

## 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への適応であり、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。使用される抗悪性腫瘍薬の種類により化学療法関連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、これまでは、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間質性肺炎合併肺癌部会では、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)療法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報告も考慮に加えた結果、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できる結果とは言えず、その理由として、急性増悪の存在に加えて、二次化学療法へ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も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、これまでほとんどされていない。

## 目的および方法

本調査は、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実施された。

平成24年度びまん性肺疾患に関する調査研究班において、全国の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。

急性増悪と治療の関連性は、化学療法最終投与日から3ヶ月以内の発症と定義した。

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り、患者情報の保護に関しては、各施設において匿名化後に解析実施施設に臨床データのみが提供されていた。

## 結果

全国17施設から合計278症例について回答が得られた。患者背景では、年齢中央値(範囲)が69歳(38 - 83歳)、性別では、男性が239人(86%)と大部分を占めていた。肺癌の組織型では、腺癌 36%、扁平上皮癌 25%、小細胞癌 26%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

表1. 患者背景

		N=278	
年齢	中央値 (範囲)	69 歳	(38-85 歳)
性別	男	239	(86%)
	女	39	(14%)
組織型	Ad	101	(36%)
	Sq	70	(25%)
	Sm	74	(26%)
	Ad-sq	1	(0.004%)
	NSCLC	32	(12%)
IIPs	UIP	146	(53%)
病型	Non-UIP	29	(10%)
	unclassified	103	(37%)

IIPs; idiopathic interstitial pneumonias, Ad; adenocarcinoma, Sq; squamous cell carcinoma, Sm; small cell carcinoma, Ad-sq; adenosquamous carcinoma, NSCLC; non-small cell lung carcinoma, UIP; usual interstitial pneumonia

表2. 化学療法の選択状況と急性増悪の頻度

レジメン	N	(%)	AE (N)	AE (%)
DOC	72	25.9	11	15.3
CBDCA+PTX	31	11.1	3	9.7
VRB	24	8.6	6	25
PEM	21	7.6	6	28.6
AMR	18	6.5	6	33.3
TS-1	14	5.0	0	0
NGT	13	4.7	3	23.1
CBDCA+ETP	15	5.4	0	0
EGFR-TKI	9	3.2	4	44.4
PTX	7	2.5	1	14.3
CDDP+VRB	6	2.2	0	0
CPT-11	6	2.2	0	0
Others	42		5	12.5
Total	278		45	16.2

AE; acute exacerbation, DOC; docetaxel, CBDCA; carboplatin, PTX; paclitaxel, VRB; vinorelbine, PEM; pemetrexed, AMR; amrubicin, NGT; nogitecan, ETP; etoposide, CPT-11; irinotecan EGFR-TKI; epidermal growth factor receptor-tyrosin kinase inhibitors,

多く見られている。男性が大多数でその多くが喫煙者であったためと推察できる。間質性肺炎の病型では、通常型間質性肺炎(UIP)が半数以上であった。(表1)

表2に実施された二次化学療法レジメンと各々治療関連急性増悪の頻度を示す。化学療法の選択状況では、ドセタキセル(DOC)単剤療法が最も多く使用

されており、全体の26%であった。その他、頻度の高かったレジメンは、NSCLCでは、カルボプラチン(CBDCA)+パクリタキセル(PTX)療法、ビノレルビン単剤療法、ペメトレキセド(PEM)単剤療法、TS-1単剤療法、SCLCでは、CBDCA+エトポシド(ETP)療法、ノギテカン(NGT)単剤療法、アムルビシン(AMR)が用いられていた。

表3. 二次化学療法の抗腫瘍効果

		NSCLC	SCLC
平均サイクル(範囲)		2.9(1-22)	2.8(1-6)
抗腫瘍効果	CR	0	1
	PR	15	18
	SD	68	17
	PD	83	23
	NE	38	15
病勢制御率(CR/PR+SD)		40.7%	48.6%
奏効率(PR)		7.4%	25.7%
3rd-line 実施率		46.6%	44.6%

NSCLC; non-small cell lung cancer, SCLC; small cell lung cancer, CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease, NE; not evaluate

表4. 併用薬別レジメン選択状況

	N	(%)	AE	(%)
<b>CBDCA containing</b>	62	(22.3)	5	(8.1)
<b>CDDP containing</b>	16	(5.8)	1	(6.3)
<b>Non-platinum doublet</b>	9	(3.2)	3	(33.3)
<b>単剤</b>	191	(68.7)	37	(19.4)

AE; acute exacerbation, CBDCA; carboplatin, CDDP; cisplatin

急性増悪に関しては、計278例中45例(16.2%)で治療関連急性増悪の発症が認められた。レジメン別では、最も使用頻度が高かったDOC単剤療法は15.3%と平均と同様の頻度、VRB(25.0%)、PEM(28.6%)、AMR(33.3%)、NGT(23.1%)は平均よりも高頻度であったのに対して、初回治療でも高い安全性が示唆されていたCBDCA+PTX療法(9.6%)とCBDC+ETP療法(0%)は、二次治療でも急性増悪の頻度は低く抑えられていた。また、TS-1単剤療法は急性増悪が認められていない。しかしながら、DOC以外のレジメンは症例数が少ないため、解釈には注意が必要である。

二次化学療法の治療効果について表3に示す。NSCLCでは、平均で約3サイクルの治療が実施され、奏効率が7.4%、病勢制御率が40.7%であった。SCLCでは、平均で約3サイクルの治療が実施され、奏効率が25.7%、病勢制御率が48.6%であった。興味深い点は、二次治療が実施された症例では、50%

弱と高率に三次治療が実施されていた。今回の調査では、生存期間は調査項目に含まれていない。

表4は、二次化学療法のレジメン選択傾向を示している。第3世代抗悪性腫瘍薬単剤療法が約70%を占め、続いてCBDCAベースの治療がなされていた。急性増悪の頻度では、プラチナ製剤併用療法で低頻度(7.7%)な傾向があり、第3世代抗悪性腫瘍薬の併用療法では頻度が高い(33.3%)。

併用薬を考慮しない場合での各々の抗悪性腫瘍薬による使用頻度と急性増悪の頻度を表5に示す。DOCが最も高頻度で使用されており、急性増悪のリスクは14.5%と全体平均とほぼ同じである。プラチナ製剤を除くとPTXが次いで使用頻度が高く、急性増悪発症率は13%とCBDCAとの併用よりもやや高率であった。VRB、PEMも比較的使用されていたが、急性増悪のリスクはやや高い可能性が認められる(19.4%および22.2%)。TS-1も19例で使用されているが急性増悪は1例のみ(5.3%)であり、リス

表5. 主要な使用薬剤別急性増悪発症頻度

薬剤	N	AE	%
CBDCA	62	5	8.1
CDDP	16	1	6.3
DOC	76	11	14.5
PTX	46	6	13.0
VRB	31	6	19.4
ETP	18	0	0
AMR	18	6	33.3
PEM	27	6	22.2
TS-1	19	1	5.3
CPT	11	1	9.1
GEM	4	2	50
NGT	13	3	23.1
EGFR-TKI	9	43	44.4

AE: acute exacerbation, CBDCA: carboplatin, CDDP: cisplatin,  
 DOC: docetaxel, PTX: paclitaxel, VRB: vinorelbine, ETP: etoposide,  
 AMR: amrubicine, PEM: pemetrexed, CPT: irinotecan,  
 GEM: gemcitabine, NGT: nogitecan,  
 EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor-tyrosin kinase inhibitors

クが低い可能性が認められた。また、EGFR-TKIでは、急性増悪発症率が44.4%と高率であり、やはり投与は避けられるべきと考えられた。

## 考 察

本調査では、対象を二次化学療法が実施された症例に限定していたものの、多数の回答を得ることができた。二次化学療法におけるレジメン選択の傾向では、第3世代抗悪性腫瘍薬単剤が多くを占めており、次いでCBDCAベース治療が多く選択されていた(表4)。実際に使用されている抗悪性腫瘍薬を見るとCBDCA, DOC, PEM, TS-1, ETP, AMR, NGT, さらにPTXやVRBが多く選択されている(表5)。背景としては、やはり間質性肺炎非合併肺癌でのエビデンスに準じて治療を選択する傾向、つまりNSCLCでは、DOCやPEMによる単剤療法が優先され、SCLCでは、sensitive relapseならば、初回と同じCBDCA+ETP療法、refractory relapseならば、AMR, NGT, CPTを含むレジメンが選択されるものと考えられる。PTXも多く用いられているが、これは初回CBDCA+PTX療法で有効性が認められた

患者で安全性を優先して再チャレンジが実施されたものと推測される。

二次化学療法レジメンの選択動向と急性増悪の発症頻度を見ると約4分の1でDOC単剤療法が実施され、急性増悪の発症率は15.3%と全体での平均(16.2%)とほぼ同程度であった。次に多く選択されていたレジメンはCBDCA+PTX療法であり、全体の約10%である。内訳は、初回治療で同療法が使用されていなかった症例と初回治療の再チャレンジの症例である。急性増悪発症率は約10%であり、全体平均よりやや低頻度である。その他、比較的使用されていたレジメンでの急性増悪発症率は、VRBが25%、PEMが29%、AMRが33%、NGT 23%と比較的高頻度であったのに対して、CBDCA+ETPは0%、TS-1も0%と症例数は少ないものの急性増悪を認めていない。CBDCA+ETP療法は初回治療においても比較的発症頻度が少なく安全の高い治療と考えられている。

二次化学療法では初回治療ほど特定の薬剤を使用する傾向は認められず、様々なレジメンが試みられていた。これは、二次化学療法について治療選択に影響を及ぼすほどのデータが初回治療以上に示され

てこなかったことを表している。

また、治療関連急性増悪の頻度に関して、二次治療が実施された症例は、初回化学療法後も間質性肺炎および肺癌の病態が安定している患者が選択され実施されているため、比較的予後良好で急性増悪のリスクが低い患者が選抜されている可能性がある、にもかかわらず、初回化学療法(13.1%)と同等以上の急性増悪リスクがあると言える。ただし、予後良好で観察期間が延長すれば、治療とは無関係の急性増悪の発症を経験する機会が増えるため、一概に二次治療の方がハイリスクとは言えない。

化学療法の抗腫瘍効果について、NSCLC, SCLCともに平均3サイクルの治療が実施できている。最近のセカンドライン治療に関する第Ⅲ相試験での奏効率は、NSCLCが6-10%、SCLCが25%前後であり、奏効率は間質性肺炎非合併肺癌と同等である可能性が示唆された。レジメン別の奏効率はDOC単剤療法が6.9%、CBDCA+ETP療法が20%、CBDCA+PTX療法はNSCLC 15%、SCLC 27.1%であった。急性増悪が認められなかったTS-1単剤療法は、新たな選択肢にありうる可能性はあるが、奏効率は0%であった。当然ではあるが、奏効率・病勢制御率は初回化学療法よりも低下しており、急性増悪のリスクが同等以上であるならば、二次化学療法が果たしてリスクに見合うだけの生存期間延長効果、QoL改善効果が得られるのか、議論の余地がある。本調査では、広く症例を集積するため生存期間に関する検討はなされていないが、最終的には奏効率ではなく、生存期間をもって有用性を評価しなければならないと考える。

## 結 語

今回の調査では、二次化学療法が実施可能であった予後良好群であっても初回化学療法と同等以上の

急性増悪リスクがあることが明らかとなった。さらに、平成21年度の初回化学療法に関する調査時と比較して、PEM, TS-1, AMR, NGTといった比較的新しい抗悪性腫瘍薬についてもリスクの評価できた点でも有益であったと言える。反面、使用されていたレジメンが多岐にわたっていたため、個々のレジメンでの急性増悪リスクを評価するには症例数が不十分であったと言える。また、本調査では生存期間についてのデータは得られていない。二次化学療法は、一般的に初回化学療法よりも抗腫瘍効果が得られる可能性が低下するため、急性増悪のリスクを担保出来るだけの有益性が得られるのか、課題が残されている。

標準的二次化学療法の候補レジメンの選定や二次化学療法の有用性に関しては、更なる症例の蓄積とエビデンスの発信を待つ必要がある。今後、レジメンを限定したうえで生存期間について追加調査を実施する予定である。

## 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

## 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に適応であり、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)

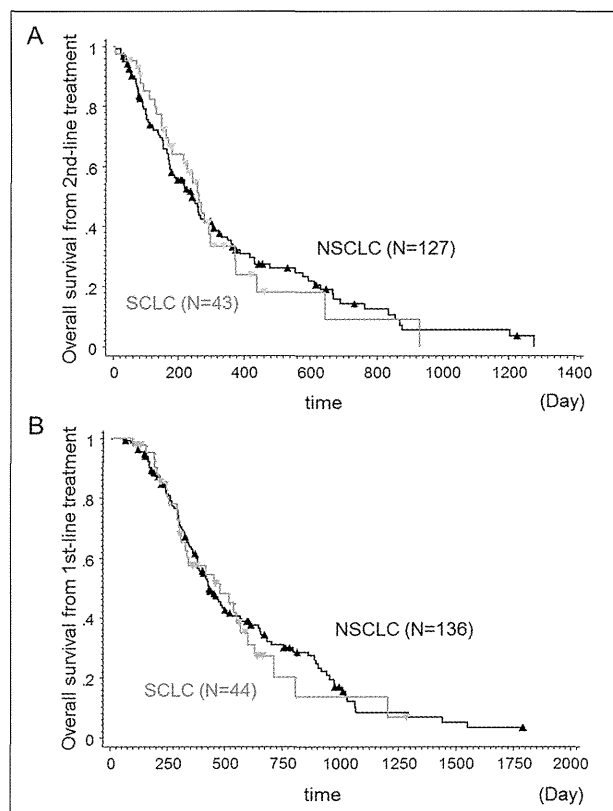
	Small-cell carcinoma	Non-small cell carcinoma
	N=44	N=136
Complete response	1	0
Partial response	11	11
Stable disease	14	52
Progressive disease	14	56
Not evaluate	4	17
Overall response rate	27.3%	8.1%
Disease control rate	59.1%	46.3%
Acute exacerbation	7 (15.9%)	25 (18.4%)

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 2<sup>nd</sup>-line chemotherapy, Median OS 8.6 months in NSCLC and 9.0 months in SCLC. B: OS from 1<sup>st</sup>-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/m<sup>2</sup>)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/m<sup>2</sup>)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.

- Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 22:1589-97, 2004
- 7) von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 17:658-67, 1999.
- 8) Jotte R, von Pawel J, Spigel DR, et al. Randomized phase 3 trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for small cell lung carcinoma. ASCO 2011, Abstract #7000.
- 9) Nobuyuki Katakami, Akihiko Gemma, Hiroshi Sakai, et al. Randomized phase III trial of S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer (TCOG0701). ASCO 2012, Abstract #7515
- 10) 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.
- 11) Yoshikazu Kotani, Miyako Satouchi, Masahiko Ando, et al. A phase III study comparing amrubicin and cisplatin (AP) with irinotecan and cisplatin (IP) for the treatment of extended-stage small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG0509. ASCO 2012, Abstract #7003

【平成25年度】

# 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<sup>1</sup> 近藤晴彦<sup>2</sup> 渡辺敦<sup>3</sup> 手良向聡<sup>4</sup> 海老名雅仁<sup>5</sup> 岸一馬<sup>6</sup> 杉山幸比古<sup>8</sup> 伊達洋至<sup>1</sup>

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：PaO<sub>2</sub> (Torr)，PaCO<sub>2</sub> (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群を対象を層別化した。(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 (/ $\mu$ L)		1737	6700 (1592-20550)
CRP (g/dL)			
	$\leq 2.0$	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 <sub>2</sub> (torr)		1552	83.7 (48.9-155.0)
PaCO <sub>2</sub> (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)
FEV <sub>1.0</sub> (L)		1748	2.24 (0.56-5.46)
FEV <sub>1.0</sub> %		1749	76.1 (27.9-143.0)
%FEV <sub>1</sub>		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)	
転帰	発症までの日数		7 (0-29)
	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
					0.0001*					0.0005
術式	部分切除術	275	10 (3.6)	1.000	-	202	10 (5.0)	1	-	-
	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

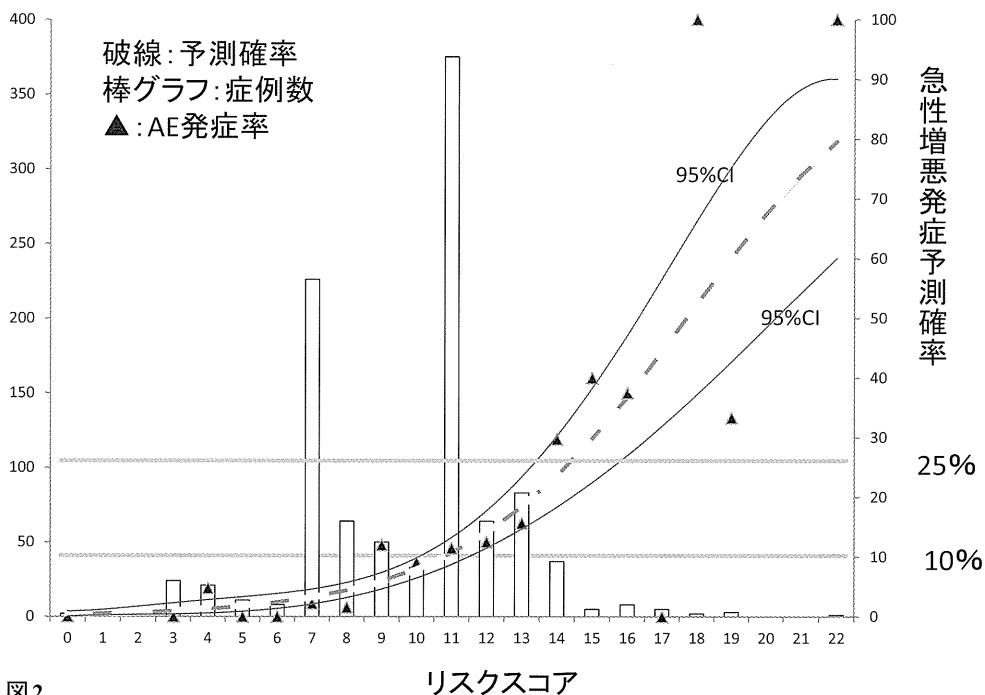
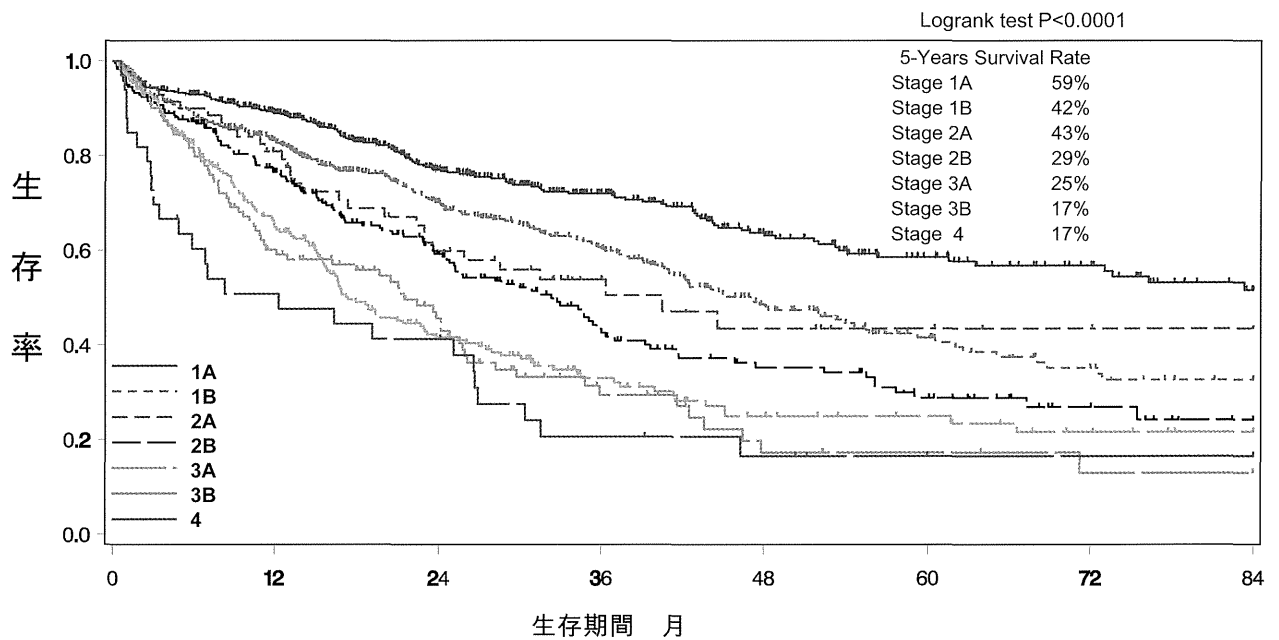


図2

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	低リスク群 (~5%)	
7	226	3.2		
8	64	4.4		
9	50	6		
10	33	8		
11	377	10.7		
12	64	14.1	中等度リスク 群(10~25%)	
13	83	18.4		
14	37	23.6		
15	5	29.8		
16	8	36.8		
17	5	44.5	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
18	2	52.4		
19	3	60.2		
22	1	79.6		



	No. at Risk							
	0	12	24	36	48	60	72	84
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



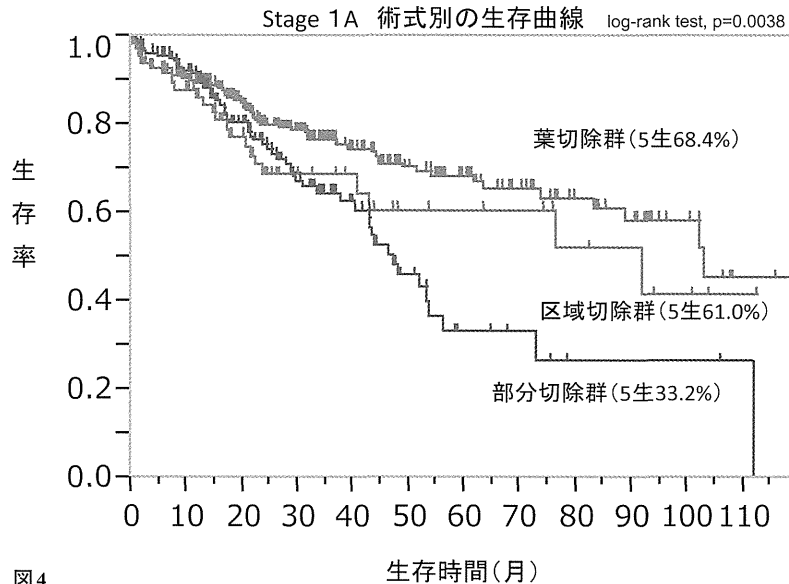


図4

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。注目すべきはこれ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。ひとえにびまん性の支援および

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る。

## 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

## (4) その他の臨床的検討

【平成24年度】

IPF 急性増悪の遺伝子解析(萩原弘一)

## 特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に關与する 日本人特異的遺伝素因に関する研究

埼玉医科大学 呼吸器内科 萩原弘一

特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害は、高率に致死的経過を取る重篤な病態である。びまん性肺疾患調査研究班を中心とした近年の研究により、両者の発症頻度には民族差があり、日本人では他民族と比較して高率に両病態が認められると推定されている。民族差が認められる疾患には遺伝因子が關与している可能性が高く、遺伝因子の解明により疾患原因の解明、治療法、予防法の開発が可能となるため、遺伝因子解明の必要性は高い。

本部会の目的は、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害に關与する遺伝因子解明である。

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

### 研究目的

近年、日本人肺の脆弱性が指摘されている(Azuma A, Hagiwara K, Kudoh S. *Am J Respir Crit Care Med.* 177:1397, 2008). (1)薬剤性肺障害が他国(西洋や他のアジア人)より高頻度で見られ、高率に致死的な経過をたどること(Azuma and Kudo, *JMAJ* 50:1-7,2007:表1), (2)肺線維症を有する患者で他国より高頻度に急性増悪が起り、高い致死率を示すと推定されること(Azuma et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 177:1397,2008)が典型例である。これ以外にも(3)皮膚筋炎に伴うびまん性肺胞障害(DAD)型の急性間質性肺炎は海外では非常に少ない(Kameda et al. *J Rheumatol* 34:1719,2005 及び亀田私信). (4)肺線維症合併肺手術後の肺線維症急性増悪は海外にはあまり見られない(工藤私信)などがある。日本人は、特定の条件下で、びまん性肺胞障害(DAD)を起こしやすいようだ。

病態に明確な民族差がある場合、民族特異的な遺伝因子があると考えられる。好例は「下戸の遺伝子」

(ALDH2の変異遺伝子：アルコール代謝機能が低下する)である。「酒が飲めない人」は東洋人に限られる。「下戸の遺伝子」は中国で生じ、地域で広がったものだからである(Goeddel et al. *Hum Genet* 88:344, 1992). 日本には弥生時代に渡来人がもたらした。日本に入って2000年程度という新しい遺伝子だが、現日本人に高率に見いだされる(Shibuya et al. *Am J Hum Genet* 43:741, 1988). 特殊な状況(「下戸の遺伝子」ではアルコール摂取)のみで明確になる遺伝子は通常の生活では選択を受けないため、集団内に広がりやすい。

特発性肺線維症急性増悪は、近年海外でもその存在が認められてきているが、明確な頻度は不明である。日本の特発性肺線維症患者の約1/3は急性増悪で死亡すると推定されている。

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