

図1 日本人に高頻度で薬剤性肺障害が見られる疾患

確な民族差が認められることが確認されている。図1に日本人に薬剤性肺障害が高頻度で認められる疾患に関して図示する。

薬剤性肺障害や特発性肺線維症急性増悪に関与する遺伝因子は多数あると想定されるが、その中でも特に強く関与する遺伝因子を1つ想定する(下戸におけるALDH2のように)と、民族差を説明しやすい。その遺伝因子が過去の日本で生じたと仮定すると、日本は島国であるため、日本でのみ高率に見られる疾患が生じる。肺の防御力を弱める遺伝因子なら、薬剤性肺障害や特発性肺線維症急性増悪等の共通の原因にもなりうるだろう。

この考察を支持するものとして、集団の中で良く見られる疾患でも、一人の先祖から生じ集団内に広がった遺伝因子が関与しているという「common disease-common variant-common origin 仮説」がある。呼吸器では $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、嚢胞性線維症がこの仮説に当てはまる。近年、この仮説は広く多因子疾患に当てはまることが分かって来た。現在施行されている疾患遺伝子解析の多くは、この仮説に基づいて開発された全ゲノム関連解析(genome-wide association study:GWAS)を用いて行なわれている。呼吸器でも「ドイツのサルコイドーシスに関与する遺伝子(Hoffman et al. Nat Genet 40:1103, 2008)」「ヨーロッパの肺癌に関与する異常ニコチン受容体遺伝子(Thorsteirsson et al. Nature 452:638, 2008)」が見つかった。

萩原は、肺胞微石症責任遺伝子の同定(Huqun et al. Am J Respir Crit Care Med 175:263, 2007)以来、疾患遺伝子解析を行っている。その過程で、効率的な疾患遺伝子解析手法であるホモ接合ハプロタイプ法

を開発(Miyazawa et al. Am J Hum Genet 80:1090, 2007)し、さらに発展型である「ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析」を開発した(文部科学省特定領域研究「ゲノム」合同班会議発表)。

本研究では、(1)薬剤性肺障害に関与する遺伝因子が「common disease-common variant-common origin 仮説」に従い日本人に広がった、(2)特発性肺線維症急性増悪に関与する遺伝因子も「common disease-common variant-common origin 仮説」に従い日本人に広がった、という作業仮説のもと、両者が同一である可能性、異なる可能性を共に考慮に入れながら、「ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析」を始めとする各種解析手法により、両者の遺伝因子を特定する。両者の遺伝因子が同一か否か、比較対照しながら平行して研究する。

現在行なわれている全ゲノム関連解析を中心とする遺伝因子解明手法は、診断の確実な症例を多数集積することを前提としている。しかしながら、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害を、類似の病態を有する非特異的肺線維症急性増悪、急性心不全、重症肺炎などと明確に分類することは必ずしも容易ではない。症例を集積するとともに、(1)びまん性肺疾患調査研究班で毎年精密化される疾患概念を取り入れ、集積症例の臨床診断を常に見直しながらか解対象患者集団を絞り込む、(2)類縁病態患者が混入する可能性を考慮に入れた遺伝解析手法を使用する、という2点を満足した研究でなければ遺伝因子の解明は覚束ない。本部会では(1)画像を含めた臨床情報と共に患者DNAを収集する、(2)少数例、高バックグラウンド集団に使用できる解析手法を開発する、の2つを柱として研究を進めている。

結 果

(1) 画像を含めた臨床情報と共に患者DNA収集する
図2のような手順で検体を収集している。

2011年1月現在、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害患者DNAを325例(収集中)、うち画像、臨床情報の収集が153例(収集中)、Affymetrix社SNP 6.0による解析終了症例89例、解析中症例50例と、順調に収集が続いている(図3)。500例-1000例の収集を予定している。

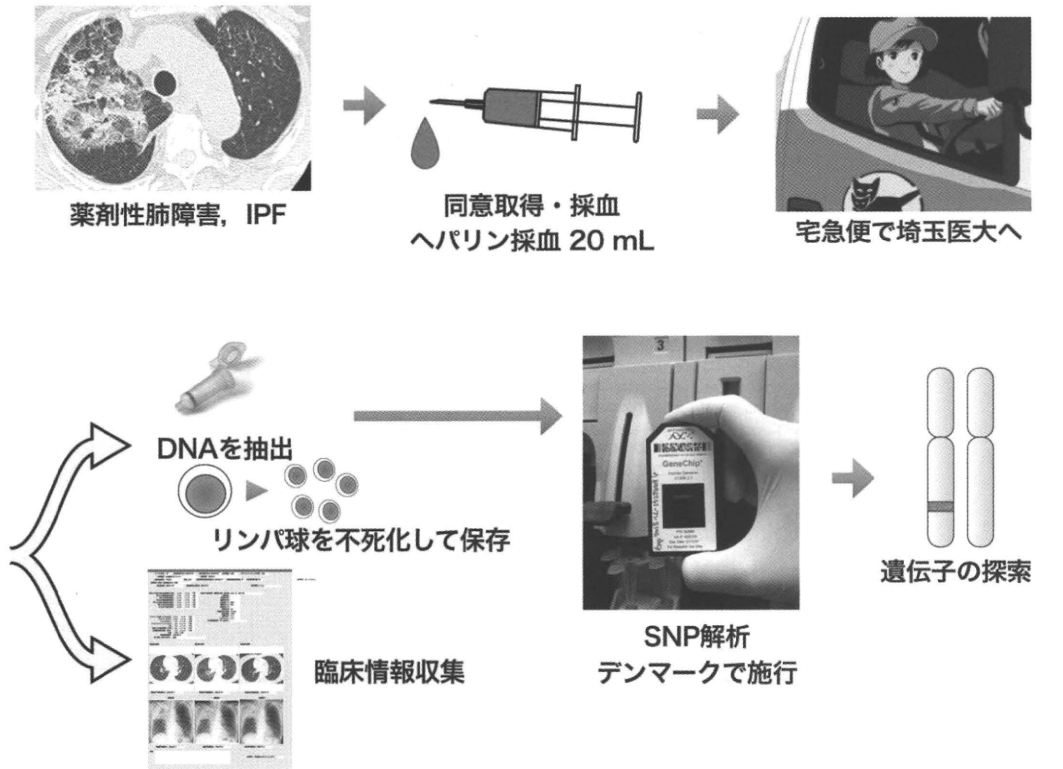


図2 検体収集手順

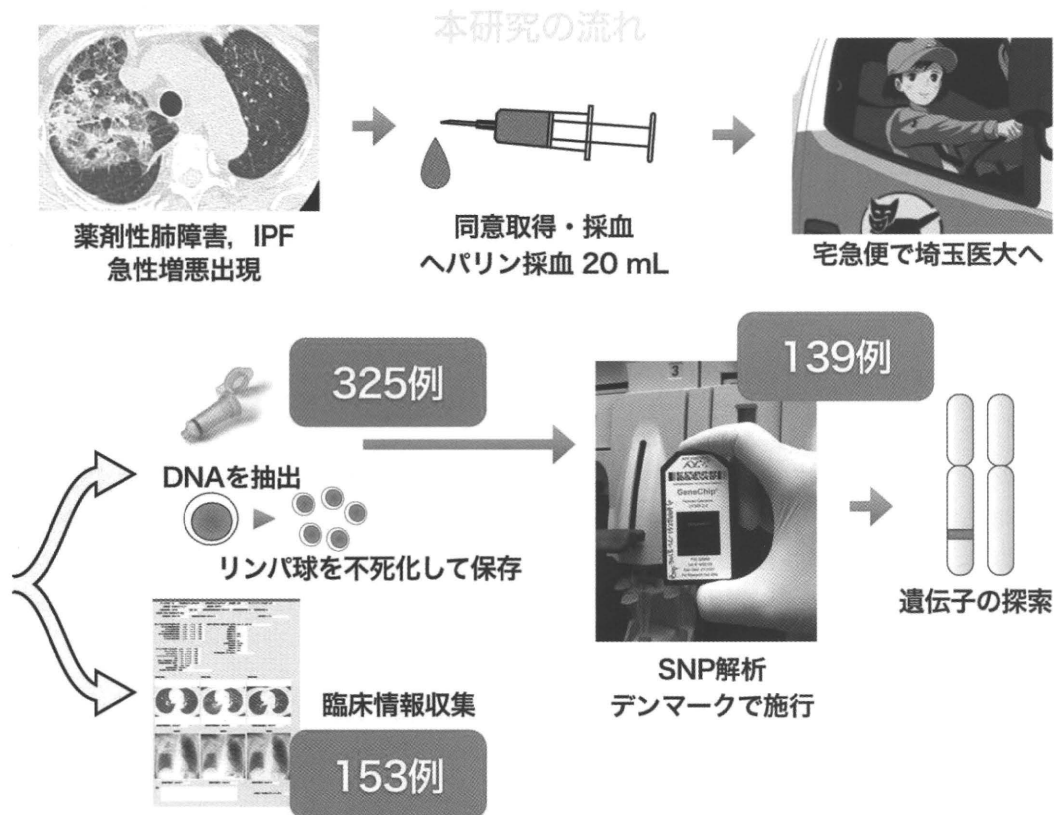


図3 検体収集状況

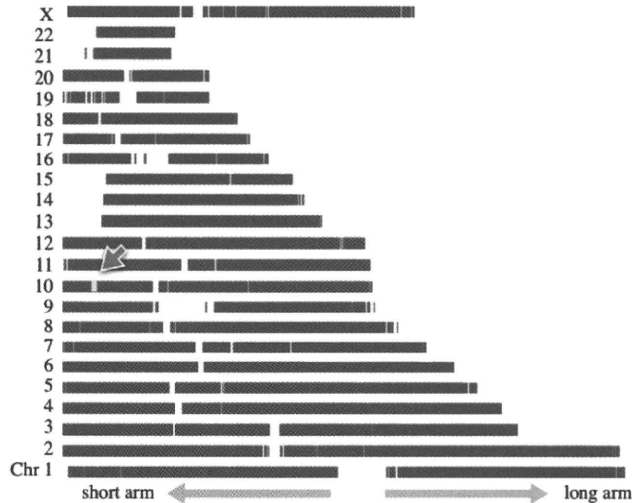


図4 定量ホモ接合マッピング法による筋萎縮性側索硬化症原因遺伝子OPTNの同定(Nature 2010;465:223-6)

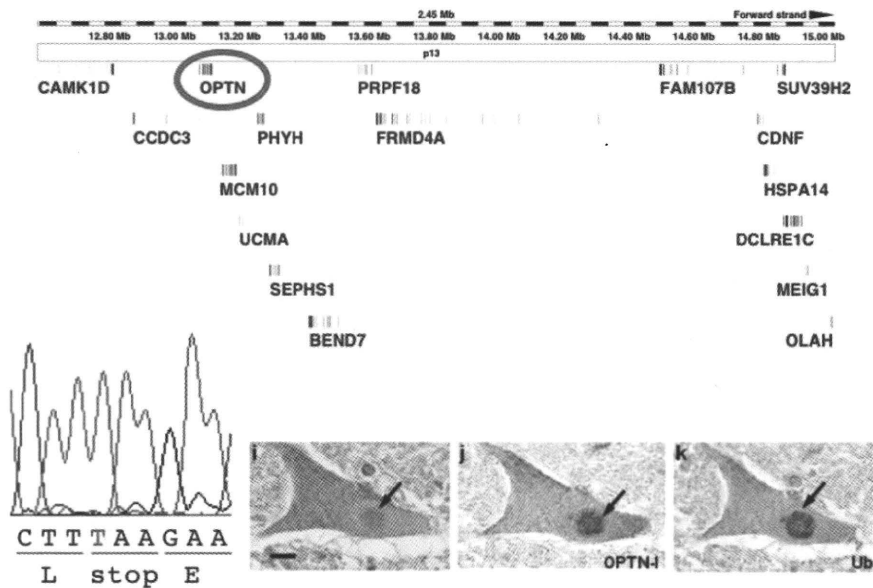


図5 OPTN遺伝子変異と異常遺伝子の神経細胞封入体へのco-localization(Nature 2010;465:223-6)

(2)少数例、高バックグラウンド集団に使用できる解析手法を開発する

我々は以下の手法を開発、発表した。ホモ接合ハプロタイプ法(HH法: Am J Hum Genet 2007;80:1090-102), 定量ホモ接合マッピング法(BMC Bioinformatics 2010;15 Suppl 7:S5.), ホモ接合ハプロタイプ法の上に構築したホモ接合マッピング法上のqHM法(HM on HH法). それぞれの実施例を示す。

それぞれ、既にデータが利用可能な他疾患(筋萎縮性側索硬化症, COPD)で実際に使用し、期待通りの結果が得られることを確認した(Nature

2010;465:223-6, および投稿中)。特にHM on HH法では、一般集団中に潜在する劣性遺伝子を90%のバックグラウンドの存在下で、60名の患者から検出できる能力が得られている(原稿執筆中)。

考 察

このように本学会では、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害の遺伝解析の基盤を構築し終わり、検体収集が順調に進行している。大量の臨床データ、DNA情報のため、それらのデータベース構築にや

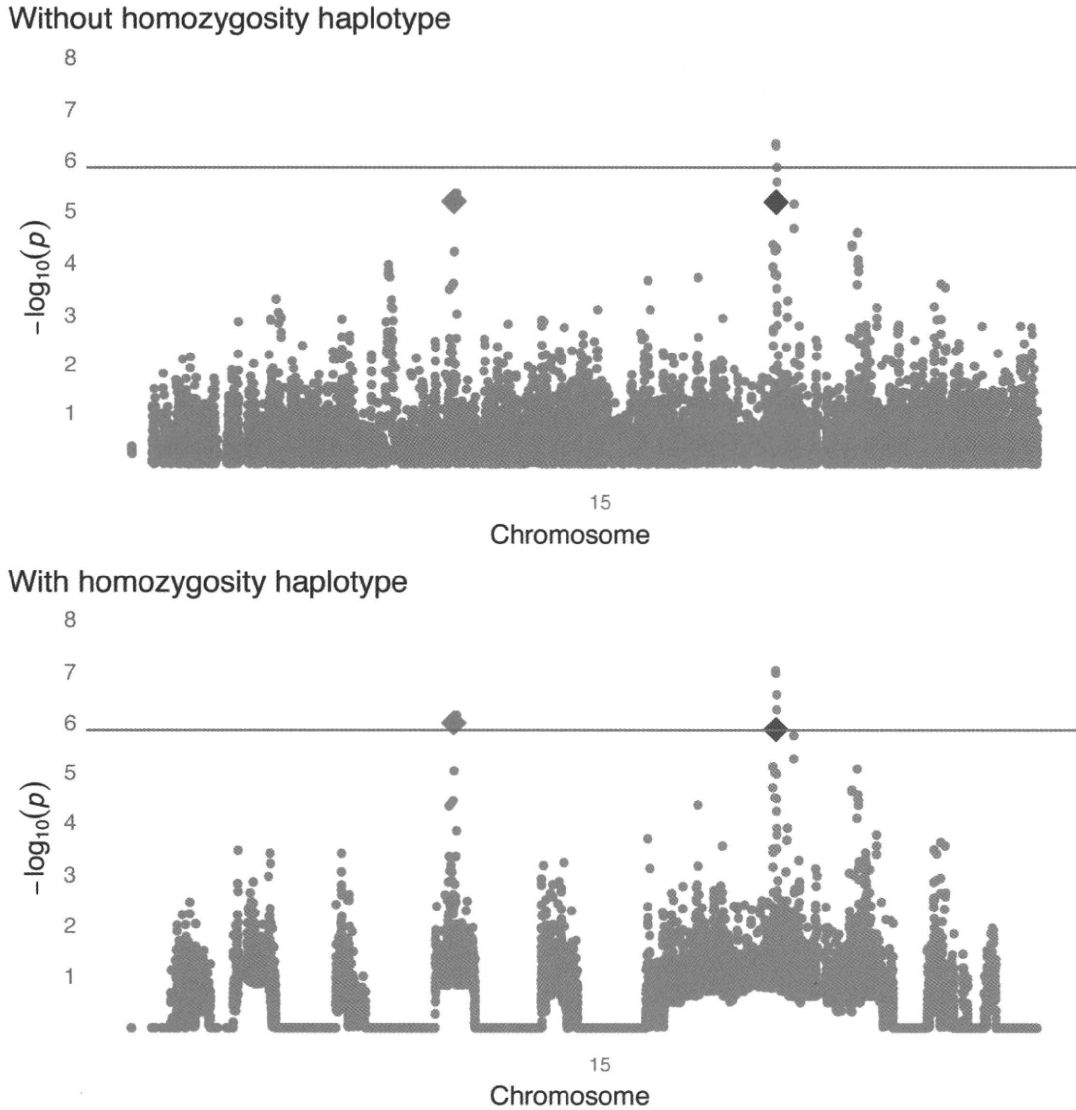


図6 Homozygosity haplotype法によるCOPDの感受性遺伝子の同定 (Submitted). 58例の症例から、既報のCHRNA3, IREB2を含む複数の感受性遺伝子を同定できた

や時間がかかると思われるが2011年度初頭からHM on HH法による解析を開始できると考えている。

発表論文

- 1) Yamaguchi T, Soma T, Takaku Y, et al. Salbutamol modulates the balance of Th1 and Th2 cytokines by mononuclear cells from allergic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152 Suppl 1:32-40.
- 2) Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, et al. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer* 2010;126:651-5.
- 3) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, et al. Changes

- in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152 Suppl 1:41-6.
- 4) Sadakata R, Hatamochi A, Kodama K, et al. Ehlers-Danlos syndrome type IV, vascular type, which demonstrated a novel point mutation in the COL3A1 gene. *Intern Med* 2010;49:1797-800.
- 5) Nakada H, Nakagome K, Takaku Y, et al. [Questionnaire for determining relationship between nasal and asthma symptoms]. *Arerugi* 2010;59:688-98.
- 6) Maruyama H, Morino H, Ito H, et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2010;465:223-6.

- 7) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
- 8) Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:486-90.
- 9) Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009;15:4493-8.
- 10) Mori M, Takaku Y, Kobayashi T, et al. Eosinophil superoxide anion generation induced by adhesion molecules and leukotriene D4. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149 Suppl 1:31-8.
- 11) Kikuchi S, Kikuchi I, Takaku Y, et al. Neutrophilic inflammation and CXC chemokines in patients with refractory asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149 Suppl 1:87-93.
- 12) Ishihara Y, Hagiwara K, Zen K, et al. A case of pulmonary alveolar microlithiasis with an intragenetic deletion in SLC34A2 detected by a genome-wide SNP study. *Thorax* 2009;64:365-7.
- 13) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. 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* 2009;27:1394-400.
- 14) Soma T, Takaku Y, Kobayashi T, et al. Inhibitory effect of budesonide alone and in combination with formoterol on IL-5 and RANTES production from mononuclear cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146 Suppl 1:22-7.
- 15) Miyazawa H, Tanaka T, Nagai Y, et al. Peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction clamp-based detection test for gefitinib-refractory T790M epidermal growth factor receptor mutation. *Cancer Sci* 2008;99:595-600.
- 16) Miyanaga A, Gemma A, Ando M, et al. E-cadherin expression and epidermal growth factor receptor mutation status predict outcome in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Oncol Rep* 2008;19:377-83.
- 17) Koyama N, Zhang J, Huqun, et al. Identification of IGF1BP6 as an effector of the tumor suppressor activity of SEMA3B. *Oncogene* 2008;27:6581-9.
- 18) Koyama N, Nagata M, Hagiwara K, et al. Survival of a patient with pulmonary *Cunninghamella bertholletiae* infection without surgical intervention. *Respirology* 2008;13:309-11.
- 19) Kobayashi T, Takaku Y, Yokote A, et al. Interferon-beta augments eosinophil adhesion-inducing activity of endothelial cells. *Eur Respir J* 2008;32:1540-7.
- 20) Azuma A, Hagiwara K, Kudoh S. Basis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1397-8; author reply 1398.
- 21) Tanaka T, Nagai Y, Miyazawa H, et al. Reliability of the peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction clamp-based test for epidermal growth factor receptor mutations integrated into the clinical practice for non-small cell lung cancers. *Cancer Sci* 2007;98:246-52.
- 22) Sato N, Sutani A, Oya H, et al. [Prognostic significance of neutrophil elastase inhibitor in patients with acute lung injury and interstitial pneumonia]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2007;45:237-42.
- 23) Miyazawa H, Kato M, Awata T, et al. Homozygosity haplotype allows a genomewide search for the autosomal segments shared among patients. *Am J Hum Genet* 2007;80:1090-102.
- 24) Kobayashi T, Takaku Y, Kikuchi I, et al. Eosinophils do not enhance the trans-basement-membrane migration of neutrophils. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143 Suppl 1:38-43.
- 25) Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, et al. Theophylline attenuates the neutrophil-dependent augmentation of eosinophil trans-basement membrane migration. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143 Suppl 1:44-9.
- 26) Huqun, Izumi S, Miyazawa H, et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:263-8.

間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定部会(海老名雅仁)

現況の認識と今後の方針

東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座 呼吸器病態学分野

海老名雅仁

背景

間質性肺炎合併肺癌患者に対する治療に関しては、多くの問題を抱えていることは昨年度の報告書(1)にもまとめたが、背反する問題点が明らかになりつつある。すなわち、抗がん剤による治療法や手術療法によって引き起こされる肺障害から急性増悪が引き起こされることを知らしめることと、逆に現在多くの施設において認められる現象として、むしろ僅かな間質性肺炎の存在をも危険視することによって軽度の間質性肺炎病変をもつ肺癌患者においてあらゆる治療法を見送るということに対する対策の必要性である。実際、これまでの様々な経験や報道等による社会問題化によってむしろ間質性肺炎を認めたら外科的治療も抗がん剤による治療も、そして放射線治療も避けることによって間質性肺炎合併肺癌患者が治療を望んでも果たせない。この点からもできるだけ多くの施設の経験症例を集めて眺めなおす作業は非常に重要である。特にその集められたデータを集約して、各治療による危険率を示して間質性肺炎合併肺癌患者の選択を可能にすることは、たとえ無治療を選択したにせよ、「難民化」の意識は弱まるであろう。

しかしそれでもまだ、いくつかの問題は残る。呼吸器臨床医が頼りとするHRCT所見上、特発性肺線維症に認められるような蜂巢肺がほとんどない、あるいは全くなく、血清マーカーの上昇を認めないのに、抗がん剤あるいは外科治療によって急性増悪が生じる間質性肺炎合併肺癌患者が経験するのはなぜなのか？これまでにそのようないわば貴重な患者症例を詳細に検討して、その原因や早期診断、予防、早期治療といった対策を立てることこそ今後の方針としてふさわしい。

この意味で、今年度から京都大学呼吸器外科の伊

達教授が中心となられた「間質性肺炎術後急性増悪」に関する呼吸器外科学会学術委員会企画実行作業部会と当「びまん班」が共同してこれまでの手術症例を集積するプロジェクトは、その切除された病理組織の多くが、少しでも残されている可能性を考えても、非常に重要であることは疑いようもない。すなわち統計的な解析だけではなく、症例が明らかになることによって、病理組織・画像、そして発症前後の臨床情報が、予期しない急性増悪の発症機序を明らかにする可能性がある。

特発性肺線維症の急性増悪発症機序

(1) 線維化病変と毛細血管増殖病変の混在

IPF患者肺組織標本の検討によって、小葉間隔壁および胸膜直下に線維化病変が分布していることはよく知られているが、その肺胞壁においては肺胞毛細血管が著しく増殖している(図1)ことを報告してきた(2-4)。その毛細血管に直接接する肺胞上皮細胞、とくに再生II型肺胞上皮細胞には血管を増殖させる血管増殖因子(VEGF)もIL-8の産生が亢進している。VEGFは血管を効率よく増殖させる一環として、血管内皮細胞間の細胞間結合を緩め、いわば漏れやすい状態にする。わたしたちはこの毛細血管が漏れやすい状態にあることが、IPF患者肺が急性増悪発症のまず第一の原因となっていることを予想する。

(2) 小葉間および胸膜下リンパ管の消失

つぎに私たちは、これらのIPF患者肺において、線維化が亢進している小葉間隔壁と胸膜直下に本来分布しているリンパ管が破壊されていることを示した(5-7)。これらのリンパ管は肺胞クリアランスに重要な役割を負っていることはよく知られており、

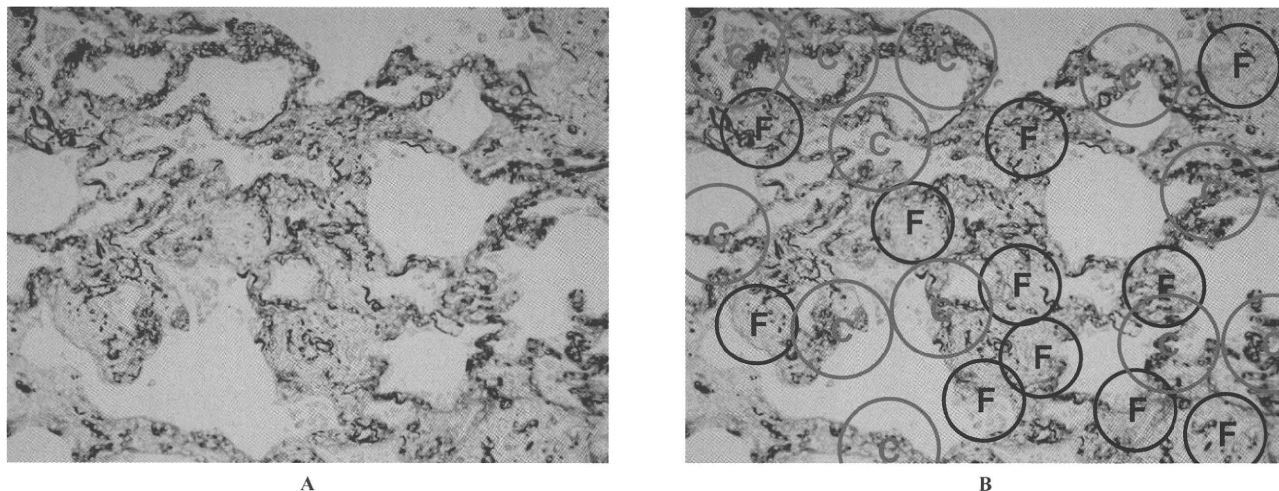


図1：IPF/UIP患者肺における血管増殖病変と線維化病変
 A: IPF/UIP患者肺のCD34免疫染色標本(EM染色, 40X)
 B: 線維化病巣をFで, 肺胞毛細血管増殖病巣をCで示す. Fは小葉間隔壁中心に, Cは小葉内の肺胞壁に分布する.

この破壊が肺胞からの炎症細胞や炎症性サイトカインなどの除去の効率が悪くなることが予期される。上述した線維化病変周辺の肺胞毛細血管増殖病変から漏出する炎症性サイトカインが肺胞腔内に長くとどまることによって、再生を前提とした組織破壊を伴う炎症が長引くことがまた、急性増悪の原因となろう。これは喘息死した患者肺における気道リンパ管の消失(8)と考え合わせると慢性炎症の難治化の病態としても考えられるだろう。

(3) HMGB1の濃度上昇

再生を前提とした組織破壊を引き起こすサイトカインとして知られるHMGB1は、急性肺損傷の発現因子として知られるようになったが、IPF患者の急性増悪においても重要な因子となっていることを、急性増悪後のBALF中に増加してくることから示した(9)。すなわち、HMGB1はすりガラス様陰影を呈して入院した後に肺内に次第に発現が高まり、組織損傷を来すと同時に、線維化を誘導するMCP-1が上昇し、呼吸状態を不可逆的に悪化させる。HMGB1もMCP1も肺胞クリアランスが低下したIPF患者肺の中に長くとどまることによって肺病変を悪化させてしまう。

(4) 特発性肺線維症以外の間質性肺炎における諸問題

肺がんを合併した間質性肺炎は、こうした特発性肺線維症の病変とは限らないからまた、予測困難な

事態が起きてくる。IPF以外の急性増悪を来たす間質性肺炎としては下記のようなものを考える。

- i) 喫煙者肺におけるUIP病変：喫煙者肺の中には、HRCTで明確な蜂巣病変を形成しないUIPパターンを呈することがある。UIPパターンを呈していれば典型的なIPF患者肺同様肺胞毛細血管増殖病変と肺胞クリアランスを担う小葉間隔壁内や胸膜直下のリンパ管が損傷されるので、IPFにおける急性増悪が起こり得る。術後急性増悪を来たした患者の中には、おそらくこうした蜂巣病変がHRCTで顕著でない症例が含まれているだろう。
- ii) 喫煙者肺がん患者に多いCPFE：最近話題になっている気腫合併間質性肺炎(combined pulmonary fibrosis and Emphysema, CPFE)患者には高率に肺がんが合併することが知られているが、CPFEに伴う間質性肺炎にUIPパターンが潜んでいることがある(図2)。
- iii) 膠原病肺におけるCPFE様肺病変：非喫煙者の膠原病関連肺にUIP,あるいはCPFE様病変を認めることがある。この場合、非喫煙者における急性増悪の可能性も示唆される(図3)。
- iv) 線維性非特異性間質性肺炎(fibrotic non-specific interstitial pneumonia, f-NSIP):臨床的にはIPFとの鑑別がよく問題となるf-NSIPは、臨床によくIPFと類似する進行性肺線維症であるが、その肺病変はUIPとは全く異なって、肺胞

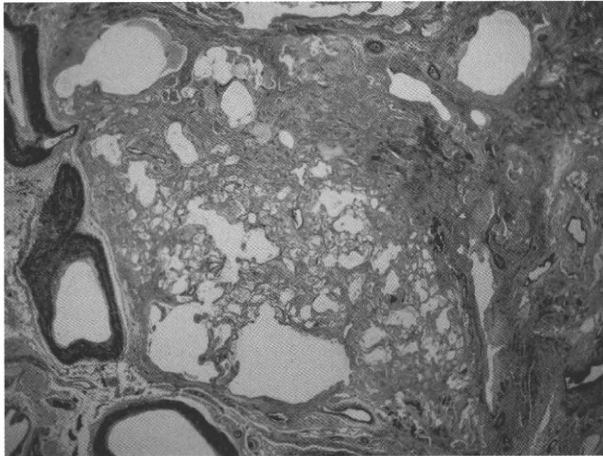


図2：肺がんを合併した気腫合併肺線維症(CPFE)患者肺標本
気腫病変と線維化病変を併せ持つCPFEの線維化病変にはUIPパ
ターンやfNSIPパターンなど様々な間質性肺炎が観察される。(EM
染色, 40x)

壁自体が線維化し、肺泡毛細血管が消失してい
く(10)(図4)。ここではUIPでもいられるよう
な血管増殖病変は見られないし、肺泡クリア
ランスをつかさどるリンパ管は保存されているも
の、機能的には肺の硬縮の影響もあって肺泡
クリアランス能は低下していることが予想され
る。f NSIPではたして急性増悪があるのか、
単に線維化病態の急激な悪化を見ているだけな
のかも、今後術後急性増悪を中心とした病理像
の検討で明らかになっていくことが予想され
る。

アンケート調査後の今後の方針

今年度までにまとめられた、そしてこれから呼吸
器外科学会が中心にまとめられていく多施設のアン
ケート調査は、間質性肺炎合併肺癌治療のガイド
ライン策定の序説である。当然ながら問題となっ
ていくのはその後の方向性の検討である。そのため
にも、アンケートで示された問題症例を、病理的に、
画像的に、そして臨床全体像から詳細に検討する
ことは極めて大事で避けられない作業である。また、
現在の時点でも次々に市場に出てくる新しい抗がん
剤・分子標的薬による間質性肺炎悪化に関しても、
その早期検出を目的とした情報網も整える必要があ
るだろう。そして本来の目標である発症予防、そし
て早期診断と早期治療を目指していくことがまた、
当該班の研究成果となっていくことが期待される。

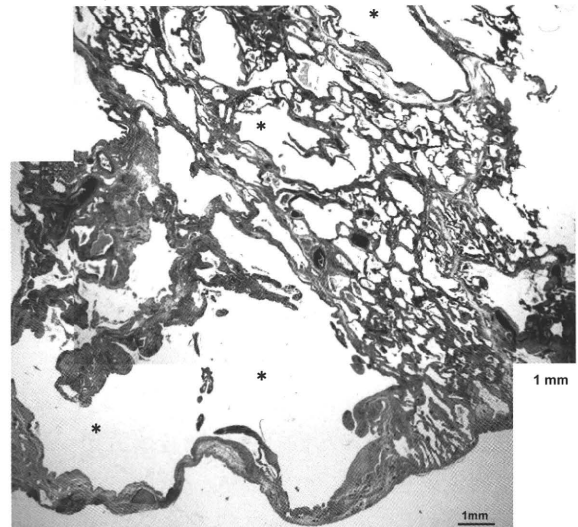


図3：非喫煙者全身性硬化症患者肺
非喫煙者にも全身性硬化症患者には気腫合併肺線維症とよく類
似した病態を認める。(EM染色)

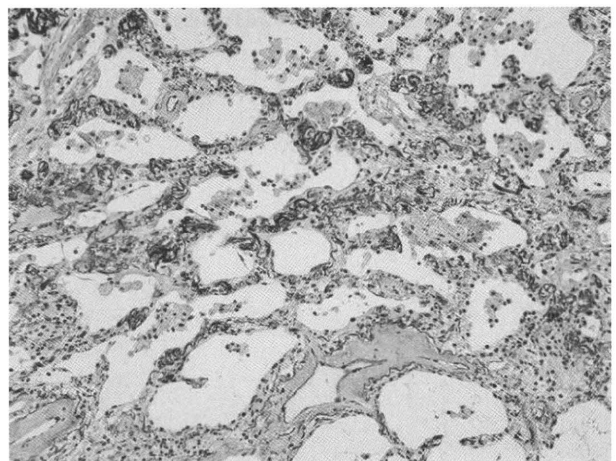


図4：f-NSIPにおける肺泡毛細血管
f-NSIP患者肺のCD34免疫染色標本(EM染色, 200X)。線維化が肺
泡壁自体に充進し、肺泡毛細血管は消失傾向を示す。

引用論文

- 1) 海老名雅仁. IP合併肺癌の治療指針策定部
会報告 **びまん性肺疾患に関する調査研究班 平
成21年度研究報告, 2010.**
- 2) **海老名雅仁**, 清水川稔, 木村雄一郎, 秋山健一,
中村晃, 三木誠, 貫和敏博. 早期肺線維化病変に
おける血管新生の病態への影響. **厚生省特定疾
患 びまん性肺疾患調査研究班 平成11年度研
究報告, 2000**
- 3) **海老名雅仁**, 渡辺正樹, 鯉沼代造, 清水川稔,
三木誠, 貫和敏博. 肺線維化機序に関する血管新

生の意義の解明. 厚生省特定疾患 びまん性肺疾患調査研究班 平成12年度研究報告, 2001.

4) **Ebina M**, Shimizukawa M, Shibata N, Kimura Y, Suzuki T, Endo M, Sasano H, Kondo T, Nukiwa T. Heterogeneous Increase of CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 169:1203-8.

5) **海老名雅仁**, 木村雄一郎, 大河内眞也, 小西一央, 榎原智宏, 田澤立之, 貫和敏博. リンパ管構築変化の間質性肺炎病態に与える影響. 厚生労働省特定疾患 びまん性肺疾患調査研究班 平成16年度研究報告, p85-90, 2005.

6) **海老名雅仁**, 小山正平, 柴田直子, 他. 特発性肺線維症患者肺の血管・リンパ管構築変化による急性増悪の発症機序 びまん性肺疾患調査研究班 平成18年度研究報告, 2007.

7) **Ebina M**, Shibata N, Ohta H, Hisata S, Tamada T, Ono M, Okaya K, Kondo T, Nukiwa T. The disappearance of subpleural and interlobular

lymphatics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lymphat Res Biol*. 2010 8:199-207

8) **Ebina M**. Remodeling of airway walls in fatal asthmatics decreases lymphatic distribution; beyond thickening of airway smooth muscle layers. *Allergol Int* 2008;57:165-74.

9) **Ebina M**, Taniguchi H, Miyasho T, Yamada S, Shibata N, Ohta H, Hisata S, Hirota N, Nishimura H, Ishizaka A, Maruyama I, Takashi K, Nukiwa T. Gradual increase of high mobility group protein B1 (HMGB1) in the lungs after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonary Med* 2010 (in press)

10) 海老名雅仁, 佐藤栄三郎, 太田洋充, 玉井とさわ, 廣田直, 久田修, 貫和敏博. 難治性・線維性非特異性間質性肺炎 (severe/fatal fibrotic non-specific interstitial pneumonia) の提唱とその患者群の臨床・病理学的検討 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, 2008.

特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する 標準的化学療法の見直し

峯岸 裕司 弦間 昭彦*

背景：特発性間質性肺炎には高率に肺癌を合併することが知られているが、各種抗癌治療により致死性でもある急性増悪(急性肺障害)を高頻度に認めることから、間質性肺病変の合併は肺癌治療の重大な制限因子となっている。しかしながら、治療法や抗癌剤の選択、急性増悪の危険因子など治療の指針となる報告はほとんど見られない。我々は、特発性間質性肺炎合併進行肺癌を対象にカルボプラチン(CBDCA)+エトポシド(ETP)(CE療法)およびCBDCA+パクリタキセル(PTX)(CP療法)の認容性を確認する前向きパイロット研究を実施した。

方法：小細胞肺癌に対してCBDCA AUC 6 day 1+ETP 100mg/m² day 1-3を3週間隔、非小細胞肺癌に対してCBDCA AUC 5 day 1+PTX 100mg/m² day 1, 8, 15を4週間隔で投与した。

結果：症例は全35例、小細胞肺癌(CE療法)が17例、非小細胞肺癌(CP療法)が18例、性別では男性が28例、女性が7例、年齢中央値が70歳(33-81歳)。間質性肺炎のパターンでは、IPFパターン14例、non-IPFパターン21例であった。抗腫瘍効果では、奏効率、無増悪生存期間中央値および全生存期間がCE療法で88%、5.5カ月、8.7カ月、CP療法で61%、5.3カ月、10.6カ月であった。治療関連の急性増悪は、各療法とも1例、計2例(5.7%)に認められた。

結語：CE療法とCP療法は、過去の報告と比較しても間質性肺炎急性増悪発症の頻度は低い傾向であり、抗腫瘍効果も間質性肺炎非合併例と比較して同等であると考えられた。

The feasibility of initial chemotherapy for advanced lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias

Akihiko Gemma

Division of Pulmonary Medicine, Infectious Disease, and Oncology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Background: 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.

Patients and methods: Chemotherapy-naïve patients of inoperable stage advanced lung cancer with IIPs were enrolled. Patients with small cell lung cancer (SCLC) received etoposide at a dose of 100mg/m² on Days 1 to 3, and carboplatin every 28 days at a target dose of area under the curve (AUC) 6.0 on Day 1 (Group CE; N=17). And patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) received paclitaxel at a dose of 100mg/m² on Days 1, 8, 15, and carboplatin every 28 days at a target dose of area under the curve (AUC) 5.0 on Day 1 (Group CP; N=18).

Results: 35 patients (28 males, 7 females) were enrolled. The median age of patients was 70 years (range: 33-81), 14 patients were clinically and/or histologically confirmed idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The overall response rate (ORR) was 88% in Group CE and 61% in Group CP. The progression-free survival was 5.5 months in Group CE and 5.3 months in Group CP. The median survival time was 8.7 months in Group CE and 10.6 months in Group CP. Two patients (5.7%) had Grade 5 acute lung injury (Acute exacerbation of IIPs).

Conclusion: CBDCA+ETP and CBDCA+PTX were as effective as conventional regimens in advanced lung cancer patients without IIPs and were safer than previously reported for lung cancer patients with IIP.

はじめに

特発性間質性肺炎 Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIPs)は、高率に肺癌を合併することが知られている。特に本症の中で最も頻度の高い特発性肺線維症 Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)では10～30%に肺癌を合併し、その相対リスクは7～14倍とされている[1-5]。Kawasakiらは、肺癌切除例を検討し、その7.5%にIPFを合併していたと報告している[6]。このため、肺癌治療の現場では、間質性肺炎は最もポピュラーな合併症の一つと認識されている。しかしながら、治療に関連した急性増悪が高頻度に認められるため、間質性肺病変の存在は、肺癌治療の制限因子となっている。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。また、適切な患者選択や急性増悪の危険因子についても指針となる報告はほとんどない。これまでの報告では、化学療法に関連した急性増悪の発症頻度は、10-20%とされている[7-10]が、いずれも単一施設からの少数例の後向き検討である。実際の治療関連急性増悪の発症率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。平成21年度びまん性肺疾患に関する調査研究班において、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(第1回全国実態調査)が実施され、その結果が平成21年度報告書において公表された[11]。我々は、調査に先立ち特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する化学療法の前向きパイロット試験を実施しており、その認容性について検討を行ったので報告する。

1. 患者および方法

特発性間質性肺炎を合併した化学療法未施行の進行期小細胞肺癌/非小細胞肺癌症例のうち、次に示す選択基準を全て満たし、かついずれの除外基準にも抵触しない患者を対象とした。

選択基準として；1)組織診または細胞診で小細胞肺癌/非小細胞肺癌の確定診断が得られている。2)根治的手術不能な臨床病期IIIB/IV期および根治的放射線治療による肺障害の危険が高いと判断されたIIIA期。3)既存肺に急性/亜急性を除く安定期の特発性間質性肺炎を認める。(特発性間質性肺炎の診断基準および特発性肺線維症の臨床診断基準は、日本呼吸器学会「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」(2004年)に準じる。)4)PS; performance status (ECOG)が小細胞肺癌0-2, 非小細胞肺癌0-1。5)主要臓器機能が保たれている。6)評価可能病変を有する。7)生存期間3カ月以上期待できる。8)文書による本人の同意が得られている。

除外基準として；1)間質性肺炎の急性増悪が疑われる。2)何らかの自己免疫疾患を合併している。3)化学療法の実施に影響を及ぼす重篤な合併症を有する。4)本治療使用薬剤およびポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤またはアルコール(非小細胞肺癌のみ)に対して過敏症の既往がある。

化学療法および用量用法は、小細胞肺癌が、カルボプラチン;CBDCA(AUC 6, day 1)+エトポシド;ETP(100mg/m², day1-3)3週毎、非小細胞肺癌が、CBDCA(AUC 5, day 1)+パクリタキセル;PTX(100 mg/m², day 1, 8, 15)4週毎とした。前投与薬として、CBDCA+ETP(CE療法)でday 1に悪心嘔吐予防のためデキサメサゾン 8mg, CBDCA+PTX(CP療法)でパクリタキセルの過敏反応予防のため、デキサメサゾン 8mg(初回のみ24 mg)を投与した。

主要評価項目は、化学療法による特発性間質性肺炎の発症頻度(急性増悪の診断は、診断と治療の手引き(2004年)に基づき、治療との関連性の定義は、抗悪性腫瘍薬最終投与日より10週間以内の発症)とした。副次評価項目は、奏効率、全生存期間、無増悪生存期間および副作用とした。

第1回全国実態調査では、平成21年度びまん性肺疾患に関する調査研究班参加施設に対してアンケート形式で調査を実施した。調査対象は、特発性間質性肺炎を合併する進行期または術後再発肺癌症例で、かつ全身化学療法が施行された者とした。調査項目は、1)初回化学療法のレジメン 2)化学療法関連急性増悪の有無(レジメン別)であった。化学療法関連性の定義について、明確な根拠はこれまで示されていないが、当院での経験から抗悪性腫瘍薬投

与最終日より3か月以内の発症とした。

II. 結 果

患者背景は、全35症例、男性28例、女性7例で年齢は33～81(中央値70)歳であった。PSは0が11例、1が21例、2が3例、組織型では、小細胞肺癌が17例、非小細胞癌が18例、間質性肺炎の病型では、IPFパターンが14例、non-IPFパターンが21例であった。計3例に化学療法導入後、膠原病(関節リウマチ2例、全身性強皮症1例)の診断が得られている(Table 1)。

化学療法の投与回数は、小細胞癌が1-6(平均3.5)コース、非小細胞癌が1-7(平均3.8)コースであった。抗腫瘍効果は、小細胞癌で完全奏効(CR)2例、部分奏効(PR)13例、進行(PD)2例、安定(SD)1例、奏効率88%であった。非小細胞癌では、それぞれ0例、11例、3例、4例、奏効率61%であった。二次治療が実施されたのは、計13例(37%)であった。

治療関連急性増悪の発症は、それぞれ1例、計2例(5.7%)であり、全経過中での急性増悪発症は計10例(29%)であった。二次化学療法による急性増悪が計5例、化学療法と無関係と判断された急性増悪が計3例に認められていた。

無増悪生存期間および全生存期間は、小細胞癌が

5.5か月、8.7カ月、非小細胞癌が5.3か月、10.6か月であった(Table 2)。

急性増悪以外の副作用については、CE療法でGrade 3-4の白血球/好中球減少、CP療法でGrade 2までの末梢神経障害を高頻度に認めたが、CE療法での好中球減少は十分にコントロール可能であり、CP療法では、PTX分割投与を採用しており血液毒性は軽度に抑えられていた。

第1回全国実態調査では、19施設から、計396症例について回答があり、初回化学療法に関連した特発性間質性肺炎の急性増悪は、52症例(13.1%)に認められた。化学療法の実施状況では、CP療法が最も使用頻度が高く、140症例で使用されていた。次いで、プラチナ製剤+ETP療法の使用頻度が高く、合わせて全体の約7割を占めていた。各レジメン別の急性増悪発症頻度は、CP療法で8.6%、プラチナ製剤+ETP療法で5.8%であり、全体での平均を下回っていた(Table 3)。次いで使用頻度の高かったビノレルビンまたはドセタキセルを含むレジメンでは、発症頻度はそれぞれ19.6%、31.6%と高率であった。

Table 1. Patient characteristics

Number of patients		35	
Gender	Male	28	80%
	Female	7	20%
Age (years)	Median	70	
	Range	33-81	
PS (ECOG)	0	11	31%
	1	21	60%
	2	3	9%
	Stage	IIIA	7
	IIIB	6	17%
	IV	22	63%
IIPs pattern	IPF	14	40%
	non-IPF	21	60%

PS, Performance status;

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group;

IIPs, idiopathic interstitial pneumonias;

IPF, idiopathic pulmonary fibrosis

Table 2. Objective response and incidence of acute exacerbation to treatment

	SCLC	NSCLC
Number of patients	17	18
Objective response		
CR+PR	15	11
SD	1	4
PD	1	2
NE	0	1
Overall response rate	88.2%	61.1%
Survival		
Progression-free survival	5.5m	5.3m
Overall survival	8.7m	10.6m
Acute exacerbation		
Treatment-related (to death)	1	1
2 nd -line treatment related (to death)	2	3
Treatment unrelated (to death)	2	1
	2	1

m, month; SCLC, small cell lung cancer;

NSCLC, non-smallcell lung cancer;

CR, complete response; PR, partial response;

SD, stable disease; PD, progressive disease

Ⅲ. 考 察

平成21年度びまん性肺疾患に関する調査研究班で実施された第1回全国実態調査では、化学療法の実施状況として、最も使用頻度が高かったレジメンは、CP療法であり、140例(35.4%)、次にプラチナ製剤+ETP療法が120例(30.3%)、うちCE療法は82例(20.7%)であった。また、治療関連急性増悪の発症頻度は、それぞれ8.6%、5.8%、3.7%であった(Table 3)。この発症頻度は、過去の間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の報告と比較して低頻度であった。第1回全国実態調査の結果、CP療法およびCE療法は臨床の現場では既に広く浸透している実態が確認された。これまでの使用実績および安全性から、小細胞肺癌ではCE療法、非小細胞肺癌ではCP療法が標準的化学療法の有力な候補と考えられている。

本報告でも症例数は少ないものの急性増悪の発症頻度は、CE療法5.8%、CP療法5.6%であり、前向き検討において比較的高い安全性が確認された。これは全国調査での結果とも一致し、標準的化学療法としてのCE療法とCP療法を後押しするものと考えられる。

抗腫瘍効果は、両療法とも良好な奏効率を示しており、生存解析での無増悪生存期間がCE療法5.3ヵ月、CP療法5.5ヵ月であった。これは日本での進

行期小細胞肺癌に対するシスプラチン(CDDP)+ETP療法とCDDP+イリノテカン療法の比較第Ⅲ相試験(JCOG9511)[12]のCDDP+ETP群(4.8ヵ月)、進行非小細胞肺癌に対する4群比較試験(FACS)[13]のCBDCA+PTX群(4.5ヵ月)と比較して同等以上の成績であった。しかし、全生存期間はそれぞれ8.7ヵ月、10.6ヵ月であり、対照となるJCOG9511の9.4ヵ月、FACSの12.3ヵ月と比べ短い傾向が認められた。この原因として、全経過中7例(20%)が間質性肺炎の急性増悪で死亡していること、二次化学療法の実施率が低いことが考えられた。二次化学療法のレジメンとしては、ドセタキセル単剤療法が最も使用されていたが、二次化学療法が実施された患者全体では38%と高率に急性増悪が発症していた。二次化学療法そのものや薬剤が危険因子であるのか、単に観察期間の延長により急性増悪の機会が増しただけなのか、今後の検討課題の一つである。

今後、本研究班においては、急性増悪の危険因子(予測因子)の同定を目的とした詳細な調査(第2回全国実態調査)の実施を予定している。間質性肺炎合併肺癌の予後改善には安全性の高い治療法の確立と二次化学療法を含めた新たな候補レジメンの選定が不可欠と考えられる。

Ⅳ. 結 語

特発性間質性肺炎合併進行小細胞/非小細胞肺癌患者に対して、CBDCA+ETP療法/CBDCA+PTX療法の認容性を確認する前向きパイロット研究を実施した。治療関連の急性増悪は、2例(5.7%)と過去の報告と比較して高い安全性が確認され、抗腫瘍効果についても奏効率、無増悪生存期間は、間質性肺炎非合併症例を対象とした過去の臨床試験と同等の良好な成績であったが、全生存期間はやや劣る結果であった。

しかしながら、これまで同病態に対して化学療法の安全性を評価した報告は少なく、本病態に対する有効な治療法が乏しい現状を考慮すると本化学療法が特発性間質性肺炎合併進行肺癌の標準的治療法の候補になりえると考えられる。

本報告は、文献11、14および15から引用、一部改変されている。

Table 3. Initial chemotherapy-related acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias

Regimen	N	AE	%
CBDCA+PTX	140	12	8.6
CBDCA+ETP	82	3	3.7
CDDP+ETP	38	4	10.5
VNR alone	30	8	26.7
CDDP+UFT	17	5	29.4
CBDCA+VNR	10	0	0
CDDP+VNR	9	2	22.2
DOC alone	7	1	14.3
CBDCA+DOC	6	4	66.7
CDDP+DOC	6	1	1.7
Gefitinib	6	5	83.3
Others	45	7	15.6
Total	396	52	13.1

CBDCA, carboplatin; CDDP, cisplatin; PTX, paclitaxel
ETP, etoposide; VNR, vinorelbine; DOC, docetaxel;
AE, acute exacerbation

文 献

- 1) Turner-Warwick M, Lebowits M, Burrows B, Johnson A: Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 35 : 496-499, 1980
- 2) Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA King TE Jr: Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: caused and assessment. *Am J Med* 88 : 396-404, 1990
- 3) Hubbard R, Ven A, Lewis S, et al: Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. Population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 5-8, 2000
- 4) Park JS, Kim DS, Shim TS, et al: Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 17: 1216-1219, 2001
- 5) American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 646-664, 2000
- 6) Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, et al: Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg Oncol* 76 : 53-57, 2001
- 7) 竹中圭(坪井病院), 吉村明修, 岡野哲也, 他. 特発性間質性肺炎(IIP)合併肺癌における肺癌治療に伴うIIP急性増悪の検討: 肺癌, 39巻7号 Page955-962(1999)
- 8) 埴淵昌毅, 山口俊彦, 岡田達也, 他. 特発性間質性肺炎(IIP)合併肺癌に対する肺癌治療後IIP急性増悪症例の臨床的検討: 肺癌, 41巻4号 Page281-286(2001)
- 9) 磯部和順, 秦美暢, 杉野圭史, 佐野剛, 他. 間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討: 肺癌, 47巻7号 Page849-854 (2007)
- 10) 近藤康博, 西山理, 市川元司, 他. 間質性肺炎の急性増悪との関連から: 肺癌, 48巻6号 Page732-736 (2008)
- 11) 弦間昭彦, 峯岸裕司. 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: びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成22年度研究報告書, Page38-40(2010)
- 12) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al: Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 18: 317-23, 2007
- 13) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 85-91, 2002.
- 14) Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al: The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer* 71: 70-74, 2011
- 15) Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, et al. The feasibility study of carboplatin plus etoposide for advanced small-cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol* 2011, Dec [in print]

急性増悪部会報告(田口善夫)

研究要旨

特発性肺線維症(IPF)の急性増悪(AX)について、すでに提案されている定義の「試案」についての対応を明らかにするため、アンケート調査を行い、「試案」の削除での方向性を得た。またAXについての今後の検討項目として、WEB登録データベースを活用し、さらには臨床研究を行っていく予定である。

背景

急性増悪(AX)の定義についてはわが国では、1995年¹⁾に厚生省特定疾患調査研究班によってなされたが、間質性肺炎にたいする新たなマーカーや、HRCTの使用頻度を考慮し、新たな試案(表1)²⁾が提唱され、手引き³⁾にも引用されている。その後この試案についてのアンケート調査⁴⁾が行われ、その妥当性が検証された。一方、国際的には2007年にはCollardらにより我が国の研究者も参加した上でAXの国際的な定義が報告(表2)⁵⁾された。また直近ではSongら⁶⁾によりrapid deterioration⁷⁾とAXの比較の報告がなされた。

AXの定義についてはすでに手引きに記載されているが、いまだ試案の状態である。国際的な流れとしてAXの定義が様々な立場でなされていることを鑑みれば、我が国での定義をこのまま「試案」として記載しておくことが問題となってきた。

さらにはAXの疫学的な研究の必要性や、原因の問題、予防の可能性についての検討の必要性が指摘されている。またAXはIPFに特徴的な病態と考えられているが、NSIPをはじめとする種々の間質性肺炎においてもAXの病態を呈することが知られている。

これらAXの様々な臨床的問題を明らかにすることは臨床上急務であり、以下に部会としてこれまでの得られた情報と今後の検討項目について簡潔に述べる。

1. 急性増悪定義に関する問題

目的：AXの定義について、手引きに記載されたままである「試案」の文言の除去すべきかどうかを明

らかにする。

方法：下記のアンケートをE-mailにて班員に送付した。

設問1, 現行の急性増悪定義を容認し班の総意として定義としてよい。(総意が得られれば「試案」をはずす)

(はい いいえ)

「はい」の場合には設問2へ、「いいえ」の場合には設問3へ

設問2, 現行案を定義として採用した場合

今後急性増悪について班として見直しを考慮していくべきである。

(はい いいえ)

設問3, いいえと回答した場合には今後の定義についてどうすればよいかお答えください。

A, 現行案を基本(試案)のままとして、新たに検討を行うべきである。

B, その他

()

設問4(自由記載)

()

結果：13施設より回答が得られ、11施設からは「試案」を外すことに賛成であったが、いずれの施設からも見直しの必要性があるとの回答であった。また残りの2施設からは「試案」を外さずに、「試案」のままで、新たな検討を行うべきとの回答であった。見直しに対する提言として要約すれば下記のとおりであった。

- 感染症の除外の問題と原因としての問題点
- 1カ月の期間の妥当性
- 酸素化の問題：PaO₂の基準、SpO₂基準の盛り込み
- 初回急性増悪症例の診断基準
- 原因のあるAXについての記載をどうするか
- KL-6, SP-Dなどのマーカーの検証
- KL-6, SP-D, LDH, CRPなどの数値の変化を明記すべき
- 早期AXについての記載
- 外科的生検例の基準
- 欧米との整合性について

以上結果から、「試案」については外す方向を容

認し、今後提言の項目を中心に見直しをを検討していくべきと考えられた。

2. WEB登録の解析

貫和班から行っているIIPsのWEB登録症例についてのAX症例の検討を行う。現時点での登録は不十分であり、今後積極的に登録を行っていく必要がある。

3. 特発性間質性肺炎WEB登録患者におけるインフルエンザ感染および急性増悪時におけるアンケート調査(企画：公立陶生呼吸器・アレルギー内科 谷口博之 先生)

本臨床研究は昨年度の新規インフルエンザ発症に合わせての検討であり、いち早く倫理委員会の承認も得られたが、実地臨床では高齢者の新型インフルエンザ感染の頻度は予想以上に低く、十分な対象症例を得られず検討は困難と考えられる。

4. Multiplex PCR法を用いたIPF急性増悪におけるウイルス感染の関与の検索(企画 獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科 石井芳樹 先生)

目的： IPF急性増悪のトリガーとしてウイルスなどの気道感染が重要と考えられるが、病原体を同定することは困難な場合が多い。Multiplex PCR法は、細菌や非定型病原体のほか多種類のウイルスを同時に少量の検体から検索しうる方法であり、培養や抗体診断に比較して感度がよい。今回、IPF急性増悪におけるウイルスをはじめとする病原体の関与を知るため、急性増悪時に得られた検体を用いてMultiplex PCR法で行い病原体を検索する。

対象： IPFと診断され、急性増悪を来した症例。IPFおよびその急性増悪の診断は、研究班の診断基準に従う。

対照として、IPF安定期の症例についても測定を行う。

症例数は、各30例程度を目標とする。

検体収集： PCR用検体は、血液、喀痰、咽頭ぬぐい液、気道吸引液、気管支肺胞洗浄液などとし、得られた検体を凍結し、検査施設に送付する。

同一症例につき可能な限り複数の検体で陽性率を比較する。

診断時の血清やBALF検体についても可能な限り収集する。

方法： Multiplex PCR法

①Takara CycleavePCR®呼吸器系感染症起因病原体

検出キット

CY214(細菌), CY216(ウイルス)で検出可能な病原体

<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	<i>Human Respiratory Syncytial virus subtype A</i>
<i>Haemphilus Influenzae</i>	<i>Human Respiratory Syncytial virus subtype B</i>
<i>Mycoplasma Pneumoniae</i>	<i>Human Parainfluenza virus 1</i>
<i>Chlamydomphila Pneumoniae</i>	<i>Human Parainfluenza virus 2</i>
<i>Legionella Pneumophila</i>	<i>Human Metapneumovirus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Human Parainfluenza virus 3</i>
	<i>Influenza A virus</i>
	<i>Influenza B virus</i>
	<i>Human Adenovirus</i>
	<i>Human Bocavirus</i>
	<i>Human Rhinovirus</i>

②Seegene : Seeplex RV15 OneStep ACE detection kit

Seeplex PneumoBacter ACE detection kitで検出可能な病原体

<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	<i>Human Respiratory Syncytial virus subtype A</i>
<i>Haemphilus Influenzae</i>	<i>Human Respiratory Syncytial virus subtype B</i>
<i>Mycoplasma Pneumoniae</i>	<i>Human Parainfluenza virus 1</i>
<i>Chlamydomphila Pneumoniae</i>	<i>Human Parainfluenza virus 2</i>
<i>Legionella Pneumophila</i>	<i>Human Metapneumovirus</i>
<i>Bordetella Pertussis</i>	<i>Human Parainfluenza virus 3</i>
	<i>Influenza A virus</i>
	<i>Influenza B virus</i>
	<i>Human Adenovirus</i>
	<i>Human Bocavirus</i>
	<i>Human Rhinovirus</i>
	<i>Human Coronavirus 229E, NL63</i>
	<i>Human Coronavirus OC43</i>
	<i>Human Parainfluenza virus 4</i>
	<i>Human Enterovirus</i>

□内は新たに検索可能な病原体

現在、②のSeegeneで手続き進行中である。

5. IPF/UIP以外の間質性肺炎急性増悪症例の臨床像に関する検討(企画 虎ノ門病院 岸 一馬 先生)

目的 特発性肺線維症(IPF/UIP)以外の間質性肺炎急性増悪症例の臨床像，診断・治療の実態，治療反応性，予後を明らかにする。

背景

IPF/UIPの急性増悪という病態は本邦では広く認識され、1995年厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班からその診断基準¹⁾が示され、2004年「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」に掲載³⁾された。すなわちIPFの経過中に1ヶ月以内の経過で1)呼吸困難の増悪、2)HRCT所見で蜂巢肺+新たに生じたすりガラス陰影、浸潤影、3)動脈血酸素分圧の低下(同一条件下PaO₂ 10torr以上の低下)の全てを満たすときに「急性増悪」とし、明らかな感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓、心不全を除外すると定義された。ATSにおいても2007年に”acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis”(AJRCCM 2007; 176:636-643)として急性増悪という病態が認識され、世界的にコンセンサスが得られた。

一方で、膠原病関連間質性肺炎や慢性過敏性肺臓炎、アスベスト肺などにおいても、これら間質性肺疾患の経過中に急な病状の悪化をきたす、すなわち急性増悪に相当するような悪化をきたすことが知られている。しかし、その診断基準は明確なものが存在せず、多くの報告においてIPF/UIPの急性増悪診断基準に照らし合わせて暫定的に使用しているのが実状である。治療についてはIPF/UIPに準じてステロイドパルス療法が行われることが多いが、その有効性や予後に関する検討はほとんど行われていない。本研究では、IPF/UIP以外の間質性肺炎の急性増悪の臨床的特徴を、全国多施設の症例を集積することにより明らかにすることを目的とする。

デザインと対象

retrospective study

次に示す慢性経過の間質性肺炎を対象とする。

特発性間質性肺炎で、かつ外科的肺生検が実施されており組織診断がUIP以外のもの。

慢性経過の間質性肺炎で、臨床的に膠原病、慢性過敏性肺臓炎、アスベスト肺(じん肺)、サルコイドーシスなど原因が推定可能であるもの(外科的肺生検の有無は問わない)。

ただし、

1)間質性肺炎急性増悪の定義はIPF/UIPのそれに準じるが、上記診断基準2)HRCT所見については以下の通りとする。

「HRCT所見で蜂巢肺、牽引性気管支拡張、肺容積の減少など慢性経過の間質性肺炎を示唆する所見に、新たに非区域性すりガラス影、浸潤影が出現」

2)対象期間は2004.1から2009.12末までに急性増悪と診断された症例とし、間質性肺炎の診断時期は問わない。可能な限り各施設には期間中に該当する症例の全例登録をお願いしたい(選択バイアスを極力抑えるため)。

3)原因として薬剤が推定される急性肺障害、敗血症や外科手術後などを原因とする急性肺障害など、基礎疾患として慢性経過の間質性肺炎が存在しないものは除く。

調査項目(予定：ケースカード方式)

症例の一般事項(年齢、性別、喫煙歴、住居歴、職業歴、合併症(肺外・肺内))

慢性経過の間質性肺炎の基礎疾患・診断年月日

組織診断例ではその病理組織パターン・手術の施行

年月日

急性増悪前の間質性肺炎重症度・肺機能

KL6,SPD,SPAなどマーカーの経時的推移

間質性肺炎に対する前治療の内容

過去に急性増悪の既往の有無・急性増悪のtrigger要因

急性増悪に対する治療内容・人工呼吸器使用の有無
治療効果判定(#)

転帰・予後・再増悪の有無・直接死因

(#) 効果判定

急性増悪に対する治療前後で

呼吸困難などの自覚症状

HRCTまたは胸部単純X線上明らかな画像所見

同一条件下PaO₂の変化10torr以上

のうち、

2項目以上改善：有効

2項目以上悪化あるいは死亡：無効

いずれも満たさない場合：不変

現在倫理委員会提出中であり、総会時点で参加施設は12施設となっている。

6、特発性肺線維症におけるクラリスロマイシン投与による急性増悪発症予防効果に関する前向き多施設共同治療研究(企画 東邦大学大森病院 本間栄先生)

目的：特発性肺線維症を対象とし、クラリスロマイシン投与による急性増悪予防効果に関する有効性及び安全性を、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。

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

対象：選択基準を満たし、除外基準に抵触しない特発性肺線維症(IPF)患者を対象とする。

予定症例数：

クラリスロマイシン投与群(C群)：100例

クラリスロマイシン非投与群(N群)：100例

選択基準：

(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，特発性肺線維症(IPF)である患者
(6)重症度分類判定表に基づき，重症度がⅢ度もしくはⅣ度

(7)マクロライド系抗生物質の少量長期投与歴のない患者

試験薬剤，用法用量，投与期間

クラリスロマイシン投与群(C群)：

通常のIPFの治療に加えてクラリスロマイシン200mg/dayを内服する．48週間内服する．

クラリスロマイシン非投与群(N群)：

通常のIPFの治療を継続する．

評価項目

【主要評価項目】

急性増悪の発現率，初回急性増悪までの期間

【副次評価項目】

- (1)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
 - (2)肺活量(VC)，%VC，TLC，%TLC，DLco，%DLCOの変化量，変化率及び安定率
 - (3)血清マーカー(KL-6，SP-D，SP-A)の変化量，変化率及び安定率
 - (4)胸部画像所見上，肺野のスリガラス状陰影・蜂巣肺の変化
 - (5)自覚症状(呼吸困難)の変化
 - (6)安全性プロファイル
 - (7)無増悪期間の分布
 - (8)生存期間
- プロトコール確定中である．

以上の内容についてAX部会として引き続き検討を行っていく予定である．

参考文献

- 1) 佐藤篤彦：特発性間質性肺炎と関連疾患分科会総括報告．厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成6年度報告書．1995 p9-11
- 2) 谷口博之，近藤康博：特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について．平成15年度厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班2004，p114-119
- 3) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き．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 南江堂 東京 2004,p39
- 4) 谷口博之 他：特発性肺線維症の急性増悪に関する2次アンケート調査の解析結果報告 平成19年度厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班 2008，p67-71
- 5) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き．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 南江堂 東京 2004 p39
- 6) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al: Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 636 – 643
- 7) Song JW, Hong SB, Lim CM, et al: Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Incidence, Risk Factors, and Outcome. ERJ Express
- 8) Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Causes and assessment. The American Journal of Medicine 1990; 88: 396-404.

慢性過敏性肺炎部会 (稲瀬直彦)

慢性過敏性肺炎の全国調査

稲瀬 直彦 岡本 師 宮崎 泰成

本邦では慢性過敏性肺炎の全国疫学調査が1999年に報告されたが、その後10年間に報告例が増加し、実態が変化していることが予想される。慢性過敏性肺炎の実態を調査するために全国調査を計画した。対象は2000年から2009年の10年間に診断された慢性過敏性肺炎症例で、原因抗原、症状、身体所見、検査所見(KL-6, SP-Dなど)、肺機能検査、動脈血液ガス、6分間歩行、気管支肺胞洗浄(BAL)、画像所見、病理所見、免疫学的検査、治療、予後についてアンケートによりretrospectiveに調査した。21施設から213症例が集積され、内訳は鳥関連130例、夏型33例、住居関連21例、塗装工肺3例、農夫肺1例、その他25例であった。原因別診断の内訳は1999年の報告と比較し、鳥関連の割合が増え塗装工肺や農夫肺は減少した。

Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan

Naohiko Inase, Tsukasa Okamoto, Yasunari Miyazaki

Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

A nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis (HP) in Japan was reported in 1999. In the next decade, reported cases have been increasing and clinical characteristics of this disease seem to be changed. We conducted another nationwide epidemiologic survey of chronic HP in Japan. As for chronic HP diagnosed in the last ten years, a questionnaire regarding causative antigen, symptoms, physical findings, laboratory findings including KL-6 and SP-D, pulmonary function test, arterial blood gas analysis, 6-minute walk test, bronchoalveolar lavage, imaging, pathological findings, immunologic findings, treatment, and prognosis was prepared. Data of 213 cases including 130 bird-related HP, 33 summer-type HP, 21 home-related HP, 3 isocyanates-induced HP, 1 farmer's lung, and 25 others were collected from 21 hospitals. Compared with the characteristics reported in 1999, the proportion of bird-related HP was increased and that of isocyanates-induced HP and farmer's lung was decreased.

表1 調査票

慢性過敏性肺炎調査票

施設名 _____ 記入者名 _____
 患者番号(施設設の通し番号) _____ 診断時年齢 _____ 性別 男・女
 診断名: 夏型・自家免疫(夏型以外)・鳥関連・農夫肺・塗装工肺(インシアネート)・その他()
 発症時期: _____ 年 _____ 月 _____ 日 診断時期: _____ 年 _____ 月 _____ 日

1. 症状(診断時)
 発熱(熱型): 有・無 (_____ か月前から)
 咳: 有・無 (_____ か月前から)
 痰: 有・無 (_____ か月前から)
 労作時呼吸困難: 有・無 (_____ か月前から)
 その他:() (_____ か月前から)

2. 身体所見
 雑音: 有・無
 ばち指: 有・無
 3. 喫煙歴
 喫煙歴: 既喫煙者・喫煙中、(_____ 歳から _____ 歳まで、 _____ 本/日)

4. 職業歴
 (具体的に、 _____)
 (インシアネート・アスベスト・シリカ)の使用、 _____ 年 ~ _____ 年まで

4. 検査成績
 WBC _____ /ul, CRP _____ mg/dl, ESR _____ mm/h, LDH _____ IU/l
 KL-6 _____ U/ml, SP-D _____ ng/ml, SP-A _____ ng/ml, ACE _____ U/l
 RF _____ U/ml, ANA _____ 倍, MPO-ANCA _____ EU, PR3-ANCA _____ EU

5. 肺機能検査
 VC _____ L, %VC _____ %, FVC _____ L, %FVC _____ %, FEV1.0 _____ L, FEV1.0% _____ %
 DLco _____ ml/min/mmHg, %DLco _____ %, DLco/va _____ ml/min/mmHg/L, %DLco/va _____ %

6. 動脈血液ガス
 条件 (room air・O₂ _____ L/分), pH _____, PaO₂ _____ Torr, PaCO₂ _____ Torr

7. 6分間歩行
 条件 (room air・O₂ _____ L/分), 歩行距離 _____ m, 最低 SpO₂ _____ %

8. 気管支肺胞洗浄(BAL)
 注入力 _____ ml, 回収量(%) _____ ml (_____ %), 総細胞数 _____ × 10⁶/ml
 AM _____ %, Lym _____ %, Neu _____ %, Eco _____ %, Bas _____ %, CD4/CD8 _____

9. 画像所見
 1) 胸部X線
 所見(√を): □胸腔影、□すりガラス影、□浸潤影、□結節影、□線状影、□輪状影、□輪状影
 その他()
 肺野縮小: 有・無、陰影の分布: 上肺野優位・下肺野優位・全肺野、左右差: 有・無
 2) 胸部CT
 所見(√を): □胸腔影、□すりガラス影、□consolidation、□蜂巣影、□小葉間隔壁肥厚、□小葉内網状影、
 その他()
 陰影の分布: 上肺野優位・下肺野優位・全肺野、肺外層優位の分布: 有・無、左右差: 有・無

10. 病理所見
 肺生検(実施・未実施) 方法: [TBLB・胸腔鏡下生検・開胸生検] 病理診断: _____
 所見(√を): □肉芽腫(細気管支中心性)、□小葉中心性線維化、□小葉辺縁性線維化、□線維芽細胞腫、□肺動脈炎、□肺動脈硬化、□リンパ濾胞、□細気管支炎、□巨細胞(コレステロール結晶 +/-)
 □類上皮細胞肉芽腫、□肺質化肺炎(マッソン体)、その他(_____)

11. 免疫学的検査
 1) 特異抗体(陽性・陰性・未実施)
 抗体(_____), 抗体: BALF・血清
 抗体(_____), 抗体: BALF・血清
 2) 抗原添加リンパ球増殖試験(陽性・陰性・未実施)
 抗原(_____), 抗体: BALF・末梢血, SI: _____ 倍
 抗原(_____), 抗体: BALF・末梢血, SI: _____ 倍
 3) 環境抗原抗体(陽性・陰性・未実施) 場所(_____)
 4) 抗原吸入誘発試験(陽性・陰性・未実施) 抗原(_____)
 5) 抗原回避による改善(有・無・未実施) 抗原回避の期間(_____ 週間)

12. 薬物治療
 1) ステロイド薬: 有・無
 効果: 有効・無効・その他()
 2) 免疫抑制薬: 有・無 (薬剤名 _____)
 効果: 有効・無効・その他()
 3) その他の治療薬: 有・無 (薬剤名 _____)
 効果: 有効・無効・その他()

13. 在宅酸素療法 有・無

14. 予後 (診断後 _____ 年 _____ か月) 生存中・死亡

はじめに

慢性過敏性肺炎は、急性過敏性肺炎と比較して発熱を伴わずに潜在性に発症することがあり診断は時に困難である。画像および病理所見としてNSIPあるいはIPF/UIPに類似することが多く、十分な鑑別が行われないまま特発性間質性肺炎と診断されることが多い。

本邦では以前に慢性過敏性肺炎の全国疫学調査が行われ1999年に結果が報告された¹⁾。この報告では36例(夏型10例、住居関連5例、塗装工肺5例、鳥飼病7例、農夫肺4例、その他5例)が集積されたが、その後の10年間に報告例も増加し原因別疾患分布も変化していることが予想される。今回、慢性過敏性肺炎部会の研究として慢性過敏性肺炎の全国調査を実施した。

対象と方法

対象はびまん性肺疾患に関する調査研究班員が所属する施設および全国主要施設において、2000年

から2009年の10年間に診断された慢性過敏性肺炎である。方法は調査票(表1)を用いたアンケート方式であり、調査項目は、原因抗原、症状、身体所見、検査成績(KL-6、SP-Dなど)、肺機能検査、動脈血液ガス、6分間歩行、気管支肺胞洗浄(BAL)、画像所見、病理所見、免疫学的検査、治療、予後である。

結 果

21施設から計255例が集積され(表2)、診断時期が2000年から2009年で、疑い例を除く213例を解析対象とした。原因抗原別診断名は、鳥関連130例(61%)、夏型33例(15%)、住居関連21例(10%)、塗装工肺3例、農夫肺1例、その他25例(加湿器肺2例を含む)であった(図1)。患者背景(表3)については、男女比はほぼ同等であったが、鳥関連については女性のほうがやや多かった。喫煙率は約50%であり、平均の診断時年齢は63歳であった。診断時症状(図2)は、咳・呼吸困難を約7割に認め、fine cracklesを93%に認めた。血液検査所見(表4)では、白血球数やCRPなどの炎症反応は乏しく、一方KL-6やSP-D