

- 8) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171; 1040-1047.
- 9) Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9; CD003134.
- 10) Ley B, Collard HR, King Jr. TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183; 431-440.
- 11) Ito M, Niimi A, Nakamura A, et al. Post-marketing surveillance of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan: Interim analysis of 973 patients. *Eur Respir Society meeting, 2012, P3158.*
- 12) Raghu G, Collard HR, Kevin J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185; 1044-1048.
- 13) Costabel U. Emerging potential treatments: new hope for idiopathic pulmonary fibrosis patients ? *Eur Respir J* 2011; 121; 201-207.
- 14) Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, et al. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res* 2011; 12; 93.
- 15) Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment *Respir Res* 2011; 12: 143.

ピルフェニドン検証部会—その2(坂本 晋)

IPF に対するピルフェニドン＋NAC
 吸入併用療法に関する臨床的検討
 -全国アンケート調査の集計結果もふまえて-

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 1)
 自治医科大学呼吸器内科学講座 2)
 福島県立医科大学呼吸器内科 3)
 高知医科大学呼吸器内科 4)
 国立国際医療センター呼吸器内科 5)

○坂本 晋¹⁾, 村松陽子¹⁾, 杉野圭史¹⁾, 本間 栄¹⁾, 坂東政司²⁾, 杉山幸比古²⁾,
 谷野功典³⁾, 棟方 充³⁾, 大西広志⁴⁾, 横山彰仁⁴⁾, 泉 信有⁵⁾, 小林信之⁵⁾

背景：Pirfenidone (PFD)は特発性肺線維症（IPF）患者を対象に有意にVCの低下を抑制する。しかしながらN-acetylcysteine (NAC) 吸入療法との併用効果は不明である。

目的：IPFに対するPFDとNAC吸入療法との併用効果を明らかにする。

対象と方法：

- ①2009年2月から2012年9月の43ヶ月間にPFDとNACが併用投与され、6ヶ月間以上併用が可能であった症例について、調査票を用い、全国アンケート調査を行い集計した。効果判定は「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き2011」の基準を用いて行なった。
- ②当院でPFD+NAC併用療法導入前6ヶ月のFVCが5%以上低下した重症度Ⅲ-Ⅳ度（進行期）のIPF 30例（男性25例,女性5例,平均年齢73歳）を対象とし、PFD開始6ヶ月後のFVC低下が5%以内の症例を有効,5%以上の症例を無効と定義し,NAC併用群(NAC群)21例と非併用群(non-NAC群)9例について臨床像,予後を比較検討した。

結果：

- ①アンケート調査の結果、全国19施設より回答があり5施設（26%）計25症例において併用療法が行われていた。平均年齢は72±6.8歳、性別は男：女＝22：3で組織診断例5例、臨床診断例20例であった。併用時の投薬状況はNAC先行が24例、PFD先行が1例であった。併用投与開始時の重症度はⅠ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ＝5:0:3:17で重症例が多かった。在宅酸素療法は19例で使用されていた。併用開始時の呼吸機能はFVC 2.16±0.7L, %FVC 68.7±13.5%, %DLco : 42±11.4%で併用前にFVCが5%以上低下した症例は21例でみられた。併用開始後の臨床効果は8例（32%）で改善, 8例（32%）で安定, 9例（36%）で悪化していた。併用開始前後6ヶ月でのFVCの平均変化量, 変化率は併用前-320ml(-12.8%), 併用後-130ml(-5.9%)と併用投与後に変化量, 変化率とも減少していた。
- ②当院の解析においては、PFD投与開始時のNAC群21例, non-NAC群9例の2群における年齢は72歳vs 73歳, IPFの重症度Ⅲ/Ⅳ＝6/15 vs Ⅲ/Ⅳ＝2/7, FVC 2.2±0.7 vs 2.2±0.5L, %FVC 69.7±18.7 vs 67.7±15.0%, %DLco : 42±12.1 vs 29.6±7.8%であり2群間で差はなかった。6ヶ月後の効果判定で評価可能であった23例の有効性はNAC群：有効9例(64%), 無効5例(36%), non-NAC群:有効3例(33%), 無効6例(67%)でありNAC群で有効例が多い傾向にあった(P=0.19)。PFD投与開始後の生存期間はNAC群：674±435日, non-NAC群：401±116日とNAC群で延長している傾向があった(P=0.24)。有害事象はPFDによる消化器症状5例, 肝機能障害2例であったがNACによる有害事象はなかった。

結論：PFDとNAC併用療法は進行期IPFに対して有効である可能性があり,今後前向き試験で有用性を検討する必要がある。

緒 言

近年 IPF 患者において、6 ヶ月間で 5-10% 以上 FVC の低下する症例は予後不良であると報告されている [1-2]. Pirfenidone (PFD) は IPF 患者を対象に日本と欧州において無作為化二重盲検比較試験で、有意に VC の低下を抑制し、病勢の進行を抑制した [3-5]. 一方で N-acetylcysteine (NAC) は抗酸化作用を有し、細胞障害を抑制することで IPF の線維化抑制効果を発揮すると考えられ、早期 IPF (重症度 I, II 度) に対して、吸入療法単独での効果が報告されている [6]. しかしながら両薬剤の併用効果については不明である.

対象および方法

- ① 2009 年 2 月から 2012 年 9 月の 43 ヶ月間に PFD と NAC が併用投与され、6 ヶ月間以上併用が可能であった症例について、調査票を用い、全国アンケート調査を行い集計した。効果判定は「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 2011」の基準を用いて行なった。
- ② 当院で PFD+NAC 併用療法導入前 6 ヶ月の FVC が 5% 以上低下した重症度 III - IV 度 (進行期) の IPF 30 例 (男性 25 例, 女性 5 例, 平均年齢 73 歳) を対象とし、PFD 開始 6 ヶ月後の FVC 低下が 5% 以内の症例を有効, 5% 以上の症例を無効と定義し, NAC 併用群 (NAC 群) 21 例と非併用群 (non-NAC 群) 9 例について臨床像, 予後を比較検討した。

結 果

① アンケート調査の結果、全国 19 施設より回答があり 5 施設 (26%) 計 25 症例において併用療法が行われていた。平均年齢は 72 ± 6.8 歳、性別は男: 女 = 22: 3 で組織診断例 5 例, 臨床診断例 20 例であった。NAC 併用時の投薬状況は NAC 先行が 24 例, PFD 先行が 1 例であった。併用投与開始時の重症度は I / II / III / IV = 5: 0: 3: 17 で重症例が多かった。在宅酸素療法は 19 例で使用されていた。併用開始時の呼吸機能は FVC 2.16 ± 0.7L, %FVC 68.7 ± 13.5%, %DLco : 42 ± 11.4% で併用前に FVC が 5% 以上の低下した症例は 21 例でみられた (Table

Table 1

	NAC+PFD併用開始時の患者背景(n=25)
年齢	72±6.8
性別	男:女=22:3
診断	組織診断例:臨床診断例=5:20
併用時投薬状況	NAC 先行:PFD先行=24:1
HOT	あり:なし=19:6
重症度 (日本)	I : II : III : IV = 5: 0: 3: 17
(海外)	mild: moderate: severe= 4: 2: 19
FVC(L)	2.16±0.7
%FVC(%)	68.7±13.5
%DLco(%)	42±11.4
併用前FVC 5%低下	あり:なし:評価なし=21:2:2
KL-6 (U/ml)	919±423
SP-D (ng/ml)	245±181
CT画像pattern	UIP: F-NSIP = 22:3

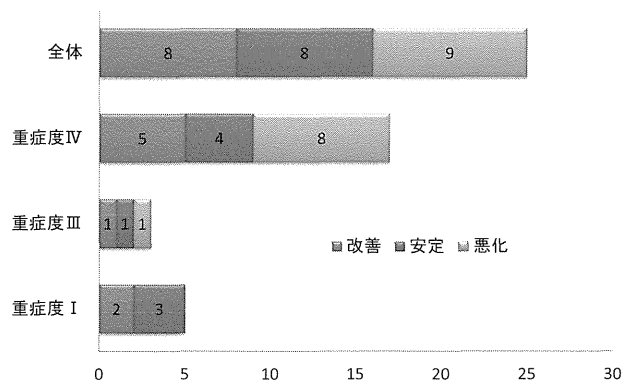


Figure 1. NAC + PFD 併用 6 ヶ月後の臨床効果 (n=25)

1). 併用開始後の臨床効果は 8 例 (32%) で改善, 8 例 (32%) で安定, 9 例 (36%) で悪化していた。重症度別にみると、重症度 I の症例では 2 例で改善, 3 例で安定を認め悪化例はなかった。一方で、重症度 IV においては 8 例が悪化し、悪化例の大部分を占めていたが、5 例で改善, 4 例で安定を認めており、重症度 IV においても有効例が存在することが示唆された (Fig 1). 併用投与後の FVC の 5% 以上の低下は投与前の 21 例から 13 例に減少し、9 例において FVC の低下が抑制されていることが明らかとなった。併用開始前後 6 ヶ月間の FVC の平均変化量、変化率は併用前 -320ml (-12.8%), 併用後 -130ml (-5.9%) と併用投与後に変化量、変化率とも減少していた (Fig 2). 重症度別にみると、重症度 I - III においては併用開始前後 6 ヶ月間での FVC の平均変化量、変化率は併用前 -160ml (-6%), 併用後 +160ml (+6%) で、一方、重症度 IV に

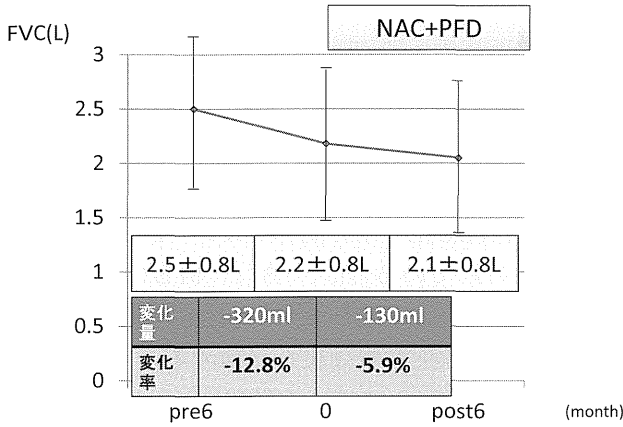


Figure 2. NAC + PFD 併用開始前後でのFVCの推移(n=25)

Table 2

患者背景	
男：女	25:5
年齢	73y.o (59-82 years)
喫煙歴: Never/Former/Current	2/25/3
Brinkman Index	764 ± 403
IPF重症度	I / II / III / IV = 0 / 0 / 8 / 22
IPF診断からPFD開始までの期間	32.6 months (1-84months)

おいては、併用前-300ml(-12%)、併用後-230ml(-10%)で、より早期に併用開始をした方が有効性が高い可能性が示唆された。

経過中25例中11例が死亡し、死因はIPFの進行に伴う呼吸不全が6例、肺高血圧の進行が2例、肺癌、肺塞栓症、肺炎がそれぞれ1例ずつという内訳であった。

②当院の解析においては、PFD投与開始時のNAC群21例、non-NAC群9例の2群における年齢は72歳 vs 73歳、男性25例、女性5例、喫煙は喫煙者27例、非喫煙者3例で、喫煙指数の中央値は764でIPFの重症度Ⅲ/Ⅳ=6/15 vs Ⅲ/Ⅳ=2/7であった (Table 2)。NAC, non-NAC群2群において、IPFの重症度Ⅲ/Ⅳ=6/15 vs Ⅲ/Ⅳ=2/7, FVC 2.2 ± 0.7 vs 2.2 ± 0.5L, %FVC 69.7 ± 18.7 vs 67.7 ± 15.0% , %DLco : 42 ± 12.1 vs 29.6 ± 7.8%であり2群間で差はなかった。P/F比は342 ± 78 vs 292 ± 92, 血清マーカーはKL-6: 919 ± 453 vs 1020 ± 375 IU/L,

Table 3

	NAC群 (n=21)	non-NAC群 (n=9)	
Age	72 ± 5.2	75 ± 1.4	N.S.
FVC (L)	2.2 ± 0.7	2.2 ± 0.5	N.S.
%FVC (%)	69.7 ± 18.7	67.7 ± 15.0	N.S.
%DLco (%)	42 ± 12.1	29.6 ± 7.8	N.S.
P/F ratio	342 ± 78	292 ± 92.5	N.S.
KL-6 (U/ml)	919 ± 453.2	1020 ± 375.2	N.S.
SP-D (ng/ml)	295 ± 167.4	329 ± 143.1	N.S.
SP-A (ng/ml)	83 ± 38.9	88.6 ± 105.1	N.S.
LDH (mg/dl)	230 ± 51.3	278 ± 76.5	N.S.
ePAP (mmHg)	37.7 ± 16.0	36.6 ± 17.5	N.S.
BNP (pg/ml)	29.7 ± 89.4	79.4 ± 79.2	N.S.
併用投与前6ヶ月のFVC低下率 (%)	-14 ± 8.8	-13 ± 2.7	N.S.
PFD投与量(mg)	1200 ± 307.5	1020 ± 252	N.S.
IPFの診断から併用開始までの期間 (month)	32.6 ± 25.4	36.4 ± 25.7	N.S.

N.S.: not significant

SP-D: 295 ± 167 vs 329 ± 143ng/ml, SP-A: 83 ± 38 vs 88 ± 105 ng/mlであり両群間に有意差は認めなかった。心臓超音波検査による推定肺動脈圧, BNP, PFDの投与量, PFD投与前6ヶ月のFVCの低下率も2群間で差はなかった。IPF診断から併用療法開始までの期間の中央値はNAC群で32ヶ月, non-NAC群で36ヶ月であり、両群間に差はなかった (Table 3)。NAC+PFD併用投与開始時の併用療法としてNAC単独吸入療法が19例、プレドニゾロン(PSL)+NACが2例、PSL+タクロリムスが2例、無治療が7例であった。

30例のうちNAC群の7例がPFDの副作用や肺癌の合併、観察期間不足などで脱落した。6ヶ月後の効果判定で評価可能であった23例の有効性はNAC群：有効9例(64%)、無効5例(36%)、non-NAC群：有効3例(33%)、無効6例(67%)でありNAC群で有効例が多い傾向にあった (P=0.19)(Fig 3)。併用開始前後6ヶ月間でのFVCの平均変化量, 変化率はNAC群においては、併用前-490ml(-18%)、併用後-290ml(-13%)で、一方、non-NAC群においては、併用前-410 ml(-15%)、併用後-510ml(-22%)であり、NAC群においてFVC低下が抑制されている可能性が示唆された (Fig 4)。PFD投与開始後の生存期間はNAC群:674 ± 435日, non-NAC群：401 ± 116日とNAC群で延長している傾向があった (P=0.24)(Fig 5)。急性増悪の発症頻度はNAC群で23.8%, non-NAC群で33.3%であり両群間に差はなかった。

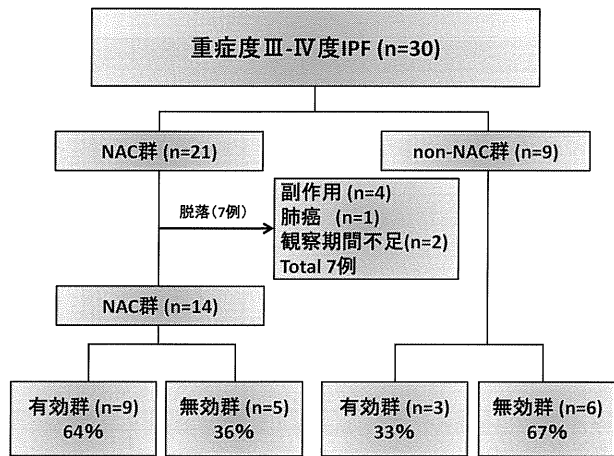


Figure 3. PFDとNAC併用例と非併用例の2群における6ヶ月後の臨床効果(n=30)

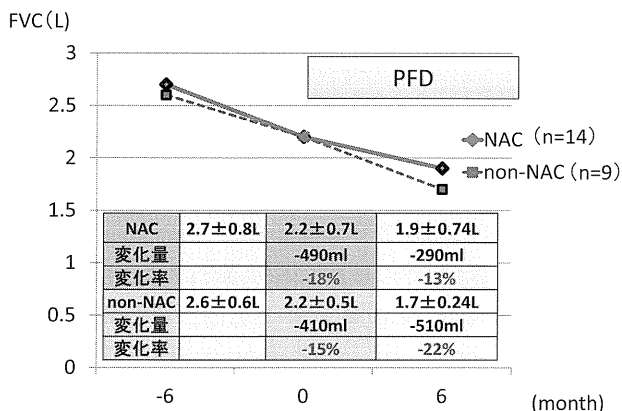


Figure 4. NAC併用群,非併用群におけるPFD併用前後のFVCの推移

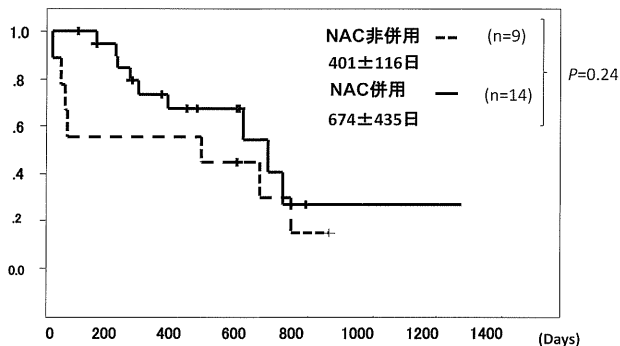


Figure 5. NAC併用群と非併用群の生存曲線(n=23)

投与中止の原因となった有害事象は消化器症状5例, 肝機能障害1例であった. 光線過敏症は2例で出現したが, 症状は軽度で紫外線対策の徹底と, ステロイド軟膏処置やPFDの減量で対処可能であり投与中止例はなかった.

考 察

IPFに対するPFDとNACの併用療法については, これまで報告はない. 現在考えられているIPFの病態仮説からNACは抗酸化作用を有し, 細胞傷害の抑制から抗線維化作用を発揮しIPFの進行を抑制すると考えられている[7]. 一方で, PFDは細胞傷害の後のTGF-βなどが関与する異常修復を抑制することでIPFの線維化抑制効果を発揮すると考えられ, この作用点の違いから両者を併用することで相乗効果が発揮される可能性が考えられた[7]. 今回当院の後ろ向きの検討において, NAC併用例と非併用例の2群間の背景に差が認められなかったが, 6ヶ月後の効果判定で評価可能であった23例の有効性はNAC群で有効例が多い傾向にあり, 併用開始前後6ヶ月間でのFVCの平均変化量, 変化率はNAC群においては, non-NAC群と比較し, 併用療法開始後のFVC低下が抑制されている傾向があった. 今回当院の対象症例が重症度Ⅲ-Ⅳ度の進行期IPFでさらに併用療法開始前の6カ月で5%以上のFVC低下のある慢性増悪期の症例がエントリーされており, より重症例での解析となっている. したがってよりPFDの効果期待できる重症度Ⅱ-Ⅲ度を対象とした場合には, さらに有効率が上がる可能性もある. PFD投与開始後の生存期間は統計学的に有意差はないものの, NAC群で延長しており併用療法が有効である可能性が示唆された.

今回の検討は後ろ向きの少数例の検討であり, NACの併用例は軽症の時期から使用されていた症例が多く, 比較的緩徐な進行例が集まっている可能性もあり, selection biasがかかっていることも否定できない. 今後NACとPFDの併用効果については, 多数例での前向き試験による検討が必要である.

結 論

PFDとNAC併用療法は進行期IPFに対して有効である可能性があり, 今後前向き試験で有用性を検討する必要がある.

参考文献

1) Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al :

- Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 830–835.
- 2) Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, et al : The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res* 2011; 12: 93-97.
 - 3) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al : Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040–1047.
 - 4) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al : Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821–829.
 - 5) Paul WN, Carlo AW, Ulrich C, et al: Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–1769.
 - 6) Homma S, Azuma A, Taniguchi H, et al: Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2012; 17:467–477.
 - 7) 西岡安彦, 青野純典, 曾根三郎 ; 肺線維化の細胞分子病態. *日胸* 2003; 62:147-154.

PMX 部会(吾妻安良太)

特発性肺線維症の急性増悪患者に対する トレミキシンを用いた血液浄化療法(PMX療法)の 有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコール

日本医科大学付属病院¹, 神奈川県立循環器呼吸器病センター², 東京臨海病院³,
北里大学薬学部臨床医学⁴, 公立陶生病院⁵, 自治医科大学病院⁶
國保成暁¹, 阿部信二^{1,3}, 神尾孝一郎¹, 小倉高志², 竹内正弘⁴, 弦間明彦¹,
谷口博之⁵, 坂東政司⁶, 杉山幸比古⁶, 吾妻安良太¹

近年、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)の急性増悪に対するPMX(ポリミキシンB固定化カラムPolymyxin B-immobilized fiber column: PMXによる血液浄化)療法の有効性が報告されている。当療法における研究は2004年7月頃から始められ、PMX療法に関する有効性や作用のメカニズム等が報告され始めた。これまでの報告はいずれも単一施設の小規模な臨床研究であり、大規模な報告はなかったが、その後2009年には、厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班が組織され、本格的に研究が始められてきた。本研究班でこれまでのPMX療法の有効性について全国規模で後ろ向き検討を行い、IPF急性増悪73例でPMX療法施行により有意な酸素化(P/F比)の改善、末梢白血球数の有意な低下を認め、急性増悪後の予後も34.5%と既報より良好な結果である事を平成22年度の研究会で報告している。

それらの結果を踏襲し、高度医療機能評価制度を利用してIPF急性増悪例に対するPMX療法の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコールを作成した。

現在は高度医療評価制度への登録に際し、並行して厚生労働省 医政局 研究開発振興課へ先進医療申請書の提出を行い、照会事項への回答を行っている。その中には「主要評価項目を2つとして、短期的なP/F比の改善と1ヶ月生存率を従来報告と比較し、探索研究の位置づけとし、検証試験のサンプルサイズ設定に資する資料とする。」ことが含まれている。

【研究の目的】

IPFの急性増悪患者を対象とし、従来の薬剤投与(ステロイド大量療法+好中球エラスターゼ阻害薬+免疫抑制剤投与)による治療に、PMX療法を追加したときの、有効性及び安全性を検討する。

【研究デザイン】

単群(シングルアーム), 非対照, 非盲検(オープン), 多施設共同試験として実施。

【設定根拠】

本対象疾患は急性増悪を引き起こす頻度が高く、予後不良であり有効な治療法は確立していない。そこで、本臨床研究では現在適用されているステロイドパルス療法を中心とした薬剤治療にPMX療法を上乗せし、臨床的意義のある治療効果の検証及び安全性の確認を目的とした探索的試験とする。

【対 象】

急性増悪時のIPF患者(日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編集の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」の基準に準じ

る)

【選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
- 2) 本臨床研究への参加について、文書による同意が得られた患者。患者の意識がない場合等、患者からの同意取得が困難な場合は、代諾者から文書同意を得ることを可とする
- 3) IPF経過中に1ヵ月以内の経過で、以下の全てがみられる場合
 - －呼吸困難の増強
 - －CT所見で蜂巣肺病変に加えて、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影
 - －PaO₂の低下(同一条件下でPaO₂ 10 mmHg以上)
- 4) 同意取得以前に、PMX療法の施行経験がない患者

【除外基準】

- 1) 同意取得時の年齢が80歳以上の患者
- 2) 妊婦又は授乳婦あるいは妊娠の可能性がある患者
- 3) 血液浄化法、体外循環療法に対してアレルギーなどの既往がある患者
- 4) 他の未承認医療機器あるいは未承認薬の治験に参加している、もしくは治験終了後3ヵ月を経過していない患者
- 5) 末期癌、慢性腎不全、7日以内の死亡が予測される等、本臨床研究の評価が困難な患者
- 6) エンドトキシン血症の患者
- 7) 臨床的な判断で、明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓や心不全が認められた患者
- 8) その他、研究責任者が不相当であると判断した患者

【中止・脱落基準】

- 1) 試験期間中に合併症の悪化による危険があると判断された場合
- 2) 重篤な有害事象が発現し、試験の継続が困難となった場合
- 3) 有害事象が発現し、研究責任者が継続不可能と判断した場合

- 4) 被験者自身または代諾者から同意の撤回、あるいは参加中止の申し出があった場合
- 5) 本試験実施期間中に被験者が除外基準に該当する状態となった場合、あるいは除外診断に該当していた事が確認された場合
- 6) その他の研究席責任者が継続不可能であると判断した場合

【研究対象機器】

製品名「トレミキシン」20R(東レ製)

ポリミキシンBが固定化されたポリスチレン誘導体繊維を充填した血液浄化器

【作用機序(原理)】

本品は、ポリミキシンBとエンドトキシンとの親和性を応用して、エンドトキシンを選択的に吸着除去する目的に開発されているが、本品のIPF患者における作用機序は不明な点が多い。

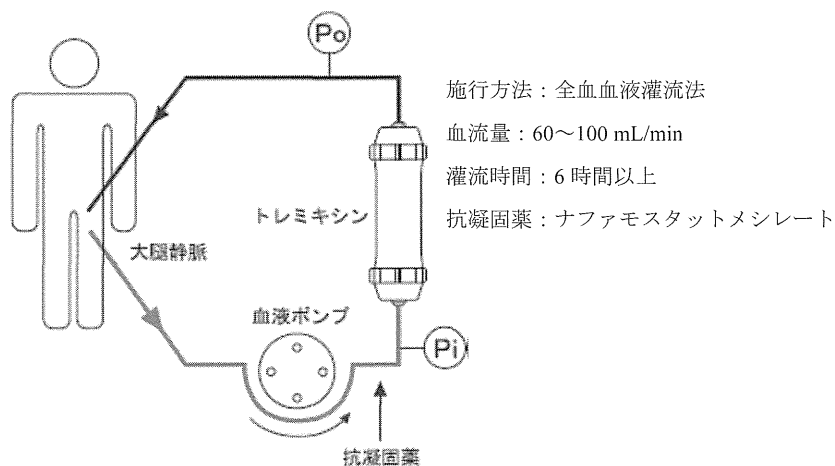
急性増悪をきたした間質性肺炎患者に対するPMX療法により、炎症性サイトカイン(MCP-1)や蛋白分解酵素(MMP-9)の減少が認められ、単球や好中球等の白血球の活性化が抑制されるといった報告がある。^{1),2)}

MCP-1はケモカインのβ(CC)サブファミリーのメンバーで、単球にとって特異的な遊走活性を示し、また単球表面の接着分子の発現に参与しているため、炎症局所への単球の遊走、内皮細胞との接着及び内皮下への浸潤に深いかかわりを持つといわれている。

また、MMP-9は好中球活性に由来した蛋白分解酵素であり、肺組織傷害や血管透過性亢進を惹起するといわれている。PMXが活性化した好中球や単球を選択的に吸着除去することで、産生されるこれらの因子に効果をもたらす作用機序を想定している。

【操作方法及び使用方法】

- 1) 体外循環用装置(血液ポンプ、抗凝固薬注入用ポンプ、本品の入口圧と出口圧の動脈圧・静脈圧のモニター)の準備



トレミキシンの臨床施行例

2) 使用前注意 (外装の点検, 滅菌有無の確認)

3) 洗浄・プライミング操作

4) 循環操作

(1) ブラッドアクセス部位として患者の大腿静脈又は内頸静脈にダブルルーメンカテーテルを挿入する。

(2) 血液ポンプを用いて、流量は60～100 mLで患者の状態に合わせて決定し、全血血液灌流で行う。

(3) 本品を使用するにあたり、浄化器内での血液凝固を防止する目的で、抗凝固薬(ナファモスタットメシレート)を脱血側血液回路から持続注入で投与する。

(4) 体外循環時間は、本品1本につき6時間以上とする。

(5) 本品の最高使用圧力は66 kPa (500 mmHg)である。血栓形成等による本品内の目詰まりにより、本品入口と出口の圧力差が大きくなるがあるので注意する。

5) 終了操作

返血時には本品を反転し、血液を上から下へ流す。その際、生理食塩液又は5%ブドウ糖液200～300 mLを患者の状態を見ながら低流量で流して、本品内及び血液回路内の血液を患者に戻す。

【実施方法】

急性増悪を来した全ての患者に対し、

(1) 薬物療法

①ステロイド大量療法¹⁾

②免疫抑制剤²⁾

③好中球エラスターゼ阻害薬³⁾ 併用療法に加え、

④トレミキシンを用いたPMX療法 を施行

(2) PMX療法⁴⁾

①抗凝固薬(ナファモスタットメシレート)投与下

②流量60～100 mL/分

③トレミキシン1本につき6時間以上(24時間まで)

④最低2本(最大3本)を使用

⑤PMX療法終了後12週間まで経過観察

1) mPSL 500mg/day投与後、250 mg/day 3日間、125 mg/day 3日間、以後 PSL 0.5 mg/kg/day より漸減

2) ステロイド大量療法に併用して、原則として3日以内にシクロホスファミド 500 mg/m²、7日以内にシクロスポリン100-150mgを追加。

3) ステロイド大量療法開始と同時に好中球エラスターゼ阻害薬(シベレスタット)を4.8 mg/kg/日を投与。

4) mPSL投与開始5日以内にPMX療法を開始。トレミキシンは最低2本施行し、2本終了後にP/F比で10 Torr以上の悪化を認めた場合には無効と判断し、PMX療法を中止する。

1本目の終了後、24時間以内に2本目を施行する。最大3本目まで施行可能だが、2本目の終了後72時間以内に開始とする。

【併用薬・併用療法】

IPFの急性増悪時の従来治療として、下記1)、2)及び3)の薬剤を用いる。PMX療法施行時は4)の投与下にて実施する。5)は併用可とする

- 1)ステロイド剤(メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン)
- 2)免疫抑制剤(シクロスポリムド、シクロスポリン)
- 3)好中球エラスターゼ阻害薬(シベレスタット)
- 4)抗凝固薬(ナファモスタットメシレート)
- 5)広域抗生剤

【評価項目】

短期効果：PMX療法開始時から終了後1週間まで

中期効果：PMX療法終了後4週間及び12週間

[主要評価項目]

1)肺酸素化能の短期効果

PMX療法開始から終了後週間までのP/F比、AaDO₂の変化

- ・評価方法：肺酸素化能評価の為、PMX療法開始時から終了後1週間までの血液ガスを測定し、P/F比、AaDO₂の臨床検査を求める。

2)PMX療法開始後4週間及び12週間の生存率

PMX療法開始後4週間及び12週間の被験者の生存の有無

- ・評価方法：PMX療法開始後4週間及び12週間の被験者の生存の有無を確認する。

[副次評価項目]

1)胸部画像の短期及び中期効果

- ・評価方法：PMX療法開始から終了後12週間までの胸部画像(X線画像又はCT画像)所見の変化を、改善／不変／悪化の3段階で評価する。PMX療法開始後の4週間の胸部画像は、原則としてCT画像とする。

2)血中CRPの短期効果

PMX療法開始から終了後1週間までのCRP変化

- ・評価方法：PMX療法開始から終了後1週間までのCRP値を記録する。

3)肺酸素化能の中期効果

PMX療法開始後4週間及び12週間のP/F比、AaDO₂の変化

- ・評価方法：肺酸素化能の評価の為、PMX療法開始後4週間及び12週間の血液ガスを測定し、P/F比、AaDO₂の検査値を記録する。

4)人工呼吸器の使用期間

人工呼吸器の使用期間

- ・評価方法：本臨床研究期間中に使用した人工呼吸器の装着開始日と終了日を記録する。

主要評価項目を2項目設定した理由：

特発性肺線維症の急性増悪は治療方法のない病態であり、トレミキシン療法の有用性をどの項目で評価できるかは現時点では明確でない。従って、今回の研究を探索的試験の位置づけで実施し、主要評価項目の推定値およびトレミキシン治療の臨床的意義を考察したいと考えているため、短期効果および中期効果の2項目で実施する。本試験は探索的試験であり、主要評価項目を検定するものではなく、本試験の考察により2項目の評価項目を検討して絞り込みを行い、次に行う検証的試験では主要評価項目を1項目に決定し、有効性を評価する。

【探索的評価項目】

- 1)バイオマーカー(KL-6, SP-D, SP-A)及びサイトカイン(IL-6, IL-8, IL-10, IL-1beta, IL-17等) PMX療法開始時とトレミキシン2本終了後のバイオマーカー、サイトカインを測定する。

【安全性に関する項目】

PMX療法開始(トレミキシン使用開始)時点から経過観察期間終了時まで発現した有害事象(バイタルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む)について、内容、重症度、トレミキシンとの因果関係、発現頻度等を調査する。

安全性の検査・観察項目

・診察	身体的異常所見
-----	---------

・血液ガス検査：	PaO ₂ , PaCO ₂ , pH, HCO ₃ ⁻ , AaDO ₂ , PF比
・免疫血清学的検査：	CRP, KL-6, SP-A, SP-D, サイトカイン(IL-6, IL-8, IL-10, IL-1beta, L-17等)
・血液学的検査：	赤血球数, 赤血球指数(MCV, MCH, MCHC), 白血球数, 白血球分画(異常白血球を含む), 血小板数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 網状赤血球, BNP, Dダイマー
・生化学的検査：	AST, ALT, 総ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, クレアチニン, 尿酸, BUN, (空腹時)血糖, ナトリウム(Na), カリウム(K), 塩素(Cl), リン(P), カルシウム(Ca), 鉄(Fe), 総鉄結合能, フェリチン, LDH
・尿検査：	糖, 蛋白, ケトン体, pH, ウロビリノーゲン, 潜血
・バイタルサイン：	血圧, 呼吸数, 体温, 脈拍数, 意識レベル

【目標症例】

20症例

設定根拠：本疾患は厚生労働省の難病対策である特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、各施設における症例数は年間20名弱であることから、実施可能な症例数を考慮して、20症例を設定。

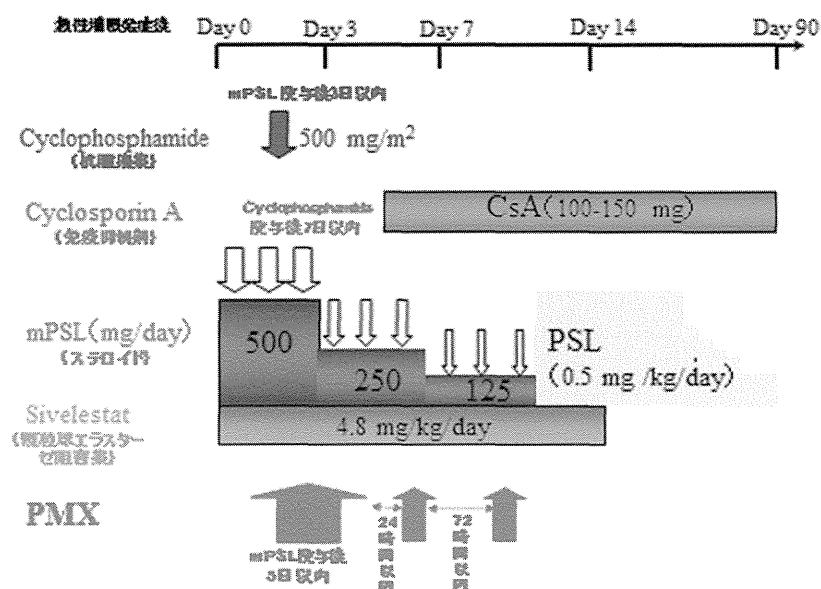
【試験実施期間】

承認後～2014年12月(予定) (2年)

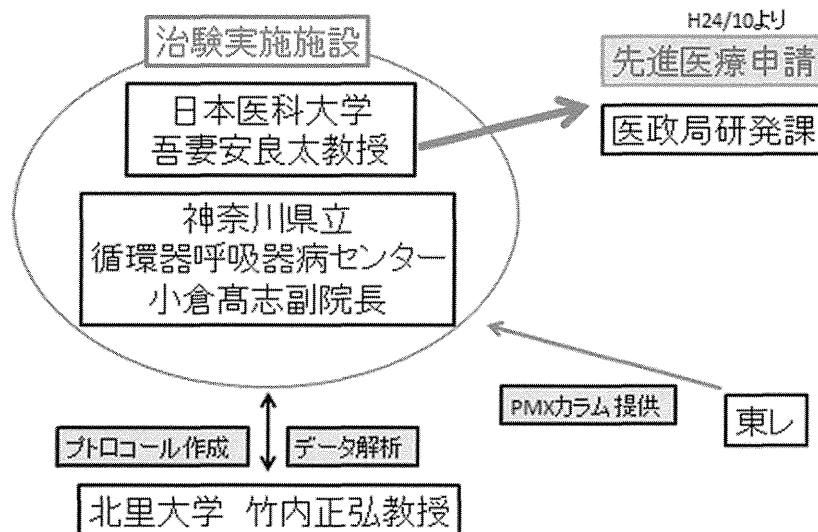
【実施医療機関】

日本医科大学付属病院, 神奈川県立循環器呼吸器病センター

<プロトコール>



<実施相関図>



PMXの「特発性肺線維症」適用拡大スケジュール

実施内容/計画内容	実行スケジュール											
	2012年度計画											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
PMX (特発性肺線維症への適用拡大)	MP	○国際会議ヒアリング (医療費算定)	○国際会議ヒアリング	○高圧酸素 肺動脈狭窄症 肺動脈狭窄症	○PMX	○先進医療認定	○PMX	○PMX	○PMX	○PMX	○PMX	○PMX
	A	○国際会議ヒアリング (医療費算定)	○国際会議ヒアリング	○PMX	○PMX	○PMX	○PMX	○PMX	○PMX	○PMX	○PMX	○PMX

*MP: Master plan
*A : Active plan

【参考文献】

1) Seo Y ら : Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Internal Medicine 45, 1033-1038, 2006
 2) Abe S ら : Neutrophil adsorption by polymyxin

B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. Blood Purification 29, 321-326, 2010
 3) Abe S ら : Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. Internal Medicine 51(12):1487-91.2012

IP 合併肺癌の治療指針策定部会 (海老名雅仁)

間質性肺炎合併肺癌 治療指針策定部会 報告

東北大学大学院 呼吸器内科
海老名雅仁

間質性肺炎，なかでも重喫煙者に多く認める気腫合併肺線維症患者における肺癌の発症率は高いことが知られている．実際長期間外来にて抗線維化療法を継続しながらも在宅酸素療法せざるを得ない呼吸状態になった気腫合併肺線維症患者に肺癌陰影が突然出現し，治療法の選択がないことを説明せざるを得ない状況も少なくない．これまでの，日本医大弦間教授が報告された化学療法後急性増悪の実態調査，および京都大学伊達教授が中心となって呼吸器外科学会と連動した術後急性増悪の事態調査に続き，今回は第3の治療法としてのサイバーナイフの活用 の有意性に関して自験例を用いて報告し，今後の間質性肺炎合併肺癌治療方針策定への素としたい．

これまでの当部会における視点は，呼吸器外科医からみた肺がん患者における間質性肺炎の急性増悪の危険性であり，また，抗癌剤による治療法を受ける患者にみとめられる間質性肺炎の悪化の危険性であり，これは延命治癒的な視点からみた間質性肺炎の増悪の回避を目的としたものである．対象患者の数の多さからみても，この問題は最重要な課題であることに間違いはない．この意味でも，現在まで進められている京都大学の伊達教授が呼吸器外科学会との共同研究である「間質性肺炎合併患者における術後急性増悪発症のリスク因子探索」や，日本医大弦間教授がまとめられてきた「抗がん剤による急性増悪」のアンケート調査の結果は今後のより安全な肺がん治療に役立てられていく研究である．

呼吸器内科医が外来で治療経過を観察している間質性肺炎患者，特に喫煙が危険因子となっている特発性肺線維症や重喫煙者がほとんどである気腫合併肺線維症の患者には，常に近い将来肺がんの発症が懸念される．このような外来患者は当然ながら定期的に胸部 Xp や HRCT, および CEA, CYFRA, Pro-GRP などの腫瘍マーカーを含む血液検査を行い，時には PET 検査などもおこなって，間質性肺炎の病態変化のみならず，肺がんの併発に対しても注意深くチェックを継続している．それでも肺がんは発症する．特にこれまで長く治療を受けつつも次第に呼吸機能が低下し，在宅酸素療法を行っている患者に肺

がんは発症する．1cm以下の段階から次第に大きくなっていくことを観察する．ときには6ヶ月前の PET 検査や2-3ヶ月前の CT ではとらえられないほどの肺がんに遭遇する．こうした肺がんの多くは末梢にあるのう胞に接したところに出現するので，確実な診断を得るための末梢擦過では難治性気胸の発症が高いので行えない．PET 検査・腫瘍マーカー，さらに真菌感染症を否定したうえで治療を模索するが，在宅酸素を使っている患者に外科的切除術も抗癌剤投与も，とても望めない．通常の定位放射線照射でも，実際の照射範囲を数 cm に限定することも困難なことが多く，薦めることはできなかった．

しかし，最近こうした早期病巣に対するサイバーナイフ(1)，あるいはより注意深く照射範囲を制御した定位照射(2)が可能になって，今後こうした呼吸状態が低下している間質性肺炎患者に対する治療法として薦められる段階に来つつあることを期待させる．ここではこうした新しい治療法を経験した自験例を紹介する．

症例1. 受診後5年間の経過で肺がんが発症した気腫合併肺線維症患者

初診時62歳の事務職の男性．喫煙指数(BI)は30本/日x50年で1500．

ペット飼育歴や粉塵暴露歴はない．家族歴も特にない．58歳のときに間質性肺炎を指摘されたが自

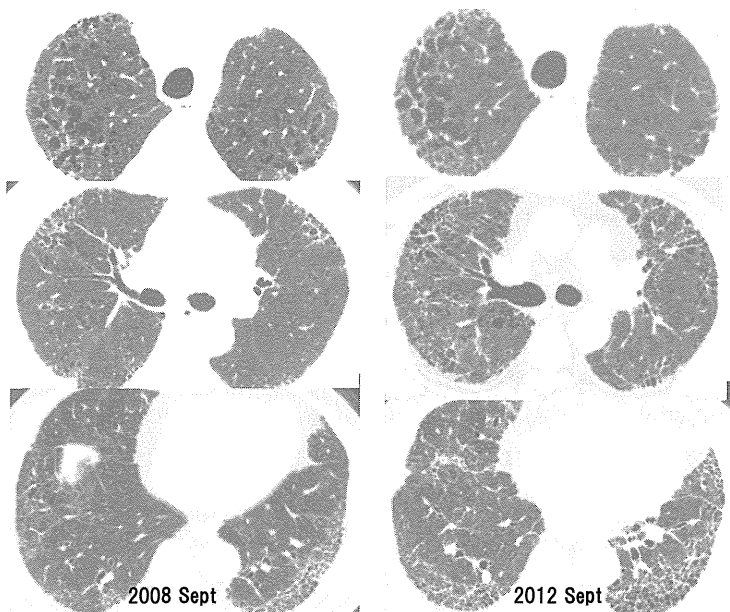
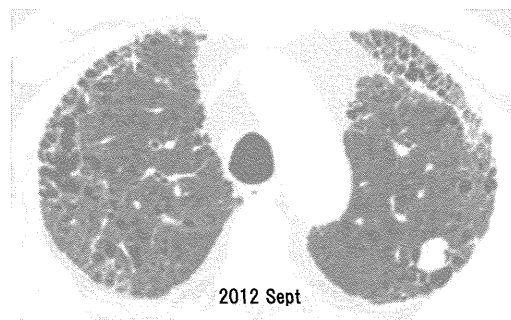


図1: 症例1のCTの変化: 線維化の亢進に伴い気腫病変も増悪傾向をしめす。



Small Cell Ca

	2012Jun	Sept	Oct
Pro-GRP	69.1	249	522
CEA	5.6	8.3	7.5

図2: 症例1に発現した小細胞肺癌と血清中の腫瘍マーカーの変化

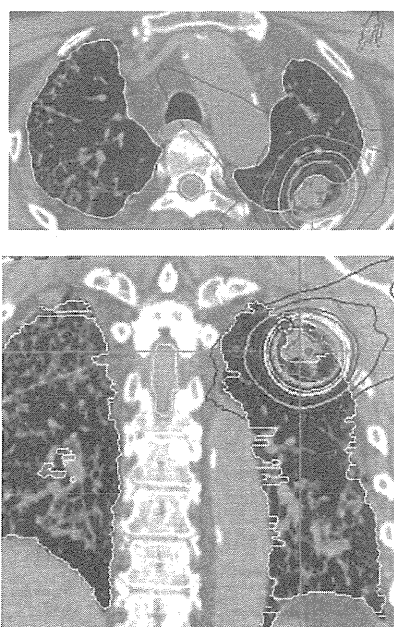
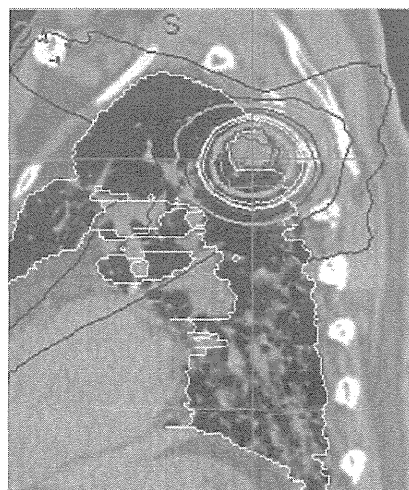


図3: 症例1に対するサイバーナイフによる照射

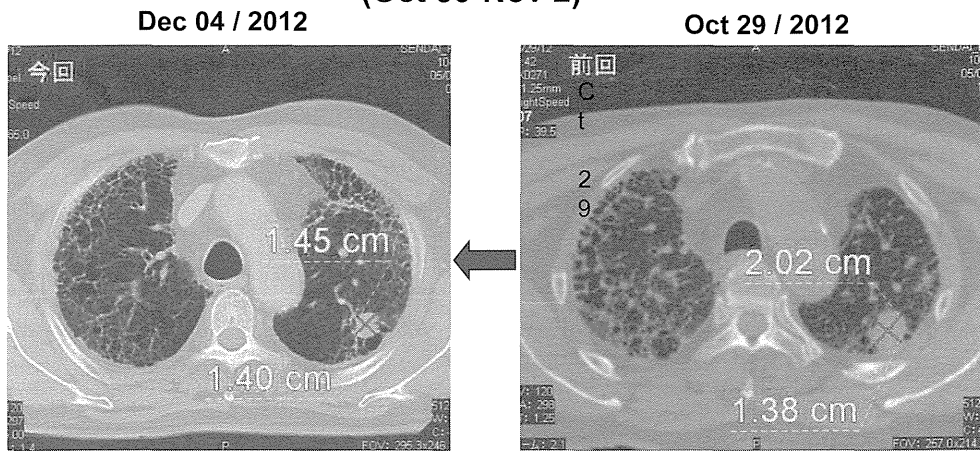
Cyberknife (Oct 30-Nov 2)



覚症状がないまま放置していたが、検診で再指摘されたことから当科外来紹介。上肺野に気腫病変を伴う間質性肺炎が明らかである(図1)。初診時はVC:2.77L(83.9%), FEV1.0%:75.4%, SP-D:102, KL-6:845, Sat:95%。糖尿病を合併していたのでPFD1200mg/日による治療を継続してきたが消化器症状が出始めたことからネオール100mg/日に変更したが、在宅酸素療法を余儀なくされるようになっていた。2012年9月に出現した左勝敗の小腫瘍はPro-GRP高値か

ら小細胞癌と考えられたが、気管支鏡検査によっても細胞診で確定診断までにはいたらなかった。PET検査でも限局していることを確認(図2)。最大1200方向からの照射が可能なロボットアームをもつ最新のサイバーナイフ治療機器を導入した仙台総合放射線クリニックに紹介し、4日間かけて外来で照射治療を施行した。照射後2ヶ月にかけて腫瘍径とPro-GRPの減少を確認でき、なおかつ周囲の線維化病変の変化やKL-6の増加を認めなかった(図3)。残念

Cyberknife (Oct 30-Nov 2)



	2012Jun	Sept	Oct	Nov	Dec	Jan
Pro-GRP	69.1	249	522	276	169	
CEA	5.6	8.3	7.5			
KL-6	1748	1839	1777	2141	2074	1840

図4: 症例1の照射後の変化

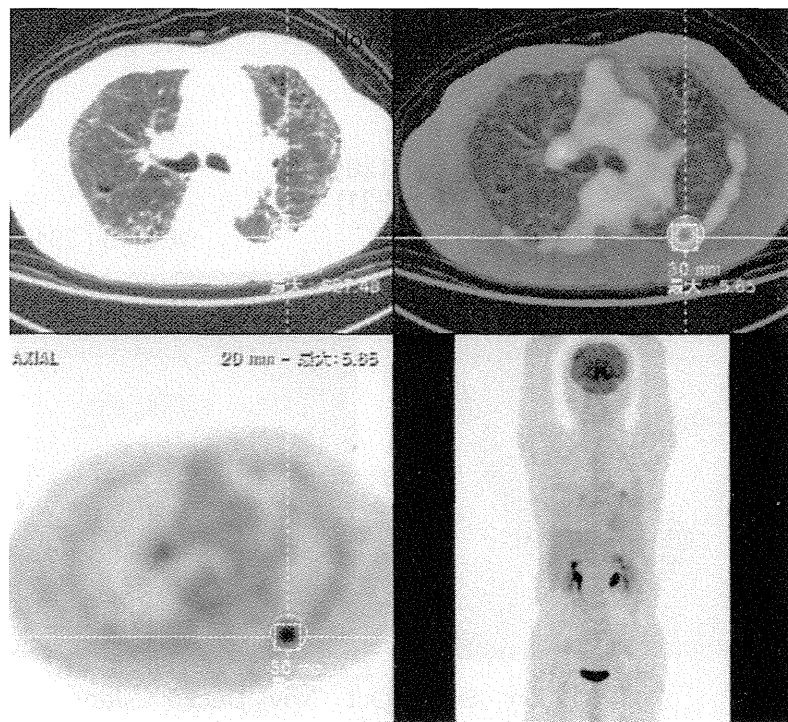


図5: 症例2に認めた非小細胞肺癌

ながら1月にはいって左肺下葉の肺炎を併発し、KL-6の増加を認めないまま死亡するに至った。

症例2. 発症後9年の経過で肺がんが発症した気腫合併肺線維症患者

56歳の時の検診で網状陰影を指摘され、近医で3

年間経過観察後当科紹介となった。喫煙指数(BI)は880。職歴は建築関係で粉塵暴露歴がある。姉が肺線維症で死亡したが膠原病関連かどうかは不明のまま。やはり上肺に気腫病変を伴っている気腫合併肺線維症(図)。ネオーラルやプレドニン、さらにピルフェニドンで長期間病態は安定していたが次第に在

定位照射 12Gyx4回
(Dec17-21)

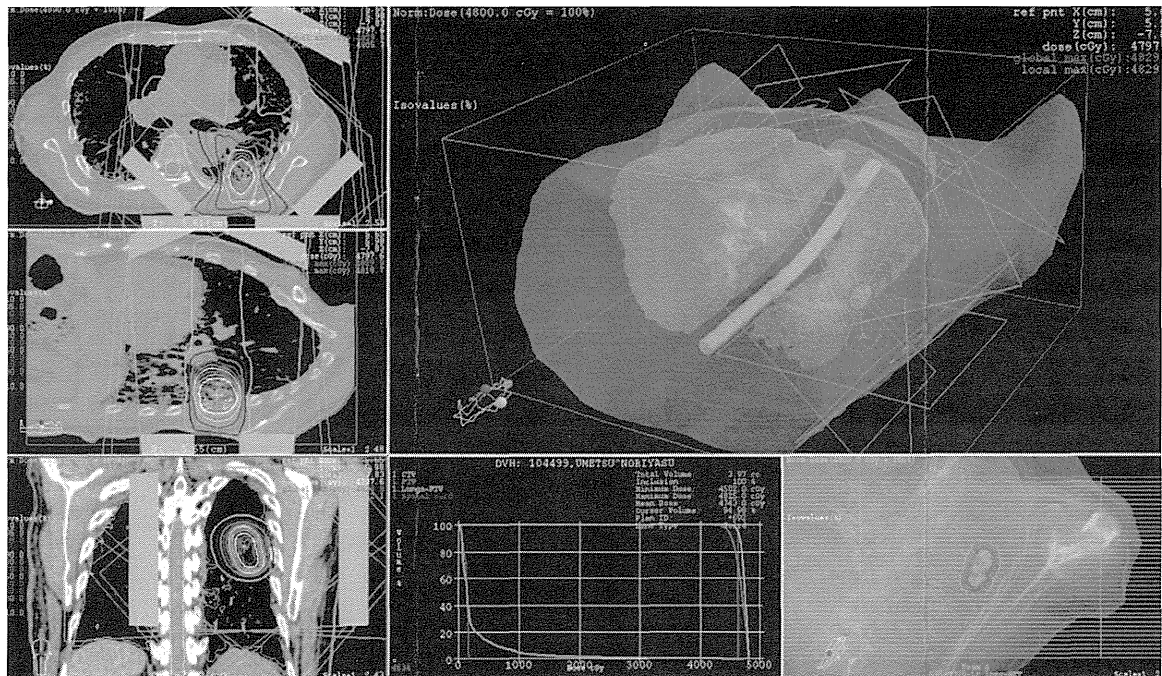
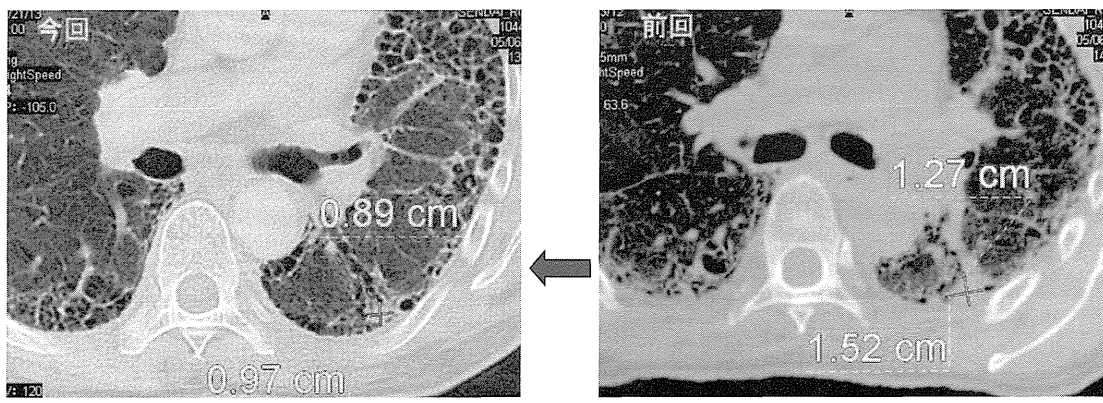


図6: 症例2に照射範囲をより限定した定位照射が選択された

定位照射 12Gyx4回
(Dec17-21)

JAN 21 / 2014

DEC 13 / 2014



	2012Jun	Sept	Oct	Nov	Dec26	Jan
CYFRA	2.2		3.1	3.2	2.9	
CEA	4.9		4.8	5.3	5.7	
KL-6	1645	1484	1455	1364	1256	1244

図7: 症例2の照射後の変化

在宅酸素療法を併用するようになった。2012年11月にわずかにシフラの増加を認めて左上肺に小腫瘍が確認された。気腫病変に接しているために気管支鏡は行わず、仙台総合放射線クリニックに紹介したが、

呼吸性動揺が強いことと、気管支鏡下にマーカーをつけることを希望しなかったため、照射領域を限定した注意深い定位照射を4日間施行。照射後腫瘍径とシフラの減少と認めたが、周囲の線維化病変の悪

化や呼吸消退の変化を認めず、KL-6はむしろ低下したことから、KL-6産生肺がんであることも疑われた。

二人の自験例とも照射後の線維化増悪を認めず、すくなくとも数ヶ月内に次第に腫瘍が減少していくことを非常に喜んでいたので、こうした数日の外来で可能な新しい照射法によって、患者の不安感だけではなく、どれほどの延命効果も期待されるのかを調査する必要性を感じさせる。またこうした放射線照射の効果は短期間では判定できないことも報告されている(2)ことから、照射後数年を介した症例を集めた検討が今後の課題と考えられた。

引 用

- 1) Agarwal R, et al. The effect of CyberKnife therapy on pulmonary function tests used for treating non-small cell lung cancer: a retrospective, observational cohort pilot study. *Cancer Manage Res* 4: 347-50, 2012
- 2) Goldsmith C and Gaya A. Stereotactic ablative bodyradiotherapy (SABR) for primary and secondary lung tumors. *Cancer Imaging* 12; 351-360, 2012.
- 3) Shibamoto Y, et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Cancer*. 118: 2078-84, 2012.

間質性肺炎合併肺癌切除患者における術後急性増悪に 関連する因子の探索—多施設共同後向きコホート研究

研究協力者 京都大学医学部付属病院呼吸器外科

佐藤寿彦 伊達洋至

2008年度の日本呼吸器外科学会の統計によると、間質性肺炎合併肺癌の術後急性増悪（AE）は術後死亡の主因であることが明らかにされている。これまでに血中LDH、KL-6、呼吸機能検査ではDLCO、周術期因子（術式・手術時間・出血量、術中投与酸素濃度）などが間質性肺炎の急性増悪をもたらす危険因子として報告されてきたが、結果はcontroversialであり、一定の結論が得られてはいない。今回、日本呼吸器外科学会の主導の下、多施設共同での後向きコホート研究により、より多数の症例の集積をおこない、これらの因子の解析をおこなった。2000年より2009年までの10年間の間質性肺炎合併肺癌について、2010年11月より症例集積を開始、データクリーニングの結果、60施設より1763症例（うちAE 164症例）の集積を得た。AE発症後の死亡率は43.9%、術後4日目の発症が最も多かった。多変量解析の結果、性別・術前ステロイドの投与歴・術前AE発症歴・%VC低値・画像上UIPパターン・血清KL-6高値、手術術式がリスク因子として同定された。周術期の予防投与薬の効果は確認されなかった。患者の5年生存率は、Stage1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3bはそれぞれ59%, 42%, 43%, 29%, and 25%であった。

研究分担者：

静岡がんセンター	近藤 晴彦
虎ノ門病院呼吸器センター	岸 一馬
東北大学呼吸器病態学	海老名雅仁
京都大学探索医療センター	手良向 聡

当研究参加施設における間質性肺炎合併肺癌患者コホートについて、電子カルテおよび診療用データベースに蓄積されたデータを利用して後向き調査を行う。各参加施設において、研究対象患者一覧を作成の上、診療データを収集し、データセンターに送付する。データセンターにおいて、全参加施設のデータを統合して統計解析を行う。

A 研究目的

間質性肺炎合併肺癌切除術に際して急性増悪をもたらす因子の同定を目的とする。具体的には、間質性肺炎合併肺癌患者の患者因子（採血/呼吸機能検査データ・間質性肺炎の分類・肺癌の進行度）、周術期因子（術式・手術時間・出血量）と急性増悪の有無との関連を解析し、急性増悪の危険因子を探索することを目的とする。

B 研究方法

年間80例以上の肺癌肺切除術を施行しており、当研究計画を各施設の倫理審査委員会が承認した施設を参加施設とする。

(1) 肺切除術施行前の情報

患者背景情報：年齢、生年月日、性別、喫煙歴、術前化学療法治療歴の有無、術前放射線療法治療歴の有無、併存疾患の有無、身長、体重
血液検査：白血球数LDH、CRP、KL6、SPD、CEA血液ガス：PaO₂ (Torr)、PaCO₂ (Torr)
呼吸機能検査：VC (L)、%VC、FEV₁ (L)、FEV₁%, %FEV₁、DLCO (ml/min/Torr)、%DLCO
肺癌に関するデータ：TNM病理病期（肺癌取り扱い規約第6版に基づく）、組織型、病理最大腫瘍径
間質性肺炎に関するデータ：IP種類（画像上、病理上）、術前IP急性増悪の有無、術前の治

(2) 肺切除術中の情報

手術因子：手術時間，術中出血量，輸血の有無，術式，VATS，ND 周術期予防投与薬

(3) 術後1ヶ月以内の情報

術後合併症：Grade (CTCAE ver. 4.0 に準拠)

急性増悪：有無，急性増悪日，転帰，急性増悪時の治療内容，急性増悪発症部位

目標調査症例数：1000人

倫理面への配慮 本研究は「疫学研究に関する倫理指針」で規定される既存資料に基づく調査であり，研究対象者からのインフォームド・コンセントは必ずしも要しない。しかし，調査実施についての情報公開を行い研究対象者が拒否する機会を与えなければならない。そのため，主たる研究機関である京都大学呼吸器外科のホームページ上にて資料の収集・利用目的及び内容をその方法も含めて広報をおこなう。研究対象者から拒否の申し出があった場合には調査対象とはしない。参加各研究施設はこの方針に準拠した書面をホームページ上に広報することとする。

C 研究結果

データ集積・クリーニングの結果，60施設より1763症例(うちAE 164発症)の集積が得られた。(別表1)

主たるエンドポイントであるAE発症であるが，手術日から発症までの中央値は7日，転帰は43.9%死亡と高いものであった。(別表2) 単変量解析の結果，急性増悪に関する危険因子として，性，術前IP急性増悪の有無，術前CRP，LDH，KL-6，%VC，FEV1.0，FEV1.0%，DLCO，手術時間，出血量，手術術式に相関が見られた。これらの因子のうち，術前に測定できる，あるいは予測できる因子について多変量解析をくわえ，最終的に危険因子の同定をおこなった。多変量解析の結果，性別・術前ステロイ

ドの投与歴・術前AE発症歴・%VC低値・画像上UIPパターン・血清KL-6 高値，手術術式がリスク因子として同定された。(別表3) 周術期の予防投与薬の効果は確認されなかった。患者の5年生存率は，Stage1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b はそれぞれ59%，42%，43%，29%，and 25%であった。(別図1)

D 考察

過去にない規模の症例集積の解析の結果，手術療法によるAEの発症頻度・死亡率・リスク7因子が明らかになった。今回明らかになったリスク7因子による層別化により，AEを回避しうる治療のアルゴリズムの策定の基礎資料を提供することができた。これにより患者のよりよい治療方針を決定できる。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

第28回日本呼吸器外科学会シンポジウム 間質性肺炎合併肺癌 中間解析結果報告(大分)

第29回日本呼吸器外科学会総会 (秋田) 結果報告発表

第53回日本肺癌学会総会 (岡山)

Acute exacerbation and survival in lung cancer patients with pulmonary fibrosis undergoing surgical resection: a large multi-institutional study. Toshihiko Sato, Satoshi Teramukai, Haruhiko Kondo et al.

(投稿中)

H 知的財産権ほか

該当なし

別表1 患者背景

項目	カテゴリー	患者数 (%)	中央値 (range)
年齢		1763	71 (36-88)
性別			
	男性	1593 (90.4)	
	女性	170 (9.6)	
BMI		1746	23.0 (13.7-37.0)
喫煙歴			
	Never smoker	109 (6.2)	
	Ex-smoker	1006 (57.6)	
	Current smoker	632 (36.2)	
Brinkman index		1742	1000 (0-5760)
術前急性増悪			
	なし	1741 (98.9)	
	あり	20 (1.1)	
術前間質性肺炎治療			
	なし	1638 (93.8)	
	ステロイド	103 (5.9)	
	その他	6 (0.3)	
術後補助療法			
	なし	1686 (95.8)	
	あり	73 (4.2)	
術前補助療法			
	なし	1728 (98.2)	
	あり	32 (1.8)	
WBC (μ L)		1737	6700 (1592-20550)
CRP (g/dL)	≤ 2.0	1462 (86.4)	
	> 2.0	231 (13.6)	
LDH (IU/L)		1730	206 (77-885)
KL-6 (U/mL)		1043	584 (90-8215)
CEA (ng/mL)		1664	4.9 (0.1-1112)
PaO ₂ (torr)		1552	83.7 (48.9-155.0)
PaCO ₂ (torr)		1547	39.9 (26.4-56.8)
VC (L)		1750	3.07 (1.07-7.30)
% VC		1741	97.3 (41.3-187.7)
FEV _{1.0} (L)		1748	2.24 (0.56-5.46)
FEV _{1.0} %		1749	76.1 (27.9-143.0)
%FEV ₁		1742	92.8 (29.0-170.3)
DLCO (ml/min/torr)		1121	11.8 (1.3-65.3)
%DLCO		1128	64.8 (6.7-160.4)
CT 上所見			
	UIP pattern	1300 (73.7)	
	non-UIP pattern	463 (26.3)	