

【平成20年度】

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の検討

吉村 邦彦* 宮本 篤 宇留賀公紀
諸川 納早 米花 有香 岸 一馬

特発性間質性肺炎患者(IIPs)では診断目的の胸腔鏡下肺生検や、高率に合併する肺癌の外科治療など、手術適応となる患者が少なくない。IIPsのなかで、とくに主要な病態である特発性肺線維症(IPF/UIP)では、術後に間質性肺炎の急性増悪をきたす危険性があり、急性増悪が起こった場合の死亡率が極めて高いことが問題である。しかしながら、その予防対策の実態や治療の有効性・妥当性はこれまでのところ詳しく検証されていなかった。

2007年度にはこれらの問題点の全国的な実態アンケート調査を日本呼吸器外科学会、日本呼吸器学会登録施設に対して実施した。この調査を踏まえて、2008年度は術後急性増悪のリスクファクターの抽出や、実施された治療の有効性を詳細に検討するため、前年度回答のあった施設の中から経験症例数の多い360施設を選定し、予防的治療実施の有無などを含めて、増悪例、非増悪例の症例毎に、詳細な比較検討のレトロスペクティブな二次アンケート調査を実施した。

その結果、外科的手術を施行された間質性肺炎症例に関して、40施設から合計205症例の回答が得られた。このなかで41症例で術後の急性増悪が記載されており、そのうち31例が死亡していた。各々の症例の背景の詳細、合併肺癌の有無と組織型、病期、局在、術式、麻酔様式、急性増悪を回避するため取られた措置、投薬内容、急性増悪時の病状、などについて解析した。

このように、肺癌を合併したIPF/UIP症例における肺手術時の急性増悪の危険度は高く、その致死率もきわめて高いことが改めて確認された。IPF/UIP患者に手術を施す際に術後急性増悪を如何に予測し、どのように予防するかガイドラインの整備が急務である。

A nation-wide survey on prophylaxis for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis following lung surgery for associated lung cancer

Kunihiko Yoshimura, Atsushi Miyamoto, Hironori Uruga,
Nasa Morokawa, Yuka Beika, and Kazuma Kishi

Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.

Acute exacerbation (AE) of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a nearly fatal condition which manifests progressive dyspnea and causes deteriorated lung function within a few weeks. The risk of AE is especially high following lung surgery. We investigated the prevalence of AE of IPF following lung surgery against complicated lung cancer and prophylactic therapy to prevent AE by sending a questionnaire to 360 institutions. A total of 205 cases of IPF from 40 institutions was collected for the study. Among them, 41 patients (20%) developed AE of IPF within 23.4 days in average after the surgery, and 29 patients (71%) died of respiratory failure directly due to AE. Although prophylactic medication was applied in approximately 45% of the patients, there was no significant effect in prophylaxis of AE. Thus, it is still necessary to discuss about the feasibility of such prophylactic therapy, and if any, about the best possible clinical regimen. In addition, a standard guideline should be established for lung surgery targeted for lung cancer associated with IPF.

はじめに

特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias, IIPs)では診断目的の胸腔鏡下肺生検や、高率に合併する肺癌の外科治療など、手術適応となる患者が少なくない(1,2)。このなかで、主要病態でIIPsの60%以上を占める特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis/ usual interstitial pneumonia, IPF/UIP)では、術後に急性増悪(acute exacerbation)をきたす危険性が15~29%と高率である(1,2)。急性増悪は一旦発症すると、致死率90%以上であり、極めて予後不良な病態である。

術後急性増悪の発症には、手術時間、片肺換気での肺伸展ストレス、術中の高濃度酸素暴露などが危険因子となりうる(1,2)。術後の急性増悪発症を予防する目的で、ステロイド、マクロライド、NAC、シベレスタットNaなどの薬物療法が施設毎に試みられている(3,4)。また、術中全身麻酔下の呼吸管理なども各施設間でかなりの相違がみられるのが実情である。

予防投薬の実態や、術中全身麻酔下の呼吸管理治療の有効性・妥当性はこれまで詳しく検証されていなかったため、「びまん性肺疾患に関する調査研究班」の2007年度研究として、これらの問題点の全国的な一次実態アンケート調査を日本呼吸器外科学会、日本呼吸器学会登録施設に対して実施し、術後の急性増悪発症状況、急性増悪例の詳細、急性増悪発症と非発症例の間の相違、などにつき検討を加えた(5)。2008年度はさらに、肺癌を合併したIPF/UIP症例における実際の手術時の急性増悪の発症状況につき、第二次アンケート調査を行った。

対象と方法

前年2007年度回答のあった日本呼吸器外科学会および日本呼吸器学会認定施設の中から、経験症例数の多い360施設を選定し、予防的治療実施の有無などを含めて、増悪例、非増悪例の症例ごとに、詳細な比較検討のレトロスペクティブな二次アンケート調査を実施した。そのアンケート調査の詳細は、

虎の門病院呼吸器センター内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

IIP(可及的にIPF/UIPに限定)に合併した原発性肺癌の手術症例ごとに、以下の1)~6)項目を詳細に記入するよう依頼した。

- 1) 症例の一般情報
- 2) 原発性肺癌情報
- 3) IIPの診断と治療に関する情報
- 4) 周手術期における情報
- 5) 術後急性増悪の有無・治療内容
- 6) 各種検査データ

結 果

アンケートを送付した360施設のうち40施設より回答を得た(回答率11.1%)。これらの施設で肺癌を合併したIIPs(主にIPF/UIP)症例205例に肺癌に対する手術が行われ、うち41例に急性増悪が発症し(術後急性増悪発症率20%)、そのうち29例が死亡した(術後急性増悪による死亡率70.7%)。

まず205症例のプロファイルを表1に示す。性別では男性188例、女性17例で、男性が約92%を占めた。年齢は52~86歳(平均69.6歳)にわたり、喫煙指数の平均は1,170と高値で、重喫煙の関与が推定された。原疾患のIIPsのうち、HRCT画像から、両側肺底部胸膜直下優位に蜂巣肺が認められる、あるいは蜂巣肺が正常肺と隣接している、いずれかの所見を有し、臨床的にIPFと診断される症例が169例(82.4%)を占めた。術後の既存肺病変の病理組織診断に関して記載のあるものの内訳は、UIPが29例、線維化性非特異的間質性肺炎(fibrotic nonspecific interstitial

表1 解析205症例のプロファイル

性別		
男性	188	91.7%
女性	17	8.3%
年齢(歳)	52~86	69.6±6.9
喫煙歴(BI)	0~4,160	1,170±710
IIPの診断(例数)		
HRCT所見		
1) 両側肺底部胸膜直下優位に蜂巣肺		66
2) 蜂巣肺が正常肺と隣接		7
1)+2)		96
HRCT上IPFと診断されるもの		169
病理組織		
1) UIP	29	
2) fNSIP	4	
3) fNSIP+COP	1	
4) DIP	2	
5) Others	2	

fNSIP; fibrotic NSIP, COP; cryptogenic organizing pneumonia, DIP; desquamative interstitial pneumonia

表2 合併肺癌の詳細

組織型	数	部位	数		
squamous ca	100	肺野型	179		
adenocarcinoma	59	肺門型	15		
small cell ca	11	全体	194		
large cell ca	6	蜂窩肺との位置関係	146		
adenosquamous ca	3			近接	43
LCNEC	2			遠位	189
double squamous	1	臨床病期	I		
adeno+SCC	1			1A	68
adeno+SCC+SCLC	1			IB	34
+LCNEC	1			IIA	11
large+LCNEC	1			IIIB	24
全体	187	III	1		
左右別		IIIA	30		
右肺	103	IIIB	15		
左肺	78	IV	1		
右肺+左肺	1	全体	186		
全体	182				

表3 手術術式

術式	数
VATS	98
開胸	82
開胸+VATS	6
総計	186
切除範囲	数
葉切除	148
区域切除	21
部分切除	19
試験開胸	3
総計	191

pneumonia, fNSIP)が4例、fNSIP+特発性器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia, COP)が1例、剥脱性間質性肺炎(desquamative interstitial pneumonia, DIP)が1例、その他2例であった。

合併した肺癌に関しては、組織型では扁平上皮癌が100例(53.5%)が最も多く、次いで腺癌59例(31.6%)、小細胞癌11例(5.9%)の順であった(表2)。左右肺別では右肺が103例と左肺78例よりやや多い結果であった。部位別には末梢に位置する肺野型が179例(92.3%)と大半を占めた。肺癌と蜂窩肺との位置関係では、近接して発症した症例が146例(77.2%)、蜂窩肺とは離れて発症した症例も43例(22.8%)認められた。合併肺癌の臨床病期に関しては、記載のあるもののうちでI期が最も多く102例(54.8%)で、II期が35例(18.8%)、III期が46例(24.7%)であった。とくに、III期症例の比率が高い結果であった。

手術術式は胸腔鏡(VATS)下手術がやや多いが、VATSと開胸がほぼ半数ずつを占めた(表3)。切除範囲では葉切除が148例(77.5%)で最も多く、次いで区域切除、部分切除の順であった。

表4 急性増悪41症例の解析

性別	男性	39例
	女性	2例
年齢(歳)	52~82	平均 70
喫煙歴(BI)	0~4,160	平均 1,300
手術から増悪までの期間(日)	1~205	平均 23.4

表5 予防投薬の有無による急性増悪の発症頻度

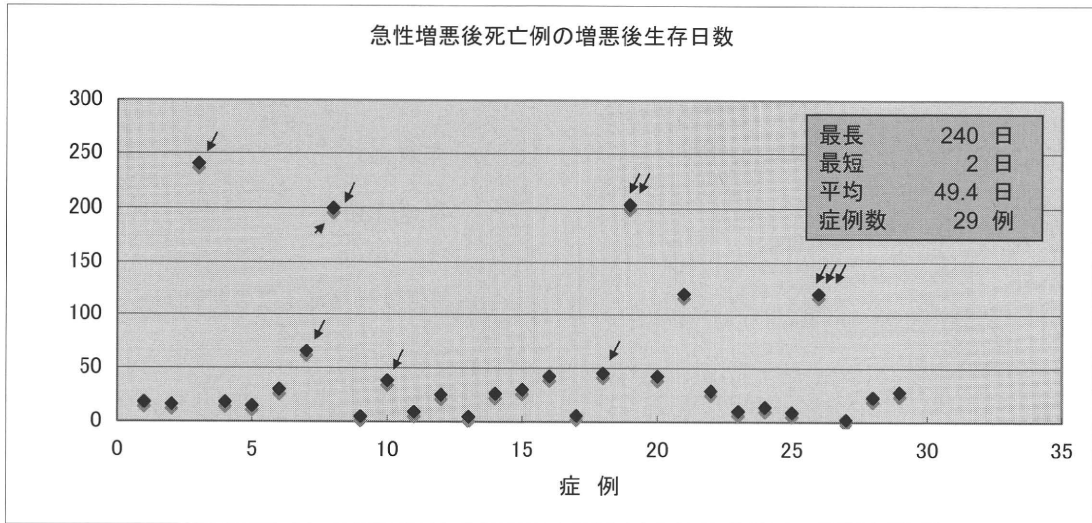
予防投薬	急性増悪		小計
	なし	あり	
なし	91 (45.5%)	20 (10.0%)	111 (55.5%)
あり	69 (34.5%)	20 (10.0%)	89 (44.5%)
小計	160 (80.0%)	40 (20.0%)	200 (100.0%)

(解析症例 200例 $\chi^2 0.610, p=0.4349$)

一方、術後に急性増悪をきたした41症例の内訳は男性39例、女性2例で、男性が圧倒的に多く、年齢は52~82歳(平均70歳)であった(表4)。喫煙歴では喫煙指数が平均1,300と解析対象全例よりも高く、また手術から急性増悪発症までの期間は1~205日(平均23.4日)であった。

予防投薬に関しては、解析可能な200症例中、投与なしが全体の55.5%、投薬ありが44.5%を占め、その内容は、第一次調査とはほぼ同様で、ステロイド、マクロライド、シベレスタットナトリウムなどが、主な投薬薬剤であった。予防投薬の有無による急性増悪の発症頻度を解析すると(表5)、予防投薬なく急性増悪もきたさなかった91例(45.5%)に対し、予防投薬なく急性増悪をきたした症例が20例(10.0%)、また予防投薬がなされて急性増悪をきたさなかった症例が69例(34.5%)、予防投薬を行ったにも拘わらず急性増悪を発症した症例が20例(10.0%)であった。したがって、予防投薬全体で評価すると χ^2 値0.610、 $p=0.0349$ で有意な急性増悪予防効果は認められなかった。

また、急性増悪をきたした41症例のうち、29例が急性増悪後に死亡しており、急性増悪後の死亡率は前述の如く70.7%に達したが、24例が急性増悪後



24例は術後の急性増悪が原因で100日以内に死亡
 22例は初回の増悪で死亡, 7例は初回増悪は乗り切り改善(✓)
 (1例は2回目、もう1例は3回目の増悪で死亡), 1例は初回増悪回復
 後肺癌再発で死亡(✗)

図1 急性増悪後死亡例の生存日数

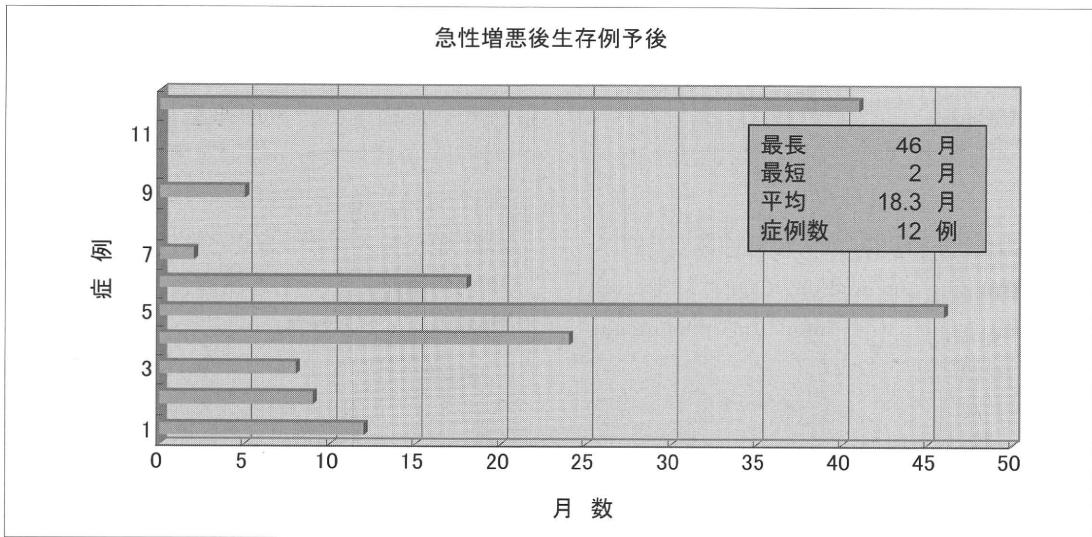


図2 急性増悪後生存した12例の予後
 (症例8, 12に関しては具体的記載なし)

100日以内に死亡し、うち22例は初回の急性増悪が直接死因となった(図1)。死亡例の急性増悪から死亡に至る日数は2~240日、平均49.4日であった。初回の急性増悪を乗り切った7例のうち、それぞれ1例が2回目、3回目の急性増悪をきたし死亡しており、残り4例は急性増悪改善後の慢性増悪、1例は肺癌再発により死亡した。他方、急性増悪を乗り切って生存し得た12症例のその後の予後に関しては、増悪後2~46ヶ月の観察期間(平均18.3ヶ月)生存して

いる(図2)。

考 察

今回実施した第二次アンケート調査に関して、まず回答率の低さ(11.1%)が問題である。前回の一次調査を踏まえて、症例数の多い施設を選別しての調査票発送であったにも拘わらず、全国の主な施設からの返送が十分に得られなかった。これは、調査票

の内容が詳細かつ多岐におよび、記載自体が労力を要する作業として捉えられたことが可能性としてあげられる。したがって、得られた回答を解析する際に、一次調査と調査対象に多少の相違があることを念頭におく必要がある。

今回調査の対象は、ほとんどがIPF/UIPを基礎に有する肺癌の手術症例であり、その症例ごとの実態がかなり浮き彫りにされた。すなわち、対象が重喫煙歴を有する70歳前後の男性で、臨床的にIPF/UIPをベースにした肺の非小細胞癌(扁平上皮癌、腺癌)であり、70%以上がI, II期にとどまる比較的早期の肺癌であった。

各々の施設のうち、第一次調査とほぼ同様に約45%の施設で急性増悪を回避するために何らかの予防投薬を施行していたが(5)、それにも拘わらず、結果として手術例の20%に急性増悪を発症している。急性増悪の発症頻度は、かなり高いと言わざるを得ない。投薬による急性増悪回避の意義に関しては、全体では明らかな予防効果は確認できなかった。また、急性増悪後の死亡例は71%と高く、増悪後にさまざまな内科的インターベンションを施しているにも拘わらず、ほぼ50日以内に死亡するという、きわめて悲惨な結果であった。しかしながら一方では、増悪を術後経験した症例の約30%は回復し、増悪後4年近く生存する症例もみられている。

回収したデータが膨大なため、さらなるサブ解析には十分な時間が必要であるが、1) 投薬内容による増悪予防効果の有無、2) 急性増悪例と非増悪例の間の患者の基本病態(demographic data)の差異、3) 急性増悪例と非増悪例の術中管理におけるパラメーターの差異(手術時間、換気時間、FiO₂, tidal volume, 麻酔薬、PaO₂など)、4) 手術術式、侵襲度、などがさらに詳細に検討されるべき項目である。

まとめ

術後急性増悪はIIPs(とくにIPF/UIP)を基礎疾患に持つ肺癌症例の外科手術において、きわめて重要な問題である。今年度に二次調査アンケートを配送

した360施設中40施設(11.1%)から回答が得られた。205例の肺癌手術症例中、術後に41例(20.0%)で間質性肺炎の急性増悪が発症した。急性増悪は術後平均23.4日で発症し、そのうち29例(70.7%)が急性増悪により死亡した。

ステロイドをはじめとする薬剤が急性増悪を予防しうるか否かに関して、今回の調査では少なくともこれらの投薬による急性増悪予防効果は確認できなかった。増悪例と非増悪例の臨床的プロフィール、予防投薬の詳細、術中管理などに関して、現在さらなるサブ解析が必要である。

IPF/UIP患者の術後急性増悪に対する周手術期の予防投薬、術中管理に関するガイドラインの整備が急がれるとともに、エビデンスの確立に向けて、全国レベルのプロスペクティブな無作為試験も検討すべきと考えられる。

参考文献

- 1) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆ら: 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討および考察. 日胸疾会誌 1984; 22: 1012-1020
- 2) 埴淵昌毅, 山口俊彦, 岡田達也ら: 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 2001; 41: 281-286
- 3) 妹川四朗, 佐野武尚, 戸舘亮人ら: シベレスタット及びステロイド剤の併用で改善した間質性肺炎による急性呼吸不全の2例. 日呼吸会誌 2006; 44: 27-33
- 4) 矢野篤次郎, 古賀聡, 二宮繁生ら: 間質性肺炎を合併した肺癌手術療法に関する自験例を含めた文献的検討. 胸部外科 2002; 55: 131-133
- 5) 宮本 篤, 宇留賀公紀, 高谷久史ら: 特発性間質性肺炎合併肺癌患者の外科手術に関する実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 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 2008; p62-66

【平成21年度】

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のどの程度なのか、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.

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特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する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報告である。実際の治療関連急性増悪の発症率、適切な治療適応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。

対象と方法

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実態調査を行った。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を調査対象とした。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。「特発性」の定義は、「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」(2004年)に準じた。また、「化学療法関連」の定義は、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。

日本医科大学 内科学講座 呼吸器感染腫瘍部門
* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

図1. 初回化学療法レジメン別の実施状況と化学療法関連急性増悪の発症率

Regimen	N	AE (N)	%
CBDC+PTX	140	12	8.6
CBDC+ETP	82	3	3.7
CDDP+ETP	38	4	10.5
VNR alone	30	8	26.7
CDDP+UFT	17	5	29.4
CBDC+VNR	10	0	0
CDDP+VNR	9	2	22.2
DOC alone	7	1	14.3
CBDC+DOC	6	4	66.7
CDDP+DOC	6	1	16.7
Gefitinib	6	1	16.7
Others	51	10	19.6
Total	396	52	13.1

AE: acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias
CBDC: carboplatin, CDDP: cisplatin, PTX: paclitaxel,
ETP: etoposide, VNR: vinorelbine, DOC: docetaxel

結 果

19施設から、計396症例について回答が得られた。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。図1に化学療法レジメン別症例数と急性増悪数を示す。カルボプラチン+パクリタキセル療法が最も使用頻度が高く、140症例で行われていた。次いで、プラチナ製剤+エトポシド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、カルボプラチン+パクリタキセル療法で8.6%、プラチナ製剤+エトポシド療法で5.8%であり、比較的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、それぞれ19.6%、31.6%であった(図2)。薬剤性肺障害で問題となったゲフィチニブは、少数例であるが使用されており、6例中5例とやはり高率に急性増悪が認められていた。

考 察

今回、初めて全国規模で特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する化学療法の実態調査を行うことができた。化学療法に関係すると思われる急性増悪の発症率は、13%とこれまでの単一施設からの報告のほ

図2. 初回化学療法の抗悪性腫瘍薬別の実施状況と化学療法関連急性増悪の発症率

Drugs *	N	AE (N)	%
PTX contain	146	18	12.3
ETP contain	124	7	5.6
VNR contain	51	10	19.6
DOC contain	19	6	31.6
GEM contain	6	1	16.7
CPT11 contain	2	1	50
VDS contain	17	1	5.9
Gefitinib	6	5	83.3

*; プラチナ製剤を含む2剤/3剤併用療法と単剤療法の合計

AE: acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias

PTX: paclitaxel, ETP: etoposide, VNR: vinorelbine,

DOC: docetaxel, GEM: gemcitabine, CPT11: irinotecan

VDS: vindesine

ば中間値であり、実地臨床での印象に近いものであったと思われる。頻用されていたレジメンは、非小細胞肺癌の標準治療であるCBDCA+PTX、小細胞肺癌の標準治療であるプラチナ製剤+ETOPであり、これらは、急性増悪の発症率からみても他のレジメンに比較して安全性が高いように思われた。以上より、使用経験の豊富さと安全性、期待できる治療効果から、上記2レジメンが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有力な候補レジメンになると考えられる。しかしながら、小細胞肺癌においては、無治療での予後、治療への反応性から急性増悪のリスクがあっても化学療法による恩恵を受けられる可能性が非常に高いと言えるが、進行非小細胞肺癌においては、治療効果は限定的であり、リスクを担保できるだけの恩恵が得られるかは、意見の分かれるところである。急性増悪の危険因子の探索や適切な治療適応/患者選択の条件については、今後、検証が必要な課題である。最終的には、認容性を確認する前向き臨床試験が必要であると考えられるが、その前段階として、検討対象を候補2レジメンに限定して、臨床背景因子、間質性肺炎の病型/重症度、臨床検査値や予後といった詳細な追加調査を予定している。

参考文献

- 1) Turner-Warwick M, Lebowitz 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)

【平成22年度】

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 (経過報告)

佐藤 寿彦¹ 阪井 宏明¹ 手良向 聡² 岸 一馬^{3*} 海老名雅仁^{4**}
近藤 晴彦⁵ 藤井 義敬⁵ 近藤 丘⁵ 伊達 洋至^{1**}

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学術委員会および日本呼吸器外科学会理事会の主導の下、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、リスク因子の解析を行うことを計画している。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、2011年1月段階で32施設より1034症例(うちAE 111症例)の集積が得られている。これまでに無い規模のcohortとなっており、術後AEの病態解明へ大きな期待が寄せられている。

Multi-centric Retrospective Cohort Study of the Postoperative Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia in Lung Cancer Patient. (Progress report)

Toshihiko Sato¹, Hiroaki Sakai¹, Satoshi Teramukai², Ebina Masahito³, Kazuma Kishi⁴,
Haruhiko Kondo⁵, Yoshitaka Fujii⁵, Takashi Kondo⁵, Hiroshi Date^{1,5}

¹Department of Thoracic Surgery, Kyoto University

²Translational Research Center, Kyoto University

³Department of Respiriology, Tohoku University

⁴Respiratory Center, Toranomon Hospital

⁵Japanese Association for Chest Surgery

Postoperative acute exacerbation of interstitial pneumonia (AE) has been a major concern among thoracic surgeon. AE was identified as the top cause of peri-operative mortality in the annual report of the Japanese Association for Chest Surgery 2008. High level of serum LDH, KL-6 and low %VC, DLCO in lung function test has been reported as a risk factor for AE. However, these reports based on the small cohort less than 100 patients, the results are still disputable.

In order to cumulate cases for identifying the risk factors, multi-centric retrospective cohort study is planned under the initiative of the Japanese Association for Chest Surgery. The 33 institutes are participating to this study and 1041 cases of IP with lung cancer and 112 cases of AE were cumulated in January 2011. The largest cohort in this particular field shall be realized when the data recruitment is closed at the end of February 2011.

背景と根拠

肺癌は年々増加傾向にあり、我が国の癌死の第一位であり、年間約5万人が肺癌で死亡している。社会の高齢化、肺癌の増加に伴い手術対象も高齢化し、COPDや間質性肺炎などの呼吸器疾患を基礎疾患に持つ症例、心臓疾患合併、腎不全症例など他疾患合併症例などの肺癌手術数は増加傾向を示している。間質性肺炎の中には診断確定後の平均生存期間は2.5～5年[1, 2]と報告される予後不良の疾患が多く、特に特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は慢性かつ進行性の経過をたどり、肺癌を合併する頻度が高いことも報告されている[3]。間質性肺炎を合併した肺癌の手術療法については合併症の頻度が高いことが知られており[4]、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は術後死亡の主因であることが明らかにされている[5]。しかしながら間質性肺炎合併肺癌患者に対する手術療法について、現状では国内のみならず、世界的に治療指針はない状態であり、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解析を行うことは緊急の課題と考える。

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[6-9]。また間質性肺炎の術後急性増悪の予防目的として投与される薬剤についても効果につき十分に検討されていないのが現状である。これらの検討ではいずれも間質性肺炎合併肺癌症例数(解析対象集団)が100例程度、急性増悪の発生数が10例前後であり、統計学的に十分な検出力を有していたとは言いがたい。今回、日本呼吸器外科学会主導のもと、

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、因子の解析を行うことを計画している。本報告では2011年1月時点での本研究の現状について報告する。

本研究は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則に則り、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。研究基幹施設である京都大学医の倫理委員会にて平成22年度9月30日E982号として承認されており、各参加施設は施設ごとの倫理委員会の承認を得ている。

研究方法

参加施設について

目安として年間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。2011年1月14日現在、別表1の32施設よりデータ登録がある。

Inclusion criteria

2000年1月から2009年12月までに、各参加施設で全身麻酔下に肺部分切除以上の肺切除術を施行された間質性肺炎合併非小細胞肺癌患者を対象とする。再発・多発肺癌などのため、複数回手術を施行したものについては最も新しい(直近の)手術のみを調査の対象とする。間質性肺炎合併とは、「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」診断基準に基づき、胸部CTにおいてさまざまな間質性陰影を示す症例を対象とする[10]。これらのうち大きさ2～10 mm程度の比較的大きさがそろった、壁の厚い嚢胞状病変が集簇した領域(蜂巢肺)が、両側肺底部胸膜直下に有意に存在する場合をUIPパターンとし、それ以外をnon-UIPパターンとする。画像診断のみではIPF/UIPと判定できないが、手術検体で十分な間質性肺炎(IIPs)の組織学的確認が可能であった症例も対象に含めることとする。

放射線学的・病理学的に間質性肺炎との診断がないが、術後急性期に間質性肺炎急性増悪の発症をみた症例も調査の対象とする。

これら対象症例のうち、術後1ヶ月以上の経過観察が可能であり、患者背景・周術期因子・予後・急性増悪の有無がカルテにて確認可能であった症例を調査の対象とする。

¹ 京都大学医学部附属病院呼吸器外科

² 京都大学医学部探索医療実証部

³ 虎の門病院 呼吸器センター

⁴ 東北大学医学部呼吸病態学

⁵ 日本呼吸器外科学会

* 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 研究分担者

調査方法

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、専用ソフトを用いて以下の(1)-(5)の項目について、患者の診療記録(電子カルテ、診療用データベース)からデータを収集する。各施設倫理委員会の承認を得てから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。

(1) 肺切除術施行前の情報

1. 患者背景情報:施設ID, 患者イニシャル, 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
2. 身体所見:身長, 体重
3. 血液検査:白血球数
4. 血液生化学検査:LDH, CRP, KL6, SPD, CEA
5. 血液ガス:PaO₂ (Torr), PaCO₂ (Torr)
6. 呼吸機能検査:VC (L), %VC, FEV₁ (L), FEV₁%, %FEV₁, DLCO (ml/min/Torr), %DLCO
7. 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
8. 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, 術前の治療

(2) 肺切除術中の情報

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

(3) 術後1ヶ月以内の情報

1. 術後合併症:Grade (CTCAE ver. 4.0 に準拠)
2. 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

急性増悪の定義として、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、特発性間質性肺炎診断と治療の手引き、2004年、に準じ以下の基準を満たすものとした。

- a. 治療後に1ヶ月以内の経過で以下の①~③を満

たすもの

- ①呼吸困難の増強
 - ②CT所見で繊維化所見+新たに生じたスリガラス陰影+浸潤影
 - ③同一条件下でのPaO₂ 10 Torr以上の低下
- b. あきらかな肺感染症・気胸, 悪性腫瘍, 肺塞栓や心不全を除外する。
CRP, LDHの上昇, KL-6, SP-A, SP-Dなどの上昇を参考所見とする。

(4) 最終転帰

1. 生存・および慢性期予後:再発の有無, 再発診断日, 再発部位, 生死, 最終生存確認日, 死亡日, 死因, IP増悪の有無, IP増悪日
2. 術後がん治療の有無

(5) 主要エンドポイントとして術後1ヶ月以内における間質性肺炎の急性増悪発症の有無とし、さらに遠隔期間質性肺炎の増悪の有無、全生存期間、肺癌無再発生存期間、術後合併症の有無およびCTCAE ver. 3.0によるGradeを調査項目とする。

目標症例数

ロジスティック回帰分析やCox回帰分析を用いて予後予測などを行う統計モデルを構築する際、モデルに含む因子数は観察されるイベント数の1/10~1/20程度に制限すべきという経験則がある [11]。この経験則に従うと、5~10程度の因子をモデルに含んで予測を行うためには、100程度のイベント数が必要となる。間質性肺炎合併肺癌切除症例のうち、本研究の主要エンドポイントである急性増悪を発症する症例は約10%と推定される。従って、100例の急性増悪例のデータを収集するためには、約1000例の間質性肺炎合併肺癌切除症例を調査する必要がある。目標調査症例数を1000人と設定した。

研究の現況および考察

2011年2月まで症例集積を行う予定であるが、2011年1月14日現在、別表1に示す33施設より間質性肺炎合併症例1041症例、うち急性増悪112例の集積を得ている。間質性肺炎合併症例のうちおおむね10%の症例で急性増悪が発症していることになり、他の報告と矛盾しない。また術後急性増悪のうち52例が死亡しており、急性増悪発症の約50%が

別表1

研究参加施設(2011年1月14日現在)

国立病院機構北海道がんセンター	大阪市立総合医療センター
仙台医療センター	市立岸和田市民病院
太田西ノ内病院	国立病院機構滋賀病院
新潟大学大学院医歯学総合研究科	富山県立中央病院
国立病院機構西新潟中央病院	兵庫県立がんセンター
前橋赤十字病院	広島市立広島市民病院
東京医科大学附属病院	国立病院機構山口宇部医療センター
東京女子医科大学附属病院	鳥取大学医学部附属病院
虎の門病院呼吸器センター	岡山大学医学部附属病院
都立駒込病院がん・感染症センター	倉敷中央病院
東邦大学大森病院	香川県立中央病院
君津中央病院	高知医療センター
神奈川県立がんセンター	四国がんセンター
名古屋大学附属病院	長崎原爆病院
静岡県立静岡がんセンター	佐世保市立総合病院
刈谷豊田総合病院	京都大学医学部附属病院
大阪市立大学医学部附属病院	

計 33施設

死亡していることが分かっている。今後症例の集積終了後データクリーニングを行う予定である。さらに集積データから、以下の統計学的解析を進める予定である。

(1) 背景情報の集計

患者背景、肺癌・間質性肺炎に関する情報、術前検査情報、手術因子情報などについて適切な要約統計量を算出する。

(2) 背景情報と急性増悪発症との関連

背景情報に関する各因子別に急性増悪発症割合を推定し、各因子と急性増悪発症の有無との関連について、ロジスティック回帰分析(単変量, 多変量)を用いて評価する。

(3) 背景情報と遠隔期間質性肺炎増悪との関連

急性増悪を発症しなかった患者について、背景情報に関する各因子別に遠隔期間質性肺炎増悪割合を推定し、各因子と遠隔期間質性肺炎増悪の有無との関連について、ロジスティック回帰分析(単変量, 多変量)を用いて評価する。

(4) 背景情報と全生存期間・無再発生存期間との関連

背景情報に関する各因子別に全生存曲線および無再発生存曲線をKaplan-Meier法により推定し、各因子と全生存期間および無再発生存期間との関連について、Cox回帰分析(単変量, 多変量)を用いて評価する。また、死因、再発部位、術後がん治療の有無

について集計を行う。

(5) 術後合併症の集計

術後合併症の種類、Grade別に集計を行う。

(6) 急性増悪発症例に関する治療情報等の集計

急性増悪を発症した患者について、急性増悪発症部位、急性増悪時の治療、転帰について集計を行う。

Reference:

- 1) Bjoraker, J.A., et al., *Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 199-203.
- 2) Schwartz, D.A., et al., *Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(2 Pt 1): p. 450-4.
- 3) Hubbard, R., et al., *Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(1): p. 5-8.
- 4) Kawasaki, H., et al., *Postoperative morbidity, mortality, and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis*. J Surg Oncol, 2002. **81**(1): p. 33-7.
- 5) Sakata, R., Y. Fujii, and H. Kuwano, *Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2008: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **58**(7): p. 356-83.
- 6) びまん性肺疾患に関する調査研究班(杉山班), *平成20年度研究報告書*. 2008年.
- 7) Nakajima, J., et al., *Is interstitial pneumonia in patients with collagen diseases a contraindication to lung cancer surgery?* Surg Today, 2007. **37**(1): p. 14-8.
- 8) Watanabe, A., et al., *Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **136**(5): p. 1357-63, 1363 e1-2.
- 9) Shintani, Y., et al., *Predictive factors for postoperative acute exacerbation of interstitial pneumonia combined with lung cancer*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **58**(4): p. 182-5.
- 10) 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, 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 2004年.

11) Harrell Jr, FE, et al. *Multivariable prognostic*

models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Stat Med 1996. 15:p. 361-387.

(5) ガイドラインとしての
「手引き」改訂

【平成21年度】

「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」第2版

本間 栄^{1*} 高橋 弘毅^{2*} 海老名雅仁^{3*} 稲瀬 直彦^{4*}
吾妻安良太^{5*} 福田 悠^{6*} 萩原 弘一^{7*} 酒井 文和^{8*}
千田 金吾^{9*} 井上 義一^{10*} 谷口 博之^{11**} 福岡 順也^{12**}
長谷川好規^{13**} 田口 善夫^{14**} 上甲 剛^{15**} 坂東 政司^{16**} 杉山幸比古^{16***}

この「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」は、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が、今日における特発性間質性肺炎の正しい理解を進め、臨床における診断・治療の指針となるよう、厚生科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班との共同で作成した物である。初版発行(2004年9月)から5年以上が経過しており、特に最近の治療の進歩を中心に盛り込み、早い時期の改訂版発行を目指す。本書は日本における手引きであり、日本の実情を反映するものとする。

A Manual on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Interstitial Pneumonias-a revised edition-

S. Homma¹, H. Takahashi², M. Ebina³, N. Inase⁴, A. Azuma⁵, Y. Fukuda⁶,
K. Hagiwara⁷, H. Sakai⁸, K. Chida⁹, Y. Inoue¹⁰, H. Taniguchi¹¹, J. Fukuoka¹²,
Y. Hasegawa¹³, Y. Taguchi¹⁴, T. Johkoh¹⁵, M. Bando¹⁶, Y. Sugiyama¹⁶

¹Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine

²Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

³Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁴Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

⁵Internal Medicine, Department of Pulmonary Medicine/Infection and Oncology, Nippon Medical School

⁶Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School

⁷Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

⁸Department of Diagnostic Radiology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University

⁹Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

¹⁰National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

¹¹Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

¹²Laboratory of Pathology, Toyama University Hospital

¹³Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

¹⁴Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

¹⁵Department of Radiology, Kinki Central Hospital of Mutual Aid Association of Public School Teachers

¹⁶Division of Pulmonary Medicine, Jichi Medical University.

The Diffuse Lung Diseases Research Group from the Ministry of Health, Labour and Welfare in collaboration with the Japan Respiratory Society (JRS), published a consensus statement in 2004 on the diagnosis and treatment of IIPs (1). The purpose of this revised manual is to analyze the additional evidence accumulated since the publication of the 2004 statement and to provide evidence-based recommendations for management, with an emphasis on diagnosis and treatment. This document is intended to replace the previous manual.

1. 改訂主旨

初版発行(2004年9月)から5年以上が経過しており,とくにこれまでの治療の進歩を中心に盛り込み,早い時期(2010年末)の改訂版発行を目指す。

改訂規模は小規模とし,初版同様「手引き」として刊行する。

治療については, NAC(N-アセチルシステイン)およびピルフェニドン(ピレスパ)の情報充実を図る。またCsA(シクロスポリン), 急性増悪(PMX, Sivelestat), 肺高血圧症(Bosentan, Sildenafil), IIPs合併肺癌の治療指針についても追加する。

米国胸部疾患学会(ATS)のガイドラインについては, 参考にはするが, 本書は日本における手引きであり, 日本の実情を反映するものとする。

2. 読者対象について

1)一般内科医の診断の助けとなる:今改訂において, 一般内科医が特発性間質性肺炎診療のアウトラインがわかる項目を新設する。

2)呼吸器科医で特発性間質性肺炎が専門でない医師:呼吸器診療を専門としているが特発性間質性肺

¹ 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

² 札幌医科大学第三内科

³ 東北大学大学院医学研究科呼吸器病態学分野

⁴ 東京医科歯科大学呼吸器内科

⁵ 日本医科大学呼吸器・感染・腫瘍内科

⁶ 日本医科大学解析人体病理学

⁷ 埼玉医科大学医学部呼吸器内科

⁸ 埼玉医科大学国際医療センター放射線科

⁹ 浜松医科大学第2内科

¹⁰ 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

¹¹ 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

¹² 富山大学附属病院外科病理学講座

¹³ 名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

¹⁴ 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

¹⁵ 公立学校共済組合近畿中央病院放射線科

¹⁶ 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

炎は専門でなく, しかし地方医療機関等で特発性間質性肺炎患者を診療しなければならない医師がとくに診断(鑑別診断)について勉強できる内容がある。

3)特発性間質性肺炎診療のエキスパート:とくに治療においてはエキスパートが学べる内容とする。

3. 執筆・レビューワー体制について

執筆者: 原案を元に各項目の執筆者を決定した(表1)。

レビューワー: 初版同様各項目にレビューワー2名程度を設ける。

4. 画像について

画像診断については初版内容から大きな変更はせずに, ATSとERSのガイドラインのリファレンスを解説として加える程度の小改訂とする。

5. 病理について

鑑別診断を充実化し, 典型例の提示やバーチャルスライドによる支援システムの紹介を加える程度の小改訂とする。

各論の病理写真は初版ではモノクロとなっているが, 改訂版ではカラーとする。また病理写真自体は, 初版のよいものはそのまま残し, 初版よりよいものがある場合には差し替える方針とした。

6. 治療面での改訂

NACは日本での治療結果を盛り込み, またピレスパについては現在の薬剤情報はそのまま詳しく掲載する。

PMXは「IV-1-B. IPFの急性増悪」の項目に, またPH(Bosentan, Sildenafil)および合併肺癌は「III-5. 合併症の対策とその管理」の項目にそれぞれ記載する。

7. 一般内科医向け項目の追加

一般内科医(非呼吸器専門医)向けに, 診療のアウトラインが簡潔に分かる項目を新たに追加するこ

表1 『特発性間質性肺炎診断と治療の手引き(改訂第2版)』案
(編集：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、南江堂、2010年発行予定)

編・章 項	執筆担当 (敬称略)	レビューワー (敬称略)	備考
序 文	杉山幸比古	—	
I. びまん性肺疾患と特発性間質性肺炎			
I. びまん性肺疾患と特発性間質性肺炎	海老名雅仁	—	
II. 診断の進め方			
II-1. 診断のフローチャート	吾妻安良太		
II-2. 臨床像	本間 栄		
II-3. 一般検査-1) 胸部X線	酒井 文和 上甲 剛		
II-3. 一般検査-2) 高分解能CT	酒井 文和 上甲 剛		
II-3. 一般検査-3) 血液検査	高橋 弘毅		
II-3. 一般検査-4) 呼吸機能検査および血液ガス分析	谷口 博之 坂東 政司		
II-4. 特殊検査-1) 気管支肺胞洗浄 (BAL)	萩原 弘一 稲瀬 直彦		
II-4. 特殊検査-2) 経気管支肺生検 (TBLB)	福田 悠 吾妻安良太		
II-4. 特殊検査-3) 外科的肺生検 (SLB)	千田 金吾 福岡 順也		
II-5. 間質性肺炎の病理組織総論	福田 悠 福岡 順也		
II-6. 鑑別診断	千田 金吾 稲瀬 直彦		・図表を追加する ・チェック項目を追加する ・CVD, CHP, 化学性・職業性ものについても盛り込む
II-7. 一般内科医のための診療アウトライン	田口 善夫 千田 金吾 吾妻安良太 本間 栄		・以下の要素を盛り込む： ①フローチャート、②一般内科医が専門医に送る際の判断基準、③専門医の機能
III. 治療総論			
III-1. 日常生活管理	谷口 博之 田口 善夫		
III-2. 薬物療法	吾妻安良太 坂東 政司 本間 栄		
III-3. 在宅酸素療法とリハビリテーション	谷口 博之 田口 善夫		
III-4. 肺移植	長谷川好規		
III-5. 合併症の対策とその管理	井上 義一 海老名雅仁 田口 善夫		・PH (Bosentan, Sildenafil) を追加する ・IIPs合併肺癌について触れる
IV. IIPs各疾患の概念と診断・治療			
IV-1-A. 特発性肺線維症 (IPF)	高橋 弘樹 海老名雅仁 吾妻安良太 本間 栄		・★病理担当：福田 悠, 福岡 順也 ・★画像担当：酒井 文和, 上甲 剛 ・重症度と予後について追加する ・気腫合併についても触れる ・抗凝固薬についても触れる ・疫学についても触れる
IV-1-B. IPFの急性増悪	萩原 弘一 谷口 博之 田口 善夫		・★同上 ・AE (PMX, Sivelestat) を追加する ・抗凝固薬についても触れる
IV-2. 非特異性間質性肺炎 (NSIP)	谷口 博之 千田 金吾		・★同上
IV-3. 急性間質性肺炎 (AIP)	坂東 政司		・★同上
IV-4. 特発性器質化肺炎 (COP) (特発性閉塞性細気管支炎・器質化肺炎：idiopathic)	長谷川好規		・★同上 ・短縮する方向で改訂
IV-5. 剥離性間質性肺炎 (DIP)	千田 金吾		・★同上 ・短縮する方向で改訂 ・気腫合併についても触れる
IV-6. 呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (RB-ILD)	井上 義一		・★同上 ・短縮する方向で改訂 ・気腫合併についても触れる
IV-7. リンパ球性間質性肺炎 (LIP)	杉山幸比古		・★同上 ・短縮する方向で改訂
付 録			
付1. わが国の特発性間質性肺炎の歴史と臨床診断基準の第四次改訂	杉山幸比古		
付2. 厚生労働省特定疾患認定基準 (36. 特発性間質性肺炎)	—		・原本ままの形で掲載する
付3. 厚生労働省特定疾患認定審査臨床調査個人票 (36. 特発性間質性肺炎)	—		・原本ままの形で掲載する
文献	全員		・文献は全体で通し番号として最後にまとめる
作業の経過と委員会の構成	本間 栄		

とした。

新規項目には、①治療のアウトライン(概要)と治療の候補が分かるフローチャート、②一般内科医が専門医に送る際の判断基準、③専門医の機能、の3要素を盛り込こととした。

8. その他—全体的な事柄、今後の課題について

病型別に予後の情報が記載できれば記載する。

9. 改訂手順について

本書の著作権は日本呼吸器学会にあり、本文・図表はそのまま流用してもよいことを確認した。ただし、事前に初版執筆者には、改訂版発行と著作権について説明した手紙を送付する。

10. 今後のスケジュール

2010年2月末日 原稿締切(執筆者)
2010年3月19日 第2回合同会議(原稿のブラッシュアップ作業、レビューワーへの依頼内容の検討)
2010年3月末 レビューワーへの査読依頼
2010年4月末 執筆者への原稿修正依頼
2010年5月末日 最終原稿締切(執筆者)
2010年7月上～中旬 初校出校・校閲
2010年9月初～中旬 再校出校・校閲
2010年10月 印刷・製本
2010年11月 刊行

■委員会の構成

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

委員長：杉山幸比古

委員：高橋弘毅，海老名雅仁，坂東政司，鈴木栄一，稲瀬直彦，吾妻安良太，福田 悠，萩原弘一，酒井文和，小倉高志，本間 栄，山口哲生，千田金吾，谷口博之，長谷川好規，福岡順也，田口善夫，上甲剛，井上義一，長井苑子，河野修興，横山彰仁，菅守隆

特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂委員会

委員長：杉山幸比古

委員：高橋弘毅，海老名雅仁，棟方 充，稲瀬直彦，江石義信，松島綱治，吾妻安良太，福田 悠，本間栄，萩原弘一，酒井文和，千田金吾，伊達洋至，井上義一，河野修興，西岡安彦，石井芳樹，大田 健，瀬戸口靖弘，桑野和善，岸 一馬，山口哲生，小倉高志，滝澤 始，慶長直人，福岡順也，長谷川好規，山口悦郎，谷口博之，三嶋理晃，田口善夫，中西洋一，杉崎勝教，菅 守隆，上甲 剛，竹内正弘，坂東政司

特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂部会(○：部会長)

○本間 栄，高橋弘毅，海老名雅仁，稲瀬直彦，吾妻安良太，福田 悠，萩原弘一，酒井文和，千田金吾，井上義一，谷口博之，福岡順也，長谷川好規，田口善夫，上甲 剛，坂東政司，杉山幸比古

日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会

部会長：井上義一

【文 献】

- 1) 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

(6) その他の臨床的検討

【平成20年度】

バーチャルスライドを使用した肺線維症の病理診断 アルゴリズムの開発とそれを使用した組織所見・診断の ばらつきの検討と予後因子および治療効果予測因子の同定

福岡 順也^{1*} 林 龍二² 田中 伴典¹ 清水 重喜³
一門 和哉¹ 近藤 康博⁵ 谷口 博之⁵

慢性間質性肺炎における病理診断は、病態機序の推測や、組織パターンの決定が患者の予後や治療方針を反映するため、重要であるが、診断困難な症例が多く、呼吸器病理を専門とする病理医の間でも診断が一致しないことがある。また一般病理医の多くが診断に困難を感じるエリアでもある。当該研究は慢性間質性肺炎、特に肺線維症の病理診断の標準化に向け、バーチャルスライドを使用して所見のスコア化に基づき診断アルゴリズムを構築し、従来の病理診断との診断/所見の一致を比較する。同時に欧米の呼吸器病理医と本邦の呼吸器病理医・一般病理医における所見、診断の一致および、患者臨床情報と得られた診断および所見の相関につき統計学的検討を行い、診断、治療を規定する組織所見的マーカーの同定を行う。間質性肺炎の診断標準化へ向けた足がかりが出来ると期待される。本研究期間では、診断ソフトウェアの作製を終了した。

Development of a pathological diagnostic algorithm for pulmonary fibrosis and study of the dispersion of histological findings and diagnosis, identification of the prognostic factor and predictive factor of therapeutic effect

Junya Fukuoka¹, Ryuji Hayashi², Tomonori Tanaka¹, Shigeki Shimizu³,
Kazuya Ichikado⁴, Yasuhiro Kondo⁵, and Hiroyuki Taniguchi⁵

¹Laboratory of Pathology, Toyama University Hospital

²First Department of Internal Medicine, University of Toyama

³Clinical Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University

⁴Division of Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital

⁵Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

Pathological diagnosis in chronic interstitial pneumonia is important for deciding direction of treatment and prognosis of the patient, which is done based on the observation of histological pattern and speculated etiology solely based on the histology. However, there are quite a few numbers of challenging cases which eventually may end up with disagreed conclusions between observers. This disagreement can be seen even among the pathologists who are specialized for lung diseases. Therefore it is also an area what general surgical pathologists feel difficulties for their diagnoses. The present study has been designed to compare agreement between ordinary pathological assessment and the one using digitally scanned slides along with the application to score each necessary pathological findings. At the same time, the agreement among US/EU pulmonary pathologists, Japanese pulmonary pathologists, Japanese and general surgical pathologists will also be calculated. It also can have high potential to find out which factor is the most predictive biomarker of patients' survival and/or therapeutic effect.

The study is expected to contribute to standardize the pathological diagnosis in this otherwise complex area. In this year, we have finished composing the diagnostic application.