

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

間質性肺炎合併肺癌部会報告

研究協力者 佐藤寿彦（福岡大学医学部 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科）

研究分担者 伊達洋至（京都大学医学部附属病院呼吸器外科）

研究要旨

【背景と目的】特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias: IIPs)では、経過中に肺癌の発症をみることがおおい。Stage 1-2 かつ耐術である患者に対して手術療法が適応となるが、手術後急激な間質性肺炎の悪化が高率に起きることが知られている（急性増悪）。個々の患者に対しての急性増悪の発症リスク評価は腫瘍治療医にとって治療方針を決定するのに大変重要な課題である。本事業の分担として、呼吸器外科学会主導で提案してきたリスクスコアシステムの妥当性を検討するための前向き観察臨床研究を行っている。【方法】非小細胞肺癌と診断/または強く肺癌をうたがわれ、肺部分切除以上の切除術を予定する患者を対象とし、前向き多施設共同研究（REVEAL-IP）を行っている。2016年10月より患者登録が開始され、2019年6月末患者登録を終了した。これまで提案されているリスク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 ）にくわえてDlco・SP-Dのほか、患者因子として第8版肺癌病期・急性増悪の予防薬の投与の有無などを情報集積している。エンドポイントは術後30日以内の急性増悪の有無とし、術後追跡中央期間が推定3年の時点で予後調査をおこなった。

【主たる結果】急性増悪の頻度は6.5%(71/1103例)、その死亡率は39.4%であった。これまで提案されているリスク7因子においてすべてORの推定値は1を超えていたが統計学的に有意な関連を認めたのは%VCのみであった。リスクスコアのROC解析ではAUC値は0.575であった。2021年4月30日に予後調査を完了し、因子解析とあわせて解析結果を報告する予定である。

A. 研究目的

日本呼吸器外科学会ではこれまでに本事業とともに、間質性肺炎を合併する肺癌患者のうち、どのような患者群にたいしてどのような抗がん治療がもっともふさわしいのかというテーマに取り組んできた。外科治療に関しては、後ろ向き研究において間質性肺炎合併肺癌患者における手術後急性増悪の頻度・リスク因子の同定、長期予後成績、リスクスコアシステムを提案してきた[1-3]が、本研究は全国規模の大規模前向き研究であり、上述のリスクスコアシステムのValidationおよびこの患者群の長期予後を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本研究は間質性肺炎合併肺癌患者を前向きに登録し、術後急性増悪を予測するリスク

スコアの妥当性を検証する観察研究である。（UMIN000022626 2016/06/06）。

対象患者

以下のすべてを満たすものを研究対象者とする。

(1) 上記参加施設で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

(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とした。

主要エンドポイント

肺癌術後 30 日以内の急性増悪発症

副次エンドポイント

手術治療を受けた間質性肺炎合併肺癌患者の予後

検討項目

収集される項目としては以下のものとした。

(1) 肺切除術施行前の情報（計測データは手術実施予定日より 30 日以内のもの）

1. 患者背景情報：生年月日、性別、併存疾患（喘息・肺気腫・膠原病）の有無

2. 身体所見：身長、体重

3. 血液生化学検査：KL-6、SP-D

4. 呼吸機能検査：VC (L)、%VC、FVC

(L)、%FVC、FEV1 (L)、FEV1%、%FEV1、DLC0 (ml/min/Torr)、%DLC0（これらのうち%VC、%FVC、FEV1%、%FEV1、%DLC0は自動計算される）

5. 肺癌に関するデータ：cTNM 病理病期（肺癌取り扱い規約第 7 版に基づく）、組織型、CT 上最大腫瘍径

6. 間質性肺炎に関するデータ：IP 種類（画像上）、登録日前 30 日以内に撮影された CT にもとづく放射線診断専門医の所見は必須とし、ATS ガイドラインにもとづく 3 分類（1. UIP、2. Possible UIP、3. Inconsistent with UIP pattern）を明記する。術前間質性肺炎急性増悪の有無（※）、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・ピルフェニドン・ニンテダニブ・NAC・その他の投与の有無）

7. 予定手術術式

8. 過去の肺切除術回数

9. （過去に手術を実施している場合）前回の手術情報（術式・組織型・病理病期・手術日・再発あるいは第二癌か）

(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、実施された術式

(3) 周術期予防投与薬

投与薬（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）

(4) 術後 30 日以内の情報

1. 組織型・pTNM・腫瘍サイズ・病理上の間質性肺炎の診断

2. 術後合併症：Grade3 以上のものについて Grade、発生日、転帰（死亡時には死亡日）を記載（CTCAE4.0 準拠 JCOG 術後合併症基準（Clavien-Dindo 分類）による）

3. 急性増悪：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）

(5) 長期予後死因調査について

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斉に予後調査を行う。調査項目は肺癌の再発の有無（有の場合再発診断日、遠隔再発 or 局所再発）、最終生存確認日/死亡日、死因（肺がん死亡・呼吸不全死（間質性肺炎の急性増悪によるものとそれ以外・その他）とする）。

統計解析

(1) 背景情報の集計

患者背景、肺癌・間質性肺炎に関する情報、術前検査情報、手術因子情報などについて適切な要約統計量を算出する。

(2) 背景情報と急性増悪発症との関連

背景情報に関する各因子別に急性増悪発症割合を推定し、各因子と急性増悪発症の有無との関連について、ロジスティック回帰分析（単変量、多変量）を用いて評価する。また、7 因子を用いた術後急性増悪リスクスコアについて[3]、判別能および較正能を評価し、外部バリデーションを行う。

(3) 急性増悪発症例に関する治療情報等の集計

急性増悪を発症した患者について、急性増悪発症部位、急性増悪時の治療、転帰について集計を行う。

(4) 長期予後に関する解析

背景情報に関する各因子と死亡との関連について、Cox 回帰分析（単変量、多変量）を用いて評価する。

C. 結果

2019年6月患者登録終了時に1257症例が登録され、不適格症例をのぞいて最終的に1103例が解析対象となった。(図1)急性増悪の頻度は6.5%(71/1103例)、その死亡率は39.4%であった。これまで提案されているリスク7因子において多変量解析を行ったところすべてORの推定値は1を超えていたが統計学的に有意な関連を認めたのは%VCのみであった(表1)。リスクスコアのROC解析ではAUC値は0.575であった。(図2)

D. 考察

種々の間質性肺炎に肺癌は高率に合併することが知られており、特発性間質性肺炎で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[4]。Hubbardらは一般大衆の7から14倍の相対リスクがあると報告している[5]。呼吸器外科学会主導で行われた多施設共同研究では全国64施設が2000年から10年間に施行した41742例肺癌手術例のうち何らかの間質性肺炎を合併していた症例は2418(約5%)であった[1]。我が国でIPFを対象としておこなわれた大規模な疫学調査・厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班により行われた疫学調査(北海道スタディ)死因の11%が肺癌であった[6]。このように間質性肺炎の治療と肺癌治療は不可分の関係にある。特発性肺線維症の治療ガイドライン2017では間質性肺炎合併肺癌患者に対する外科治療は推奨されるのかというCQ(Clinical question)に対して、IPFを含む間質性肺炎合併肺癌患者に対する外科治療を提案する(レベル2C:弱い推奨)と結論されている。しかしながらどのような患者に手術治療を選択すべきであるかという点を明らかにする必要があり、手術治療の結果引き起こされるAEのリスク評価及び治療成績をよりエビデンスレベルの高いStudyにより示す必要があると考える。これまで間質性肺炎合併肺癌の手術後生じる急性増悪は、本邦における全肺癌手術後の在院死のトップであるため[7]、つよく関心を

あつめて様々な検討が行われてきた[8]。これら報告例のうち日本呼吸器外科学会主導で施行された多施設共同研究[1]は症例数が多く(1763例)間質性肺炎合併肺癌患者では手術後AE発症率9.3%、死亡率43.9%と報告されている。今回あらたに2016年から症例集積を開始し1103例を対象として解析を行った結果、AEの発症率は6.5%と前回研究に比べ低いものであり、また前回指摘された独立した危険因子としての7因子についての解析ではすべてORの推定値は1を超えていたが統計学的に有意な関連を認めたのは%VCのみであった。またリスクスコアのROC解析ではAUC値は0.575であり、このコホートではリスクスコアの精度は低いと言わざるを得ない。AEの発症がすくなかったことが大きく影響していると考えられる。AE発症率が低かったことについてはさらに詳細に検討を進めるとともに、2021年4月30日に予後調査を終了したため、手術治療成績について解析する予定である。

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, Watanabe A, Kondo H, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, 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(1):64-69, 70 e61-62.
3. 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.
4. 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, 特発性間質性肺

炎 診断と治療の手引き. 第3版 ed. 2016,
東京 南江堂.

5. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):5-8.

6. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(7):773-779.

7. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Masuda M, Endo S, Natsugoe S, Shimizu H, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2015: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 66(10):581-615.

8. Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, Nakazawa J, Harada R, Kawaharada N, et al. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(5):254-261

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：第37回日本呼吸器外科学会
総会：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（REVEAL-IP）進捗状況の報告：日本呼吸器外科学会学術委員会報告

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

図 1

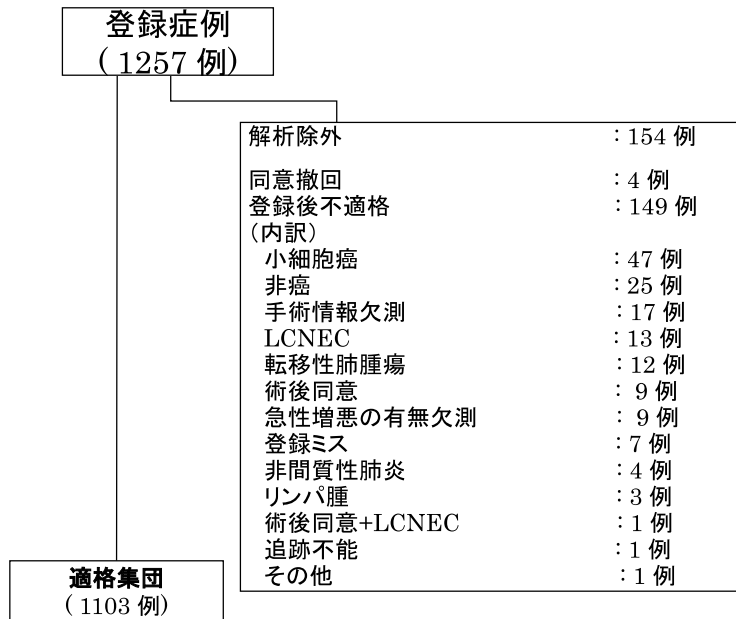
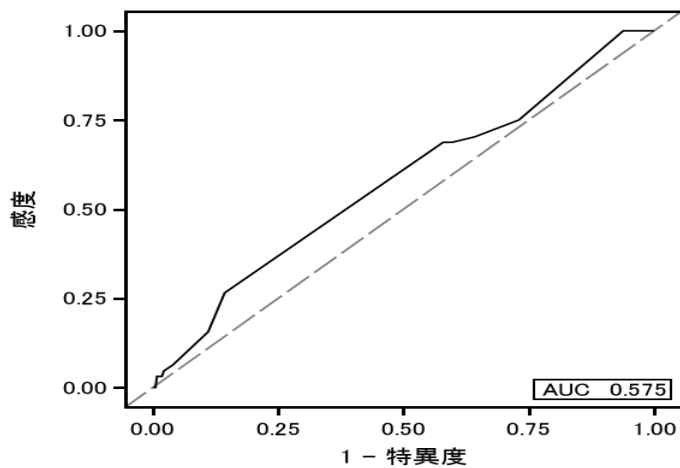


図 2



| 項目 | OR | 95%信頼区間 | P 値 |
|--|-------|-------------------|-------|
| IP 急性増悪の既往 (あり / なし) | 1.478 | 0.390 - 5.594 | 0.565 |
| 予定術式 (B: 区域切除以上 / A: 部分切除) | 1.233 | 0.627 - 2.426 | 0.544 |
| ATS ガイドラインに基づく分類 (UIP pattern ・Possible UIP pattern / Inconsistent with UIP pattern) | 1.291 | 0.659 - 2.530 | 0.457 |
| 性別 (男 / 女) | 4.101 | 0.984 - 17.093 | 0.053 |
| 術前ステロイド投与 (あり / なし) | 1.001 | 0.320 - 3.138 | 0.998 |
| KL-6 [U/mL] (1000 超 / 1000 以下) | 1.457 | 0.765 - 2.775 | 0.252 |
| %VC [%] (80 以下 / 80 超) | 2.221 | 1.067 - 4.623 | 0.033 |

表1 リスク 7 因子の多変量ロジスティック回帰分析 (n=1005)