

IPF合併肺癌ガイドライン部会報告

研究分担者 伊達洋至（京都大学教授）、岸一馬（東邦大学教授）

研究要旨

【背景と目的】特発性肺線維症（IPF）には高率に肺癌が合併し、IPF 合併肺癌の予後は著しく不良である。IPF を有する肺癌では、肺癌の治療により致命的な急性増悪が生じることが問題となる。本部会では、IPF 合併肺癌の治療に関するガイドラインを作成し、実地診療の指針とすることを目的とする。【結果】今年度は、主に以下の3項目を行った。それらは、「特発性肺線維症の治療ガイドライン2017」のうち肺癌合併に関する改定作業、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）、間質性肺炎合併肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の安全性と有効性を検討する多施設後方視的研究、である。【結論】肺癌合併については5つのクリニカルクエスチョンを設定し、システムチックレビューを行った。REVEAL-IP 試験は1257例の症例登録が終了し、データを解析中である。間質性肺炎合併肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の安全性と有効性を検討する多施設後方視的研究の症例登録が開始された。

A. 研究目的

間質性肺炎（IP）は高頻度に肺癌を発症する。特に特発性肺線維症（IPF）では、5～30%に肺癌を合併し、相対リスクは7～14倍とされ、肺癌の独立した危険因子と報告されている¹⁾。IPF 合併肺癌の予後は著しく不良であり、日本人 IPF 患者の死因として、肺癌は、急性増悪（AE）、慢性呼吸不全、に次ぐ第3位（11%）と報告されている。

IPF 合併肺癌の治療に際しては、手術、放射線療法、薬物療法のいずれもが、致命的な AE の契機となることが問題となる。本邦では日本呼吸器学会より、「間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント」²⁾が刊行されているが、これまでに IPF 合併肺癌の治療に関するガイドラインは世界的にもなく、本部会は IPF 合併肺癌の治療に関するガイドライン作成さらにガイドラインに寄与するエビデンスの創出を目的とする。

B. 研究方法

1. 2017年2月には、本調査研究班により日本における IPF 診療の実情に合った治療法を提示することを目的とした「特発性肺線維症の治療ガイドライン2017」が刊行された³⁾。このうち本部会は肺癌合併を担当し、今年度はガイドライン・診断治療の手引き部会とともに、その改定作業を行なった。

2. 本部会では、IP合併肺癌の外科治療について、大規模な多施設共同後ろ向き研究を実施し、術後急性増悪のリスク因子⁴⁾、リスクスコア⁵⁾、長期予後⁶⁾などを発表してきた。その後、本調査研究班・日本呼吸器外科学会・日本肺癌学会との共同研究として、IP合併肺癌患者の術後AEに関する前向き研究（REVEAL-IP）を実施した。

3. IPを有する進行肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の安全性と有効性を検討する多施設後方視的研究を開始した。

C. 結果

1. 「特発性肺線維症の治療ガイドライン2017」の改

定では、合併肺癌について5つのクリニカルクエスチョン（CQ）が設定された。それらは①「IPFを含むIP合併肺癌患者に対する外科治療は推奨されるか?」、②「IPFを含むIP合併肺癌患者に対する術後急性増悪に対する予防投薬は推奨されるか?」、③「IPFを含むIP合併肺癌患者に対する化学療法は推奨されるか?」、④「IPFを含むIP合併肺癌に対する分子標的治療は推奨されるか?」、⑤「IPFを含むIP合併肺癌に対する免疫療法は推奨されるか?」である。このうち、④と⑤は今回新たにCQとして採用されたものである。これら5つのCQについてシステムチックレビューチームによるシステムチックレビューが行われた。

2. IP合併肺癌患者の術後AEに関する前向き研究（REVEAL-IP）は2016年10月より症例集積が開始され、全国160施設から2019年6月までに目標症例数1250を上回る1257例が登録された。1103例が解析対象集団とされ、術後AEは71例（6.5%）に観察され、死亡の転帰をとったのが28例（39.4%）であった。2000年から2009年にかけて施行された肺癌手術症例1763例を解析した後ろ向き研究では手術後AE発症率は9.3%、死亡率43.9%であった。これまで提案されているリスク7因子（①IP急性増悪の既往、②術式、③IPのCTパターン、④性別、⑤術前ステロイド投与、⑥KL-6、⑦%VC）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だのは%VCのみであった。2009年研究により提案されたリスクスコアのROC解析ではAUC値は0.575であった。

3. IP合併肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の安全性と有効性を検討する多施設後方視的研究について、本調査研究班の班員に1次そして2次アンケート調査を行い、26施設から参加の回答が得られた。この研究はIRBでの審査が終了し、CRFの回収が行われている。

D. 考察

「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」では、慢性期の治療に加えて、急増増悪と肺癌合併に関するCQが設定されていることが特徴である。肺癌合併のCQとして、今回、分子標的治療と免疫療法が新たに加わり、システマチックレビューが行われた。現在、推奨文の決定に関する作業が行われている。IP合併肺癌の外科治療については、前向き研究としてREVEAL-IPが実施され、1257例が登録された。急性増悪率は6.5%、死亡率39.4%で、前回の後ろ向き研究における急性増悪率9.3%、死亡率43.9%よりも良好な結果であった。この影響もあり、旧リスク7因子のうち統計学的有意差を認めたのは%VCのみであった。今後、さらなる解析を予定している。近年、進行肺癌の薬物療法として、免疫チェックポイント阻害剤が広く用いられるようになった。しかし、IPを有する進行肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の報告は少ない。そこで、間質性肺炎合併肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の安全性と有効性を検討する多施設後方視的研究が開始され、症例の集積が行われている。

E. 文献

1. 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4版 南江堂，東京 2022.
2. 日本呼吸器学会 腫瘍学術部会・びまん性肺疾患学術部会編：間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント 南江堂，東京 2017.
3. 日本呼吸器学会（監修），厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会（編）：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017 南江堂，東京 2017.
4. Sato T, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 147: 1604-1611.
5. Sato T, 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: 164-172.
6. Sato T, 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: 64-69.

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
 - 1) 第61回日本呼吸器学会学術講演会 2021年4月25日東京「間質性肺炎合併肺癌の外科治療」佐藤寿彦
 - 2) 第38回日本呼吸器外科学会総会 2021年5月20日長崎「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) 日本呼吸器外科学会学術委員会報告」日本呼吸器外科学会 REVEAL-IP ワーキンググループ 佐藤寿彦 伊達洋至 岡田守人 鈴木健司 近藤晴彦 吉野一郎 中島淳 奥村明乃進

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし