

1) 対象： 安静時動脈血酸素分圧が 70 mmHg 未満の特発性肺胞蛋白症

2) 目的： 特発性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法安全性、有効性の検討。

用量の根拠：これまで国内 3 例の特発性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入パイロット試験では 250 μg /日隔週投与を行ってきたが、あくまで暫定的なもので根拠はなかった。しかし、3 例ともに著効を示し、かつ副作用は見られなかった。しかし、この用量よりもさらに低い量で効果を発揮する可能性もあり、本試験では 125 μg /日の吸入治療からスタートし、副作用の発現に注意しつつ、治療開始後 6 週で評価し、後述する判定方法を用いて有効ならば、そのまま 125 μg /日を 12 週まで続行、無効ならば、250 μg /日に増量して 12 週まで投与する。

3) 本試験の必要性、臨床上の意義：

重症の特発性肺胞蛋白症は、これまで治療として肺洗浄を繰り返す以外に有効な手だてがなかった。肺洗浄は患者に多大な苦痛を与えるばかりでなく、呼吸不全、心不全や肺感染症を合併した患者には危険な場合もある。また、治療に時間と労力を要する。GM-CSF 吸入療法は毎日 15 分間の吸入を 12 週間行うだけで、肺洗浄以上の効果が期待できる画期的なものである。また、在宅治療が可能であるため、経済面でも患者への負担が少ない。

GM-CSF は、クローン病、成人呼吸促迫症候群でも有効性が報告されており、本試験治療は、他の肺疾患への臨床応用を将来考える上で、重要な情報を提供するであろう。

4. 試験薬剤の概要

一般名：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
略号：GM-CSF

① 製品名：Leukine

② 成分：yeast 細胞由来 組み換え型ヒト GM-CSF

③ 含有量：1 バイアル中 GM-CSF として 250、500 μg を含有する。

剤型：注射剤、液剤 (500 μg vial) 凍結乾燥品 (250 μg vial)

④ 性状：透明液 (500 μg vial)、白色粉末 (250 μg vial)

⑤ 安定性：溶液の場合、2～8℃中で 20 日間安定

⑥ 貯法：冷蔵保存

⑦ 製造元：Schering AG 社

⑧ 販売会社：Berlex 社

注) Immunex 社が開発し、Hoechst 社 (現 Aventis 社) が販売権を得ていたが、適応が狭く市場が限定されるため、1992 年 Hoechst 社は権利を Immunex 社に返還した。米国以外では Immunex 社が原体を供給し、Behringwerke 社が販売を担当していたが、1998 年 Immunex 社は世界各国での本剤関連事業を再取得した。本剤の権利の売却が Amgen 社による Immunex 社買収 (2002 年 7 月) の条件の一部とされ、2002 年 5 月、Immunex 社は Schering AG 社に売却することを発表した。現在 Schering AG 社が販売している。米国では Schering AG 社の米国法人 Berlex 社が販売している。日本での開発状況については、1988 年 8 月からヘキストジャパン (現 アベンティス ファーマ) が臨床試験に入り、抗癌剤投与に伴う白血球減少症の治療薬の他、骨髄移植、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群を適応として開発を行っていたが、Hoechst 社が権利を Immunex 社に返還したことにより、開発は 1995 年に Phase III で中止された。

⑨ 適応・用量：Leukine の添付文書によると白血病化学療法後の骨髄抑制、骨髄移植後の骨髄機能回復、自家骨髄移植後の血球回復などを適応として、250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用量で皮下注射ないし静脈注射で用いられる。

⑩ 禁忌：白血病細胞の増加している患者、GM-CSF・酵母由来物質・その他製剤に含まれる物質に対する過敏性のある患者、化学療法・放射線療法との同時使用。

⑪ 警告：本剤の使用により浮腫・毛細管漏出症候群・胸水・心嚢液貯留、呼吸困難、上室性不整脈、血清クレアチニン・ビリルビンの上昇が報告されている。

⑫ 副作用：第 I/II 相試験でみられた頻度の多いものとしては、発熱、無力症、頭痛、骨痛、悪寒、筋肉痛があり、軽度ないし中等度のものが多く、通常アセトアミノフェンなどの鎮痛剤で対処できた。その他に頻度の低いものとして、呼吸困難、浮腫、皮疹が見られた。市販後に報告されたものとして、不整脈、失神、好酸球増多症、めまい、低血圧、注射部位の反応、痛み（腹・胸・背部・関節）、頰脈、血栓、一時的な肝機能異常がある。

⑬ 肺胞蛋白症への適応

Kuvuru らによるアメリカでの臨床試験では、最初の 4 週間 Leukine 250 $\mu\text{g}/\text{body}/\text{day}$ を皮下注射で投与し、改善しなければ 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ールで、患者 7 人中 5 人に改善をみている。Wylam らは 40 歳の女性肺胞蛋白症患者に GM-CSF 製剤をエアゾル化して吸入させる方法で、250 $\mu\text{g}/\text{body}$ 7 日間隔週投与で、肺機能の改善をみたと報告している。日本では、2001 年に東北大学において医学部・医学系研究科倫理委員会の承認(受付番号 2000-57)を得て、50 歳女性の肺胞蛋白症患者に GM-CSF 製剤を吸入で投与し(250 $\mu\text{g}/\text{body}$ 7 日間隔週投与 6 ヶ月)、自覚症状、画像所見、動脈血ガス分析の改善をみた。この結果は、2001 年 9 月ベルリンで開かれたヨーロッパ呼吸器学会で報告された(⑥)。ついで東北大学と国立療養所近畿中央病院において呼吸不全をともなう特発性肺胞蛋白症症例に同様のプロトコールで吸入療法が試みられ、いずれも呼吸不全が著明に改善した。

GM-CSF 製剤は前記のような副作用が知られているが、肺胞蛋白症の患者では GM-CSF に対する自己抗体の値が高く、副作用はほとんど見られない。また抗体価が高いにもかかわらず、リコンビナント GM-CSF による治療は有効であるとされ、脱感作的

な治療効果も推測されている。

5. 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 $\text{PO}_2 < 70\text{mmHg}$ の症例

6. 除外基準

[除外基準]

下記 1~9 のうち、いずれか一項目を満たす患者

1. 白血球数 12000/ mm^3 以上の症例
2. 38°C 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
5. 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。
6. 他のサイトカイン療法を受けている患者
7. 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。
8. 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。
9. その他担当医師が不相当と判断した症例（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）。

7. 被験者の同意

1) 説明事項

本試験の開始にあたり、試験担当医師は被験者本人に対し、試験内容等7-2)項に示す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する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意志を再度確認するとともに、事前に治験審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

2) 説明項目

- ① 臨床試験の目的および方法
- ② 予期される効果およびその内容
- ③ 他の治療方法の有無およびその内容
- ④ 臨床試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと
- ⑤ 臨床試験への参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること
- ⑥ その他、人権の保護に関する配慮
- ⑦ 薬剤及び検査に関わる費用について
- ⑧ 予期せぬ副作用に対する処置、健康被害が発生した場合の治療および補償について
- ⑨ 臨床試験担当医師の氏名および連絡先

8. 試験方法

1) 試験のデザイン

- ① 各施設の試験責任医師は、統一プロトコールにもとづいて、各施設の倫理委員会に本試験を申請。承認を得る。
- ② 各施設の試験責任医師は、被験者の研究への参加に対する同意を文書で得る。カルテにも添付。
- ③ 各施設の試験責任医師は、被験者の登録連絡票（本書に添付）を治験管理センターに送る。カルテにも添付。
- ④ 治験管理センターは、登録の適否を確認し、登録確認票を各試験責任医師に FAX にて送付。登録患者のリストを作成する。
- ⑤ 各施設の試験責任医師は登録された被験者と相談し、無治療経過観察期間の開始時期を決定する。治験管理センターに開始時期を FAX で通知する。
- ⑥ 各施設の試験責任医師は、外来にて無治療観察を開始する。開始直前、6 週後、12 週後に外来受診してもらい、後述する安静時動脈血液ガス等の検査を行う。各責任医師は、治験管理センターへ FAX で検査結果を送付する。カルテにも添付。
- ⑦ 治験管理センターは、送付されたデータから、治療開始の適否を再確認し、各試験責任医師に FAX にて連絡。
- ⑧ 各施設の試験責任医師は、被験者と相談し、治療の再同意を文書にて取得（カルテにも添付）、また、入院時期を決定。治験管理センターに開始時期を FAX で通知する。カルテにも添付。治験管理センターは近畿中央病院井上部長に連絡し、必要量の GM-CSF を各施設に送付してもらう。
- ⑨ 被験者の入院。各施設の試験責任医師は、後述する治療前検査を行う。投与開始。投与開始確認票に記入し、開始を治験管理センターに FAX で報告する。治療効果判定票に記入し、治験管理センターに FAX にて送信。カルテにも添付。入院は原則として 1 週間。その後、各被験者は在宅で自己吸入療法を連日実施。
- ⑩ 各施設の試験責任医師は、被験者に治療開始後 2 週後、4 週後、6 週後、8 週後、10 週後、12 週後に来院してもらい、副作用の発現について観察す

る。副作用発現調査票に記入し、治験管理センターへ FAX にて送信。カルテにも添付。必要あれば、随時、治験管理センターと相互に連絡をとり、後述する副作用の発現にともなう中止基準にもとづき、治療継続の可否について相談し、決定する。

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

に直ちに連絡。治療効果判定表、副作用発現調査表に記入し、治験管理センターに FAX にて送信。カルテにも添付。

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

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

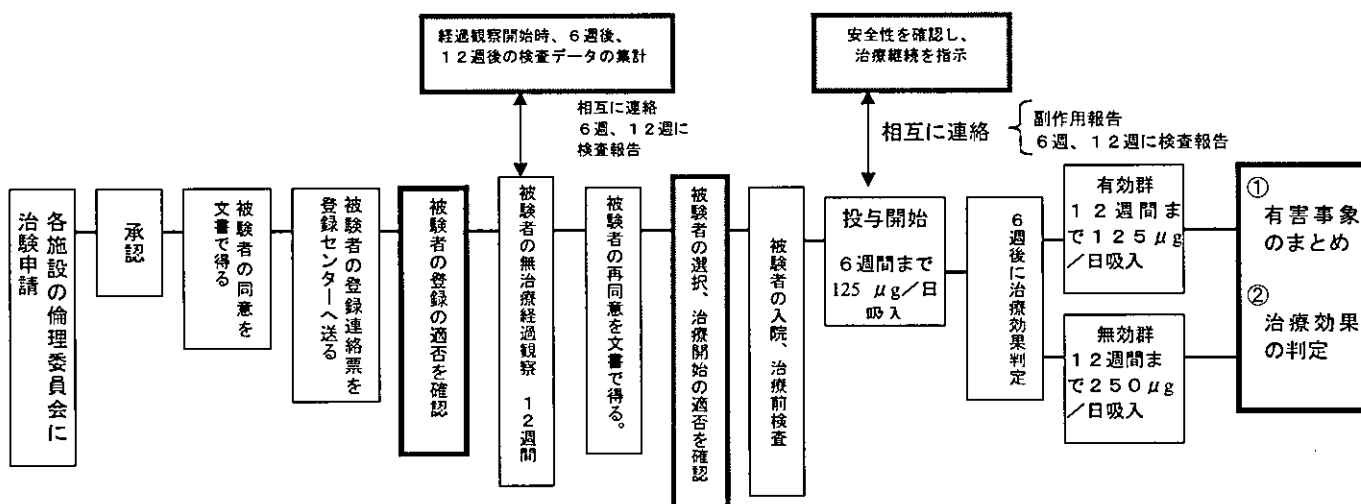
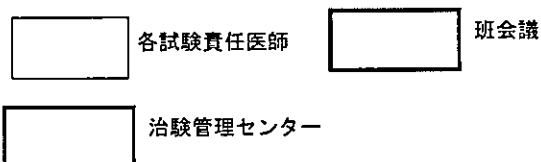


図 1：試験方法のフローチャート

と判定。

⑫ 各施設の試験責任医師は、有効群について 125 $\mu\text{g}/\text{日}$ 6 週吸入投与、無効群について 250 $\mu\text{g}/\text{日}$ への増量を決定し、直ちに被験者にその旨を伝え実施。また、副作用の発現情報とともに治験管理センター

信。カルテにも添付。

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

2) 注釈

① 投与レベルの根拠

国内で行われた3例の吸入量は250 µg/日であり、いずれも治療が奏功し、かつ明らかな有害事象を認めず、従来の吸入が隔週投与であったことから、連日投与では、より少ない1回量の吸入でも効果が期待できる。GM-CSF製剤が高価なことを考えると、将来本治療を普及させていくためにも、より安価な治療プロトコルが望ましい。したがって、従来量の50% (125µg)、100% (250µg) に投与量を設定した。

② 投与方法

毎朝、GM-CSFバイアルから各投与レベル分の液量をつベルクリン注射器で吸い、残りは冷蔵保存。生理食塩水2mlで薄めて、Pari Boy LCネブライザーで毎日一定の時刻に吸入。投与開始から最低7日間は、医師あるいは看護婦の立ち会いの下で吸入投与する。喘息発作など、有害事象が発生した場合は、医師は可能な限りの処置を行い、場合によっては投与を中止する。

③ 吸入にPari社のジェットネブライザーを用いる根拠

超音波ネブライザーでは、蛋白製剤が分解されるという報告があり、一般的にタンパク質を含んだ薬液の吸入ではジェットネブライザーが用いられる。Pari社の資料によると吸入量10リッター/分で生理食塩水を吸入する場合、肺末梢に到達すると思われる5µm以下の径の粒子は65%に達し、他社のジェットネブライザーよりも優れていると考えられた。

④ 投与中の患者の観察

投与期間中、試験責任医師は別項に記載した検査を実施し、必要事項を記録する。投与開始後、6週後、12週後にFAXで治験管理センターへ送付する。また、副作用の発現についても記録し、同様に送付する。また、投与を中止しなければならないような有害事象が生じた場合は、各試験責任医師は治験管理センターに直ちに電話し、後に投与実施連絡カードに記入し、FAXで報告する(カルテにも添付)。

⑤ 各試験責任医師は被験者の治療後最低1年間は治療経過を観察し、治療効果の持続期間を決定する。

⑥ 予算の関係から各年度に治療実施可能な被験者の人数は、平成15年度、12名、16年度、15名である。

⑦ 治療効果の判定

上記フェーズII試験における有効性を別項に設けた効果判定基準により判定し、治療期間と経過観察期間の有意差を検定する。詳細は後述。

⑧ 無治療経過観察期間の被験者の取り扱い

経過観察群の被験者で試験中に呼吸不全が進行し、治療を急がなければならない場合、各試験責任医師と治験管理センターが検討の上、経過観察を中止し、GM-CSF吸入療法あるいは肺洗浄療法を行えることとする。

3) 投与中止基準

以下の事態が発生した場合は、当該症例における投与を中止する。

① 重篤な副作用が発現した場合

② 病勢の著しい進行が認められた場合—この場合の中止は各試験責任医師と治験管理センターが相談の上、決定する。

③ 新たな疾患の併発または合併症の増悪により試験の継続が困難と判断された場合。

④ 患者が投与中止を希望した場合。

⑤ 他の治療、特に全肺洗浄、反復区域洗浄が行われた場合。

4) 併用療法

① 併用禁止療法及び薬剤

試験薬の評価に影響を与えられとされる効果判定のための肺洗浄以外の治療法、フラッター療法、去痰剤(ムコソルバン、ムコダイン等)、ステロイドホルモンの投与は試験期間中禁止する。

② 発熱時

軽度の発熱時に解熱剤の使用は行ってもよいこととする。

③ 咳そう

咳そうに対する鎮咳剤の使用はよいこととする。

④ 呼吸困難

呼吸困難に対する酸素吸入は行ってもよいこととする。

⑤ 喘息

軽度の喘息発作については、適宜、気管支拡張剤の使用はよいこととする。しかし、吸入ステロイドや静注ステロイドを要するときには、治験自体を中止することとする。

5) 後治療

① 本臨床試験終了後、有効例については、それぞれの持続期間が確定するまでは特発性肺胞蛋白症に対する治療は行わないこととする。観察は本研究班の終了をもって終わりとする。

② GM-CSF 吸入療法を受け十分な効果が認められなかった被験者で、自然軽快が認められなかった症例については、被験者の同意を得て、試験終了後、適切な方法で治療できるものとする。これらの症例の効果判定は上記と同様とする。

6) 予期される副作用およびその対処

初回投与時には入院の上、十分な観察のもとに投与すること。肺胞蛋白症以外の患者で注射により重篤な過敏反応（アナフィラキシー、血管浮腫、気管支攣縮）が生じたことがある。

① 血液毒性

白血球増加に関しては、 $15000/\text{mm}^3$ までは処置をせず、それ以上になったときには投与を一時中止する。好酸球増加については、白血球分画で 30% までは処置をせず、それ以上になったときに一時中止する。血小板減少は 5 万以下となったときに投与を中止する。

② 気道刺激症状

咳そうについては軽度なものは、鎮咳剤で対処。喘息発作で、気管支拡張剤で対処できないときには、投与を一時中止とする。

③ 発熱

38℃を越えないときには、解熱剤で対処。38℃以上の熱が GM-CSF の吸入によるものである可能性が高い場合は、投与を一時中止とする。

④ 悪心、呼吸困難、下痢、発疹、悪寒、嘔吐、倦怠感、食欲不振、筋肉痛、胸痛発赤など患者が耐え難い症状を訴えたときには投与を一旦中止する。

⑤ 中等から重症の肝機能異常、腎機能異常、電解質異常、胸膜炎、心膜炎が出現したときには投与を中止する。

⑥ ショック

直ちに投与を中止し、補液、輸血、酸素投与等最大限の支持療法を行う。

7) 重篤な副作用発現時の報告

下記に示す重篤と思われる副作用については、本試験の GM-CSF 吸入との因果関係の有無に関わらず、直ちに主任研究者に口頭、電話、または FAX にて連絡する。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのあるもの
- ③ 障害
- ④ 障害につながるおそれのあるもの
- ⑤ その他、①～④に準じて重篤であるもの

9. 登録方法

① 症例の選択基準を満たし、除外基準に該当しない症例がある場合、各責任医師は被験者の同意を得た後、登録センターに症例登録する。すなわち、登録連絡表に必要事項を記入の上、登録センターへ FAX にて送信する。カルテにも添付。

② 治験管理センターは症例登録委員会（班会議）を招集し、登録症例の適格、不適格を審査し決定する。

10. GM-CSF 製剤の輸入・送付

GM-CSF 製剤の輸入、保管は薬事法にのっとり、各試験責任医師が個別に行う。治療開始までに必要量を米国 Berlex 社より輸入し、各施設にて冷蔵保存する。吸入ジェットネブライザーは井上が購入し、近畿中央病院で保管し、各施設に必要な数を発送する。

11. 患者の入院

各試験責任医師は、適応被験者に1週間程度入院をお願いし、治療前検査、自己吸入療法の訓練、副作用の監視を行う。試験開始前入院日数については、各施設に一任する。治療開始後6週の検査、及び12週後の検査については各試験責任医師と被験者の話し合いで入院あるいは外来で検査を行う。その他の期間については在宅治療とする。

12. 観察・検査・評価項目、方法および時期

1) 背景因子

- ① 被験者背景：匿名化被験者番号、性別、生年月日、カルテ No.、身長、体重
- ② 被験者の同意：同意書、同意方法、同意日、再同意取得日（無治療経過観察期間後）。
- ③ 特発性肺胞蛋白症の診断：気管支肺胞洗浄液所見、病理診断（VATS, TBLB 等）、血清抗 GM-CSF 自己抗体価
- ④ 既往歴：本試験開始時までに罹患した疾患の有無、疾患名
- ⑤ 薬剤アレルギー：アレルギーの有無、薬剤名
- ⑥ 合併症：本試験開始時に罹患中の疾患の有無、疾患名

2) 試験薬の投与状況

投与状況について各試験責任医師は被験者に記録を依頼し、使用後の GM-CSF のバイアル瓶とともに提出してもらおう。被験者にバイアルを使い終わった日付を瓶にマジックで記入してもらおう。試験終了後、各試験責任医師は主任研究者に記録と使用後のバイアルを提出する。

3) 治療効果判定のための検査計画

- ① 自覚症状
呼吸困難
呼吸困難度分類すなわち H-J 分類を使用して評価する。治療開始前、その後2週間ごと。咳そう、喀痰、発熱、その他の症状について程度と頻度を記録する（日誌を作って患者に渡す。試験終了時回収する）。
- ② 血液ガス所見（ $Pao_2, Paco_2, A-aDo_2$ ）
安静時 room air 下で動脈より採取。無治療経過観察直前、6週後、12週後、治療直前、6週後、12週後。
- ③ 6分間歩行試験
患者に平地を6分間歩行してもらい、その前後の動脈血酸素飽和度（ SpO_2 ）、歩行距離を測定する。治療前、12週後に実施。
- ④ 自記式 HR-QOL 質問票（SF-36）
試験期間中毎日被験者に記入していただく。
- ⑤ 肺機能検査（VC, FEV, %DLco 等）
患者が検査に耐えられなければそのこと自体が重要なポイントなので記載する。治療直前、6週後、12週後。
- ⑥ 胸部X線検査
無治療経過観察直前、6週後、12週後、治療前および開始後2週間ごと。
- ⑦ 胸部CT検査（HRCT）
無治療経過観察直前、治療直前、12週後。近畿中央病院の井上へ送る（コピー送付。オリジナルのばあいは明記していただきコピーして直ちに返送。近畿中央病院にてビジュアルスコアリング法にてスコア化）。
- ⑧ 血液検査
血算、白血球分画：無治療経過観察直前、6週後、12週後、治療直前および開始後2週間ごと。
- ⑨ 血清検査
無治療経過観察直前、6週後、12週後、治療直前および開始後2週間ごとに総蛋白、アルブミン、肝機能、腎機能、電解質を測定する。また、各血清4mlを凍結保存。これらは近畿中央病院の井上に送付し、以下の項目を一括測定。LDH, KL-6, CEA, SP-A, SP-D, 抗 GM-CSF 自己抗体価等。

⑨ 気管支肺胞洗浄

治療直前、治療終了直後に同一区域気管支あるいは亜区域気管支に気管支肺胞洗浄を 50ml x 3 回行い、1 + 2 + 3 本目のうち 50ml をすみやかに主任研究者 中田に冷蔵送付する。同時にへパリン血 20ml を常温で中田に

送付する。医療センター研究所において抗 GM-CSF 自己抗体量、細胞数細胞分画等のデータをとる。

治療終了後、①、②、④～⑨の検査を3ヶ月毎に行い、増悪、再発、再燃の有無を調べる。

検査項目	登録期間	無治療経過観察			治療前期間	治療期間(入院)		治療期間(外来)					経過観察期間(1ヶ月ごとに来院)	
		原則	6週後	12週後		治療前検査	治療開始	2週後	4週後	6週後効果判定	8週後	10週後		12週後効果判定
受診	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
尿量記録	○				○									
尿量重量の記録	○													
GM-CSF 投与							←	→	←	→	←	→		
肺動脈圧の測定	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
COX 測定値の記録		○	○	○			○	○	○	○	○	○		
末梢血象の記録		←	→	→										
肺動脈血酸素測定	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清生化学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
動脈血ガス	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿蛋白検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿糖C 検査		○												○
尿潜血検査		○												○
6分間歩行試験実施														○
気管支肺胞洗浄							○							○

図3： 治療効果判定のための検査計画スケジュール表

13. エンドポイント及びその定義

1) プライマリーエンドポイント

治療開始時と終了時の肺動脈血酸素分圧較差 (A-aDo₂) が 20 mmHg 以上の改善を著効、10mmHg 以上 20mmHg 未満の改善を有効と定義し、治療群、経過観察群の適格症例のうち、評価可能例数を分母とし、著効+有効例数を分子とする奏効率を算出する。また、無治療観察期間の前後の差と治療開始時と終了時の A-aDo₂ の差を対応のある t 検定にて統計解析し、有意差検定する。

2) セカンダリーエンドポイント

- ① 上記で定義した有効および著効症例のうち、治療開始時の肺動脈血酸素分圧較差 (A-aDo₂) +10 mmHg 以上を維持した期間を奏効期間と定義する。
- ② 治療前後の HRCT 画像を以下の判定基準により比較する。
HRCT のコピー (左右上中下の計 6 肺野の「スリガラス様陰影 (crazy paving 像含む) の占

める面積の割合を半定量し、以下の基準でグレードに分ける。各肺のグレードの平均を計算し用いる。画像の判定法は以下の基準による。

- Grade 0; none
- Grade 1 (+); less than 5%
- Grade 2 (++); 5-24%
- Grade 3 (+++); 25-49%
- Grade 4 (++++); 50-74%
- Grade 5 (+++++); 75% or more

- ③ 治療前後の以下の呼吸機能項目
治療前後の以下の血清マーカー
CEA, KL-6, SP-A, SP-D, LDH
治療前後の気管支肺胞洗浄液中
肺動脈マクロファージ密度、総細胞数、抗 GM-CSF 自己抗体価
- ④ 治療前後の 6 分間歩行試験
歩行距離、酸素飽和度の低下

14. 症例の取り扱い、評価方法およびその基準

1) 症例取り扱い

① 登録例

班会議において選択基準等を確認し、登録した症例

② 適格例

対象症例選択基準を満たしている症例

③ 不適格例

試験開始前にすでに対象選択基準を満たしていない症例

④ 評価可能例

適格例のうち、以下の症例は評価可能例とする。

規定の治療が実施されたと判断され、安全性および有効性が判定できる症例。副作用のため、規定に従い投与間隔が延長した症例は評価可能例とする。この規定については班会議で協議決定する。

⑤ 評価不能例

適格例のうち、治療中止、逸脱、違反、不遵守、追跡不能、事後不適格等の患者は評価不能例とする。

2) 有効性の評価

① 班会議を招集して効果判定を行う。

② 全適格症例の治療終了後に奏効率算出、有意差検定を行う。

③ 研究班終了直前に奏効維持期間を算出する。

3) 安全性の評価

① 本試験開始後、試験中に認められた一般所見の異常、自他覚症状、臨床検査値の異常変動を記録する。

② 安全性の検討は適格例のうち評価可能例、評価不能例の一部（理由、内容によって検討可能な症例）について行う。

③ 安全性の集計には、因果関係「なし」以外のものを採用する。

15. 試験計画書からの逸脱の報告

試験責任医師はGCPに準じ、以下の事項を守る。

1) 研究代表者の事前の合意および班会議の事前の審査に基づく承認を得る前に試験計画書から逸脱あるいは変更を行ってはならない。

2) やむを得ず、緊急避難的に逸脱あるいは変更を承認前に行った場合は、その理由を研究代表者および班会議に提出し、承認を得るものとする。また、試験計画書の改訂が必要であれば、その案をすみやかに研究代表者および班会議に提出する。

3) 試験実施計画書から逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、所定の様式によりすみやかに研究代表者に提出しなければならない。また、この写しを保存しなければならない。

16. 試験実施期間

平成 15 年 2 月 1 日～平成 17 年 2 月 28 日（登録締め切り平成 15 年 12 月 31 日）

注) 1 症例目の同意取得から最終症例の最終観察日までを含む期間

17. 目標症例数および設定根拠

目標症例数：27 例

設定根拠：本研究予算で購入できる GM-CSF 量から算定した。

18. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

1) 人権への配慮

試験実施に係わる生データ類および同意書を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告等では、イニシャル及び被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにすること、試験の目的以外に、試験で得られたデータを使用しないこととする。被験者の検体は、各試験責任医師が採血時に匿名化し、国際医療センター及び近畿中央病院に送付、極低温冷凍庫あるいは液体窒素ボンベ内に保管する。保管場所は施錠可能な部屋にする。本試験期間終了後 5 年間保存し、その後廃棄する。

2) 安全性・不利益への配慮

被験者の有害事象の発生時は、すみやかに適切な診察と処置を行う。被験者の健康被害に対する補償は、別項参照。

19. 患者の費用負担

基本的に GM-CSF 製剤および吸入用ネブライザー購入・輸入は研究費負担とする。後述する特殊検査料以外は通常の保険診療とし、入院費用を含めて被験者に保険の範囲内での負担をお願いする。治験に参加することで、被験者の費用負担が増えないように、検査の回数、項目は必要最小限に抑えるなど最大限の配慮をする。検査の中で特殊検査（SP-A, SP-D, CEA, 抗 GM-CSF 自己抗体、気管支肺胞洗浄液リンパ球解析）等の測定費用は研究費負担とする。その他の検査については通常の診療の範囲内にとどめる。

20. 健康被害の補償および保険への加入

健康被害にともなう賠償責任に備え、本治験の医療行為による健康被害については、試験責任医師が通常の医師賠償責任保険に各自加入する。

21. GCP 及びヘルシンキ宣言への対応

本試験は可能な限り GCP を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2000 年改訂）を遵守して実施する。

22. 記録の保存

試験責任医師は、試験等の実施に係わる必須文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意書、症例報告書等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を試験終了後 5 年間保存し、その後廃棄する。

23. 研究成果の発表

本研究の研究成績は、国外英文雑誌に投稿することを目標とする。論文、学会発表は原則として症例数に応じて行うが、各施設の症例についての報告は、本研究班の承諾を得て行うことができる。

24. 研究資金及び利益の衝突

本試験は平成 14 年度より 16 年度までの 3 年間、厚生労働省基礎研究成果の臨床応用推進研究事業の研究助成を得て実施する。本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こり得る利益の衝突」は存在しないこと、および試験の実施が被験者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。

25. 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更を行う場合は予め各医療機関の治験審査委員会あるいは倫理委員会の承認を必要とする。また、各医療機関で試験実施計画書の変更を求められた場合は、試験責任医師は、研究代表者と合意の上、当該機関での試験実施計画書を変更することができる。

GM-CSF 吸入療法スケジュール表

時期	登録期間		無治療経過観察		治療前期間		治療期間 (入院)		治療期間 (外来)				後継期間 (1ヶ月ごとに実施)
	直前	6週後	12週後	治療開始	治療開始	2週後	4週後	6週後効果判定	8週後	10週後	12週後効果判定		
受診	○	○	○						○	○	○	○	○
同意取得	○												
患者背景の確認	○												
GM-CSF吸入													
副作用症状の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
QOL質問票記入	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有症状の観察													
酸素飽和度測定	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清生化学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
動脈血ガス	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部X線検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部CT検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
肺機能検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
6分間歩行負荷検査													
気管支肺動脈洗浄													

自覚症状：
 動脈血ガス：
 6分間歩行負荷検査：
 QOL質問票：
 肺機能検査：
 胸部CT検査：
 血液生化学検査：
 気管支肺動脈洗浄：
 後継期間：
 呼吸困難はH-F分類で評価。咳嗽、喀痰等の症状は記録書に日誌を添し自己記入していただく。
 如臥位、安静時、room airで測定。
 平地歩行6分間。歩行距離と前後のSpO2値。
 自己式HR-QOL質問票(SF-36)。記録書が記入。
 記録書が検査に納入されない場合、その旨記載。
 中央管理として、コピー送付。
 血清4ml治療保存し、近畿中央病院へ送付。LDH、KL-6、SP-A、SP-D、抗GM-CSF抗体等測定。
 同一区検体管支または単区検体管支で50ml×3回洗浄。1+2+3本目のうち50mlを冷蔵で国立国際医療センター中田に送付。
 このときへパリン血20mlも同時に常温で送付。
 治療終了後、3ヶ月間に増悪、再発、再燃の有無を評価する。

追加事項：
 ① GM-CSF125μg/8/day吸入時は、ポトル(250μg/4)の半分を使用し、残り半分は凍蔵に4℃冷蔵に保存し翌日使用のこと。
 ② GM-CSFを使用して残りの空のバイアルは患者から回収し、後日国際医療センター中田まで送付する。
 ③ 外来時に薬を処方する場合、患者又は各施設でアイソボックスまたは保冷剤を使用してください。

肺胞蛋白症に対する顆粒球マクロファージコロニー

刺激因子による治療についての説明書

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

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

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

①肺胞蛋白症の治療の現状

〔肺胞蛋白症とその病因〕

肺胞蛋白症は肺胞内に脂質に富む蛋白様物質が貯留し、肺におけるガス交換が悪くなる、まれな疾患です。1957年に第1例が報告され、英国で1969年に139例の、わが国では1981年に79例、1995年に69例の集計報告があります。この病気については、家族性の発症例や血液疾患に伴うものも知られていますが、90%以上の患者さんは原因が不明のタイプです。

近年、①肺胞マクロファージを活性化する働きをもつ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) あるいはその受容体を持たないマウスが本症類似の病態を形成すること、②肺胞蛋白症患者の血清中には GM-CSF に対する自己抗体 (抗 GM-CSF 抗体) が存在すること、が分かりました。つまり、肺胞蛋白症の患者さんにおいては抗 GM-CSF 抗体の為に GM-CSF が不足するため、GM-CSF による肺胞マクロファージの活性化がうまく行われません。そのため肺胞マクロファージの働きが悪くなることで肺胞上皮細胞が分泌する界面活性物質の排除ができなくなり、肺胞内に貯留し、ガス交換が妨げられると考えられています。

〔肺胞蛋白症の治療〕

肺胞蛋白症の標準的治療は、肺胞内に貯留した物質を除去するための全肺洗浄とされています。全身麻酔を必要とする複雑な処置であるにもかかわらず、根本的な病態の改善にはつながらず、より効果的で簡便な治療法が望まれていました。

最近、前述のような病態の解明から、GM-CSF を皮下注射で用いる臨床試験がアメリカ、スイス、オーストラリア等で行われ、アメリカのグループ

の成績 (7 人の患者中 5 人改善) が本年 5 月のアメリカ胸部疾患学会で発表されています。また、40 歳の女性肺胞蛋白症患者に GM-CSF 製剤をエアゾル化して吸入させる方法で、肺機能の改善をみたとの報告もあります。さらに 2001 年には、東北大学医学部でも 50 歳女性肺胞蛋白症患者に同様の吸入方法で治療を行い、動脈血酸素分圧、画像所見の改善をみています。

②GM-CSF とはなにか

〔GM-CSF〕

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

〔肺胞蛋白症と GM-CSF〕

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

〔医薬品としての GM-CSF〕

GM-CSF は白血球の主要な部分を占める顆粒球も増やすので、欧米では癌化学療法後の骨髄抑制、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血などを治療するため、ヒトの GM-CSF 遺伝子を組み込んで細菌や酵母に作らせた GM-CSF が精製されて医薬品として承認・使用されています。

日本でも、医薬品として承認をうけるため 1988 年から臨床試験が始められましたが、発熱などの副作用のあることや製薬会社の開発権の移譲などのため、1993 年に中止されています。

③GM-CSF をもちいた治療の目的

標準治療である全肺洗浄では改善の見られなかった肺胞蛋白症の場合、あるいは全肺洗浄が困難な場合に、GM-CSF 製剤を投与することでマクロファージの機能を改善し、あなたの肺胞蛋白症を治療します。

なお、今回の治療の経過は、今後の肺胞蛋白症

治療の発展のために発表させていただく場合があることをご了承ください。

④予測される効果と副作用

[予想される効果]

皮下投与では、上に述べたように、1ヶ月目に毎日250 μ gを、2ヶ月目に毎日体重1kgあたり5 μ gを、3ヶ月目に毎日体重1kgあたり7~9 μ gを皮下投与して、12週間で終了するプロトコルで患者7人中5人に呼吸機能上の改善をみています。

また、東北大学、近畿中央病院の試験研究では、1日2回の吸入(1日量250 μ g)で7日間吸入・7日間休薬を1サイクルとして、12サイクル行うプロトコルで患者3人中3人に改善をみています。

投与後、効果のある場合には、抗GM-CSF抗体価の低下、動脈血酸素分圧の上昇、画像所見の改善などが見られると予想されます。

[予想される副作用]

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

GM-CSF製剤の副作用：

頻度の多いものとしては、発熱、悪心、呼吸困難、下痢、発疹、悪寒、嘔吐、倦怠感、食欲不振、筋肉痛、無力症があります。いずれも軽症でした。

アナフィラキシー、気管支痙縮、心不全、脳血管障害、低血圧、心膜炎、肺水腫、失神等の重篤な反応は、臨床試験でほとんど見られませんでした。

検査値の異常としてもっとも頻度の高かったものは、血小板減少、ヘモグロビン低下、血清アルブミン低下でした。好酸球増加もみられました。

⑤GM-CSF投与の実際

[治療前の観察]

特発性肺胞蛋白症の患者さんの10%に自然寛解(治療せずによくなること)があります。そのため、いきなり治療を開始せず、12週間の観察期間を設けます。この間、3回外来受診していただき、動脈血の酸素ガスを測定します。観察期間を経て自然寛解がない場合、再び同意を得て、治療を開始します。

[治療の方法]

治療開始に先立って、本院呼吸器科へ入院をお願いします。入院は約1週間です。

入院中、治療前に呼吸機能検査、胸部CT検査、気管支鏡などの検査を行います。検査終了後、毎朝、1日1回の吸入(1日量125 μ g)を始めます。入院期間中に吸入器の使い方を練習していただき、退院時、必要量のGM-CSFをお渡しします。吸入器は治療終了までお貸しします。退院後はご自宅で、毎日一定の時刻に吸入してください。吸入に要する時間は1回約15分間です。

治療開始後、2週目、4週目、6週目に来院していただき、副作用の有無を調べます。6週目の来院時に動脈血の酸素を測定し、治療直前に比べて改善がみられれば、さらに6週間同じ治療を続けます。治療直前に比べて改善がなければ、1日量250 μ gに増量してさらに6週間治療を続けます。治療終了時(治療開始後12週目の来院時)、治療前と同じ呼吸機能検査、胸部CT検査、気管支鏡などの検査を行います。

⑥肺胞蛋白症に対するGM-CSF製剤投与が保険診療の適応外使用であること

先に述べたように、GM-CSF製剤は欧米で医薬品として認められ既に多くの患者に使用されています。しかしながら、わが国では未発売であり、肺胞蛋白症に対して本製剤を用いることは、保険診療適応外の使用となります。本研究では、GM-CSF投与にかかる費用(GM-CSFの薬剤費と吸入器にかかる費用)を研究費で負担させていただきます。それ以外は通常の保険の範囲内で行う予定です。もしGM-CSF投与によると思われる副作用が発生した場合、最善の対応をいたしますが、副作用に対する治療の費用については、保険の範囲内で個人負担をお願いします。

⑦研究用検体保存のお願い

本研究では、患者様の血液や気管支肺胞洗浄液の一部を保存し、研究に使用させていただき、肺胞蛋白症に関与する物質を測定する予定です。保存された検体は研究終了後も保存し、肺胞蛋白症の研究に使用させていただきたいと思っております。

⑧本治療参加における自由意志の確認といつでもこれを撤回できること

この治療への参加協力は、あなたのご意志を大切にさせていただきます。したがって病気についてな

にか説明を受けたいときや、なにか心配事があるときは担当医師にいつでもご相談下さい。また、承諾後でも、本治療の中止をいつでも申し出ることが出来ます。さらに、本治療に参加しないことがあなたの治療に不利になることは一切ありません。

⑨本治療に参加された方の人権とプライバシーの保護

この治療で得られたデータは、関連学会などの報告資料には使用させていただく場合がありますが、あなたの人権は常に尊重されます。担当医師以外にあなたの氏名や身元が特定できないように工夫いたします。したがって、学会等での発表に際して、病気に関する事柄などのプライバシーは保護されます。

⑩予期せぬ副作用による危険

GM-CSF 製剤は、欧米では癌化学療法後の骨髄抑制、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血等の治療薬として用いられており、その安全性についてもほぼ確立されていると考えられますが、肺胞蛋白症に対しては使用経験が少ないため、予期せぬ副作用が出現する可能性は完全には否定できません。そのため、肝機能、腎機能および呼吸困難増悪などの副作用には十分に対処できるよう、定期的に検査を行い、準備します。

主任研究者（治験管理センター）

国立国際医療センター研究所
呼吸器疾患研究部

中田 光

〒162-8655 新宿区戸山 1-21-1

TEL : 03-3202-7181

FAX : 03-3202-7364

試験責任医師

国立国際医療センター研究所

工藤宏一郎

中田 光

放生雅章

同意書

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

国立国際医療センター 総長殿

私は、下記の項目について十分に説明を受けました。

1. 本治療への参加は自由意志によって決めることができること。
2. 本治療への参加について同意しない場合でも、今後の治療においてなんら不都合が生じるものではないこと。
3. 本治療への参加した後でもいつでも自由にこれを取り消すことができ、その後の治療においてなんら不都合が生じるものではないこと。
4. 現在、肺胞蛋白症の治療は肺胞洗浄が主体であるが、これには少なからず危険が伴うため、本疾患の病態に基礎を置く GM-CSF 製剤を用いた治療法を用い、その効果、副作用等を検討すること。
5. 肺胞蛋白症に対する GM-CSF 投与は保険診療適応の範囲外にあり、GM-CSF 投与にかかる費用 (GM-CSF、吸入器) は研究費で負担すること。
6. GM-CSF 製剤の副作用には下記のものがあり、副作用が出現した場合、GM-CSF 製剤の投与中止あるいは減量をし、適切な処置をとること。発熱、悪心、呼吸困難、下痢、発疹、悪寒、注射部位の反応、嘔吐、倦怠感、食欲不振、筋肉痛、血小板減少、ヘモグロビン低下、血清アルブミン低下、好酸球増加等。
7. 研究等採血、気管支肺胞洗浄液の保存のお願い。
8. 肺胞蛋白症に対する GM-CSF 製剤の使用経験が少ないため、予期せぬ副作用が出現する危険があり、肝機能、腎機能および呼吸困難増悪などの副作用に十分に対処できるよう定期的に検査を行い、準備するが、万一、GM-CSF 製剤の投与により副作用が発生した場合には、副作用に対する治療について最善を尽くすが、個人負担となる可能性があること。

私は「肺胞蛋白症に対する顆粒球マクロファージコロニー刺激因子による治療」への参加についての説明書をよく読み、担当医師からも詳細な説明を受け、了承しましたので、本治療に参加することに同意いたします。

同意年月日： 年 月 日
住所：

本人氏名： (自署)

私は、上記治療について、記載内容を説明し、口頭説明も加えて、上記の患者さんから同意が得られたことを認めます。

所属：
同意取得医師氏名： (自署)

【付 録】

治療・検査の留意事項

各試験責任医師は、以下の検査法・治療法の統一プロトコールに準拠して治験を進めてください。

自覚症状

呼吸困難度を H-J 分類で評価し、記載する。咳そう、喀痰等の症状については、被験者に日誌を渡して自己記入していただく。

動脈血の採取法

動脈血採血用キット（抗凝固剤入りディスク注射器）を用いる。
採血前 15 分～20 分安静にさせ、脈拍数、呼吸数が安定するのを待つ。
体位は仰臥位で行う。
採血部位は、大腿動脈か上腕動脈で拍動をよく触れるところで行う。
採血後、室温下では 10 分以内に測定する。

動脈血液ガス分析

肺泡気 O_2 分圧は次式で表される。

$$PAO_2 = 150 - 1.2 \times PaCO_2$$

肺泡気と動脈血の O_2 の分圧較差を A-aDO₂ とすると、次式となる。

$$A-aDO_2 = 150 - 1.2 \times PaCO_2 - PaO_2$$

通常 A-aDO₂ は 10Torr 以下であるが、20Torr 以上に開大すると肺泡レベルでのガス交換が障害されていると考える。

血液生化学検査

各採血時に必要項目をオーダーした後、血清 4ml を凍結保存しておき、治験終了後、近畿中央病院の井上まで冷凍で送付する。

6 分間歩行試験（6MWT）の方法

患者が入院している場合は、できれば前日に練習してもらおう。また、酸素吸入が必要な患者は、酸素何リッター吸入下で歩行したのかを記載する。また、呼吸困難が強く試験自体が困難な場合は、それ自体が重要な所見であるので、そのことを記載しておく。

患者に平地を最大限の努力で歩行してもらおう。患者にはできるだけ速く歩き続けるよう促すが、やむを得ずペースが遅くなったり、立ち止まったりするのも容認する。6 分間終了時にこれ以上は歩けないと感じるまで、できるだけ長い距離を歩いてもらうことが目標。

病院の廊下に 50m の直線距離を用意し、5 m 間隔で印をつける。または 30m で 3 m 間隔も推奨される。

試験前スタートラインで 10 分程度安静にして、その間に血圧、脈拍数、酸素飽和度等をチェックする（安静時血圧が上 180 以上または下 100 以上、脈拍数 120 以上は中止する）。

医師か理学療法士が患者に同行し、タイムキーパーを務め、1分ごとに歩行距離をチェックする。励ましの言葉は統一しておく。携帯オキシメーター（リスト型）装着時には歩行の妨げにならないように、心拍数、酸素飽和度を1分ごとにチェックする。

6分間歩行試験の評価

試験後に血圧、心拍数、SpO₂を測定し、Borg スケール（0-10）にて呼吸困難度、疲労度を記載する。結果、6分間トータルの歩行距離（m）を得る。

試験時間は一日のうち同じ時間帯で行い、2～3回繰り返して最大値をとることが望ましい。

参考）健常者における6分間歩行距離（6MD）の標準値

男性：6MD(m) = (7.57 x H) - (5.02 x A) - (1.76 x W) - 309

女性：6MD(m) = (2.11 x H) - (2.29 x W) - (5.78 x A) + 667

1) Enright PL, Sherill DL, Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384-7.

QOL 質問票

質問票は、班会議で配布した SF-36 をコピーして患者自身に記入していただく。SF-36 の使用について許可を得ていること。SF-36 がない場合は、治験管理センターに連絡の上、手に入る。

肺機能検査

検査項目は、VC、%VC、FVC、%FVC、FEV1.0、%FEV1.0、%DLco である。

このうち、%DLco については測定不可能な場合もあるかも知れない。そのことを記載しておく。

胸部CT検査

全肺野の HRCT を無治療経過観察直前・治療直前・治療直後に行うが、コピーまたは実物を近畿中央病院の井上に送付し、中央管理とする。ビジュアルスコアリングによる評価に用いる。

気管支肺胞洗浄

治療直前・直後（12 週後）に行うが、部位は、中葉または舌区の B4 または B5 の区域または亜区域に決め、同一部位から洗浄する。生食 50ml を 3 回注入して回収し、全部を併せて量と

洗浄部位を記載。気管支肺胞洗浄液解析申し込み書（別添）に必要事項を記入の上、冷蔵で 50ml を医療センター研究所の中田に発送する。同時にヘパリン血 20ml も採取する。常温で発送する。

治療方法

吸入方法：

毎日決められた時間に吸入する。患者に時間を決めていただく。

Leukine：

1 vial は、250 μ g の凍結乾燥したリコンビナント GM-CSF を含む。その powder を 1ml の蒸留水に溶解し、これを 0.5ml とり、吸入容器に入れる。

さらに、ここに 2ml の生理食塩水を入れる。10 分～15 分程度で吸入終了。

吸入器の消毒法：

- ①吸入器は 1 日 1 回使用后、流水でよく水洗いする。
- ② 使用前に以下の方法で消毒する。

[患者に用意していただくもの]

- ・ミルトン原液
- ・ミルトン専用タンクまたはタッパーウェアなどのプラスチック容器（吸入器が入る大きさ）
- ・吸入器を置ける大きさの皿（プラスチックないしガラス製）

[お渡しするもの]

- ・吸入器
- ・滅菌ガーゼ
- ・アルコール綿

[方法]

- ①ミルトン原液の容器の説明書にそって、ミルトン原液を水道水で薄めて専用タンクまたはプラスチック容器に用意する。
- ②吸入器を分解して、ミルトン液に 30 分ほどつける。
- ③その間に、皿の内側をアルコール綿で拭いて乾かし、滅菌ガーゼを敷く。

- ④吸入器を取り出し、水気を切って、皿のガーゼの上に載せて自然に乾かす。
- ⑤乾いたら、薬液の入る内側に触れないように注意しながら、組み立てる。

IV. 平成 16 年度改訂プロトコール