

表1 全対象患者の背景因子と臨床パラメーター

	All (n=66)	IPF (n=40)	non-IPF (n=26)	
Sex M/F	45 / 21	32 / 8	13 / 13	p=0.0152
Age	68 ± 9.1	71 ± 8.0	64 ± 9.1	p<0.001
smokers/never-smokers	43 / 23	32 / 8	11 / 15	p=0.002
Pack-yrs smoking	42 ± 26	45 ± 30	30 ± 16	NS
6MWD (meters)	365 ± 110	331 ± 112	416 ± 85	p=0.002
FVC % pred.	78 ± 22	76 ± 24	81 ± 19	NS
FEV1 % pred.	83 ± 8.6	84 ± 10	82 ± 6.5	NS
DLco %pred.	49 ± 16	48 ± 19	52 ± 13	NS
DLco/VA %pred.	78 ± 22	75 ± 23	83 ± 20	NS
AaDO ₂	21 ± 19	25 ± 23	14 ± 8.4	p=0.016
PaO ₂ severity (I/II/III/IV)	43 / 3 / 9 / 11	25 / 1 / 6 / 8	18 / 2 / 3 / 3	NS
BNP	62 ± 85	76 ± 105	42 ± 34	NS
SP-A	80 ± 54	84 ± 34	74 ± 77	p=0.004
SP-D	284 ± 215	275 ± 180	297 ± 262	NS
KL-6	1152 ± 758	1196 ± 820	1084 ± 662	NS
LDH	228 ± 70	231 ± 70	224 ± 71	NS
TRPG (mmHg)	27 ± 11	29 ± 12	23 ± 8.1	p=0.014

表2 IPF患者の背景因子と臨床パラメーター (PH合併の有無2群比較)

	IPF-PH (n=17)	IPF-non-PH (n=23)	
Sex M/F	14 / 3	18 / 5	NS
Age	69 ± 8.6	73 ± 7.3	NS
smokers/never-smokers	14 / 3	18 / 5	NS
Pack-yrs smoking	42 ± 22	47 ± 35	NS
6MWD (meters)	295 ± 112	354 ± 108	NS
FVC % pred.	69 ± 21	80 ± 26	NS
FEV1 % pred.	84 ± 12	83 ± 8.2	NS
DLco %pred.	38 ± 13	54 ± 20	p<0.05
DLco/VA %pred.	62 ± 17	83 ± 23	p<0.05
AaDO ₂	33 ± 28	19 ± 16	p<0.05
PaO ₂ severity (I/II/III/IV)	7 / 1 / 4 / 5	18 / 0 / 2 / 3	NS
BNP	63 ± 59	86 ± 129	NS
SP-A	91 ± 35	78 ± 33	NS
SP-D	328 ± 229	236 ± 127	NS
KL-6	1400 ± 1003	1047 ± 636	NS
LDH	246 ± 62	220 ± 75	NS

群に比し%DLCOと%DLCO/VAの有意な低下を示した。つまり、拘束性換気障害に差がなくても、IPF-PH群のほうが肺拡散能の低下を来しやすいことが示唆された。また、IPF-PH群のほうがA-aDO₂が有意に開大し、6MWTでの歩行距離が短縮する傾向がみられた。なお、両群のBNPに有意差は認めなかった。血清マーカー(SP-A, SP-D, KL-6, LDH)は、いずれもIPF-PH群で高い傾向を示したが

その差は有意でなかった。

どの臨床パラメーターがPH合併と関連があるのかをIPF群(n=40)で検討した。A-aDO₂がTRPGと有意な正の相関を示した(R=0.455, p<0.05)が、その他の臨床パラメーターは全て何ら相関を示さなかった。また、PH合併の有無で生存分析を行ったところ、有意ではないがIPF-PH群で予後不良の傾向がみられた。IPF群でPH合併を目的としたLogistic

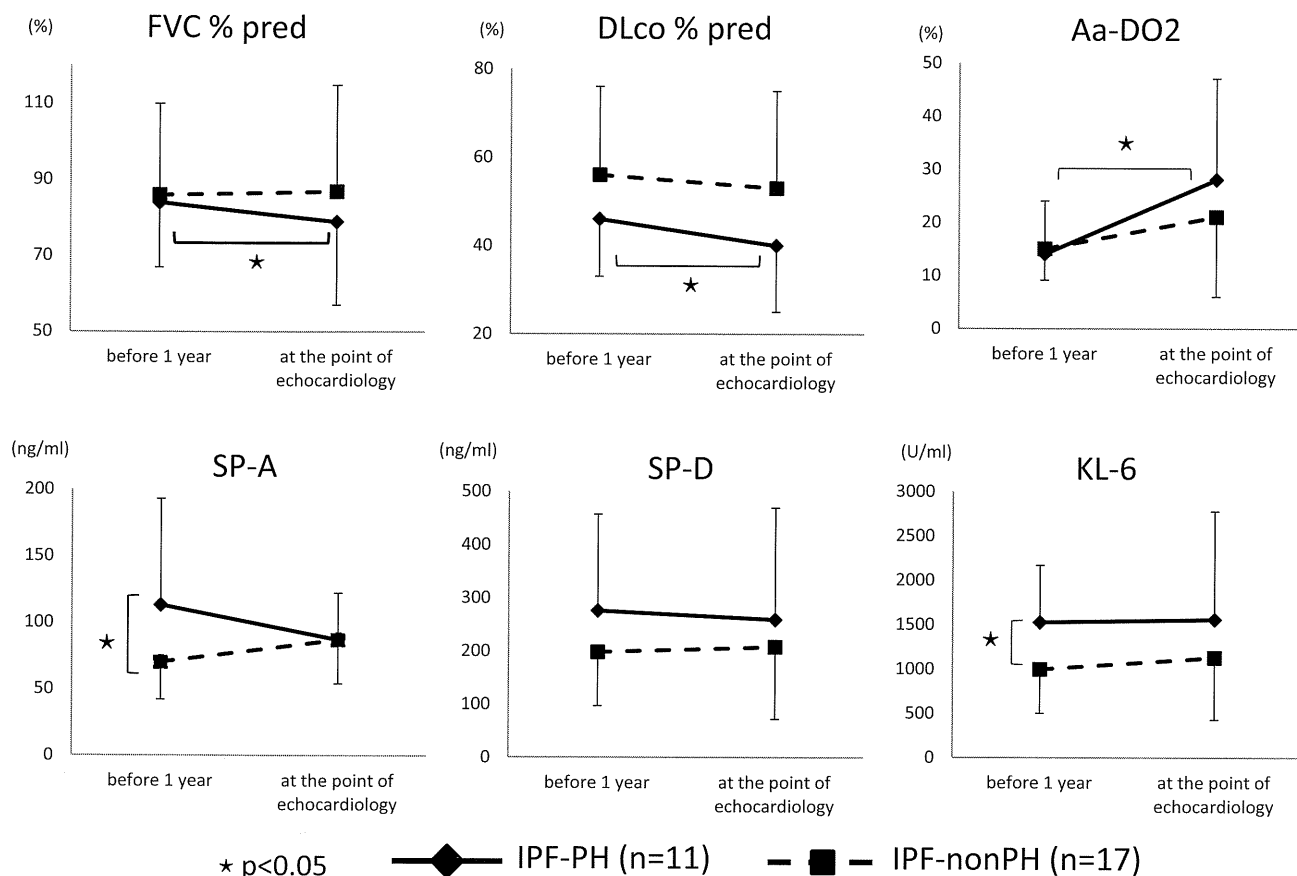


図1 One year change of parameters among IPF patients

回帰分析では、%DLCO(オッズ比 0.941, p=0.034), %DLCO/VA(オッズ比 0.947, p=0.023)が有意な説明変数であったが、SP-A, SP-D, KL-6, LDHは有意な説明変数とはならなかった。

IPF症例において、PH合併の診断以前の時期にそれを予見しうるパラメーター、および、PH合併と密接に関係し変動するパラメーターを探索する目的で、各種パラメーターの数値を心ドップラーエコー検査の1年前と検査時の2点で比較した(図1)。IPF-PH群(n=11)ではPH合併の診断がつく1年前の時点で、IPF-non-PH群(n=17)に比し、SP-A, SP-D, KL-6が高値であった。とくにSP-AとKL-6は両群間で有意差を認めた。また、IPF-PH群での血清マーカーはその1年後も持続高値となる傾向を示した。一方、1年前の時点での%FVC, %DLCO, A-aDO2には両群間に有意差を認めなかった。しかし、1年の2点間変動についての検討では、%FVC, %DLCO, A-aDO2がIPF-PH群において有意差をもって悪化していたのに対して、IPF-non-PH群では有意な悪化傾向は認めなかった。

考 察

IIPsの中でIPF患者がNSIP患者(non-IPF群に相当)よりもPHを合併しやすいかどうかについて検討したところ、IPF群では実に43%にPHを合併していたのに比し、non-IPF群では僅か12%に留まっていた。また、両群間に間質性肺炎自体の進行度に差が無いにもかかわらず、IPF群のほうが酸素摂取効率のより高度な低下を呈していた。さらにPHを合併していたIPF患者(IPF-PH群)は合併していないIPF患者(IPF-non-PH群)に比し、拘束性換気障害の程度に差がないにもかかわらず、肺拡散能の低下、A-aDO2の開大、6MWT歩行距離の短縮が有意であった。したがって、IPFはNSIP(疑診例も含む)に比し、早い病期からPHを合併し、循環血液への酸素摂取効率が有意に低下しやすい疾患であることが示唆された。これまでの報告でIPFはNSIPよりも予後不良とされている¹⁾が、本検討で明らかにされたPH合併率の差がその一因となっている可能性がある。

IPFにおいて、PH合併と同様に血清マーカー(SP-

A, SP-D, KL-6)高値も予後不良因子である⁵⁻⁷⁾。しかし、PH合併とこれらの血清マーカー値との関係についての詳細な検討は報告されていない。今回の検討で、PH合併の診断以前の時期にSP-AとKL-6を測定することによってそれを予見しうることが示唆された。しかし、この示唆は40例での小規模検討から導き出されたものであり、症例数を増やした前向き調査研究を今後行うことによって、PH合併を予見するカットオフ値の設定を含めた結論づけが必要となる。今のところ、血清マーカー高値例には積極的に心ドップラーエコー検査を施行したほうがよいと考えられる。血清マーカーが高値で持続すると何故PHを合併しやすいのか、現時点でそのメカニズムを明確には説明できないが、肺高血圧誘導により肺胞II型上皮細胞からの肺サーファクタント分泌が亢進するとの動物実験による報告がある⁸⁾。肺動脈圧が上昇したIPF患者では何らかのシグナルが活発となり肺サーファクタント分泌を亢進させ、血中SP-A、SP-D濃度に影響を及ぼしていることが想定される。SP-A、SP-Dの産生源である肺胞II型上皮細胞が肺高血圧の病態形成との関係でどのような影響を受けているのか、今後そのメカニズムを探る更なる検討が必要と思われる。

呼吸機能検査のなかで、%FVC、%DLCO、A-aDO2がPH合併と密接に関係して変動するパラメーターであることも今回の検討で示された。したがって、これらの測定値に悪化傾向がみられた場合にはPH合併が顕在化した可能性が高いと考え、心ドップラーエコー検査を施行することが勧められる。心ドップラーエコー検査は非侵襲的な検査であり、PHのスクリーニングには適切なモダリティーであり、ガイドラインでも推奨されている。しかし、その精度については限界があると報告されており⁹⁾、やはり最終診断には右心カテーテル検査が必須である。しかし、侵襲性の比較的高い検査であるため全例に行うのは臨床上困難であり、どのような患者を検査対象にしたらよいか、その基準作成づくりが今後必要と思われる。

文 献

- 1) Travis WD, Matsui K, Moss J, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(1):19-33.
- 2) King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1171-81.
- 3) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128(4):2393-9.
- 4) Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006;129(3):746-52.
- 5) Takahashi H, Shiratori M, Kanai A, et al. Monitoring markers of disease activity for interstitial lung diseases with serum surfactant proteins A and D. *Respirology.* 2006;11 Suppl:S51-4.
- 6) Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;135(6):1557-63.
- 7) Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2006;11(2):164-8.
- 8) Wang PM, Fujita E, Bhattacharya J. Mechanotransduction in the lung vascular regulation of type II cell exocytosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282: L912-L916, 2002
- 9) Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(3):650-656.

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について

佐藤 寿彦¹ 近藤 晴彦² 岸 一馬^{3*} 海老名雅仁^{4*} 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, これらの因子の解析をおこなっている。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, データクリーニングの結果, 60施設より1898症例(うちAE 178症例)の集積を得た。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。

¹ 京都大学医学部附属病院呼吸器外科

² 静岡がんセンター

³ 虎ノ門病院呼吸器センター

⁴ 東北大学呼吸器病態学

* 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

A 研究目的

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

B 研究方法

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

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

(1) 肺切除術施行前の情報

患者背景情報：年齢，生年月日，性別，喫煙歴，術前化学療法治療歴の有無，術前放射線療法治療歴の有無，併存疾患の有無，身長，体重

血液検査：白血球数LDH，CRP，KL6，SPD，CEA 血液ガス：PaO₂ (Torr)，PaCO₂ (Torr)

呼吸機能検査：VC (L)，%VC，FEV₁ (L)，FEV₁%，%FEV₁，DLCO (ml/min/Torr)，%DLCO

肺癌に関するデータ：TNM病理病期(肺癌取り扱い規約第6版に基づく)，組織型，病理最大腫瘍径
間質性肺炎に関するデータ：IP種類(画像上，病理上)，術前IP急性増悪の有無，術前の治

(2) 肺切除術中の情報

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

(3) 術後1ヶ月以内の情報

術後合併症：Grade (CTCAE ver. 4.0 に準拠)

急性増悪：有無，急性増悪日，転帰，急性増悪時の治療内容，急性増悪発症部位

目標調査症例数：1000人

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

C 研究結果

データ集積・クリーニングの結果、60施設より1898症例(うちAE 178発症)の集積が得られた。(別表1)

主たるエンドポイントであるAE発症であるが、手術日から発症までの中央値は7日、転帰は46.1%死亡と高いものであった。急性増悪の発症部位としては術側17.2%反対側が24.3%、両側が58.6%であった。(別表2)単変量解析の結果、急性増悪に関する危険因子として、性、術前IP急性増悪の有無、術前CRP、LDH、KL-6、%VC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%、DLCO、手術時間、出血量、手術術式に相関が見られた。(別表3)これらの因子のうち、術前に測定できる、あるいは予測できる因子について多変量解析をくわえ、最終的に危険因子の同定作業中である。予後解析の結果、over all survival で5年生存率42%、Stage1a で60%と極めて不良であることが示された(Logrank test別表4)。

D 考察

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。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。今回の研究では主要エンドポイントであるAE症例は100例を超えており、過去にない規模の症例集積が実現している。現在単変量解析の結果が得られているが、今後多変量解析及び生存解析を

施行する予定であり、今回の研究成果から間質性肺炎合併肺癌患者に対する治療指針の策定に資する成果が得られることが期待される。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

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

H 知的財産権ほか

該当なし

別表1 間質性肺炎合併肺癌・多施設共同研究(患者背景)

対象:		1898例 (60施設)	観察期間 2000~2009年		
因子	分類	症例数	割合	平均 (標準偏差)	中央値 (範囲)
年齢 (歳)		1898		70.5 (7.3)	71 (36-88)
性	男	1703	89.7%		
	女	195	10.3%		
BMI		1881		23.0 (3.1)	22.9 (13.7-37.0)
喫煙	Never smoker	128	6.8%		
	Ex-smoker	1071	56.9%		
	Current smoker	683	36.3%		
	不明	16			
喫煙本数/日		1875		25.1 (14.9)	20 (0-100)
喫煙年数		1875		40.7 (15.2)	44 (0-78)
Brinkman指数		1875		1073 (654)	1000 (0-5760)
WBC (/ μ L)		1863		6915 (2014)	6700 (1592-20550)
CRP (g/dL)-カテゴリ	≤ 0.2	797	43.9%		
	> 0.2	1018	56.1%		
	不明	83			
LDH (IU/L)		1856		222.4 (75.6)	205 (77-885)
KL6 (U/mL)		1076		746.5 (589.6)	581.0 (90-8215)
SPD (ng/mL)		512		142.6 (94.9)	121.0 (1.15-619.8)
CEA (ng/mL)		1797		11.2 (41.5)	4.8 (0.1-1112)
PaO2 (torr)		1675		83.8 (11.3)	83.6 (48.9-172.5)
PaCO2 (torr)		1670		39.9 (4.0)	40.0 (26.4-56.8)
VC (L)		1885		3.11 (0.69)	3.08 (1.07-7.30)
%VC		1874		98.2 (17.9)	97.7 (41.3-187.7)
FEV1 (L)		1883		2.26 (0.52)	2.23 (0.56-5.46)
FEV1%		1884		75.9 (11.7)	76.0 (27.9-143)
%FEV1		1877		93.9 (20.7)	92.2 (29.0-172.4)
DLC0 (ml/min/torr)		1169		12.7 (5.5)	11.9 (1.3-65.3)
%DLC0		1176		67.8 (24.3)	65.1 (6.7-160.4)
IP種類-画像上	UIP pattern	1069	56.3%		
	NSIP pattern	334	17.6%		
	Honeycomb lesion	231	12.2%		
	その他	129	6.8%		
	所見なし	135	7.1%		
IP種類-病理上	UIP pattern	793	47.0%		
	NSIP pattern	135	8.0%		
	その他	334	19.8%		
	所見なし	426	25.2%		
	不明	210			
術前IP急性増悪の有無	無	1875	98.9%		
	有	21	1.1%		
	不明	2			

別表2 間質性肺炎合併肺癌・多施設共同研究(術後AEについて)

対象:		1898例 (60施設)	観察期間 2000~2009年		
因子	分類	症例数	割合	中央値 (範囲)	
急性増悪	無	1720	90.6%		
	有	178	9.4%		
急性増悪による転帰	手術日から急性増悪までの日数			7 (0-29)	
	生存	96	53.9%		
	死亡	82	46.1%		
急性増悪発症部位	急性増悪から死亡までの日数			23 (1-730)	
	術側肺	29	17.2%		
	対側肺	41	24.3%		
	両側肺	99	58.6%		
	不明	9			
生死	生存	1086	57.2%		
	死亡	812	42.8%		
死因	肺癌死	407	51.2%		
	IP増悪死	206	25.9%		
	その他	182	22.9%		
	不明	17			
慢性期 間質性肺炎の急性増悪	無	1657	88.2%		
	有	222	11.8%		
	手術日から慢性期-急性増悪までの日数			238 (31-3117)	
	不明	19			

別表3 間質性肺炎合併肺癌・多施設共同研究(急性増悪発症・単変量解析)

エンドポイント： 急性増悪（術後30日以内）の有無

解析方法： ロジスティック回帰分析

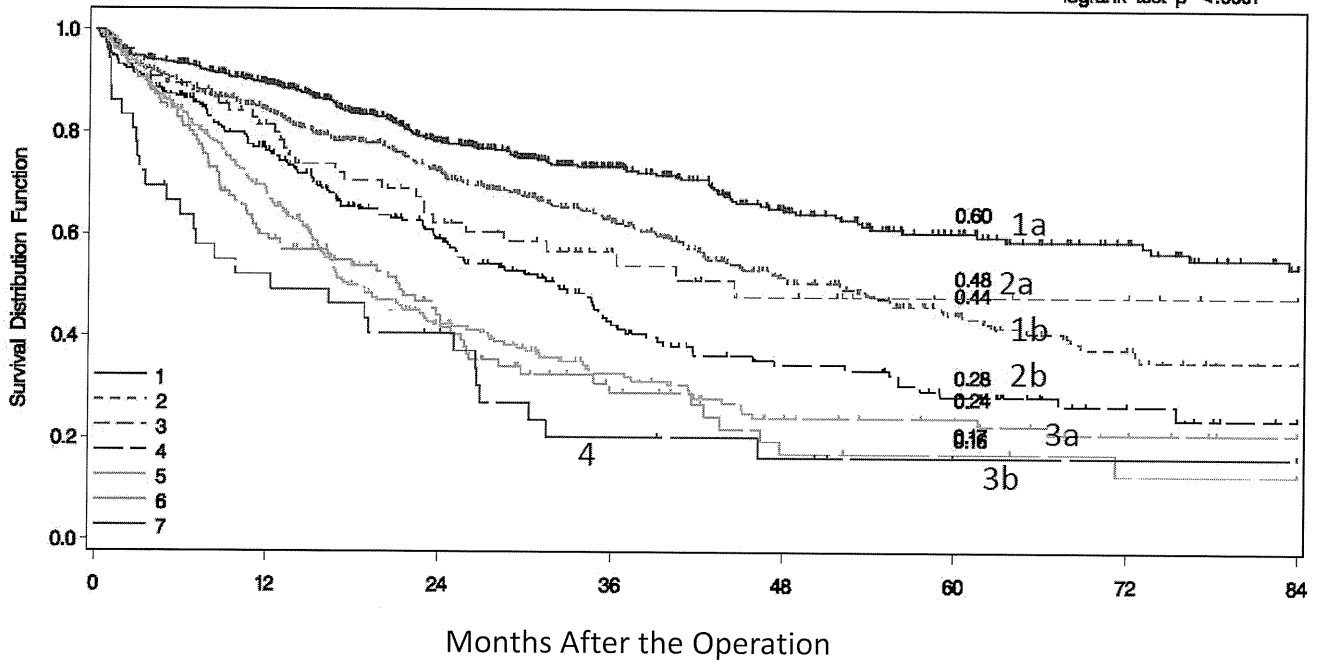
項目	分類	症例数	オッズ比	95%信頼区間	p値	p値 (global association)
年齢 (歳)		1898	1.012	0.990-1.034	0.285	
性	男	1703	1.000	—	—	
	女	195	0.283	0.123-0.647	0.003	
BMI		1881	0.983	0.935-1.033	0.499	
喫煙	Never smoker	128	1.000	—	—	0.091
	Ex-smoker	1071	1.590	0.786-3.215	0.197	
	Current smoker	683	1.134	0.546-2.359	0.736	
	不明	16				
喫煙本数/日		1875	1.008	0.998-1.018	0.126	
喫煙年数		1875	1.000	0.990-1.010	0.965	
Brinkman指数		1875	1.000	1.000-1.000	0.305	
呼吸器併存疾患—喘息の合併	無	1857	1.000	—	—	
	有	35	0.901	0.273-2.973	0.864	
	不明	6				
呼吸器併存疾患—肺気腫の合併	無	1264	1.000	—	—	
	有	627	0.817	0.582-1.146	0.241	
	不明	7				
呼吸器併存疾患—collagen疾患	無	1780	1.000	—	—	
	有	111	0.841	0.418-1.693	0.628	
	不明	7				
術前化学療法	無	1809	1.000	—	—	
	有	85	1.462	0.761-2.808	0.255	
	不明	4				
術前放射線療法	無	1855	1.000	—	—	
	有	40	2.089	0.910-4.794	0.082	
	不明	3				
WBC (/μL)		1863	1.000	1.000-1.000	0.168	
CRP (g/dL)		1815	1.094	1.041-1.150	<0.001	
CRP (g/dL)-カテゴリ	≤ 0.1	520	1.000	—	—	<0.001
	≤ 0.3	507	1.529	0.937-2.496	0.089	
	≤ 0.8	340	2.130	1.287-3.527	0.003	
	> 0.8	448	2.669	1.682-4.235	<0.001	
	不明	83				
CRP (g/dL)-カテゴリ	≤ 0.2	797	1.000	—	—	
	> 0.2	1018	2.125	1.501-3.008	<0.001	
	不明	83				
LDH (IU/L)		1856	1.002	1.000-1.004	0.024	
KL6 (U/mL)		1076	1.001	1.000-1.001	<0.001	
KL6 (U/mL)-カテゴリ	≤ 402	274	1.000	—	—	0.015
	≤ 581	269	0.547	0.278-1.076	0.081	
	≤ 880.5	268	1.209	0.688-2.123	0.510	
	> 880.5	269	1.539	0.896-2.642	0.118	
	不明	818				
SPD (ng/mL)		512	1.001	0.998-1.004	0.416	
CEA (ng/mL)		1797	1.000	0.996-1.004	0.938	
PaO2 (torr)		1675	0.999	0.985-1.014	0.909	
PaCO2 (torr)		1670	0.967	0.928-1.007	0.106	
VC (L)		1885	0.585	0.461-0.743	<0.001	
%VC		1874	0.976	0.967-0.985	<0.001	
%VC-カテゴリ	≤ 85.7	471	1.000	—	—	<0.001
	≤ 97.7	471	0.557	0.373-0.832	0.004	
	≤ 110.0	465	0.451	0.295-0.691	<0.001	
	> 110.0	467	0.327	0.205-0.522	<0.001	
	不明	24				
FEV1 (L)		1883	0.693	0.511-0.940	0.018	
FEV1 (L)-カテゴリ	≤ 1.90	480	1.000	—	—	0.004
	≤ 2.23	465	1.274	0.855-1.899	0.234	
	≤ 2.61	475	0.684	0.435-1.075	0.100	
	> 2.61	464	0.616	0.386-0.983	0.042	
	不明	14				
FEV1%		1884	1.020	1.007-1.033	0.003	
FEV1%-カテゴリ	≤ 69.3	470	1.000	—	—	0.019
	≤ 76.0	484	0.940	0.579-1.524	0.801	
	≤ 82.0	460	1.340	0.849-2.114	0.209	
	> 82.0	470	1.731	1.119-2.676	0.014	
	不明	14				
%FEV1		1877	0.995	0.988-1.003	0.238	
%FEV1-カテゴリ	≤ 79.3	472	1.000	—	—	0.246
	≤ 92.2	468	1.158	0.761-1.760	0.493	
	≤ 107.4	469	0.959	0.621-1.481	0.849	
	> 107.4	468	0.726	0.457-1.153	0.175	
	不明	21				

DLCO (ml/min/torr)		1169	0.958	0.919—0.999	0.044	
%DLCO		1176	0.998	0.990—1.006	0.572	
IP種類—画像上	UIP pattern	1300	1.000	—	—	0.114
	NSIP pattern	334	0.614	0.384—0.980	0.041	
	その他	129	0.575	0.275—1.203	0.142	
	所見なし	135	1.007	0.563—1.801	0.982	
	(UIP patternのうち)					
	non-honeycomb lesion	1069	1.000	—	—	
	Honeycomb lesion	231	1.750	1.156—2.649	0.008	
IP種類—病理上	UIP pattern	793	1.000	—	—	0.007
	NSIP pattern	135	0.481	0.217—1.064	0.071	
	その他	334	1.404	0.954—2.067	0.086	
	所見なし	426	0.690	0.448—1.062	0.092	
	不明	210				
術前IP急性増悪の有無	無	1875	1.000	—	—	
	有	21	3.963	1.518—10.35	0.005	
	不明	2				
術前ステロイド	無	1779	1.000	—	—	
	有	110	2.280	1.367—3.802	0.002	
	不明	9				
組織型	腺癌	790	1.000	—	—	0.019
	扁平上皮癌	866	0.918	0.654—1.288	0.619	
	大細胞癌	69	0.767	0.299—1.967	0.581	
	その他	150	1.964	1.201—3.214	0.007	
	不明	23				
pTNMstage	1a	578	1.000	—	—	0.087
	1b	530	1.401	0.908—2.162	0.127	
	2a	77	1.345	0.580—3.118	0.490	
	2b	251	1.895	1.156—3.108	0.011	
	3a	271	1.865	1.148—3.031	0.012	
	3b	121	1.212	0.588—2.495	0.602	
	4	37	2.603	1.026—6.607	0.044	
	不明	33				
手術時間 (分)		1888	1.003	1.002—1.005	<0.001	
術中出血量 (mL)		1878	1.001	1.000—1.001	<0.001	
輸血	無	1760	1.000	—	—	
	有	127	2.170	1.332—3.535	0.002	
	不明	11				
術式	葉切除	1330	1.000	—	—	0.014
	部分切除	288	0.368	0.191—0.670	0.001	
	区域切除	158	1.014	0.587—1.752	0.960	
	上中葉切除	9	1.125	0.140—9.064	0.912	
	中下葉切除	69	1.525	0.762—3.053	0.233	
	全摘	36	1.800	0.736—4.404	0.198	
	不明	8				
VATS	無	1027	1.000	—	—	
	有	870	1.231	0.904—1.677	0.187	
	不明	1				
術前予防投与薬	無	1335	1.000	—	—	
	有	560	1.203	0.866—1.672	0.270	
	不明	3				
術前予防投与薬	無	1335	1.000	—	—	0.103
	エラスポール	115	1.416	0.785—2.555	0.247	
	ステロイド	199	1.079	0.648—1.794	0.771	
	ウリナスタチン	69	2.601	1.405—4.817	0.002	

Stage 別生存曲線

Overall survival
stage

logrank test p <.0001



特発性間質性肺炎合併進行肺癌の 標準的化学療法に関する検討

弦間 昭彦*

間質性肺炎合併肺癌においては、各種抗癌治療による致死的な急性肺障害(急性増悪)が重大な問題として認識されており、間質性肺炎合併進行肺癌に対する有効かつ安全性の高い化学療法の確立は最重要課題の一つと言える。

平成21年度研究班では、特発性間質性肺炎合併肺癌患者の初回化学療法における急性増悪の発症頻度および化学療法の動向を明らかにするため、「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」(以下、全国実態調査)をアンケート形式で実施した。全国19施設から396症例について回答があり、初回化学療法に関連した急性増悪の発症率を13.1%と報告した。加えて、化学療法の選択動向として、カルボプラチン+パクリタキセル療法およびプラチナ製剤(カルボプラチン)+エトポシド療法が既に広く浸透している現状と他の薬剤と比較して高い安全性が示唆された。続いて特発性間質性肺炎合併小細胞肺癌/非小細胞肺癌に関する前向き認容性試験が報告され、結果は全国実態調査で安全性の高さが示唆された上記治療法の有用性を再確認するものであった。以上より、現状ではカルボプラチン+パクリタキセル療法およびカルボプラチン+エトポシド療法が安全性および使用実績の面から標準的治療の有力な候補と考えられる。

一方で、間質性肺炎非合併肺癌に関しては、カルボプラチン+パクリタキセル療法への血管新生阻害薬ベバシズマブの上乗せ効果が報告されるなど、肺癌化学療法も進歩しており、間質性肺炎合併症例に対する新たな化学療法の安全性の検証にも取り組む必要がある。現在、この新たな治療法を評価するため、適切な試験デザインを検討し、プロトコールの作成を行っている。

また、前述の認容性試験においてもプロトコール治療中の急性増悪頻度は低いものの、これらの症例の全経過中の急性増悪累積発症率は29%と高率であり、さらなる安全性向上の為に急性増悪予測因子の探索は必要不可欠な課題である。現在、上記2療法が実施された症例を対象に臨床背景因子や治療前検査値を中心とした詳細なデータベース作成を行っている。

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

はじめに

間質性肺炎合併肺癌では、各種抗癌治療を契機として既存の間質性肺炎の急性増悪が高頻度に経験される。間質性肺炎急性増悪に対しての標準的治療は確立されておらず、高用量ステロイド療法、免疫抑制剤、好中球エラスターゼ阻害薬、PMX療法などが試みられるが、極めて予後不良である。実際、間質性肺炎急性増悪は化学療法における治療関連死および外科治療における手術関連・在院死の多くを占め、臨床上、深刻な問題として認識されている。このため、既存肺に間質性陰影を有する肺癌症例は、有しない症例とは明確に区別して治療戦略がとられるべきである。しかしながら、これまで治療の指針となるようなエビデンスは乏しく、リスクを十分に認識されないままに治療が実施され、重篤な有害事象を生じる、逆にリスクを過大評価したため、本来、治療の利益を得られる患者が治療適応を制限されるなどの問題が生じる結果を少なからず招いていた。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強く望まれている。

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。間質性肺炎合併進行肺癌における化学療法に起因した急性増悪の累積発症率は9-29%と報告されている[1-7]。発症率に大きな差が認められる要因として、対象を特発性に限定するか、間質性病変を有するものをすべて含めるかなどに違いがあり、発症率が異なる様々な間質性肺疾患が含まれることが発症率に大きく影響を及ぼすと考えられる。また、自然経過での急性増悪と化学療法関連の急性増悪(びまん性肺障害型の薬剤性肺障害)は病理学的にも鑑別は不能であり、化学療法との関連性をどう判断するかにより発症率には大きな違いが生じる。特発性間質性肺炎(IIPs)の過半数を占める特発性肺線維症(IPF)では、自然経過での急性増悪発症率は5-19%/年[8-10]、IPF以外のIIPsおよび膠原病肺についても急性増悪

の発症は確認されており、発症率は1.3-4.0%/年[11]と報告されている。よって、間質性肺炎合併肺癌においては抗癌治療を行わなくても急性増悪のリスクを避けることはできず、真の治療関連急性増悪は、見かけの急性増悪から自然経過での急性増悪を差し引いたものと考えるべきである。

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は、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(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[12]。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認容性試験を実施し、平成22年度研究班にて報告した[13]。結果は、全国実態調査で安全性の高さが示唆されたカルボプラチン+エトポシド療法、カルボプラチン+パクリタキセル療法の有用性を補完するものであった。一方で非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)では、これまで標準的治療であったカルボプラチン+パクリタキセル療法への血管新生阻害薬ベバシズマブ上乗せの有用性が報告[14, 15]されるなど、肺癌化学療法も進歩しており、間質性肺炎合併肺癌においても新たな治療法の安全性を検証し、肺癌治療の進歩に追随していかなければならない。

標準的化学療法

全国実態調査では、全国19施設より396症例について初回化学療法の選択状況と急性増悪の有無について回答が得られ、IIPs合併進行肺癌の初回化学療法における急性増悪の発症率は13.1%、化学療法の選択では、カルボプラチン+パクリタキセル療法(CP療法)が140例(35.3%)とプラチナ製剤+エトポシド療法120例(30.3%)で多数を占め、次いでビノレルビン単剤療法が30例であった。急性増悪の発症頻度は、CP療法が8.6%、カルボプラチン+エトポシド療法(CE療法)が3.7%、シスプラチン+エトポシド療法が10.5%であった(Table 1)。非小細胞肺癌に対するCP療法、小細胞肺癌に対するプラチナ製剤+エトポシド療法が既に全国的に広く浸透しており、さらに両治療法が安全性についても優れている可能性が示された。本検討は、後向きではあるが症例数が約400例と規模が大きく、調査施設も間質

Table 1. Initial chemotherapy-related acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias

Regimen	N	AE	%
DCA+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	51	10	19.6
Total	396	52	13.1

CBDCA, carboplatin; CDDP, cisplatin; PTX, paclitaxel

ETP, etoposide; VNR, vinorelbine; DOC, docetaxel;

AE, acute exacerbation

文献 12 より引用

性肺炎の診断治療に精通している施設に限定されていることから、その全体像が十分に反映されているものと考えられる。

著者らは、少数例ではあるが小細胞肺癌に対するCE療法および非小細胞肺癌に対するCP療法の安全性を検証する前向き認容性試験を実施した (Table 2, 3)[5, 6]. 対象は安定期のIIPsを合併した化学療法未施行進行期小細胞肺癌(17例)/非小細胞肺癌(18例)であり、治療関連性を化学療法最終投与日より10週間以内の発症と定義した。治療関連急性増悪の発症は、小細胞肺癌/非小細胞肺癌各1例、計2例(5.7%)と初回治療による急性増悪発症率は十分に許容されるものであったが、全経過中での急性増悪発症は10例(累積発症率29%)と高率であった。奏効率は、CE療法が88%, CP療法が61%, 無増悪生存期間(PFS)と全生存期間中央値(MST)はそれぞれ5.5か月および8.7か月, 5.3か月および10.6か月であった。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+エトポシド療法とシスプラチン+イリノテカン療法の比較第Ⅲ相試験(JCOG9511)[16]のシスプラチン+エトポシド群(4.8か月), 進行非小細胞肺癌に対する4群比較試験(FACS)[17]のCBDCA+PTX群(4.5か月)と比較して同等以上の成績でありました。しかし、全生存期間はそれぞれ8.7か月, 10.6か月であり、対照となるJCOG9511の9.4か月, FACSの12.3か月

Table 2. 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	20%
	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

文献 5, 6 より引用, 改変

Table 3. 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	1	1
(to death)	1	1
2 nd -line treatment related	2	3
(to death)	1	1
Treatment unrelated	2	1
(to death)	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

文献 5, 6 より引用, 改変

と比べ短い傾向が認められている。この原因として、全経過中7例(20%)が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(13例/35例)ことが考

Table 4. Odds ratios of acute exacerbation of IIPs for various risk factors in the patients combined from two studies

Risk factors		N	OR	95% CI	P value
Gender	Male	35	2.84	0.30-27.3	0.37
Age (years)	>69*	35	3.50	0.73-16.9	0.12
PS	>=1	35	0.58	0.13-2.71	0.49
Type of IIPs	IPF	35	3.19	0.70-14.6	0.13
LDH (IU/L)	>254*	35	0.62	0.14-2.73	0.52
CRP (mg/dL)	>1.34*	35	0.34	0.07-1.61	0.17
WBC (mm ³)	>7820*	35	1.08	0.25-4.70	0.91
PaO ₂ (Torr)	<80*	27	0.18	0.03-1.14	0.07
KL-6 (U/mL)	>762*	32	0.56	0.12-2.54	0.45
	positive		0.88	0.17-4.54	0.87
SP-D (ng/mL)	>94*	29	2.22	0.42-11.83	0.35
	positive		0.98	0.18-5.24	0.87
%VC predicted	<80*	23	0.69	0.12-3.96	0.67
ANA	positive	19	0.80	0.11-6.11	0.83

*,median;

IIP, idiopathic interstitial pneumonia; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; PS, performance status CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase; WBC, white blood cells; PaO₂, arterial oxygen tension; SP-D, surfactant protein D; ANA, antinuclear antibody; %VC, percent vital capacity; OR, odds ratio; CI, confidence interval
文献 6 より引用

えられた。二次化学療法が実施された患者では38%(5/13例)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と考える。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。

後ろ向き検討と少数例の前向き試験の結果であるが、他に有力な候補となる化学療法がないこと、無作為化試験は現実的ではなく、化学療法を一概に適応外とする根拠も乏しい現状を考慮すると使用実績、安全性および抗腫瘍効果から小細胞肺癌に対するCE療法と非小細胞肺癌に対するCP療法が本病態に対する標準的初回化学療法と考えられる。

化学療法関連急性増悪の予測因子

著者らは前述の認容性試験35症例において急性増悪危険因子について検討し、男性(オッズ比 2.84),

70歳以上の高齢者(オッズ比 3.50), IPF(オッズ比 3.19)でリスクの上昇傾向が認められたが統計学的に有意ではなかった(Table 4)。本検討では、間質性肺炎の重症度の指標とされる%肺活量、動脈血酸素分圧や活動性の指標とされるKL-6, LDH, CRPについてはリスクの上昇を確認できなかった [6]。Kenmotsuらは、胸部CT上、何らかの間質性陰影を有し、かつ化学療法が施行された肺癌患者109例について検討している [7]。急性増悪が累積で24例(22%)に認められ、うち初回治療による発症が小細胞肺癌で63%、非小細胞肺癌で31%と報告している。また、パクリタキセルを含む化学療法では急性増悪発症率が2.2%(1/45例)とされ、パクリタキセルを含む化学療法での安全性が示唆されているが、エトポシドを含む化学療法では16.1%(5/31例)と高率に急性増悪が認められている。本検討では、急性肺障害の危険因子についても検討がなされており、多変量解析においてCTパターンがUIP(Usual interstitial pneumonia)(オッズ比 6.98, 95%信頼区間2.04-33.8)および70歳未満の若年者(オッズ比 2.75, 95%信頼区間 1.03-7.93)が有意な危険因子として報告されている。肺癌非合併例では間質性肺炎の病型が有力な急性増悪の予測因子であり、病理学的・臨床的

IPFが危険因子である可能性は示唆されるが、IPFのCT所見については確立されているとはいえず、更なる検証が必要である。現状では急性増悪の予測因子として信頼できるものは存在せず、間質性陰影がごく軽度であっても急性増悪のリスクを念頭に治療にあたる必要がある。

本研究班では、急性増悪の危険因子を明らかにするため、第2回全国実態調査としてCE療法およびCP療法が実施された症例について治療前の臨床背景因子と検査データを集積中である。

間質性肺炎合併肺癌に対する新規臨床試験

これまでの報告から間質性肺炎合併非小細胞肺癌において、カルボプラチン+パクリタキセル療法の高い安全性が示唆されているが、抗腫瘍効果の点においては、近年、国内外の臨床試験(ECO4599[14], JO19907[15]), でCP療法への血管新生阻害薬ベバシズマブの上乗せ効果が報告されており、肺癌診療ガイドライン上もベバシズマブの併用が推奨されている。さらに安全性の点では、ベバシズマブの抗腫瘍効果は血管新生阻害作用が主体であり、細胞傷害作用は少ないと考えられており、実際、ECOG4599における肺障害の発症頻度は、CP単独療法群2.0%、ベバシズマブ併用群2.1%と差を認めておらず、間質性肺炎合併例に対しても安全に使用できる可能性がある。

これらの報告を受けて、IIPs合併した扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を対象にカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ併用療法の安全性および有効性を検証する多施設共同認容性試験を計画、適切なプロトコール作製を進めている。従来のCP療法と同等の安全性に加えて、高い局所制御率と生存期間の改善を期待している。

おわりに

臨床試験を実施するにあたっては対象となる間質性肺疾患をIIPsなどに限定せず、間質性陰影を呈する症例を広く検討対象とすることが、実臨床に沿っているという考え方もあるが、間質性陰影の成因によって、急性増悪リスクが大きく異なることは明白であり、それぞれの病態による急性増悪リスクを正

確に見積もるうえでも対象症例は急性増悪リスクの高いと考えられる疾患群に限定されることが必要である。また、本病態に対する治療は、致命的となる可能性も高いため、日常臨床の一つとして行われるべきではなく、間質性肺疾患の診断と活動性評価が可能でリスクベネフィットを正確かつ包括的に判断ができる、さらには急性増悪の鑑別と対応が迅速かつ十分に行える施設で実施されるべきである。

本研究班の役割としては、間質性肺疾患の病態による急性増悪のリスクおよび肺癌化学療法の進歩に合わせて、その安全性の評価を継続的に発信し、臨床医にリスクベネフィットを正確に見積もるための判断材料および治療の選択肢を提供することと考える。

文 献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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
- 6) 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 6: 801-7, 2011
- 7) Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. J Thorac

- Oncol. 6:1242-6, 2011.
- 8) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 171:1040-7, 2005.
 - 9) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 35:821-9, 2010.
 - 10) Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J.* 27:143-50, 2006.
 - 11) Park IN, Kim DS, Shim TS, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 132:214-20, 2007
 - 12) 弦間昭彦. 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21年度研究報告書, Page38-40(2010)
 - 13) 峯岸裕司, 弦間昭彦. 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検討. 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, Page47-51(2011)
 - 14) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355: 2542-50, 2006
 - 15) Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2012, Jan [in print]
 - 16) 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.
 - 17) 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

特発性肺線維症合併進行期非小細胞肺癌に対する 化学療法 of 臨床的検討

谷口 博之* 渡辺 尚宏 近藤 康博 木村 智樹 片岡 健介

【目的】特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) には高率に肺癌が合併することが知られている。IPFに合併した肺癌に対する化学療法の効果を前向きに検討した報告は無く、その効果について一定の見解は定まっていない。今回、我々はIPF合併進行期非小細胞肺癌症例に対する Carboplatin+weekly Paclitaxel療法について検討した

【対象と方法】2000年1月より2009年12月までの10年間に当院にて肺癌と診断された症例は1230例、間質性肺炎合併例は90例、そのうち非小細胞肺癌の症例は64例であった。その中でIPF合併進行期非小細胞肺癌 (Stage IIIb, IV) で化学療法を施行された者は21例あり、1st lineで Carboplatin+weekly Paclitaxel療法を受けた16例を対象とした。CarboplatinはDay1にAUC6で、PaclitaxelはDay1,8,15に70mg/m²で投与し4週毎に繰り返した。効果と安全性についてretrospectiveに検討を行った。

【結果】男性14例、女性2例、平均年齢67.9歳。組織型は腺癌12例、扁平上皮癌3例、非小細胞肺癌1例。PSは0/1/2=5/9/2例であった。投与前の肺機能検査は肺活量2.88L(予測値の91.5%)で、%DLcoは56.8%であった。1st lineの奏効率は56.3%、MSTは11.9ヶ月、1年生存率は37.5%、mPFSは6.8ヶ月だった。急性増悪は2例(12.5%)で合併し後治療を含めた全治療期間を通じて8例に発症した。

【結論】IPF合併進行期NSCLCにおいても化学療法による予後延長効果は認められると考えられるが急性増悪には十分な注意が必要である。

はじめに

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) には高率に肺癌の合併が認められることが報告されている¹⁻⁵⁾。間質性肺炎合併非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) に対する化学療法の効果を検討した報告はわずかであり、IPF 合併 NSCLC に対する化学療法の予後延長効果を証明した前向き試験は存在しないため、治療すべきかどうか一定の見解は定まっていない⁶⁻⁸⁾。また IPF に限定して間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) 合併 NSCLC に対する化学療法の効果を検討した報告は存在しない。今回、我々は IPF 合併進行期 (Stage IIIb, IV) NSCLC に対する化学療法の効果について検討を行った。加えて、IPF 急性増悪 (acute exacerbation: AE) を含めた治療中の有害事象の検討を行った。

対象と方法

2000 年 1 月より 2009 年 12 月までの 10 年間に当院に入院し肺癌と診断された 1230 例の中で IP 合併 NSCLC と診断された症例のうち、①進行期 (Stage IIIb, IV)、②合併する IP が IPF、③施行された 1st line の化学療法が Carboplatin (area under the curve: AUC=6.0 4週毎) + weekly Paclitaxel (70 mg/mm² days 1, 8, 15 4週毎)、④PS (Performance Status) が 0-2 の条件を満たす症例を対象とした。肺癌と診断された時点で肺機能検査、各種血液生化学検査、high resolution CT (HRCT) による画像評価を施行した。IPF の診断については 2002 年の American Thoracic Society/ European Respiratory Society の診断基準に基づき行った⁹⁾。治療の評価項目として奏効率 (objective response rate: ORR)、progression free survival (PFS)、median survival time (MST)、1 年生存率、AE を含めた有害事象の発症などを評価した。AE は本邦の IPF-AE の臨床基準に基づき以下の全ての満たす場合とした⁹⁻¹⁰⁾。1 ヶ月以内の経過で、1) 呼吸困難が増強、2) HRCT 所見で新たに生じたすりガラス影、浸潤影、3) 動脈血酸素分圧の有意な低下 (同一条件下で 10mmHg 以上の PaO₂ の悪化)。また明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓、心不全などは除外した。なお、化学療法最終施行日 10 週間以内に生じた AE を化学療法関連の AE と定義した報告があるが、本検討では原因不明

Table 1. Characteristics of all patients

Male : Female		14 : 2
Age		67.9 ± 5.8
Smoking (pack-years)		51.3 ± 25.4
Histology	Adeno	12
	Squamous	3
	Undifferentiated	1
Stage	IIIB	9
	IV	7
PS	0	5
	1	9
	2	2
IIP	cIPF	13
	IPF/UIP	3

Data are presented as mean ± SD or number. **Adeno** : adenocarcinoma ; **Squamous** : squamous cell carcinoma ; **PS** : performance status ; **IIP** : idiopathic interstitial pneumonia ; **cIPF** : clinical idiopathic pulmonary fibrosis ; **IPF/UIP** : idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia.

の AE と化学療法関連の AE の両者を含めて AE と定義した⁶⁾。化学療法の ORR は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) ガイドラインに従って、また有害事象については National Cancer Institute common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 に従って評価した。統計処理に関してはデータの数値は平均 ± 標準偏差で表示した。生存期間については Kaplan-Meier 法により生存曲線の作成を行い肺癌診断時から死亡もしくは打ち切りまでを解析対象とした。生存解析は 2010 年 6 月 12 日に施行した。なお、化学療法の施行については被験者各人に治療にてもたらされうる利益と不利益を書面と口頭で説明した後、全例で文書同意を得ていた。また本研究は当院の倫理委員会にて承認を受けた。

結 果

IP 合併肺癌は 90 例 (7.3%) 認められ、NSCLC 合併例は 64 例であった。そのうち 37 例が進行期 NSCLC (Stage IIIb, IV) であった。8 例は化学療法を受けず Best Supportive Care (BSC) のみを受けており、29 例に化学療法が行われていた。そのうち 1 例は PS が 3 であり、7 例は IPF 以外の IP 合併例であり、5 例は IPF 合併であったが他の治療 regimen を施行されていたので除外した。結果として 16 例を解析対象とした。肺癌診断時の患者背景、検査所見を示す (Table 1,

Table 2. Baseline physiologic data

Pulmonary function test	
VC (L)	2.88 ± 0.69
VC,% pred (%)	91.5 ± 16.5
FEV1 (L)	2.28 ± 0.57
FEV1%	79.1 ± 7.44
FEV1,% pred (%)	101.1 ± 20.4
DLco % pred (%) (n=14)	56.8 ± 17.1
Arterial Blood Gas	
PaO ₂ (mmHg)	81.9 ± 13.1
PaCO ₂ (mmHg)	39.0 ± 2.97
pH	7.42 ± 0.02
Laboratory Data	
WBC (mm ³)	8206 ± 2054
LDH (IU/l)	257 ± 93
KL-6 (U/ml)	1109 ± 688
SP-D (ng/ml)	126.2 ± 61.0

Data are presented as mean ± SD. n = 16 except for DLco [14].
 VC : vital capacity ; % pred : % predicted ; FEV1 : forced expiratory volume in one second ; DLco : carbon monoxide diffusing capacity of the lung ; PaO₂ : partial pressure of oxygen ; PaCO₂ : partial pressure of carbon dioxide ; WBC : white blood cell ; LDH : lactate dehydrogenase ; SP-D : surfactant protein D.

Table 2). 10例は肺癌と診断される前にIPFとすでに診断されていた。3例はvideo-assisted thoracic surgery(VATS)にて病理学的にIPF/UIPと診断され、残りの13例はtransbronchial lung biopsy (TBLB)とbronchoalveolar lavage (BAL)が施行されclinical IPFと診断されていた。IPFに対する薬物療法は2例に施行されておりその内容はステロイド薬単剤が1例、ステロイド薬+シクロスポリンが1例であった。

次に1st line regimenのORRを示す(Table 3)。ORRは56.3%で、投与サイクル数は4.3 ± 1.6 (範囲: 1-6)であった。10例は2nd line regimenの治療が施行されていた。

生存期間についてはMSTが11.9ヶ月、1年生存率が37.5%、median PFSが6.8ヶ月となっていた(Figure 1, Figure 2)。解析時14例が死亡しており死因は原病の進行が7例、AEが6例、肺炎が1例であった。

AEについては後治療を含めた全治療期間において8例で発症しており、そのうち6例は2nd line以降の化学療法を施行後にAEを発症していた。化学療法開始からAE発症までの期間の中央値は7.8ヶ月で、化学療法最終施行日からの期間は中央値7日であった。AE発症後のMSTは16日で、全患者が入院

Table 3. Objective response rate

CR	0
PR	9
SD	5
PD	2
<hr/>	
Overall response rate (%)	56.3
Disease control rate (%)	87.5

CR : complete response ; PR : partial response ; SD : stable disease ; PD : progressive disease.

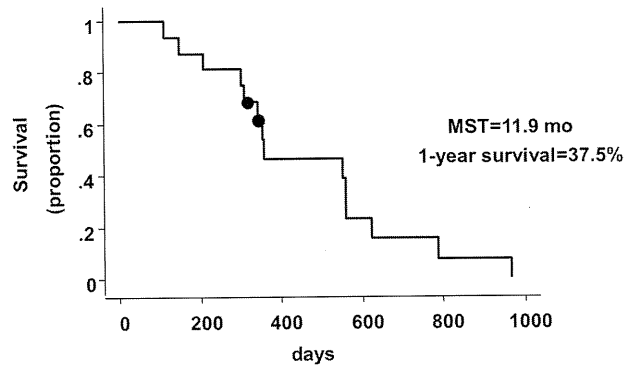


Fig. 1. Overall Survival
 Circles indicate censored cases at the data cutoff point. The median survival time (MST) was 11.9 months, and 1-year survival was 37.5%.

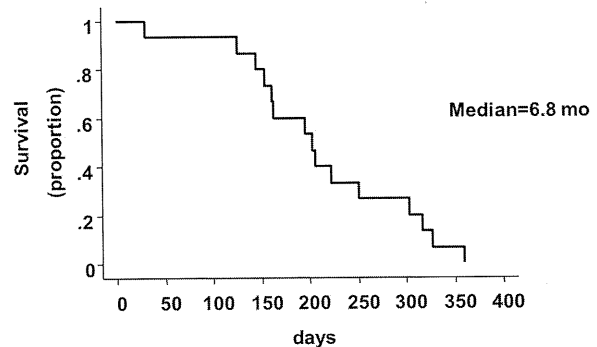


Fig. 2. Progression free survival
 The median progression free survival was 6.8 months.

中に死亡していた。肺癌診断時からのMSTはAE発症群が10.3ヶ月で、AE非発症群が18.7ヶ月となっていた。

AE以外の有害事象について示す(Table 4)。最も多かったGrade 3以上の血液毒性はneutropenia (37.5%)であったがfebrile neutropeniaは1例のみであった。非血液毒性については末梢神経障害が1例のみ認められた。AE以外の有害事象は致命的ではなかった。

Table 4. Adverse events excluding acute exacerbation

Toxicity	Grade 3	Grade 4	Grade 3 or 4 (%)
Anemia	5	0	5 (31.3)
Leukocytopenia	6	0	6 (37.5)
Neutropenia	1	6	7 (43.8)
Febrile neutropenia	1	0	1 (6.3)
Thrombocytopenia	2	0	2 (12.5)
Peripheral neuropathy	1	0	1 (6.3)

Data are presented number or proportion.

考 察

本研究ではIPF合併進行期NSCLCに対するCarboplatin + weekly Paclitaxel療法の臨床的検討を行った。現時点でIPF合併進行期NSCLCに対する化学療法の効果を検証した報告は無い。今回の検討では、1st line regimenのORR, median PFS, MST, 1年生存率はそれぞれ56.3%, 6.8ヶ月, 11.9ヶ月, 37.5%となっており比較的良好な結果となっていた。

今回の検討ではCarboplatin + weekly Paclitaxel療法の1st line regimenとして施行されていた者を対象とした¹¹⁾。同regimenについてのあるPhase II試験においては1年生存率が64%, MSTが15.9ヶ月という比較的良好な結果が示されている¹¹⁾。一方で進行期NSCLCに対するCarboplatin + Paclitaxelのregimenの検討はいくつか報告されているが、ORRは32-45%, MSTは12-14ヶ月となっている¹²⁻¹⁴⁾。今回の我々の検討の結果はIPF合併例であるにもかかわらず上述の報告とほぼ同等の結果であった。一方、峰岸らのIP合併NSCLC18例に対するCarboplatin + Paclitaxel療法の検討ではORRが61%, MSTが10.6ヶ月, 1年生存率が22%と報告されている⁶⁾。彼らの検討においてIPF合併例は6例のみであるが、今回間質性肺炎の中で最も予後不良のIPF合併例に限定した我々の検討においてMSTと1年生存率についてほぼ同等の結果であった事はIPF合併肺癌であっても治療を検討しても良い事を示唆すると考えられた。

AE以外の有害事象について血液毒性は大半が軽度で許容範囲であり、非血液毒性については末梢神経障害を除いて重篤な例は認められなかった。この理由としてPaclitaxelを毎週分割投与にした事が挙

げられる。CarboplatinとPaclitaxelの3週毎投与の標準療法と、Carboplatinとweekly Paclitaxelの4週毎投与とを比較したPhase 3の検討ではweekly regimenの方がGrade 2以上の神経障害が少なかったと報告されている¹⁵⁾。

IPF-AEは世界的に広く知られるようになってきておりPirfenidoneの前向き臨床試験においては年間発症率4.8-13.9%と報告されている^{9,16)}。またretrospectiveな検討においては発症率約10%と報告されている¹⁷⁻¹⁸⁾。一方で、IP合併NSCLCにおける化学療法でのAEの報告として峰岸らは発症率27.8%と報告している⁶⁾。我々の報告と併せて化学療法後のIP-AEは自然経過での発症率よりも高い可能性があると考えられる。我々の検討での患者群においてAEの発症率がより高かった理由ははっきりしないが一つの可能性としてIPF患者のみを検討した事が関与していると考えられる。別の理由としては施行した化学療法の総数が関与した可能性がある。AEを発症した8人中6人は2nd line以降にAEを発症しており、1st lineに限定すると2人のみ発症していた。そのためIPF合併NSCLCの全治療経過においてAEはより高率に発症すると予測されるが、少なくとも1st lineに限定すると許容範囲内であると考えられた。またIPF-AEの自然経過での発症率も年を追う毎に発症率が増加する事が報告されている¹⁷⁻¹⁸⁾。AE発症群のMSTはAE非発症群のMSTと比較して統計学的な有意差は無く、AE発症群の10.3ヶ月というMSTはIPF非合併のNSCLCのBSC症例のMSTと比較しても良い結果であると思われる。今後、AEのrisk factorの解析や、AEの発症を予防する方策の検証が必要であろう。

結 語

本研究においてIPF合併進行期NSCLCにおいても化学療法は予後延長効果が期待される事が示唆されたが、AE発症には注意が必要であり効果と副作用について十分に説明を行った上で施行する事が望ましいと思われる。

引用文献

- 1) Harris JM, Johnston ID, Rudd R, Taylor AJ,

- Cullinan P. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer: the BTS study. *Thorax* 2010; 65: 70-6.
- 2) Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med* 2007; 101: 2534-40.
 - 3) Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980; 35: 496-9.
 - 4) Park J, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Koh Y, Lee SD, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17: 1216-9.
 - 5) American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
 - 6) Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, Azuma A, 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* 2011; 71: 70-4.
 - 7) Minegishi Y, Takenaka K, Mizutani H, Sudoh J, Noro R, Okano T, et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med* 2009; 48: 665-72.
 - 8) Shukuya T, Ishiwata T, Hara M, Muraki K, Shibayama R, Koyama R, et al. Carboplatin plus weekly paclitaxel treatment in non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Anticancer Res* 2010; 30: 4357-61.
 - 9) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-9.
 - 10) Taniguchi H, Kondoh Y. Revised criteria for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. The Annual Report by Study Group of Ministry of Health and Welfare for Diffuse Lung Disease 2004; 114-9.
 - 11) Suzuki R, Yamamoto M, Saka H, Taniguchi H, Shindo H, Tanikawa Y, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel with meloxicam. *Lung Cancer* 2009; 63: 72-6.
 - 12) Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2933-9.
 - 13) Inoue A, Usui K, Ishimoto O, Matsubara N, Tanaka M, Kanbe M, et al. A phase II study of weekly paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 52: 83-7.
 - 14) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, 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* 2007; 18: 317-23.
 - 15) Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 468-73.
 - 16) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-7.
 - 17) Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2010; 27: 103-10.
 - 18) Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-63.