

## はじめに

近年、間質性肺炎 (IP) に対して、シクロスポリン A (CyA) の有用性が報告されている<sup>1-3)</sup>。CyA 投与においては血中濃度モニタリングが必要であるが、最近、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が臨床効果あるいは安全性と相関を示し、CyA 服用 4 時間後の AUC (AUC<sub>0-4</sub>) と最も相関性の高い CyA 服用 2 時間後の血中濃度 (C<sub>2</sub>) が有用とされている。一方、マイクロエマルジョン製剤であるネオーラル<sup>®</sup>が開発され<sup>4)</sup>、以前より安定した吸収を得られるようになったが、腎移植やネフローゼ症候群等の領域でネオーラル<sup>®</sup>投与患者においてもサンディミュン<sup>®</sup>と同様に吸収不良が生じることが報告されていた<sup>5-9)</sup>。IP 症例においても吸収遅延を伴う症例では C<sub>2</sub> にピークが認められないことがあり、評価が困難になることがある。

## 目的

吸収遅延を認めた IP 患者において、食後投与を食前投与へ変更することより吸収遅延の改善を試みた。

## 対象と方法

吸収遅延を伴った IP 入院患者 5 症例 (男性 3 症例、女性 2 症例)、年齢 60 ~ 78 歳 (70.6 ± 6.0 歳、mean ± S. D.) を対象とした。CyA 服用直前の血中濃度 (C<sub>0</sub>)、服用 2 時間後の血中濃度 (C<sub>2</sub>)、服用 4 時間後の血中濃度 (C<sub>4</sub>) を採血した結果、C<sub>2</sub> < C<sub>4</sub> となったものを吸収遅延例とした。

CyA (ネオーラル<sup>®</sup>) の投与量は 1.7 ~ 3.3mg/kg を 1 日 2 回に分け、食後から食前投与へ変更して比較を行った。採血は投与開始後、7 日以上経過した点を用いた。全血中 CyA 濃度は Axyem (アボットジャパン(株)) を用い、蛍光偏光免疫法 (FPPIA 法) により測定した。食後と食前投与双方において C<sub>0</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>4</sub> を測定し得た 3 症例については、3 点を用い

て台形法により AUC<sub>0-4</sub> を求めた。全血中 CyA 濃度及び AUC<sub>0-4</sub> と体重あたりの投与量比をそれぞれ、C<sub>0</sub>/D、C<sub>2</sub>/D、AUC<sub>0-4</sub>/D と示し、以下の計算式にて算出した。

$$C_0/D \text{ (ng} \cdot \text{kg/mL} \cdot \text{mg)} = C_0 / (\text{投与量} / \text{体重})$$

$$C_2/D \text{ (ng} \cdot \text{kg/mL} \cdot \text{mg)} = C_2 / (\text{投与量} / \text{体重})$$

$$AUC_{0-4}/D \text{ (ng} \cdot \text{hr} \cdot \text{kg/mL} \cdot \text{mg)}$$

$$= AUC_{0-4} / (\text{投与量} / \text{体重})$$

得られた値は平均値 ± 標準偏差として示し、平均値の比較には Student's t-test を用い、P < 0.05 を有意差があるものとした。

## 結果

C<sub>2</sub>/D は食後投与時 55.2 ± 23.3ng · kg/mL · mg であったが、食前投与へ変更後、281.4 ± 88.4ng · kg/mL · mg と上昇し、吸収の改善が認められた。また、投与方法の変更による腎機能への影響はなかった。(表 1)

全例において C<sub>2</sub>/D は上昇し、食後投与時と食前投与時の 2 群間には有意差が認められた (P=0.006)。(図 1)

C<sub>0</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>4</sub> を測定し得た 3 症例の全例において、食前投与への変更しで C<sub>2</sub> にピークを得た。(図 2) 食後投与時の AUC<sub>0-4</sub>/D は 334.0 ± 123.6ng · hr · kg/mL · mg であったが、食前投与へ変更後は 723.3 ± 215.1ng · hr · kg/mL · mg と上昇し、有意差が認められた (P=0.041)。(図 3) しかし、C<sub>0</sub>/D においては食後投与時 45.7 ± 25.0ng · kg/mL · mg であったが、食前投与時も 43.0 ± 23.5ng · kg/mL · mg であり、有意差は認められなかった (P=0.560)。(図 4)

## 考察

食後投与から食前投与への変更により吸収遅延の改善が認められた。要因として、食前投与により消化管内の食物との接触がなくなり、消化管から薬剤が吸収されやすくなったためと考えられる。今回、対象となった症例は比較的高齢であることより、胃内排泄速度の低下が生じ、薬剤の吸収に影響を与えていた可能性もある。

このような吸収遅延例において、食後から食前投与への変更は、薬剤の増量なく C<sub>2</sub> にピークを得

1：天理よろづ相談所病院 呼吸器内科

2：久留米大学第一内科

\* 研究協力者

表 1 食後投与から食前投与変更による C<sub>2</sub> および sCr の変動

症例 年齢/性別	食後投与			食前投与		
	投与量 (mg/kg/day)	C <sub>2</sub> (ng/mL)	sCr (mg/dL)	投与量 (mg/kg/day)	C <sub>2</sub> (ng/mL)	sCr (mg/dL)
1 71歳/男性	3.3	127	0.8	3.3	1294	0.9
2 70歳/女性	2.7	178	0.7	2.7	491	0.6
3 74歳/男性	2.0	67	0.6	2.0	369	0.5
4 60歳/女性	2.9	126	0.6	2.9	859	0.7
5 78歳/男性	3.3	320	1.5	3.3	1186	1.5

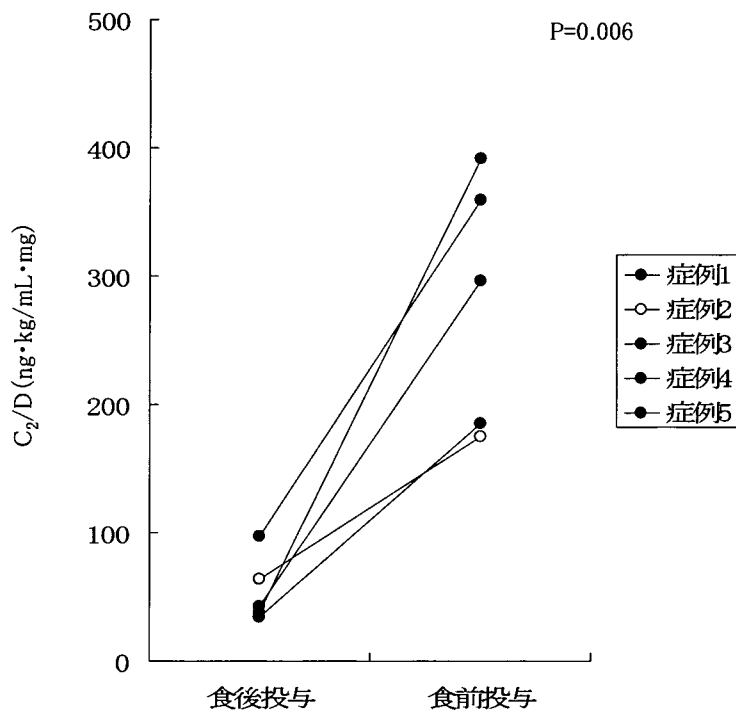


図 1 食後投与から食前投与へ変更による C<sub>2</sub>/D の変動

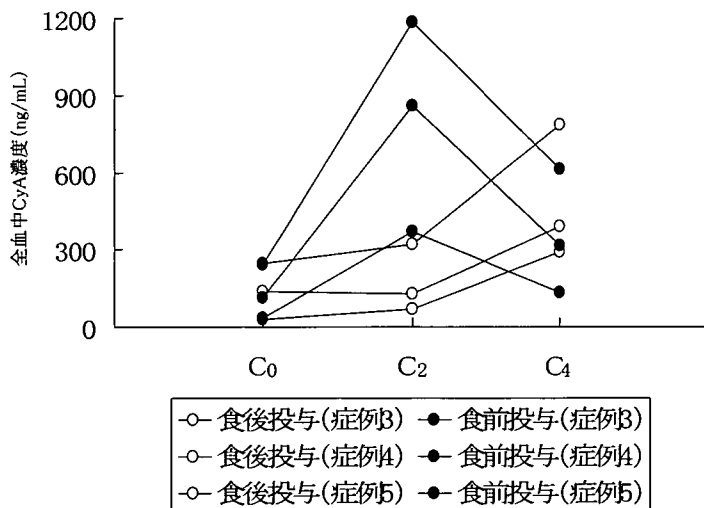


図2 食前投与変更後における全血中 CyA 濃度の推移

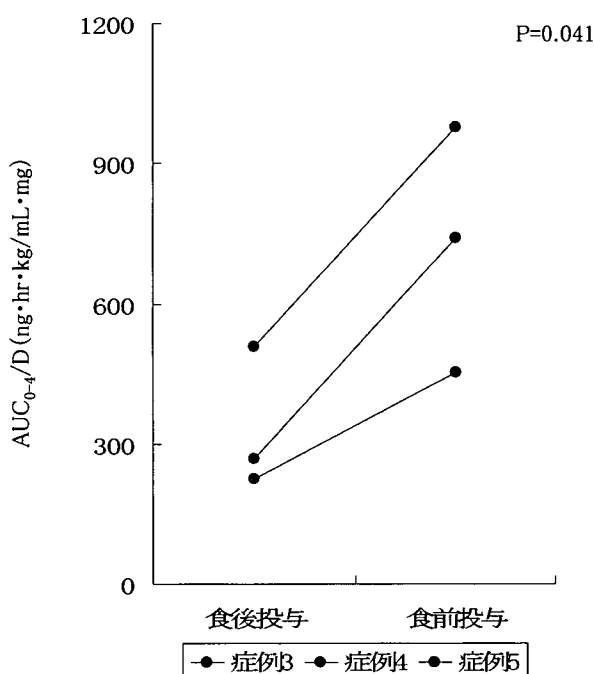


図3 食後投与から食前投与へ変更による AUC<sub>0-4</sub>/D の変動

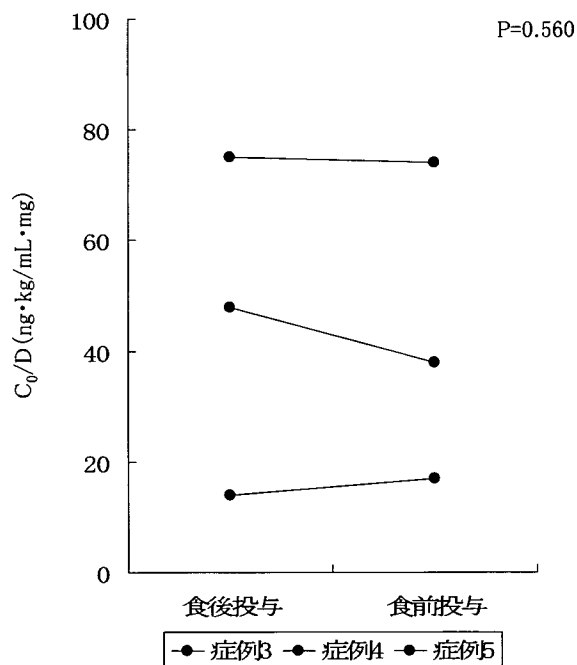


図4 食後投与から食前投与へ変更による C<sub>0</sub>/D の変動

ることができる可能性がある。しかし、食前投与へ変更の際には吸収の改善に伴い、急激に血中濃度が上昇する危険性もあるため注意が必要である。

また、小児例ではあるが、これまで指標とされていた C<sub>0</sub> における血中濃度モニタリングが推奨できないことが報告されており<sup>10)</sup>、本症例においても投与方法の変更前後で C<sub>0</sub>/D に有意差を認めなかったことから、食前投与時において C<sub>0</sub> における血中濃度モニタリングでは適正な薬物動態の評価が困難になる可能性が高いと考えられた。

腎移植患者やネフローゼ症候群患者においても食前投与へ変更することにより吸収遅延の改善が認められていることから、食事の影響を受けないものとされていたネオーラル<sup>®</sup>もサンディミュン<sup>®</sup>と同様に食事の影響を受けていることが推察される。そのため、C<sub>2</sub> < C<sub>4</sub> となるような吸収遅延を認める症例においては食前投与へ変更後、投与量を調節することが好ましいものと思われた。

## 参考文献

- 1) 本間 栄, 川畑雅照 他: 間質性肺炎に対するシクロスポリン A 投与例の検討. 日本呼吸器学会雑誌 2003; 41 (7): 427-433.
- 2) 榎本紀之, 須田隆文 他: 間質性肺炎症例に対するシクロスポリン使用経験と血中濃度モニタリング. 日本呼吸器学会雑誌 2004; 42 (11): 934-939.
- 3) 井上哲郎, 田中栄作 他: 間質性肺炎におけるシクロスポリン (ネオーラル) の血中濃度モニタリングに関する検討. 日本呼吸器学会雑誌 2004; 42 (2): 153-157.
- 4) 谷川原祐介: 免疫抑制剤シクロスポリンの新しい製剤. 薬局 2000; 51 (5): 111-116.
- 5) 白井小百合, 土田浩生 他: シクロスポリン食前投与は難治性ネフローゼ症候群に有用である. 今日の移植 2004; 17 (6): 812-817.
- 6) 武田朝美: ネフローゼ症候群における absorption profile に基づいたネオーラル 1 日 1 回投与法の有用性. 今日の移植 2004; 17 (6): 818-820.
- 7) 君川正昭, 関島光裕 他: 腎移植におけるネオーラルの投与方法と血中濃度モニタリング～食前投与と食後投与の比較～. 今日の移植 2002; 15 (6): 600-602.
- 8) 大塚聡樹, 神谷光宏 他: 維持期腎移植患者でのネオーラル服用時期の違いによる薬物動態の比較検討. 今日の移植 2005; 18 (2): 153-156.
- 9) 龍 恵美, 中坊由起子 他: シクロスポリンおよびタクロリムスの吸収における食事と服薬時間の影響～ネオーラル®投与にて吸収不良が疑われた症例を中心に～. 医薬ジャーナル 2002; 38 (10): 2822-2826.
- 10) 有木宏宗: 薬剤管理指導の一環としての臨床試験～小児腎疾患患者における Absorption Profile モニタリングによるシクロスポリン食前投与の検討～. 医薬ジャーナル 2005; 41 (7): 125-130.

# 線維化性特発性間質性肺炎患者の 臨床経過に及ぼす治療効果 (第 2 報)

井上 義一<sup>1\*</sup> 北市 正則<sup>1</sup> 審良 正則<sup>1</sup> 蛇澤 晶<sup>2</sup>  
山鳥 一郎<sup>3</sup> 山本 暁<sup>1</sup> 新井 徹<sup>1</sup> 望月 吉郎<sup>4</sup>  
佐藤 利雄<sup>3</sup> 藤田 結花<sup>5</sup> 永田 忍彦<sup>6</sup> 赤川志のぶ<sup>2</sup>  
斉藤 泰明<sup>7</sup> 丸山 倫夫<sup>7</sup> 斎藤 武文<sup>8</sup> 江田 良輔<sup>9</sup>  
阿部 聖裕<sup>10</sup> 北田 清悟<sup>11</sup> 福島 一雄<sup>12</sup> 横崎 恭之<sup>13</sup>  
小橋陽一郎<sup>14</sup> 林 清二<sup>1</sup> 福田 悠<sup>15</sup> 西村 一孝<sup>10</sup>  
坂谷 光則<sup>1</sup>

【目的】線維化性特発性間質性肺炎 (IPF, FNSIP) 患者について、ステロイド、免疫抑制剤による治療が予後、合併症、急性増悪などの臨床経過にどのように影響するか検討した。

【対象と方法】2003年に国立病院機構病院で外科的肺生検受け特発性間質性肺炎と診断された症例の中で臨床画像病理検討会で IPF (50例)、FNSIP (70例) と診断された 120例について、2006年まで前向きに予後調査を行った。ステロイド、免疫抑制剤使用群 (S/I 群)、ステロイドも免疫抑制剤も使用しない群 (BSC 群) について予後、合併症等解析を行った。

【結果】IPF/UIP は 62% 死亡、IIP/NSIP は 29% 死亡。死因はそれぞれ呼吸不全 45%、40%、急性増悪 29%、5%、感染症 3%、25%、他。IPF/UIP では S/I 群に比べて BSC 群の方が有意に予後良好 ( $p<0.05$ )、F-NSIP では S/I 群と BSC 群で有意差を認めなかった。IPF/UIP は S/I 群、BSC 群で合併症に有意差無し。FNSIP では S/I 群では BSC 群に比べて有意に合併症が多かった。

【考察と結論】観察研究であるため、より重症の患者にステロイド、免疫抑制剤の治療が行われたと考えられるが、IPF/UIP では治療を行っても有意に無治療群の予後は良好であり、IIP/NSIP 群では治療群と無治療群で同等の予後であった。線維化性特発性間質性肺炎では、いつ、どのように治療を開始するか明確にする必要がある。副作用が少なく有効な治療法の開発が望まれる。

(国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク共同研究)

## Therapeutic effect on the clinical course of fibrosing idiopathic interstitial pneumonias

Inoue Y<sup>1</sup>, Kitaichi M<sup>1</sup>, Akira M<sup>1</sup>, Hebisawa A<sup>2</sup>,  
Yamadori I<sup>3</sup>, Yamamoto S<sup>1</sup>, Arai T<sup>1</sup>, Mochizuki Y<sup>4</sup>,  
Sato T<sup>3</sup>, Fujita Y<sup>5</sup>, Nagata N<sup>6</sup>, Akagawa S<sup>2</sup>,  
Saito Y<sup>7</sup>, Maruyama M<sup>7</sup>, Saito T<sup>8</sup>, Eda R<sup>9</sup>,  
Abe M<sup>10</sup>, Kitada S<sup>11</sup>, Fukushima K<sup>12</sup>, Yokosaki Y<sup>13</sup>,  
Kobashi Y<sup>14</sup>, Hayashi S<sup>1</sup>, Fukuda Y<sup>15</sup>, Nishimura K<sup>10</sup>,  
Sakatani M<sup>1</sup>

- 1) NHO Kinki-Chuo Chest medical center
- 2) NHO Tokyo Hospital
- 3) NHO Okayama Medical Center
- 4) NHO Himeji Medical Center
- 5) NHO Dohoku Hospital
- 6) NHO Omuta Hospital
- 7) NHO Nishi-Niigata Chuo National Hospital
- 8) NHO Ibaragi Higashi Hospital
- 9) NHO Sanyo Hospital
- 10) NHO Ehime Hospital
- 11) NHO Toneyama Hospital
- 12) NHO Kumamaoto Saisyunso Hospital
- 13) NHO Hiroshima Hospital
- 14) Tenri Hospital
- 15) Nippon Medical College

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia (FNSIP) are common subsets in idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), which cause fibrotic changes in the lungs. FNSIP is treated with steroid and immunosuppressant using the similar regimen as IPF. However there is no effective therapy for IPF. In order to clarify the therapeutic effect on the clinical course of fibrosing IIPs, we retrospectively evaluated the 120 patients with fibrosing IIPs (50 patients with IPF and 70 patients with FNSIP) which were re-evaluated by clinico-radiological-pathological method (all surgical lung biopsy). 58% of the patients with IPF were treated with steroid and/ or immunosuppressant. 79% of patients with FNSIP were treated with steroid and/ or immunosuppressant. The patients with IPF have worse prognosis than with FNSIP ( $p<0.001$ ).

The treated group in IPF showed significant worse prognosis than un-treated (best supported) group ( $p<0.05$ ). There was no significant difference in prognosis between treated FNSIP and un-treated FNSIP. Early intervention did not improve the prognosis both in IPF and FNSIP. When and how to treat the patients with fibrosing IIPs should be clarified in future study.

(NHO respiratory network multi center study)

## はじめに

特発性間質性肺炎 (IIPs) の中でも、特発性肺線維症 (IPF) と線維化性非特発性間質性肺炎 (FNSIP) は頻度は多いが、両者の鑑別は必ずしも容易でない場合があり、IPF と FNSIP を線維化性特発性間質性肺炎と呼ぶこともある。IPF は予後は3～5年であり、現時点で有効な治療法が無いと言われ、また FNSIP は予後は7～10年、ステロイドや免疫抑制剤による治療効果が期待できるものの線維化は徐々に進行すると考えられている<sup>1-3)</sup>。しかしながら FNSIP の中にも比較的早く進行する、あるいは蜂巢肺を認める場合があり、IPF と FNSIP の鑑別は必ずしも容易ではない<sup>4,9)</sup>。今回 IPF, FNSIP について、治療が合併症、急性増悪、予後などの臨床経過にどのような影響を及ぼすか検討した<sup>5)</sup>。尚、本研究成果は、中間解析結果を既に報告しているが、2006年までの調査結果をまとめたものである。

## 対象と方法

2003年、国立病院機構の政策医療呼吸器ネットワーク関連病院で、外科的肺生検にて特発性間質性肺炎と診断された症例の中で臨床画像病理検討会で IPF/UIP (50例)、IIP/FNSIP (70例) と診断された120例について、後ろ向きに登録を行い、2006

- 1: NHO 近畿中央胸部疾患センター
- 2: NHO 東京病院
- 3: NHO 岡山医療センター
- 4: NHO 姫路医療センター
- 5: NHO 道北病院
- 6: NHO 大牟田病院
- 7: NHO 西新潟中央病院
- 8: NHO 茨木東病院
- 9: NHO 山陽病院
- 10: NHO 愛媛病院
- 11: NHO 刀根山病院
- 12: NHO 熊本再春荘病院
- 13: NHO 広島病院
- 14: 天理よろず病院
- 15: 日本医科大学

\* 分担研究者

年まで死亡率、予後、急性増悪、合併症について前向きに観察調査を行った。

## 結 果

表1に登録時の対象患者の背景を示す。表2は外科的肺生検時の患者の画像所見と肺機能の一覧である。HRCTにてIPF/UIP患者の51%の患者に蜂巢肺を認め、IIPs/FNSIPでは12%に蜂巢肺を認めた。外科的肺生検時、IPF/UIPとIIPs/FNSIPの間で肺機能の結果で有意差を認めなかった。

2006年までにIPF/UIP患者のうち62%が死亡し、IIP/FNSIPは29%死亡した。死因はIPF/UIP、IIP/FNSIPそれぞれ呼吸不全45%、40%、急性増悪29%、5%、感染症3%、15%、悪性疾患10%、25%であった。IPF/UIPではIIP/FNSIPに比べ予後は有意に不良であった(図1,  $p=0.0001$ )。

ステロイド、免疫抑制剤を3ヶ月以上使用した患者(S/I群)はIPF/UIPで29名(58%)、IIP/FNSIPで55名(79%)であった。ステロイドも免疫抑制剤

表1 対象患者の背景

	IPF/UIP	IIP/FNSIP
N (F/M)	50 (15/35)	70 (32/38)
Age#	61 ± 10	58 ± 12
Smoking (C/E/N/NA)	(18/12/17/3)	(24/12/31/3)
Period from o/s (m)*	68 ± 40	82 ± 53
Period from SLB (m)**	49 ± 36	66 ± 48

# age at first visit, NA: not available

\* Observed period (months) from onset of the symptom to the last

\*\* Observed period (months) from the biopsy to the last  
Mean ± SD

表2 対象患者の外科的肺生検時の検査所見

	IPF/UIP	IIP/FNSIP
Honeycomb at HRCT n(%)	23(51%)*	8 (12%)
%VC (%)	75 ± 19	75 ± 19
FEV1.0/FVC (%)	85 ± 10	84 ± 8
%TLC (%)	73 ± 17	77 ± 20
%DLco (%)	56 ± 19	57 ± 24
PaO2 (Torr)	79 ± 10	77 ± 12
LDH	402 ± 111	395 ± 128
KL-6	1288 ± 694	1611 ± 1252
BAL TCC	3.6 ± 2.4	4.0 ± 2.8
%Lymph	18 ± 21	22 ± 21

\*  $p < 0.05$

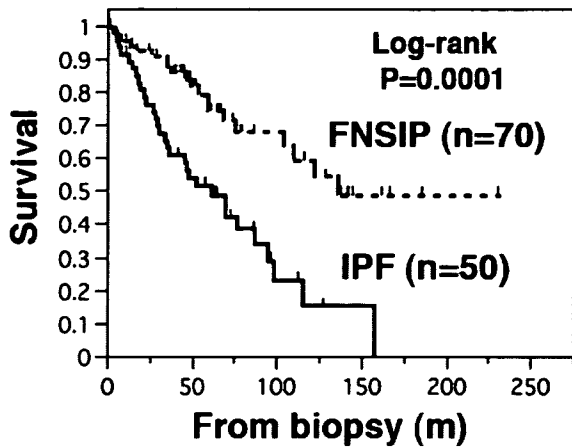


図1 IPF/UIP と IIP/FNSIP の予後予後曲線

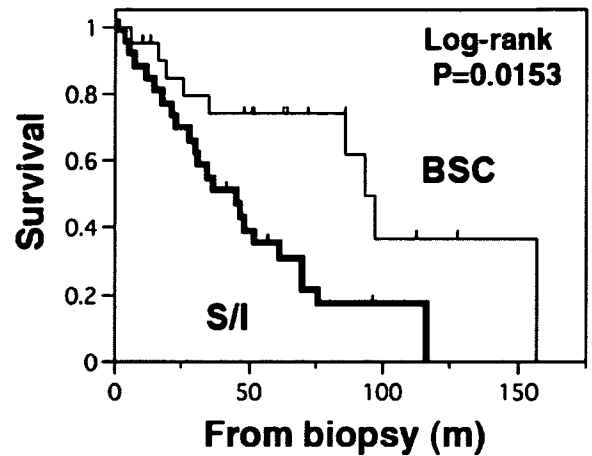


図2 IPF/UIP で BSC 群と S/I 群の予後の比較

も使用せず対症療法を行った患者, best supportive 群 (BSC 群) は IPF/UIP で 21 名 (42%), IIP/FNSIP で 15 例 (21%) であった. 表 3 に示すように, BSC 群と S/I 群の間で外科的肺生検時の肺機能に有意差はみとめなかった.

IPF/UIP の中で S/I 群の 81% が死亡し, BSC 群の

表 3 BSC 群と S/I 群の外科的肺生検時の肺機能

	%VC (%)	%DLco (%)	PaO <sub>2</sub> (Torr)	
<b>IPF</b>				
BSC	75 ± 18	60 ± 16	82 ± 12	] NS
S/I	73 ± 20	52 ± 20	77 ± 10	
<b>FNSIP</b>				
BSC	78 ± 14	59 ± 27	75 ± 12	] NS
S/I	73 ± 20	56 ± 24	77 ± 12	

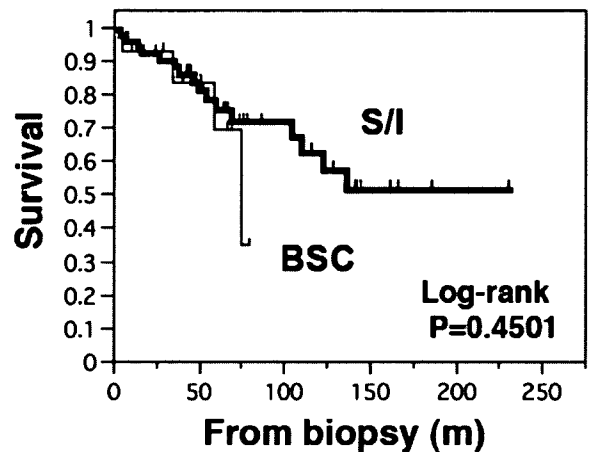


図3 IIP/FNSIP の BSC 群と S/I 群での予後曲線

39% が死亡した ( $p < 0.005$ ). また IIP/FNSIP の中で S/I 群の 29%, BSC 群の 27% が死亡した.

IPF/UIP では S/I 群は BSC 群に比べて有意に死亡率は高く, また BSC 群に比べて有意に予後不良であった (図 2,  $p < 0.05$ ), FNSIP では S/I 群と BSC 群で有意差は認められなかった (図 3).

IPF/UIP では S/I 群の 41%, BSC 群の 30% で副作用を含む合併症の発現を認め有意差は認めなかった. FNSIP では S/I 群の 58% に合併症を認め, BSC 群では 27% を認め, 有意差を認めた ( $P < 0.05$ ). 認められた合併症は, 治療関連が疑われる疾患として糖尿病, 高脂血症, 高血圧, 胃潰瘍, 骨粗鬆症, 骨折, 白内障, 肺アスペルギルス症, ニューモシスチス肺炎, サイトメガロウイルス肺炎, ヘルペス,

敗血症, 血栓症, 鬱病, 肝障害が認められ, 原疾患に伴う疾患としては肺癌, 気胸が認められた. その他, 虚血性肺疾患, 心房細動, 肝炎, 肝細胞癌, 十二指腸癌, 特発性血小板減少性紫斑病, 腎炎, 血液貧食症候群である.

また, IPF/UIP 患者のうち, S/I 群では 30%, BSC 群の 9% に急性増悪を認めた ( $p = 0.06$ ). また IIP/FNSIP では S/I 群の 11% に急性増悪を認め, BSC 群の 9% に急性増悪を認めた ( $p = 0.08$ ).

症状発現から生検までの期間が 2 年未満と 2 年以上で予後を検討したところ, IPF/UIP, IIP/FNSIP とも発症から生検までの期間で予後に差を認めなかった.



## 結論と考察

観察研究であるため、より重症の患者にステロイド、免疫抑制剤の治療が行われた可能性がある。また急性増悪群ではそれ以降ステロイド、免疫抑制剤が使用されはじめた可能性もある。IPF/UIPでは治療を行っても有意に無治療群の予後の方が良好であり、IIP/NSIP群では治療群と無治療群で同等の予後であった。

IIP/FNSIPではステロイド、免疫抑制剤使用で有意に多くの副作用を含む合併症を認めた。IPF/UIPもIIP/FNSIPも症状発現後早期に肺生検を行っても予後に差を認めなかった。

線維化性特発性間質性肺炎では、いつ、どのように治療を開始するか明確にする必要がある。副作用が少なく予後を改善する有効な治療法の開発が望まれる<sup>1,3,9)</sup>。

## 参考文献

- 1) Walter N, Collard HR, King TE. Current Perspectives on the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*, 3: 330-338, 2006
- 2) Collard HR, Ryu JH, Douglas WW *et al.*

Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 125: 2169-2174, 2004.

3) Myers JL. Nonspecific interstitial pneumonia: pathologic features and clinical implications. *Semin Diagn Pathol*. 24: 183-187, 2007.

4) Silva CI, Müller NL, Hansell DM *et al.* Nonspecific Interstitial Pneumonia and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Changes in Pattern and Distribution of Disease over Time. *Radiology*. 2008 Feb (Epub)

5) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR *et al.* Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 176:636-43, 2007

6) 井上義一. 特発性肺線維症:診断と治療の進歩. *日本内科学会雑誌*. 94: 1032-1038, 2005.

7) 大塚淳司, 井上義一. NSIPの予後と治療. *最新医学*. 60: 89-94. 2005.

8) 井上義一. 特発性間質性肺炎の臨床経過・予後. *日本胸部臨床*, 増刊号: 91-100, 2003

9) 井上義一. 間質性肺炎・治療 間質性肺炎の合併症とその管理の実際－肺癌を除き, 治療の副作用を含む－ *Medical Practice*. 24: 1071-1077, 2007.

# 共同研究事業報告

# 早期特発性肺線維症に対する N-アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設共同治療研究 —経過報告—

本間 栄<sup>1\*\*</sup> 山崎 陽子<sup>1</sup> 杉野 圭史<sup>1</sup> 佐野 剛<sup>1</sup>  
坂本 晋<sup>1</sup> 吾妻安良太<sup>2\*\*</sup> 工藤 翔二<sup>2\*</sup>

本研究は平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」(主任研究者:工藤翔二教授)として計画されたものである。本試験では早期の特発性肺線維症を対象とし, N-アセチルシステイン吸入療法の有効性および安全性を無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。本研究は難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し, 予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。2007 年 2 月 9 日, 全国 28 施設中 26 施設より 100 例の症例登録が完了し, 逐次, 結果を解析中である。

## **An assessment of clinical efficacy of inhaled N-Acetylcysteine in the early stage of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan**

Sakae Homma<sup>1</sup>, Yoko Yamazaki<sup>1</sup>, Keishi Sugino<sup>1</sup>, Go Sano<sup>1</sup>  
Susumu Sakamoto<sup>1</sup>, Arata Azuma<sup>2</sup>, Shoji Kudoh<sup>2</sup>

- 1) *Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine.*  
2) *Department of Internal Medicine, Nippon Medical School.*

We have planned the prospective, randomized, double-blind, multicentre clinical trial to assess the efficacy and safety of inhaled N-acetylcysteine (NAC) therapy in the early stage of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Japan during the period from January 2005 through March 2007.

Fifty patients as a NAC-treated group with the early stage of IPF (disease severity classified as grade I or II and more than 90% of SpO<sub>2</sub> during 6 minute walking test) will be treated with inhaled 352.4 mg of NAC two times daily, and another fifty patients as a non-NAC-treated control group will not receive any treatment, with a duration of 48 weeks. The effects of NAC on primary end point FVC, and on secondary endpoints such as 6 minute walking test, pulmonary function tests such as TLC, DLco, serum inflammatory parameters including KL-6, SP-D and SP-A, chest CT images and subjective symptoms such as dyspnea will be statistically evaluated.

A total of 100 patients were randomly assigned to treatment by February 9, 2007.

## 背景

ATS の特発性肺線維症 (IPF) 診療ガイドラインでは、進行性に悪化する IPF に対してステロイド剤と免疫抑制剤であるシクロフオスファミド、またはアザチオプリンの併用を推奨している。しかしこれらの薬剤を併用しても効果は十分とは言えず、最近では線維化が顕著となる以前の疾病早期からの治療導入が必要であると考えられるようになっている。一方、IPF の末梢気腔ではグルタチオンが減少しており、特に進行例において顕著である。N-アセチルシステイン (NAC) はグルタチオンの前駆物質として抗酸化作用を有すると共に、直接活性酸素のスカベンジャーとして作用し、さらに炎症性サイトカインの産生を抑制することで、抗線維化作用を発揮すると考えられている。近年、Ifigenia Study Group は重症度 II 度以上の進行期 IPF で、NAC 内服併用群の方が主要評価項目 VC、DLco の 12 カ月間の経時的変化量においてコントロール群に比し有意に良好であったと報告した。しかしながら早期 IPF に対して NAC 吸入療法がその進行を抑制しうるか否かは全く不明である。

## 試験の概略

### (1) 目的

早期の IPF を対象とし、NAC 吸入療法の有効性および安全性を、無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。

### (2) 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験。

### (3) 主要評価項目

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量、変化率および安定率。

### (4) 予定症例数

NAC 吸入群 (A 群) : 50 例

無治療群 (B 群) : 50 例

### (5) 選択基準 (抜粋)

1) 同意取得時の年齢が 50 歳以上 80 歳未満で

ある患者

2) 性別 : 不問

3) 入院 / 外来 : 不問

4) 自由意思による試験参加の同意を患者本人から文書にて取得している

5) HRCT で肺底部胸膜直下優位に軽度の蜂巢肺、緩徐な発症、3 ヶ月以上の経過、両側肺野の捻髪音を有し、未治療の IPF である患者

6) 重症度分類判定表に基づき、重症度が I 度もしくは II 度、かつ 6 分間歩行試験時の最低 SpO<sub>2</sub> が 90% 以上と判定されている患者

7) NAC 吸入療法歴のない患者

## 進捗状況

2007 年 2 月 9 日現在で、国内 26 施設より 100 例の症例登録が完了した。

## 投与中止理由

100 例中 16 例が経過中、投与中止されたが、その理由は、(1) 同意の撤回 : 4 例 (2) 試験対象として不適切であることが判明 : 5 例 (3) 原疾患の悪化 : 3 例 (4) 休薬期間が総計 4 週間を超えた : 2 例 (5) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現 : 2 例であった。

## 有害事象

肺結核、急性上気道炎、細菌性肺炎が 1 例ずつ報告されたがいずれも本試験とは因果関係なしと判断された。

## 結語

IPF において NAC の臨床的有効性が認められたとする報告が 1996 年以来海外からなされている<sup>1)</sup>。特に Ifigenia Study Group は、最近 IPF 155 例における NAC 内服 (1800mg/日) の有用性を NEJM に報告した<sup>2)</sup>。その概要は IPF 155 例中、12 カ月間の観察期間を完遂できた NAC 群 (prednisone + azathioprine + NAC) 57 例とプラセボ群 (prednisone + azathioprine) 51 例の呼吸機能の低下率の比較に

1 : 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

2 : 日本医科大学呼吸器・感染・腫瘍内科

において VC (L) は 9%, DLco (mmol/min/kpPa) は 24%, NAC 群の方が有意に良好であった。しかしその投与方法は大容量の経口薬投与で, 吸入による有効性の評価に関しては石井らの IIP を対象として 61% の改善を認めたという報告<sup>3)</sup>と, 著者らの IPF を対象として 33.3% の改善を認めたという報告<sup>4)</sup>がある。さらに最近 Tomioka らは NAC 吸入群とプラセボ群を 12 カ月間観察比較し, 6 分間歩行試験時の最低酸素飽和度, 血清 KL-6 値, CT 画像所見において NAC 吸入群が有意に良好であったと報告した<sup>5)</sup>。平成 15 年度の全国調査の結果<sup>6)</sup>からも短期効果ではあるがその有効性がある程度期待される成績が得られたため, 現在, 早期 IPF を対象として海外の臨床試験とは投与経路が異なる NAC 吸入療法の疾患の進行防止に対する有効性を非投与群との比較において全国レベルで検討し, その結果を解析中である。

## 参考文献

- 1) Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C : Antioxidative and clinical effects of high-dose N-Acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1897-1901.
- 2) Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen M, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B *et al.* for the Ifigenia Study Group: High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 2229-2242.
- 3) 石井芳樹, 北村 諭: 間質性肺炎に対する N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法. *分子呼吸器病* 1998; 2: 451-453.
- 4) 本間 栄, 宮本 篤, 坂本 晋: 特発性肺線維症治療薬の最近の動向—N-アセチルシステイン—. *日胸* 2005; 64: 99-105.
- 5) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, *et al.* *Respirology* 2005; 10: 449-455.
- 6) 本間 栄, 坂本 晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 成井浩司, 松下 央, 黒崎敦子, 中田紘一郎, 吉村邦彦: 特発性間質性肺炎群 (IIPs) における NAC 吸入療法施行例に関する全国アンケート調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」班, 平成 15 年度研究報告書 2004; 27-31.

# 特発性肺線維症に対する シクロスポリン併用ステロイド療法に関する 前向き多施設共同治療研究—中間報告

吉澤 靖之<sup>1\*\*</sup> 宮崎 泰成<sup>1</sup> 稲瀬 直彦<sup>1</sup> 工藤 翔二<sup>2\*</sup>

## 1. はじめに

「特発性肺線維症に対するシクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究」に関するプロトコルの再確認、中間報告および症例登録のお願いを平成19年度研究報告会にて行った。平成20年1月16日の時点で、登録症例数は86例と目標症例100例まであと14例となった。平成20年3月末日までに目標症例を達成するには、各施設のさらなる協力が必要と考えられた。

## 2. 本研究のプロトコル再確認

### 1. 目的

特発性肺線維症を対象とし、シクロスポリンとステロイド併用時の有効性及び安全性をシクロホスファミドとステロイド併用群を対照として並行群間比較試験により検討する。

### 2. 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験

#### (ア) 主要評価項目

- 努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量、変化率及び安定率

#### (イ) 予定症例数：

- シクロスポリン＋プレドニゾン群 (N群)：50例
- シクロホスファミド＋プレドニゾン群 (E群)：50例

#### (ウ) 選択基準 (抜粋)

- 50歳以上75歳未満である患者
- 厚生労働省研究班第四次改訂診断基準に基づき特発性肺線維症 (IPF) と確定診断された患者
- 登録前1ヵ月以内の安静時動脈血酸素分圧

(PaO<sub>2</sub>) が60Torr以上70Torr未満である、あるいは安静時PaO<sub>2</sub>が70Torr以上80Torr未満かつ労作時SpO<sub>2</sub>が90%未満である患者

(エ) 除外基準 (抜粋)

- 登録前3ヶ月以内に、ステロイド剤 (外用薬を除く) をプレドニゾン換算量として20mg/dayを超過する用量で使用している患者

(オ) 試験薬剤、用法用量 (抜粋)

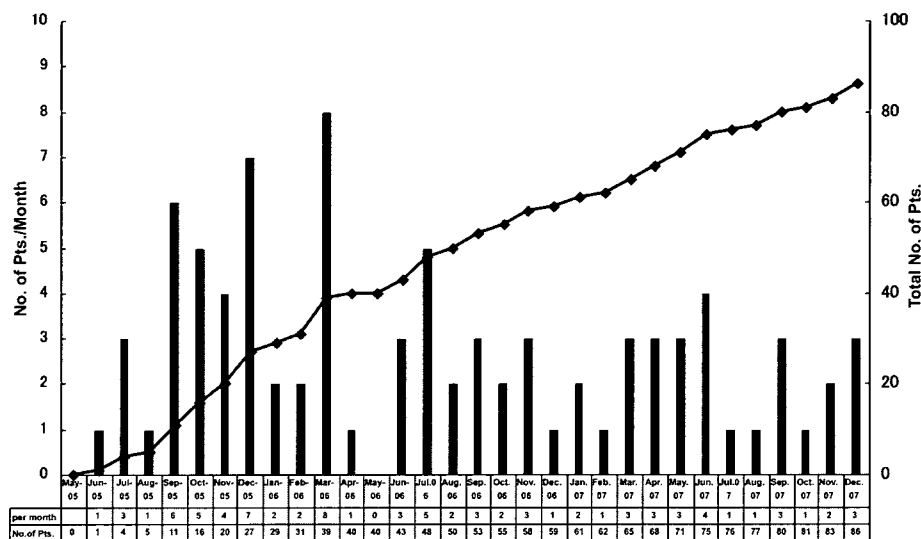
- 《シクロスポリン＋プレドニゾン群 (N群)》  
シクロスポリンの初回投与量は、100mg/dayで血中トラフ値が100～150ng/mLとなるよう投与量を調整する。併用するプレドニゾンの投与量は10～20mg/dayとする。併用するプレドニンは治験責任 (分担) 医師の判断により試験期間中10～20mg/dayの間で増減が可能とする。
- 《シクロホスファミド＋プレドニゾン群 (E群)》  
シクロホスファミドの初回投与量は50mg/dayで治験責任 (分担) 医師の判断により100mg/dayまで増量可能。併用するプレドニゾンの投与量は10～20mg/dayとする。併用するプレドニンは治験責任 (分担) 医師の判断により試験期間中10～20mg/dayの間で増減が可能とする。  
—併用するプレドニンの量は、本班会議終了問い合わせがあり、本研究本部と協議し上記のように10～20mg/dayの間で増減が可能とした。

## 3. 進捗状況

これまでに86例の症例登録 (2008年1月16日現在) が完了している。進捗状況をグラフに示す。

1：東京医科歯科大学 統合呼吸器病学

2：日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門



CyA 試験 症例登録進捗状況

#### 4. 中止症例及び有害事象

これまでの中止症例は、86例中21例で、重症症例を対象としているので予想されてはいたが、24%に及んだ。内訳は、有害事象によるものが8例、原病の悪化によるものが11例、被験者の都合1例、対象として不適切が1例であった。重篤な有害事象の内訳を表に示す。

管理番号	事象名	重篤理由	因果関係
CYA2006-01	前立腺癌	・入院又は入院期間の延長	関連あるかもしれない
	肺癌 (扁平上皮癌)	・障害のおそれ	関連あるかもしれない
CYA2006-02	高血糖	入院又は入院期間の延長	関連あり
CYA2006-03	急性右心不全	死亡	ほとんどない
CYA2006-04	原疾患の悪化	入院又は入院期間の延長	関連無し
CYA2006-05	特発性肺線維症急性増悪	死亡	ほとんどない

#### 5. 症例登録およびデータ入力をお願い

残り14症例となり各施設がさらに1症例ずつ登録していただくと目標症例登録の100例に達することができる。登録期間は2008年3月末までになるので、ぜひ新規症例登録をお願いしたい。試験期間終了症例は60例で入力完了は35例、半分弱の未入力があるので、速やかにデータの入力をしてください。重症例を対象にしているため、中止症例が予想されます。最低何症例あれば解析が可能かを試算していただくのでデータ入力は速やかにして戴きたい。

管理番号	事象名	重篤理由	因果関係
CYA2007-01	細菌性肺炎	入院又は入院期間の延長	関連なし
CYA2007-02	発熱	入院又は入院期間の延長	関連なし
CYA2007-03	肝機能障害	入院又は入院期間の延長	関連あるかもしれない
CYA2007-04	発熱	入院又は入院期間の延長	関連なし
CYA2007-05	CRP上昇	入院又は入院期間の延長	関連なし
CYA2007-06	労作時呼吸困難	入院又は入院期間の延長	関連なし
CYA2007-07	IPF急性増悪	入院又は入院期間の延長	関連あるかもしれない

# 臨床治療研究 2



# 肺保護的人工呼吸管理下における 人工呼吸器関連肺傷害と HRCT 上の線維増殖性病変との関連 ： ARDS 67 症例前向き検討結果から

一門 和哉 村中 裕之 具嶋 泰弘 岩本 範博  
高木 誠 一口 修 吉岡 正一 菅 守隆\*

我々は、ARDS 診断時の病理学的進展度を高分解能 CT (HRCT) 所見を用いて、ARDS 診断時の線維増殖性変化の程度を評価 (HRCT スコア) することで、肺保護的人工呼吸管理下における人工呼吸器関連肺傷害との関連について、prospective に 67 症例について検討した。HRCT スコア低値群は高値群に比較して、人工呼吸器離脱日数は有意に多く、圧外傷の発生率も低値であり、多臓器不全の出現率も低かった。ARDS 診断時における HRCT による線維増殖性変化の程度の評価は、肺保護的人工呼吸管理下においても、人工呼吸器関連肺傷害の感受性を示す。

## Impact of Fibroproliferative Changes on High-Resolution Computed Tomography to Ventilator-Associated Lung Injury Under Lung Protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: Multicenter Prospective Study

Kazuya Ichikado, MD, PhD, Hiroyuki Muranaka, MD, PhD,  
Yasuhiro Gushima, MD, PhD, *et al*

*Division of Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital, 5-3-1 Chikami, Kumamoto 861-4193, Japan*

**Purpose:** We conducted a prospective evaluation to examine whether the extent of fibroproliferative changes on HRCT scan has impact to ventilator-associated lung injury under lung protective ventilation in patients with a clinically early stage of ARDS.

**Methods:** Two independent observers prospectively evaluated the HRCT scans obtained on the day of diagnosis of ARDS for 67 patients with ARDS who treated with lung protective ventilation (tidal volume 8-9ml/kg, plateau pressure  $20.0 \pm 4.3\text{cmH}_2\text{O}$ , PEEP  $8.0 \pm 3.0\text{cmH}_2\text{O}$ ). Of 67 patients there were 44 men and 23 women ( $74.1 \pm 10.2$  years). CT findings were graded on a scale of 1 to 5 corresponding to consecutive pathological phases: 1, normal attenuation; 2, ground-glass attenuation; 3, consolidation; 4, ground-glass attenuation associated with traction bronchiolectasis or bronchiectasis; 5, consolidation associated with traction bronchiolectasis or bronchiectasis. An overall CT score was obtained by adding the 5 averaged scores in three zones of each lung. Multivariate regression analysis was used to assess the independent predictive value of the CT score for ventilator weaning and for the onset of barotrauma.

**Results:** Of 29 patients who failed to be weaned from ventilator within 28 days of ARDS diagnosis, seventeen (85%) of 20 nonsurvivors died from septic multiorgan failure and the others did from respiratory failure. Multivariate regression analysis revealed that the CT score was independently associated with ventilator weaning failure within 28 days ( $P = 0.009$ ) after ARDS onset and with an incidence of barotrauma ( $P < 0.0001$ ). An CT score of  $< 215$  predicted ventilator weaning with a sensitivity of 72% and a specificity of 73% and was associated with both a greater number of ventilator-free days ( $P < 0.001$ ). An CT score  $< 280$  predicted an incidence of barotrauma ( $P = 0.004$ ) with a sensitivity of 74% and a specificity of 80%.

**Conclusions:** Even under lung protective ventilation, extensive HRCT abnormalities indicative of fibro-proliferative changes were independently predictive of ventilator associated with lung injury in patients with clinically early ARDS.

表1 ARDS 多施設前向き検討 (2004/3-2007/4/31)

はじめに

急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) に対する肺保護的な人工呼吸管理の重要性が報告されてきた。近年は、人工呼吸管理そのものが、多臓器不全の誘因となりうる事がわかってきており、人工呼吸管理中に発生する敗血症性多臓器不全を防ぐことが、ARDSの予後改善に重要と言われている<sup>1,3)</sup>。

ARDSの病理組織像は、びまん性肺胞傷害であり<sup>4,5)</sup>、その病理学的進行度によって、大きく3つの病期に分類される<sup>6)</sup>。すなわち、急性浸出期、亜急性増殖期、そして慢性線維化期であり、それぞれの病期はオーバーラップしながら、存在し、増殖期および線維化期は、線維増殖期 (fibroproliferative phase) と呼ばれている。我々は、高分解能CT (high-resolution CT:HRCT) 所見が、びまん性肺胞傷害の病理学的病期をよく反映することを報告してきた<sup>7,8)</sup>。HRCTが肺野全体の病理学的病期を表わすことを応用し、様々な原因や基礎疾患を有する一般のARDS症例を対象とした後ろ向き研究により、HRCT上の線維増殖性変化の程度が予後因子となりうる事、さらに発症28日までの人工呼吸器離脱および圧外傷発生の予測に有用であることも報告した<sup>9,10)</sup>。

今回の検討の目的は、2004年3月よりARDS症例を前向きに集積し、67症例について、肺保護的人工呼吸管理を施行した場合の人工呼吸器関連肺傷害とHRCT所見における線維増殖性変化との関係について検討を行った。

対象と方法

1) 症 例

2004年3月から2007年4月30日まで、American-European Consensus Conference (AECC) 基準を満たす67症例を集積し、prospectiveにHRCT所見にお

67 症例の人工呼吸器初期設定条件

換気条件	プラトー圧: 20.0 ± 4.3 cmH <sub>2</sub> O
	一回換気量: 8-9 ml/kg
	PEEP: 8.0 ± 3.0 cmH <sub>2</sub> O
換気モード	Bilevel (APRVを含む) 37%
	CPAP + Pressure Support 32%
	SIMV + Pressure Control 25%
	SIMV + Volume Control 6%

ける線維増殖性変化の広がりを半定量化したスコアを用いて検討した。

2) HRCT 所見の広がりの評価

HRCT所見は、ARDS診断時において、2名の観察者によって別個に評価された。先の報告<sup>8,9)</sup>と同様に各所見の有無と広がりについて検討した。DADの病理学的病期とHRCT所見との関係<sup>6,7)</sup>から、浸出期、増殖期そして線維化期に対応するCT所見を以下のように5段階に分類し、それぞれの所見の広がりを視覚的に10%きざみでスコア化した。肺野を左右上肺野 (肺尖から気管分岐部まで)、中肺野 (気管分岐部から下肺静脈レベルまで) および下肺野 (下肺静脈レベルから横隔膜上まで) と6領域に分け、各領域について各所見の広がりを評価した後、6領域の広がりの平均値 (%) を算出した。6段階の所見は、(1) 一見正常に見える領域、(2) すりガラス状陰影、(3) 浸潤影、(4) 牽引性細気管支・気管支拡張像を伴うすりガラス状陰影、そして(5) 牽引性細気管支・気管支拡張像を伴う浸潤影である。

3) HRCT による肺野全体のスコアの算出

(CTによる病理学的進展度の定量的評価)

上記の病理学的病期に対応した5つのHRCT所見について、段階的に1-5点のスコアを設定した<sup>8,9)</sup>。すなわち、一見正常に見える領域を1点、すりガラス状陰影を2点とし、最も病期の進んだ牽引性細気管支・気管支拡張像を伴う浸潤影点を5点とした。このスコアに各所見の広がりの平均値 (%) を乗じ、その総和をもって算出した。このスコア化の特徴として、領域毎の病期の違いが反映され、

済生会熊本病院呼吸器科

\* 分担研究者

表 2 生存例，非生存例（発症 60 日目）の診断時臨床的因子の比較

	生存例 (n = 42)	非生存例 (n = 25) 呼吸不全死 5 敗血症性・MOF 17, 循環不全 3	p Value
年齢 (歳)	74.8 ± 9.8	73.0 ± 11.1	0.66
性別 (男性 / 女性)	27 / 15	18 / 7	0.70
直接 / 間接肺傷害	29 / 13	18 / 7	> 0.99
肝硬変	7.1 % (3 / 42)	16.0% (4 / 25)	0.41
Lung Injury Score	3.0 ± 0.6	3.5 ± 0.6	<b>0.04</b>
APACHE II スコア (全身状態の重症度)	22.5 ± 4.5	20.0 ± 5.4	0.39
McCabe スコア (基礎疾患の予後)	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.4	0.40
SOFA スコア (多臓器不全の重症度)	7.0 ± 2.8	6.0 ± 2.8	<b>0.10</b>

Median ± SD, Mann-Whitney U test, Chi-square test

線維増殖性変化が広範囲になるほど HRCT スコアは高値となる点がある。

#### 4) 治療プロトコール

原因病態に対する治療に加え，すべての症例で，肺保護的人工呼吸管理初期設定条件として，プラトー圧 < 30cmH<sub>2</sub>O (20.0 ± 4.3 cmH<sub>2</sub>O) + 8-9ml/kg tidal volume + PEEP 5-12cmH<sub>2</sub>O (8.0 ± 3.0 cmH<sub>2</sub>O) とした。集学的薬物治療として，mPSL 1-2mg/kg/day 56 例 (11 例はパルス療法)，好中球エラストラーゼ阻害剤 4.8mg/kg/day に抗凝固療法を併用した。

#### 5) 発症 28 日以内の人工呼吸器離脱日数と HRCT スコアとの関係

発症 28 日以内の人工呼吸器離脱日数と HRCT スコアとの関係を検討し，ROC 曲線にてカットオフ値を設定し，スコア低値群と高値群での人工呼吸器離脱日数を比較検討した。多変量解析にて，人工呼吸器離脱に関与する因子について，HRCT スコアを含めて評価した。

#### 6) 人工呼吸器関連肺炎 (VAP) の発生率と HRCT スコアとの関係

人工呼吸器離脱と人工呼吸器関連肺炎の発生の関連性が報告されており，VAP の発生率を，HRCT スコアとの関連の上で検討した。

#### 7) 圧外傷の発生の有無と HRCT スコアとの関係

圧外傷の発生と HRCT スコアとの関連を検討し，ROC 曲線によるカットオフ値の設定から，スコア低値群と高値群での圧外傷の発生率を比較した。また，多変量解析にて，圧外傷の発生因子について検討した。

## 結 果

### 1. 発症 28 日以内の人工呼吸器離脱例と非離脱例の死亡率

発症 60 日目の時点で，人工呼吸器離脱群の死亡率は 10.5% に対し，離脱不能群の死亡率は 72.4% と有意に高く ( $p < 0.0001$ )，離脱不能群 29 例中死亡例 20 例の死亡原因は，敗血症性多臓器不全が 17 例 (85%) を占めた (図 1)。この結果は，肺保護的人工呼吸管理を行っても，人工呼吸器離脱困難例は敗血症性多臓器不全を発症し，人工呼吸器関連肺傷害を来していること示す。

### 2. 発症 28 日以内の人工呼吸器離脱日数と HRCT スコアとの関係

人工呼吸器離脱に関与する因子の多変量解析にて，HRCT スコアは，独立した予後因子であることが明らかとなった。カットオフ値設定のための ROC 曲線では，HRCT スコア 215 にて，人工呼吸器離脱に

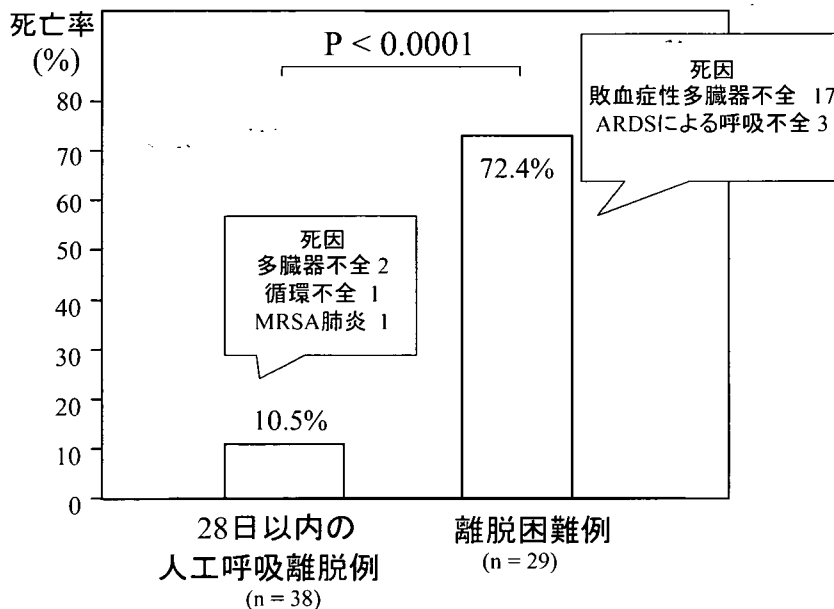


図1 人工呼吸器の離脱と死亡率：67症例の前向き検討結果

### 人工呼吸器離脱日数

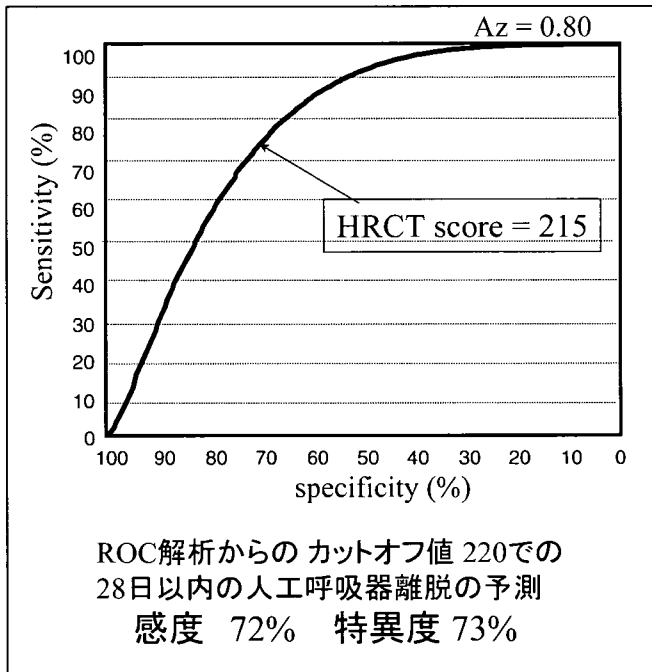
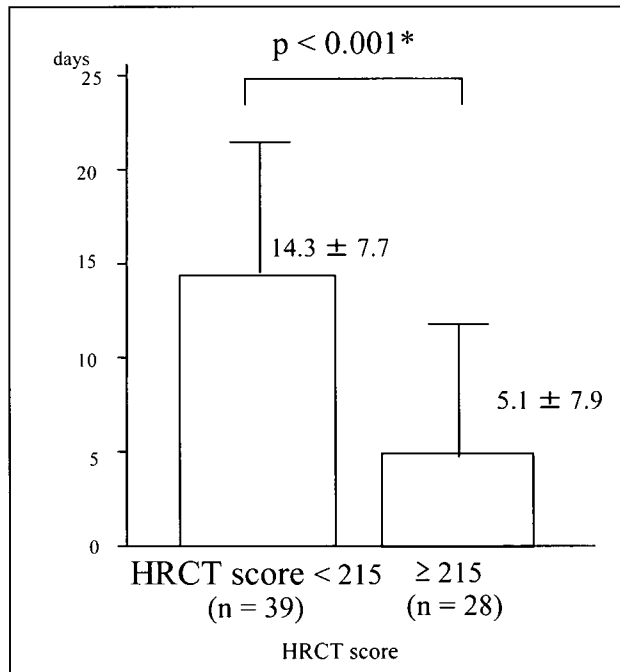


図2 HRCT上の線維増殖性変化の程度は人工呼吸器離脱に関わる。

対