

現し，発熱軽快後も咳嗽と白色痰のみ継続して認められた。2002年2月初めより労作時呼吸困難が出現，増悪傾向を示したため，岸和田徳洲会病院受診。胸部CT所見にて肺胞蛋白症を疑われ，2002年3月13日当院に紹介入院となった。

(2) 検査データ

血液検査 (Table 1) : 一般血液検査ではLDH高値以外，著明な異常を認めず。甲状腺関連検査は既往歴を反映して異常値を示した。

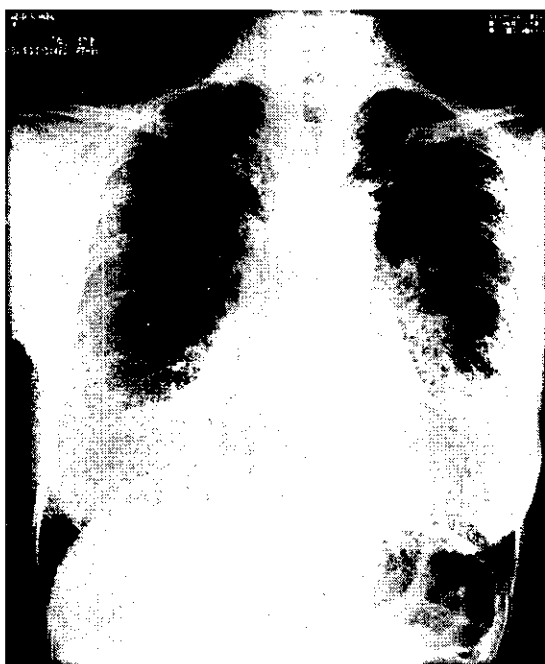


Fig.1 Chest radiograph on admission

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology	Serology&Immunology
RBC 507x10 ⁴ /μl	CRP 0.12 mg/dl
Hb 15.6g/dl	IgG 1171 mg/dl
WBC 5400/μl	IgA 303mg/dl
(Neu 60.2, Lym 37.8, Mo 4.3, Eo 1.9, Ba 0.8)	IgM 52mg/dl
PLT 10.9x10 ⁴ /μl	IgE 37 IU/l
	ANA x40 (Speckled&homogeneous)
Biochemistry	
TP 6.8g/dl	RF 2 IU/ml
Alb 3.9 g/dl	MPO-ANCA <10EU
T-bil 0.81 mg/dl	PR3-ANCA <10EU
ALP 286 IU/l	Thyroid function
ChE 630 IU/l	ft3 2.3pg/ml
GOT 30 IU/l	ft4 1.1ng/dl
GPT 14 IU/l	TSH 23.67 μU/ml
LDH 310 IU/l	Microsome test x6400
CPK 92 IU/l	Thyroid test x6400
BUN 14 mg/dl	ESR 12/31(1h/2h)
Cre 0.7 mg/dl	CEA 36.0ng/ml
Na 141 mEq/l,	CYFRA 17.0ng/ml
K 4.4 mEq/l,	KL-6 39800U/ml
Cl 105 mEq/l	SP-D 261ng/ml

画像所見：胸部 Xp (Fig. 1) ; 両下肺野優位にスリガラス状陰影，網状陰影を認めた。

胸部 HRCT (Fig. 2) ; 上肺野では気腫性変化を背景に ground glass opacity (GGO) と小葉間隔壁肥厚を認める。下肺野では気腫性変化弱く，典型的な crazy-paving pattern を呈する。

肺機能検査：動脈血ガスでは著明な低酸素血症を示し，%DLco は 34.2%と著明な低下を認めた。

気管支鏡：気管支肺胞洗浄 (rt. B⁵) では 150ml 注入で 60ml の白色混濁液が回収された。総細胞数 0.75x10⁵/ml，分画は Mφ 46.6%，Lym 40.2%，Neu 12.4%，Eo 0.4%，CD4/8 1.73 であった。経気管支的肺生検 (Fig. 3) では肺胞腔内に好酸性，無構造の物質が貯留し，この物質は PAS 陽性が確認された。

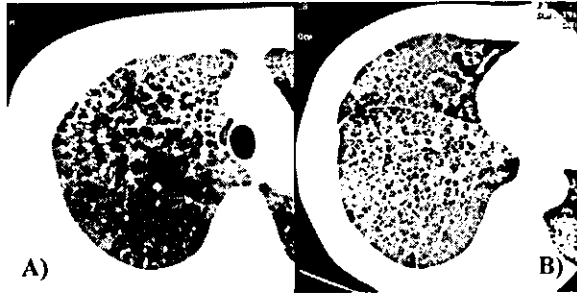


Fig.2 HRCT on admission

(3) 診断

気管支肺胞洗浄，経気管支肺生検所見より肺胞蛋白症と診断した。また，抗 GM-CSF 抗体は血清中で $238.3 \mu\text{g/ml}$ ，BALF 中で $5.4 \mu\text{g/ml}$ と陽性で特発性 PAP と考えられた。

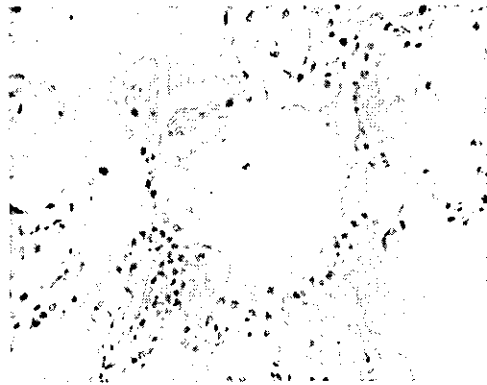


Fig. 3 TBLB



Fig.4 Chest radiograph (post-therapy)

(4) 治療経過

2002 年 6 月 5 日より GM-CSF 吸入療法を行った。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. 4)，HRCT (Fig. 5) で陰影はほぼ消失した。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。

Table 2 Effects of GM-CSF

Pre-therapy		Post-therapy
39,800	KL-6 (U/ml)	1,690
292	SP-D (ng/ml)	60.6
31.3	CEA (ng/ml)	2.8
17.6	CYFRA (ng/ml)	1.3
43	PaO ₂ (Torr)	72.9
34.2	%DLco (%)	57.4
510 (4L O ₂)	6-minute walk distance (m)	530 (room air)



Fig.5 HRCT (post-therapy)

A. 【考察】

肺胞蛋白症に対する GM-CSF 皮下注療法に関しては文献的には 2 つの報告がある。Kuvuru ら 7) は、最初の 4 週間 $250 \mu\text{g}/\text{body}/\text{day}$ を皮下注射で投与し、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 週間で終了するプロトコルで、患者 4 人中 3 人に改善をみている。また、Seymour ら 8) は $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の皮下注で開始し、6 週間後の効果判定で無効なら dose escalation を行い 12 週間で終了するプロトコルで、14 例中 5 例は初期投与量で有効、増量にて 1 例で有効で、最終的に 43%の有効率であった。

これに対して $250 \mu\text{g}/\text{body}/\text{day}$ を 1 週間連日、隔週で吸入させるプロトコルで、日米 9)10) で有効例が報告されている。皮下注療法で連日投与を行われているのに対して、過去の吸入療法の報告、本例においては隔週投与を行った。この投与方法を選択したのは、癌に対する GM-CSF 吸入療法の効果を検討した報告 11) で安全性が確認されていたためと考えられる。また、GM-CSF 吸入に、より微細な吸入粒子を発生する超音波ネブライザーではなくジェットネブライザーが使用されているのは同様に過去の報告に倣ったものであろう。今後、GM-CSF の吸入量、吸入方法については検討の余地があると思われる。

吸入療法の効果については今後症例を蓄積する必要があるが、本例の結果も踏まえて、継続して効果を検討すべき有望な治療法と考えられる。

E. 【結論】

GM-CSF 吸入療法により特発性 PAP 症例の自覚症状、肺機能、血清マーカー、画像所見はいずれも著明に改善した。

●平成 15 年度

症例 6 : J 1 4 8

61 歳、女性、大阪府出身

主訴：労作時呼吸困難(H-J II)

既往歴：特記すべきことなし

生活歴：喫煙歴なし、マンション管理人、近隣にガム工場あり、5 年前からペット飼育歴あり

現病歴：2002 年 7 月から労作時呼吸困難と咳が出現した。同年 10 月上旬に淀川キリスト教病院を受診した。BAL、TBLB にて肺胞蛋白症と診断され、排痰理学療法としてアカペラを使用するも改善しないため、GM-CSF 吸入療法目的に当院に紹介となった。

症例 7 : J 1 3 5

25 歳、男性、愛知県出身

主訴：労作時呼吸困難(H-J III)

既往歴：特記すべきことなし

生活歴：喫煙歴 30 本 x 4 年 (2002 年から禁煙)、建築・化学系の工場に勤務しマスク着用せず化学薬品を吸入する機会あり

現病歴：2000 年 10 月頃から労作時呼吸困難出現(HJ-III)。2001 年 6 月中旬、間質性肺炎との診断のもと近医入院。2001 年 6 月、藤田保健衛生大学紹介となり、気管支鏡にて肺胞蛋白症と診断された。2001 年 9 月までに 5 回全身麻酔下肺胞洗浄を行い、外来にて経過観察となっていたが、徐々に労作時呼吸困難、多血症が増悪。2002 年 11 月

に再入院し、3回の全身麻酔下肺胞洗浄を施行。低酸素血症の改善が得られなかったため、HOT導入の上、退院となった。その後も病状の増悪を認めたため、GM-CSF吸入目的に当院紹介となった。

症例8：J160

歳，男性，兵庫県

主訴：労作時呼吸困難(H-J III)

既往歴：肺結核 (IPAP 発症後)

生活歴：喫煙歴30本x10年，溶接工16年

現病歴：1991年，健診で胸部異常陰影を指摘され，1992年7月，国立姫路病院受診し肺胞蛋白症と診断された。1992年，気管支鏡下肺洗浄14回，1994年，全肺洗浄，1995年気管支鏡下肺洗浄10回，96年7月全肺洗浄を行った。1996年7月の全肺洗浄後に発熱と両肺びまん性陰影が出現した。胸腔鏡下肺生検にて過敏性肺臓炎様の病理所見を認めたため，肺洗浄に関連した「アレルギー性肺疾患」との診断に基づき，ステロイド投与を行い著明に改善した。しかし，ステロイド治療中に空洞病変が多発，喀痰より結核菌ガフキー陽性で肺結核と診断。ステロイド漸減，結核治療を行った。2000年5月びまん性陰影増悪によりプレドニン20mg/日を再開し，同年7月までに5mg/日に漸減した。2003年2月よりGGOの増強を認め，肺胞蛋白症の増悪と考えられたが，結核の既往のため全肺洗浄よりGM-CSF吸入療法が望ましいと考えられたため当院紹介となった。

2. GM-CSF吸入療法の効果 (Table 1)

GM-CSF吸入 (125 μg/body/day) 6週間後には，いずれの症例ともA-aDO₂が10Torr以上改善との有効基準を満たさなかったため，吸入量を250 μg/body/dayに増量した。

吸入療法12週間後には症例2のみA-aDO₂の改善から有効と判定された。画像的にも症例2ではCT上，明らかなground glass opacity (GGO)の減少が確認された (Fig. 1)。しかし，残りの2例では明らかな画像，血清マーカーの改善は得られなかった。

Table 1 Disease severity and serum markers before and after GM-CSF inhalation

	Case 1		Case 2		Case 3	
	before	after	before	after	before	after
Disease severity						
Severity grade*	4	3	4	2	4	4
DOE (H-J)	II	II	III	I	III	IV
PaO ₂ (Torr)	57.3	60.4	58.4	76.0	54.2	52.7
A-aDO ₂ (Torr)	45.9	41.5	45.4	34.0	41.9	46.7
%DLco (%)	61	53.4	32.9	49.7	13.9	27.2
Serum marker						
LDH (U/L)	245	248	249	200	226	211
KL-6 (U/ml)	4200	3620	2430	1250	7900	8820
SP-D (ng/ml)	294	288	263	174	270	231
CEA (ng/ml)	3.1	3.3	2.8	1.2	6.2	5.8
CYFRA (ng/ml)	6.6	6.4	3.6	1.9	6.0	9.9

*: defined by Y. Inoue (ref. 7)

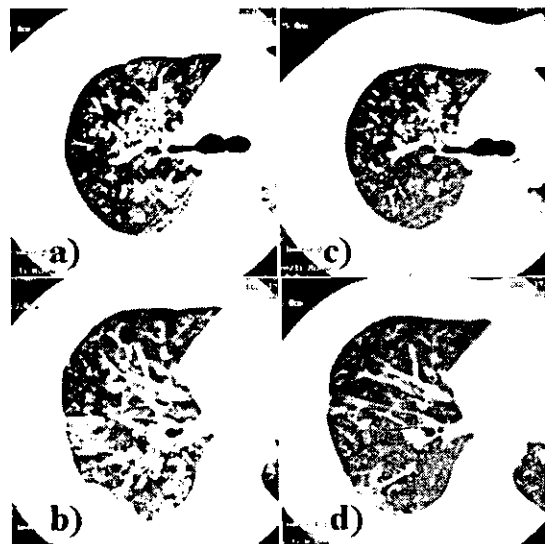


Fig. 1 (Case 2)

- a) b) : 治療前の HRCT
- c) d) : 治療後の HRCT

治療後のHRCTにて明らかなGGOの減少が確認された。

3. AaDO₂ と運動負荷試験による効果判定の解離

運動負荷試験として6分間歩行試験，シヤトルウォーキングテストを行った。症例

2のみが有効例で、6分間歩行試験、シャトルウォーキングテストのいずれにおいても明らかな改善が確認された。一方、症例3はいずれの方法でも明らかな運動耐容能の低下が確認された。症例1はA-aDO₂に関しては十分な改善効果が認められなかったが、自覚的には明らかな労作時呼吸困難の改善が認められた。6分間歩行試験では歩行距離が100m以上減少したが、シャトルウォーキングテストでは100m以上歩行距離の改善が得られた。

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。

症例9: J172

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 /μl	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 ⁴ /μl	Cr 0.6 mg/dl
Hb 13.6 g/dl	UA 5.1 mg/dl
Ht 41.5 %	Gluc 73 mg/dl
Plt 36.1x10 ⁴ /μl	Na 141 mEq/l
	K 4.3 mEq/l
	Cl 105 mEq/l
	CRP 0.2 mg/dl
	ESR 9 mm/hr

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 _{1.0} 1.21 L
αGM-CSFAb 396.54 μg/ml	FEV _{1.0} % 80.7 %
	DLco 6.27 mL/M/mminHg
	%DLco 37.9 %
< ABG (room air) >	
pH 7.450	
PaCO ₂ 35.8 Torr	
PaO ₂ 58.7 Torr	
AaDO ₂ 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°C, 脈拍 84/分, 整, 呼吸音; fine crackle(+), バチ状指なし, 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 ¹
回収	100/150 ml	107/150 ml	81/150 ml
TCC	1.10 x 10 ⁵ cells/ml	2.36 x 10 ⁵ cells/ml	1.67 x 10 ⁵ cells/ml
Mφ	67.0 %	62.4 %	58.8 %
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	4.86	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)

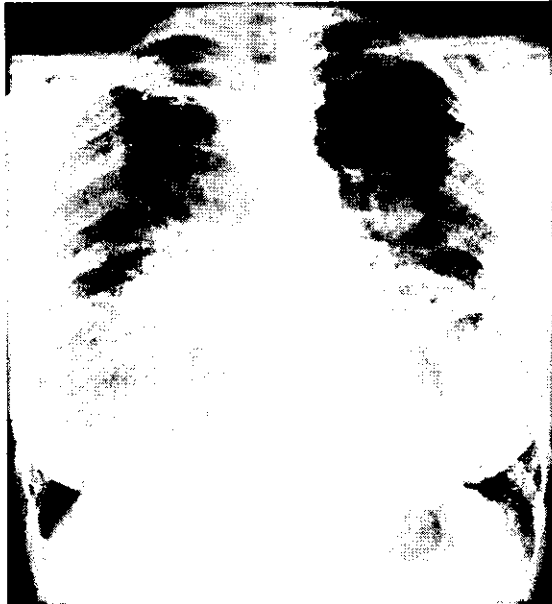


Fig. 1 治療前の胸部レントゲン (症例 1)



Fig. 2 治療前の胸部 CT (症例 1)

症例 1 0 : J 2 4 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 /μl	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 ⁴ /μl	Cr 0.9 mg/dl
Hb 16.2 g/dl	UA 7.3 mg/dl
Ht 46.5 %	Na 142mEq/l
Plt 16.3x10 ⁴ /μl	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 _{1.0} 2.86 L
αGM-	FEV _{1.0} % 87.5 %
CSFAB 204.31 μg/ml	DLco 12.62 mL/M/mmlHg
	%DLco 56.8 %
< ABG (room air) >	
pH 7.414	
PaCO ₂ 43.2 Torr	
PaO ₂ 58.1 Torr	
AaDO ₂ 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°C, 脈拍 88/分, 整, 呼吸音 ; coarse

crackle(+), バチ状指なし,
 検査所見 (Table 4, 5), 画像所見 (Fig 3,
 4)
 気管支肺胞洗浄 (Table 3)

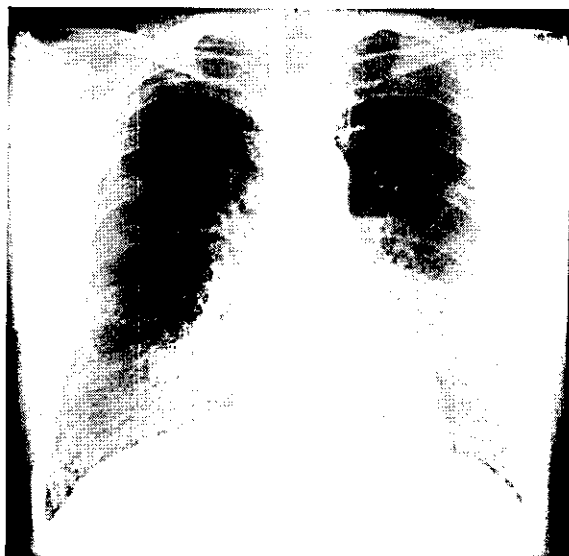


Fig. 3 治療前の胸部レントゲン (症例 2)



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	467
CEA (ng/ml)	22.1	19.9	18.9
CYFRA (ng/ml)	14.2	14.2	13.1
PaO ₂ (Torr)	50.0	51.5	49.4
AaDO ₂ (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-aDO₂ 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.

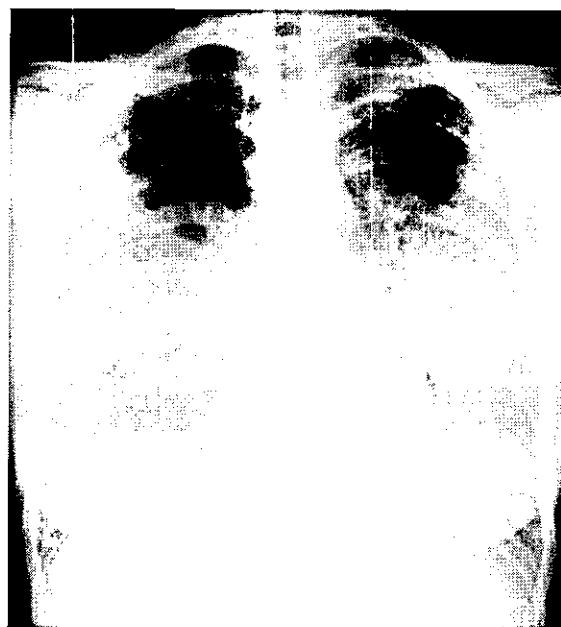


Fig. 5 治療後の胸部レントゲン (症例 1)

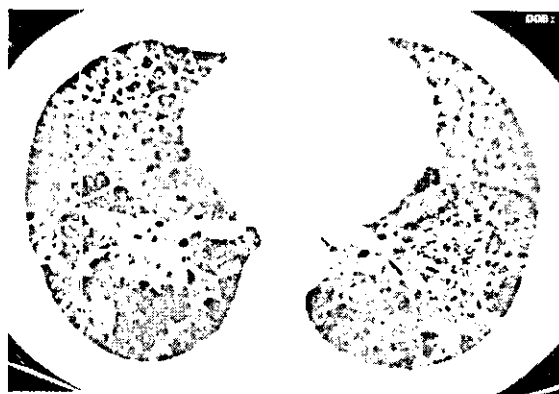


Fig. 6 治療後の胸部 CT (症例 1)

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-aDO₂ 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 ₂ (Torr)	58.1	69.2	68.2
AaDO ₂ (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.

★ 長崎大学熱帯病研究所症例

●平成 15 年度

症例 11 : J 1 3 0

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：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 43.6torr 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 と陽性で特発性 PAP に合致した。

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) ;



Fig.1 Chest X-ray on
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

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 Mφ 70.3%,
Lym 27.7%, Neu 0%, Eo 1.5%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
 μ g/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。

Table 2 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	2.19	0.163
	(μ g/ml)	



Fig.4 HRCT post therapy

症例12: J69

(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°C、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. B¹) では 150ml 注入で 113ml の白色混濁液が回収された。細胞数 5.03x10⁵/ml, 総細胞数 5.6x10⁷, 分画は M ϕ 80.7%, Lym 15.3%, Neu 3.3%, Eo 0.7% であった。

Table 3 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	6600/ μ l	CRP	0.02mg/ml
Neu	50%	CEA	2.7ng/ml
Lym	42%	KL-6	3130U/ml
Mo	6%	IgG	1260mg/dl
Eo	2%	IgA	240mg/dl
Ba	1%	IgM	86mg/dl
RBC	567x10 ⁴ / μ l	抗 GM-CSF 抗体	154.19 μ g/ml
Hb	18.7g/dl		
Plt	21.3x10 ⁴ / μ l	Blood gas analysis	
ESR	12mm/h	pH	7.388
		PaCO ₂	41.2 torr
		PaO ₂	60.6 torr
		HCO ₃ ⁻	24.3mmol/l
		A-aDO ₂	39.96 torr
Biochemistry		BALF	
AST	31 IU/l	細胞数	5.03x10 ⁵ /ml
ALT	36 IU/l	M ϕ	80.7%
LDH	222 IU/l	Neu	3.3%
ALP	278 IU/l	Lym	15.3%
T-bil	1.5mg/dl	Eo	0.7%
ChE	630 IU/l	抗 GM-CSF 抗体	1.53 μ g/ml
CPK	99 IU/l		
BUN	17mg/dl		
Cr	0.79mg/dl		
TP	7.8g/dl		
Alb	4.9g/dl		
Na	145mEq/l		
K	5.1mEq/l		
Cl	105mEq/l		

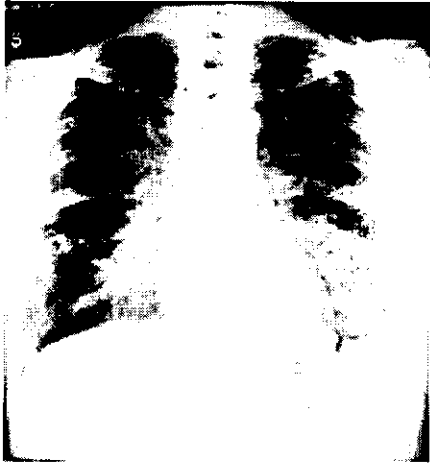


Fig. 5 Chest X-ray on admission

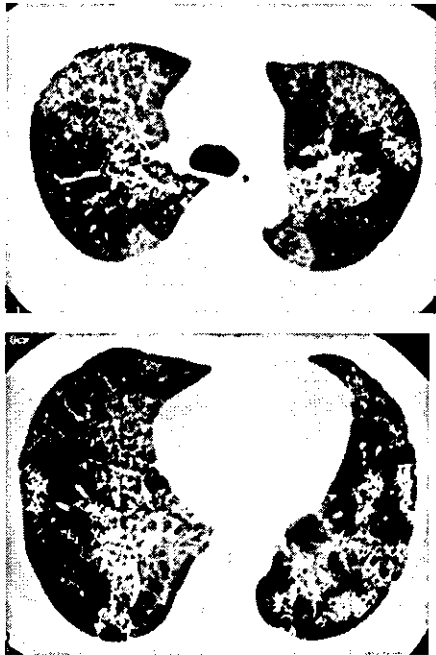


Fig. 6 HRCT on admission

(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。

Table 4 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
6MD (m)	519	460



Fig. 7 Chest X-ray post therapy





Fig.8 HRCT post therapy

C. 【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、効果は得られなかった。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。

●平成 16 年度

① 症例 13 : J 2 2 5

(1) 症例 : 26 歳、男性

主訴 : 労作時呼吸困難 (H-J II 度)

既往歴 : 20 歳扁桃摘出手術

生活歴 : 喫煙 15 本×9 年、飲酒焼酎 2 合/日

現病歴 : 18 歳より半導体工場勤務。部品に使用する樹脂の粉塵の吸入歴あり。平成 14 年ごろより労作時呼吸困難を自覚していた。H16 年 3 月の検診にて胸部異常陰影を指摘されて県立延岡病院にて精査施行、BAL 液の性状より肺胞蛋白症を疑われ同年 4 月熊本大学

呼吸器内科に紹介となり、精査入院。特発性肺胞蛋白症と診断され、GM-CSF 吸入療法の適応と考えられ当科へ紹介、3 ヶ月の観察期間を経て H16 年 8 月 23 日入院。

入院時現症 : 166cm、78.5kg、呼吸数 16 回/分、両下肺野に fine crackles、ばち指なし。

(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 45.1 torr と開大していた。また、抗 GM-CSF 抗体は血清中で 43.15 μg/ml、と陽性で特発性 PAP に合致した。(Table 1)。

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	9000/μl	CRP	0.14mg/ml
Neu	51%	CEA	7.7ng/ml
Lym	39%	SP-D	993ng/ml
Mo	5%	KL-6	9000<U/ml
Eo	4%	抗 GM-CSF 抗体	43.15 μg/ml
Ba	0%		
RBC	505x10 ⁴ /μl	Blood gas analysis	
Hb	16.7g/dl	pH	7.397
Plt	20.5x10 ⁴ /μl	PaCO ₂	59 torr
		PaO ₂	38.1 torr
		HCO ₃ ⁻	23mmol/l
		SaO ₂	90%
Biochemistry		A-aDO ₂	45.1 torr
AST	39 IU/l	BALF	
ALT	49 IU/l	細胞数	2.86x10 ⁵ /ml
LDH	236 IU/l	Mφ	81.4%
ALP	193 IU/l	Neu	2.7%
γ-GTP	88 IU/l	Lym	14.5%
BUN	6.8mg/dl	Eo	1.4%
Cr	0.9mg/dl		
TP	7.7g/dl		

Alb	4.7g/dl
Na	141mEq/l
K	3.9mEq/l
Cl	102mEq/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を認める。胸部 HRCT (Fig.2)；両側びまん性にスリガラス状陰影を認め crazy-paving pattern を伴っていた。



Fig.1 Chest X-ray on admission

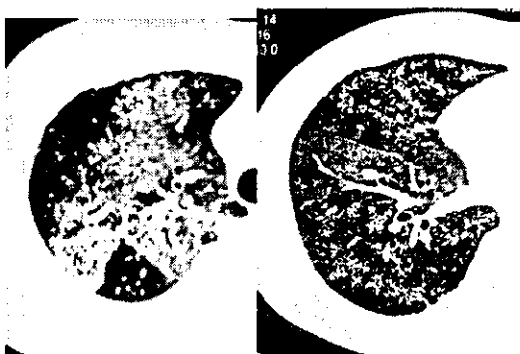


Fig.2 HRCT on admission

肺機能検査：%VCは80.8%であったが、%DLcoは40.7%と低下を認めた。

気管支鏡：気管支肺胞洗浄 (rt. B⁵a) では150ml 注入で61mlの白色混濁液が回収された。細胞数 2.86×10^6 /ml, 分画は Mφ81.4%, Lym14.5%, Neu2.7%, Eo1.4%であった (Table

1)。

(3) 治療経過

2004年8月29日よりGM-CSF吸入療法 (250 μg/日) を行った。血清のマーカーは著明に低下し、肺機能も改善した (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。沈殿も少量になった。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)	59	76
A-aDO ₂ (torr)	45.1	24.1
%VC (%)	80.8	87.8
FEV _{1.0} (%)	87.9	78
%DLCO (%)	40.7	48.6
KL-6 (U/ml)	9000<	5570
LDH (IU/l)	236	200
6MD (m)	460	550

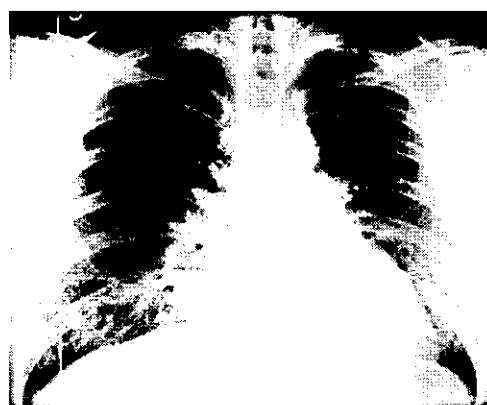


Fig.3 Chest X-ray post therapy



Fig.4 HRCT post therapy

② 症例14 : J 2 4 4

(1) 症例 : 72歳、女性

主訴 : 主訴 : 労作時呼吸困難 (H-J III度)

既往歴 : 42歳子宮癌手術

生活歴 : 喫煙、飲酒なし 職業 : 主婦

現病歴 : 平成11年9月ころより労作時息切れを自覚、近医にて間質性肺炎の診断でステロイド投与されるも反応せず、同年12月他院にてBALを施行し肺胞蛋白症が疑われた。平成12年1月大分大学呼吸器内科 (内科学第二) に紹介となり全麻下で全肺洗浄が行われた。その後は低酸素血症も改善し症状が落ちついていたため ambroxol hydrochlorideの内服で経過を見ていた。平成16年になり再び症状の増悪と、画像でも悪化が認められるようになった。血清中の抗GM-CSF抗体陽性であることから特発性肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入療法治験を希望され、平成17年1月24日治療開始目的で当科入院となった。

入院時現症 : 138cm、49.25kg、36.7°C、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) : KL-6 は 3540U/ml と高値で抗 GM-CSF 抗体は 102.5 μg/ml (前医のデータ) と陽性で特発性 PAP に合致した。

画像所見 : 胸部 Xp (Fig. 5) ; 両中～下肺野にスリガラス状陰影を認めた。胸部 HRCT (Fig. 6) ; 中葉舌区、左右下葉、右上葉に小葉間隔壁肥厚を伴う Ground glass opacity (GGO) と consolidation びまん性に認める。典型的な crazy-paving pattern を呈する。

肺機能検査 : 動脈血ガスでは低酸素血症を示し、%DLco は 64.9%であった。

気管支鏡 : 気管支肺胞洗浄 (rt. B⁵a) では 150ml 注入で 75ml の白色混濁液が回収された。静置すると沈殿を生じた。細胞数 5.4x10⁵/ml, 総細胞数 4.05x10⁷, 分画は Mφ 80%, Lym 13%,

Neu 7%であった。

Table 3 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	4100/μl	CRP	0.07mg/ml
Neu	53%	CEA	2.9ng/ml
Lym	41%	KL-6	3540U/ml
Mo	5%		
Eo	1%	抗 GM-CSF 抗体	102.5 μg/ml
Ba	0%		
RBC	401x10 ⁴ /μl		
Hb	12.4g/dl		
Plt	19.8x10 ⁴ /μl	Blood gas analysis	
ESR	22.6mm/h	pH	7.425
		PaCO ₂	35.0 torr
		PaO ₂	63 torr
Biochemistry		HCO ₃ ⁻	22.9mmol/l
AST	26 IU/l	A-aDO ₂	44.8 torr
ALT	15 IU/l		
LDH	244 IU/l	BALF	
ALP	148 IU/l	細胞数	5.4x10 ⁵ /ml
T-bil	1.1mg/dl	Mφ	80.0%
CPK	92 IU/l	Neu	7.0%
BUN	19mg/dl	Lym	13.0%
Cr	0.7mg/dl	Eo	0%
TP	6.2g/dl		
Alb	3.8g/dl		
Na	142mEq/l		
K	3.9mEq/l		
Cl	111mEq/l		



Fig. 5 Chest X-ray on admission

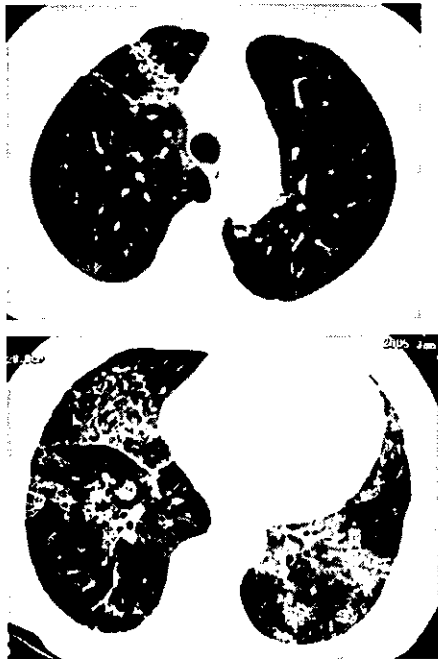


Fig.6 HRCT on admission

(3) 治療経過

2005年1月31日よりGM-CSF250 μ g/dayの吸入療法を開始した。治療開始し6週間経過した現在、PaO₂ 68.7torr、A-aDO₂ 37.8torrとA-aDO₂の改善は7torrでまだ有意な改善は得られていないが、悪化したパラメーターはなく、副作用もなく治療継続できている。

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であると思われた症例1においては粉塵吸入歴があるが、現在も職場の環境はほとんど同じであり、治療後の経過にどう影響してくるか非常に興味深い症例である。症例2は、6週間後の時点では有意な変化を認めていない。悪化傾向はないので、このまま続行し、何らかのパラメーターの有意な改善を期待したいところである。この第2相試験は17年度以降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。

★ 国立病院機構山陽病院症例

症例15：J70 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 吸入療法治験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。吸入療法開始直前の血液、喀痰、尿検査所見を示す(表 1)。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 2)。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。当治験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(6MD)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)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 leukine250 μ g/day を連日皮下注射で投与し、改善なければ 2 ヶ月目 5 μ g/kg/day、3 ヶ月目 7-9 μ g/kg/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 μ g/kg/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 μ g/kg/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。今回の治験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、簡便性か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 $125 \mu\text{g} / \text{day}$ 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-aD_{O2} 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。

Ⅲ. 平成15年度第Ⅱ相臨床試験プロトコール

第Ⅱ相臨床試験の統一プロトコール

1. 試験実施計画書の概要

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 週後、12 週後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 μg/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 μg/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 μg/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 週後、12 週後の肺胞一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 16 年 2 月 28 日

2. 試験計画の経緯及び背景

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こり、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。申請者は 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)。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ァ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法が一般的で、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 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。2001 年以降、我々は重症患者 3 例に GM-CSF 吸入療法を試み (250 μg / 日、7 日間吸入後 7 日間休薬を 12 クール)、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。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。

3. 目的