

特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査

研究分担者 岸一馬（虎の門病院部長）

研究要旨

目的：特発性間質性肺炎合併肺癌に実施された化学療法の詳細を解析し、予後規定因子と1次化学療法中の間質性肺炎急性増悪の危険因子を同定する。対象と方法：全国111施設より後ろ向きに集積され、1次治療に化学療法を行った711例（男648，女63，平均年齢70.4歳）を対象に、患者背景、間質性肺炎や肺癌の臨床情報、レジメンと効果、急性増悪率、生存期間、死因などを解析した。結果：PSは0/1/2以上がそれぞれ227/379/105例だった。特発性間質性肺炎の種類は特発性肺線維症が406例で最多だった。肺癌の組織型は腺癌（259例）、小細胞癌（217例）、扁平上皮癌（173例）の順で多かった。1次化学療法のレジメンとして、非小細胞性肺癌ではカルボプラチン+パクリタキセル（113例）、小細胞癌ではカルボプラチン+エトポシド（161例）が最も多く、奏効率はそれぞれ37.7/35.4%、急性増悪率は11.4/3.1%だった。平均生存期間は非小細胞肺癌が11.0か月（95%CI：9.7-12.3）、小細胞癌が10.3ヶ月（95%CI 9.0-12.2）だった。死因は肺癌（413例）、間質性肺炎急性増悪（84例）、感染症（20例）の順で多かった。多変量解析でPS1以上（HR 2.203, p<.0001: PS1, HR 3.98, p<.0001: PS 2）が予後因子で、PS2以上（OR 2.887, p=0.03）と小細胞癌以外の組織型（OR 3.412, p=0.01）が1次化学療法中の急性増悪の危険因子だった。結論：化学療法は容認できるが、PS不良の非小細胞肺癌患者には控えた方がよい。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）には高率に肺癌が発生し、特に特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）での肺癌の発生率は10~30%、相対リスクは7~14倍とされる¹。IIPs合併進行/術後再発肺癌に対しては化学療法や緩和療法（best supportive care: BSC）が行われるが、化学療法の大規模なコホート研究や前向き臨床試験がなく、選択されるレジメンの使用実態や効果についての検討は十分ではない。歴史的に間質性肺炎合併肺癌は、ランダム化試験やレジメンの比較試験の除外基準となってきた。間質性肺炎合併例を対象とした前向き臨床試験は僅少で、非小細胞癌（non-small cell lung carcinoma: NSCLC）に対するカルボプラチン+パクリタキセル療法や小細胞がん（small cell lung carcinoma: SCLC）に対するカルボプラチン+エトポシド療法について、少数例でその安全性や認容性を検討した前向き試験やpilot studyが存在するのみでランダム化試験は皆無である²⁻⁵。

IIPs合併肺癌に対する治療では、手術、放射線療法、化学療法のいずれも急性増悪の契機となることが問題になるが、化学療法実施中の急性増悪の発症頻度など大規模な研究がなく、その詳細は不明な点が多い。

今回、IIPs合併進行/術後再発肺癌を対象に初期治療として化学療法が実施された症例を多施設より多数集積し、使用されたレジメンの詳細や効果判定、急性増悪の発症率などを詳細に検討し、1次化学療法中の急性増悪危険因子と予後規定因子を同定することを目的とした後ろ向き研究を実施した。

B. 研究方法

2015年3月、日本呼吸器学会認定711施設に対して

アンケート調査を行った。虎の門病院研究倫理審査委員会での承認後、研究に参加可能と回答した191施設にプロトコルを送付、各施設での倫理審査承認後に質問票を送付して症例の臨床情報を収集した。本研究はUMINに登録された（ID: UMIN000018227）。111施設より症例の登録があった。

登録基準は1)2012年1月から2013年12月までに各施設で診断した、IIPs合併臨床病期IV期進行肺癌または術後再発連続症例、2)肺癌の組織診断例、3)1次治療として化学療法またはBSCを実施した例、4)20歳以上の成人、とした。

質問票では1)肺癌診断時基本情報（性別、年齢、喫煙歴、CT上肺気腫の有無、Performance status[PS]）、2)IIPsに関する情報（臨床診断[IPFかnon-IPF]、急性増悪の既往の有無、線維化マーカー[Krebs von den Lungen-6: KL-6, Surfactant protein-D: SP-D]、肺機能検査[predicted forced vital capacity: %FVC, predicted diffusing capacity of the lung for monoxide: %DLco]、治療）、

3)肺癌に関する情報（組織型、Epidermal growth factor receptor [EGFR] 遺伝子変異の有無、Anaplastic lymphoma kinase [ALK] 遺伝子re-arrangementの有無）、4)転帰、死因、生存期間、5)実施された化学療法の1次、2次レジメン、response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)による効果判定、治療関連急性増悪の有無について調査した。記載された質問票はデータセンターに蓄積され、管理された。

間質性肺炎の画像パターンはAmerican Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/Japanese Respiratory Society (JRS)/Latin American Thoracic Association (ALAT)合同ステートメント⁶に基づき各施設においてHigh-resolution

computed tomography (HRCT)により判定された。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1に準じて判定された。IPF か non-IPF の臨床診断、急性増悪発症の診断は各主治医により行われた。

収集された臨床情報から、単変量、多変量解析を用いて、1次化学療法中の IIPs 急性増悪の危険因子と化学療法実施症例の予後因子を解析した。

統計学的手法

1次化学療法中の IIPs 急性増悪の危険因子を同定するために Logistic Regression model を用いて単変量解析、多変量解析を実施した。化学療法実施症例の予後規定因子を同定するために Cox Regression Hazard model を使用して単変量解析、多変量解析を実施した。解析因子は $p < 0.05$ を有意とし、上記の2つの単変量解析のうちいずれかで有意となった因子を多変量解析の候補とした。

中間生存期間 (median survival time: MST) を計算するために Kaplan-Meier 法を使用し生存曲線を作成した。

C. 結果

111施設より1,033例が登録された。登録基準を満たさないもの、HRCTが施行されず IIPs の画像パターンの診断が不確実と判断されたもの合計25例と、初期治療に BSC が選択された297例が除外され、化学療法が実施された711例(70.5%, 男:女 648:63, 平均年齢70.4歳)が解析対象となった (Figure1)。肺癌診断時基本情報、IIPs に関する情報、肺癌に関する情報をそれぞれ Table12, Figure2 に示す。687例(96.6%, 平均喫煙指数 55.5 pack-years)が喫煙者であった。PS は 0/1/2 以上がそれぞれ 227/379/105例だった。IIPs の臨床診断は406例(57.1%)が IPF だった。肺機能検査で%FVC は比較的保たれていたが、%DLco は中等度低下していた。肺癌の組織型は腺癌(259例, 36.4%)、小細胞癌(217例, 30.5%)、扁平上皮癌(173例, 24.3%)の順に多かった。EGFR 遺伝子変異は検査が行われた276例中13例(4.7%)に陽性だったが、422例(59%)で未実施だった。ALK re-arrangement は検査が行われた125例中2例(1.6%)に陽性だったが584例(82%)に未実施だった (Figure2)。

NSCLC の1次化学療法レジメン (Table3) で、最も汎用されたのはカルボプラチン+パクリタキセル(113例)で、奏効率は37.2%、急性増悪発症率は11.4%、急性増悪による死亡率は0%であった。243例(49.2%)に2次治療が施行可能で、治療レジメンはドセタキセル(94例)、S-1(22例)が汎用された。2次化学療法全体の奏効率は8.2%、急性増悪発症率は17.8%、急性増悪による死亡率は44.1%であった (Table 4)。SCLC の1次化学療法レジメン (Table3) で、最も汎用されたのはカルボプラチン+エトポシド(161例)で、奏効率は35.4%、急性増悪発症率は3.1%、急性増悪

による死亡率は90.0%であった。125例(51.4%)に2次治療が施行可能で、治療レジメンはアムルピシン(39例)、カルボプラチン+パクリタキセル(23例)の順に多かった。2次化学療法全体の奏効率は19.2%、急性増悪発症率は16.3%、急性増悪による死亡率は20.0%であった (Table4)。

1次化学療法中の IIPs 急性増悪危険因子は単変量解析において年齢(70歳以上, OR 1.877, 95%CI 1.109-3.212, $p=0.0192$)、PS ≥ 2 (OR 2.059, 95%CI 1.06-3.977, $p=0.0329$)、NSCLC の組織型 (OR 3.362, 95%CI 1.64-6.892, $p=0.0009$) が有意な因子であった。多変量解析では PS ≥ 2 (OR 2.887, 95%CI 1.119-7.451, $p=0.0284$)、NSCLC の組織型 (OR 3.412, 95%CI 1.286-9.057, $p=0.0137$) が有意な因子であった (Table5)。化学療法症例の予後因子は、単変量解析で男性 (HR 1.364, 95%CI 1.011-1.842, $p=0.042$)、PS ≥ 1 (PS1, HR 1.54, 95%CI 1.269-1.869, $p < .0001$), PS ≥ 2 , HR 3.321, 95%CI 2.541-4.34, $p < .0001$)、KL-6 高値 (500-1000, HR 1.306, 95%CI 1.04-1.638, $p=0.0216$, 1000-2000, HR 1.447, 95%CI 1.11-1.885, $p=0.0063$)、体動時 SpO₂ 低下 (HR1.569, 95%CI 1.176-2.093, $p=0.0022$) が有意な因子であった。多変量解析では PS ≥ 1 (PS1, HR 2.203, 95%CI 1.669-2.906, $p < .0001$), PS ≥ 2 , HR 3.98, 95%CI 2.612-6.063, $p < .0001$) が有意な因子であった (Table6)。

MST は NSCLC で 11.0 ヶ月 (95%CI 9.7-12.3)、SCLC で 10.3 ヶ月 (95%CI 9.0-12.2) であった (Figure3)。死亡した542例の主な死因は肺癌(413例, 76.2%)、IIPs 急性増悪(84例, 15.5%)であった (Figure4)。

D. 考察

本研究では、全国111施設から集積された711例(70.5%)の IIPs 合併進行/術後再発肺癌に初期治療として化学療法が選択された。IIPs の臨床診断は約半数が IPF であった。肺癌の組織型は腺癌、小細胞癌、扁平上皮癌の順に多かった。NSCLC では、1次治療レジメンはカルボプラチン+パクリタキセル(113例)が、2次治療レジメンはドセタキセル(94例)が最も多かった。1次治療全体の奏効率は41.3%、急性増悪率は12.8%、急性増悪関連死亡率は22.2%だった。SCLC では、1次治療レジメンはカルボプラチン+エトポシド(161例)が、2次治療レジメンはアムルピシン(39例)が最も汎用された。1次治療全体の奏効率は34.1%、急性増悪率は4.1%、急性増悪関連死亡率は56.5%だった。PS ≥ 2 、NSCLC の組織型が有意な1次治療中の IIPs 急性増悪の危険因子で、PS ≥ 1 が有意な予後因子だった。死因は肺癌(413例, 58%)が多く、84例, 12%に IIPs 急性増悪が認められた。

IIPs 合併肺癌の内科治療に関する多数例の報告は少ない。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、弦間らは、IIPs 合併進行肺癌に対する

化学療法の実態調査を行った⁷。全国 19 施設から 396 例集積され、初回化学療法による急性増悪の発症率は 13.1%だった。NSCLC に対してはカルボプラチン+パクリタキセルが 140 例 (35.3%) に実施されて最も多く、急性増悪の発症率は 8.6%だった。SCLC に対してはカルボプラチン+エトポシドが 82 例 (20.7%) に実施されて最も多く、急性増悪の発症率は 3.7%だった。本研究においては、使用されたレジメン、急性増悪率などこれまでの報告に矛盾しない結果となった。

IIPs 合併肺癌の一次化学療法に関する前向き検討について、Minegishi らは未治療進行期小細胞肺癌 17 例3、非小細胞肺癌 18 例2を対象にそれぞれカルボプラチン+エトポシド、カルボプラチン+パクリタキセルによる忍容性試験を実施した。奏効率は、それぞれ 88%と 61%、生存期間中央値は 5.3 か月と 10.6 か月であった。奏効率は、本邦での IIPs 非合併進行肺癌に対するプラチナ製剤併用療法の効果と遜色ないが全生存期間は短い傾向にあった^{8, 9}。安全性に関して、急性増悪は、SCLC と NSCLC で各 1、2 例 (5.7%) のみに認められた。以上より現状では、カルボプラチン+パクリタキセルおよびカルボプラチン+エトポシドが標準治療と考えられる。本研究では、これらのレジメンが最も汎用されたことが判り、1 次化学療法中の IIPs 急性増悪の発症頻度、死亡率は 1 次化学療法全体で、それぞれ NSCLC では 12.8%/22.2%、SCLC では 4.1%/55.6%であった。奏効率、急性増悪率は弦間らの報告と近似したが、SCLC のカルボプラチン+エトポシドについて奏効率が低値を示した。

非小細胞肺癌に対する新しい 1 次化学療法として、カルボプラチン+S-15やカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ4の治療成績が報告された。本研究ではカルボプラチン+S-1やカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブが一次治療レジメンとしてそれぞれ 41, 32 例に実施されていた。また、ペメトレキシドや nanoparticle albumin-bind (nab) パクリタキセル¹⁰などの治療薬が新たな選択肢になっていた。

IIPs 合併進行肺癌に対する二次化学療法に関する報告は少ない。峯岸、弦間らは、平成 24 年度びまん性肺疾患に関する調査研究班で、IIPs 合併進行/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¹¹、さらに平成 25 年度には生存期間に関する追跡調査¹²を行った。全国 17 施設から 278 例が集積され、全体の急性増悪の発症頻度は 16.2%で、初回治療と同程度であった。単剤治療が約 70%を占め、最も使用頻度が高かったレジメンはドセタキセル(26%)で、急性増悪が 15.3%に認められた。二次化学療法の奏効率は、非小細胞性肺癌 7.4%、小細胞肺癌 25.7%、二次化学療法が実施された症例の全生存期間中央値は、非小細胞肺癌 15.7 か月、小細胞肺癌 17.3 か月で、IIPs 非合併例と同等であった¹²。今回の検討では、約半数で 2 次治療が実施され、奏効率、急性増

悪発症率は弦間らの報告とほぼ同様であった。胸部 X 線で明らかな肺線維症を認める症例では禁忌と規定されているアムルピシンの SCLC に対する使用頻度が比較的高い(39 例)ことが新たに分かった。

IIPs 合併肺癌の組織型は、扁平上皮癌の割合が多いと報告されている^{13, 14}。間質性肺炎合併肺癌の外科手術例の報告や間質性肺炎非合併例の肺癌コホートと比較すると^{13, 15}、本研究では内科治療群が対象であることを反映し SCLC の割合が高かった。

間質性肺炎合併肺癌における EGFR 遺伝子変異の頻度は、間質性肺炎非合併例よりも低い¹⁶。本研究でも陽性率 4.7%とその頻度は低いことが示された。EGFR 遺伝子変異はアジア人、女性、非喫煙者の腺癌に多い傾向にあるが^{17, 18}、間質性肺炎合併肺癌は、喫煙者、男性、扁平上皮癌または小細胞癌の頻度が高いこと¹⁹が、影響していると考えられた。ただし、EGFR 遺伝子変異について全体の 60%で検査が行われていなかった。EGFR チロシンキナーゼ阻害剤は、間質性肺炎の増悪をきたすリスクになるため、遺伝子変異の検査が実施されないのではないかと考えられた。

1 次化学療法中の IIPs 急性増悪の危険因子は PS 不良(≥ 2)と NSCLC の組織型が有意な因子であった。肺癌を合併しない IPF における急性増悪の危険因子である%FVC 低値²⁰や、IP 合併肺癌の手術例で同定された術後急性増悪の危険因子である、急性増悪の既往歴、CT で UIP パターン、男性、KL-6 高値、%VC 低値¹⁵は本研究において単変量解析の結果から有意差がなかった。PS は、化学療法のライン数がすすむにつれ低下するため、急性増悪が起こりやすくなるという報告がある²¹。本研究においても 1 次治療より 2 次治療の方が急性増悪発症率は高率であり、急性増悪の頻度はライン数が進むと高くなる結果だった (Table7)。NSCLC が SCLC より急性増悪を生じやすかった理由として、SCLC で最も使用されたカルボプラチン+エトポシドの急性増悪発症率が NSCLC のレジメンと比較して低いことが影響した可能性がある^{3, 21}。

化学療法実施症例の予後不良因子は、PS 不良(≥ 1)が有意な因子であった。肺癌非合併 IPF、あるいは外科手術が行われた肺癌合併間質性肺炎の予後因子である HRCT での UIP パターン²²、臨床診断が IPF²³、%FVC、%VC 低値^{22, 24}などは、本研究での単変量解析で有意差がなかった。本研究は進行肺癌を対象としているため、肺癌の予後因子である PS が、より強く影響したのと考えられた。化学療法実施症例の平均生存期間は NSCLC で 11.0 ヶ月、SCLC で 10.3 ヶ月であり (Figure3)、間質性肺炎非合併例より悪い傾向にあった^{8, 9}。CPFE や IPF に肺癌を合併した群としない群を比較した検討で肺癌合併は有意に予後を悪化せせるとする報告がある^{25, 26}。

IPF 全体の約 10%が肺癌で死亡するという報告があるが²⁷、多数例における IIPs 合併進行期/術後再発肺癌の死因解析は皆無である。本研究は進行期肺癌の

内科治療が実施された症例を対象としたことから、死因は肺癌が最多であった。次に、84例(15.5%)が急性増悪で死亡しており、注意を要する合併症であることが改めて確認された。

本研究では、IIPs 合併進行期/術後再発肺癌の治療実態が明らかになった。PS 不良、NSCLC の組織型が1次化学療法中の IIPs 急性増悪の危険因子であり、PS 不良が予後因子であることが判明した。

謝辞

本研究にご参加いただきました、各御施設の皆様に深謝いたします。

NHO 姫路医療センター、NHO 東京病院、大阪赤十字病院、日本医科大学付属病院、神奈川県立循環器呼吸器病センター、奈良県立医科大学付属病院、石川県立中央病院、東京都済生会中央病院、神戸市立医療センター中央市民病院、聖隷三方原病院、公立陶生病院、大垣市民病院、長岡赤十字病院、天理よろづ相談所病院、札幌医科大学付属病院、杏林大学付属病院、東邦大学医療センター大森、船橋市立医療センター、三井記念病院、NTT 東日本関東病院、済生会熊本病院、岡山赤十字病院、国際医療研究センター、大阪府済生会中津病院、聖隷浜松病院、昭和大学付属病院、奈良県立医科大学付属病院、岩手県立中央病院、名古屋第一赤十字病院、岡山大学病院、長野市民病院、順天堂大学医学部付属順天堂医院、NHO 金沢医療センター、埼玉県立がんセンター、自治医科大学付属病院、豊見城病院、佐野厚生総合病院、大阪大学医学部付属病院、産業医科大学病院、北里大学医学部付属病院、宮崎大学医学部付属病院、東海大学医学部付属八王子病院、NHO 災害医療センター、前橋赤十字病院、沖縄県立中部病院、徳島大学医学部付属病院、熊本地域医療センター、高松赤十字病院、NHO 旭川医療センター、千葉県がんセンター、信州大学医学部付属病院、順天堂大学医学部付属浦安病院、大分大学医学部付属病院、金沢大学付属病院、NHO 高崎総合医療センター、JCHO 北海道病院、NHO 千葉東病院、浜松医科大学医学部付属病院、NHO 渋川医療センター、富山大学医学部付属病院、横浜市立大学付属市民総合医療センター、済生会新潟第二病院、KKR 平塚共済病院、昭和大学付属横浜市北部病院、新潟大学医歯学総合病院、順天堂大学医学部付属練馬病院、高知大学医学部付属病院、KKR 札幌医療センター、帝京大学医学部付属病院、新潟県立がんセンター新潟病院、龍ヶ崎済生会病院、日本赤十字社医療センター、大津赤十字病院、久留米大学医学部付属病院、京都大学医学部付属病院、明石医療センター、群馬県立がんセンター、NHO 長崎医療センター、小牧市民病院、NHO 茨城東病院、国立がん研究センター中央病院、順天堂大学付属静岡病院、聖マリアンナ医科大学付属病院、聖マリアンナ医科大学付属横浜市西部病院、八尾徳洲会総合病院、磐田市立総合病院、宮城厚生協会坂総合病院、

NHO 九州医療センター、東京慈恵会医科大学付属病院、日本大学医学部付属板橋病院、聖路加国際病院、群馬大学医学部付属病院、NHO 福岡病院、大阪市立大学医学部付属病院、トヨタ記念病院、長崎みなとメディカルセンター市民病院、筑波大学医学部付属病院、神戸市立医療センター西市民病院、亀田総合病院、鳥取県立中央病院、東北大学病院、NHO 奈良医療センター、洛和会音羽病院、愛媛大学医学部付属病院、JCHO 東京山手メディカルセンター、千住病院、新田原聖母病院、NHO 相模原病院、大牟田天領病院、越谷市立病院、済生会奈良病院

E. 文献

- 1 びまん性肺疾患診療治療ガイドライン作成委員会編 日. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 第2版. 南江堂, 2011.
- 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* 2011; 71: 70-4.
- 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* 2011; 6: 801-7.
- 4 Shimizu R, Fujimoto D, Kato R, et al. The safety and efficacy of paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab for treating patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 1159-66.
- 5 Sekine A, Satoh H, Baba T, et al. Safety and efficacy of S-1 in combination with carboplatin in non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 1245-52.
- 6 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.
- 7 弦間昭彦. 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. 2012; 労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 総合研究報告書: 151-6.
- 8 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* 2002; 346: 85-91.
- 9 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* 2007; 18: 317-23.
 - 10 Azuma Y, Tamiya M, Shiroyama T, et al. Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel+Carboplatin Therapy for Small Cell Lung Cancer Combined with Squamous Cell Carcinoma and Interstitial Lung Disease. *Intern Med* 2015; 54: 2911-3.
 - 11 峯岸裕司、弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併進行/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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 総合研究報告書 2012.; 平成 23 年度～平成 25 年度.: 164-9.
 - 12 峯岸裕司、弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併進行/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-. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 総合研究報告書 2012.; 平成 23 年度～平成 25 年度.: 170-4.
 - 13 Yoshino I, Yoshida S, Miyaoka E, et al. Surgical outcome of stage IIIA- cN2/pN2 non-small-cell lung cancer patients in Japanese lung cancer registry study in 2004. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 850-5.
 - 14 Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology* 2011; 16: 326-31.
 - 15 Sato T, Teramukai S, Kondo H, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1604-11 e3.
 - 16 Fujimoto D, Tomii K, Otoshi T, et al. Preexisting interstitial lung disease is inversely correlated to tumor epidermal growth factor receptor mutation in patients with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013; 80: 159-64.
 - 17 Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1103-9.
 - 18 Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
 - 19 Girard N, Marchand-Adam S, Naccache JM, et al. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema: a series of 47 Western patients. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1162-70.
 - 20 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.
 - 21 Yoshida T, Yoh K, Goto K, Niho S, Umemura S, Ohmatsu H, Ohe Y. Safety and efficacy of platinum agents plus etoposide for patients with small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Anticancer Res* 2013; 33: 1175-9.
 - 22 Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008; 246: 935-40.
 - 23 Mimae T, Suzuki K, Tsuboi M, et al. Surgical Outcomes of Lung Cancer in Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: 1371-9.
 - 24 Sato T, Watanabe A, Kondo H, et al. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 64-9, 70 e1-2.
 - 25 Sugino K, Nakamura Y, Ito T, Isshiki T, Sakamoto S, Homma S. Comparison of clinical characteristics and outcomes between combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with usual interstitial pneumonia pattern and non-usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32: 129-37.
 - 26 Lee T, Park JY, Lee HY, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: clinical characteristics and impact on survival. *Respir Med* 2014; 108: 1549-55.
 - 27 Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 773-9.
- 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

Table 1 Patients' characteristics

N	Total	Chemotherap
	1,008	711
Age	71.8 ± 7.49	70.4 ± 6.90
Gender male/female	910/98	648/63
Smoking history		
yes/no/unknown	963/35/10	687/20/4
Smoking index (pack yrs)	56.0 ± 31.1	55.5 ± 30.3
Emphysema		
yes/no/unknown	484/523/1	327/383/1
Performance status		
0	258	227
1	486	379
2	155	85
3	73	16
4	36	4

Table 2 Clinical profiles for interstitial pneumonia

N	Total	Chemotherapy
	1,008	711
Clinical diagnosis of IIPs		
IPF/non-IPF/unknown	594/403/11	406/297/8
HRCT pattern		
UIP pattern	404	275
Possible UIP pattern	333	245
Inconsistent with UIP pattern	271	191
History of acute exacerbation		
yes/no/unknown	22/973/13	11/692/8
%FVC (%)	86.9 ± 19.5	88.5 ± 19.1
%DLco (%)	62.5 ± 23.2	64.0 ± 22.5
KL-6 (U/mL)	947 ± 994	923 ± 983
SP-D (ng/mL)	145 ± 123	138 ± 102
Treatment		
None	946	680
PSL	34	16
PSL+IS	13	5
PFD	11	7
NAC	2	1
PFD+NAC	1	1
PFD+PSL	1	1

Note: %DLco: predicted diffusing capacity of the lung for monoxide; %FVC: predicted forced vital capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; IIPs: idiopathic interstitial pneumonias; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; IS: immunosuppressants; KL-6: Krebs von den Lungen-6; NAC: inhaled N-acetylcysteine; PFD: pirfenidone; PSL; prednisolone; SP-D: surfactant protein-D; UIP: usual interstitial pneumonia;

Table 3 First line chemotherapies

Regimens	n	ORR	AE rate (n)	Mortality rate (n)
<NSCLC>				
Tri-weekly CBDCA+PTX	113	37.2	11.4 (13)	0
CBDCA+PEM	61	45.9	16.4 (10)	30.0 (3)
CBDCA+S-1	42	50.0	4.8 (2)	0
CBDCA+PTX+BEV	32	18.8	12.5 (4)	25.0 (1)
CDDP+PEM	26	42.3	11.5 (3)	33.3 (1)
DTX	26	65.4	34.6 (9)	55.6 (5)
CBDCA+nab-PTX	26	28.6	3.8 (1)	0
CBDCA+PEM+BEV	23	56.5	13.0 (3)	33.3 (1)
Weekly CBDCA+PTX	22	31.8	4.5 (1)	0
PEM	18	72.2	22.2 (4)	0
CDDP+DTX	15	20.0	13.3 (2)	50.0 (1)
S-1	13	61.5	15.4 (2)	100 (2)
VNR	12	66.7	25.0 (3)	33.3 (1)
CDDP+VNR	11	36.4	0	0
CBDCA+VP16	11	54.5	9.0(1)	0
Others	43	--	11.6(5)	40.0(2)
Total	494	41.3	12.8 (63)	22.2 (14)
<SCLC>				
CBDCA+VP16	161	35.4	3.1 (5)	90.0 (4)
CDDP+VP16	34	29.4	5.9 (2)	50.0 (1)
CDDP+CPT-11	10	20.0	0	0
CBDCA+CPT-11	6	33.3	16.7 (1)	0
Others	6	--	16.7(1)	0
Total	217	34.1	4.1 (9)	55.6 (5)

Note: AE: acute exacerbation; BEV: bevacizumab; CBDCA: carboplatin; CDDP: cisplatin; CPT-11: irinotecan; DTX: docetaxel; nab-PTX: nanoparticle albumin-bind paclitaxel; NSCLC: non small cell lung cancer; ORR: objective response rate; PEM: pemetrexed; PTX: paclitaxel; SCLC: small cell lung cancer; VNR; vinorelbine; VP-16: etoposide;

Table 4 Second line chemotherapies

Regimens	n	ORR	AE rate (n)	Mortality rate (n)
<NSCLC>				
DTX	94	5.3	21.3 (20)	40.0 (8)
S-1	22	0	9.1 (2)	100 (2)
PEM	18	0	33.3 (6)	66.7 (4)
VNR	18	5.6	22.2 (4)	50.0 (2)
Tri-weekly CBDCA+PTX	15	26.7	6.7 (1)	0
Others	76	--	13.1 (10)	30.0 (3)
Total	243	8.2	17.8 (43)	44.1 (19)
<SCLC>				
AMR	39	20.5	23.1 (9)	22.2 (2)
Monthly CBDCA+PTX	23	13.0	8.7 (2)	0
NGT	22	4.5	13.6 (3)	0
CBDCA+VP16	13	38.5	0	0
CPT-11	9	33.3	22.2 (2)	50.0 (1)
PTX	8	0	12.5 (1)	100 (1)
Others	11	--	27.2 (3)	0
Total	125	19.2	16.3 (20)	20.0 (4)

Note: AE: acute exacerbation; AMR: amurubicine; CBDCA: carboplatin; CPT-11: irinotecan; DTX: docetaxel; NGT: nogitecan; NSCLC: non small cell lung cancer; ORR: objective response rate; PTX: paclitaxel; PEM: pemetrexed; SCLC: small cell lung cancer; VNR: vinorelbine; VP-16: etoposide.

Table 5 Univariate and multivariate analysis with logistic regression model for predicting the risk of acute exacerbation

		Uni-variate (n=711)				Multi-variate			
		n	OR	95%CI	p-value	n	OR	95%CI	p-value
Gender	female	63	ref.			39	ref.		
	Male	647	2.387	0.729-7.815	NS	360	2.224	0.503-9.825	NS
Age	<=69	300	ref.			172	ref.		
	>=70	400	1.877	1.109-3.212	0.0192	227	1.483	0.748-2.941	NS
PS	0	227	ref.			134	ref.		
	1	378	0.832	0.469-1.476	NS	212	0.952	0.438-2.065	NS
	>=2	105	2.059	1.06-3.977	0.0329	53	2.887	1.119-7.451	0.0284
Smoking	<50	326	ref.			--			
	>=50	353	1.008	0.613-1.66	NS	--			
IP diagnosis	not IPF	296	ref.			--			
	IPF	406	0.796	0.488-1.298	NS	--			
HRCT pattern	inconsistent with UIP190		ref.			--			
	UIP	275	1.009	0.545-1.869	NS	--			
	Possible UIP	245	0.888	0.48-1.641	NS	--			
AE history	absence	11	ref.			--			
	Presence	691	<0.001	<0.001->999.9	NS	--			
Emphysema	absence	383	ref.			--			
	Presence	326	0.772	0.47-1.268	NS	--			
KL-6	<499	184	ref.			138	ref.		
	500-999	222	1.43	0.73-2.801	NS	149	1.097	0.495-2.431	NS
	1000-1999	125	1.536	0.722-3.268	NS	88	1.29	0.534-3.117	NS
	>=2000	35	1.878	0.635-5.552	NS	24	1.278	0.321-5.078	NS
SP-D	<109	195	ref.			--			
	110-149	73	1.985	0.874-4.508	NS	--			
	150-249	80	1.974	0.888-4.389	NS	--			
	>=250	52	2.342	0.969-5.656	NS	--			
PaO2	<80	157	ref.			--			
	>=80	132	1.142	0.563-2.316	NS	--			
%FVC	>=80	296	ref.			--			
	50-79	138	1.006	0.525-1.926	NS	--			
	<50	8	<0.001	<0.001->999.99	NS	--			
%Dlco	>=80	55	ref.			--			
	<80	184	1.646	0.600-4.512	NS	--			
Desaturation on exertion	No	420	ref.		332	ref.			
	Yes	80	1.724	0.859-3.46	NS	67	1.326	0.584-3.011	NS
Treatment for IP	No	679	ref.			--			
	Yes	31	2.229	0.883-5.63	NS	--			
Hx of lung ca	SCLC	216	ref.		109	ref.			
	NSCLC	494	3.362	1.64-6.892	0.0009	290	3.412	1.286-9.057	0.0137

Abbreviations: AE: acute exacerbation; CI- confidence interval; %Dlco: predicted diffusing capacity of the lung for monoxide; %FVC: predicted forced vital capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; Hx: histology; IP: interstitial pneumonia; KL-6: Krebs von den Lungen-6; NS: not significant; NSCLC: non small cell lung cancer; OR: odds ratio; PaO2 partial arterial pressure of oxygen; PS: performance status; ref: reference; SCLC: small cell lung cancer; SP-D: surfactant protein-D; UIP: usual interstitial pneumonia;

Table 6 Univariate and multivariate analysis with Cox regression hazard model for predicting survival

		Uni-variate (n=711)				Multi-variate			
		n	HR	95%CI	p-value	n	HR	95%CI	p-value
Gender	female	63	ref.			39	ref.		
	Male	646	1.364	1.011-1.841	0.042	359	1.322	0.899-1.964	NS
Age	<=69	300	ref.			172	ref.		
	>=70	409	1.056	0.89-1.252	NS	226	0.932	0.735-1.182	NS
PS	0	227	ref.			134	ref.		
	1	378	1.54	1.269-1.869	<.0001	212	2.203	1.669-2.906	<.0001
	>=2	104	3.321	2.541-4.34	<.0001	52	3.98	2.612-6.063	<.0001
Smoking	<50	326	ref.			--			
	>=50	352	1.009	0.849-1.2	NS	--			
IP diagnosis	not IPF	295	ref.			--			
	IPF	406	1.153	0.97-1.369	NS	--			
HRCT pattern	inconsistent with UIP 190		ref.			--			
	UIP	275	0.886	0.714-1.101	NS	--			
	Possible UIP	244	1.095	0.888-1.349	NS	--			
AE history	absence	11	ref.			--			
	Presence	690	1.45	0.775-2.714	NS	--			
Emphysema	absence	382	ref.			--			
	Presence	326	1.108	0.935-1.313	NS	--			
KL-6	<500	184	ref.			138	ref.		
	500-1000	221	1.305	1.04-1.638	0.0216	148	1.161	0.871-1.546	NS
	1000-2000	125	1.447	1.11-1.885	0.0063	88	1.338	0.964-1.858	NS
	>=2000	35	1.296	0.85-1.975	NS	24	1.377	0.804-2.361	NS
SP-D	<110	195	ref.			--			
	110-150	72	0.865	0.639-1.172	NS	--			
	150-250	80	1.138	0.841-1.541	NS	--			
	>=250	52	0.871	0.609-1.246	NS	--			
PaO2	<80	156	ref.			--			
	>=80	132	0.967	0.732-1.278	NS	--			
%FVC	>=80	296	ref.			--			
	50-79	138	1.225	0.965-1.555	NS	--			
	<50	8	1.642	0.675-3.996	NS	--			
%Dlco	>=80	55	ref.			--			
	<80	184	1.178	0.83-1.67	NS	--			
Desaturaion on exertion	No	419	ref.			331	ref.		
	Yes	80	1.569	1.176-2.093	0.0022	67	1.092	0.766-1.558	NS
Treatment for IP	No	679	ref.			--			
	Yes	31	1.11	0.724-1.701	NS	--			
Hx of lung ca	SCLC	216	ref.			109	ref.		
	NSCLC	493	1.011	0.84-1.219	NS	289	0.859	0.655-1.127	NS

Abbreviations: AE: acute exacerbation; CI- confidence interval; %Dlco: predicted diffusing capacity of the lung for monoxide; %FVC: predicted forced vital capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; Hx: histology; IP: interstitial pneumonia; KL-6: Krebs von den Lungen-6; NS: not significant; NSCLC: non small cell lung cancer; OR: odds ratio; PaO2 partial arterial pressure of oxygen; PS: performance status; ref: reference; SCLC: small cell lung cancer; SP-D: surfactant protein-D; UIP: usual interstitial pneumonia;

Table 7 Incidence of acute exacerbation during treatments with each chemotherapy regimens

		Overall	AE	incidence	mortality
First line chemotherapy	Overall	711	72	10.1%	26.4%
	NSCLC	494	63	12.8%	22.2%
	SCLC	217	9	4.1%	55.6%
Second line chemotherapy	Overall	368	63	17.3%	36.5%
	NSCLC	243	43	17.8%	44.1%
	SCLC	125	20	16.3%	20.0%
Third line or more chemotherapy	Overall	158	25	15.8%	--
	NSCLC	108	19	17.6%	--
	SCLC	50	6	12.0%	--

Figure 1

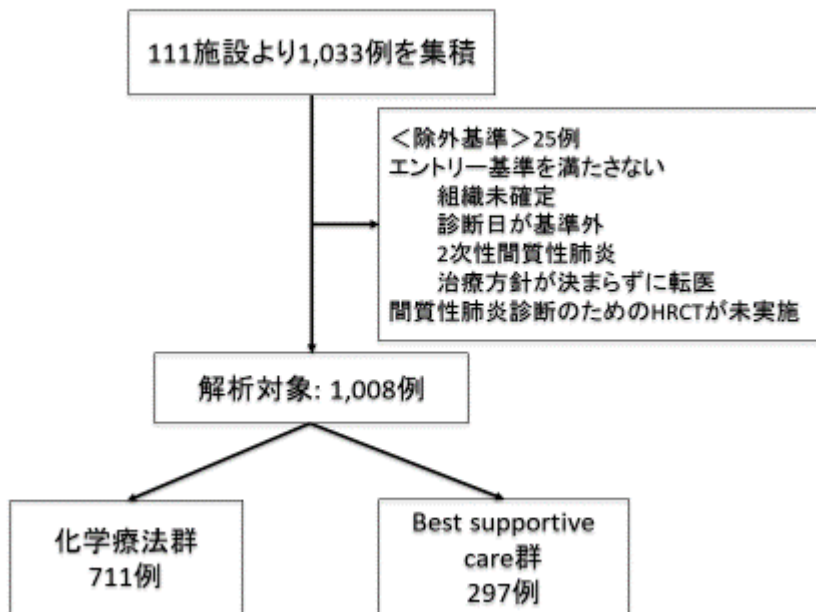


Figure 2

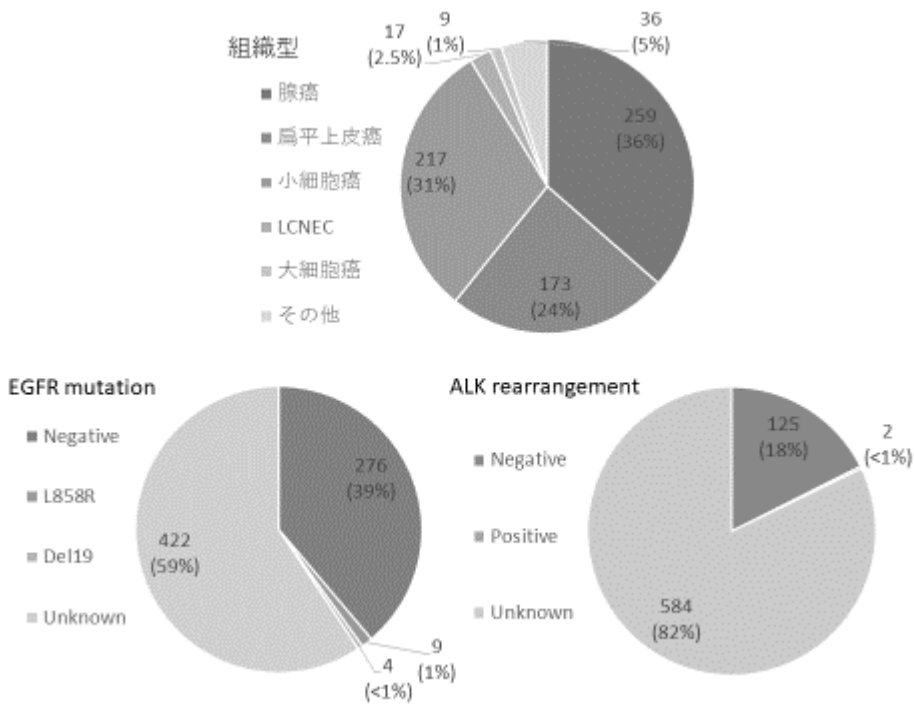


Figure 3

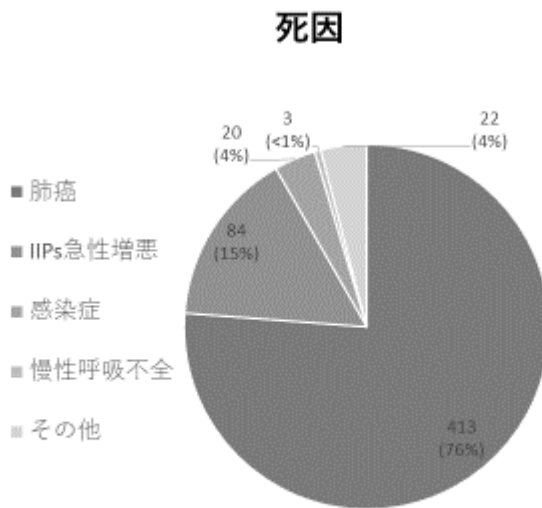
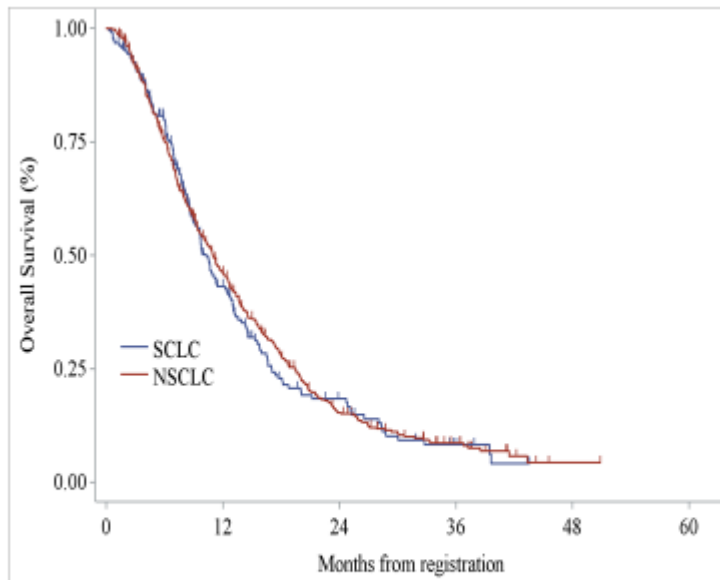


Figure 4



組織型	全体	死亡	打ち切り	50%点 (95%信頼区間)	1年生存率 (95%信頼区間)	2年生存率 (95%信頼区間)	3年生存率 (95%信頼区間)	4年生存率 (95%信頼区間)
小細胞肺癌	216	156	60	10.3 (9.0 - 12.2)	0.43 (0.35 - 0.50)	0.17 (0.12 - 0.24)	0.08 (0.04 - 0.14)	
非小細胞肺癌	494	388	168	11.0 (9.7 - 12.3)	0.46 (0.41 - 0.51)	0.15 (0.12 - 0.19)	0.09 (0.06 - 0.12)	0.04 (0.02 - 0.09)