

表1 年度別新規登録および継続登録症例数の推移

新規登録	例数	継続登録	例数
2006年度	131	登録時	436
2007年度	162	登録後 1年目	261
2008年度	57	登録後 2年目	191
2009年度	80	登録後 3年目	148
2010年度	6	登録後 4年目	109
総計	436	登録後 5年目	74

表2 患者背景

調査項目	診断名	IPF 321例		NSIP 82例		その他 15例		(未入力) 18例		計 436例
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
性別	男	253	78.8	36	43.9	10	66.7	14	77.8	313
	女	68	21.2	46	56.1	5	33.3	4	22.2	123
年齢	-60	67	20.9	32	39.0	7	46.7	4	22.2	110
	61 - 65	67	20.9	20	24.4	3	20.0	6	33.3	96
	66 - 70	68	21.2	16	19.5	2	13.3	2	11.1	88
	71 - 75	77	24.0	10	12.2	1	6.7	3	16.7	91
	76 -	41	12.8	4	4.9	2	13.3	2	11.1	49
	(未入力)	1	0.3	0	0.0	0	0.0	1	5.6	2
発症年齢	50歳以上	296	92.2	66	80.5	13	86.7	17	94.4	392
	50歳以下	20	6.2	14	17.1	2	13.3	1	5.6	37
	(未入力)	5	1.6	2	2.4	0	0.0	0	0.0	7
家族歴	あり	28	8.7	3	3.7	2	13.3	3	16.7	36
	なし	265	82.6	78	95.1	13	86.7	11	61.1	367
	不明	25	7.8	1	1.2	0	0.0	2	11.1	28
	(未入力)	3	0.9	0	0.0	0	0.0	2	11.1	5
喫煙歴	現喫煙者	55	17.1	7	8.5	1	6.7	4	22.2	67
	元喫煙者	178	55.5	30	36.6	8	53.3	4	22.2	220
	非喫煙者	80	24.9	45	54.9	6	40.0	3	16.7	134
	(未入力)	8	2.5	0	0.0	0	0.0	7	38.9	15
合併症	なし	196	61.1	65	79.3	12	80.0	9	50.0	282
	肺癌	10	3.1	3	3.7	0	0.0	2	11.1	15
	COPD	13	4.0	0	0.0	1	6.7	0	0.0	14
	糖尿病	32	10.0	2	2.4	2	13.3	2	11.1	38
	その他	51	15.9	9	11.0	0	0.0	2	11.1	62
	(未入力)	19	5.9	3	3.7	0	0.0	3	16.7	25
重症度	I度	129	40.2	31	37.8	5	33.3	3	16.7	168
	II度	35	10.9	15	18.3	4	26.7	3	16.7	57
	III度	67	20.9	23	28.0	3	20.0	1	5.6	94
	VI度	56	17.4	10	12.2	0	0.0	0	0.0	66
	(未入力)	34	10.6	3	3.7	3	20.0	11	61.1	51

なったため、2009年4月からこれらの薬剤の使用に関する入力項目も追加設定した⁸⁾。

結 果

(1) 症例の登録状況

これまでの年度別新規および継続登録症例数を表1に示す。5年間で19施設から436例の新規登録が行われた。初回登録後の継続登録症例数の推移は、1年後の登録は261例で半数以上の追跡登録があっ

たが、時間経過とともに登録更新症例数は減少し、登録後5年目では74例のみであった。

(2) 登録症例の患者背景

新規登録された436例の診断別の初診時患者背景(性別、年齢、発症年齢、間質性肺炎の家族歴、喫煙歴、合併症、わが国の重症度)を表2に示す。IPFが最も多く321例(73.6%)を占め、78.8%が男性で、年齢は60歳以上が約80%を占めた。発症年齢が50歳以下であったものを6.2%認め、間質性肺炎の家族歴を8.7%で認めた。合併症では糖尿病10%、

表3 臨床症状

調査項目	診断名	IPF 321例		NSIP 82例		その他 15例		(未入力) 18例		計 436例
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
初診時の症状	労作時呼吸困難 (DOE)	145	45.2	47	57.3	7	46.7	7	38.9	206
	咳嗽	72	22.4	21	25.6	3	20.0	4	22.2	100
	異常陰影	91	28.3	11	13.4	5	33.3	4	22.2	111
	その他	3	0.9	1	1.2	0	0.0	0	0.0	4
	(未入力)	10	3.1	2	2.4	0	0.0	3	16.7	15
発症形式	慢性発症 (3ヵ月以上)	306	95.3	61	74.4	6	40.0	15	83.3	388
	亜急性発症 (1~3ヵ月)	10	3.1	18	22.0	4	26.7	0	0.0	32
	急性発症 (1ヵ月以内)	1	0.3	2	2.4	5	33.3	0	0.0	8
	(未入力)	4	1.2	1	1.2	0	0.0	3	16.7	8

表4 理学所見および血清間質性肺炎マーカー

調査項目	診断名	IPF 321例		NSIP 82例		その他 15例		(未入力) 18例		計 436例
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
捻髪音	あり	308	96.0	78	95.1	13	86.7	9	50.0	408
	なし	10	3.1	3	3.7	2	13.3	0	0.0	15
	不明	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1
	(未入力)	2	0.6	1	1.2	0	0.0	9	50.0	12
ばち指	あり	106	33.0	16	19.5	3	20.0	1	5.6	126
	なし	189	58.9	64	78.0	12	80.0	6	33.3	271
	不明	21	6.5	1	1.2	0	0.0	0	0.0	22
	(未入力)	5	1.6	1	1.2	0	0.0	11	61.1	17
KL-6上昇	あり	260	81.0	77	93.9	11	73.3	6	33.3	354
	なし	44	13.7	2	2.4	3	20.0	1	5.6	50
	不明	3	0.9	1	1.2	0	0.0	0	0.0	4
	(未入力)	14	4.4	2	2.4	1	6.7	11	61.1	28
SP-D上昇	あり	213	66.4	57	69.5	9	60.0	3	16.7	282
	なし	52	16.2	5	6.1	2	13.3	2	11.1	61
	不明	48	15.0	19	23.2	4	26.7	2	11.1	73
	(未入力)	8	2.5	1	1.2	0	0.0	11	61.1	20

COPD 4.0%, 肺癌3.1%であった。重症度はI度が最も多かったが、IV度も17.4%含まれていた。一方、非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) 82例では、女性、非喫煙者が過半数を占め、年齢は60歳未満が39.0%を占めた。合併症なしは79.3%で、肺癌合併の登録が3例あったが、COPD合併の登録はなかった。重症度はIPFと同様にI度が最も多かったが、IV度も12.2%登録された。

(3) 初診時の臨床症状・身体所見・血清学的検査所見

表3に初診時の症状および発症形式を示す。IPFの初診時の症状では、労作時呼吸困難が45.2%と最も多かったが、自覚症状を認めず胸部異常陰影を指摘され医療機関を受診した症例を28.3%認めた。一方、NSIPの初診時の症状では、労作呼吸困難が最も多く57.3%で、74.4%が慢性発症であった。新規登録時の身体所見(fine cracklesおよびばち指の有無)および血清間質性肺炎マーカーの上昇の有無を表4

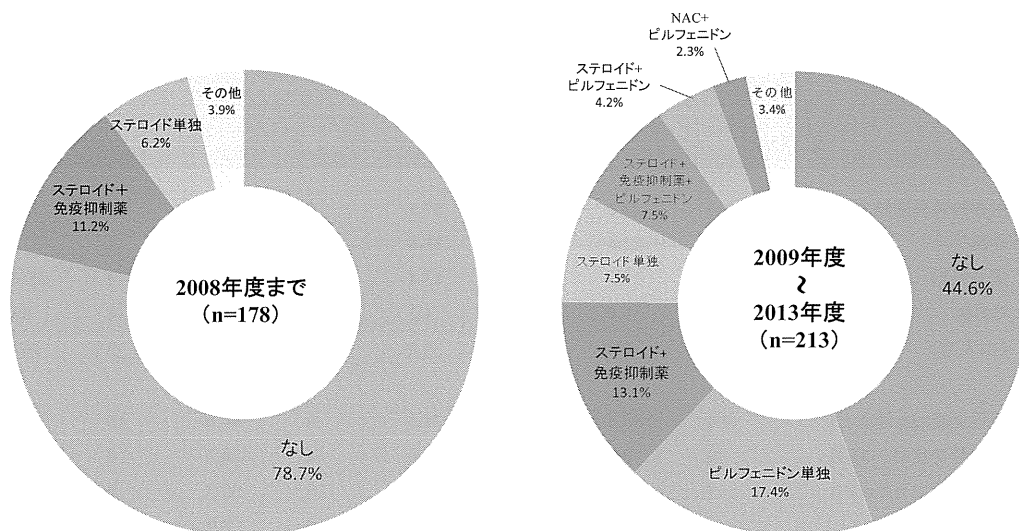


図1 IPFにおける治療内容およびその変化

に示す。fine cracklesはIPFの96.0%，NSIPの95.3%で聴取し，ばち指はIPFの33.0%，NSIPの19.5%で認めた。登録時のKL-6，SP-Dの上昇の有無に関しては，KL-6の上昇(500 U/mL以上)はIPFの81.0%，NSIPの93.9%，SP-Dの上昇(110 ng/mL以上)はIPFの66.4%，NSIPの69.5%で認めた。

(4) IPF症例における治療内容とその変化

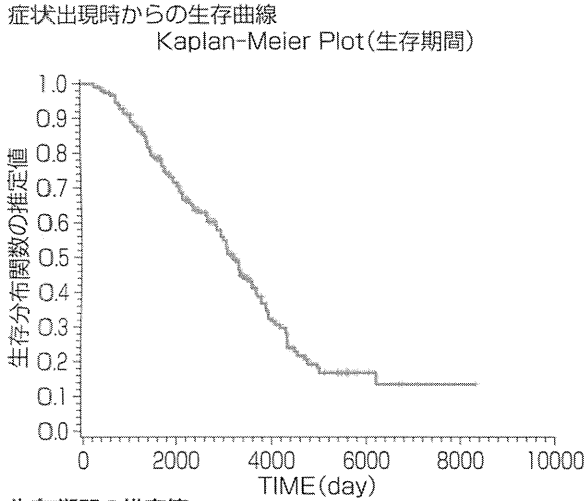
2008年度までと2009年度から2013年度までの治療内容(ステロイド薬，免疫抑制薬，NAC吸入，ピルフェニドン，その他)を図1に示す。ピルフェニドンが製造承認された直後の2008年度末では無治療が最も多く78.7%であったが，2013年度末では無治療は44.6%に減少し，ピルフェニドン単独療法が17.4%，ピルフェニドンと他剤との併用療法が15.5%を占めた。一方，ステロイド単独療法は6.2%から7.5%，ステロイドと免疫抑制薬の併用療法は11.2%から13.1%と漸増していた。NAC吸入療法は2013年度末においてピルフェニドンとの併用療法を含めても3.8%のみであった。

(5) IPFの臨床経過・予後

症状出現時および初診時からの生存曲線を図2に示す。50%生存期間はそれぞれ3203日(8.8年)，2090日(5.7年)であった。死因が入力されていた113例では，急性増悪が66例(58.4%)と最も多く，急性増悪による死亡時期は発病から5年以上10年未満が最も多かった。

考 察

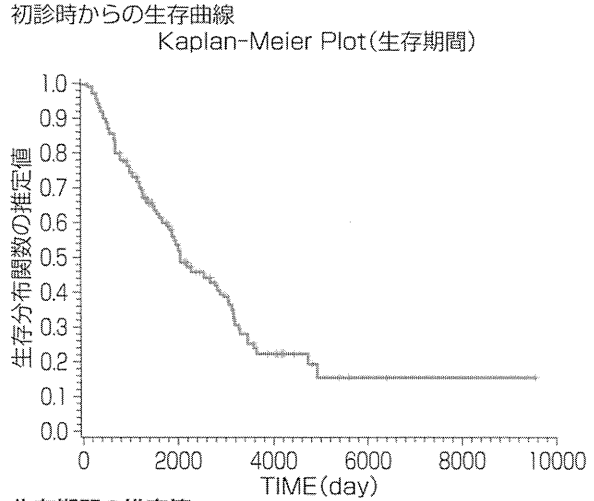
今回，2005年度より行ってきた「びまん性肺疾患に関するプロスペクティブ調査研究(web登録)」の現状について報告した。わが国の難病対策である難治性疾患克服研究事業における臨床調査研究分野の対象疾患の1つであるIIPsは，難病患者の医療費助成制度である特定疾患治療研究事業の対象疾患にも含まれている。医療費の公費負担を受ける場合には，1年に1度主治医から交付された臨床調査個人票を都道府県に提出することとなっており，提出後は難病患者の動向を全国規模で把握するため，都道府県が難病患者認定適正化事業として特定疾患調査解析システム(WISH)に登録することとなっている。しかし，その入力率は非常に低く，登録内容も不正確な面もあることから，難病患者の動向を正確に把握できていない可能性が指摘されている。2013年1月に厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会において今後の難病対策の在り方についての提言が行われ⁹⁾，現行の臨床調査個人票の内容およびデータ収集の方法について精度の向上や有効活用の観点から改革を行う方向性が示され，新たな入力システムの開発や疾病登録を行う難病指定医(仮称)の導入などが検討されている。これまでIIPsにおいても，難病研究班による臨床調査票を用いた疫学調査^{10,11)}を行ってきた。しかし，臨床調査個人票は公費負担申請としての行政目的に重点が置かれてきたため，北海道などの一部の地域を除き疫学研



生存期間の推定値

パーセント	25%点	50%点	75%点
四分位点推定(下限:上限)	1692(1423:2031)	3203(2919:3569)	4376(4022:5021)
推定値(95%信頼区間)			

※死亡データがない症例は、最終更新日を打ち切り日とした。



生存期間の推定値

パーセント	25%点	50%点	75%点
四分位点推定(下限:上限)	999.0(753.0:1242)	2090(1901:2819)	3599(3193:-)
推定値(95%信頼区間)			

図2 IPFの生存曲線と予後

究への応用において精度が高いとはいえず信頼性に欠けるとの指摘もある¹²⁾。一方、今回報告したweb登録システムは厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業として実施され、難病研究班に所属する限られた専門医療機関からの情報であり、臨床調査票を用いた疫学調査とは異なり入力情報は信頼性が高いものと考えられる。

今回のweb登録症例の特徴はIPFが321例(73.6%)を占めたことであり、本研究では全国多施設から集積されたデータを用いわが国のIPF患者の診療実態を明らかとすることができた。わが国においてIPFの診断時からの臨床経過や治療内容などに関する大規模な疫学研究はこれまでにほとんどない^{6,10)}。今回の調査研究の中で最も注目すべき点は、IPFの治療内容とその変化および予後に関する検討結果である。IPFの治療内容に関しては、2008年度までは約3/4のIPF患者が無治療での経過観察であったが、世界初の抗線維化薬であるピルフェニドンが2008年12月に世界に先駆けわが国で使用可能となった以降、5年経過した2013年度末には無治療患者は約45%までに減少し、約1/3の患者でピルフェニドン治療が行われていることが明らかとなった。一方でステロイド単独療法やステロイドと免疫抑制薬の併用療法も依然行われており、わが国におけるIPFの実地臨床では、2011年に報告されたATS/ERS/JRS/

ALATのエビデンスに基づくIPFの診断・管理ガイドライン¹³⁾では推奨していないステロイド薬や免疫抑制薬を経験的に選択せざる得ない実態も明らかとなった。わが国の『特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き』改訂第2版¹⁴⁾では、ステロイド薬とシクロホスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬との併用療法の有効性を確実に証明した大規模研究はないものの、否定した臨床研究もないため治療オプションの1つとして残し、ステロイド薬と免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン)との併用療法をIPFの治療例として記載している。ステロイド薬とシクロスポリンの併用療法については、ステロイド薬とシクロホスファミドとの前向き多施設共同臨床比較試験が行われ¹⁵⁾、両群間で主要評価項目に有意差は認めなかったが、肺活量(VC)の年間減少量は80 mlと少なく、その位置づけについては引き続き検証し、今後改訂予定である『特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き』でその方向性を示す必要があるものと考えられた。

また今回の検討により、わが国のIPF患者の予後についても明らかとなった。これまでの海外からの報告¹²⁾ではIPFの平均生存期間は3-5年とされているが、今回の検討では症状出現後約8.8年、初診時から5.7年とこれまでの報告よりも良好であった。その背景には、今回のIPF登録症例の51.1%が重症

度I・IIの軽症患者であったことが影響しているものと考えられるが、IPF患者の約1/4が胸部異常陰影で医療機関を初めて受診していたことから、わが国では胸部CTの普及により症状はないが胸部異常所見を指摘され来院するIPF患者が諸外国と比べ多いこともその一因である可能性が示唆された。

今回報告した「びまん性肺疾患に関するプロスペクティブ調査研究(web登録)」の集積データの幅広い活用法に関しては、個人情報保護について十分に配慮した上で難病研究班に限定することなく、難病研究に携わる研究機関や医療機関、企業等に対し難病患者のデータを提供することに加え、研究内容や成果を患者・国民・医療現場に還元することがきわめて重要である。現時点でweb登録は進行中であり、集積データを今後どのように解析・管理するかについてはさらなる議論が必要であるが、登録症例の特徴を生かした種々の観点からのデータ解析およびフィードバックが必要である。また、今回のweb登録の実施に際して生じた種々の問題点(入力項目の妥当性、精度管理など)は、現在検討されている難病対策の改革案(新たな患者データの収集システムの構築)においても貴重な情報になるものと考えられた。

<文 献>

- 1) King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-1181.
- 2) Martinez JF, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-967.
- 3) Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-292.
- 4) Ley B, Collard HR, King Jr TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-440.
- 5) Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. A cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 842-847.
- 6) 千葉弘文, 林 伸好, 高橋弘毅. 北海道における臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 びまん性肺疾患調査研究 平成20年度研究報告書. 39-46, 2009.
- 7) 海老名雅仁, 田口善夫, 菅守隆, 井上義一, 貫和敏博. 特発性間質性肺炎患者の臨床情報のWEB登録. 厚生労働科学研究費補助金 びまん性肺疾患調査研究 平成16年度研究報告書. 41-48, 2005.
- 8) 坂東政司, 杉山幸比古: 特発性間質性肺炎患者に関するプロスペクティブ調査研究(WEB登録)の現状と今後の方向性. 厚生労働科学研究費補助金 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成20年度研究報告書. 47-51, 2009.
- 9) 厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会. 難病対策の改革について(提言) 平成25年1月31日, 厚生労働省
- 10) Ohno, S., Nakaya, T., Bando, M., et al.: Idiopathic pulmonary fibrosis-results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology* 2008; 13: 926-928.
- 11) 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古. 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査2007. 厚生労働科学研究費補助金 びまん性肺疾患調査研究 平成20年度研究報告書. 35-38, 2009.
- 12) 坂東政司. 厚生労働省特定疾患臨床調査. 個人票電子データの解析. *治療学* 2010; 44:71-
- 13) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788-824.
- 14) 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:特発性間質性肺炎診断・治療の手引き改訂第2版,南江堂, 東京, 2011.
- 15) Miyazaki A, Azuma N, Inase T, et al. A randomized, double-blind, multi-centered controlled trial of cyclosporine A vs. cyclophosphamide with corticosteroid in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in japan. *Am Thoracic Society International conference of 2011. In Denver, USA, 2011*

IP 合併肺癌の治療指針策定部会 (海老名雅仁)

間質性肺炎合併肺癌治療 治療指針策定部会 報告

東北薬科大学病院 教授 呼吸器センター長 海老名雅仁

重喫煙者がその多くを占める肺癌患者においては、発癌時にすでに背景の呼吸器疾患として肺気腫や線維化を伴う間質性肺炎、とくに労作時呼吸困難が著しい気腫合併肺線維症を様々な程度に生じていることが少なくない。こうした患者に対する化学療法や放射線療法、さらに生命予後を左右する術後急性増悪に関して検討を進めてきたが、この3年間で最も目覚ましい成果となったのは、京都大学伊達教授を中心とする呼吸器外科学会との共同作業を通じて抽出された術後急性増悪危険因子の点数制であり、今後国内外の間質性肺炎合併肺癌の摘出術の危険性に関する重要な判断基準となることが期待される。在宅酸素吸入療法中の患者も最後に期待する治療法として近年革新的な技術開発が進む「陽子線」や「サイバーナイフ」などの新しい照射療法に関しては、照射後の急性増悪にとどまらず、転移発生率や生命予後などに関する詳細な臨床情報蓄積とその解析が今後の重要課題となる。

背景と目的

特発性肺線維症を主とする間質性肺炎に合併する肺癌に対する様々な治療による急性増悪が臨床の間では大きな問題となっている。術後急性増悪や抗がん剤による薬剤性肺炎を契機とする間質性肺炎の増悪は、これまでに当該班研究と進められてきたが、まだ全国的な取りまとめが遅れているのは放射線照射療法である。現に肺癌発症時に間質性肺炎/肺線維症の合併を認める場合と、間質性肺炎/肺線維症を長期にわたり治療も含めて臨床経過を観察してきた患者に肺癌の発症を認める場合とでは、問題点が異なる。後者の場合その多くは呼吸困難が進行し、在宅酸素吸入療法も取り入れながら日常生活を送っている高齢者なので、早期肺癌といえども外科的切除はもちろん、抗がん剤も使えない。ただそのがんの進行を経過観察せざるを得ないことも少なくないが、患者および患者家族はもちろん、外来でその肺癌の自然経過を説明する主治医にとっても精神的な心労となる。こうした場合局所的な放射線照射療法が癌の進行を抑えられれば、と誰しもが期待してきたのだが、放射線肺炎が残存する呼吸機能を保つ肺に放射線肺炎をきたす危険性はよく知られていることで禁忌とされてきた。しかし最近の技術開発が目覚ましい「陽子線」や「サイバーナイフ」などの新

しい照射療法に関しては、こうした危険性を軽減するものとして、こうした間質性肺炎に生じた早期肺癌に対する治療法として取り入れられていく可能性がある。しかし、実際の症例の集積によるその安全性や効果の検討に関してはまだまだ不十分である。ここでは最新の定位照射療法を受けた症例と陽子線を受けた症例を紹介することで、その可能性について考察した。

症例1：間質性肺炎発症後9年間の経過で肺がんが発症した気腫合併肺線維症患者に対する定位照射症例

昨年平成24年度の報告で提示した症例であり、12Gy4回計48Gyの定位照射後1年間の経過を観察しえた。左上葉背側の胸膜直下における線維化病変に発症した腫瘍は照射後増大傾向を認めず、また周囲を含め全体の間質性肺炎の増悪も認めていない(図1)。しかし、血清中の腫瘍マーカーとして当初上昇傾向を示していたシフラに代わり、照射後はCEAが次第に顕著な上昇を認め(図2)、肝臓への転移が明らかになった。この間胸部CT上新たな間質性肺炎の増悪を認めず、SP-Dも減少傾向を示しているにもかかわらず、KL-6がCEAと同様の上昇傾向を示していることから、この上昇しているKL-6は肝臓に転移した腫瘍から産生されている可能性も

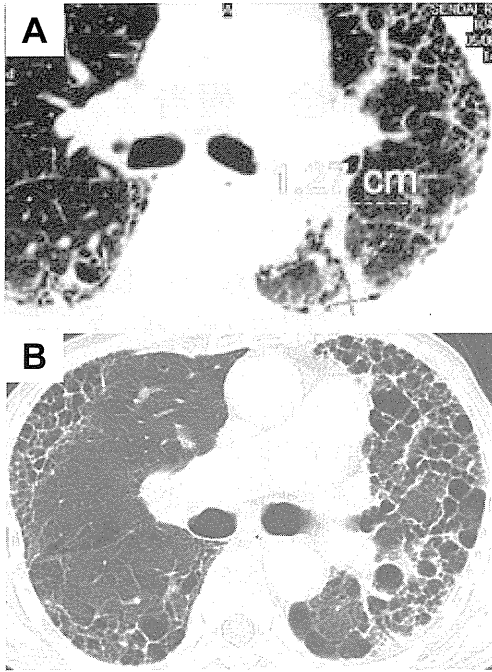


図1 症例1の定位照射前(A)と照射後(B)1年経過した時点の腫瘍、およびその周囲の肺病変の変化

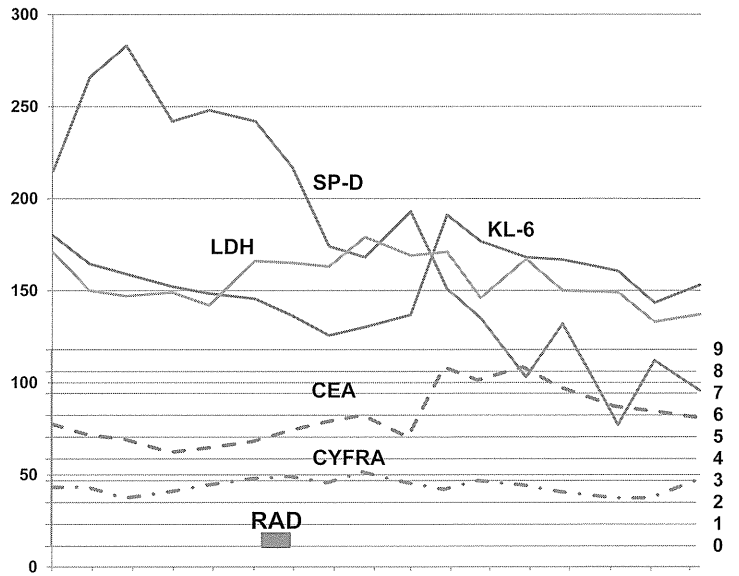


図2 症例1における間質性肺炎マーカーと腫瘍マーカーの照射(RAD)前後の変化

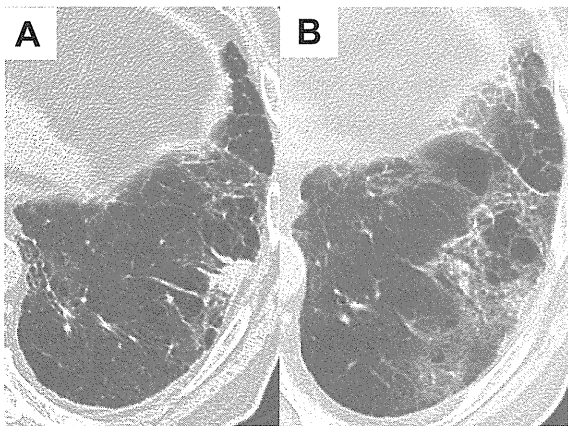


図3 症例2の陽子線照射前(A), 照射後(B)の腫瘍とその周囲の間質性陰影の変化

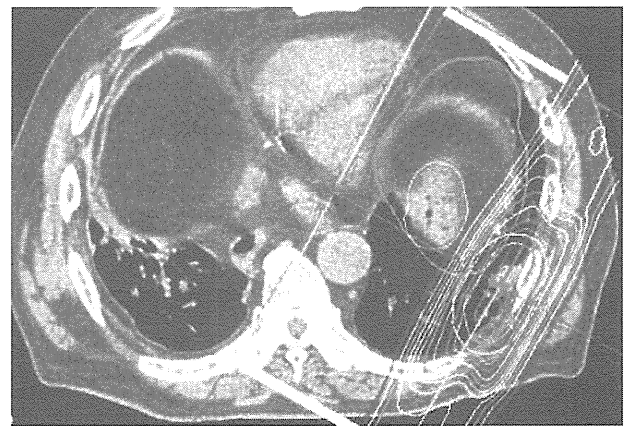


図4 症例2の陽子線照射の実際

考えられる。

症例2：肺腺癌右下葉切除後10年経過中に対側胸膜直下に生じた腫瘍に対する陽子線照射療法

10年前の右下葉切除標本から病的にUIP(通常型間質性肺炎)パターンを認め、術後右上葉を中心とする肺炎併発後急性増悪類似の器質化肺炎に対する治療を経て呼吸状態は長期安定していた80歳台男性。術前に重喫煙者でもあり、肺の縮小とともに胸

部CT上気腫病変も明瞭化してきたが、対側下肺胸膜直下の気腫病変に接して徐々に大きさを増す腫瘤形成が観察され、PET等から肺癌が疑われた(図3A)。患者の強い希望により、25回にわたり8000Gyの陽子線照射療法が施行された(図4)。その結果、照射後1か月には腫瘍の明らかな縮小と、その周囲に若干のすりガラス様陰影を認めるにとどまった。照射前後のKL-6の変化を図5に示す。全体の呼吸状態も労作時呼吸困難がわずかに増悪を実感する程

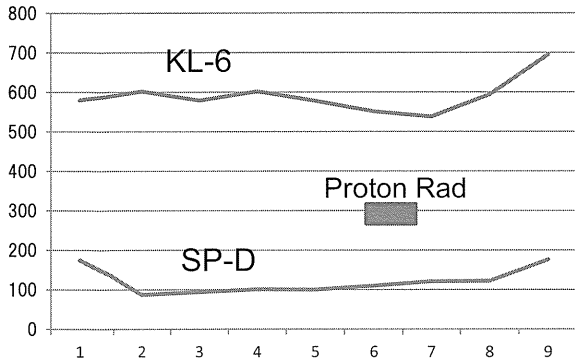


図5 症例2の陽子線照射(Proton Rad)前後の間質性肺炎マーカーの変化

度であり、ステロイドも増量しつつ酸素吸入なく日常生活を継続している。

考 察

症例1の定位照射線照射のように、化学療法を伴

わない局所的な腫瘍に対する照射によって、照射後の転移の機会が増えることはこれまでもよく経験されてきたことである。本症例では転移した主要部分に新たに照射を行うことを予定しているが、間質性肺炎の増悪は免れ、呼吸状態も在宅酸素療法の継続でそれまで同様の日常生活を続けられたことから、患者とその家族の担癌状態における不安はかなり軽減されている。

症例2における陽子線照射療法による間質性肺炎増悪の有無に関する情報は少ないが、本症例ではやはり間質性肺炎のわずかな悪化傾向を認めた。しかし腫瘍自体が明らかに縮小していることもあって、今後の間質性肺炎増悪に備えつつも、患者の満足度は高かったものとみている。

このような新しい照射技術の向上は、特に長期に間質性肺炎治療をしてきた患者に発症する早期肺癌に対する治療の効果と安全性を高めていくことが期待される。

間質性肺炎合併肺癌切除患者多施設共同 後向きコホート研究報告 術後急性増悪因子解析，リスク評価，手術成績

佐藤寿彦¹ 近藤晴彦² 渡辺敦³ 手良向聡⁴ 海老名雅仁⁵ 岸一馬⁶ 杉山幸比古⁸ 伊達洋至¹

1 京都大学呼吸器外科 2 杏林大学呼吸器外科 3 札幌医科大学呼吸器外科
4 金沢大学先端医療開発センター 5 東北薬科大学 6 虎ノ門病院呼吸器内科
8 自治医科大学呼吸器内科

2008年度の日本呼吸器外科学会の統計によると，間質性肺炎合併肺癌の術後急性増悪(AE)は術後死亡の主因であることが明らかにされている．これまでに血中LDH，KL-6，呼吸機能検査ではDLCO，周術期因子(術式・手術時間・出血量，術中投与酸素濃度)などが間質性肺炎の急性増悪をもたらす危険因子として報告されてきたが，結果はcontroversialであり，一定の結論が得られてはいない．今回，日本呼吸器外科学会の主導の下，多施設共同での後向きコホート研究により，より多数の症例の集積をおこない，これらの因子の解析をおこなった．2000年より2009年までの10年間の間質性肺炎合併肺癌について，2010年11月より症例集積を開始，データクリーニングの結果，60施設より1763症例(うちAE 164症例)の集積を得た．AE発症後の死亡率は43.9%，術後4日目の発症が最も多かった．周術期の予防投与薬の効果は確認されなかった．多変量解析の結果，性別・術前ステロイドの投与歴・術前AE発症歴・%VC低値・画像上UIPパターン・血清KL-6高値，手術術式がリスク7因子として同定された．これらリスク7因子を用いてリスクスコアシステムを作成した．このリスクスコアシステムに従うと対象患者は術後AE発症リスク10%以下の低リスク群，10～25%の中等度リスク群，15%以上の高リスク群に層別化することができる．患者の5年生存率は，Stage1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3bはそれぞれ59%, 42%, 43%, 29%, and 25%であった．

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

設を参加施設とした．

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った．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，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った．

(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, 術前の治療

(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

C 研究結果

【主たる統計量】 研究対象期間の2000年から2009年の参加施設の肺癌総手術主例数は総手術例数は41,742例であった。このうち1763例(4.2%)が何らかの間質性肺炎を画像上術前に認め、調査対象となった。男性が90.4%, 93.8%が喫煙者であり、扁平上皮癌が最も多い組織型(46.9%)であった。(表1)164例(9.3%)が術後急性増悪を発症し、手術日から発症までの中央値は7日、転帰は43.9%死亡と高いものであった。術側や切除肺葉別によるAE発症に有意な差は認められなかった。(表2)

【AEのリスク因子】 単変量解析の結果、急性増悪に関する危険因子として、性、術前IP急性増悪の有無、術前CRP, LDH, KL-6, %VC, FEV1.0, FEV1.0%, DLCO, 手術時間, 出血量, 手術術式に相関が見られた。これらの因子のうち、術前に測定できる、あるいは予測できる因子について多変量解析をくわえ、最終的に危険因子の同定をおこなった。多変量解析の結果、性別・術前ステロイドの投与歴・術前AE発症歴・%VC低値・画像上UIPパターン・血清KL-6高値、手術術式がリスク因子として同定された。(表3左)また、術前CT上UIPパターンと診断されたサブグループ解析(表3右)では術前ステロイド投与を除いた5因子が同定された。

【予防投与薬】 周術期の予防投与薬についてはステ

ロイド・シベレスタットナトリウムが最も多く投与されていた。これら薬剤の組み合わせも含めて間質性肺炎急性増悪の予防効果を検討したが、あきらかな効果は認められなかった。(表4)

【リスクスコア】 前述リスク7因子データがそろっている1022例を対象とし、リスクスコアを作成した。この患者群と元の1763例の背景因子には差を認めなかった。ロジスティック回帰モデルを用いてリスクスコア(RS)を作成した。

術前AEの既往あり：5点, 術式区域切除以上：4点(部分切除術は0点), CT上UIPパターン：4点, 男性：3点, 術前にステロイド使用：3点, 術前KL-6 > 1000：2点, %VC < 80：1点とし、点数合計をリスクスコア(RS)とした。(図1)術式については、肺全摘と葉切除群+区域切除群では、1763例を対象とした検討では発症リスクに差がみられたが、(オッズ比3.68 (95% CI: 1.586-8.519, p<0.002)と6.95 (95% CI: 2.260-21.39, p<0.001), リスクスコア作成対象とした1022例では全摘群の症例数が少ないため差が認められなかった。このため部分切除群(スコア0)対区域切除以(スコア4)とした。低リスク群(RS 0～10：AE発症リスク10%以下, n=439), 中等度リスク群(RS 11～14：AEリスク10%以上25%未満, n=559), 高リスク群(RS 15～22：AEリスク25%以上, n=24)の3群に対象を層別化した。(図2, 表5)このモデルのHosmer-Lemeshaw検定による適合度はp=0.907であった。また、この単純化リスクスコアモデルのROCは0.709であった。

【患者生存】

患者の5年生存率は、Stage1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3bはそれぞれ59%, 42%, 43%, 29%, and 25%であった。(図3)

Stage1期における術式ごとの5年生存率は部分切除術33.2%, 区域切除群61%, 葉切除群68.4%(Log-rank test p=0.0038)と部分切除群の予後が不良であった。(図4)

D 考 察

過去にない規模の症例集積の解析の結果、手術療法によるAEの発症頻度・死亡率・リスク7因子が

表1 患者背景

項目	カテゴリー	患者数 (%)	中央値 (range)
年齢		1763	71 (36-88)
性別	男性	1593 (90.4)	
	女性	170 (9.6)	
BMI		1746	23.0 (13.7-37.0)
喫煙歴	Never smoker	109 (6.2)	
	Ex-smoker	1006 (57.6)	
	Current smoker	632 (36.2)	
Brinkman index		1742	1000 (0-5760)
術前急性増悪	なし	1741 (98.9)	
	あり	20 (1.1)	
術前間質性肺炎治療	なし	1638 (93.8)	
	ステロイド	103 (5.9)	
	その他	6 (0.3)	
術後補助療法	なし	1686 (95.8)	
	あり	73 (4.2)	
術前補助療法	なし	1728 (98.2)	
	あり	32 (1.8)	
WBC (/ μ L)		1737	6700 (1592-20550)
CRP (g/dL)	≤ 2.0	1462 (86.4)	
	> 2.0	231 (13.6)	
LDH (IU/L)		1730	206 (77-885)
KL-6 (U/mL)		1043	584 (90-8215)
CEA (ng/mL)		1664	4.9 (0.1-1112)
PaO ₂ (torr)		1552	83.7 (48.9-155.0)
PaCO ₂ (torr)		1547	39.9 (26.4-56.8)
VC (L)		1750	3.07 (1.07-7.30)
%VC		1741	97.3 (41.3-187.7)
FEV1.0 (L)		1748	2.24 (0.56-5.46)
FEV1.0%		1749	76.1 (27.9-143.0)
%FEV1		1742	92.8 (29.0-170.3)
DLCO (ml/min/torr)		1121	11.8 (1.3-65.3)
%DLCO		1128	64.8 (6.7-160.4)
CT上所見	UIP pattern	1300 (73.7)	
	non-UIP pattern	463 (26.3)	
病理診断	UIP pattern	709 (45.7)	
	Non-UIP pattern	418 (26.9)	
	No IP diagnosis	426 (27.4)	
組織型	Squamous Cell Carcinoma	816 (46.9)	
	Adenocarcinoma	721 (41.4)	
	Large Cell Carcinoma	64 (3.7)	
	その他	139 (8.0)	
pTNM stage	1a	547 (31.6)	
	1b	481 (27.8)	
	2a	70 (4.0)	
	2b	241 (13.9)	
	3a	244 (14.1)	
	3b	114 (6.6)	
	4	34 (2.0)	
術式	部分切除術	275 (15.7)	
	区域切除	150 (8.6)	
	葉切除術	1236 (70.4)	
	二葉切除術	61 (3.4)	
	全摘術	33 (1.9)	
腫瘍の位置	上葉	670 (39.2)	
	中葉	77 (4.5)	
	下葉	958 (56.0)	
	多数	5 (0.3)	
VATS	-	964 (54.7)	
	+	798 (45.3)	
リンパ節廓清	ND0	331 (17.7)	
	ND1	339 (19.3)	
	ND2	1104 (63.0)	

* AE: acute exacerbation; UIP: usual interstitial pneumonia; VATS: video-assisted thoracoscopic surgery

表2 手術後転帰等

項目	分類	患者数(%)	中央値(range)
30日死亡率		47 (2.7)	
	AE	33	
	感染	3	
	肺塞栓	1	
	その他	11	
術後急性増悪	なし	1599 (90.7)	
	あり	164 (9.3)	7 (0-29)
転帰	発症までの日数		
	生存	92 (56.1)	
	死亡	72 (43.9)	
急性増悪発症側	術側	22 (14.2)	
	対側	39 (25.2)	
	両側	94 (60.6)	
肺癌再発	なし	1100 (62.7)	
	あり	654 (37.3)	
再発部位	局所	325 (50.8)	
	遠隔	315 (49.2)	
術後補助療法	なし	1165 (67.6)	
	あり	559 (32.4)	
観察期間中の生存	生存	994 (56.4)	
	死亡	769 (43.6)	
死因	肺癌	378 (50.2)	
	AE	202 (26.8)	
	その他	173 (23.0)	
慢性期のAE**	なし	1558 (88.4)	
	あり	205 (11.6)	
	AEまでの日数		241 (31-3117)

* AE:急性増悪

** AE術後31日以降発生のAE

表3 術後急性増悪のリスク因子 多変量解析結果

全患者 (1763例)

UIP サブグループ (1235例**)

分類	患者数	AE (%)	Odds比	95%CI	P value	患者数	AE (%)	Odds比	95%CI	P value
術式	部分切除術	275	10 (3.6)	1.000	-	202	10 (5.0)	1	-	0.0001*
	区域切除+葉切除術	1386	138 (10.0)	3.832	1.941-7.567	955	100 (10.5)	2.914	1.453-5.847	0.0026
	二葉切除術+全摘術	94	15 (16.0)	5.703	2.381-13.66	70	14 (20.0)	5.963	2.413-14.74	0.0001
	N/A	8	1 (12.5)			8	1 (12.5)			
KL-6 (U/mL)	≤ 1000	834	68 (8.2)	1.000	-	571	56 (9.8)	1	-	-
	> 1000	209	34 (16.3)	2.136	1.344-3.394	151	27 (17.9)	2.022	1.199-3.408	0.0083
	N/A	720	62 (8.6)			513	42 (8.2)			
性別	男性	1593	158 (9.9)	1.000	-	1138	123 (10.8)	1	-	-
	女性	170	6 (3.5)	0.295	0.126-0.688	97	2 (2.1)	0.178	0.043-0.737	0.0172
%VC	≤ 80	263	36 (13.7)	1.000	-	191	30 (15.7)	1	-	-
	> 80	1478	126 (8.5)	0.633	0.417-0.959	1033	94 (9.1)	0.566	0.350 - 0.884	0.0131
	N/A	22	2 (9.1)			11	1 (9.1)			
AEの既往歴	なし	1741	158 (9.1)	1.000	-	1223	120 (9.8)	1	-	-
	あり	20	6 (30.0)	3.244	1.063-9.897	10	5 (50.0)	7.665	1.997-29.42	0.003
	N/A	2	0 (0.0)			2	0 (0.0)			
術前ステロイド投与	なし	1651	144 (8.7)	1.000	-					
	あり	103	20 (19.4)	2.457	1.356-4.454					
	N/A	9	0 (0.0)							
CT 所見	UIP pattern	1300	134 (10.3)	1.000	-					
	Non-UIP pattern	463	30 (6.5)	0.590	0.386 - 0.900					0.0143

*P value between three categories.**UIPパターンを示した症例のうち、Collagen disease 合併の記載のあった症例を除いている。

表4

周術期予防投与薬	N(%)	Odds 比	95% CI	P値
なし	1216 (69)	1.000	-	-
あり	544 (31)	1.047	0.724-1.513	0.808
ステロイド	194 (11.4)	0.862	0.491-1.514	0.605
シベレスタット	115 (6.7)	1.397	0.752-2.596	0.290
ステロイド+シベレスタット	92 (5.4)	0.749	0.338-1.661	0.477
ウリナスタチン	69 (4.0)	2.488	1.266-4.887	0.008
シベレスタット+ウリナスタチン	5 (0.3)	1.302	0.109-15.49	0.835
ステロイド+ウリナスタチン	11 (0.6)	0.000	N/A	N/A
シベレスタット+ウリナスタチン+ステロイド	4 (0.2)	1.035	0.089-12.03	0.978

術式、KL-6、術前ステロイド使用、性別、CT所見、%VC、術前AE発症歴で調整後

リスク予測モデル

- 5X (術前AEの既往あり)
- 4X (区域切除以上; 部分切除は0点)
- 4X (CT上UIPパターン)
- 3X (術前のステロイド使用)
- 3X (性別: 男性)
- 2X (KL-6 : > 1000 U/mL)
- 1X (%VC: ≤ 80)

図1

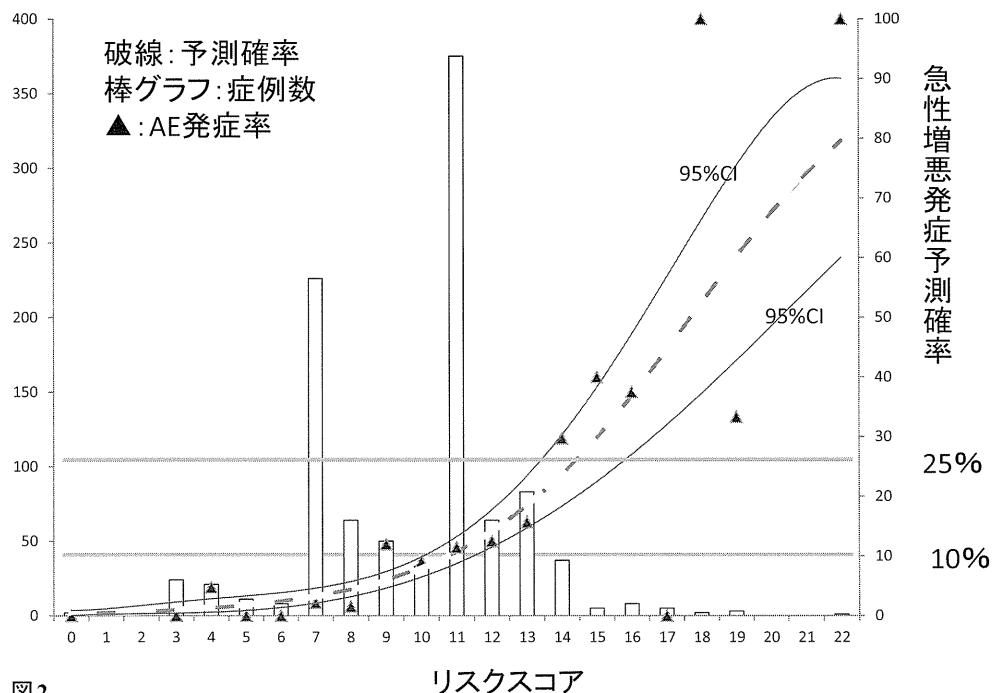


図2

表5

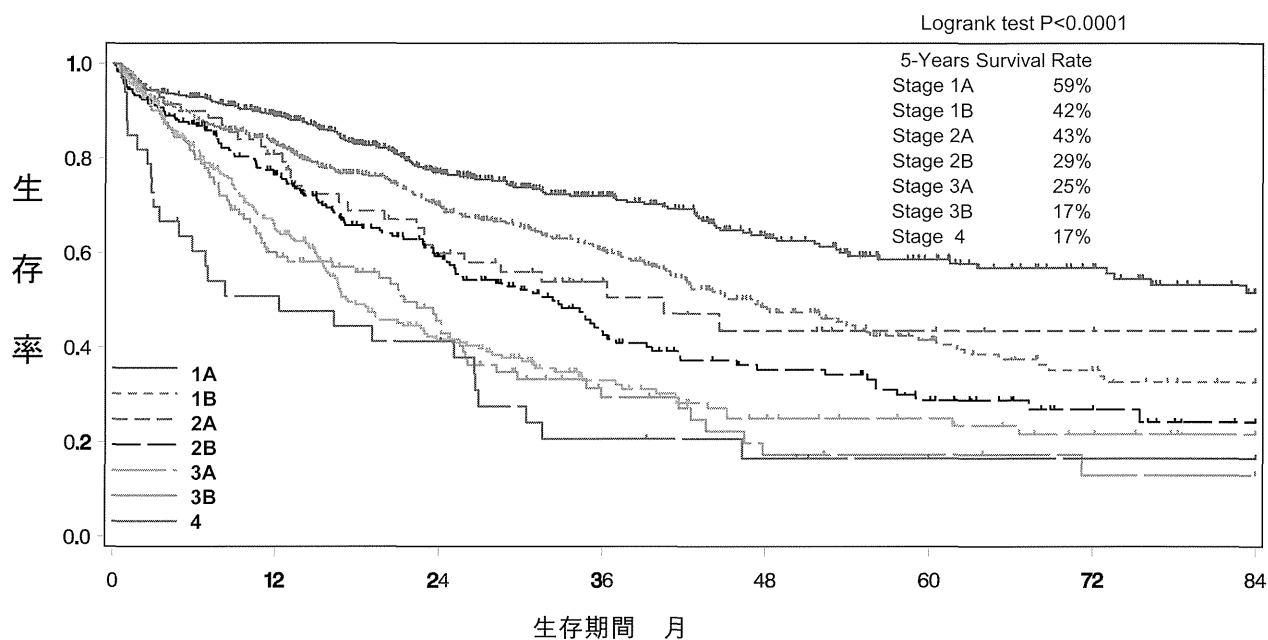
リスクスコア	患者数	急性増悪予測発症率
0	2	0.4
3	24	0.9
4	21	1.3
5	11	1.8
6	8	2.4
7	226	3.2
8	64	4.4
9	50	6
10	33	8
11	377	10.7
12	64	14.1
13	83	18.4
14	37	23.6
15	5	29.8
16	8	36.8
17	5	44.5
18	2	52.4
19	3	60.2
22	1	79.6

低リスク群
(~5%)

中等度リスク
群(10~25%)

高リスク群
(25%~)

対象:術前に何らかの間質性陰影を確認した肺癌患者 1022名



	No. at Risk							
1A	547	420	271	171	113	71	51	30
1B	481	343	224	154	84	46	30	21
2A	70	50	33	18	11	7	5	4
2B	241	158	97	53	35	25	11	4
3A	244	136	69	36	22	16	10	4
3B	114	59	34	15	7	5	3	3
4	34	16	13	6	4	1	1	1

図3

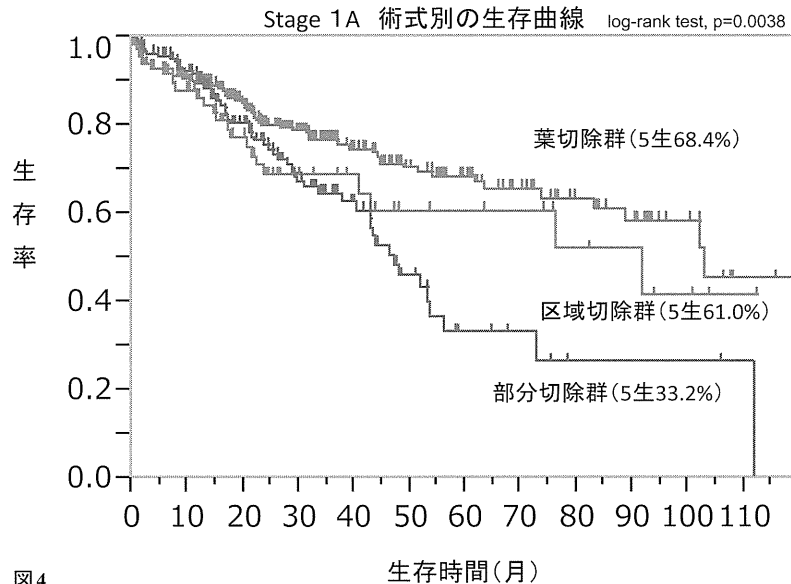


図4

明らかになった。今回明らかになったリスク7因子による層別化により、間質性肺炎合併肺癌患者の術前に急性増悪発症リスクの評価が可能となった。これにより、肺癌診療に携わる呼吸器外科医・腫瘍内科医・放射線治療医が治療法の選択を判断する重要な判断材料を提供することができる。間質性肺炎合併患者の手術成績(長期予後)も明らかにし、原疾患の本来の悪い予後と関連で治療法を検討する際の重要な情報がえられた。リスクスコアでは術前に評価または予想できる因子で構成されている。注目すべきはこの中で調整可能な因子は手術術式(部分切除または区域切除術以上)であり、部分切除を選択した場合はリスクスコアが4点減点となり、AE発症のリスクを10%減じることができる。しかしながら、生存について前述しているように、部分切除術の長期予後は明らかに区域切除・葉切除群と比較して劣っているため、術式決定に際しては慎重な検討を要する。

今後このリスクスコアの妥当性を評価するため、Prospective study の検討など課題はあるがこのように具体的なリスクを示すことは医療従事者のみならず、切除対象肺癌患者の5%におよぶ間質性肺炎患者にとって大きな意義をもつと考える。

本研究は国外ではいまだ注目度の低い間質性肺炎合併肺癌患者について、非常に重要な貢献を果たしたと考えている。ひとえにびまん班の支援および

日本呼吸器外科学会の全面的な協力の成果であり、日本の呼吸器外科医・内科医、放射線科医たちのこの困難な疾患にたいする日々の真摯な診療姿勢と、彼らが本研究に対して尽くしていただいたeffortに敬意と謝意を表す。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

【口演】

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」間質性肺癌合併患者における術後急性増悪発症のリスク因子探索－中間解析結果報告(大分 2011年5月12日)伊達洋至他

第29回日本呼吸器外科学会総会 間質性肺癌合併患者における術後急性増悪発症のリスク因子探索－最終解析結果報告(秋田2012年5月)伊達洋至他

第53回日本肺癌学会総会 ワークショップ 間質性肺炎合併肺癌切除患者における術後急性増悪および予後 多施設共同後ろ向きコホート研究 (岡山2012年12月)日本呼吸器外科学会学術委員会 厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班 佐藤寿

彦他

第107回臨床呼吸生理研究会 間質性肺炎合併肺癌患者の手術療法 術後合併症と治療成績 (東京2013年6月22日)佐藤寿彦他

第12回静岡県東部肺癌研究会 切除できますか? IP合併肺癌患者のコンサルトを受けたら (静岡2013年7月20日) 佐藤寿彦他

第53回日本呼吸器学会学術講演会 肺機能術前コンサルテーションへの対応(東京 2013年4月20日) 佐藤寿彦他

第66回日本胸部外科学会総会 間質性肺炎合併患者の治療方針について～術式と急性増悪・長期生存(仙台 2013年10月18日) 佐藤寿彦他

第168回肺癌学会関東支部会 間質性肺炎合併肺癌の手術(東京2013年12月7日) 佐藤寿彦他

【論文投稿】

Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. Toshihiko Sato, Satoshi Teramukai, Haruhiko Kondo et al.(article in press) Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.2013

A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. Toshihiko Sato, Hiroshi Date et al. (under review) Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2014

臨床呼吸生理 間質性肺炎合併肺癌患者の手術療法 術後合併症と治療成績 2014 (in press) 佐藤寿彦 伊達洋至

H 知的財産権ほか

該当なし

特発性間質性肺炎合併進行期/術後再発肺癌の 二次治療以降の化学療法に関する実態調査 —生存期間に関する追加調査—

峯岸 裕司, 弦間 昭彦*

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野

*びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

日本人の間質性肺炎合併進行肺癌患者では、化学療法により致死的な間質性肺炎の急性増悪が高頻度に認められるため、間質性肺炎を合併しない肺癌患者とは異なる治療戦略が必要である。初回化学療法については、本研究班をはじめ複数報告がなされているが、その有効性は満足できるものではない。特に生存期間については、急性増悪のリスクが考慮され、二次化学療法の実施率が低いことが一つの要因と考えられる。間質性肺炎合併肺癌の生存期間延長には有効な二次化学療法の確立が必須であるが、安全性が高く、有効な薬剤についてはほとんど報告がなされていない。我々は、本病態に対する標準的二次化学療法の候補レジメン選定を目的に本研究班参加施設に対してアンケート形式の調査を実施した。全国17施設から計278症例について回答が得られた。患者背景は年齢中央値が69歳、性別では男性が86%、組織型では腺癌36%、扁平上皮癌25%、小細胞癌26%、間質性肺炎病型はUIPパターンが53%であった。二次化学療法に関連した急性増悪の発症頻度は278例中45例(16.2%)であった。二次化学療法は単剤治療が約70%を占め、ドセタキセル単剤が最も使用され、急性増悪が15.3%に認められた。本調査では、ペメトレキセド、TS-1、アムルビシン、ノギテカンの使用例が増加していたが、いずれも急性増悪の頻度が高い傾向がみられた。初回および二次治療からの生存期間は、それぞれNSCLCが15.7ヵ月、8.6ヵ月、SCLCが17.3ヵ月、9.0ヵ月であった。二次化学療法による急性増悪発症率は初回治療と同程度であったが、各々の治療法で症例数が限られており本調査のみで安全性の高い標準的治療の候補レジメンを選定することは困難と考えられた。二次治療および一次治療からの生存期間は、小細胞肺癌、非小細胞肺癌共に過去の間質性肺炎非合併肺癌と遜色のない結果であった。しかし、本検討では二次化学療法が実施された症例のみでの検討であり、予後良好症例が選択された可能性が考えられる。二次化学療法の抗腫瘍効果は、一次治療より低下するため二次治療の有用性は一次治療より慎重に評価されるべきと考える。

研究背景

原発性肺癌の多くは診断時、すでに外科治療の適応とならない進行癌であり、さらに外科治療症例における再発率も高いため、大部分の患者が化学療法の適応であり、化学療法は肺癌のKeyとなる治療であることは言うまでもない。

近年、間質性肺炎を合併した肺癌患者においては、化学療法に起因した致命的な間質性肺炎急性増悪が存在するために間質性肺炎を有しない患者とは、治療戦略を明確に区別する必要性が広く認識されている。急性増悪の危険因子に関して、使用される抗悪性腫瘍薬の種類により化学療法関連の急性増悪のリスクが異なることが経験上知られていたものの、治療の指針となる報告は乏しく、臨床経験に基づいて個々の施設で独自に間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法が実施されてきた。

平成21年度びまん性肺疾患に関する調査研究班では、間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の実態と急性増悪のリスクを明らかにし、特発性間質性肺炎合併肺癌(IIP-LC)に対する標準的治療法を確立するために全国実態調査を実施した[1]。全国19施設から396症例について初回化学療法のレジメンと急性増悪の有無について回答が得られた。IIP-LCにおける初回化学療法に関連した急性増悪の発症頻度は全体で約13%であり、これまでの報告と矛盾しなかった。本調査の結果から、非小細胞肺癌(NSCLC)に対してはカルボプラチン(CBDCA)+パクリタキセル(PTX)療法、小細胞肺癌(SCLC)に対しては、CBDCA+エトポシド(ETP)が使用実績と比較的高い安全性が確認されたことから標準的初回化学療法の有力な候補と考えられた。さらに著者らの施設で行われた両治療法の安全性を検証する前向き認容性試験においても両治療法の急性増悪発症率が前述の全国実態調査の平均発症率や過去の報告と比較して良好な結果であった[2,3]。

他に有力な候補レジメンが存在しないこと、両治療法ともに間質性肺炎非合併肺癌の標準的治療法であり抗腫瘍効果には疑問がないこと、無治療との無作為化比較試験は現実的でなく、後ろ向きではあるが複数施設からの多数例での検討結果であることを考慮して、非小細胞肺癌に対してはCBDCA+PTX療法、小細胞肺癌に対してはCBDCA+ETPが現時

点での標準的初回化学療法と位置づけられた。

しかしながら、著者らの認容性試験では、奏効率・無再発生存期間は間質性肺炎非合併肺癌と遜色を認めないものの、全生存期間については満足な結果とは言えず、その理由として、急性増悪の存在に加えて、二次化学療法の導入率が低いことが考えられた。近年の肺癌生存期間の延長には、初回化学療法の抗腫瘍効果の向上に加えて、有効な二次化学療法が確立されたことによる効果が大きいことは言うまでもない。このため、生存期間の延長には、安全性の高い二次化学療法の探索が不可欠であるが、特定のレジメンを二次化学療法として使用した際の安全性が評価された報告は、これまでほとんどない。

研究方法

平成24年度びまん性肺疾患に関する調査研究班では、IIP-LCに対する有効かつ安全性の高い二次化学療法レジメンを選定するために、二次治療以降の化学療法について、レジメンの選択動向を把握し、さらに各レジメンでの治療関連急性増悪の頻度を明らかにすることを目的に研究班班員施設に対して二次化学療法歴のある特発性間質性肺炎合併進行肺癌を対象に初回化学療法以降に実施されたレジメンと治療関連急性増悪の有無患者の臨床背景因子をアンケート形式で調査を実施した。

さらに平成25年度びまん性肺疾患に関する調査研究班では、二次化学療法加えて初回治療からの生存期間に対する寄与を評価することを目的に平成24年度に調査対象となった症例について、予後調査を実施した。

本調査は、すでに治療が実施された症例に対する後方視的研究である。患者情報の保護に関しては、各施設において匿名化後、解析実施施設には臨床データのみが提供されており、個人情報保護されている。

研究結果

全国17施設から合計278症例について回答が得られ、うち生存期間に関して情報が得られたのは180症例であった。対象症例の患者背景は、年齢中央値(範囲)が69歳(38-83歳)、性別では、男性が154

表1. 患者背景 (生存解析症例)

		N=180
Age, years	median (range)	69 (37-83)
Gender	male	154 (85.6%)
	female	26 (14.4%)
Histology	Adeno	70 (38.9%)
	Squamous	51 (28.3%)
	Small	44 (24.4%)
	Ad-sq	1 (0.6%)
	NSCLC	14 (7.8%)
IP pattern	UIP	89 (49.4%)
	Non-UIP	66 (36.7%)
	Unclassified	25 (13.9%)

NSCLC; non-small cell carcinoma, including large cell carcinoma

IP; interstitial pneumonia, UIP; usual interstitial pneumonia

表2. 二次化学療法の抗腫瘍効果および急性増悪 (生存解析症例)

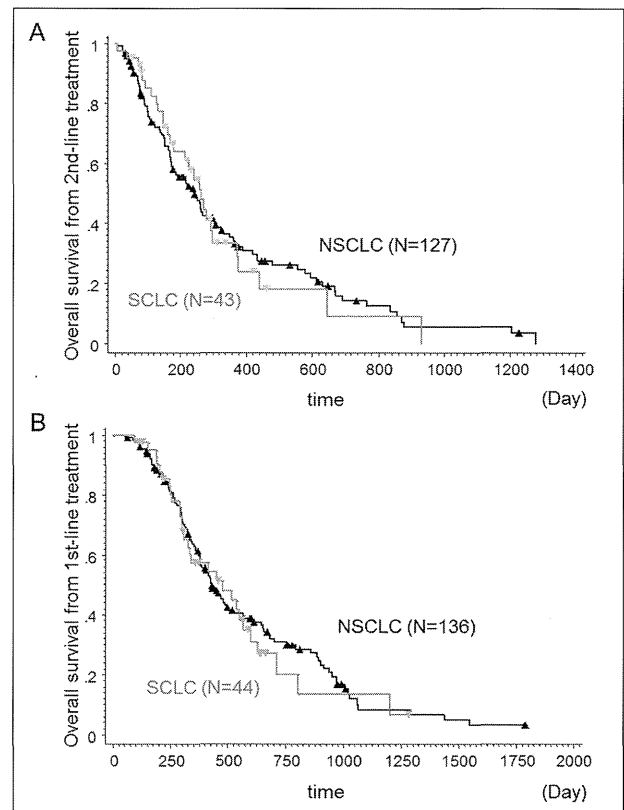
	Small-cell carcinoma	Non-small cell carcinoma
	N=44	N=136
Complete response	1	0
Partial response	11	11
Stable disease	14	52
Progressive disease	14	56
Not evaluate	4	17
Overall response rate	27.3%	8.1%
Disease control rate	59.1%	46.3%
Acute exacerbation	7 (15.9%)	25 (18.4%)

人(86%)と大部分を占めていた。肺癌の組織型では、腺癌 39%、扁平上皮癌 28%、小細胞癌 24%と通常の分布よりもやや腺癌が少なく、その分、扁平上皮癌と小細胞癌が多く見られている。間質性肺炎の病型では、通常型間質性肺炎(UIP)がほぼ半数(49%)であった(表1)。全症例での解析と比較して大きな違いは認められていない。

二次化学療法の治療効果および急性増悪について表2に示す。NSCLCでは、奏効率(ORR)が8.1%、病勢制御率(DCR)が46.3%であった。SCLCでは、ORRが27.3%、DCRが59.1%であった。二次化学療法に関連した急性増悪がSCLCで7例(15.9%)、NSCLCで25例(18.4%)に認められた。全症例での結果と比較してNSCLC、SCLCともにややDCRが良好であったが、ORRはほぼ同様であり、急性増悪の発症率も全体の平均と同様であった。

Kaplan-Meier法による生存曲線を図1に示す。二

図1. 生存曲線



A: Overall survival (OS) from 2nd-line chemotherapy, Median OS 8.6 months in NSCLC and 9.0 months in SCLC. B: OS from 1st-line chemotherapy, Median OS 15.7 months in NSCLC and 17.3 months in SCLC.

次化学療法からの生存期間中央値(MST)は、NSCLCが8.6ヵ月、SCLCが9.0ヵ月であった(図1-A)。また、二次化学療法実施された症例における初回化学療法からのMSTはNSCLCが15.7ヵ月、SCLCが17.3ヵ月であった(図1-B)。

考 察

二次化学療法におけるNSCLCのエビデンスは、ドセタキセル(DOC)とbest supportive careの比較第III相試験(TAX317試験, 75mg/m²)においてORR 7.1%、MST 7.0ヵ月と報告され[4]、本邦で行われた第II相試験(60mg/m²)では、ORR 18.2%、MST 7.8ヵ月と報告されている[5]。その後、海外で行われたDOCとペメトレキセド(PEM)の比較第III相試験(JMEI試験)[6]では、PEMのORR 9.1%、MST 8.3ヵ月、DOCのORR 8.8%、MST 7.9ヵ月と報告されている。本調査ではNSCLCのORRが8.1%、MSTが8.6ヶ

月であり、過去の臨床試験の成績とほぼ同等であった。SCLCの二次化学療法のエビデンスとしては、sensitive relapseを対象としたトポテカン(TOP)とCAV療法(シクロフォスファミド, アドリアマイシン, ビンクリスチン)の比較第Ⅲ相試験[7]での成績は、TOPとCAVのORR, MSTがそれぞれ24.3%, 6.3ヵ月と18.3%, 6.2ヵ月と報告されている。最近のアムルビシン(AMR)とTOPの比較第Ⅲ相試験[8]の結果は、ORRがAMR 31.1%, TOP 16.7%, さらにsensitive relapseでのMSTがAMR 9.2ヶ月, TOP 9.9ヶ月, refractory relapseのMSTがAMR 6.2ヵ月, TOP 5.7ヵ月と報告されている。本調査でのSCLCのORR 27.3%, MST 9.0ヶ月は、これまでの報告に匹敵するものであった。このことからIIP-LC症例に対する二次化学療法は急性増悪の危険性を差し引いても予後を改善できるかもしれない。

さらに初回治療からのMSTはNSCLCが15.7ヶ月は、CATS Trial[9]のシスプラチン(CDDP)+TS-1のMST 16.1ヶ月と遜色を認めていない。SCLCでのMST 17.3ヶ月もCDDP+エトポシド(ETP)対CDDP+イリノテカン(CPT)およびCDDP+CPT対CDDP+AMRの比較第Ⅲ相試験[10, 11]のCDDP+CPT群のMSTがそれぞれ12.8か月と18.3か月と比較しても遜色を認めていない。よって、二次化学療法まで行うことができれば間質性肺炎合併肺癌であっても間質性肺炎非合併肺癌と同様の予後が期待できる可能性が示唆される。

ただし、本調査対象は、初回化学療法で急性増悪を認めず、IIPsが安定しており、かつPSが良好であるなど好条件が満たされており、結果的に予後良好な症例が選別されている可能性が高く、本調査の生存解析から間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法は生存期間を延長すると単純に判断すべきではない。よって治療可能な全症例に対して一様に二次化学療法を推奨するべき根拠にはならないが、初回化学療法後、臨床的に二次化学療法が実施可能と判断された症例は、その他の危険因子を十分に考慮に入れた上で二次化学療法の実施を検討しても良いと考えられる。この時、使用される化学療法については、PTXもしくはETPを中心としたレジメンが考慮される。

結 論

安全性の高い二次化学療法のレジメンの候補を選択するには、レジメン毎の症例数が不十分である。今後、間質性肺炎非合併症例で有効性が確認されている薬剤について症例を蓄積し、更なる安全性の検証が必要と思われる。

現段階では、二次化学療法は急性増悪の危険が高く、予後改善効果も限定的であるため、一時化学療法後の再発症例に対して一様に二次化学療法を推奨する根拠は乏しい。しかし、本調査の生存解析には様々な制限があるものの、安全性の高い薬剤を選択し、症例選択を適切に行えば二次化学療法が有用である可能性を示唆している。初回治療に限らず、二次化学療法についても可能な限り前向きの評価が望ましい。

参考文献

- 1) 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)
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 18: 2095-103, 2000
- 5) Mukohara T, Takeda K, Miyazaki M, et al. Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60 mg/M2) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 48:356-60, 2001
- 6) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al.