

間質性肺炎合併肺癌患者の術後急性増悪に関する前向き研究

研究分担者 伊達洋至（京都大学教授）

研究要旨

間質性肺炎合併肺癌手術における術後急性増悪は致死率の高い重篤な合併症である。びまん性・日本呼吸器外科学会での多施設共同後ろ向き研究では、独立したリスク 7 因子（過去の急性増悪の既往・手術術式・画像上 UIP パターン・男性・術前ステロイド治療の有無・KL-6 値 > 1000U・%VC 80）を同定し¹、患者の術後予測 AE 発症率を計算できるリスクスコアを提案している²。このリスクスコアを検証するため日本呼吸器外科学会、厚生労働省びまん性肺疾患研究班、日本肺癌学会の協力により 2016 年 10 月より前向き多施設共同研究（REVEAL-IP）がスタートしている。

A. 研究目的

肺癌の切除対象症例のうち約 5%が何らかの間質性肺炎を合併しているとされている¹。特に特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）では肺癌の発生率は肺癌の累積発生率は 1 年で 3.3% 5 年で 15.4% 10 年で 54.7%とされている³。間質性肺炎合併肺癌は切除術後時に致死的な急性増悪をきたすことが知られており、ながら本邦の術後死亡原因の主因でありつづけている⁴。間質性肺炎合併肺癌に対しての肺癌治療は、切除術・抗がん剤治療・放射線治療いずれも重篤な間質性肺炎の急性増悪（AE）をきたすリスクのあることが認識され、治療に対して慎重な姿勢がとられるようになってきた。しかしながら、近年手術治療の治療成績、合併症の頻度やリスク因子が明らかにされるにつれて認識は変化してきている。これまで手探り状態で行われてきた術後急性増悪の予防措置についても知見が蓄積されつつあり、前回後ろ向き調査ではふくまなかった予防薬も積極的に使用される状況にある⁵⁻⁷。これまでよくわからず治療していた状況から、リスクを踏まえて場合によってはエビデンスのある予防策を講じながら治療を進めてゆく方向性が定まってきたと考えている。このなかでわれわれが提案してきた術後急性増悪のリスク評価のためのリスクスコアシステムが果たして来た役割は大きいと自負しているが、同システムの Validation および予防投与薬による急性増悪の予防効果を検討するため、REVEAL-IP と名付けた前向き研究（Risk Evaluation of Acute Exacerbation After pulmonary resection in Lung Cancer Patients with Interstitial Pneumonia）を日本呼吸器外科学会が、びまん性および肺癌学会の協力のもと企画・推進している。本研究では生存期間中央値が 3 年に達した時点で予後についての解析も施行する予定であり、この患者群に対してさらにエビデンスレベルの高い重要な知見が得られることが期待される。

B. 研究方法

対象：以下のすべてを満たすものを研究対象者とする。

(1)全身麻酔下に肺部分切除以上の肺切除術を実施予定である間質性肺炎合併非小細胞肺癌患者。(2)間質性肺炎の存在が画像上確認されているもの。放射線診断専門医の所見は必須とし、ATS ガイドライン⁸にもとづく 3 分類（1. UIP pattern、2. Possible UIP pattern、3. Inconsistent with UIP pattern）に分類可能なものを対象とする。術後 30 日以上経過観察が可能で、患者背景・周術期因子・予後・急性増悪の有無等の情報が取得可能である、または可能であると見込まれるもの。30 日以内死亡の場合もこれらの情報が取得可能と見込まれるもの。(3)再発・多発肺癌などのため、複数回手術を施行するものについては、前回の手術内容の情報（組織型・stage・術式・急性増悪の有無）が取得可能であるもの。(4)同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ(5)本試験の参加に関して十分な説明を行い同意が得られた患者。

急性増悪の診断は日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断と治療の手引きに準じて判定されている。目標調査症例数：1250 人としている。ただし、約 1000 例集積の段階でイベント数が 90 を超えない場合、目標症例集積数の再検討をおこなう。

C. 結果

登録情報：

患者背景情報として性別、併存疾患（喘息・肺気腫・膠原病）の有無、血液検査：KL-6、SP-D、呼吸機能検査：VC（L）、%VC、FVC（L）、%FVC、FEV1（L）、FEV1%、%FEV1、DLCO（ml/min/Torr）、%DLCO を登録する。肺癌に関するデータは：cTNM 病理病期（肺癌取り扱い規約第 8 版に基づく）、組織型、CT 上最大腫瘍径を、間質性肺炎に関するデータは IP 種類（画像上）、術前間質性肺炎急性増悪の有無（間質性肺炎治療経過中）、術前の治療（在宅酸素療法、ステロイド・シクロフォスファミド・シクロスポリン・アザチオプリン・ビルフェニドン・ニンテダニブ・NAC・

その他の投与の有無)について登録する。手術情報として 予定手術術式・実際に施行された術式、手術時間、術中出血量、輸血の有無、実施された術式を、周術期予防投与薬の有無(シベレスタットナトリウム・ステロイド・ウリナスタチン・ピルフェニドン・NAC・ニンテダニブ・その他)を登録する。術後情報として病理情報(組織型・pTNM・腫瘍サイズ・病理上の間質性肺炎の診断のほか術後合併症: Grade3以上のもについて記載(CTCAE4.0 準拠 JCOG 術後合併症基準(Clavien-Dindo 分類)による)急性増悪の有無、急性増悪日、急性増悪発症部位、転帰(死亡の場合死亡日)を登録する。

長期予後死因調査についても登録患者の追跡期間の中央値(理論値)が3年間に達した時期に一齐に予後調査を行う予定である(本研究はUMINに登録されているUMIN000022626)。

D. 考察

2016年10月よりEDCによる登録を開始、2017年11月末現在116施設から症例登録があり、累計553例となっている。予定症例数をうわまわる順調な症例集積がえられており(図1)、2019年1月には予定症例1250症例を達成する見込みである。現状ではAE発症率が解析に必要と見込むイベント発生率8%にすこしたりない状況であり、今後注意深く推移を見守る必要がある。

間質性肺炎合併肺癌に対する手術治療にかんしてリスクスコアの前向きValidation Studyが現在進行中である。症例集積は順調で、今後リスクスコアのバリデーションのみならず、予防目的の薬剤投与とその効果、この患者群の予後についてよりエビデンスレベルの高い知見が得られることが期待される。

E. 文献

1. Sato T, Teramukai S, Kondo H, Watanabe A, Ebina M, Kishi K, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(5):1604-1611 e1603.
2. Sato T, Kondo H, Watanabe A, Nakajima J, Niwa H, Horio H, et al. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary

resection in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(3):164-172.

3. 診断・治療ガイドライン作成委員会 日. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 第3版 ed. 東京 南江堂; 2016.
4. Committee for Scientific Affairs TJAfTS, Masuda M, Okumura M, Doki Y, Endo S, Hirata Y, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(11):665-697.
5. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res.* 2016;17(1):90.
6. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092.
7. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-1769.
8. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, 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(6):788-824.

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

1. 論文発表: なし
2. 学会発表: なし

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

図 1

