66.6
CRP(mg/ml)	0	0	0.6	0.6	0.12	0.08
GM-CSF 抗体 (μg/ml)	30.54	21.85	57.4	33.74	238	115.2
気管支肺胞洗浄液所見						
Cell count (X10 ⁴ /ml)	2.9	15.9	4	16.2	7.5	27.1
Macrophage(%)	62	76	66	94	46.6	24.4
Lymphocyte(%)	29	21	32	4	40.2	75.6
Neutrophil(%)	9	3	2	1	12.4	0
Eosinophil(%)	0	0	0	1	0.4	0
CD4/8 ratio	2.21	2.21	3.22	1.9	1.73	5.03
GM-CSF 抗体(μg/ml)	1.38	0.1	0.58	0.03	5.4	0.19
6分間歩行試験						
pre-SpO ₂ (%)	93	97	95	96	93	97
post-SpO ₂ (%)	77	95	87	90	77	95
Distance(meter)	220	322	440	545	220	322

★多施設臨床試験前期（平成14-15年）プロトコル2：(125mg/day 連日12週間、ジェットネブライザーで吸入

実施症例数：13例 結果：3例著効（AaD02が20mmHg以上改善）、4例有効（AaD02が10mmHg以上20mmHg未満改善）6例無効 費用：GM-CSFとジェットネブライザーを含めて1例あたり、約120万円

治療を行った13例の年齢、性比、発症後月数、肺洗浄後の予後を以下の表に示す。このうち、在宅酸素療法を受けていた患者は5名であった。

表2：13例の治療前のプロフィール

症例番号	年齢	性	喫煙歴	発症後 (月)	合併症	呼吸器症状	洗浄後 予後
J70	46M	CS		58なし		呼吸困難	増悪
J105	63F	NS		33なし		呼吸困難、咳	軽快
J130	63F	NS		58あり		呼吸困難	増悪
J135	24M	ES		なし		呼吸困難	増悪
J155	66F	NS		15なし		なし	不変
J158	66M	NS		110なし		呼吸困難、咳	増悪
J9	64F	NS		108		呼吸困難、咳	増悪
J103	56F	NS		119CHF		呼吸困難	増悪
J140	44M	CS(40x25)		13なし		労作時息切れ	増悪
J148	61F	NS		なし		労作時息切れ	不変
J69	35M	NS		35なし		労作時息切れ	不変
J160	58M	EX(30x16)		あり		労作時息切れ	増悪
J202	53M	CS		2なし		労作時息切れ	増悪

- ① 6週後の中間効果判定で、評価基準の肺胞-動脈血酸素分圧較差の減少が10mmHg未満で、一日吸入量125mg→250mgへと増量した患者は、J9, J105, J135, J140, J155, J148, J160であった。
- ② 無治療経過観察期間に自然寛解した症例はなかった。
- ③ 12週間の治療後、治療前後の肺胞-動脈血酸素分圧較差の減少が10mmHg以上あった

症例は7例で、これらを responder とし、無効例を nonresponder とした。

12例の治療前後の臨床データを下表に示した。

④ 動脈血ガス分析の推移

表3：responder の治療前後の動脈血ガス分析結果（単位は全てmmHg）

症例	P02	P02	PC02	PC02	AaD02	AaD02	Δ
	pre	post	pre	post	pre	post	AaD02
J070	68.6	92.0	40.2	38.9	33.2	11.3	21.9
J105	53.3	68.0	37.9	35.4	51.2	39.5	11.7
J130	58.0	72.0	40.4	42.0	43.5	27.6	1 5.9
J135	58.4	76.0	38.5	33.3	45.4	34.0	11.4
J155	52.2	69.1	37.8	39.5	52.4	33.5	18.9
J158	34.0	52.0	35.4	43.1	73.5	46.3	2 7.2
J202	45	103	44.9	42	51.12		

表4：nonresponder の治療前後の動脈血ガス分析結果（単位は全てmmHg）

症例	P02	P02	PC02	PC02	AaD02	AaD02	Δ
	pre	post	pre	post	pre	post	AaD02
J009	57.0	55.0	47.9	51.2	35.5	33.6	1.9
J103	51.0	46.0	45.7	46.0	44.2	48.8	-4.6
J140	67.8	66.3	37.6	35.4	37.1	41.2	-4.1
J148	57.3	60.4	39.0	40.1	45.9	41.5	4. 4
J69	64.2	67.0	45.2	38.5	31.6	36.8	-5.2
J160	54.2	52.7	44.9	42.2	41.9	46.7	-4.8

以上のように治療の有効・無効は、動脈血酸素分圧及び肺胞-動脈血酸素分圧較差を見る限り、はっきりと治療反応群と無効群に分かれた。

⑤ 呼吸機能の推移

表5：responder 治療前後の呼吸機能

症例	%VC	%VC	%FVC	%FVC
	pre	post	pre	post
J070	95.6	103.4	88.9	96.6
J105	82.5	79.4	70.1	86.0
J130	45.1	52.9	44.5	50.3
J135	60.8	69.4	61.1	72.4
J155	107.1	105.8	100.0	109.8
J158	45.0	51.5	47.4	51.5
J202	112.1	117.9	118	122.3

表6 : nonresponder の治療前後の呼吸機能

症例	%VC	%VC	%FVC	%FVC
	pre	post	pre	post
J009	36.7	31.1	31.4	26.5
J103	28.5	37.9	37.2	33.7
J140	89.1	83.8	88.4	86.1
J148	85.7	84.4	84.7	87.0
J 6 9	92.9	97.5	90.9	93.6
J160	46.0	49.6	44.6	49.4

以上の結果から、responder では、肺活量に有意な改善は見られなかったものの、努力肺活量に有意な増加 ($P<0.05$) が認められた。Responder ではいずれも有意ではなかった。

⑥ 末梢血白血球の推移

表7 : responder 末梢血白血球の解析

症例	WBCpre	WBC	Eosino%pre	Eosino%
		post		post
J070	5,850	6,140	2.2	1.1
J105	4,380	5,370	1.8	0.4
J130	6,100	3,500	6.0	6.0
J135	5,300	5,800	3.3	0.6
J155	3,400	3,700	2.0	1.0
J158	7,570	7,290	7.4	6.9
J202	8160	5810	2.5	1.5

表8 : nonresponder 末梢血白血球の解析.

症例	WBCpre	WBC	Eosino%pre	Eosino%
		post		post
J009	7,040	10,260	1.7	0.6
J103	4,560	7,940	4.6	1.0
J140	5,900	5,700	2.0	5.0
J148	4,100	3,700	0.6	0.5
J 6 9	6,600	6,500	1.0	1.0
J160	5,400	8,000	8.1	7.6

以上のように responder では治療前後で末梢血好酸球数%の減少が認められた ($P<0.05$)。これは、好酸球の実数についても同様であった。白血球数では responder, nonresponder ともに有意な変動は見られなかった。

⑦ 治療前後の血清マーカーの推移

表9 : responder の血清マーカー解析結果

症例番号	KL-6	SP-D	SP-D	
	KL6pre	post	pre	post
J 7 0	5440.0	3750.0	573.0	551.0
J 1 0	15400.0	14900.0	883.0	482.0
5				
J 1 3	22900.0	8690.0	715.0	511.0
0				
J 1 3	2480.0	1450.0	275.0	151.0
5				
J 1 5	721.0	252.0	189.0	141.0
5				
J 1 5	6530.0	3890.0	588.0	482.0
8				
症例番号	SP-A	SP-A	CEA	
号	pre	post	pre	post
J 7 0	172.0	129.0	5.2	3.9
J 1 0	222.0	152.0	7.4	5.7

5				
J 1 3	314.0	171.0	19.0	6.5
0				
J 1 3	46.5	31.5	1.5	0.6
5				
J 1 5	49.1	47.0	1.0	0.8
5				
J 1 5	193.0	163.0	8.8	6.1
8				

表 1 0 : nonresponder の血清マーカー解析結果

症例番号	KL-6		SP-D	
	KL6pre	post	pre	post
J9	2850.0	3960.0	578.0	594.0
J103	20200.0	6540.0	586.0	412.0
J 1 4	10500.0	13100.0	431.0	437.0
0				
J 1 4	4280.0	3780.0	299.0	317.0
8				
	未測	未測	未測	未測
J 6 9	定	定	定	定
J 1 6	7900.0	8820.0	270.0	231.0
0				
症例番号	SP-A		CEA	
	pre	post	CEA pre	post
J9	49.5	70.3	1.7	2.4
J103	278.0	160.0	19.0	6.5
J 1 4	161.0	195.0	6.0	6.8
0				
J 1 4	54.5	77.0	1.5	1.0
8				
	未測	未測	未測	未測
J 6 9	定	定	定	定
J 1 6	98.8	79.4	2.7	2.4
0				

以上のように KL-6, SP-A, D, CEA など肺胞蛋白症で上昇する血清マーカーは responder で有意に減少した (いずれも $p < 0.05$)。これに対して、nonresponder では差が認められなかった。

⑧ 気管支肺胞洗浄液(BALF)所見の推移

表 1 1 : responder の BALF 細胞密度解析結果

症例	BALF 細胞密度 (個/ml)	
	治療直前 ($\times 10^4$)	治療 12W ($\times 10^4$)
J070	12.6	31
J105	23.8	36.5
J130	1.76	12.5
J135	9.6	15.2
J155	13.6	28
J158	3.89	73.7

表 1 2 : responder BALF 細胞分画 (%)

症例	Neutro	Neutron	Lymph	Lymph
	pre	post	pre	post
J070	2.80	14	18.90	21.8
J105	0.00	0.7	13.40	23.9
J130	0.00	0.4	27.70	3.8
J135	0.60	0.5	26.00	10.9
J155	1.30	0	52.30	13.7
J158	12.60	7.4	4.90	27.3
症例	macro	macro	eosi	eosi
	pre	post	pre	post
J070	78.30	64.2	0	0
J105	86.60	75.4	0	0
J130	70.30	95.8	1.5	0
J135	73.40	88.6	0	0
J155	44.80	85.9	0.3	0.4

J158	78.00	64.2	4.5	0.6
------	-------	------	-----	-----

表 1 3 : nonresponder の BALF 細胞密度
解析結果

細胞密度 (x10 ⁴ 個/ml)	
J009	5.58 65
J103	3.55 10.6
J140	17.6 37.8
J148	5.28 63
J69	5.76 11.48
J160	0.27

表 1 4 : nonresponder BALF 細胞分画 (%)

好中球%		リンパ球%	
J009	2.00	4.6	J009 15.40 4.1
J103	0.00	2.9	J103 21.20 4.1
J140	0.50	0	J140 2.50 20.8
J148	2.00	1	J148 35.20 6.7
J69	0.90	0.5	J69 2.60 12
J160	0.00		J160 2.50

マクロファージ%		好酸球%	
J009	81.90	91.3	J009 0 0
J103	76.90	93	J103 1.9 0
J140	97.00	79.2	J140 0 0
J148	62.80	92.3	J148 0 0
J69	96.50	80.7	J69 0 0.7
J160	96.20		J160 1

以上のことから、responder, nonresponder ともに治療前に比べて治療後の BALF 中細胞数の増加が見られた (p<0.05)。これは、主としてマクロファージの増加による。

⑨ 血清および気管支肺胞洗浄液中の抗 GM-

C S F 自己抗体価の変動

表 1 5 : responder の BALF, 血清自己抗体価の推移

症例	antiGM		antiGM	
	autoAbs in BAL pre	autoAbs in BAL post	serum pre	serum post
J070	1.22	0.67	205.9	228.1
J105	1.25	0.39	78.5	76.8
J130	2.2	0.18	34.3	47.3
J135	2.21	1.56	280.0	284.4
J155	0.29	0.39	94.6	88.9
J158	2.9	2.03	369.8	293.3

表 1 6 : nonresponder の BALF, 血清自己抗体価の推移

症例	autoAbs		antiGM	
	in BAL pre	in BAL post	serum pre	serum post
J009	0.16	0.17	45.7	87.4
J103	0.33	0.15	83.6	55.7
J140	1.33	1.17	145.8	134.9
J148	2.06	2.88	145.0	247.2
J 6				
9	1.53	0.73		
J160	0.11		122.2	148.6

以上のことから、BALF 中の抗 GM-C S F 自己抗体価は responder でのみ、有意に減少した。血清中の自己抗体価はこれに対して両群ともに変動がなかった。

副作用及び治療中の合併症について

GM-C S F 吸入によると思われる重篤な副作用は認められなかったが、経過中以下の点に留意した。

① 近畿中央病院で治療登録した患者 J 1 3 3

の肺アスペルギルス症が治療前に悪化。治療を中止せざるを得なかった。その後、右心不全が進行し、死亡した。今回の統計にはこの患者は含まれていない。

- ② 医療センターの症例 J 9 が治療中末梢血の白血球増加が見られたが、中止基準の 15000/mm³ に満たなかったため、そのまま治療を継続終了した。

医療センターの症例 J 1 0 3 については、治療後に軽度の心不全が現れたが、治療前から心肥大が見られていたため、低酸素血症にもかかわらず過剰労働（学校給食の調理士）があったと判断し、休職・在宅酸素療法により経過観察していたが、平成 1 6 年 1 2 月、肺胞蛋白症の進行と右心不全の悪化により死亡した。

同様に、医療センター症例 J 1 5 8 は治療に反応したが、3 ヶ月後に再発急速に進行し、平成 1 6 年 1 1 月に死亡した。

★ 多施設臨床試験後期（平成 1 6 - 1 7 年）プロトコール 3 ; 実施症例数 : 8 例 結果 : 2 例著効 (AaDO₂ が 20mmHg 以上改善)、1 例有効 (AaDO₂ が 10mmHg 以上 20mmHg 未満改善) 2 例無効、3 例治療中 費用 : GM-C S F とジェットネブライザーを含めて 1 例あたり、約 1 2 0 万円以下に 8 例のプロフィールを表 1 7 に示す。

表 1 7 : 患者プロフィール

症例番号	性別	年齢	病歴	診断から治療までの期間 (ヶ月)	無治療期間	治療期間 1	ΔAaDO ₂ (mmHg)
J144	M	34	CS	48	04.2/10 - 5/6	04.5/10 - 10/21	10
J223	M	46	EX	2	04. 不明 - 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	

8 例の患者のうち、3 例は平成 1 7 年 4 月 1 日現在、治療中なので、プロトコール 2 と 3 の優劣はつけがたいが、現状では 5 例終了し、3 例が responder である。以下の各症例の治療前後のパラメーターの変化を示した。

WBC(/μL)		
症例	治療直前	2 4 W
J144	3860	4190
J172	6200	4400
J179	5050	5360
J220	9200	治療中
J223	5880	7980
J225	9000	9100
J244	4100	治療中
J242	5200	治療中

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

LDH		
症例	治療直前	2 4 W
J144	279	246
J172	407	467
J179	247	261
J220	227	治療中
J223	493	414
J225	236	200
J244	244	治療中
J242	204	治療中

AaDO ₂ (mmHg)		
症例	治療直前	2 4 W
J144	47.68	37.68
J172	58.2	57.3
J172		53.3
J179	53.16	45
J220	38.48	治療中
J223	61.92	35.96
J225	45.1	24.1
J244		治療中
J242	41.4	治療中

PaO ₂ (mmHg)		
症例	治療直前	2 4 W
J144	62	69
J172	50	49.4
J172	58.7	51.2
J179	54	60
J220	67.6	治療中
J223	45	64
J225	59	76
J244	63	治療中
J242	58.1	治療中

PaCO ₂ (mmHg)		
症例	治療直前	2 4 W
J144	33.6	36.1
J172	35.5	39
J179	35.7	37.5
J220	36.6	治療中
J223	35.9	41.7
J225	38.1	41.1
J244	35	治療中
J242	43.2	治療中

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	治療中
J223	84.2	100.8
J225	80.8	87.8
J244	10.4	治療中
J242	89.5	治療中

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	治療中
J223	49.2	73
J225	40.7	48.6
J244	64.9	治療中
J242	56.8	治療中

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	治療中
J223	13.6	24.9
J225	174.4	63.6
J244	40.5	治療中
J242	1.67	治療中

細胞密度 (個/ml)		
症例	治療直前 ($\times 10^4$)	治療12W ($\times 10^4$)
J144	11	13.1
J172	17.1	
J179	98.8	27.6
J220	42.9	治療中
J223	13.6	31.5
J225	286	71.5
J244	54	治療中
J242		治療中

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。16年度にはこの点を改良し、治療期間を24週とし、薬用量は抑えた。その結果現在までに治療終了5例中3例で有効ないしは著効という成績を得ている。以上のことから、治療期間の長さが重要な要素であることが示唆された。

3年間の臨床試験により有効性が確定したので、GM-CSFの吸入効率を上げるなどのコスト削減の方策を練りたい。また、どのような症例に適応があるかという eligibility も今後の課題である。GM-CSFの薬効機序であるが、患者検体を用いた解析が進みつつあり、近い将来明らかにされるであろう。

3年間の研究業績

英文業績

1. 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]

2. 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.

3. Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y, Seymour JF. Pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chest Med*. 2004 Sep;25(3):593-613.
 4. 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.
 5. Trapnell, B. C., J. A. Whitsett, and K. Nakata. 2003. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 349:2527.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
- 邦文業績
1. 田澤立之：GM-CSF 製剤による肺胞蛋白症の治療。細胞。第34巻238-241頁，2002年。
 2. 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巻232-240頁，2003年。
 3. 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巻174-175頁，2003年。
 4. 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。第7巻63-68頁，2003年。
 5. 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巻91-92頁，2005年。
 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.
 7. 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.
 8. 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

9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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

学会発表

国内学会

1. 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.
2. 田澤立之, 石本修, 三木誠, 徳江豊, 海老名雅仁, 萩原弘一, 齋藤純一, 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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

国際学会

1. 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 98th International Conference, Atlanta, May 2002.
2. 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 99th International Conference, Seattle, May 2003.
3. 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.
4. 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 100th International Conference, Orlando, May 2004.
5. 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.

6. 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.

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

8. 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.

*学会賞

田澤立之 第17回内科学会奨励賞(日本内科学会) 2004年4月8日「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」

中田光 平成12年10月 肺リモデリング研究会 賞受賞

中田光 平成13年7月 RMCB研究会賞受賞

知的所有権の出願・取得状況予定を含む

出願日 平成11年8月31日

優先権主張番号 特願平10-303858 名称: 抗GM-CSF自己抗体およびその測定試薬

II. 症 例 報 告

厚生労働省科学研究費補助金 (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
症例報告集

主任研究者：所属施設 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

氏名：中田 光

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・臨床研究センター長、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 国立病院機構近畿胸部疾患センター

研究要旨： 特発性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入治療の安全性と治療効果を検討するため、本研究班策定の統一プロトコールに沿い、平成14年より16年3月まで全国7施設で多施設共同臨床試験を行った。その症例報告を以下に14例まとめた。

後、GM-CSF 吸入療法のため入院となる。

★ 東北大学加齢医学研究所症例

●平成12～13年度

症例1：J40

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 μ 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(P_{O2}2000年2月45.5mmHg→4月37.8mmHg)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：J102

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(P_{O2}37.8mmHg)。BALFの白濁、抗GM-CSF抗体高値53.0 μ 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

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; PaO₂ 34.5 → 56.9 mmHg, 症例2; PaO₂ 66.4 _ 94.4 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 _ 95% (nasal O₂ 4 liters/min), 症例2; 87 → 90%)と、歩行距離で(症例1; 220 → 322 m, 症例2; 440 → 545 m)改善がみられた。また血清LDH(症例1; LDH, 802 _ 522 IU/L, 症例2; 901 → 661 IU/L), CEA(症例1; 11.9 _ 3.1 ng/ml, 症例2; 13.4 → 3.7 ng/ml),

KL-6 (症例 1; 10,950 → 2303 U/ml, 症例 2; 11010 → 1639 U/ml), SP-D (症例 1; 312 _ 152 ng/ml, 症例 2; 208 → 114 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 _ 0.10 µg/ml, 症例 2; 0.58 → 0.03 µg/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 µg/ml, 症例 1; 30.5 _ 21.9 µg/ml, 症例 2; 57.4 → 33.7 µg/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、肺泡マクロファージ数は増加した (症例 1; 1.8 _ 11.2 X10⁴/ml, 症例 2; 2.6 → 15.4 X10⁴/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。

●平成 15 年度

症例 3. J 1 4 0 45 歳男性

[主訴] 労作時息切れ

[家族歴] 父: 心不全 母: 高血圧

[既往歴] 25-30 歳時気管支喘息 (発作時のみ吸入, 入院歴なし), 30 歳時より高血圧で内服治療中

[現病歴] 2002 年 8 月健診で胸部 X 線上両側中下肺野に網状影を指摘され, 9 月 I 赤十字病院を受診 (PaO₂ 79, KL-6 4360)。9 月同院で VATS を施行し, 肺胞蛋白症の診断。2003 年 1 月労作時息切れの増悪あり (PaO₂ 76, KL-6 7740), 3 月当科外来紹介受診。6 月 PaO₂ 65.5 に低下し本臨床試験に登録。

[身体所見] 身長 175 cm, 体重 79 kg, 体温 36.9 °C, 血圧 122 / 89 mmHg, 脈拍 100 / 分 整 意識清明, 頭頸部: 結膜黄疸・貧血なし 表在リンパ節触知せず, 胸部: 心音正常 心雑音なし, 両側下肺野に coarse crackles 軽度, 腹部: 平坦・柔 圧痛なし 肝・腎・脾触知せず, 四肢: 浮腫なし パチ状指なし, 神経学的に異常所見なし。

[検査所見] 表 1 参照

[臨床試験中経過] 無治療観察期間中, 労作時息切れ・低酸素血症は緩徐に進行した。治療期間中, 自覚・他覚的に副作用はみられず, 治療前 AaDO₂ 37.1 torr は治療 6 週後 37.0 torr で無効の判断で, 250 µg/日に増量するも, 治療 12 週後の AaDO₂ は 41.2 torr で, 無効と判断された。

表 1

	症例 3 : J 1 4 0			症例 4 : J 1 5 5		
	観察前	治療前	治療後	観察前	治療前	治療後
WBC (/µl)	5900	5900	5700	3500	3400	3700
Eosinophil (%)	4.0	2.0	5.0	1.0	2.0	1.0
LDH (IU/l)	692	795	783	404	413	384
CEA (ng/ml)		6.0	6.8		1.0	0.8
KL-6 (U/ml)		10500	13100		721	252
SP-D (ng/ml)		431	437		189	141
SP-A (ng/ml)		161	195		49.1	47

血清自己抗体 ($\mu\text{g/ml}$)	145.8	134.9	94.6	88.9		
BALF 自己抗体 ($\mu\text{g/ml}$)	1.33	1.18	0.39	0.30		
PaO ₂ (torr)	65.0	67.8	66.3	62.6	57.2	69.1
PaCO ₂ (torr)	39.9	37.6	35.4	35.3	37.8	39.5
AaDO ₂ (torr)	37.1	37.1	41.2	45.0	47.4	33.5
FVC (%)	96.2	88.4	86.1	99.1	100	109.8
%DLco	89.3	81.3	65.8	91.4	87.4	107.7
BALF 細胞数 ($\times 10^5/\text{ml}$)	1.8	3.8	1.4	2.8		
BALF マクロファージ (%)	97.0	79.2	44.8	85.9		
BALF リンパ球 (%)	2.50	20.8	52.3	13.7		

症例 4 : J 1 5 5 . 67 歳女性

〔主訴〕 労作時息切れ

〔家族歴〕 父 : 70 歳で急性心筋梗塞で死亡

〔既往歴〕 26 歳時虫垂炎手術, 27 歳時帝王切開, 39 歳・60 歳時急性腎盂腎炎

〔現病歴〕 2002 年 5 月健診で胸部 X 線上両側上肺野中心に網状影を指摘され, 7 月県立 S 病院を受診. 8 月精査のため同院入院し 9 月の TBLB にて肺胞内に PAS 陽性の無構造, 微細顆粒状の沈着物 (SP-A 陽性) がみられ肺胞蛋白症と診断され, 2003 年 4 月当科外来紹介受診. 血清の抗 GM-CSF 抗体は $98.85 \mu\text{g/ml}$ で特発性 PAP の診断. 室内気吸入下での PaO₂ 79 で外来経過観察中 6 月より PaO₂ 62 と低下し労作時息切れ出現し, 7 月本臨床試験に登録.

〔身体所見〕 身長 150 cm, 体重 51 kg, 体温 $36.0 \text{ }^\circ\text{C}$, 血圧 112 / 65 mmHg, 脈拍 72 / 分 整

意識清明, 頭頸部 : 結膜黄疸・貧血なし 表在リンパ節触知せず, 胸部 : 心音正常 心雑音なし呼吸音正常 ラ音なし, 腹部 : 平坦・柔 圧痛なし 肝・腎・脾触知せず, 四肢 : 浮腫なし バチ状指なし, 神経学的

に異常所見なし.

〔検査所見〕 表 1 参照

〔臨床試験中経過〕 無治療観察期間中, 労作時息切れ・低酸素血症は緩徐に進行した. 治療期間中, 自覚・他覚的に副作用はみられず, 治療前 AaDO₂ 47.4 torr は治療 6 週後 43.0 torr で無効の判断で, $250 \mu\text{g/}$ 日に増量したところ, 治療 12 週後には AaDO₂ 33.5 torr まで改善し, 有効と判断された.

★ 国立病院機構近畿胸部疾患センター症例

●平成 13 年度

症例 5 : J 1 1 2 57 歳, 女性

主訴 : 労作時呼吸困難 (H-J III)

既往歴 : バセドウ病 (30 歳), アイソトープ治療後の甲状腺機能低下症に対して甲状腺ホルモン製剤内服治療中

生活歴 : Current Smoker (20 本 x37 年), 主婦, 木造築 35 年の家屋に居住, 5 年前まで犬飼育

現病歴 : 息切れを自覚することはなかったが, 2001 年 10 月半ば発熱, 咳嗽, 喀痰出