

Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 15:4493-8, 2009.

6) Kikuchi S, Kikuchi I, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Neutrophilic inflammation and CXC chemokines in patients with refractory asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 149 Suppl 1:87-93, 2009.

7) Mori M, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. *Int Arch Allergy Immunol*. 49 Suppl 1:31-8, 2009.

8) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, Ando M, Yamazaki K, Saijo Y, Genma A, Miyazawa H, Tanaka T, Ikebuchi K, Nukiwa T, Morita S and Hagiwara K. First-line gefitinib for patients with advanced non small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 27:1394-400, 2009.

9) Ishihara Y, Hagiwara K, Zen K, Huqun, Hosokawa Y and Natsuhara A. A case of Pulmonary Alveolar Microlithiasis with an intra-genetic deletion in SLC34A2 detected by a genome-wide SNP study. *Thorax* 64:365-7, 2009.

# I. 重点項目

## (3) 新しい治療法の検討

# 間質性肺炎の急性増悪に対するPMX治療 -IPFの後ろ向き解析と今後の展望-

分担研究者

吾妻安良太\* (PMX 部会長)

共同研究者

阿部 信二 谷口 博之\*\* 小倉 高志\*\* 坂東 政司\*\* 杉山幸比古\*\*\*

参加施設一覧

(表1)

特発性肺線維症の急性増悪に対するPMX-DHP吸着療法の有用性を多施設後ろ向き研究により解析した。その結果、従来の報告と比較してPMX療法施行前後でP/F比値の改善が見られた症例では発症1か月後の生存率の改善が見込まれた。前向き無作為化臨床試験を企画する価値が高いと考えられた。

## Therapy with PMX-DHP for Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia -retrospective analysis and its aspects-

We retrospectively analyzed the efficacy of PMX-DHP absorption therapy for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. One month survival of IPF-AE patients tended to improve in case of showing improvement of P/F ratio after PMX absorption therapy. Prospective randomized study is needed to clarify the efficacy of PMX-DHP for IPF-AE.

表1：協力施設

東北大学	浜松医科大学
茨城東病院	信州大学
国立国際医療センター	公立陶生病院
東京医科歯科大学	京都桂病院
東京医科大学	天理よろず相談所病院
慶應義塾大学医学部	近畿大学医学部堺病院
日本医科大学	近畿中央胸部疾患センター
東邦大学医療センター大森病院	神戸市立医療センター中央市民病院
日本赤十字社医療センター	長崎大学
神奈川県立循環器・呼吸器病センター	大分大学
	鹿児島大学

計21施設

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

\*\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究代表者

**A. 研究目的**

予後不良な呼吸器難病である特発性間質性肺炎 (IIPs), 特に特発性肺線維症 (IPF) はしばしば急性増悪 (AE) を発症し, 致死的な天気をとる. IPF-AE を乗り越えるための治療は生命予後を改善する可能性を秘めている. 近年, PMX-DHP 吸着療法により急性増悪から回復した症例報告が認められており 1), また活性化好中球吸着ならびに MMP-9 の吸着などを介した効果発現が解明されてきている 2). の PMX-DHP の IPF-AE に対する有用性を検証することは, 治療法の開発において, 重要な課題である. 本研究では後ろ向き解析により検証する.

**B. 研究方法**

複数多施設で施行された IIPs-AE に対する PMX-

DHP 吸着療法の臨床情報を後ろ向きに収集し, 治療前後での P/F 比值変化, 生命予後 (1 ヶ月後, 3 ヶ月後) を確認し, これまでの文献的考察と比較する.

(倫理面への配慮) 個人情報をマスクして情報収集し, 統計解析に資することにより, 個人情報の保護に留意した.

**C. 研究結果**

21 施設から 196 症例の PMX 施行症例が確認され (概略調査) (図 1), 16 施設から 141 症例 (女性 45 例, 男性 96 例) の間質性肺炎の詳細データを収集し, 解析した (図 2). IIPs 95 例, IPF 45 例であった. 詳細調査により収集した PMX 施行患者 141 名の平均年齢  $65.5 \pm 8.8$  歳, 急性増悪直近の平均 %VC  $71.1 \pm 21.7\%$  であった (表 2). PMX 施行本数, 平均  $2.1 \pm 0.7$  本, mPSL パルス療法と同時併用は 10 例, パ

**施行症例概要調査**

PMX 施行症例の疾患名、重症度や予後、施行時間など概要を調査。

このデータを元に対象症例の層別解析を行う。

ID	性別	年齢	IPF分類	DPC実施-DPC番号(通院時) / DPC未実施-レセプト番号(全て記載)	IPF重症度	実施日		予後				施行日時(施行時間)				
						特定日	%VC	実施回数	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	PMX①	PMX②	PMX③	
1	M	80	PF	04010xxxxxxx	IV			1400	生	死	死	死	2007/1/5 (2h)	2007/1/10 (2h)	ノ ( 1h)	
2	F	45	F-NIP	04010xxxxxxx	IV	2007/2/9	7%	2007/2/9	0	生	生	生	死	2007/6/1 (2h)	2007/6/3 (2h)	ノ ( 1h)
3	M	65	PF	04010xxxxxxx	IV	2007/5/30	10%	2007/5/30	不明	生	生	死	死	2007/9/10 (2h)	2007/9/11 (2h)	ノ ( 1h)
															ノ ( 1h)	

全国20施設より196症例のデータ集積

図1：概略調査

**臨床経過調査**

併用療法や施行時の状況、及び臨床経過につき詳細調査。

予後以外の臨床効果についても収集予定。

詳細データは16施設、141症例

図2：詳細調査

表2：PMX施行の患者背景(141症例)

年齢：65.5 ± 8.8
性別：男性/女性 96例/45例 (141)
疾患：特発性間質性肺炎 (IIPs) 95例
膠原病/血管炎による間質性肺炎 26例
薬剤性肺障害 7例
ARDS 5例
慢性過敏性肺炎 5例
その他
Hermansky-Pudlak Syndrome 1例
マクロファージ活性化症候群 1例
unknown 1例
%VC : 71.1 ± 21.7% (急性増悪直近のVC値)
喫煙指数：606.6 ± 648.3

表3：PMX実施状況(141症例)

施行本数：2.1 ± 0.7本
施行時間：6.2 ± 5.1時間
抗凝固剤：メシル酸ナファモスタット(フサン)113例
低分子ヘパリン 3例
ヘパリン 21例
併用治療：全例でステロイドパルス療法併用
PMXにパルス療法併用 10例
パルス療法後にPMX施行 131例
症例登録：血中エンドトキシンの検出なし(陰性)

表4：特発性肺線維症 (IPF) の重症度別予後

重症度	症例数	予後(78症例 死亡率)※			
		1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
I	8	37.5%	62.5%	71.4%	83.3%
II	6	66.7%	83.3%	100%	100%
III	5	20.0%	60.0%	60%	80%
IV	39	33.3%	57.9%	68.4%	81.6%
不明	20	47.1%	87.5%	88.2%	88.2%

※死亡率にはその時点での予後未確定症例は含まれていない

ルス後の併用は131例。施行時間 6.2 ± 5.1時間であった。全例エンドトキシン陰性である(表3)。IPF症例(78例)を対象に解析し、IV期(39例)の発症3ヶ月時点の死亡率57.9%は(表4)、従来の報告(文献考察)が軒並み70%以上の死亡率(表5)と比較して、PMXが死亡率を改善している可能性を示唆していた。近接効果としてP/F比値の変化をみると、全体解析(p=0.0002)、IIPs対象解析(p=0.0018)、

表5：これまでの文献との比較

対象	観察期間	死亡率	文献
IPF admitted ICU	30 days	91% (n=24)	Crit Care Resusc 2009
DAD (SLB)	hospital mortality	86% (n=7)	Chest 2007
IPF-AE	3 months	96% (n=25)	Can Respir J 2004
IPF-AE	30 days	80% (n=5)	Eur Respir J 2003
IPF-AE	36 days	100% (n=12)	Am J Clin Pathol 2003
IPF admitted ICU	2 months	97.6% (n=38)	AJRCCM 2002
IPF requiring MV	23 days	100% (n=14)	Intensive Care Med 2001
IPF admitted ICU	ICU mortality	73.3% (n=15)	Chest 2001
IPF requiring MV	5 days	85.7% (n=7)	Thorax 1999
IPF-AE	3 months	57.9% (n=39)	The present study

表6：PMXによる酸素化能(P/F)の改善

	pre-PMX	end of 1st PMX	end of 2nd PMX
all cases	136.0 ± 84.4	157.9 ± 88.2*	173.7 ± 88.3**
IIPs	144.8 ± 96.4	169.8 ± 95.8#	188.4 ± 93.8##
GVD-IP	113.2 ± 38.7	137.3 ± 43.4	149.4 ± 56.4‡

\*p=0.0083, \*\*p=0.0002 compared to pre-PMX

#p=0.0020, ##p=0.0018 compared to pre-PMX

‡p=0.0077 compared to pre-PMX

表7：PMXをステロイドパルス療法前または同時併用したIIPs症例(10例)の検討

年齢：66.8 ± 5.9  
 全例：男性  
 疾患：IIPs 8例、GHP 1例、HPS 1例  
 施行時間：8.0 ± 4.1

	pre-PMX	end of 1st PMX	end of 2nd PMX
P/F	162.4 ± 103.0	176.3 ± 119.3	187.3 ± 88.0

転帰：退院6例(転院1例)  
 死亡4例  
 (急性増悪より7, 18, 63, 108病日で死亡)

膠原病肺解析(p=0.0077)のいずれでも(p値は2本終了時比較)、PMX前と比較して1本目終了後に改善し、2本終了時にさらに改善する傾向が認められた(表6)。

またmPSLパルス療法と同時併用例(10例)では、施設に偏りがあるものの、死亡退院4例と、生命予後の改善寄与も高率である可能性を示唆していた(表7)。施行時間6時間「以上」と「未満」で比較

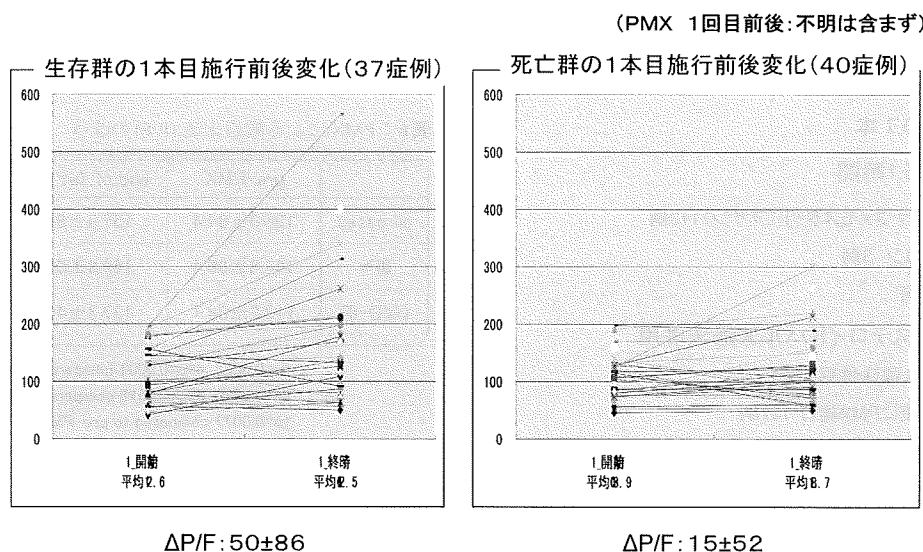
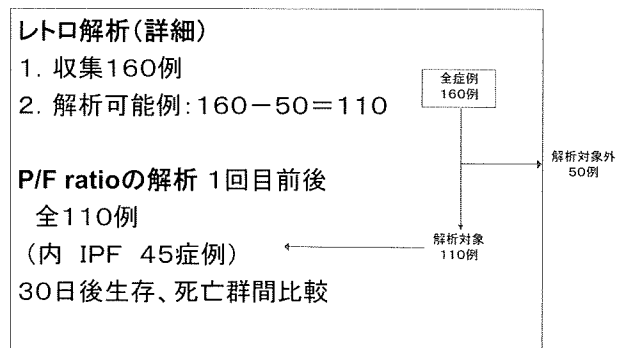
表8：PMX施行時間による酸素化能(P/F)の相違

	pre-PMX	end of 1st PMX	end of 2nd PMX
6時間以上	138.4±92.0	166.6±100.8	180.8±88.3*
6時間未満	138.1±83.3	152.3±76.8	166.5±88.8

\*p=0.0012 compared to pre-PMX

6時間以上の方が効果的改善

表9：PMX-DAD詳細解析の症例固定



死亡群でのΔP/Fは生存群に比べて低い

図3：P/F ratio 変化(P/F200以下での生存群・死亡群比較)

すると、施行前とのP/F比値の比較において6時間以上施行群で有意に(p=0.0012)改善が認められていることから(表8)、発症からできるだけ早期に、かつできるだけ長時間PMX-DHP施行することが、生命予後の改善に寄与する可能性を示唆していた。

そこで後ろ向きに収集した詳細データのブラッシュアップ、固定を行い(160例)、一回目PMX施行前後のP/F比値が確認でき、かつ発症1ヶ月後の生存が確認できた例(110例、IPF症例45例を含む)を解析対象とした。(表9)

全体解析(110例)

1) 治療前P/F比値<200の1ヶ月後の生存群(37例) vs 死亡群(40例)ではP/F比変化値(50±86 vs 15±

52)は生存群で改善が良好であった。(図3)

2) 治療前P/F比値100未満(41例)vs100以上(69例)の比較ではPMX後のP/F比値改善は差が認められなかった(29±41vs29±86)。(図4)

3) PMX前後のP/F比値上昇100未満(96例)vs100以上(14例)ではP/F比値変化は(29±72vs173±72)は後者に著しい改善例が含まれ、半数7例が1ヶ月後に生存していた。(図5)

4) PMX前後のP/F比値上昇が100未満の症例を「全例」(96例)vs「生存例」(46例)で比較したところ、29±72vs50±87と生存例の上昇が著名であった。(図6)

5) PMX施行時間の平均は12.8±10.8時間と詳細情報を収集できた症例は、長時間施行例が多かつ

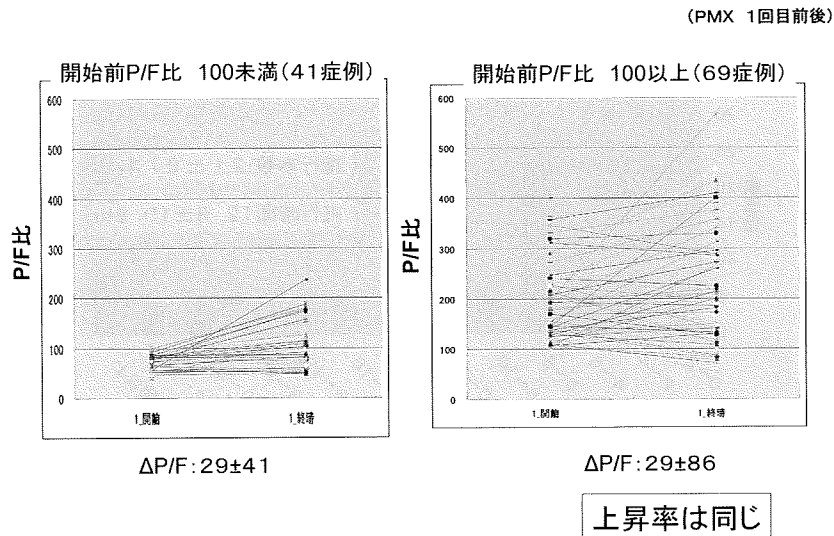


図4：開始前P/F比100での区分比較

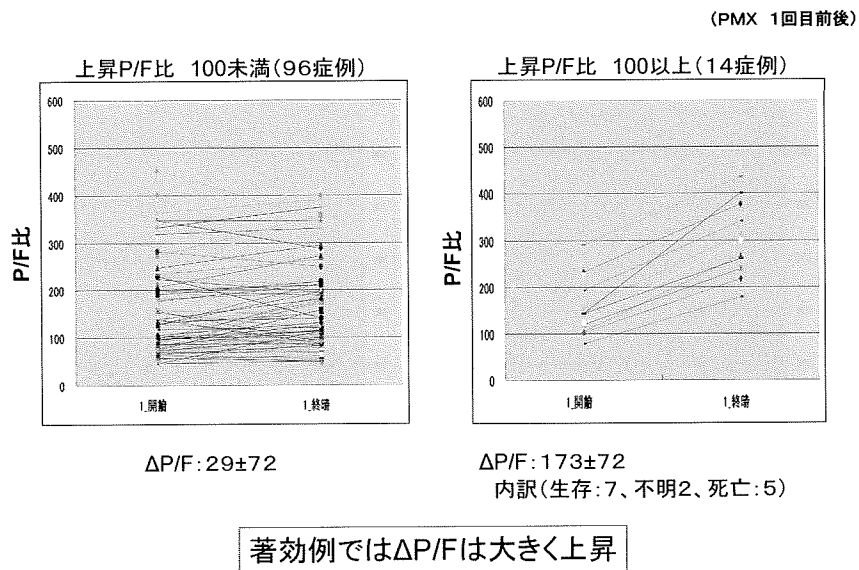


図5：開始前・終了後P/F比上昇100での区分比較

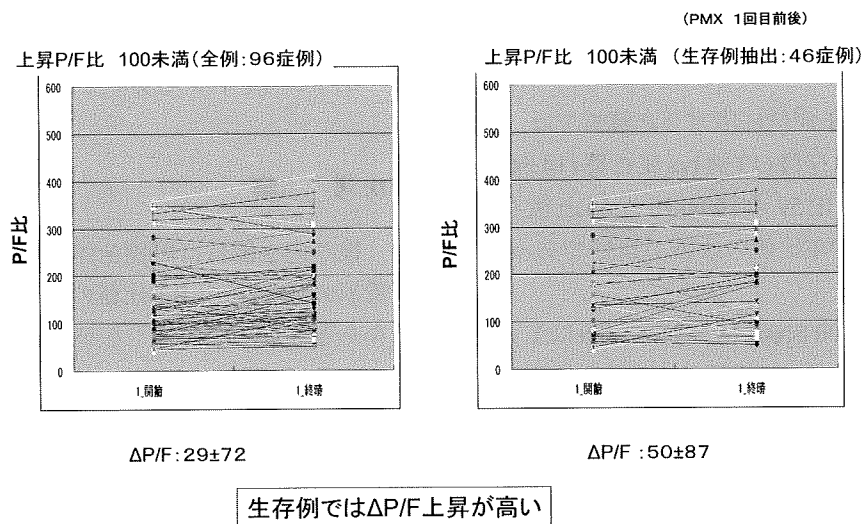
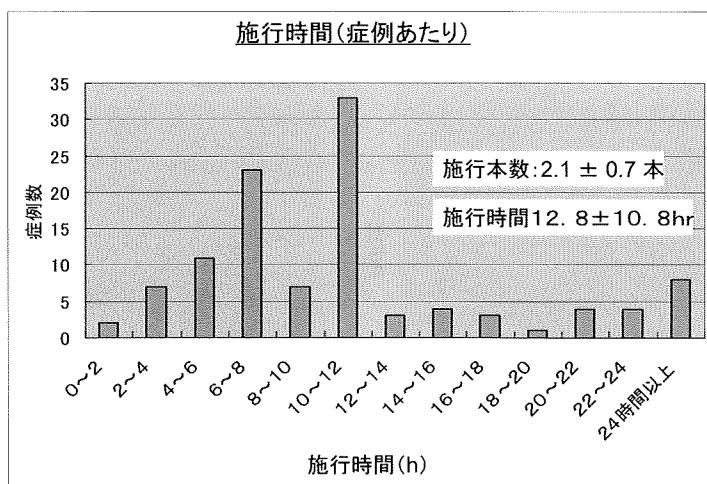
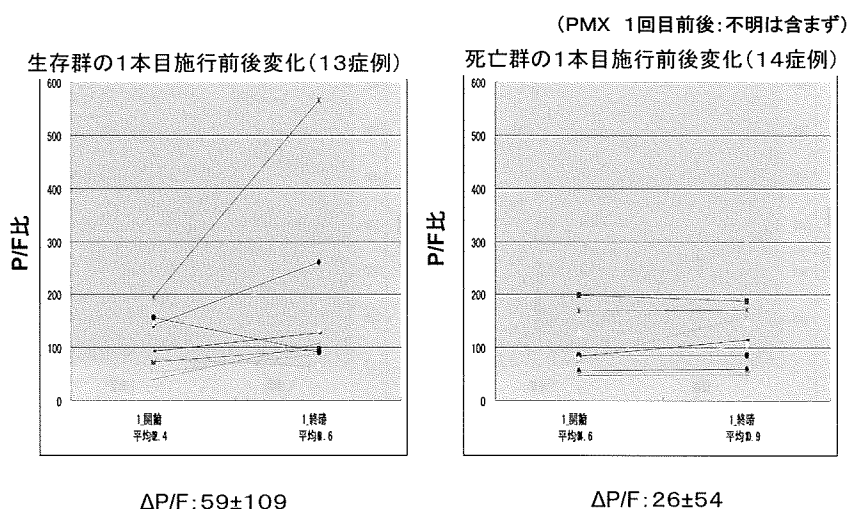


図6：開始前・終了後P/F比上昇100未満での上昇率比較



長時間施行例が多い

図7：施行時間と本数



死亡群でのΔP/Fは生存群に比べて低い

図8：IPF症例 P/F ratio 変化(P/F200以下での生存群・死亡群比較)

た。(図7)

IPF解析(45例)

臨床診断によるIPF症例に限定した解析では、

6) 発症1ヶ月後の生存群(13例)vs死亡群(14例)比較は、P/F比值変化59 ± 109vs26 ± 54と生存群で1本目前後でのP/F比值の改善が良好であった。(図8)

7) 治療前P/F比值「100未満」(17例)vs「100以上」(28例)で比較すると、PMX施行後のP/F比值変化は33 ± 34vs45 ± 98と、P/F比值「100以上」群の方で、改善が良好であった。(図9)

8) P/F比值改善「100未満」(38例)vs「100以上」(7例)の比較では、14 ± 39vs184 ± 93であり、後者に改

善比率の高い症例が含まれ、「100以上」群では7例中3例が1ヶ月後の生存例であった。(図10)

D. 考 察

後ろ向き解析(110例全体解析ならびに45例IPF解析)の結果から、P/F比值の改善から1ヶ月後の生存をある程度予測することができた。有効例を予測することは不可能であるが、今回の解析結果を基に、前向き試験デザインの作成に資し、以下のようなデザインを考案する。

以下に前向き試験の基本デザインを提示する。



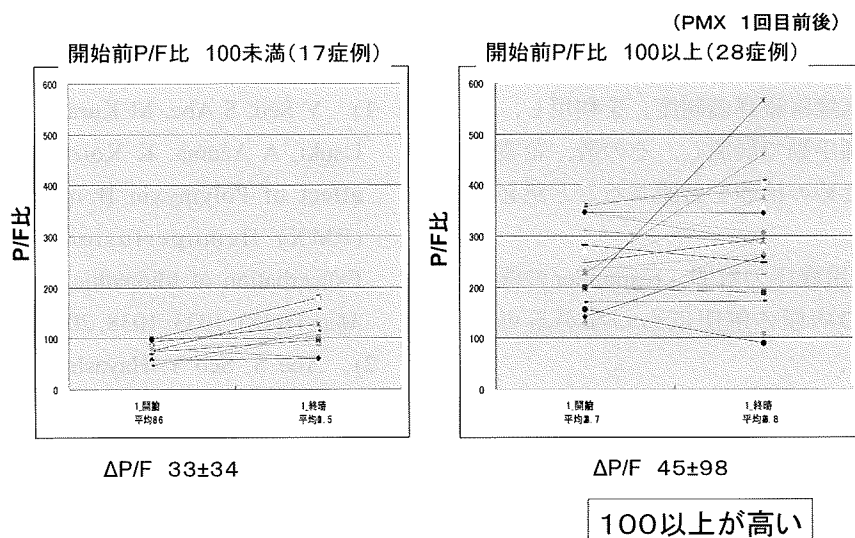


図9：IPF 症例 開始前P/F比100での区分比較

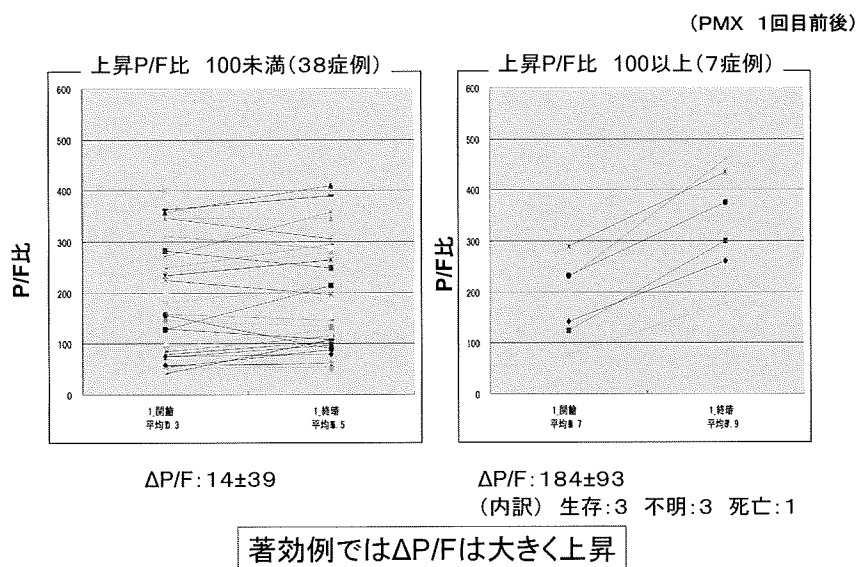


図10：IPF 症例 開始前・終了後P/F比上昇100での区分比較

「高度医療評価制度による前向き試験実施プロトコール案」

1. デザイン：従来治療(bast supportive care; BSC) ± PMX-DHP(無作為化2群間比較)
2. 対象：IPF, fNSIPの急性増悪
3. 目標症例数：50対50(実行可能性と症例数設定根拠の勘案)
4. エントリー基準：P/F<200, or <300 下限？
5. タイミング：同時 vs BSC alone (mPSL pulse, CPA?)
6. 施行までの時間：発症から24時間以内
7. 施行時間：6時間以上

8. 本数：最低2本, 最高6本(1例のみ), 連日あるいは隔日治療
9. 観察期間：30日以上60日まで
10. 併用薬：エラスポール使用可

E. 結 論

- 1) PMX 施行の全国調査から間質性肺炎の急性増悪症例において酸素化と予後の改善が期待される。
- 2) ステロイドパルス療法無効例に用いられてきたが, パルス前あるいは同時併用の方が効果が高い可能性がある。

- 3) PMX治療の施行時間については長時間(6時間以上)がより効果的であると考えられる。
- 4) 前向き検討は「高度医療評価制度」を利用し、無作為化試験を医師手動で展開し、その後、企業主導で適応取得のための治験を展開することが必要である。
- 5) 同時にPMXの作用機序の解明、responderの機序解明が必要(DAD病態の解明にもつながる可能性)。

#### F. 健康危険情報

すでに内毒素吸着療法のカラムとして認可されており、原疾患病態の重篤性を上回る危険情報は無い。

#### 文 献

- 1) Y Seo, S Abe, M Kurahara, D Okada, Y Saito, J Usuki, A Azuma, K Koizumi, S Kudoh. Beneficial effect of Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) Hemoperfusion Treatment on Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Inter Med* 45(18): 1033-1038, 2006.
- 2) Abe S, Seo Y, Hayashi H, Matsuda K, Usuki J, Azuma A, Kudoh S, Gemma A. Neutrophil Adsorption by Polymyxin B-Immobilized Fiber Column for Acute Exacerbation in Patients with Interstitial Pneumonia: A Pilot Study. *Blood Purification* 29(4): 1-6, 2010.

# 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

本間 栄<sup>1\*</sup> 吾妻安良太<sup>2\*</sup> 谷口 博之<sup>3\*\*</sup> 小倉 高志<sup>4\*\*</sup>  
望月 吉郎<sup>5</sup> 杉山幸比古<sup>6\*\*\*</sup> 工藤 翔二<sup>2</sup>

特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班

本研究はH16年度厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」(班長：工藤翔二)として計画された。早期の特発性肺線維症(IPF)を対象とし、N-アセチルシステイン(NAC)単独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検討する。

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。主要評価項目:努力肺活量(FVC)の投与開始前から48週間の変化量,変化率および安定率。症例数:NAC吸入群(A群):50例,無治療群(B群):50例。選択基準(抜粋)1)年齢が50歳以上80歳未満。2)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.3)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。

全国27施設より100例が登録され,PPS適格例A群38例,B群38例であった。FVCの経時的(0,12,24,36,48週)変化は全体では2群間に有意差はなかったが,%FVCが95%未満(p=0.0213)および%DLcoが55%未満(p=0.0086)の層別解析においてA群の方がB群より良好であった(FVC平均値差;前者:0.12L/48W,後者:0.17L/48W)。有害事象は3例で,本試験とは因果関係なしと判断された。本結果はIPF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。

## A Randomized, Double-blind, Multicentre, Controlled Trial of Inhaled N-Acetylcysteine in Patients with The Early Stage of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan

S. Homma<sup>1</sup>, A. Azuma<sup>2</sup>, H. Taniguchi<sup>3</sup>, T. Ogura<sup>4</sup>,  
Y. Mochizuki<sup>5</sup>, Y. Sugiyama<sup>6</sup>, S. Kudoh<sup>7</sup>, Japan NAC Clinical Study Group.

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>2,7</sup>Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

<sup>3</sup>Department of Respiratory and Allergy, Tosei General Hospital

<sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, NHO Himeji Medical Center

<sup>6</sup>Division of Pulmonary Medicine, Jichi Medical University

**Objective:** To assess the efficacy and safety of inhaled N-acetylcysteine (NAC) mono-therapy in the early stage of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), we conducted a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial at 27 centres in Japan. **Methods:** Eligible patients were aged 50–79 years, had a confident clinical and radiologic diagnosis of IPF with disease severity classified as Grade I (PaO<sub>2</sub>: more than 80 torr at rest) or Grade II (PaO<sub>2</sub>: 70–79 torr at rest) according to the Japan Respiratory Society criteria, and more than 90% of SpO<sub>2</sub> during a 6-minute walking test. A total of 100 patients were randomly assigned to a NAC-treated group (Group A, N=51) to receive 352.4 mg of inhaled NAC two times daily or a non-NAC-treated control group (Group B, N=49). The primary endpoint was the change from baseline in forced vital capacity (FVC) at 48 weeks. **Results:** Of 100 patients, 76 were included in the per protocol set (38 assigned to Group A, and 38 to Group B). Although there were no significant overall differences in the change in FVC between Group A and B, NAC therapy significantly stabilized the subset of patients with initial %FVC values less than 95% of predicted (A=24, B=25) and initial %DLco values less than 55% of predicted (A=8, B=13). The differences between Group A and B were statistically significant by ANCOVA (p=0.0213 for the initial %FVC values less than 95% of predicted group; p=0.0086 for the initial %DLco values less than 55% of predicted group). The differences in the mean change from baseline in FVC between Group A and B were 0.12 liter in the former subsetgroup and 0.17 liter in the latter subsetgroup. There were no serious adverse events in the treated group. **Conclusion:** Therapy with 352.4 mg of inhaled NAC two times daily preserves FVC in IPF patients with initial %FVC values less than 95% of predicted or initial %DLco values less than 55% of predicted better than no therapy. This study was partly supported by a grant to the Diffuse Lung Diseases Research Group from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

## 【背景】

近年、Ifigenia Study Group はIPF 155例におけるNAC内服の有用性を報告した<sup>1)</sup>。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、直接活性酸素のスキャ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。又、最近の基礎実験において、IPFの線維化機序の一つである、肺胞上皮細胞における上皮-間葉転換(EMT)がNAC投与により抑制されることが示された。これは、細胞内グルタチオンの補充とTGF- $\beta$ 1に誘導される細胞内活性酸素種産生を抑制する機序が主に関与している<sup>2)-3)</sup>。

しかしながら、早期IPFに対してIfigenia Study Groupとは投与経路の異なるNAC単独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; NAC 352.4mg x 2/日を超音波ネブライザーで吸入): 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

## 【結果】

全国27施設より100例が登録され、Per Protocol Set (PPS) 適格例はA群38例、B群38例であった。被験者背景因子は年齢、性別、喫煙歴、%FVC、重症度、罹病期間において2群間で有意差は認められなかった。主要評価項目であるFVCの経時的(0,12,24,36,48週)変化量は全体では2群間に有意差はなかったが、層別解析では、ベースラインの%FVCが95%未満あるいは%DLcoが55%未満のそれぞれの群において、A群の方がB群より有意に良好であった(FVC平均値差; 前者: 0.12L/48 W, 後者: 0.17L/48 W)(図1-3)。副次評価項目のSpO<sub>2</sub>最小値、歩行距離、VC、TLC、DLco、血清マーカー(KL-6、SP-D、SP-A)における変化量、変化率、安定率(改善+不変)に有意差は認めなかった。画像所見の変化は両群共に不変が最も多かったがA群の8.6%に改善が認められた。自覚症状の変化は両群共に悪化が最も多かった。

### 【投与中止理由】

経過中、100例中24例が投与中止されたが、その理由は、(1)A群でNAC吸入療法が継続できない、または総計4週間を超えて休薬した: 2例(A: 2例)(2)急性増悪の発現を含め、治療を変更する必要があると試験責任(分担)医師が判断した: 5例(A: 1例, B:

<sup>1)</sup> 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

<sup>2)</sup> 日本医科大学呼吸器・感染・腫瘍内科

<sup>3)</sup> 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

<sup>4)</sup> 神奈川県立呼吸器循環器センター呼吸器科

<sup>5)</sup> 姫路医療センター呼吸器内科

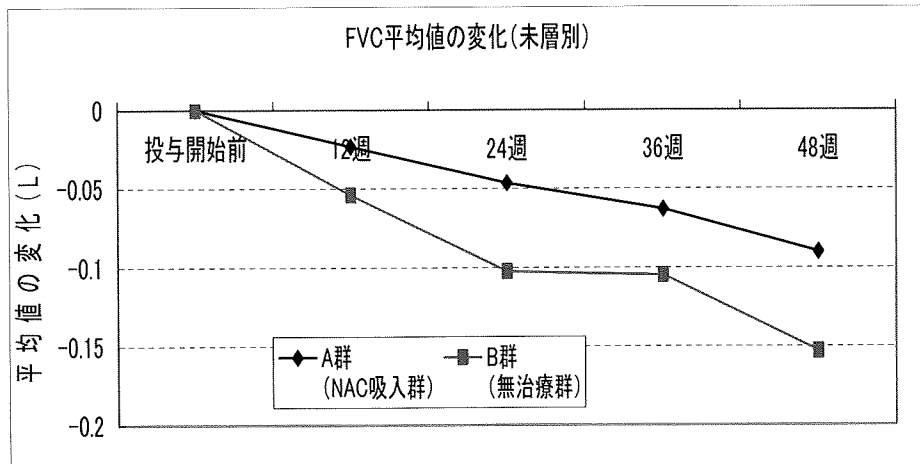
<sup>6)</sup> 自治医科大学呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

\*\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究代表者

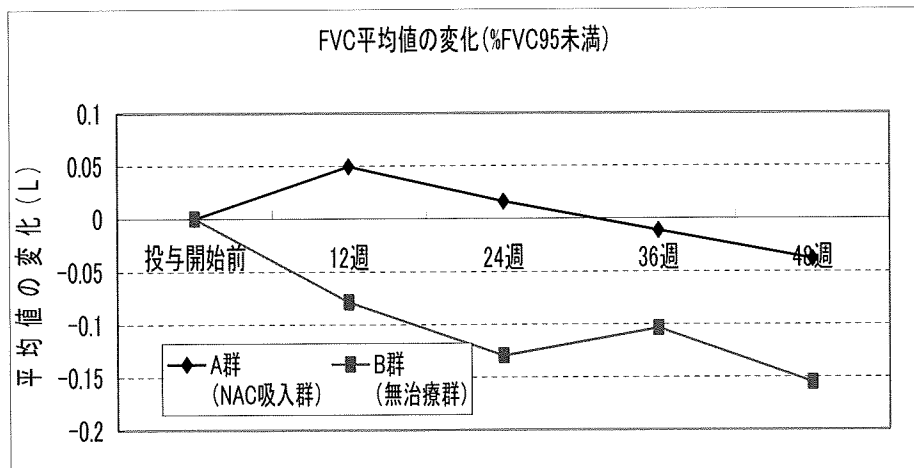
FVC平均値の変化(未層別)



		投与開始前	12週	24週	36週	48週	共分散分析
FVC (L)	A群 (NAC吸入群)	n: 38	38	38	38	38	群:P=0.2661 時間:P=0.0013 群×時間:P=0.8701
	変化量(平均)	0	-0.023	-0.047	-0.063	-0.090	
	B群 (無治療群)	n: 38	38	38	38	38	
	変化量(平均)	0	-0.054	-0.103	-0.105	-0.153	
差分		0	0.0311	0.0561	0.0418	0.0629	

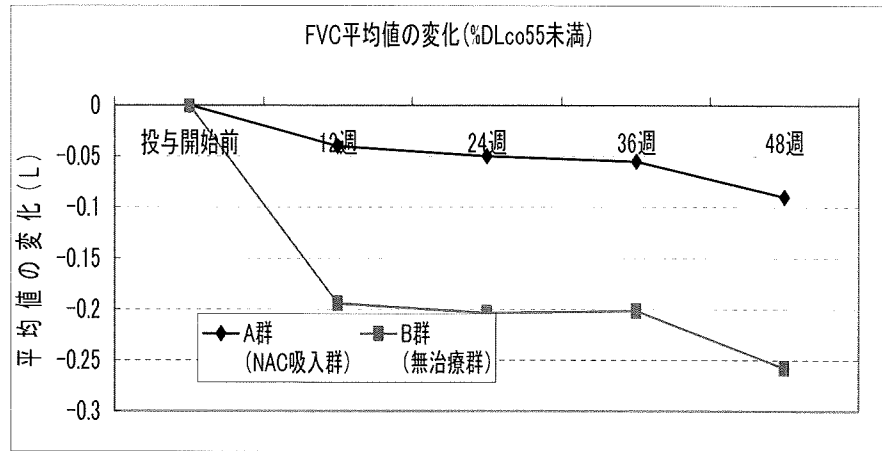
図1 IPFにおけるNAC吸入前後のFVC平均値の推移。

FVC平均値の変化(%FVC95未満)



		投与開始前	12週	24週	36週	48週	共分散分析
FVC (L)	A群 (NAC吸入群)	n: 24	24	24	24	24	群:P=0.0213 時間:P=0.0114 群×時間:P=0.7384
	変化量(平均)	0	0.050	0.016	-0.011	-0.038	
	B群 (無治療群)	n: 25	25	25	25	25	
	変化量(平均)	0	-0.079	-0.130	-0.104	-0.155	
差分		0	0.128	0.146	0.093	0.117	

図2 ベースラインの%FVCが95%以下のIPFにおけるNAC吸入前後のFVC平均値の推移。



		投与開始前	12週	24週	36週	48週	共分散分析
FVC (L)	A群 (NAC吸入群)	n	8	8	8	8	群:P=0.0086 時間:P=0.4726
		変化量(平均)	0	-0.040	-0.050	-0.055	
	B群 (無治療群)	n	13	13	13	13	群×時間:P=0.9944
		変化量(平均)	0	-0.195	-0.204	-0.202	
差分			0	0.155	0.154	0.147	0.168

図3 ベースラインの%DLcoが55%以下のIPFにおけるNAC吸入前後のFVC平均値の推移。

4例)(3)合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、中止すべきであると試験責任(分担)医師が判断した:4例(A:2例, B:2例)(4)被験者が同意を撤回:6例(A:4例, B:2例)(5)本試験の対象として不適切であることが判明した:5例(A:3例, B:2例)(6)被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した:2例(A:1例, B:1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。

**【考 察】**

近年, NACの内服もしくは吸入でのIPFに対する有用性が報告されている<sup>1)4)8)</sup>。特にIfigenia Study GroupはIPFにおいて, NAC内服群の方が主要評価項目VC, DLco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<sup>1)</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(プレドニン+アザチオプリン+NAC)57例(平均VC: 64.7%, %DLco:43.0%, PaO<sub>2</sub>:70.1 torr)とプラセボ群(プレドニン+アザチオプリン)51例(平均VC: 66.6%, %DLco:44.8%, PaO<sub>2</sub>:72.0 torr)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。その後の追加解析では特に, ベースラインのComposite Physiologic Index(CPI)が良好な群(50≥)において有効であることが明らかになった<sup>9)</sup>。この様に海外の報告では, その投与方法が大容量の経口投与で且つ他剤との併用療法であるが, NAC単独の有効性の評価に関しては石井らの特発性間質性肺炎を対象として61%の改善を認めたという報告<sup>5)</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>6)</sup>がある。さらに, Tomiokaらも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>7)</sup>。平成15年度の全国調査の結果<sup>8)</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, 今回, 未治療の早期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単独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、層別解析においてレスポンドー群が存在することが明らかになった。

## 【結 論】

今回の結果は、IPF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。

## 【文 献】

- 1) Demedts M, Behr J, Buhl R, et al: High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 353: 2229-2242, 2005
- 2) Felton VM, Borok Z, Wils BC: N-acetylcysteine inhibits alveolar epithelial-mesenchymal transition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297: L805-L812, 2009
- 3) Sugiura H, Ichikawa T, Liu X, et al: N-acetyl-L-cysteine inhibits TGF- $\beta$ 1-induced profibrotic responses in fibroblasts. *Pulm Pharmacol Ther* 22: 487-491, 2009
- 4) Behr J, Maier K, Degenkolb B, et al: Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1897-1901, 1997.
- 5) 石井芳樹ほか：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* 2:451-453, 1998
- 6) 本間 栄：特発性肺線維症とその周辺-治療の最前線-期待される薬剤と現況 2. N-アセチルシステイン. *最新医学* 60: 45-51, 2005
- 7) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, et al: A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 10: 449-455, 2005
- 8) 本間 栄, 坂本 晋, 川畑雅照, 他：特発性間質性肺炎群におけるN-アセチルシステイン(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27-31, 2004
- 9) Behr J, Demedts M, Buhl R, et al: Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis-extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res* 10: 101, 2009

## I. 重点項目

### (4) 間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定



# 本年度の活動報告と今後の方向性について

海老名雅仁

東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態学

## 背景

間質性肺炎には肺癌が高率に合併することはよく知られており、実際に臨床の現場でもよく遭遇する。両疾患の発症に関係する喫煙の率が高いこともあるだろうし、慢性炎症である間質性肺炎の病態でおきている組織修復過程で発癌が発症しやすいこともあるだろう。最近話題になっている腫瘍周囲の線維芽細胞が腫瘍に対してその増殖する環境を整えていることからすると、線維芽細胞が活性化している肺線維症の病変部では発癌がさたにはぐくまれやすい環境にあることは十分に考えうることである。

現実の臨床の場でおきている問題は、間質性肺炎合併肺癌患者に対する医療側の当惑である。こうした患者に対する外科的肺癌摘出術、抗がん剤による内科的な治療、そして放射線治療といった現行のあらゆる治療法が間質性肺炎を悪化し、そしてまた急性増悪と呼ばれる急性肺傷害を惹起しうることを経験からも情報からも知っているために、こうした肺がんに対する治療を回避する傾向にある。副作用を恐すぎて医療側からのこうした治療拒否は肺がん治療の現場ではよく見聞きすることである。間質性肺炎合併肺癌患者もまた当惑し、難民化する。また逆に、呼吸器以外のがん治療においては、むしろこうした間質性肺炎の情報が不十分であるために、術後あるいは抗がん剤後の間質性肺炎の急激な悪化で呼吸器内科に紹介されてくる患者も少なくない。

こうした現状に対しての当該研究班の取り組みは前班の貫和班でも重要視され、平成17年度からの第Ⅱ期貫和班でガイドライン策定の準備を開始した。平成18年度の班研究には間質性肺炎合併進行肺癌患者のレトロスペクティブな検討が報告され(1)、平成19年度には外科手術後の急性増悪発症に関するアンケート調査(2)が、さらにその結果に基づき平成20年度には手術時における急性増悪の予防的治療に関する実態調査と予防的治療の有効性および安全性(3)が報告された。

今年度はこうした現状調査の一環として抗がん剤

との関連も含めてのアンケート調査を行った。その報告は次項に掲載する。ここではこのガイドライン策定の問題点と、その目指すべき方向性に関して述べる。

## 目的

「間質性肺炎合併肺癌の治療指針」の策定上非常に困難な点は、医療側に基礎的な危険性を喚起することの重要性はもちろんであるが、それと同時に、上述したような過度の危険性回避による医療拒否や間質性肺炎合併肺癌患者の難民化を救済する必要性も盛り込まなければならない点にある。そのためにもこれまでになされてきた多くの実態調査をまとめ、患者および医療従事者に提示すべき基礎データをまとめる必要がある。そして間質性肺炎の術後の増悪あるいは急性増悪発症はどこまで予期し、予防することが可能なのか、抗がん剤投与後、あるいは放射線治療後の増悪を早期診断・早期治療するためにはどうすべきなのか、といった実際的な提案も十分盛り込む必要があるだろう。

## 結果

術後急性増悪と既存間質性肺炎の病変悪化

平成19年度に宮本等が報告した「特発性間質性肺炎合併肺癌患者外科手術に関する実態調査」(2)は220施設から得られた年間744例の手術例を分析し、62例(8.3%)で術後急性増悪の発症とそのうち26例(41.9%)が死亡したことを示している。予防投与は128施設(58.1%)でなされ、ステロイド97施設75.7%、マクロライド38施設(29.7%)、エラスポール29施設(22.7%)、その他が22施設(17.2%)であった。年間急性増悪発症例は予防投与実地群(58.1%)対非実地群41.9%で7.8%対9.6%であった。術中管理としては204施設(92.7%)が行っており、時間短縮87.3%、酸素濃度調節72.5%、一回換気量調節36.3%であった。同様に術後急性増悪死亡数の比較では管

理している施設が48.4%でしていない施設が32.2%である。さらにこのアンケート調査に続き、予防的治療の有効性に関する調査がなされた(3, 4)。その結果、術前の要因分析からは増悪群でSP-D(高)とVC(低)に統計的な有意差が見出された。多変量解析結果からは喫煙指数が危険因子に上げられた。術式の影響としては切除範囲・麻酔時間・手術時間などが推定され、多変量解析結果から開胸手術は急性増悪の危険因子であることが示された。予防薬の有効性の検証からはステロイドやマクロライドによる予防効果は期待できないという結果であった。

このようなアンケート調査の解釈の困難さとしては、施設間の差が把握し得ないことが上げられる。例えば術中管理を工夫している施設では間質性肺炎を多少認めても手術に踏み切る積極的な方針を立てているであろうし、逆に特に管理をしないと答えた施設ではできる限り間質性肺炎合併症例の手術をしていない傾向もあるだろう。こうした観点からすると単一専門施設における症例のみをまとめた詳細な調査は重要である。こうした報告は当該研究班以外にも見出すことができる(5, 6)。

札幌医大第2外科中島等から報告された肺癌手術症例760例中間質性肺病変を伴った肺癌手術58例の検討(5)からは、間質性肺炎合併肺癌手術後の急性増悪発症は5例(8.6%)であった。その全症例とも組織はUIPパターンを呈し、治療の甲斐なく死亡している。発症の予測因子は術前の%DLcoがあげられたものの、SPDやKL-6、術式には有意差をみとめなかった。興味深いことに間質性肺炎合併例は術後急性増悪を免れても5年以内に間質性肺炎の増悪で死亡していた。

東北大加齢医学研究所呼吸器再建学(呼吸器外科)の千田等の報告(6)によると肺癌摘出術を受けた1148患者中15例(1.3%)が術後ARDSに、そのうち11例が死亡していた。ARDSへ進行した15例中11例は術前に間質性陰影であったがその10例は限局性であった。術前CTを再検討しえた834症例中10.9%に間質性陰影(びまん性1.8%, 限局性9.1%)があり、術前に間質性陰影のあった8.8%に、なかった症例には0.4%に術後ARDSが発症していた。

これらの報告からUIPパターン、喫煙歴、VC、%DLcoなどが危険予測因子として上げられるであろうが、CT上陰影が軽微である症例でも急性増悪

が発症した結果は今後の多くの課題を喚起する。

## B. 抗がん剤による薬剤性肺炎と既存間質性肺炎の悪化

多くの抗がん剤には細胞毒性があり、その副作用として間質性肺炎が上げられていないものはない。また当初間質性肺炎の治療薬としても期待されたEGFR阻害薬による薬剤性肺障害は、特に日本人で多い可能性も指摘され、間質性肺炎がある症例には投与すべきでないとされている。まったく間質性肺炎がない症例や僅かな蜂巣病変をもつ患者にも急激な悪化を認めえることは、これらの薬剤の市販後調査からも明らかになりつつある。これらの症例を検討して、投与前の胸部HRCTや間質性肺炎マーカーの測定などの基本的な検討をされていないために、薬剤性肺障害発症時の診断が困難な症例が稀でない、という驚くべき現状である。とくに腫瘍外科や呼吸器外科担当症例にそのような傾向を認める。私たちが策定する間質性肺炎合併肺癌の治療指針は、このような基礎的なことも含める必要がある。

現状に関する最新のアンケート調査は別個次項に掲載する。

## C. 放射線肺炎および照射後の既存間質性肺炎の悪化

放射線治療中に発症する間質性肺炎に関しては一般にステロイド治療が効果的であり、重症化する症例はまれである。放射線治療医もその点であり危機感を抱いていない。しかし、照射終了後に徐々に発症する症例などは診断が遅れてより重症化しやすい印象がある。この診断はやはり呼吸器内科主治医ということになる。

## 今後の方針

これらのアンケート調査・既報告論文の紹介による間質性肺炎合併肺癌の危険性(発症率・危険因子・遠隔予後規定因子等)の発症頻度などを記載することによって、医療側から患者側への情報提供に役立つことも考慮するが、むしろ発症の予防、早期診断、早期治療といった前向きな姿勢が重要であると考えられる。

将来的には発症機序の解明も試みたい。そこには

間質性肺炎の病態に加え、腫瘍免疫、すなわち宿主側の免疫環境と腫瘍からの免疫回避、あるいは炎症の活性化などからみた、増悪機序の解明も必要であろう。

## 引用論文

1. 水口正義, 他. 間質性肺炎合併進行肺癌患者のレトロスペクティブな検討. びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成18年度研究報告書 pp66-70, 2007.
2. 宮本篤, 他. 特発性間質性肺炎合併肺癌患者外科手術に関する実態調査. びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成19年度研究報告書 pp62-66, 2008.
3. 吉村邦彦, 他. IIP患者の手術時における急性増悪の予防的治療に関する実態調査と予防的治療の有効性および安全性 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成20年度研究報告書, 2009.
4. 宮本篤, 他. IIP患者の手術時における急性増悪の予防的治療に関するアンケート調査. 第79回間質性肺疾患研究会討議録 pp56-67, 2009
5. 中島慎治, 他. 間質性肺病変を伴った肺癌手術58例の検討～非合併例との比較および急性増悪因子について～. 第79回間質性肺疾患研究会討議録 pp68-79, 2009
6. Chida M, et al. Subclinical idiopathic pulmonary fibrosis is also a risk factor of postoperative acute respiratory distress syndrome following thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 34:878-81, 2008.

# 特発性間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の現況と 治療関連急性増悪に関する実態調査

弦間 昭彦\* 峯岸 裕司

特発性間質性肺炎には、高頻度に肺癌が合併し、肺癌の最も一般的な合併症の一つでもある。一方で、特発性間質性肺炎合併肺癌に対する抗がん治療を行う上で、治療に関連した特発性間質性肺炎の急性増悪は、重要な問題として認識されている。特に進行期肺癌の場合、化学療法の効果は限定的であり、治療に関連した急性増悪のリスクがあっても特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対して化学療法が予後に寄与できるのか、については一定の見解はない。実際の治療関連急性増悪の発症率、症例や抗悪性腫瘍薬の選択についてもエビデンスが乏しく、臨床の現場では、その指針となる研究報告が望まれている。我々は、本病態を有する症例に対して、具体的にどの様な抗悪性腫瘍薬が使用されているのか、化学療法に関連した急性増悪の発症頻度は実際どの程度なのか、を明らかにすること、さらには、治療戦略の一つとして、安全性が高く、有効性のある化学療法レジメンの候補を検証することを目的に実態調査を計画した。びまん性肺疾患に関する調査研究班の分担者および協力者の所属施設に対して、特発性間質性肺炎合併進行肺癌の初回化学療法の実施状況についてアンケート調査を行った。全国19施設より396症例の化学療法レジメンと急性増悪の有無について回答が得られた。このなかで治療関連急性増悪と診断されたのが、52例(13.1%)であった。頻用されていた化学療法レジメンでは、カルボプラチン+パクリタキセル、プラチナ製剤+エトポシドが各々、140例(35.4%)、120例(30.3%)であった。急性増悪の発症率は、それぞれ8.6%、5.8%であった。その他、ビノレルビン、ドセタキセルの使用頻度が比較的高率であった。本検討から、使用実績、急性増悪の発症頻度および肺癌に対する有効性を考慮するとカルボプラチン+パクリタキセルおよびプラチナ製剤+エトポシド併用療法が特発性間質性肺炎合併肺癌の初回化学療法の有力な候補レジメンと考えられた。今後、レジメンを上記に絞って追加調査を行い、治療適応、急性増悪の危険因子の検討を行う。

## **Current status of chemotherapy for lung cancer with idiopathic pulmonary pneumonias:**

### **National survey on chemotherapy –related acute exacerbation of IIPs**

Akihiko Gemma

*Internal Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Infection and Oncology, Nippon Medical School, Tokyo*

Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) are one of the most common complications in patients with lung cancer. In lung cancer patients with IIP, the most serious toxicity is acute exacerbation of IIP caused by anticancer treatment in Japan. However, there has been no consensus and no evidence presented, regarding optimal treatment for advanced lung cancer with IIP. We conducted national survey by the questionnaire and got answers for 396 patients from 19 institutions. Our survey showed that 52 of the 396 patients had chemotherapy-related acute exacerbation and most of chemotherapy regimens were paclitaxel (PTX) in combination with carboplatin (CBDCA) or etoposide (ETOP) in combination with platinum agents. We considered that CBDCA+PTX or platinum agents+ETOP could be candidate regimens for treatment of lung cancer patients with IIP. We plan detail additional survey about treatment effect and risk factor of acute exacerbation.