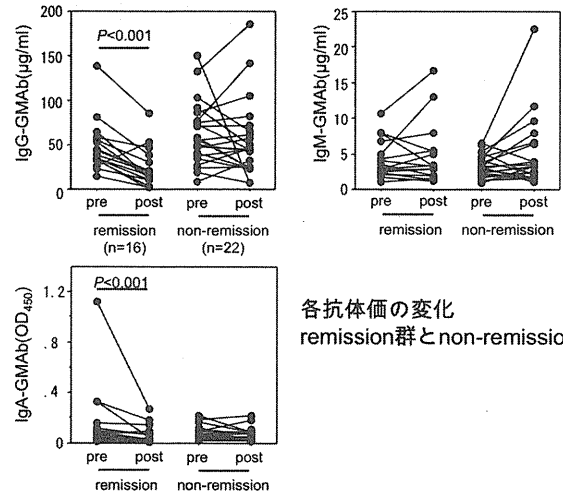


Cross-sectional
 (A) 患者年齢とDSSの改善度
 (B) 軽鎖比と動脈血の酸素化
 (C) Avidity indexとIgG抗体価



各抗体価の変化
 remission群とnon-remission群

この年齢もF検定で有意差があったため、すべてのデータはノンパラメトリック検定で比較した。

IgG-, IgA-, IgM- GM-CSF 自己抗体価は、アイソタイプ特異的抗Fc二次抗体を用いたELISA法で測定した。軽鎖比は、GM-CSF coatしたプレートに定法に従って、希釈血清をアプライし、Bethyl社のキットを用いて測定した。Avidityは、通常のELISAの過程で、8M尿素の処理を行ったOD値と処理を行っていないOD値との比(Avidity Index,%)で表した。また、自己抗体の結合特異性は、bovine GM-CSFに対する結合のOD値をhuman GM-CSFに対する結合のOD値で割った比率(%)で表した。

【結果】

1. 横断的比較：GM-CSF自己抗体の性状に関する多変量解析でIgG型抗体量はIgA型抗体量(OD)は正の相関があり、Avidity indexはIgG抗体量、IgM抗体量、IgA抗体(OD)と正の相関があった。興味深いのは、軽鎖比とPaO₂, AaDO₂との相関である。データを示さないが、別の患者集団(n=27)で相関が見られたことから、信憑性は高いと思われた(軽鎖比とPO₂との相関；r=0.53, p=0.014)。

2. 縦断的比較：患者demographic dataと重症度変化の相関を調べると、有意であったものは、年齢だった。つまり、観察前の年齢が若いほど、改善はしにくかった。IgG-自己抗体、IgA-自己抗体価は、R群で有意に減少するが、IgM-自己抗体価は、R,N群ともに不変だった。自己抗体のavidityは、R,N群ともに不変であったが、specificityは観察期間中に低下した。

【考察】

今回の検討で、自己抗体のpropertyは、患者間で多様性があること、また、各患者内でも経時的にdynamicに変動していることがわかった。我々による検討では、IgM型抗体産生クローンが二次リンパ節でクラススイッチを起こし、IgG型とIgA型抗体産生B細胞になることが示唆されている。だとすれば、IgG型とIgA型抗体に相関があること、IgG型とIgA型のみR群で減少することは、納得がいく。つまり、寛解は、クラススイッチの頻度の減少捉えることが出来ると思う。一方、今回のデータで興味深かったのは、軽鎖比と重症度との相関である。κからλへの変換は、骨髄で起こるreceptor editingと二次リンパ節で起こるλ鎖をもったクローンの選択

的増殖である。naive B cellのレベルでは、 κ 鎖が優位であることがわかっており、前者が患者で亢進しているとは考えにくい。したがって、重症化すると、 λ 鎖をもったクローンの選択的増殖と考えられる。観察期間中にR群、N群ともに自己抗体の特異性の低下が見られたことは、認識するエピトープが増加していることを示唆していると思う。

C. 健康危険情報

特記すべきことはありません。

D. 研究発表

論文

1. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 364:1596-1606, 2011
2. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *European Respir. J.* 37:465-468,2011
3. Miyabayashi T, Kagamu H, Koshio J, Ichikawa K, Baba J, Watanabe S, Tanaka H, Tanaka J, Yoshizawa H, Nakata K, Narita I. Vaccination with CD133+ melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor. *Cancer Immunol Immunother.* 60(11): 1597-1608, 2011
4. Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Nakata K, Hebisawa A. Indium-Tin Oxide Does Not Induce GM-CSF Autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med.* 184:741,2011
5. Ohashi K, Sato A, Takada T, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir.J.* in press
6. Takeshi Saraya a, Koh Nakata b,n, Kazuhide Nakagaki c, Natsuki Motoi b, Kuniko Iihara d, Yasunori Fujioka e, Teruaki Oka f, Daisuke Kurai a, Hiroo Wada a, Haruyuki Ishii a, Haruhiko Taguchi g, Shigeru Kamiya h, Hajime Goto
Identification of a mechanism for lung inflammation caused by *Mycoplasma pneumoniae* using a novel mouse model
Results in Immunology 1 (2011) 76–87
7. Urano S, Tazawa R, Nei T, Motoi N, Watanabe M, Igarashi T, Tomita M, Nakata K. A cell free assay system estimating the neutralizing capacity of GM-CSF antibody using recombinant soluble GM-CSF receptor. *J Vis Exp.* 2011 Jun 27;(52). pii: 2742. doi: 10.3791/2742.
8. Kazumasa Ohashi a, Atsuyasu Sato b, Toshinori Takada c, Toru Arai d, Takahito Nei a,e, Yasunori Kasahara f, Natsuki Motoi a,

Masayuki Hojo g, Shinya Urano a, Haruyuki
Ishii h, Masanori Yokoba i, Ryosuke Eda j,k,
Hideaki Nakayama c, Yasuyuki Nasuhara l,
Yoshiko Tsuchihashi, Chinatsu Kaneko a,
Hiroko Kanazawa a, Masahito Ebina n, Etsuro
Yamaguchi, Jacqueline Kirchner , Yoshikazu
Inoue, Koh Nakata, Ryushi Tazawa
Direct evidence that GM-CSF inhalation
improves lung clearance in pulmonary alveolar
proteinosis Respiratory Medicine in press

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

全肺洗浄最適化のための数学モデル－洗浄方程式の試み

- 1) 愛知医科大学呼吸器アレルギー病内科
- 2) 東京医大八王子医療センター
- 3) 東京大学附属病院麻酔科
- 4) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
- 5) 獨協医科大学越谷病院
- 6) 京都大学防災研究所

研究分担者 山口悦郎¹、一和多俊男²、内田寛治³、田澤立之⁴、中田 光⁴

研究協力者 赤坂圭一⁵、丸山 敬⁶、浦野慎也⁴

はじめに

全肺洗浄法は 1960 年代からの長い歴史があるにも関わらず、洗浄回数・生理食塩水の肺内滞留時間をどうするべきかという一定の見解はなく、洗浄効率を考えた理論は存在しない。本研究班で全肺洗浄法のガイドライン作成が行われているが、本症の病因に基づく洗浄方法の最適化が喫緊の課題である。全肺洗浄で肺胞内の自己抗体が除去されるときに、1) 洗浄液による希釈除去効果 2) 血中から肺胞への自己抗体移行 の 2 要素を考慮しつつ、①数学モデルを作成し、②シミュレーションし、③実測値により修正し、下記の仮説を検証すると共に、④洗浄方法を最適化する。

A. 研究の背景と目的

①背景

厚生労働科学研究費「肺胞蛋白症の難治化要因の解明」研究班、23年度第一回班会議で全肺洗浄法のガイドライン作成について、東大麻酔科 内田寛治先生が司会者となって討議が行われたが、その議論を拝聴して思ったのは、洗浄法が術者の長年の経験と勘によって決められており、もし、その伝統芸能のような経験と勘が次世代に継承されなかった場合には、肺胞蛋白症の治療は一体どうになってしまうのかと不安を覚えた。全肺洗浄を理論化し、何故効くの

かを明らかにし、最適な条件を見出すことで、ガイドラインも科学的な根拠を得るというものである。一方では、カニクイザルモデルの成功により、自己免疫性肺胞蛋白症の病因が一義的に自己抗体によるもの、また、それは、静脈内への輸注により発症しうることが明らかとなった。ということは、血中自己抗体は、肺に移行し、発症せしめることを意味している。

仮説

循環血中の抗 GM-CSF 抗体は肺胞に移行し、肺胞蛋白症を惹起する。

主要研究目的

全肺洗浄法における肺胞洗浄液と血清中での抗体濃度の推移を予測する数学モデルを作り、実測値と理論値の違いから数学モデルの係数を割り出し、回数や滞留時間などを数式上で変化させて洗浄液中の GM-CSF 自己抗体濃度をコンピュータシミュレーションする。全肺洗浄の際の実測値から数学モデルを補正し、上記仮説を検証する。

副次研究目的

上記数学モデルで洗浄方法の最適化（洗浄液量、回数、滞留時間）を試みて、実際に改良されたプロトコールで洗浄を試み、実測値とのず

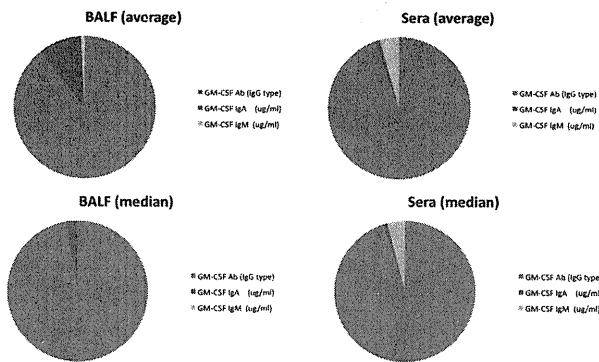


図1: BALFと血清のGM-CSF自己抗体のアイソタイプ分布

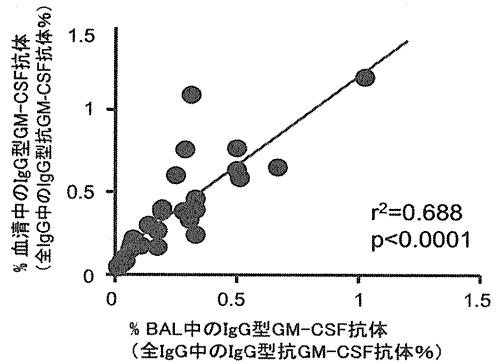


図2: 血清抗GM-CSF抗体とBALF抗GM-CSF抗体の相関

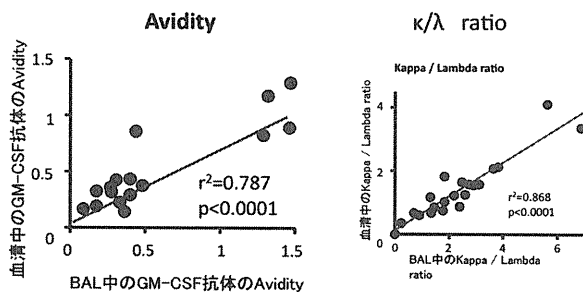


図3: BALFのIgG型GM-CSF自己抗体が血清中のGM-CSF自己抗体と同一であることを証拠。BALFの自己抗体avidityと κ/λ ratioは血清にほぼ等しい。

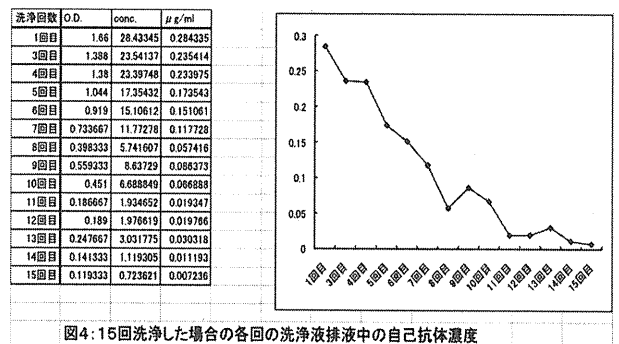


図4: 15回洗浄した場合の各回の洗浄液排液中の自己抗体濃度

れを検討する。

【方法】

自己抗体が肺胸腔内に移行するということを証明するために、ほぼ同時に採取された27例の自己免疫性肺胞蛋白症患者のBALと血清のアイソタイプ別の自己抗体濃度、avidity, 軽鎖比を調べた。次に山口悦郎先生のご厚意により、愛知医大で肺洗浄したときの、洗浄液を送ってもらい、抗体価を測定した。数学モデルは、腹膜透析の際の物質の移動の式を参考に京都大学防災研究所の丸山准教授の協力で立案する。

【結果】

予備的検討から、血清中にはIgM型、IgA型抗体が存在するが、BALF中にはIgM型抗体は

ほとんど検出されなかった(図1)。

血清中IgG型自己抗体の全IgGに占める割合は、BALF中のそれに強く相関しているが、IgM, IgA型では相関は見られなかった(図2)。

また、自己抗体の κ/λ 比とavidityはBALFと血清で強い相関があり、同一であることを示唆する(図3)。

次に自己免疫性肺胞蛋白症患者に15回洗浄した場合のBALF自己抗体濃度の推移を調べた。図4に示すように、11回目までは、直線的に減少したが、それ以降は、ゆるやかに減少し、15回目まで抗体濃度は、検出限界を遥かに超えて検出される。シュミレーション研究開始後は、注入、滞留、排出時間を正確に計測して、実測値を得る予定である。

以上のデータから、1) 血中抗体が肺胸腔内に

移行する。2) 洗浄の始めの方は、肺胞内に貯留したサーファクタント中の自己抗体が希釈されて排出液中に出てくる3) ある程度排出液中の自己抗体濃度が低くなると、血中自己抗体から肺胞への浸透が重要になる。この浸透による排出液中の自己抗体濃度のもっとも簡単なモデルは、n回目の洗浄において、

- ・血管内の抗体濃度が洗浄液滞留中一定： C_{bn}
- ・洗浄液の注入時直後の肺胞内の抗体濃度： C_{ln0} (n-1回目の洗浄後に肺胞中に残っている抗体は、n回目の洗浄液の注入時直後に十分混ざって C_{ln0} になるとする)

- ・肺胞内の洗浄液は洗浄液滞留中に十分よくかき混ぜられる、

とすれば、n回目の洗浄液の注入後 T_n 時間後 (= n回目の洗浄で、洗浄液を T_n だけ肺に滞留させた後)の排出時の肺胞内の抗体濃度： C_{ln} (= 排出された洗浄液の濃度)は次式で与えられる：

$$C_{ln} = C_{bn} - (C_{bn} - C_{ln0}) \exp(-BT_n) \dots (1)$$

ここで、 B は浸透係数 K 、肺の有効等透過面積 A 、肺内に入れた洗浄液の量 V_l から決まる係数。

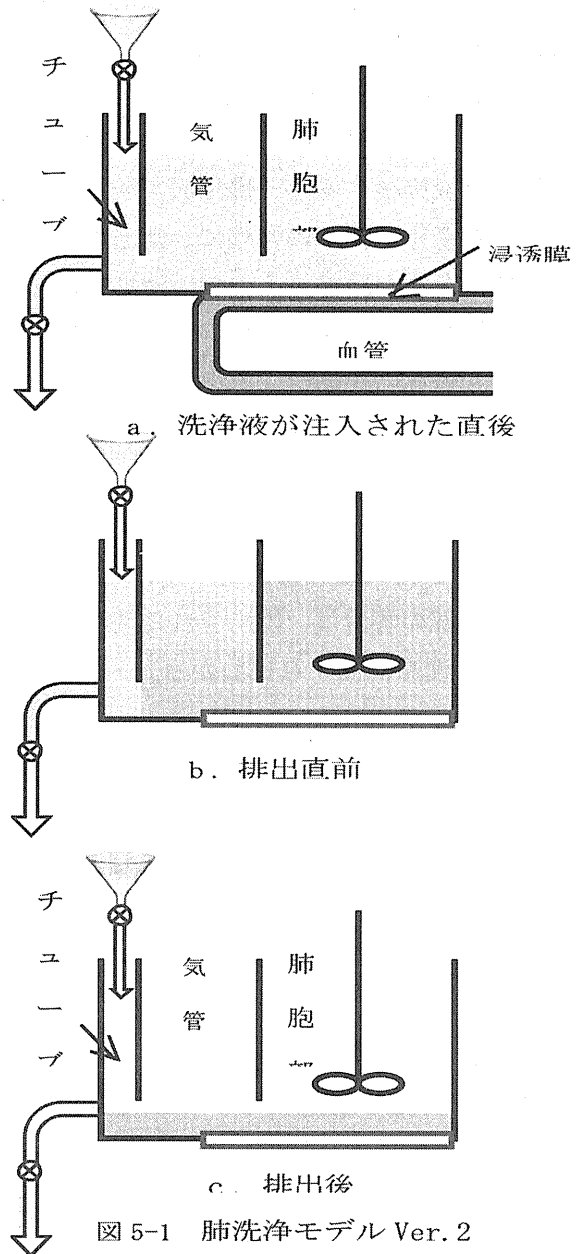
同様に、n+1回目の洗浄で排出された洗浄液の濃度： C_{ln+1} は

$$C_{ln+1} = C_{bn+1} - (C_{bn+1} - C_{ln+10}) \exp(-BT_{n+1}) \dots (2)$$

となる。 C_{bn} と C_{bn+1} がほぼ同じ ($C_{bn} = C_{bn+1}$) とすると、未知数は C_{bn} と B なので、n回目、n+1回目の洗浄の結果から、式(1)、(2)の C_{bn} と B 以外の数値はわかるので、式(1)、(2)を連立させれば、未知数、 C_{bn} と B が求めることができる。

【考察】

洗浄用のチューブを含む肺を図5-1に示すような容器でモデル化する。チューブおよび気管・気管支の一部では血液との自己抗体の交換がないとして、浸透膜は容器の一部にのみ存在するとする。肺胞部分と気管・気管支の一部では洗浄液が十分攪拌され、チューブおよび気管・気管支の一部では洗浄液は攪拌されないとする。この



混ざり具合の違いを出すために、容器は3つに仕切られており、底部で繋がっているとする。洗浄液排出時には注入した洗浄液の一部は肺に残るため、排出口は容器の底から少し高いところにあるとしている。図5-1a,b,cにそれぞれ、洗浄液を注入直後、排出直前、排出後の状態を示した。

はじめ洗浄液が注入された直後では全体で

抗体濃度がほぼ一様な状況になる (図 5-1a)。排出直前では肺胞部分で洗浄液が十分攪拌され抗体濃度がほぼ一様、気管・気管支部分では十分混ざっていない状態 (図 5-1b)。この状態で洗気管支浄液排出すると、排出口での洗浄液の抗体濃度の変化は図 6 のように、はじめはチューブ内の洗浄液が出てくるので、濃度は低く、次第に抗体濃度は上昇し、後半はほぼ一定の濃度で排出される。最後に、洗浄液の排出後は肺内にいくらか洗浄液が残る。

以上の考察から、以下の推測をえる。

1. 排出後に肺胞及び気管支・回路に残る洗浄液の容量は、注入量と排出量の差からわかる。
2. チューブ部の容量は、排出される洗浄液の抗体濃度の変を計測すればわかる。→この計測は手間がかかり難しい。
3. 肺内の肺胞部分・気管・気管支部分の容量を区別して求めることは難しい。→解剖学的にわかるかもしれないが、ここでは浸透膜が働いて、十分に洗浄液が攪拌されている部分と、そうでない部分の容量なので、やはり、難しい？
4. 結局、図 5-2 のように排出口での洗浄液の抗体濃度の変化を測定することができればよいが、それは難しいので、1 回の洗浄時の全排出液を残しておき、排出された抗体量を全排出液の抗体の平均濃度×全排出液量として求めておく。
5. 前節の考察により、1 回の洗浄における平均的な抗体排出量を求めるとして、その量は洗浄の回数を重ねるごとに変化 (減少) する。この変化を測定することにより、平均的な浸透圧係数の値を求めることができる。ただし、この平均的な浸透圧係数の値は、肺内に残るサーファクタント等の濃度や肺内におけるそれらの残存状態により変化するとも考えられる。したがって、抗体以外の成分の変化もわかるように、排出液のサンプル (排出後

の液量と、よくかき混ぜた後のサンプル) を全ての洗浄ごとに保存しておくことが必要である。

6. 抗体が血液由来かどうかを判定するために、洗浄によって血液内の抗体濃度が変わるかを測定しておく必要がある。ただし、抗体が血液由来で浸透するにしても、浸透がゆっくり (浸透係数が小さい) であると、1 回の洗浄における血液内の抗体濃度の変化は少ないので、まずは、洗浄の開始時と終了時の差があるかどうか問題となる。もし、この間の差が検出できれば、まずは、抗体が血液由来であることがわかる。また、ある程度浸透が早ければ (1 回の洗浄の間に浸透する抗体量が検出できる量であれば)、洗浄の後半においては、排出される洗浄液内の抗体濃度はほぼ一定になるはずである。

C. 健康危険情報

特記すべきことはありません。

D. 研究発表

論文

1. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med.* 364:1596-1606, 2011
2. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M,

- Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *European Respir. J.* 37:465-468,2011
3. Miyabayashi T, Kagamu H, Koshio J, Ichikawa K, Baba J, Watanabe S, Tanaka H, Tanaka J, Yoshizawa H, Nakata K, Narita I. Vaccination with CD133+ melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor. *Cancer Immunol Immunother*, 60(11): 1597-1608, 2011
4. Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Nakata K, Hebisawa A. Indium-Tin Oxide Does Not Induce GM-CSF Autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med.* 184:741,2011
5. Ohashi K, Sato A, Takada T, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir.J.* in press
6. Takeshi Saraya a, Koh Nakata b,n, Kazuhide Nakagaki c, Natsuki Motoi b, Kuniko Iihara d, Yasunori Fujioka e, Teruaki Oka f, Daisuke Kurai a, Hiroo Wada a, Haruyuki Ishii a, Haruhiko Taguchi g, Shigeru Kamiya h, Hajime Goto Identification of a mechanism for lung inflammation caused by *Mycoplasma pneumoniae* using a novel mouse model *Results in Immunology* 1 (2011) 76–87
7. Urano S, Tazawa R, Nei T, Motoi N, Watanabe M, Igarashi T, Tomita M, Nakata K. A cell free assay system estimating the neutralizing capacity of GM-CSF antibody using recombinant soluble GM-CSF receptor. *J Vis Exp.* 2011 Jun 27;(52). pii: 2742. doi: 10.3791/2742.
8. Kazumasa Ohashi a, Atsuyasu Sato b, Toshinori Takada c, Toru Arai d, Takahito Nei a,e, Yasunori Kasahara f, Natsuki Motoi a, Masayuki Hojo g, Shinya Urano a, Haruyuki Ishii h, Masanori Yokoba i, Ryosuke Eda j,k, Hideaki Nakayama c, Yasuyuki Nasuhara l, Yoshiko Tsuchihashi, Chinatsu Kaneko a, Hiroko Kanazawa a, Masahito Ebina n, Etsuro Yamaguchi, Jacqueline Kirchner, Yoshikazu Inoue, Koh Nakata, Ryushi Tazawa Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis *Respiratory Medicine* in press
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

自己免疫性肺胞蛋白症に対する Molgramostim の連続投与効果

愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

山口悦郎、高橋 歩

はじめに

自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) に対する GM-CSF 吸入療法に関しては、これまで Sargramostim を使用したものが多い^{1,2)}。その中でも特にわが国で実施された臨床試験により Sargramostim の用量変動吸入療法 (高用量と低用量期間を含む) が、69% の APAP で有効であることが証明されている。我々は大腸菌由来遺伝子組み換えヒト GM-CSF 製剤で、安価に入手できる Molgramostim (Amoytop Biotech, Xiamen) を、固定用量で 24 週間吸入した際の効果について検討した。

対象と方法

増悪中あるいは改善のない 4 名の APAP 患者で、1 日 1 回 150 μ g の Molgramostim (Topleucon®) を PARI 社の LC Star ネブライザーを用いて 24 週間吸入させた。主要評価項目は以前の試験同様に、吸入前後の A-a DO₂ の変化で、10 Torr 以上の改善を有効とした。副次的評価項目は、CT 所見の半定量値 (CT score)、呼吸困難度 (MRC grade)、VC、DL co、血清 KL-6 濃度などである。

結果

主要評価項目に関して、4 名中 2 名で有効と判定された。VC は 2 名で、DL co、MRC grade、KL-6 濃度は 3 名で改善した。CT score は軽度改善を含めると、すべての患者で改善した (図 1, 2, 3, 4)。

記録すべき副作用はまったく見られなかった。

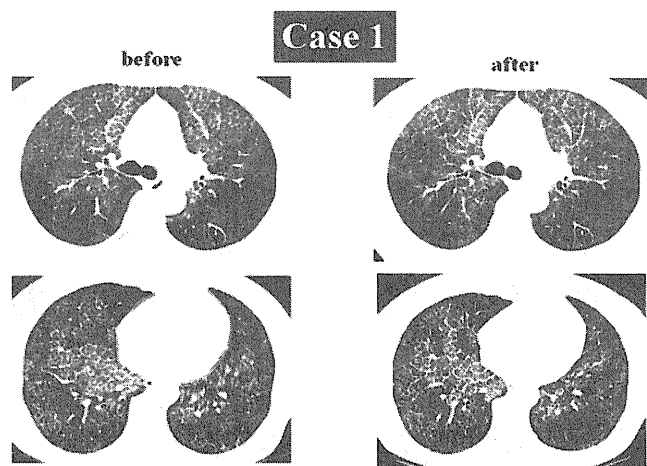


図 1

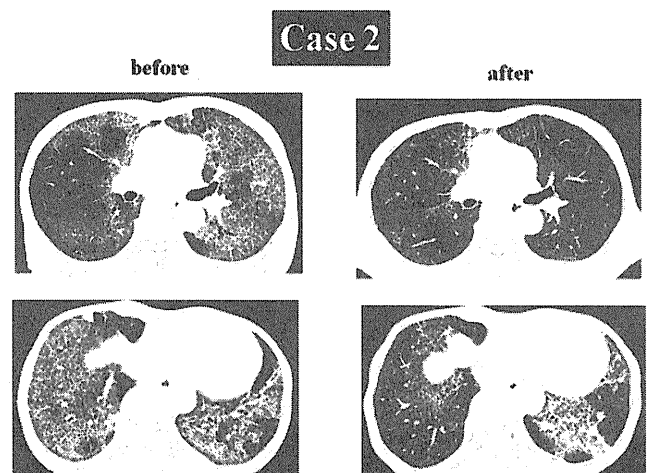


図 2

考案

これまでの GM-CSF 吸入療法は、Sargramostim に関するものが多かったが、今回使用した Molgramositim (Topleucon®) も同様に有効である

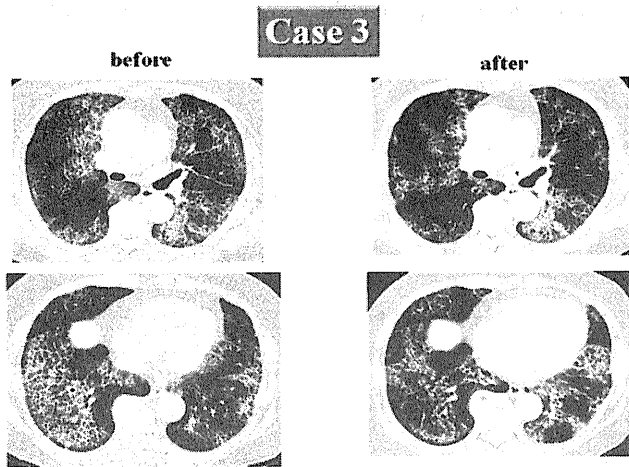


図 3

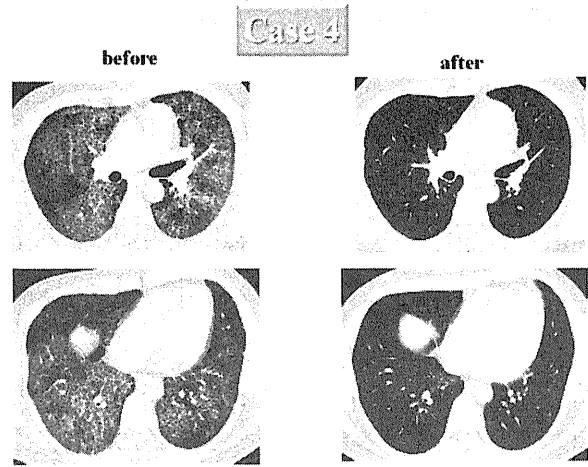


図 4

ことが示唆され、かつ副作用も経験されなかった。当面は自由診療に際して、有用な製剤と位置付けられる。

また今回の吸入方法は固定用量を毎日継続するというもので、必ずしも効果の機序として、減感作を想定しているものではない。肺胞腔に存在する中和抗体に抗して、GM-CSF を補充しようとする直截的な発想である。局所の抗体価と吸入により送達される GM-CSF の濃度関係がどうなっているのか不明であるが、実際に効果を発揮することはこれまでも複数の試験で証明されており、また今回の試験でも明らかである。特に今回のような単純で分かりやすい吸入方法は、その普及を促進すると考えられる。今後は用量相関の検討を踏まえて、より速やかに効果が発現しかつ副作用のない吸入方法の探索が必要であろう。

結論

4名という少数例の検討であるが、固定用量の Molgramostim 吸入は、APAP に対して Sargramostim の変動用量吸入とほぼ同等の効果を発揮することが示唆された。

参考文献

1. Wylam ME, et al., Eur Respir J 2006 27: 585.
2. Tazawa R, et al., Am J Respir Crit Care Med 2010 181: 1345.

種々の呼吸器疾患における血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度の検討

愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

山口悦郎、高橋 歩

はじめに

自己免疫性肺胞蛋白症患者の26%に粉塵吸入歴があることが報告されており¹⁾、粉塵吸入と肺胞蛋白症との関連を示唆する症例報告も散見される。また自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)で、中核的所見である血清抗 GM-CSF 抗体濃度の上昇の、疾患特異性は詳しく調べられていない。我々は塵肺に着目しつつも、他の呼吸器疾患患者を含めて検討した。

対象と方法

対象は健常者72名、塵肺150名、間質性肺炎16名、サルコイドーシス52名、慢性閉塞性肺疾患(COPD)11名、気管支喘息22名、肺抗酸菌症(結核、非結核性抗酸菌症を含む)17名、肺癌12名で、陽性対照はAPAP29名である。

血清の抗 GM-CSF IgG 抗体濃度は、中田らの方法にならない、GM-CSF (Amoytop)をプレートに固相→洗浄→ブロッキング→洗浄→希釈した血清(APAPでは3,000倍、それ以外では100倍)の添加→洗浄→ビオチン標識抗ヒト IgG 抗体の添加→洗浄→ストレプトアビジン-HRP の添加→洗浄→基質添加→発色停止という操作によるELISAにより測定した。単位は抗体濃度の高い患者血清をプールし、その10,000倍希釈液の濃度を10,000 AU (arbitrary unit、人為単位)とした。

測定された抗体濃度の GM-CSF 特異性を確かめるために、抗体を測定するELISAの系で、希釈血清と GM-CSF を1~10 µg/mlの濃度で共存させ、競合的阻止試験を行った。

結果

健常者と比較して血清抗 GM-CSF IgG 濃度は

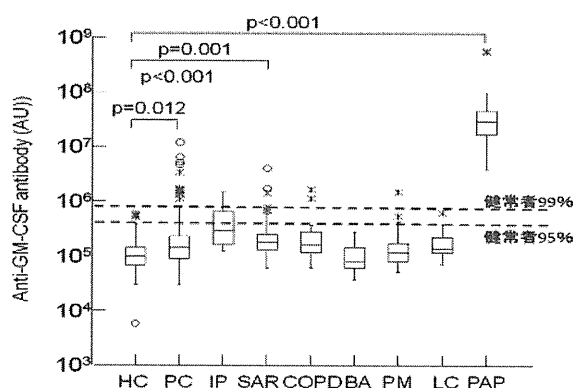


図1 血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度

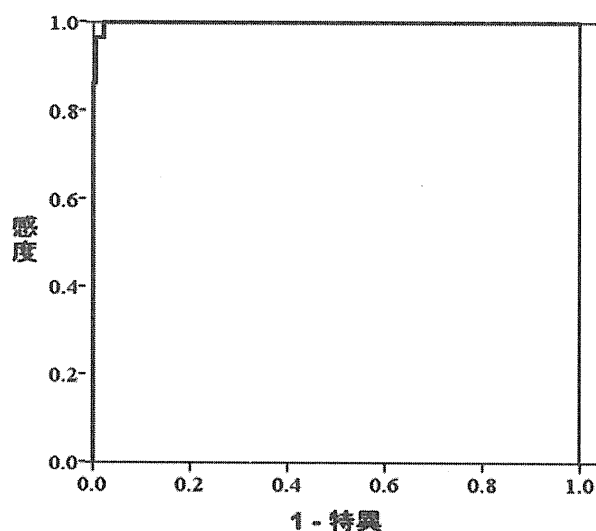


図2 自己免疫性肺胞蛋白症と塵肺、間質性肺炎、サルコイドーシス、肺抗酸菌症の鑑別のためのROC解析

塵肺、間質性肺炎、サルコイドーシス、自己免疫性肺胞蛋白症で有意に高値であった(図1)。健常者の濃度分布を対数変換し、それを正規分布と仮定して求めた下片側95%値/99%値を仮に

正常標準値とした場合、塵肺の 15.3%/9.3%、間質性肺炎の 37.5%/31.3%、サルコイドーシスの 21.2%/17.3%、COPD の 27.2%/18.1%、喘息の 0%/0%、肺抗酸菌症の 17.6%/5.9%、肺癌の 16.7%/8.3%で陽性となった。塵肺患者の一部で 10^7 AU 前後の高値の患者を認めた。APAP では $10^7 \sim 10^8$ AU に分布し、言うまでもなく著明高値であった。APAP と時に鑑別が必要な塵肺、間質性肺炎、サルコイドーシス、肺抗酸菌症について、ROC 解析を行うと、cut off 値 5.8×10^6 AU で、APAP とそれらの疾患を鑑別する上では感度は 97%、特異度は 99%であった (図 2)。

競合的阻止試験では概ね 10^6 AU 以上の試料で、ELISA における吸光度の低下が観察された。

考案

一部の塵肺患者において血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度は上昇しており、粉塵吸入が抗 GM-CSF 抗体上昇に関与し、自己免疫性肺胞蛋白症と関連している可能性が示唆された。

間質性肺炎、サルコイドーシスといった他の呼吸器疾患においても、低いながら抗体濃度の上昇があり、何らかの機序で病態と関連している可能性がある。

一方 APAP では著明に抗体濃度が上昇しているので、他の肺疾患との鑑別のための至適 Cut off 値を設定することは容易である。

結論

低いながらも種々の呼吸器疾患で抗 GM-CSF 抗体が検出されることが明らかとなった。これが各疾患の病像をどのように修飾しているのか、今後詳細な検討が必要である。しかし、今後 GM-CSF に限らず種々のサイトカインやケモカインを含む免疫活性物質に対する自己抗体が見いだされる可能性があり、広範な炎症性、感染性疾患の病態の理解が進むことが期待される。

参考文献

1. Inoue, et al., Am J Respir Crit Care Med 2008 177: 752.

本邦における自己免疫性肺胞蛋白症に対する 全肺洗浄に関するアンケート調査

- 1) 東京医科大学八王子医療センター
- 2) 国立病院機構近畿中央胸部疾患呼吸センター
- 3) 東京大学医学部麻酔科

一和多俊男¹、井上義一²、内田寛治³

はじめに

全身麻酔下全肺洗浄 (whole lung lavage : WLL) は、肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis : PAP)に対する標準的治療法の一つである。

WLL の方法に関する報告は、1967 年に Ramrez-R¹⁾ が massive pulmonary lavage 法を発表し、1970 年代に WLL 中の低酸素血症を防止するために、Rogers らは degassing をせずに洗浄液を注入する方法²⁾と volume controlled lavaged 法³⁾を発表し、また Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) を併用する WLL 法⁴⁾が報告された。しかし、今日においても PAP 症例が少ないために、標準的な WLL 法が確立していないのが現状である。

今回、我々は PAP に対する WLL 法のガイドラインを作成する目的で、本邦における WLL の実態を明らかにする目的で、WLL 法に関するアンケート調査を行った。

対象と方法

WLL 手技が基礎疾患により影響を受けることを考慮して二次性 PAP を除外し、自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : APAP) のみを対象とした。

APAP の大規模コホート研究⁵⁾に参加した 214 施設(該当者不在であった 3 施設

から返送)にアンケート用紙を発送し、その結果を解析した。

結果

①APAP 症例数、WLL 施行症例数と回数

アンケートを発送した 211 施設中 86 施設から回答があった。APAP 症例数は 352 症例 (71 施設) で、WLL は 80 症例 (34 施設) に対して右肺 WLL が 110 回、左肺 WLL が 107 回施行されていた。

②初回治療の内訳

APAP 352 症例のうち 170 症例が無治療で経過観察され、51 症例が気管支鏡(BFS)による区域洗浄、72 症例が WLL、59 症例が GM-CSF 吸入療法が施行されていた。

③WLL 施行した症例数別の施設数

初回治療として WLL が施行された 72 症例と、BFS による区域洗浄および GM-CSF 吸入療法が無効であった 8 症例、合計 80 症例に対して 34 施設で WLL が施行された。

WLL 施行した症例数別の施設数は、1 症例 19、2 症例 8、3 症例 1、4 症例 3、7 症例 1、11 症例 1、12 症例 1 施設であった。また、左右肺別の WLL 回数は、右肺が 110 回、左肺 104 回であった。

④WLL を施行した理由

WLL が施行された 34 施設のうち 28 施設から回答があり、呼吸不全の進行 (13 施設)、他の治療が無効 (6 施設)、広範囲

な病変（5施設）、WLLが標準的治療との認識（3施設）、挿管人工呼吸管理中（1施設）との理由により、WLLが施行されていた。

⑤初回 WLL 施行前の PaO₂

初回 WLL 施行前の大気下平均 PaO₂ は 61.7±12.5Torr（72 症例）で、PaO₂ が 60～70Torr が 27 症例で最も多かった。

初回 WLL 施行前の挿管 100% O₂ 換気時 PaO₂ は、平均 298.9±121.8 Torr（53 症例）で、PaO₂ が 200～300Torr が 17 症例で最も多かった。

⑥ECMO の併用

ECMO は、10 施設で 21 症例に使用されていた。ECMO 使用の基準は、2 施設が挿管 100%O₂ 換気時の PaO₂<100Torr、1 施設は大気下 PaO₂<70Torr などであり、施設によって異なり標準的な基準はなかった。

⑦気管挿管チューブ

34 施設中 29 施設が左用ダブルルーメンチューブを使用し、右用ダブルルーメンチューブ・ダブルルーメンチューブ（左右不明）・9F 気管チューブが各 1 施設で、2 施設が未記載であった。

⑧洗浄時体位

34 施設のうち 18 施設が洗浄肺を下にした側臥位、11 施設が仰臥位、1 施設が洗浄肺を上にした側臥位、1 施設が WLL 時に体位を随意時変換し、3 施設が未記載であった。

⑨洗浄液

34 施設のうち 23 施設が生食のみ、6 施設が生食+NAC、2 施設が生食+NAC+ヘパリン、その他が各 1 施設であった。なお、全施設とも洗浄液を加温していた。

⑩Degassing

34 施設のうち 17 施設は Degassing を施行せず、14 施設は Degassing を施行し、3 施設は未記載であった。

⑪洗浄液注入法

34 施設のうち 21 施設が、容量規定法により注入量を決定していた。6 施設は肺気量を測定して注入量を決定し、12 施設は 500～1000ml 注入し、2 施設は注入量に関する記載はなかった。

一方、9 施設が圧規定法により、注入量を決定していた。注入する高さは 30cm が 5 施設で最も多く、60cm が 1 施設、10～15cm が 1 施設で、2 施設は圧に関する記載はなかった。

その他の 3 施設は可能な限り洗浄液を注入し、1 施設は洗浄液注入法に関する記載はなかった。

⑫バイブレーション

34 施設のうち 25 施設がバイブレーター、1 施設は的手法 26 施設でバイブレーションが施行され、6 施設は施行せず、2 施設が未記載であった。

⑬WLL 中止理由

合計 214 回の WLL において、低酸素血症で 6 回、非洗浄肺への洗浄液のリークにより、WLL が 5 回中止された。

⑭WLL 合併症

合計 214 回の WLL において、心不全 4 回、水胸 2 回、肺炎・皮下気腫・心タンポナーゼ・喉頭浮腫・気道肉芽腫が各 1 回ずつ認められた。

考案

APAP 352 症例において、72 症例が初回治療として、8 症例が BFS による区域洗

浄と GM-CSF 吸入量法が無効であったために、34 施設で合計 80 症例に対して WLL が施行（右肺 110 回、左肺 107 回）されていた。34 施設のうち 27 施設（79.4%）が WLL 施行した APAP 症例数が 1-2 症例であり、WLL を未経験ないし経験不足な状況下で施行したことが推察された。そのため、未経験ないし経験不足の医療機関でも、安全かつ効率的な WLL を施行するためのガイドラインの作成が必要と考えられた。

WLL の適応基準は、Kavura ら⁶⁾は a) 日常生活が支障をきたす呼吸困難、b) 大気下の $\text{PaO}_2 < 60\text{Torr}$ 、c) 生理学的シャント率 $> 10\sim 12\%$ とし、Michaud ら⁷⁾は、a) 高度な呼吸困難、b) $\text{PaO}_2 \leq 65\text{mmHg}$ 、c) $\text{AaDO}_2 \geq 40\text{mmHg}$ または生理学的シャント率 $> 10\sim 12\%$ と報告している。今回のアンケートの調査において、初回 WLL 施行前の大気下の平均 PaO_2 は $61.7 \pm 12.5\text{Torr}$ (72 症例) であり、 $60\sim 70\text{Torr}$ が 27 症例で最も多かった。しかし、 PaO_2 は $30\sim 90\text{Torr}$ 台に幅広く分布し、20 症例 (27.8%) は $\text{PaO}_2 \geq 70\text{mmHg}$ であり、今回のアンケートの調査において、WLL 適応基準となるような PaO_2 値は示唆されなかった。

WLL の各手技と器具については、挿管チューブは 29 施設 (85.3%) が左用ダブルルーメンチューブを使用しており、施設間での差異は認めなかった。洗浄時体位は、18 施設 (52.9%) が非洗浄肺への洗浄液のリークを防止するために洗浄肺を下にした側臥位、11 施設 (32.3%) が体位変換時の挿管チューブの位置がずれることを避けるために仰臥位で WLL が施行されていた。

洗浄液は 23 施設 (67.6%) が生食のみ、6 施設 (17.6%) が生食+NAC で、生食のみでも十分な洗浄効果が得られると考えられる施設が多く、また全施設とも洗浄液を約体温に加温していた。

degassing は洗浄肺を吸収性無気肺として洗浄効率を高める手技であるが、シャント効果の増加による高度な低酸素血症と、吸収性無気肺によりチューブの位置がずれる可能性がある。100% O_2 換気後に安静時酸素摂取量 (約 $250\text{ml}/\text{min}$) の 50% 以下 (片側肺洗浄のため) の速度で洗浄液を注入すると、air pocket を発生せずに洗浄液を注入することが可能である²⁾。

洗浄液注入量は、21 施設 (61.8%) が容量規定法により注入量を決定し、6 施設は肺気量を測定して注入量を決定し、12 施設は $500\sim 1000\text{ml}$ 注入しており一定の基準はなかった。一方、9 施設 (26.5%) が圧規定法により注入量を決定し、注入する高さは 30cm が 5 施設で最も多かった。また、3 施設 (8.8%) は可能な限り洗浄液を注入しており、洗浄液の過剰投与による水胸発生のリスクに対する意識が少ない施設も存在した。

洗浄効果を高めるバイブレーションは、25 施設 (73.5%) がバイブレーター、1 施設は用手法で施行されていた。

ECMO の使用基準としては、Claypool ら⁸⁾ は両側肺 100% O_2 換気時の PaO_2 が 100Torr 以下と報告している。この報告は 1984 年になされており、現在は ECMO がより普及しており、より緩い基準で各施設の判断で ECMO が使用される傾向があった。

214 回の WLL において、低酸素血症で

6 回、非洗淨肺への洗淨液のリークにより 5 回中止された。また、WLL 術後の合併症としては、心不全 4 回、水胸 2 回、肺炎・皮下気腫・心タンポナーゼ・喉頭浮腫・気道肉芽腫が各 1 回ずつ認められた。しかし、WLL に関連した死亡した症例は認めず、各施設によって WLL 手技は多様であったが、モニタリング、薬剤や機器などの向上により、比較的安全に WLL が施行されていることが示唆されたが、各施設、症例の洗淨効率については不明である。

結論

211 施設にアンケートを送付し、34 施設で APAP80 症例に対して左右別 WLL が 217 回施行されていた。34 施設のうち、1 症例 19 施設、2 症例 8 施設と 2 症例以下の施設が約 80% を占めていた。WLL 方法は、29/32 施設で左用ダブルルーメンチューブが使用されていたが、ECMO 使用基準・Degassing 有無・洗淨時の体位・洗淨液・注入方法は施設によって多様であった。

本邦における WLL ガイドライン作成には WLL を施行した個々の症例の患者背景によって WLL の手技が影響を受けることが予想されるため、患者背景や各医療機関の設備などを含む、二次調査が必要と思われる。

参考文献

1. Ramires-R J. Pulmonary Alveolar Proteinosis, Treatment by massive bronchopulmonary lavage. Arch Intern Med 1967 ; 119 : 147-156.
2. Rogers RM, Tantum KR. A "New" Approach to old problems. Med Clin North Amer 1970 ; 53 : 755-771.
3. Rogers RM, Szindon JP, Shelburne J, et al. Hemodynamics response of the pulmonary circulation to bronchopulmonary lavage in man. New Engl J Med 1972 ; 286 : 1230-1233.
4. Altose MD, Hicks RE, Edwards MW. Extracorporeal membrane oxygenation during Bronchopulmonary lavage. Arch Surg 1976 ; 111 : 1148-1153.
5. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respi Crit Care Med 2008 ; 177 : 752-762.
6. Ioachimescu OC, Kavura MS. Pulmonary alveolar proteinosis. Chron Respir Dis 2006 ; 3 : 149-159.
7. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. CHEST 2009 ; 136 : 1678-1681.
8. Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM. Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). Chest 1984 ; 85 : 550-558.

自己免疫性肺胞蛋白症 GM-CSF 吸入療法後の長期経過の検討 ～長期緩解を目標とした吸入療法追加の目安について～

東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学

大河内眞也、海老名雅仁、貫和敏博

はじめに

自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)に対する治療として GM-CSF 吸入療法が導入されてから既に 10 年が経過し、APAP に対する GM-CSF 吸入療法の有用性が確立されつつある^(1,2)。従来の GM-CSF 療法プロトコールは最初の 12 週間、高用量吸入 (High,250ug,Days1-8,none,Days9-14)、続く 12 週間、低用量吸入 (Low,125ug, Day1-4, none, Day5-14)を行うものである⁽³⁾。田澤らは第二相臨床試験に参加した APAP39 名のうち 35 名が上記プロトコールを完遂し、29 名が追加治療を 1 年間は必要としなかったと報告している⁽⁴⁾。しかしながら我々は、1 年以上経過してから増悪をきたし数年の低用量 GM-CSF 吸入療法を追加したところ長期緩解を得た症例を 2 例経験した⁽⁵⁾。これら 2 例は CT の陰影がほぼ完全に軽快し ‘完全緩解 ‘に近い状況であった。そのため我々は GM-CSF 吸入療法により長期的な予後をより改善させるためには、従来のプロトコールに基づいた治療を行った後に GM-CSF 療法の追加を行うことが必要な症例が存在し、追加治療を行う場合の判断基準を明らかにする必要があるのではないかと考えた。本研究では当院で初回 GM-CSF 療法を施行し 1 年以上経過観察が可能であった 5 例の予後を解析し、上記について検討した。

方法

レトロスペクティブに画像所見、血液ガスデータ (AaDO₂)、肺機能データ (%DLCO)、血液検査結果

(KL6,CEA,LDH,SpD,SpA)を抽出し検討した。

症例

・症例 1 長期緩解例 (図 1)

症例 1 は初診時 50 歳の女性で、陰影を健診で指摘され仙台市内の総合病院に紹介され APAP と診断された。自覚症状は軽微であったが著しい低酸素血症を認めため、同院で肺胞洗浄施行。無効のため東北大学病院に紹介される。当院で半年の経過観察後、GM-CSF 吸入療法を開始した。1 回目は従来のプロトコールに基づく治療を行い効果を認めるも、2 年半後に再増悪のため 2 回目治療を開始した。4 年間継続することにより著効し現在も緩解を保っている。当症例の経過より肺胞洗浄無効例、重症例、初回無効例でも GM-CSF 吸入療法の長期継続は有効であることが明らかになった⁽⁵⁾。当症例解析において効果判定に有用と考えられた指標は、CT 画像・KL6・CEA・AaDO₂・%DLCO であった。

・症例 2 長期緩解例 (図 2)

症例 2 は初診時年齢 44 歳の男性である。

健診で発見され当院で APAP と診断された。自覚症状を認めなかったが低酸素血症を認めた。半年の経過観察後 1 回目の GM-CSF 吸入療法をプロトコールに従い開始したが、効果を認めず 3 か月で中止となった。その後も増悪が止まらないため、1 年半後に 2 回目治療を開始した。2 年間継続し奏功を得た。**症例 1** と同様に現在も緩解を保っている。当症例の解析を通して初回治療無効例でも、期間において GM-CSF 吸入療法を低用量で再開・長期間維持することにより奏功する事例があることが明らかとなった。また、症例 1 と同様に CT 画像・KL6・CEA・AaDO₂・%DLCO が効果判定に有用と考えられた。

・症例 3 長期緩解例 (図 3)

症例 3 は初診時年齢 66 歳の女性である。健診で発見され当院で APAP と診断された。自覚症状は無いものの、経過観察中に低酸素血症進行したため 1 回目の GM-CSF 吸入療法が開始となった。初回のプロトコールに沿った 6 か月の治療のみで奏功を得ており、現在も緩解を得ている。本例は前期 2 症例に比べれば、軽症の肺胞蛋白症と考えられ、そのことが初回の治療のみで治療を終了できた要因かもしれない。もともと CEA や%DLCO は正常であり、効果判定には適さなかった。CT 画像・KL6・AaDO₂ による効果判定が有用であった。

・症例 4 有効→緩徐に増悪しつつある例 (図 4)

症例 4 は初診時年齢 54 歳の女性である。

健診で発見され、自覚症状を認めなかった。当初器質化肺炎疑いでプレドニン処方されるも軽快しないため当院に紹介となった。当院で APAP と診断され GM-CSF 療法開始となった。初回のプロトコールに沿った 6 か月間の治療で効果を認めたものの、画像上は再増悪してきている。低酸素血症を認めず、自覚症状もないため外来で経過を観察している。本例は**症例 1,2** に比べれば軽症の肺胞蛋白症と考えられるが、初回治療は中途半端に終わっている可能性があるかもしれない。効果判定に有用な指標として、**症例 1-3** 同様に CT 画像・KL6・CEA・AaDO₂・%DLCO が考えられた。

・症例 5 有効→増悪した例 (図 5)

初診時年齢 45 歳の男性である。健診で発見され当院で APAP と診断された。当初は自覚症状軽微であった。経過観察中に低酸素血症が進行しプロトコールに従った GM-CSF 療法を 6 か月施行し効果を認めたものの、1 年経過した後に難治性咳嗽が出現し全肺洗浄を独協医大越谷病院に依頼した。洗浄後咳嗽症状は著明に軽快したが、さらに改善を得るために GM-CSF 吸入療法を追加する予定である。効果判定に有用な指標として CT 画像・AaDO₂・%DLCO が考えられた。

結果

・KL-6 の臨床的価値と問題点 (図 6)

5 症例の治療前後の KL-6 の推移を図 6 に示した。KL-6 は画像の悪化、低酸素血症進行などの臨床症状を反映して増減した。臨床症状が不安定な時期は増減の振

幅が大きく、基線が安定することが長期緩解を示唆するものと考えられた。問題点としては、測定値・増減のスピードに個人差があり症例間比較が難しいこと、長期緩解に入っても正常値に入る症例は少ないことなどが考えられた。

・CEAの臨床的価値(図7)

5症例の治療前後のCEAの推移を図7に示した。CEAは臨床症状を反映して増減し、正常値(<5ng/ml)に入ることが、長期緩解の目安になり、患者間比較も容易になるものと考えられた。CEA<5ng/mlを維持することが治療の目標となり得ると同時に、CT画像の軽快が不十分かつCEAの正常値逸脱は追加治療の指標として適するのではないかと考えた。

・AaDO₂の臨床的価値と問題点(図8)

5症例の治療前後のAaDO₂の推移を図8に示した。臨床症状、治療効果を速やかに反映しΔAaDO₂は治療効果を早期に判定できる点などが、AaDO₂測定の臨床的価値と考えられた。問題点としてはAaDO₂の値が患者間でばらつき短期的変動の度合いが大きいこと、正常値などが設定できないこと、そのため患者間比較が難しいことなどが考えられた。

・%DLCOの臨床的価値と問題点(図9)

5症例の治療前後の%DLCOの推移を図8に示した。臨床症状を反映して増減し治療効果を反映する点が、%DLCO測定の臨床的意義と考えられた。問題点としては、患者間の値がばらつき正常値を設定することが困難なため、患者感の比

較が難しいことと、動きが比較的緩やかなことなどが考えられた。

・KL-6/LDH(参考)(図10)

LDHの増減が治療および臨床的症状の変化に対して遅く反応することに着目してKL-6/LDHを計算してみたところ、KL-6の個人間のばらつきを補正がある程度可能と考えられた。また、KL-6/LDH<10を長期的に維持することが緩解維持の目安になり得るのではないかと考えた。しかしこの計算に対しては学問的根拠を示すことができないことと、施設間でKL-6、LDHの正常値に差異があるため、参考にとどめておく。

まとめ

上記の結果より、GM-CSF療法は肺胞洗浄無効例、重症例にも有用であること(症例1, 2)、いったん無効とされても追加治療が奏功する場合もあること(症例2)が明らかになった。そのため症例によっては従来の6ヶ月間の治療に加え、維持療法を積極的に追加する必要があると考えた。維持療法追加の目安としてCT画像、KL-6(KL-6/LDH)、CEA、AaDO₂、%DLCOを総合的に勘案して決定することが必要であるが、特にCT画像の軽快が不十分かつCEAの正常値逸脱は追加治療の指標として適するのではないかと考えた。しかしながら、本研究はわずか5例のまとめなので、これら事項をさらに多くの事例で検証する必要があると考える。

参考文献

1. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T,

Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 2007;356(6):567-79.

2. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 2003;349(26):2527-39.

3. Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(10):1142-9.

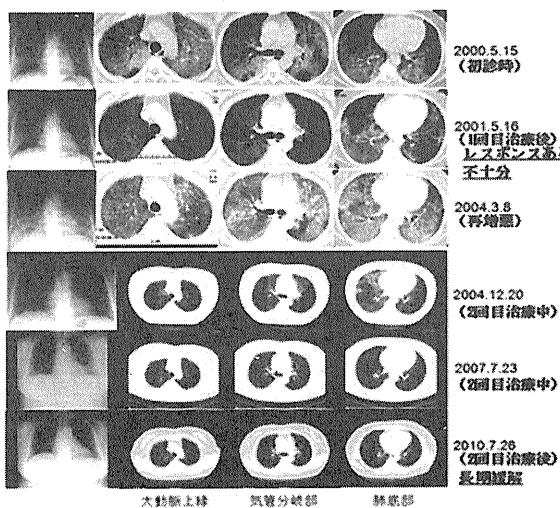
4. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al.

Inhaled granulocyte/macrophage colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(12):1345-54. PMID: 2894410.

5. Tazawa R, Nakata K, Inoue Y, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhalation therapy for patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a pilot study; and long-term treatment with aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a case report. Respirology. 2006;11 Suppl:S61-4.

症例 1 有効例 (長期緩解)

50歳 (初診時) 女性。健診発見。
 自覚症状軽微だが著しい低酸素血症。
 肺胞洗浄無効のため前医より紹介される。
 半年の経過観察後GM-CSF治療開始。



1回目治療 (6か月、High+Low) で効果を認めたが再増悪。
 2回目治療 (4年、Low) を追加することにより著効。

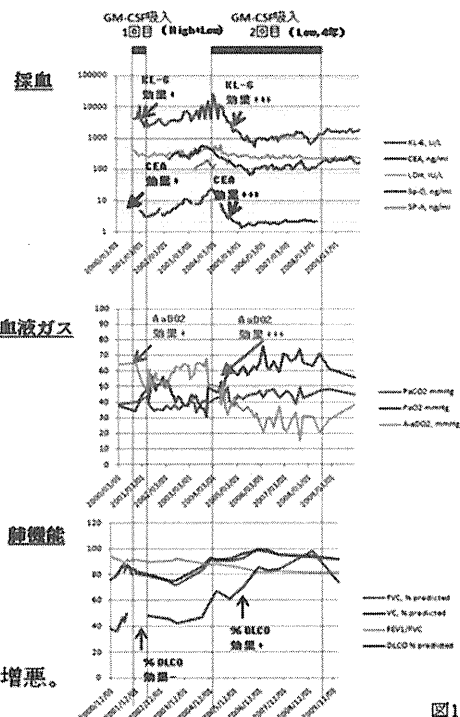


図1