

筑 波 大 学

博 士 （ 医 学 ） 学 位 論 文

# 間質性肺疾患を合併した 原発性肺癌に関する臨床的研究

2 0 1 1

宮崎 邦彦

筑波大学

# 目次

第1章	序章	1
第2章	診療の現況	
1.	肺癌診療の現況	10
2.	間質性肺疾患診療の現況	15
3.	小括	17
第3章	肺癌と間質性肺疾患のかかわり	18
1.	間質性肺疾患に合併した肺癌の問題点	18
2.	間質性肺疾患を合併した原発性肺癌症例の検討	23
	研究1) 喫煙と発見動機に注目した検討	23
	研究2) 間質性肺疾患が肺癌の予後に及ぼす 影響についての検討	30
	研究3) 肺癌における血清 Krebs von den Lungen-6 (KL-6)値の臨床的検討	44
3.	小括	55
第4章	総括	57
	参考論文	82

## 第 1 章 序章

肺癌は、気管支上皮、気管支粘液腺、肺胞上皮組織から発生する悪性腫瘍の総称である。組織型としては、小細胞癌、扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌に大きく分類される。臨床像や治療方法の違いから、小細胞癌とそれ以外をまとめて非小細胞癌とに分けて取り扱うことが多い。

本邦における肺癌による 2007 年の年間死亡者は 65,608 人(男性 47,685 人 女性 17,923 人)である。男性の 1993 年以降および男女全体での 1998 年以降の死亡原因の第 1 位は肺癌である。女性では大腸癌に続いて第 2 位であり、現在も増加傾向にある<sup>(1)</sup>。病因として主要な危険因子は喫煙である。特に小細胞癌、扁平上皮癌ではその傾向が強く、日本人における喫煙による肺癌発症の危険性は、男性で 4.4 倍、女性で 2.8 倍と報告されている<sup>(2)</sup>。その他、アスベスト、クロム、ニッケルなどの吸入物質にて職業性肺癌が誘発される<sup>(3,4)</sup>。一方、肺癌を合併する頻度が高い疾患としては閉塞性肺疾患<sup>(5,6)</sup>、肺嚢胞<sup>(7,8)</sup>、間質性肺炎<sup>(6,9-13)</sup>などが挙げられるが、これらの疾患自体の発症に喫煙の関与が大きく<sup>(14-19)</sup>、これらの疾患と肺癌との直接的な因果関係は明らかではない。

組織別の頻度としては、小細胞癌が約 15%で、非小細胞癌が約 85%を占める<sup>(3,4)</sup>。男性では、腺癌と扁平上皮癌が同頻度で発生し、女性では、腺癌の割合が圧倒的に高く、扁平上皮癌は自らが喫煙歴を有する例が多数を占めている。

日常の肺癌診療においては、高齢者や合併症を有している場合が少なくなく、その治療に難渋することが多い。近年、肺癌においても臨床試験の結果に基づいて確立された標準治療が提示されている。しかしながら臨床試験の結果は、適格基準や除外基準を厳密に定め、極めて限定された症例を対象としたものであり、その結果は、必ずしも実臨床で遭遇する大多数の症例をカバーするものではない。本研究で取り扱った間質性肺疾患に合併した肺癌においても、間質

性肺疾患症例を経年的に経過観察すると肺癌を合併する例がみられることはよく知られている事実ではあるが、治療成績や予後を含めた臨床研究は十分なされていない<sup>(9,10)</sup>。第3章で述べるように間質性肺疾患を有する肺癌症例ではしばしば治療が制限される。日常臨床において、間質性肺疾患症例に肺癌が合併した際には、診断や治療に難渋し、予後も不良であるとの印象は多くの呼吸器内科医が抱いているが、それに対しての報告は多くはない<sup>(11-13)</sup>。

本研究では、筑波大学附属病院呼吸器内科および筑波メディカルセンター病院呼吸器内科において病理学的に原発性肺癌と診断された症例を対象とした。始めに第2章において肺癌および間質性肺疾患それぞれ単独での診療の現況を記載した。第3章において間質性肺疾患を合併した肺癌の診療上の問題点について評価を行った。その結果、間質性肺疾患の合併は非小細胞癌と小細胞癌のいずれにおいても独立した予後不良因子であることを学術的根拠に基づいて初めて明らかにすることができた。また、間質性肺疾患のマーカーとして用いられる KL-6 (Krebs von den Lungen-6) 値の肺癌における検討では、間質性肺疾患を合併しない肺癌症例における、KL-6 陽性は独立した予後不良因子であることを初めて明確にすることができた。

間質性肺疾患については、その原因、病理や画像のパターン、病勢の程度の違いに関わらず肺癌の合併例が存在する。本研究では個々の間質性肺炎の診断基準に必ずしも当てはまらない症例でも、複数の呼吸器内科医が間質性変化ありと判断した例を含めた検討の方が臨床的に有意義と考え、呼吸器内科医のカンファレンスなどで画像上間質性肺疾患が存在すると判断した例を幅広く対象として検討を加えた。

また、以下の章において検討を進めるに当たり、肺癌の TNM 分類<sup>(20)</sup>、治療効果判定基準<sup>(21,22)</sup>および治療適応を検討する際の Performance Status Score

(PS)<sup>(23)</sup>について記載する。今回の検討における肺癌の TNM 分類については、日本肺癌学会より 2003 年に出版された改訂第 6 版「肺癌取り扱い規約」に基づいて行われている。肺癌取り扱い規約は 2010 年 1 月より第 7 版に改訂された。主な改訂点 3 点である。T 因子が細分化され、T1 が T1a と T1b に、T2 が T2a と T2b に細分化され、7cm を超える腫瘍は T2 から T3 となる。肺内結節については、同一肺葉内は T4 から T3 へ、同側他肺葉は M1 から T4 へ、対側肺は M1 から M1a となる。胸膜播種、悪性胸水、心嚢水は T4 から M1a へ、遠隔転移は M1 から M1b へそれぞれ変更となる。それに伴って、stage 分類も変更となるが、臨床的な考え方は踏襲されており、また本論文の骨子となっている 3 論文 (Anticancer Research. 2009, Medical Oncology. 2010, Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2010) は第 6 版に基づいているため、本ディサテーションでは第 6 版に従って結果を記載した。

肺癌においても他の癌腫と同様 TNM 分類に従って病期が決定され、診療が実施されている。本邦においては、同分類に従った肺癌学会取り扱い規約により病期が決定されている。以下同取り扱い規約の骨子を記載する。

## 2003 年改訂第 6 版 TNM 分類

### T 原発腫瘍

TX 原発腫瘍の存在が判断できない，あるいは画像上または気管支鏡的には観察できないが喀痰または気管支洗浄液中に悪性細胞が存在する．

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌

T1 腫瘍の最大径が 3cm 以下で，肺組織または臓側胸膜に囲まれており，気管支鏡的に癌浸潤が葉気管支より中枢に及ばないもの  
(すなわち主気管支に及んでいない)

T2 腫瘍の大きさまたは進達度が以下のいずれかであるもの

- ・ 最大径が 3cm をこえるもの
- ・ 主気管支に浸潤が及ぶが，腫瘍の中枢側が気管分岐部より 2cm 以上はなれているもの
- ・ 臓側胸膜に浸潤のあるもの
- ・ 肺門に及ぶ無気肺あるいは閉塞性肺炎があるが一側肺全体に及ばないもの

- T3 大きさと無関係に隣接臓器，すなわち胸壁（superior sulcus tumor を含む），横隔膜，胸膜，壁側心膜のいずれかに直接浸潤する腫瘍；  
または腫瘍が気管分岐部から 2cm 未満に及ぶが気管分岐部に浸潤の無いもの；  
または無気肺あるいは閉塞性肺炎が一側肺全体に及ぶもの
- T4 大きさと無関係に縦隔，心臓，大血管，気管，食道，椎体，気管分岐部に浸潤の及ぶ腫瘍；同一肺葉内に存在する腫瘍結節；悪性胸水を伴う腫瘍

#### N 所属リンパ節

- NX 所属リンパ節が判定できない
- N0 所属リンパ節転移なし
- N1 同側気管支周囲および／または同側肺門リンパ節および肺内リンパ節転移で，原発腫瘍の直接浸潤を含む
- N2 同側縦隔リンパ節転移および／または気管分岐部リンパ節転移
- N3 対側縦隔，対側肺門，同側または対側斜角筋前，または鎖骨上リンパ節転移

#### M 遠隔転移

- MX 遠隔転移が判定できない
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移がある．

ただし（同側または対側の）他肺葉に存在する腫瘍結節も含まれる



# 病期分類

	T 原発腫瘍	N 所属リンパ節	M 遠隔転移
潜伏癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
A 期	T1	N0	M0
B 期	T2	N0	M0
A 期	T1	N1	M0
B 期	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
A 期	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 , N2	M0
B 期	T は関係なし	N3	M0
	T4	N は関係なし	M0
期	T は関係なし	N は関係なし	M1

この他に , 小細胞癌では , LD-ED 分類が広く用いられている<sup>(4)</sup> . LD (limited disease) は , 一側胸郭内に病変が留まる症例であり , ED (extensive disease) は , 病変が LD の範囲を超える例である .

本研究では ,RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)による化学療法の効果判定基準を用いたが , 同基準の骨子を以下に示す .

## 固形癌の効果判定基準

### RECIST Guidelines

腫瘍縮小効果判定においては , 全ての標的病変を測定する . 標的病変とは , 長径を測定可能な全ての病変のうち , 繰り返して正確に測定するのに適した病変で , そのうち 1 臓器あたり 5 病変までの合計 10 病変までとし , それらの最長径の総和をベースライン値とする . 一方 , 非標的病変とは , 標的病変以外の測定可能病変および測定不可能病変とする .

### 標的病変の評価

完全奏効 ( complete response; CR ):

すべての標的病変の消失 .

部分奏効 ( partial response; PR ):

ベースライン長径和と比較して標的病変の最長径の和が 30% 以上減少 .

進行 ( progressive disease; PD ):

治療開始以降に記録された最小の最長径の和と比較して標的病変の最長径の和が 20% 以上増加 .

安定 ( stable disease; SD ):

PR とするには腫瘍の縮小が不十分で , かつ PD とするには治療開始以降の最小の最長径の和に比して腫瘍の増大が不十分 .

## 非標的病変の評価

完全奏効 ( complete response; CR ):

すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値の正常化 .

不完全奏効 / 安定 ( incomplete response / stable disease; IR / SD ):

1 つ以上の非標的病変の残存かつ / または腫瘍マーカーが正常上限値を超える .

進行 ( progressive disease; PD ):

既存の非標的病変の明らかな増悪 .

## 総合効果の評価

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR / SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	いずれでもよい	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	PD	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	あり	PD

他の癌腫でも同様であるが、全身状態の評価が予後との関連で重要であり、その評価基準としてECOGのPerformance Status Score (PS)が広く用いられている。本検討でもこのスケールを用いたが、その要旨は以下のとおりである。

### **Performance Status Score (PS)**

- 0：全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
- 1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
- 2：歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。  
日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
- 3：限られた自分の身の回りのことしかできない。  
日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
- 4：全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。  
完全にベッドか椅子で過ごす。

## 第2章 診療の現況

### 1. 肺癌診療の現況

#### 1) 肺癌の診断

肺癌は進行するまで症状に乏しい例が少なくなく，早期発見が困難といわれている<sup>(24)</sup>．診断時には手術が困難な臨床病期であることも多い<sup>(25,26)</sup>．しかし，わが国では職場健診，住民健診や任意の人間ドッグなどで撮影された胸部 X 線単純写真や CT が広く施行されており<sup>(27,28)</sup>，近年では FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose) -PET (positron emission tomography) での発見例もみられる<sup>(29,30)</sup>．このように発見された病変に対して，癌か否かの病理診断を経て，病期分類がなされ治療方針が検討される．

発見された病巣が中枢性病変であれば，喀痰細胞診や気管支鏡直視下による腫瘍生検，擦過細胞診が選択される．縦隔リンパ節の腫脹例では，リンパ節穿刺吸引細胞診などが行われることがある．他方，腺癌に多い末梢病変に対しても透視下による気管支鏡検査に加えて，近年では、細径気管支鏡や CT 画像を利用した仮想気管支内腔所見による誘導<sup>(31)</sup>や体表からの CT ガイド下生検<sup>(32)</sup>も行われるようになってきた．胸水貯留がみられる例では胸水細胞診で確定されることも少なくない<sup>(33)</sup>．例数は多くはないものの脳，骨，リンパ節などの遠隔転移部の検体にて診断に到る例も存在する<sup>(34-36)</sup>．

肺癌の組織型診断は，採取された検体を用いた病理学的診断に委ねられる．治療方針の面からは生物学的特性が異なるため，小細胞癌とその他の非小細胞癌に大別し診療にあたるのが一般的である．さらに近年では，組織型によっては有用性が異なる薬剤が続々と報告されてきている<sup>(37)</sup>，たとえばゲフィチニブやベバシズマブなどの分子標的薬剤は腺癌での奏効率が高く，扁平上皮癌での有用性は低い<sup>(38,39)</sup>．このように非小細胞癌の中でも，さらなる組織型の鑑別

の重要性が高まってきている。

肺癌と病理学的に診断された後には、治療方針決定のために病期分類がなされる。その概略は第 1 章に記載した。T 因子については、その多くが腫瘍最大径で規定される。周辺臓器への浸潤の程度によって T3 と T4 に分かれるが、T3N0M0 のⅡB 期を除いては、根治手術適応がほとんどないⅢ期以上となり確定のための侵襲的検査を施行する臨床的意義は少ない。そのため、気管分岐部からの距離を確認するために気管支鏡検査が行われる他は、ほとんど造影 CT で決定されている。

N 因子については、根治手術の適応決定において重要な判断因子となる。その診断には造影 CT において、短径 1cm 以上のリンパ節を転移ありと診断してきた。この診断方法は感度、特異度ともに 60-80%といわれている<sup>(40-42)</sup>。近年は FDG-PET や CT を同時に撮影する FDG-PET/CT の診断能力が向上し、その撮影も推奨されている<sup>(43,44)</sup>。

M 因子の診断は、各々の転移巣を検索する必要がある。肺癌の転移臓器としては、リンパ節、肝臓、副腎、脳、骨、胸膜、同一肺葉以外の肺が多い<sup>(44)</sup>。2003 年の改訂第 6 版の肺癌取扱規約では、同一肺葉内転移は T4 で、他肺葉は M1 とされていたが、2010 年から施行された改訂第 7 版では、同一肺葉内は T4 から T3 へ、同側他肺葉は M1 から T4 へ、対側肺は M1 から M1a に変更された。腹部臓器に関しては CT や超音波が、脳に関しては造影 MR が、骨に関しては骨シンチグラムが行われている。近年では、脳以外の転移検索は FDG-PET や FDG-PET/CT による評価を実施する施設がみられるようになってきている<sup>(45)</sup>。

## 2) 非小細胞癌の治療の概略

I A 期 (T1N0M0), I B 期 (T2N0M0) に関しては, 機能的に耐術可能な場合には外科治療, 具体的には肺葉切除を行う<sup>(44)</sup>. 症例によっては縮小手術が選択されることもある. 手術不能例では根治的単独放射線照射が選択される<sup>(46)</sup>.

II A 期 (T1N1M0), II B 期 (T2N1M0, T3N0M0) に関しては, 機能的に耐術可能な場合には外科治療, 具体的には肺葉切除以上の手術を行う<sup>(47)</sup>.

III A 期 (T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0) に関しては, N 因子により方針が異なってくる. すなわち, T3N1 症例では手術を行うことが勧められる. その他の N2 を有する場合に関しては, 手術を勧める明確な根拠には乏しい.

III B 期 (T1-4N3M0, T4N1-3M0) に関しては, 手術療法は選択されない<sup>(35)</sup>. 根治的胸部放射線照射が可能な場合にはシスプラチンを含む化学放射線併用療法が行われる<sup>(48)</sup>. 併用が適応とならない場合には, 根治的放射線単独照射が行われる<sup>(49)</sup>. 根治的胸部放射線照射が適応とならない, 悪性胸水貯留, 対側リンパ節腫大例では, 全身化学療法が選択される<sup>(50,51)</sup>. 化学療法に関しては, 別項で詳述する.

IV 期 (T1-4N1-3M1) に関しては, 全身化学療法が治療の選択肢となる.

このように, さまざまな治療が行われているが, 非小細胞肺癌全体で 5 年生存率は 15%以下である<sup>(44)</sup>. 外科手術施行例での病期別の 5 年生存率は, I 期で 60-70%, II 期で 30-50%, III 期で 10-25%である. 放射線化学療法を施行した III 期では, 5 年生存率 5-20%, 2 年生存率 15-20%程度である. IV 期化学療法施行例での 5 年生存率は 5%以下, 1 年生存率は 50-60%程度であるといわれる.

### 3) 非小細胞癌における化学療法

非小細胞肺癌における化学療法は、ⅢB期、Ⅳ期で生存期間の延長と QOL の改善を主たる目的として選択される<sup>(44,50,51)</sup>。多くの臨床試験では、75歳未満の全身状態が良好な例（PS0-2[ECOG]）で施行されている。一般臨床では、それ以上の高齢者や PS 低下例でも施行する場合も多いが、治療効果が得られる可能性が低く、有害事象が出現しやすいと考えられる。

全身状態が良好な場合には、シスプラチンにゲムシタビン、ビノレルビン、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカンなどを加えた 2 剤併用が行われる<sup>(44,51,52)</sup>。非小細胞癌かつ非扁平上皮癌、すなわち腺癌もしくは大細胞癌に関しては、ペメトレキセドとの併用も行われる<sup>(37,50)</sup>。腎毒性や消化器症状などによりシスプラチンの使用が懸念される場合には、カルボプラチンとの併用や前述 2 剤の併用が選択される。治療評価は RECIST 分類を用いて行い、治療効果が認められれば、3 から 6 コース施行する<sup>(53)</sup>。高齢者や PS 低下例では、ビノレルビン、ゲムシタビン、ドセタキセルの単剤使用が選択されることが多い。

増悪時の二次治療としては、ドセタキセルの単剤使用あるいは、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor）であるゲフィチニブやエルロチニブが選択される<sup>(44,51)</sup>。

### 4) 小細胞肺癌治療の概略

小細胞肺癌に関しては、TNM 分類に加えて、限局型（limited disease）と進展型（extensive disease）とに分類する<sup>(4)</sup>。限局型とは、一側胸郭内、同側肺門リンパ節、両側鎖骨上リンパ節、両側縦隔リンパ節に限局している場合である。それを超えている場合は進展型と分類される。



限局型では、化学療法と胸部放射線療法の併用が行われる<sup>(4)</sup>。併用のタイミングには同時もしくは逐次併用があるが、可能な限り同時併用が行われる。しかし、I 期特に I A 期 (T1N0M0) に関しては、手術切除と術前もしくは術後化学療法の併用により治癒が期待できる<sup>(4)</sup>。

進展型では、化学療法が選択されるが、治療効果が期待されることから、非小細胞癌よりも広い対象で行われる。すなわち、非小細胞癌では積極的には選択されない PS3 についても小細胞癌では適応となる。

小細胞肺癌は薬剤による腫瘍縮小効果は良好であるものの、再発も多く予後は不良である。無治療経過観察における中央生存期間は限局型で 12 週、進展型で 6 週間との報告がある<sup>(4)</sup>。限局型での放射線化学療法を施行した例では、2 年生存率 50%、5 年生存率 15-25% 程度である。中央生存期間は 20 ヶ月程度である。進展型での化学療法施行時では、2 年生存率 10-15%、5 年生存率は 1% 以下であり、中央生存期間は 10 ヶ月程度である。いずれも非小細胞癌と比較しても予後は不良である。

## 5) 小細胞肺癌における化学療法

小細胞肺癌においては、薬剤による腫瘍縮小効果が良好であることから、化学療法を基本とし治療が構築されている。選択すべき薬剤としては、非小細胞癌と同様にシスプラチンとエトポシド<sup>(54,55)</sup>、イリノテカン<sup>(54,55)</sup>、アムルビシン<sup>(56,57)</sup>の併用やノギテカン単剤<sup>(55)</sup>が用いられる。治療期間も非小細胞癌と同様に 4 から 6 コース施行される。再発時には、初回治療終了から 90 日施行した後に再発した sensitive relapse では、化学療法に反応する可能性が高く、同一レジメンでの追加治療やノギテカンによる治療がおこなわれる<sup>(4)</sup>。

## 2. 間質性肺疾患診療の現況

### 1) 間質性肺疾患の概略

間質性肺疾患とは、肺胞隔壁、細気管支領域や小葉辺縁などの肺の間質に炎症と線維化を生じる疾患群である。胸部 X 線や胸部 CT に両側肺野にびまん性の陰影を呈することより、びまん性肺疾患に大きく分類される<sup>(58)</sup>。その中には、膠原病およびその関連疾患、職業環境性肺疾患、薬剤性肺炎、好酸球性肺炎（急性および慢性）、感染症などがあるが、原因が不明である例が少なくない。原因不明なものを特発性間質性肺炎と総称し、病理学的に 7 つに分類される。間質性肺疾患の病理学的な診断は、特発性間質性肺炎の分類に基づいて行われるが、肺癌など他疾患との合併を検討する際には、一括して検討されることが多い。

### 2) 特発性間質性肺炎の概略

特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias）とは、原因不明の間質性肺疾患の総称である。この中には、その半数を占める特発性肺線維症（IPF: idiopathic pulmonary fibrosis）をはじめ、非特異性間質性肺炎（NSIP: nonspecific interstitial pneumonia）、特発性器質化肺炎（COP: cryptogenic organizing pneumonia）、急性間質性肺炎（AIP: acute interstitial pneumonia）、剥離性間質性肺炎（DIP: desquamative interstitial pneumonia）、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患（RB-ILD: respiratory bronchiolitis - associated interstitial pneumonia）、リンパ球性間質性肺炎（LIP: lymphocytic interstitial pneumonia）の計 7 種を含む。これらの分類は、病理組織パターンによって分類されており、現時点では、2002 年に American Thoracic Society と European Respiratory Society から共同発表された合意分類「International Multidisciplinary Consensus Classification」<sup>(59)</sup>に基づいている。本邦におい

では、2004年に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より「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」<sup>(58)</sup>が発表されており、診療の場では、これら分類に従って診療がなされている。

### 3) 膠原病による間質性肺炎

膠原病による間質性肺炎は、全身性硬化症では40-80%に、多発性筋炎／皮膚筋炎では5-40%に、関節リウマチでは10-20%に、Sjögren症候群では5%程度に合併するといわれている<sup>(60)</sup>。画像上の特徴としては、関節リウマチではUIP (Usual interstitial pneumonia) パターンを、全身性硬化症、多発性筋炎／皮膚筋炎、Sjögren症候群では、NSIP (nonspecific interstitial pneumonia) パターンを呈することが多い<sup>(61,62)</sup>。これら膠原病による間質性肺炎では、病理組織上は特発性間質性肺炎との鑑別が困難なことがあり、身体所見や血清学的診断により総合的に鑑別を要する。特に、肺野病変先行型の膠原病では、その鑑別に苦慮する。また、間質性肺疾患治療に用いられる免疫抑制剤や抗リウマチ薬の中には、薬剤性肺障害を起こすものが報告されている。

### 4) 薬剤性肺障害

薬剤使用に起因する肺障害では、間質性肺炎の頻度が高い。画像、病理学的な特徴はNSIPやCOPと類似の病型を呈するものが多いが、重篤な経過をたどるものとしては、急性肺障害やAIP類似の病型もある。原因薬剤としては、あらゆる薬剤にその可能性があるが、抗癌剤、抗リウマチ薬、アミオダロン、小柴胡湯などの漢方薬が挙げられる。また、間質性肺疾患合併例での抗癌剤の使用は、肺障害の危険性が有意に高くなることも報告されている<sup>(63)</sup>。

### 3. 小括

本章においては，肺癌および間質性肺疾患診療の現況について記載した．

- 1) 肺癌の診断においては，画像診断による存在診断と病理学的な質的診断，さらには組織型と，TNM 分類に基づく病期診断が大原則である．
- 2) 非小細胞癌の治療については，Ⅰ期からⅢA 期までは外科療法が検討され，ⅢB 期以降は化学療法が主体となる．根治的胸部放射線照射が可能な場合には化学放射線併用療法が行われる．化学療法はシスプラチンを含む 2 剤併用が原則である．
- 3) 小細胞癌の治療については，限局型では，化学療法と胸部放射線療法の併用が行われ，進展型では化学療法が選択される．
- 4) 間質性肺疾患とは，病変の主座が肺胞隔壁，細気管支領域や小葉辺縁の肺の間質に認められる疾患群である．膠原病およびその関連疾患，職業環境性肺疾患，薬剤性肺炎，好酸球性肺炎（急性および慢性），感染症などを含むが，原因が不明であることも多い．原因不明なものを特発性間質性肺炎と総称する．間質性肺疾患の病理学的な診断は，特発性間質性肺炎の分類に基づいて行われる．
- 5) 膠原病による間質性肺炎では，病理組織上は特発性間質性肺炎との鑑別は困難なことがあるうえに，肺野病変先行型の膠原病の可能性もあり，その鑑別に苦慮する．さらに，疾患治療に用いられる免疫抑制剤や抗リウマチ薬の中には，薬剤性肺障害を起こすものが報告されている．
- 6) 薬剤性間質性肺炎では，抗癌剤，抗リウマチ薬などが多い．間質性肺疾患合併例での抗癌剤の使用は，肺障害の危険性が高くなることも報告されている．

### 第3章 肺癌と間質性肺疾患のかかわり

#### 1. 間質性肺疾患に合併した肺癌の問題点

##### 1) 診断における問題点

間質性肺疾患症例は肺癌の発生頻度が一般人口に比べて高率である<sup>(6)</sup>。喫煙との関連性が高い COPD における肺癌の発生率と比べても、間質性肺疾患における肺癌の発生率は高頻度であるとの報告もある<sup>(6)</sup>。具体的には間質性肺疾患の肺癌発生における危険率は 7 倍から 14 倍高いとする報告がある<sup>(9,10)</sup>。しかし、多くの肺癌の治療成績を評価する臨床試験において、間質性肺炎を有する症例は除外規定に該当することが多く、その症例の背景や臨床経過に関しては明らかにされていない部分が多い。Park らは、肺癌 2723 例のうち 63 例 (2.3%)<sup>(11)</sup>、Kumar らは、非小細胞肺癌 995 例のうち 22 例 (2.3%) に<sup>(12)</sup>、肺線維症の合併を認めたと報告している。さらに Chiyo らは、切除可能な肺癌 931 例のうち間質性肺疾患合併は 36 例 (3.9%) と報告している<sup>(13)</sup>。

間質性肺疾患を合併した肺癌の日常臨床では、その診断および治療に難渋することが多い。間質性肺疾患では、胸部単純 X 線写真において間質陰影が既に存在しており、そこに新たな病変が出現しても胸部単純 X 線写真では判別が困難な場合を経験する。病変が確認されれば、第 2 章で記したような診断に必要な検査が施行される。しかし、呼吸状態が悪く気管支鏡検査が施行困難な症例もある。また腫瘍マーカーの偽陽性が間質性肺炎では比較的高率にみられ、診断時ばかりでなくモニタリングの際にも得られた結果の解釈に難渋することがある<sup>(64-69)</sup>。

## 2) 手術にかかわる問題点

間質性肺疾患を合併した肺癌の手術に関しての大規模な「前向き」臨床研究は行われておらず、一定の見解はない。肺癌は手術可能な病期であったとしても、間質性肺疾患に伴う呼吸機能低下や心機能低下により手術が困難な場合がある。一方で、間質性肺疾患を合併した肺癌症例の死因に関しては、手術例、非手術例ともに間質性肺疾患に関連するものよりは、肺癌に関連したものが多いとの報告もある<sup>(12,70)</sup>。それ故に、近年では間質性肺疾患を合併していても、手術可能であれば積極的に手術を行うとする考えがある。手術適応に関しては、間質性肺疾患を合併していない症例同様に、術前の呼吸機能や喫煙歴についての検討が重要である<sup>(71,72)</sup>。

また、手術侵襲や手術中の高濃度酸素暴露は間質性肺炎の急性増悪を惹起する可能性が指摘されている。Koizumi らの「後ろ向き」研究では、1103 例の肺癌手術のうち 47 例に特発性間質性肺炎の合併を認め、そのうち 7 例が術後 30 日以内に急性増悪を認めたと報告している<sup>(73)</sup>。Watanabe らの「後ろ向き」研究では、1655 例の肺癌手術症例中、13 例が術後 30 日以内に死亡したと報告している。13 例の死亡症例中 6 例は肺炎と ARDS によるもので、うち 5 例は肺葉切除術後の間質性肺炎の急性増悪による死亡であった<sup>(74)</sup>。坂本らの「後ろ向き」研究は、47 例の間質性肺炎合併肺癌手術において、1 例が術後に急性増悪を来し死亡したと報告している<sup>(75)</sup>。その予防策として、手術中の高濃度酸素暴露回避<sup>(76-78)</sup>、術前もしくは術後のステロイド使用<sup>(76-82)</sup>、マクロライド系抗菌薬<sup>(76,81-83)</sup>の術前予防投与などが試みられているが、確立した方法はない。急性増悪を起こした際には、特発性間質性肺炎の急性増悪や急性間質性肺炎に準じて、ステロイド、免疫抑制剤、好中球エラスターゼ阻害剤、抗凝固療法などが行われるが、その予後は不良である<sup>(76,82)</sup>。

### 3) 放射線治療にかかわる問題点

放射線照射に伴って生じる肺障害は、放射線照射範囲のみに線維化が生じる場合と、照射範囲外にも線維化が惹起される場合がある<sup>(84)</sup>。照射範囲内の線維化は、線量依存性の病態である。照射範囲外の線維化は、その誘引としては広範囲照射、縦隔照射、抗癌剤併用などが指摘されており、発生機序としては免疫細胞の活性化の関与が指摘されている<sup>(84)</sup>。

間質性肺疾患が既に存在していることにより、放射線照射に伴って生じる肺障害の危険が高くなる<sup>(85)</sup>。間質性肺疾患の程度により放射線照射に伴う肺障害が出現する頻度や程度が異なる可能性も論じられているが、詳細な検討はなされていない。従って、現時点では、肺癌診断時に、明らかな間質性肺疾患をすでに合併している場合には、放射線照射は禁忌と考えられている。

### 4) 化学療法にかかわる問題点

間質性肺疾患を合併した肺癌症例での抗癌剤の使用は、薬剤使用に起因する肺障害の危険性が有意に高くなることも報告されている<sup>(63)</sup>。肺癌に用いられる抗癌剤のうち、その多くが、国内第Ⅱ層臨床試験において、別表のように薬剤使用に起因する肺障害を惹起する危険性が指摘されている (Table 1)。イリノテカン、アムルビシンは間質性肺炎合併症例には投与禁忌となっている。そのほか、多くの薬剤が間質性肺炎合併症例には慎重投与になっている。

間質性肺疾患に合併した非小細胞肺癌における化学療法では、プラチナ製剤にパクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビン、ペメトレキセドの併用が選択肢となる。一方、小細胞肺癌においては、標準治療で用いられるイリノテカン、アムルビシンが禁忌となっており、プラチナ製剤とエトポシドの併用が第一選択となる。二次治療としては、ノギテカンの単独使用が選択されるが、治

療の選択肢は非常に少なくなる。

分子標的薬剤の上皮成長因子チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）であるゲフィチニブやエルロチニブに関しても慎重投与となっている。ゲフィチニブでは、癌細胞に EGFR 遺伝子の変異を有する場合には、奏功率が 59-82%と高い治療効果が認められている<sup>(86,87)</sup>。一方、日本人におけるゲフィチニブ使用に起因する肺障害の危険性は高く、他の抗癌剤と比較して 3.2 倍の危険率があり、特に治療開始後 4 週間以内は 3.8 倍と高い<sup>(63)</sup>。さらに、肺障害出現時の致死率は 31.6%と非常に高い<sup>(63)</sup>。EGFR 遺伝子変異は、女性、非喫煙者、腺癌に多いといわれている<sup>(86,87)</sup>。一方、特発性間質性肺炎は、男性の重喫煙者に多いことから、間質性肺疾患合併肺癌での EGFR 遺伝子変異の出現頻度は少ないと考えられる。そのため、間質性肺疾患を合併した肺癌におけるゲフィチニブの使用は日常臨床では禁忌に近いと考えられる。

エルロチニブに関しては症例蓄積が少ないが、国内臨床試験では第 I 相、第 II 相で 126 例中 6 例（4.9%）に間質性肺疾患様の事象が報告され、3 例は死亡している。世界的にも症例報告にとどまっている<sup>(87,88)</sup>。これらの症例では、ゲフィチニブにおける危険因子と重なる部分も有しており、使用に際しては十分な注意が必要と考えられる。一方、ゲフィチニブにおける肺障害のように、その発生頻度到人種差がある可能性もあり、国内での症例蓄積と検討が今後の診療にあたり必要である。



Table 1 国内第Ⅱ層臨床試験における，肺癌に用いられる抗癌剤の間質性肺炎合併頻度

分類	一般名	商品名	適応	投与制限	頻度
<b>代謝拮抗薬</b>					
5FU代謝阻害薬配合剤	Tegafur, Uracil	ユーエフティー	肺癌		<0.1%
	Tegafur, Gimeracil, Oteracil	ティーエスワン	非小細胞癌	慎重投与	0.3%
葉酸代謝拮抗薬	Pemetrexed	アリムタ	非小細胞癌	慎重投与	3.6%
ピリミジン系	Gemcitabine	ジェムザール	非小細胞癌	慎重投与	1.2%
アルキル化薬	Ifosfamide	イホマイド	小細胞癌		0.5-5%
白金系	Cisplatin	ランダ	非小細胞癌, 小細胞癌		<0.1%
	Carboplatin	パラプラチン	非小細胞癌, 小細胞癌		頻度不明
DNAトポイソメラーゼ阻害薬	Irinotecan, CPT-11	トポテシン	小細胞癌, 非小細胞癌	禁忌	0.9%
	Etoposide	ラステット	小細胞癌		<0.1%
	Nogitecan	ハイカムチン	小細胞癌	慎重投与	記載なし
アンスラサイクル類	Amrubicin	カルセド	非小細胞癌, 小細胞癌	禁忌	0.1-5%
ビンカアルカロイド	Vinorelbine	ナベルビン	非小細胞癌	慎重投与	1.4%
	Vindesine	フィルデシン	肺癌		0.1-5%
タキソ環類	Docetaxel	タキソテール	非小細胞癌	慎重投与	0.6%
	Paclitaxel	タキソール	非小細胞癌	慎重投与	0.5%
分子標的薬剤	Gefitinib	イレッサ	非小細胞癌	慎重投与	1-10%
	Erlotinib	タルセバ	非小細胞癌	慎重投与	4.9%
	Bevacizumab	アバスチン	扁平上皮癌を除く 非小細胞肺癌		0.4%

## 2. 間質性肺病変を合併した原発性肺癌症例の検討

### 研究 1) 喫煙と発見動機に注目した検討

#### はじめに

肺癌の発症には、環境や遺伝など複数の因子の関与が推測されるが、その中でも喫煙が最も大きな危険因子である。他方、喫煙が関与する疾患として、特発性間質性肺炎なかでも特発性肺線維症がある。また、間質性肺病変を呈する病態としては、第 2 章で述べたような膠原病に関連した間質性肺疾患などがある。研究 1 では、間質性肺病変を有する肺癌症例の臨床的背景、特に喫煙や発見動機および肺癌以外の悪性疾患の合併に注目して検討した。

#### 対象と方法

対象は、1976 年 10 月から 2008 年 3 月までの 32 年間に筑波大学附属病院呼吸器内科において病理学的に診断された原発性肺癌例を対象とし、「後ろ向き」に検討をおこなった。肺癌症例の臨床病期は、TNM 分類に従い分類した<sup>(90)</sup>。症例の治療、予後に関しては診療録を調査した。肺癌の治療前に可能な限り CT または HRCT (high-resolution CT) を撮影し、肺癌の進展状態のみならず間質性変化の有無を評価した。CT が撮影されなかった症例においては、胸部 X 線写真にて評価を行った。間質性肺疾患の定義は、Chiyo らの報告に従い、病歴、身体所見、CT 上の末梢肺の線状網状陰影などの間質性変化や線維化の有無を評価し判断した<sup>(13)</sup>。また本検討では、間質性肺炎の合併の影響を非小細胞癌症例で検討した報告に従い<sup>(12,13)</sup>、間質性肺疾患には、idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)、cryptogenic organizing pneumonia (COP) などの特発性間質性肺炎のほか、膠原病にみられる間質性肺病変を有する症例も含め検討を加えた。治療は「根治的外科手術」、「化学療法」、「根治的放射線照射」、「緩和療法」の 4 群に分類した。集学的治療を施行した症例については、初回に施行した治療に分類した。放射線化学療法併用に関しては、「化学療法」に分類した。肺癌の発

見動機に関しては、「症状発見群」、「他疾患経過観察中発見群」および「検診発見群」に分け検討を加えた。「他疾患経過観察中発見群」は間質性肺疾患を含め肺癌以外の疾患の経過観察中に肺癌が発見された症例とした。また「検診発見群」は、集団検診や人間ドッグなどの検診で肺癌の症状がないまま発見された症例とした。

二群間の統計的有意差の検討については、Mann-Whitney U 検定と  $\chi^2$  検定を用いた。すべての統計学的解析には SPSS10.1 windows 版にて行い、危険確率 0.05 未満を有意とした。

## 結果

検討を実施した期間に、組織学的に診断された原発性肺癌は、1415 例であった。これらの肺癌症例で間質性肺疾患を有する症例は 66 例 (4.7%) であった。その内訳は、特発性間質性肺炎が 58 例 (UIP/IPF 57 例, COP 1 例), 膠原病合併間質性肺病変を有する例は 8 例 (関節リウマチ 5 例, PSS 2 例, SLE 1 例) であった。

年代別の間質性肺疾患の合併頻度は、CT が撮影されている 1985 年から 1989 年までは 4.7%, 1990 年から 1994 年までは 2.1%, 1995 年から 2004 年までは 3.0%, 2005 年から 2008 年までは 9.1% であった。

症例の臨床病理学的特徴について Table 2 に示した。これら 1415 例のうち 1071 例は男性であった。1043 症例の Performance status (ECOG) は、0-1 であった。

Table 3 に間質性肺疾患合併 66 例と非合併 1349 例の臨床病理学的特徴を示した。組織型と臨床病期に関しては、二群間には統計学的有意差は認められなかった。喫煙に関して間質性肺疾患合併例と非合併例を比較すると、統計学的有意差はなかったものの間質性肺疾患合併例では喫煙歴を有する例の割合が高い傾向が認められた ( $p=0.064$ )。喫煙指数の比較では、二群間には有意差は認められなかった (Table 3)。間質性肺疾患合併例では、「経過観察中」に肺癌が発見された症例の割合は 28.8% であったが、非合併例ではこの割合は 16.3% で

あり、有意差が認められた ( $p=0.012$ )。検診発見の割合は、それぞれ 6.1%, 18.2%であった (Table 3)。

異時性および同時性を含めた当該肺癌以外の悪性疾患の合併率については、間質性肺疾患合併例と非合併例との間には有意差は認められなかった。間質性肺疾患合併肺癌症例に合併した悪性腫瘍は 8 症例 9 腫瘍であった。5 年以上経過した後に初回診断とは組織診断の異なる組織型の肺癌合併が 2 例、口腔癌と喉頭癌が同一症例で発生した。消化器癌としては、胃癌、大腸癌、直腸癌が各 1 例、泌尿器癌として、膀胱癌と前立腺癌が各 1 例合併した。

## 考察

本検討では、間質性肺疾患の有無で分けた肺癌症例における喫煙の状況について検討を加えた。喫煙率に関しては、間質性肺疾患合併症例で高率である傾向がみられた。しかしながら、喫煙指数には差がなく、特発性間質性肺疾患および肺癌自体がそれぞれ喫煙と関連する疾患であることを反映した結果と考えられた。過去には、喫煙および間質性肺疾患と肺癌の間には関連があるとの報告がある<sup>(91)</sup>。また、Uematsu らは、特発性肺線維症における上皮病変で、FHIT 遺伝子の欠失が肺癌合併例で 74 例中 54 例 (73.0%) に認められることを報告している<sup>(92)</sup>。この FHIT 遺伝子の欠失は、喫煙と関連していることが報告されていることから<sup>(93)</sup>、特発性肺線維症の上皮病変が、喫煙暴露により遺伝子変異が惹起され肺癌を発症する可能性が考えられている。今回の結果も当該関連を示唆するものと考えられる。

本検討の結果、間質性肺疾患を合併する肺癌症例は、合併のない症例に比較して、肺癌による症状が出現する以前に「他疾患経過観察中」に肺癌が発見される症例の割合が高いことが明らかとなった。一般に「検診発見」例や「他疾患経過観察中」発見例の予後は、「症状発見」例に比較して良好である<sup>(94)</sup>。しかし、研究 2 で詳述するが、通常予後因子として知られている全身状態 (PS) や病期に関しては間質性肺疾患の有無で分けた二群間には差がないという背景にも関わらず非小細胞癌、小細胞癌のいずれにおいても間質性肺疾患合併群が予

後不良であった。呼吸器内科を専門とする医師が注意深く胸部単純 X 線や胸部 CT にて経過観察をしていた場合でも、他の陰影に紛れる場合や、間質性肺疾患による陰影と判断される場合などにより、早期発見が困難であることが挙げられる。また、全身状態によっては診断に必要な検査も施行困難な症例も存在する。さらに、治療に関しても、手術、放射線、化学療法のいずれにも制限が加わり標準治療が困難なことが要因と考えられる。

Table 2. Characteristics of 1,415 patients with lung cancer

Age (years)	Median: 68, range: 22 - 89
Sex	
Male	1071(75.7%)
Female	344(24.3%)
Performance status	
0-1	1043(73.7%)
2-4	372(26.3%)
Interstitial pneumonia	
Present	66( 4.7%)
Absent	1349(95.3%)
Histology	
Adenocarcinoma	673(47.6%)
Squamous cell carcinoma	422(29.8%)
Small cell carcinoma	204(14.4%)
Large cell carcinoma	90( 6.4%)
Others	26( 1.8%)
Clinical stage	
IA-IIIA	510(36.0%)
IIIB-IV	905(64.0%)
Treatment	
Radical surgery	602(42.6%)
Chemotherapy	361(25.5%)
Irradiation	197(13.9%)
Supportive care	255(18.0%)

Table 3-1. Differences between lung cancer patients with ILD and those without ILD.

	Patients with ILD	Patients without ILD	<i>p</i> -Value
Reason for admission			
Symptoms	43 (65.1%)	884 (65.5%)	0.012
Incidentally diagnosed#	19 (28.8%)	220 (16.3%)	
Mass-screening	4 ( 6.1%)	245 (18.2%)	
Smoking habit			
Present	55 (83.3%)	979 (72.6%)	0.064
Absent	11 (16.7%)	370 (27.4%)	
Smoking index			
Median	900	1000	0.368
Range	1750 - 3500	10 - 5500	

ILD: interstitial lung disease

#: incidentally diagnosed patients during work up for other conditions

Table 3-2. Differences between lung cancer patients with ILD and those without ILD.

	Patients with ILD	Patients without ILD	<i>p</i> -Value
Comorbid malignancy			
Present	8 (12.1%)	120	
Absent	58 (87.9%)	1229	0.376
Histology			
Adenocarcinoma	28 (42.4%)	645 (47.8%)	0.449
Squamous cell carcinoma	18 (27.3%)	404 (29.9%)	0.783
Small cell carcinoma	13 (19.7%)	191 (14.2%)	0.210
Large cell carcinoma	6 ( 9.1%)	84 ( 6.2%)	0.305
Others	1 ( 1.5%)	26 ( 1.9%)	0.999
Clinical stage			
IA-IIIA	25 (37.8%)	485 (36.0%)	
IIIB-IV	41 (62.1%)	864 (64.0%)	0.793



## 研究 2) 間質性肺疾患が肺癌の予後に及ぼす影響についての検討

### はじめに

肺癌治療において、間質性肺疾患の合併は原因にかかわらず、高率に肺合併症発生し、死亡率も高い。しかし、間質性肺疾患合併の臨床的特徴は必ずしも明らかになっていない。また、肺癌における間質性肺疾患の存在が予後に及ぼす影響についての臨床的特徴も明らかではない。研究 2 では、間質性肺疾患が肺癌の予後に及ぼす影響について非小細胞肺癌と小細胞癌とに分けて検討する。

### 対象症例および方法

1985 年 4 月から 2008 年 8 月までの 23 年間に筑波大学附属病院呼吸器内科と筑波メディカルセンター病院呼吸器内科において、病理学的に原発性肺癌と診断された全症例について非小細胞癌と小細胞癌に分けて「後ろ向き」に解析した。症例は研究 1 と同様に肺癌の TNM 分類に従って分類し<sup>(90)</sup>、診療録をもとに評価した。小細胞肺癌症例は、Veterans Administration Lung Cancer Study Group による病期分類に従い、一側胸郭内に病変がとどまる「限局型」と一側胸郭を超えて病変が拡がる「進展型」に分類した。全例で CT や HRCT (high-resolution CT) が施行され、病変の進展の評価とともに線維化の有無が確認された。間質性肺疾患の定義は Chiyo らの報告に従い病歴、身体所見、CT 上の末梢肺の線状網状陰影など間質性変化、線維化の有無を評価し判断した<sup>(13)</sup>。過去の報告と同様、ここでも間質性肺疾患には特発性肺線維症や膠原病関連の間質性肺炎も含まれる<sup>(12,13)</sup>。治療は「根治的外科手術」、「化学療法」、「根治的放射線照射」、「緩和療法」の 4 群に分類した。集学的治療を施行した症例については、初回に施行した治療に分類した。放射線化学療法併用に関しては、

「化学療法」に分類した。合併症評価には併存疾患の総数と死亡率に基づいて重みづけされた指標である Charlson index (CI) score を使用した<sup>(95)</sup>。二群間の統計的有意差の検討については, Mann-Whitney U 検定と  $\chi^2$  検定を用いた。症例の生存に関しては, Kaplan-Meier 法および log-rank test を 2 群間の統計的有意差の検討に用いた。生存期間は初回治療開始日もしくは緩和医療開始日から死亡日もしくは最終診察日までの月数とした。Cox proportional hazard model は臨床病理学的な生存期間の多変量解析に用い, 比例性の確認をグラフにて行った<sup>(96)</sup>。すべての統計学的解析には SPSS10.1 windows 版にて行い, 危険確率 0.05 未満を有意とした。

## 結果

対象症例は 2497 例で, 非小細胞癌 2165 例, 小細胞癌 332 例であった。

2165 例の病理学的に診断された非小細胞肺癌のうち, 53 例 (2.4%) は間質性肺疾患合併であった。年代別では, 1985 年から 1989 年までは, 6.5%, 1990 年から 1994 年までは 0.8%, 1995 年から 2004 年までは 2.0%, 2005 年から 2008 年までは 3.3%であった。その他の詳細は Table 4 に示す。全症例の内訳は, 男性 1614 例 (74.5%), 女性 551 例である。979 例 (45.2%) は 70 歳以上の高齢者である。1785 例 (82.4%) は ECOG で規定する performance status (PS) 0-1 の良好な症例で, 1251 例 (57.8%) は肺腺癌であった。

Table 5 は間質性肺疾患を合併した非小細胞肺癌と非合併例の相違について示した。前者では「男性」, 「非腺癌」の率が高い。しかし, 「年齢」, 「PS」, 「臨床病期」, 「治療法」に有意差は認められなかった。

53 例の間質性肺疾患合併非小細胞肺癌の病期ごとの分類は, I A 期から I B 期が 13 例, II A 期から II B 期が 7 例, III A 期 14 例, III B 期 10 例, IV 期 9 例で

あった。ⅠA 期からⅢA 期の 34 例のうち 23 例 (67.6%) は根治的外科手術が行われた。一方、間質性肺疾患非合併ⅠA 期からⅢA 期の 1089 例では 899 例 (82.6%) で根治的外科手術が行われた。両群間の差は統計学的に有意であった ( $p=0.038$ )。各病期における間質性肺疾患合併の有無での初回治療法の選択の比較では、標準治療として根治的外科手術が推奨されるⅠA 期からⅡB 期にて  $p=0.4046$ 、ⅢA 期にて  $p=0.0810$  であった。化学療法が推奨されるⅢB 期にて  $p=0.1398$ 、Ⅳ期にて  $p=0.3420$  であり、いずれの病期においても、両群で差は認められなかった。

生存に及ぼす因子の解析では、「65 歳以上」、「女性」、「腺癌」、「ⅢA 期までの早期」、「良好な PS」、「間質性肺疾患非合併」、「根治的外科手術施行」が予後良好な因子であった (Table 6)。しかし、「間質性肺疾患以外の 2 つ以上の合併疾患」、「Charlson index 2 以上」はそれぞれ予後不良とは有意な関連はなかった ( $p=0.079$ ,  $p=0.72$ )。Cox proportional hazard model での多変量解析では、「女性」、「腺癌」、「ⅢA 期までの早期」、「良好な PS」、「根治的外科手術施行」が良好な因子であった。その一方で、間質性肺疾患合併は非小細胞肺癌の予後不良因子であった (Table 7)。

小細胞肺癌 332 例についての臨床病理学的特徴について Table 8 に示した。これら 332 例中 294 例 (88.6%) は男性であり、38 例が女性であった。65 歳以上の症例は 221 例 (69.6%) であった。278 例 (83.7%) の症例は ECOG で規定する PS0-1 の比較的全身状態良好な症例であり、159 例 (47.9%) の病期は限局型であった。332 例中で 15 例 (4.5%) の症例に間質性肺疾患の合併がみられた。年代別には、1985 年から 1989 年では 8.8%、1990 年から 1994 年までは 6.5%、1995 年から 2004 年までは 2.0%、2005 年から 2008 年までは 6.8% であった。Table 9 に間質性肺疾患合併 15 例と非合併 317 例の臨床病理学的特

徴を示した．間質性肺疾患合併 15 例中 14 例は男性であった．13 例で PS は 0-1 で良好であった．13 例は化学療法を施行したが，初回治療時の胸部放射線照射例はみられなかった．間質性肺疾患の合併の有無で分けた二群間で年齢，性別，PS，病期，治療法のいずれにおいても，二群間に統計学的有意差は認められなかった．

次に，生存に及ぼす因子の検討を実施した．「年齢 65 歳以下」，「女性」，「限局型小細胞肺癌」，「全身状態良好(PS: 0-1)」，「間質性肺疾患の合併なし」，「初回治療に化学療法実施」という因子は単変量解析では有意な予後良好因子であった．しかしながら「間質性肺疾患以外の 2 つ以上の合併疾患」( $p=0.15$ ) および「Charlson index が 2 以上」( $p=0.2$ ) はそれぞれ有意な予後因子ではなかった (Table 10)．

Cox proportional hazard model を用いた多変量解析の結果を Table 11 に示す．その結果，「女性」，「限局型小細胞肺癌」，「全身状態良好 (PS: 0-1)」，「初回治療に化学療法実施」という因子は，多変量解析においても有意な予後因子であることが確認された．さらに「間質性肺疾患の合併なし」についても多変量解析で有意な予後因子であることが確認された．

## 考察

肺癌における間質性肺疾患の合併率についての過去の報告では，2%から 4%とされている．今回の結果では，非小細胞肺癌では 2165 例中 53 例 (2.4%) に，小細胞癌では 332 例中 15 例 (4.5%) に間質性肺疾患を合併していた．この結果は，間質性肺疾患の定義が同一ではなかったが，既報の肺癌における間質性肺疾患の発生数とほぼ同じであった．

通常の臨床研究は，臓器障害を有する症例を除外しているため，間質性肺疾

患などの合併疾患を有する症例の治療成績は示されていない。その結果、間質性肺疾患合併肺癌に対する治療法や予後因子に関する報告は多くはない<sup>(11-13,97,98)</sup>。このような背景に鑑み、特に症例を選択することなく、これら二疾患を有すると診断された症例の治療法と予後因子を今回検討した。今回の非小細胞癌対象症例においても、これまでの報告と同様に、「女性」、「早期の病期」、「良好な PS」が非小細胞肺癌の予後良好因子であった<sup>(99,100)</sup>。小細胞癌においても「女性」、「限局型小細胞癌」、「全身状態良好」は、従来の報告と同様に有意な予後良好因子であった<sup>(101)</sup>。加えて、本研究では、間質性肺疾患合併症例における予後は非小細胞癌および小細胞癌ともに不良であり、間質性肺疾患の存在が重要な予後不良因子であることを明らかにした。いくつかの呼吸器外科領域からの報告では、切除可能な非小細胞肺癌においても間質性肺疾患合併は生存期間に影響を与えている<sup>(11-13)</sup>。間質性肺疾患により、完全切除が実施できないことも関連していると推測される。さらに、手術後の間質性肺疾患悪化も間質性肺炎合併例の主要な死亡原因にもなっている。また、局所進展の肺癌を有する間質性肺疾患合併例では、胸部に対する放射線療法が契機となり、放射線照射範囲を超えて線維化が進展し、呼吸機能の障害や重篤な呼吸不全を併発する例がみられることも知られている。そのため、間質性肺疾患合併例での胸部への放射線照射は禁忌となっている<sup>(102-104)</sup>。また、ゲフィチニブやエルロチニブのような上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤は、同様の理由から間質性肺疾患を合併した非小細胞肺癌には使用できない<sup>(105-107)</sup>。小細胞癌の治療に用いられることがあるイリノテカンやアムルビシンなどの抗腫瘍薬は、間質性肺疾患の増悪を惹起する危険性から間質性肺疾患を有する小細胞癌症例への投与は禁忌となっている<sup>(108,109)</sup>。非小細胞肺癌において、間質性肺疾患合併の有無により初回治療には差がないにもかかわらず、合併群において予後が不良

であった．これは，より負担の少ない化学療法の選択（less invasive chemotherapy）や EGFR-TKI 製剤の非適応など，2 次以降の治療選択に差があることが考えられる．また，間質性肺疾患合併群と非合併群で病期と治療法の選択においても差がないにもかかわらず，間質性肺疾患合併群が予後不良であるとの結果が得られたことは，間質性肺疾患合併自体が独立した予後不良因子であることが再確認されたと判断した．間質性肺疾患合併による種々の治療制限は，治療選択の幅を狭め，間質性肺疾患合併肺癌の予後が悪いことに大きく関連していると考えられる．間質性肺疾患合併でも良好な治療結果が得られたとの少数の報告はあるが<sup>(11-13)</sup>，積極的な治療をするべきかの判断には，各症例の詳細な病歴聴取と身体診察による間質性肺疾患の兆候をとらえることが重要である．特に，間質性肺疾患を合併する肺癌症例の場合には，生活の質を保った延命が重要な課題となり，そのために標準療法を選択すべきか対症療法を実施すべきかの治療前の十分な評価が重要である．さらに，今後は間質性肺疾患合併肺癌症例の治療成績の向上が強く望まれる．

Table 4.

Characteristics of 2,165 patients with non-small cell lung cancer

Age (years)	Median: 68, range: 21 - 94
Sex	
Male	1614 (74.5%)
Female	551 (25.5%)
Performance status	
0-1	1785 (82.4%)
2-4	380 (17.6%)
Interstitial lung disease	
Present	53 ( 2.4%)
Absent	2112 (97.6%)
Histology	
Adenocarcinoma	1251 (57.8%)
Squamous cell carcinoma	737 (34.0%)
Large cell carcinoma	129 ( 6.0%)
Other	48 ( 2.2%)
Clinical stage	
IA-B	687 (31.7%)
IIA-B	132 (7.0%)
IIIA	304 (14.0%)
IIIB	425 (19.6%)
IV	617 (28.5%)
Treatment	
Radical surgery	1044 (48.2%)
Chemotherapy	535 (24.7%)
Irradiation	228 (10.5%)
Supportive care	358 (16.5%)

Table 5. Differences between NSCLC patients with ILD and those without ILD.

	Patients with ILD	Patients without ILD	<i>p</i> -Value
Age			
Median, range (years)	65, 48-88	68, 21-94	0.4027
Sex			
Male	50 (94.3%)	1564 (74.1%)	0.0003
Female	3 ( 5.7%)	548 (25.9%)	
Performance status			
0-1	42 (79.2%)	1743 (82.5%)	0.5822
2-4	11 (20.8%)	369 (17.5%)	
Histology			
AD	21 (39.6%)	1230 (58.2%)	0.0074
Non-AD	32 (60.4%)	882 (41.8%)	
Clinical stage			
IA-IIIA	34 (64.2%)	1089 (51.6%)	0.0721
IIIB-IV	19 (35.8%)	1023 (48.4%)	
Treatment			
Radical surgery	25 (47.1%)	1019 (48.2%)	0.8904
Other	28 (52.8%)	1093 (51.8%)	

NSCLC: Non-small cell lung cancer ILD: interstitial lung disease AD: adenocarcinoma.



Table 6. Univariate analyses of prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer.

Factor	Univariate analysis (logrank test) <i>p</i> -value
Age (65≥ <i>vs.</i> >65 years)	0.002
Sex (female <i>vs.</i> male)	0.001
Pathology (AD <i>vs.</i> non-AD)	0.016
Stage (IA-IIIA <i>vs.</i> IIIB-IV)	0.001
Performance status (0-1 <i>vs.</i> 2-4)	0.001
ILD (without <i>vs.</i> with)	0.001
Treatment (radical surgery <i>vs.</i> others)	0.001

AD: adenocarcinoma    ILD: interstitial lung disease

Table 7. Multivariate analyses of prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer.

Factor	Multivariate analysis (Cox's proportional hazard model)		
	Hazard ratio	95% CI	p-Value
Age ( $65 \geq$ vs. $>65$ years)	0.92	0.81-1.04	0.198
Sex (female vs. male)	0.67	0.57-0.78	0.001
Pathology (AD vs. non-AD)	0.99	0.87-1.02	0.814
Stage (IA-IIIA vs. IIIB-IV)	0.42	0.35-0.50	0.001
Performance status (0-1 vs. 2-4)	0.44	0.38-0.51	0.001
ILD (without vs. with)	0.59	0.43-0.81	0.001
Treatment (radical surgery vs. others)	0.39	0.33-0.47	0.001
95% CI: 95% Confidence interval AD: adenocarcinoma ILD: interstitial lung disease			

Table 8.

Characteristics of patients with small cell lung cancer

---

No. of patients	332
Age (year)	median: 70 range: 27 - 86
Sex	
Male	294 (88.6%)
Female	38 (11.4%)
Performance status	
0-1	278 (83.7%)
2-4	54 (16.3%)
Interstitial lung disease	
present	15 (4.5%)
absent	317 (95.5%)
Stage	
Limited disease	159 (47.9%)
Extensive disease	173 (52.1%)
Treatment	
Chemotherapy	284 (85.5%)
Others	48 (14.5%)

---

Table 9. Differences between SCLC patients with ILD and those without ILD.

	Patients with ILD	Patients without ILD	<i>p</i> -value
Age			
median, range (years)	68, 58-80	70, 27-86	0.489
Sex			
Male	14 (93.3%)	280 (88.3%)	
Female	1 ( 6.7%)	37 (11.7%)	0.999
Performance status			
0-1	13 (86.7%)	265 (83.6%)	
2-4	2 (13.3%)	52 (16.4%)	0.999
Clinical stage			
Limited	7 (46.7%)	152 (47.9%)	
Extensive	8 (53.3%)	165 (52.1%)	0.999
Treatment			
Chemotherapy	13 (86.7%)	263 (83.1%)	
Surgery + chemotherapy	2 (13.3%)	24 ( 7.6%)	
Chest irradiation	0 ( 0.0%)	25 ( 7.9%)	0.079
Supportive care	0 ( 0.0%)	5 ( 1.6%)	

SCLC: small cell lung cancer   ILD: interstitial lung disease

Table 10.

Univariate analyses of prognostic factors in 332 patients with small cell lung cancer

Factors	Univariate analysis (logrank test) <i>p</i> -value
Sex (female <i>vs.</i> male)	0.040
Stage (limited <i>vs.</i> extensive)	0.001
Performance status (0-1 <i>vs.</i> 2-4)	0.001
ILD (without <i>vs.</i> with)	0.015
Treatment (chemotherapy <i>vs.</i> others)	0.005

95%CI: 95%confidence interval ILD: interstitial lung disease

Table 11.

Multivariate analyses of prognostic factors in 332 patients with small cell lung cancer

Factors	Multivariate analysis (Cox`s proportional hazards model)		
	hazard ratio	95%CI	<i>p</i> -value
Sex (female <i>vs.</i> male)	0.65	0.44-0.97	0.033
Stage (limited <i>vs.</i> extensive)	0.52	0.39-0.67	0.001
Performance status (0-1 <i>vs.</i> 2-4)	0.50	0.36-0.70	0.001
ILD (without <i>vs.</i> with)	0.43	0.24-0.77	0.005
Treatment (chemotherapy <i>vs.</i> others)	1.45	0.96-2.19	0.077

95%CI: 95%confidence interval ILD: interstitial lung disease

### 研究 3) 肺癌における血清 Krebs von den Lungen-6 (KL-6) 値の臨床的検討

#### はじめに

腫瘍マーカーは、癌細胞で特異的に発現するものや癌細胞に反応し宿主が発現したものの総称である<sup>(110)</sup>。肺癌においては、早期診断やスクリーニングに有用なマーカーは存在しておらず、臨床的な補助診断、治療効果判定、再発の補助診断に用いられる<sup>(110)</sup>。Krebs von den Lungen-6 (KL-6) は、現在では、間質性肺炎のマーカーとして日常臨床で用いられているが、当初はその名が示すとおり肺癌の腫瘍マーカーのひとつとして報告された<sup>(111)</sup>。KL-6 は、傷害を受けたⅡ型肺胞上皮の再生肺胞上皮細胞から産生される MUC1 に属するムチンの一つである<sup>(112,113)</sup>。特に、進行期の肺腺癌、膀胱癌、乳癌において高値を呈することが知られている<sup>(111,114)</sup>。それとともに、放射線肺臓炎<sup>(115-117)</sup>、特発性間質性肺炎<sup>(118-121)</sup>、過敏性肺臓炎<sup>(122-124)</sup>、サルコイドーシス<sup>(125,126)</sup>でも高値を呈することが明らかとなった。研究 3 においては、肺癌における血清 KL-6 値について検討をおこなった。

#### 対象症例および方法

1999 年 4 月から 2009 年 6 月までに筑波メディカルセンター病院において、診断、治療された原発性肺癌 1402 例のうち、診断時に KL-6 が測定された 273 例を対象とし後ろ向きに解析した。症例はこれまでの研究と同様に肺癌の TNM 分類に従って分類し<sup>(90)</sup>、治療および予後について診療録をもとに評価した。CT や HRCT (high-resolution CT) は肺癌の進展を評価するとともに、間質性肺疾患合併を確認するために全例で施行した。ここでの間質性肺疾患の定義には特発性肺線維症や膠原病関連の間質性肺炎も含んだものとした<sup>(12,13)</sup>。KL-6 は、基

準値の 500U/ml 未満を陰性例とし、それを超えるものを陽性例とした。治療は「根治的外科手術」、「化学療法」、「根治的放射線照射」、「放射線化学療法併用療法」、「緩和療法」の 5 群に分類した。集学的治療を施行した症例については、初回に施行した治療に分類した。二群間の統計的有意差の検討については、Mann-Whitney U 検定と  $\chi^2$  検定を用いた。症例の生存に関しては、Kaplan-Meier 法および log-rank test を二群間の統計的有意差の検討に用いた。生存期間は初回治療開始日もしくは緩和医療開始日から死亡日もしくは最終診察日までの月数とした。Cox proportional hazard model は臨床病理学的な生存期間の多変量解析に用い、比例性の確認をグラフにて行った<sup>(96)</sup>。すべての統計学的解析には SPSS10.1 windows 版にて行い、危険確率 0.05 未満を有意とした。

## 結果

1402 例の原発性肺癌のうち、273 例で KL-6 が診断時に測定された。全症例の内訳は、男性 231 例 (84.6%)、女性 42 例である。喫煙歴は 239 例 (87.5%) に認めた。258 例 (94.5%) が非小細胞癌で、なかでも肺腺癌は 144 例 (52.8%) であった。273 例のうち 68 例 (24.9%) に間質性肺疾患の合併を認めた。Table 12 に患者背景を、間質性肺疾患合併例、非合併例の背景を Table 13 に示す。

血清 KL-6 値は、間質性肺疾患非合併例においては 205 例中 69 例 (33.7%) で陽性であった。一方、合併例における陽性例 68 例中 50 例 (73.5%) であり、「測定値」、「陽性率」とともに間質性肺疾患合併例において有意に高い結果であった (Figure 1)。また、KL-6 が 1000U/ml を超える高値を示した 40 例においては、35 例 (87.5%) が肺腺癌であり、36 例 (90.0%) が遠隔転移巣を有していた。

間質性肺疾患による KL-6 上昇の影響を除くために間質性肺疾患を合併しな



い 205 例についての解析を行った。KL-6 陽性例は、「女性」、「若年者」、「腺癌」、「Ⅲ期以上の進行例」において多く認められた。KL-6 測定値は「女性」、「若年者」、「非喫煙者」、「腺癌」、「Ⅲ期以上の進行例」においてより高値であった。

予後は、間質性肺疾患合併例において不良であった (Figure 2)。間質性肺疾患合併例においては、KL-6 陽性例と陰性例において予後に差は認められなかったが (Figure 3)、間質性肺疾患非合併例においては、KL-6 陽性例で不良であった (Figure 4)。Cox proportional hazard model での多変量解析の結果では、KL-6 陽性は単独での予後不良因子であることが明らかになった (Table 14)。

## 考察

本検討では 273 例の対象症例のうち 24.9%の 68 例に間質性肺疾患の合併を認めた。対象期間全症例 1402 例に占める割合は 4.9%である。これは、日常診療として KL-6 が測定された症例を対象としており、病歴や画像所見から間質性肺疾患の存在が疑われる症例を中心に測定がおこなわれていること、初期には間質性肺疾患を合併していても測定されていない症例が存在することによる選択バイアスが大きいと考える。

本検討における単変量解析および多変量解析の結果、間質性肺疾患非合併肺癌症例において、KL-6 が 1000U/ml と特に高値を示す例は「腺癌」、「進行例」であった。これは、KL-6 が腺癌のマーカーとして報告され、中でも転移を有する例では非腺癌や早期例と比較して高値であるとする既報と同様の結果であった<sup>(11)</sup>。

間質性肺疾患合併肺癌症例においては、KL-6 高値は予後不良因子とはいえなかった。これは、間質性肺疾患そのものが予後不良であることと、KL-6 が間質性肺疾患および肺癌の両者により上昇することがその要因と推測される。

日常臨床においては、間質性肺疾患のマーカーとして測定されることが多い KL-6 であるが、肺癌においても高値となる症例が少なからず存在することを証明した。KL-6 が高値であることのみでは間質性肺疾患の存在を説明することはできず、その特性を生かして診療にあたる必要がある。

Table 12. Characteristics of 273 patients with lung cancer

Age (years)	Median: 70, range: 21 - 93
Sex	
Male	231 (84.6%)
Female	42 (15.4%)
Smoking habit	
Present	239 (87.5%)
Absent	34 (12.5%)
Interstitial lung disease	
Present	68 (24.9%)
Absent	205 (75.1%)
Histology	
Adenocarcinoma	144 (52.8%)
Squamous cell carcinoma	83 (30.4%)
Large cell carcinoma	5 ( 1.8%)
Small cell carcinoma	41 (15.0%)
Clinical stage	
I-II	78 (28.6%)
III	98 (35.9%)
IV	97 (35.5%)
Treatment	
Radical surgery	75 (27.5%)
Irradiation	25 ( 9.2%)
Irradiation+ Chemotherapy	38 (13.9%)
Chemotherapy	80 (29.3%)
Supportive care	55 (20.1%)

Table 13. Differences between lung cancer patients with ILD and those without ILD.

	Patients with ILD	Patients without ILD	<i>p</i> -Value
Number of patients	68	205	
Histology			
AD	35 (51.5%)	109 (53.1%)	0.8887
Non-AD	33 (48.5%)	96 (46.8%)	
Clinical stage			
IA-IIIIB	46 (67.6%)	130 (63.4%)	0.5616
IV	22 (32.4%)	75 (36.6%)	
Treatment			
Radical surgery	14 (20.6%)	61 (29.8%)	0.1603
Other	54 (79.4%)	144 (70.2%)	

ILD: interstitial lung disease AD: adenocarcinoma.

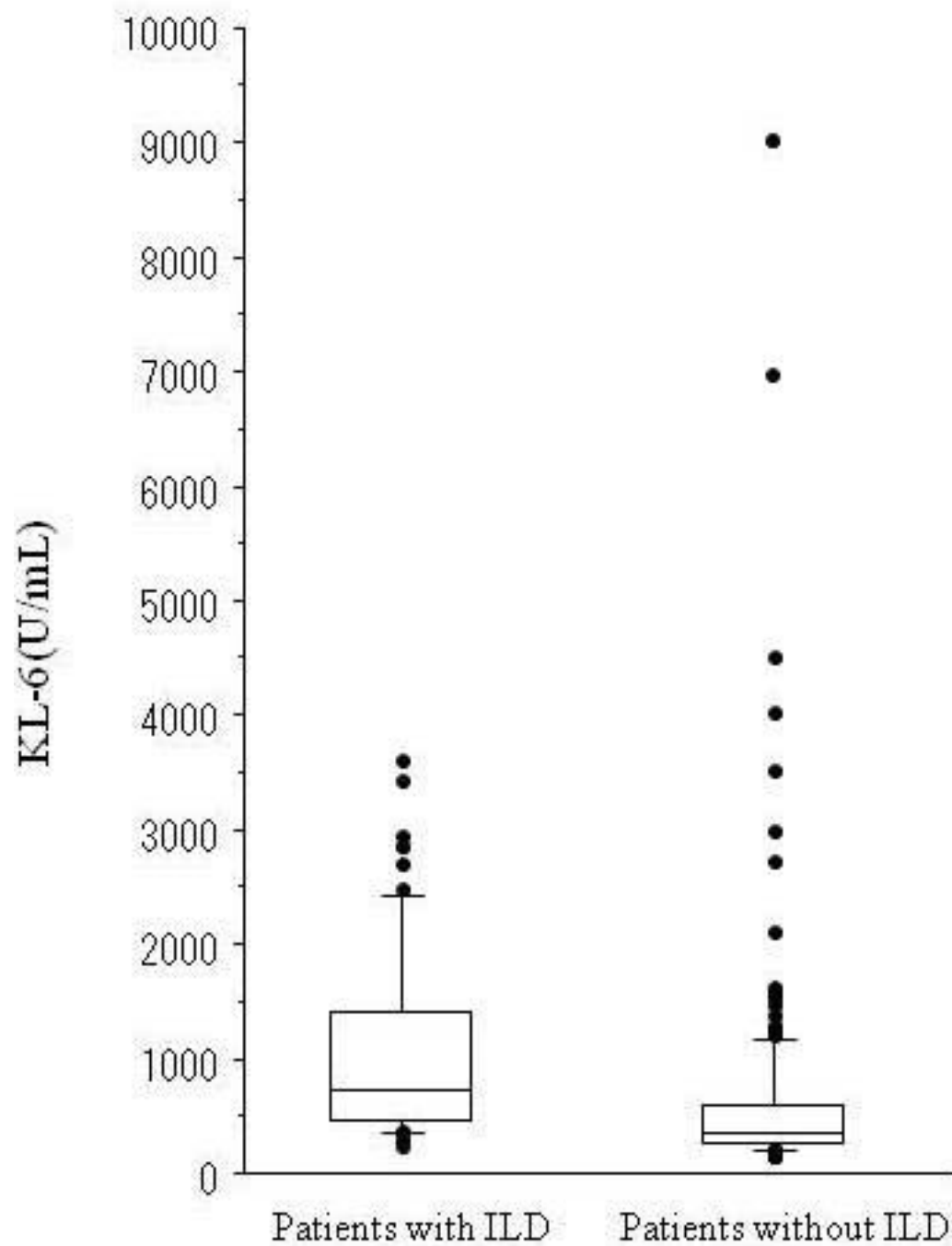


Figure 1.  
Serum KL-6 levels in 68 lung cancer patients with ILD and those in 205 lung cancer patients without ILD.

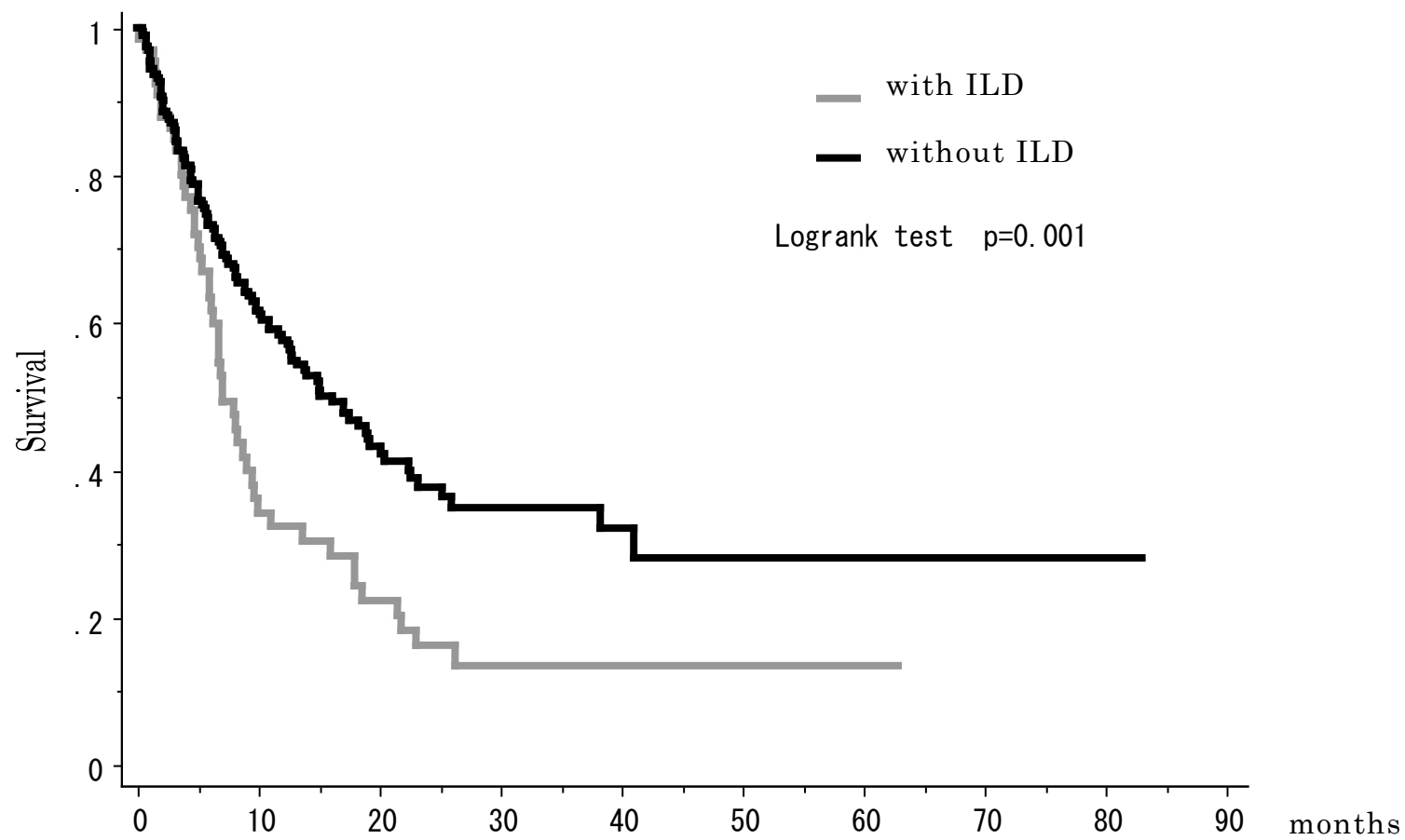


Figure 2.  
Survival of lung cancer patients with ILD and without ILD.

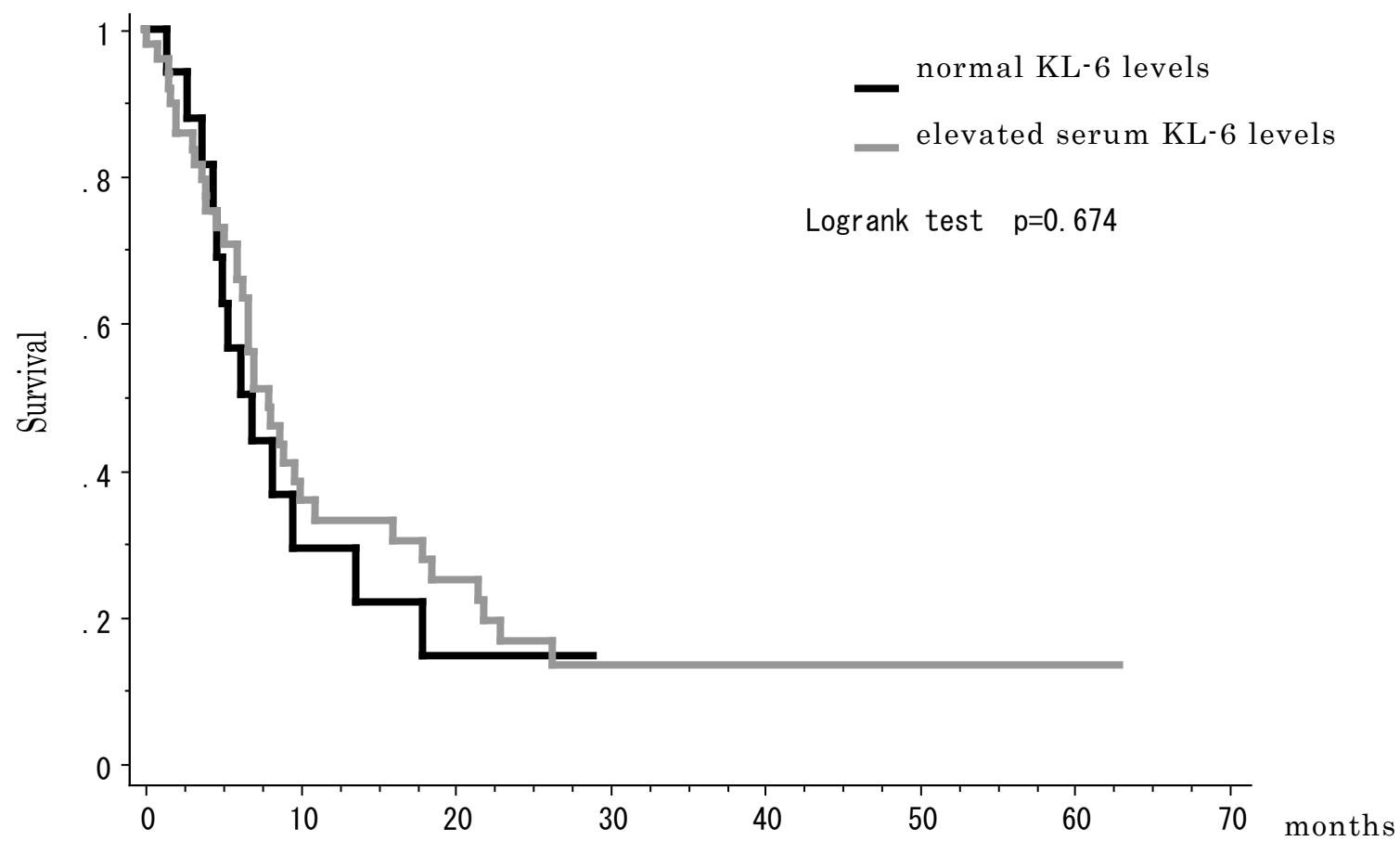


Figure 3.

Survival of lung cancer patients with ILD who had elevated serum KL-6 levels and normal KL-6 levels.

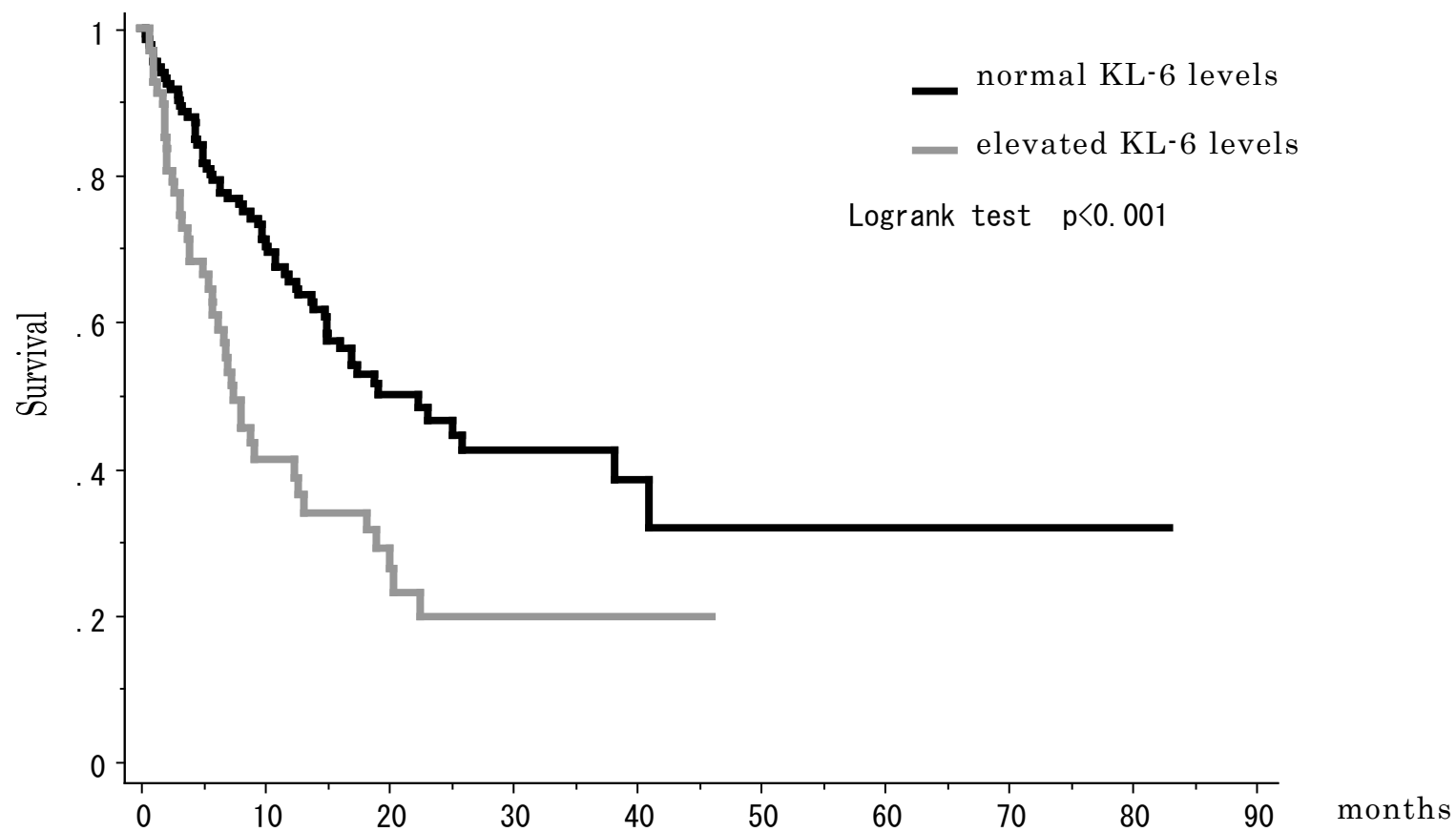


Figure 4.  
Survival of lung cancer patients without ILD who had elevated serum KL-6 levels and normal KL-6 levels.



Table 14. Multivariate analyses of prognostic factors in lung cancer patients without ILD.

Factor	Multivariate analysis (Cox's proportional hazard model)		
	Hazard ratio	95% CI	p-Value
Age ( $70 \geq$ <i>vs.</i> $>70$ years)	0.80	0.35-1.82	0.599
Sex (female <i>vs.</i> male)	0.94	0.62-1.41	0.778
Performance status (0-2 <i>vs.</i> 3-4)	0.99	0.42-2.35	0.994
Smoking habit (absent <i>vs.</i> present)	0.20	0.11-0.38	0.001
Pathology (non-SCLC <i>vs.</i> SCLC)	0.96	0.55-1.67	0.890
Stage (IA-IIA <i>vs.</i> IIB-IV)	0.09	0.04-0.19	0.001
KL-6 (normal <i>vs.</i> elevated level)	0.58	0.38-0.90	0.001

95% CI: 95% Confidence interval SCLC: small cell lung cancer ILD: interstitial lung disease

### 3. 小括

本章においては、肺癌と間質性肺疾患のかかわりについて検討を行った。

- 1) 間質性肺疾患に肺癌を合併する危険率は一般人口と比較して高い。さらに、画像診断に難渋し、その後の診断に苦慮することが多い。治療に関しても間質性肺疾患合併により手術、放射線、化学療法のいずれにも制限が加わることもある。
- 2) 間質性肺疾患を合併した肺癌と非合併の肺癌における喫煙に関する検討では、統計学的有意差はなかったものの間質性肺疾患合併例では喫煙歴を有する例の占める割合は高い傾向を示していた。
- 3) 肺癌発見動機に関する検討では、間質性肺疾患合併例では、「経過観察中」に肺癌が発見された割合が非合併例と比較して多く、有意差が認められた。
- 4) 非小細胞肺癌 2165 例中 53 例（2.4%）に間質性肺疾患の合併を認めた。「女性」、「腺癌」、「ⅢA 期までの早期」、「良好な performance status（PS: 0-1）」、「外科手術施行」が予後良好な因子であった。一方、間質性肺疾患合併は非小細胞肺癌の予後不良因子である。予後不良となる原因としては、間質性肺疾患により、手術、放射線、化学療法のいずれの治療法においても選択に制限がかかり、標準治療が困難であることが一因と考えられる。
- 5) 小細胞肺癌では、332 例中 15 例（4.5%）に間質性肺疾患の合併を認めた。これまでの報告と同様に「女性」、「限局型小細胞肺癌」、「全身状態良好（PS: 0-1）」、「間質性肺疾患の合併なし」、「初回治療に化学療法実施」は予後良好な因子であった。予後不良となる原因としては、間質性肺疾患の存在が、治療の選択に制限をかけていると考えられる。

- 6) 診断時に血清 KL-6 を測定した肺癌において検討した結果、「測定値」、「陽性率」ともに間質性肺疾患合併例において有意に高い結果であった。
- 7) 間質性肺疾患非合併例を対象とした検討では、KL-6 陽性例は、「女性」、「若年者」、「腺癌」、「Ⅲ期以上の進行例」において高い結果であった。KL-6 測定値は「女性」、「若年者」、「非喫煙者」、「腺癌」、「Ⅲ期以上の進行例」において高値であった。
- 8) 間質性肺疾患を合併した肺癌と非合併例における予後は、間質性肺疾患合併例において不良であった。間質性肺疾患合併例においては、KL-6 陽性・陰性例において予後に差は認められなかったが、間質性肺疾患非合併例においては、KL-6 陽性例で不良であった。間質性肺疾患非合併例における多変量解析の結果では、KL-6 陽性は単独での予後不良因子であることが明らかになった。

## 第4章 総括

日常診療において、肺癌と間質性肺疾患はいずれもその治療に難渋し、長期生存が難しい疾患である。間質性肺疾患症例は、人口に比べて肺癌を合併する危険性は高く、その後の診断や治療にも難渋する。今回、間質性肺疾患に合併した肺癌を対象として、その臨床的特徴を明らかにし、今後の同様の症例に対する診療の質を向上させることを目的に検討を行った。

今回の検討では、第2章において肺癌および間質性肺疾患それぞれ単独での診療の現況を記載した。第3章において間質性肺疾患を合併した肺癌症例について検討を行った。その結果、間質性肺疾患症例における肺癌発見契機として経過観察中の発見が多いことが明らかになった。適切な診療を行い、経過観察を行っているにもかかわらず、発見時には進行している症例も存在しており、間質性肺疾患を合併した肺癌の診療が困難であることの一端を示すことができた。また、間質性肺疾患の合併は非小細胞肺癌と小細胞肺癌のいずれにおいても、独立した予後不良因子であった。間質性肺疾患の存在は、手術、放射線、化学療法いずれにおいても治療に大きな制限をかけることとなり、標準治療の実施が困難であることがその原因のひとつと考えられる。間質性肺疾患のマーカーとして用いられている血清 Krebs von den Lungen-6 (KL-6) の肺癌における臨床的意義についても検討した。その結果、間質性肺疾患非合併症例における KL-6 陽性は、独立した予後不良因子であることを明らかにした。また、KL-6 陽性群の特徴は、ゲフィチニブが有効とされる患者背景と類似しており、EGFR 遺伝子変異など、その背景に関しては、今後さらなる検討を行っていきたい。

肺癌診療においては、生活の質を保った延命が重要な課題である。間質性肺疾患の合併は肺癌の予後不良因子であり、治療方針の決定において、十分に考慮する必要がある。

今後は、今回得られた知見をもとに、更なる検討を加えるとともに、日常肺癌診療の質の向上のために役立てたい。

## 参考文献

1. 衛生の主要指標 人口動態. 国民衛生の動向 2009.  
財団法人厚生統計協会, 2009 : 52-53.
2. Wakai K, Inoue M, Mizoue T, et al.  
Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population.  
Jpn J Clin Oncol. 2006; 36: 309-324.
3. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al.  
Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship.  
Mayo Clin Proc. 2008; 83: 584-594.
4. Sher T, Dy GK, Adjei AA.  
Small cell lung cancer.  
Mayo Clin Proc. 2008; 83: 355-367.
5. Sin DD, Man SF.  
Impact of cancers and cardiovascular diseases in chronic obstructive pulmonary disease.  
Curr Opin Pulm Med. 2008; 14: 115-121.
6. Samit, J.M.  
Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk?  
Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 1-2.

7. Hanaoka N, Tanaka F, Otake Y, et al.  
Primary lung carcinoma arising from emphysematous bullae.  
Lung Cancer. 2002; 38: 185-191.
8. Maki D, Takahashi M, Murata K, et al.  
Computed tomography appearances of bronchogenic carcinoma associated with bullous lung disease.  
J Comput Assist Tomogr. 2006; 30: 447-452.
9. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, et al.  
Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer.  
Thorax. 1980; 35: 496-499.
10. Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al.  
Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis : a population-based cohort study.  
Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 5-8.
11. Park J, Kim DS, Shim TS, et al.  
Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.  
Eur Respir J. 2001; 17: 1216-1219.
12. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, et al.  
Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 125: 1321-1327.

13. Chiyo M, Sekine Y, Iwata T, et al.

Impact of interstitial lung disease on surgical morbidity and mortality for lung cancer: analyses of short-term and long-term outcomes.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126: 1141-1146.

14. Laniado-Laborín R.

Smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Parallel epidemics of the 21 century.

Int J Environ Res Public Health. 2009; 6: 209-224.

15. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al.

COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence.

Eur Respir J. 2008; 32: 844-853.

16. Amjadi K, Alvarez GG, Vanderhelst E, et al.

The prevalence of blebs or bullae among young healthy adults: a thoracoscopic investigation.

Chest. 2007; 132: 1140-1145.

17. Vassallo R, Ryu JH.

Tobacco smoke-related diffuse lung diseases.

Semin Respir Crit Care Med. 2008; 29: 643-650.

18. Patel RR, Ryu JH, Vassallo R.

Cigarette smoking and diffuse lung disease.

Drugs. 2008; 68: 1511-1527.



19. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, et al.  
Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process?  
Am J Roentgenol. 1999; 173: 1617-1622.
20. 日本肺癌学会編  
TNM 分類.  
臨床・病理 肺癌取り扱い規約. 金原出版, 2003 : 39-46.
21. 日本肺癌学会編  
RECIST guidelines を用いた胸部悪性腫瘍の治療効果判定の手引き.  
臨床・病理 肺癌取り扱い規約. 金原出版, 2003 : 157-166.
22. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al.  
New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors.  
J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216.
23. 日本臨床腫瘍研究グループ.  
National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0, April 30, 1999) ～日本語訳 JCOG 版-第 2 版～1999: 29.
24. Kawachi R, Watanabe S, Asamura H.  
Clinicopathological characteristics of screen-detected lung cancers.  
J Thorac Oncol. 2009; 4: 615-619.
25. Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, et al.  
Outcome of patients with lung cancer detected by mass screening versus presentation with symptoms.  
Anticancer Res. 1997;17: 2293-2296.

26. Kanashiki M, Satoh H, Ishikawa, et al.  
Outcome of patients with lung cancer detected incidentally.  
Oncol Rep. 2004; 12: 945-948.
27. Fujikawa A, Takiguchi Y, Mizuno S, et al.  
Lung cancer screening-comparison of computed tomography and X-ray.  
Lung Cancer. 2008; 61: 195-201.
28. Sone S, Nakayama T, Honda T, et al.  
Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography.  
Lung Cancer. 2007; 58: 329-341.
29. Kojima S, Zhou B, Teramukai S, et al.  
Cancer screening of healthy volunteers using whole-body 18F-FDG-PET scans: TheNishidai clinic study.  
Eur J Cancer. 2007; 43: 1842-1848.
30. Terauchi T, Murano T, Daisaki H, et al.  
Evaluation of whole-body cancer screening using 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucosepositron emission tomography: a preliminary report.  
Ann Nucl Med. 2008; 22: 379-385.
31. Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y, et al.  
Virtual bronchoscopic navigation system shortens the examination time-feasibility study of virtual bronchoscopic navigation system.  
Lung Cancer. 2007; 56: 201-206.

32. Laspas F, Roussakis A, Efthimiadou R, et al.  
Percutaneous CT-guided fine-needle aspiration of pulmonary lesions:  
Results and complications in 409 patients.  
J Med Imaging Radiat Oncol. 2008; 52: 458-462.
33. Marcun R, Sustic A.  
Sonographic evaluation of unexplained pleural exudate: a prospective  
case series.  
Wien Klin Wochenschr. 2009; 121: 334-338.
34. Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, et al.  
Patterns of brain metastasis in lung cancer.  
Oncol Rep. 2001; 8: 781-783.
35. Kagohashi K, Satoh H, Yamashita YT, et al.  
Brain metastasis as the first manifestation of lung cancer.  
Am J Med. 2003; 114: 420.
36. Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, et al.  
Bone metastasis as the first manifestation of lung cancer.  
Int J Clin Pract. 2003; 57: 184-186.
37. Esteban E, Casillas M, Cassinello A.  
Anti-tumor treatment; Pemetrexed in first-line treatment of non-small  
cell lung cancer.  
Cancer Treatment Reviews. 2009; 35: 364-373.

38. Bunn PA Jr, Thatcher N.

Systemic treatment for advanced (stage IIIb/IV) non-small cell lung cancer: more treatment options; more things to consider. Conclusion.

Oncologist. 2008; 13 Suppl 1: 37-46.

39. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.

Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer.

N Engl J Med. 2006; 355: 2542-2550.

40. Dales RE, Stark RM, Raman S.

Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis.

Am Rev Respir Dis. 1990; 141: 1096-1101.

41. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al.

Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s- meta-analytic comparison of PET and CT.

Radiology. 1999; 213: 530-536.

42. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, et al.

Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer.

Ann Thorac Surg. 2005; 79: 375-382.

43. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al.

Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography.

N Engl J Med. 2003; 348: 2500-2507.

44. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al.

Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship.

Mayo Clin Proc. 2008; 83: 584-594.

45. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al.

Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomized trial.

Lancet. 2002; 359: 1388-1393.

46. Smythe WR.

The role of radiotherapy treatment of stage I or II non-small-cell lung cancer.

Lung Cancer. 2003; 41: 1-11.

47. Ginsberg RJ, Rubinstein LV.

Randomised trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small lung cancer. Lung Cancer Study Group.

Ann Thorac Surg. 1995; 60: 615-622.

48. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al.  
Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience.  
Ann Thorac Surg. 2001; 71: 1759-1764.
49. Ohe Y.  
Chemoradiotherapy for lung cancer.  
Expert Opin Pharmacother. 2005; 16: 2793-2804.
50. Pritchard RS, Anthony SP.  
Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 49:973-985.
51. Stinchcombe TE, Socinski MA.  
Current treatment for advanced stage non-small cell lung cancer.  
Proc Am Thorac Soc. 2009; 15: 233-241.
52. Rinaldi M, Cauchi C, Gridelli C.  
First line chemotherapy in advanced or metastatic NSCLC.  
Ann Oncol. 2006 ;17 Suppl 5: v64-67
53. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, et al.  
Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin.  
J Clin Oncol 2001; 19: 1336-1343.

54. Sher T, Dy GK, Adjei AA.

Small cell lung cancer.

Mayo Clin Proc. 2008; 83: 355-367.

55. Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y, et al.

A pilot phase 2 study of surgical treatment after induction chemotherapy for respectable stage I to IIIA small cell lung cancer.

Chest. 1997; 111: 1089-1093.

56. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al.

A randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer.

J Clin Oncol. 2006; 24: 2038-2043.

57. Fischer B, Arcaro A.

Current status of clinical trials for non small cell lung cancer. Rev Recent Clin Trials.

Rev Recent Clin Trials. 2008; 3: 40-61.

58. Ohe Y, Negoro S, Matsui K, et al.

Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer.

Ann Oncol. 2005; 16: 430-436.

59. 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集.

特発性間質性肺炎診断と治療の手引き, 南江堂 2004.

60. American Thoracic Society / European Respiratory Society International  
Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial  
Pneumonias.  
Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 277-304.
61. 徳田均  
膠原病と呼吸器合併症.  
日本内科学会雑誌. 2009; 98: 2468-2475.
62. Horowitz JC, Thannickal VJ.  
Idiopathic pulmonary fibrosis: New concepts in pathogenesis and  
implications for drug therapy.  
Treat Respir Med. 2006; 325-342.
63. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al.  
Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer A Cohort  
and nested case-control study.  
Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 1348-1357.
64. 戸谷嘉孝, 出村芳樹, 飴島慎吾, 他.  
特発性間質性肺炎におけるシアリル SSEA-1 抗原 (SLX) の臨床的意義の検討.  
日本呼吸器学会雑誌. 2001; 39: 238-243.
65. Nakayama M, Satoh H, Ishikawa H, et al.  
Cytokeratin 19 fragment in patients with nonmalignant respiratory  
diseases.  
Chest. 2003; 123: 2001-2006.



66. Kanazawa H, Yoshikawa T, Yamada M, et al.  
CYFRA 21-1, a cytokeratin subunit 19 fragment, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease.  
Clin Sci (Lond). 1998; 94: 531-535.
67. 松原祐一, 岩下徹二, 石松祐二, 他.  
びまん性肺疾患における血清および気管支肺胞洗浄液中の腫瘍マーカーの検討.  
日本呼吸器学会雑誌. 2000; 38: 659-664.
68. Kim HR, Lee CH, Kim YW, et al.  
Increased CA 19-9 level in patients without malignant disease.  
Clin Chem Lab Med. 2009; 47: 750-754.
69. Kodama T, Satoh H, Ishikawa H, et al.  
Serum levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases.  
J Clin Lab Anal. 2007; 21: 103-106.
70. Kawasaki H, Nagai K, Yoshida J, et al.  
Postoperative morbidity, mortality, and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis.  
J Surg Oncol. 2002; 81: 33-37.
71. Kushibe K, Kawaguchi T, Takahama M, et al.  
Operative indications for lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis.  
Thorac Cardiovasc Surg. 2007; 55: 505-508.

72. Aubry MC, Myers JL, Douglas WW, et al.

Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

Mayo Clin Proc. 2002; 77: 763-770.

73. Koizumi K, Hirata T, Hirai K, et al.

Surgical treatment of lung cancer combined with interstitial pneumonia: The effect of surgical approach on postoperative acute exacerbation.

Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 10: 340-346.

74. Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, et al.

Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer.

Ann Thorac Surg. 2004; 78: 999-1002.

75. 坂本晋, 宮本篤, 高谷久史, 他.

びまん性肺疾患に関する調査研究班 特発性間質性肺炎 特発性間質性肺炎患者の術後の急性増悪に関する臨床的検討.

びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 18 年度研究報告書. 2007: 98-104.

76. 宮本篤, 宇留賀公紀, 高谷久史, 他.

びまん性肺疾患に関する調査研究班 特発性間質性肺炎合併肺癌患者の外科手術に関する実態調査.

びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 19 年度研究報告書. 2008: 62-66.

77. 田中明彦, 原田亮, 村木里誌, 他.

間質性肺炎合併肺癌例の術後急性増悪に対する有効な予防法.

胸部外科. 2005; 58: 41-45.

78. 矢野篤次郎, 古賀聡.

肺癌手術におけるステロイド予防投与-術後間質性肺炎予防に向けて.

胸部外科. 2005; 58: 37-40.

79. 青山克彦, 金沢実, 菊池功次, 他.

肺線維化病変合併肺癌症例の術後急性増悪に対するステロイド予防投与.

臨床呼吸生理. 2003; 35: 123-126.

80. 矢野篤次郎, 古賀聡.

肺切除における術直前ステロイド投与の功罪-術後間質性肺炎予防に向けて.

日本呼吸器外科学会雑誌. 2003; 17: 640-643.

81. 村岡昌司, 赤嶺晋治, 土谷智史, 他.

間質性肺炎合併肺癌の周術期ステロイドおよび erythromycin 投与の有用性.

胸部外科. 2007; 60: 871-875.

82. 高岡和彦, 木村文平, 橋爪満, 他.

術前にびまん性肺野陰影を認めた原発性肺癌に対する手術.

胸部外科. 2005; 58: 31-35.

83. 大沢久慶, 田中明彦, 前川功二, 他.

間質性肺炎を合併した肺手術症例の周術期管理.

胸部外科. 2003; 56: 381-384.

84. Morgan GW, Breit SN.

Radiation and the lung: a reevaluation of mechanisms mediating pulmonary injury.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 31: 361-369.

85. Makimoto T, Tsuchiya S, Hayakawa K, et al.  
Risk factors for severe radiation pneumonitis in lung cancer.  
Jpn J Clin Oncol. 1999; 29: 192-197.
86. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al.  
Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after Gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence.  
J. Clin.Oncol. 2005; 23: 2513-2520.
87. Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, et al.  
Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict Gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer.  
J. Clin.Oncol. 2005; 23: 6829-6837.
88. Makris D, Scherpereel A, Copin MC, et al.  
Fatal interstitial lung disease associated with oral erlotinib therapy for lung cancer.  
BMC Cancer. 2007; 7:150.
89. Liu V, White DA, Zakowski MF, et al.  
Pulmonary toxicity associated with erlotinib.  
Chest. 2007 ;132 :1042-1044.
90. Mountain CF.  
Revisions in the International System for Staging Lung Cancer.  
Chest. 1997; 111: 1710-1717.

91. Raghu G, Nyberg F, Morgan G.

The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer.

Br J Cancer. 2004; 91 Suppl 2: S3-10.

92. Uematsu K, Yoshimura A, Gemma A, et al.

Aberrations in the fragile histidine triad (FHIT) gene in idiopathic pulmonary fibrosis.

Cancer Res. 2001; 61: 8527-8533.

93. Tseng JE, Kemp BL, Khuri FR, et al.

Loss of FHIT is frequent in stage I non-small cell lung cancer and in the Lungs of chronic smokers.

Cancer Res. 1999; 59: 4798-4803.

94. Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, et al.

Outcome of patients with lung cancer detected by mass screening versus presentation with symptoms.

Anticancer Res. 1997; 17: 2293-2296.

95. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al.

A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.

J Chronic Dis. 1987; 40: 373-383.

96. Cox DR.

Regression models and life tables.

J Roy Stat Soc B. 1972; 34: 187-220.

97. Shimizu T, Sekine I, Sumi M, et al.

Concurrent chemoradiotherapy for limited-disease small cell lung cancer in elderly patients aged 75 years or older.

Jpn J Clin Oncol 2007; 37: 181-185.

98. Law AB, Erridge SC, MacKean MJ, et al.

Improving outcomes for limited stage small cell lung cancer patients in Scotland with concomitant chemoradiation.

Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007; 19: 188-193.

99. Firat S, Byhardt RW and Gore E.

Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 54: 357-364.

100. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, et al.

A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index.

Br J Cancer. 2005; 93: 1098-1105.

101. Ferraldeschi R, Baka S, Jyoti B, et al.

Modern management of small-cell lung cancer.

Drugs 2007; 67: 2135-2152.

102. Madani I, De Ruyck K, Goeminne H, et al.  
Predicting risk of radiation-induced lung injury.  
J Thorac Oncol. 2007; 2: 864-874.
103. Mehta V.  
Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 63: 5-24.
104. Kong FM, Ten Haken R, Eisbruch A, et al.  
Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis.  
Semin Oncol. 2005; 32(2 Suppl 3): S42-54.
105. Kato T and Nishio K.  
Clinical aspects of epidermal growth factor receptor inhibitors: benefit and risk.  
Respirology. 2006; 11: 693-698.
106. Naito Y, Tsuchiya S, Ishihara S, et al.  
Impact of preexisting pulmonary fibrosis detected on chest radiograph and CT on the development of gefitinib-related interstitial lung disease.  
Am J Clin Oncol. 2008; 31: 340-344.
107. Yoneda KY, Shelton DK, Beckett LA.  
Independent review of interstitial lung disease associated with death in TRIBUTE (paclitaxel and carboplatin with or without concurrent erlotinib) in advanced non-small cell lung cancer.  
J Thorac Oncol. 2007; 2: 537-543.

108. Plosker GL, Faulds D. Epirubicin.

A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cancer chemotherapy.

Drugs 1993; 45: 788-856.

109. Simon M, Argiris A, Murren JR.

Progress in the therapy of small cell lung cancer.

Crit Rev Oncol Hematol 2004; 49: 119-133.

110. Greenberg AK, Lee MS.

Biomarkers for lung cancer: clinical uses.

Curr Opin Pulm Med. 2007; 13: 249-255.

111. Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, et al.

Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma.

Jpn J Clin Oncol. 1988; 18: 203-216.

112. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al.

New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6.

Chest. 1989; 6: 68-73.

113. Inoue Y, Barker E, Daniloff E, et al.

Pulmonary epithelial cell injury and alveolar-capillary permeability in berylliosis.

Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 109-115.



114. Kohno N.

Serum marker KL-6/MUC1 for the diagnosis and management of interstitial pneumonitis.

J Med Invest. 1999; 46: 151-158.

115. Hamada H, Kohno N, Akiyama M, et al.

Monitoring of serum KL-6 antigen in a patient with radiation pneumonia.

Chest. 1992; 101: 858-860.

116. Kohno N, Hamada H, Fujioka S, et al.

Circulating antigen KL-6 and lactate dehydrogenase for monitoring irradiated patients with lung cancer.

Chest. 1992; 102: 117-122.

117. Goto K, Kodama T, Sekine I, et al.

Serum levels of KL-6 are useful biomarkers for severe radiation pneumonitis.

Lung Cancer. 2001; 34: 141-148.

118. Ohshimo S, Yokoyama A, Hattori N, et al.

KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts.

Biochem Biophys Res Commun. 2005; 338: 1845-1852.

119. Ishii H, Mukae H, Kadota J, et al.

High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia.

Thorax. 2003; 58: 52-57.

120. Nakajima H, Harigai M, Hara M, et al.

KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases.

J Rheumatol. 2000; 27: 1164-1170.

121. Kobayashi J, Kitamura S.

KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia.

Chest. 1995; 108: 311-315.

122. Inase N, Ohtani Y, Sumi Y, et al.

A clinical study of hypersensitivity pneumonitis presumably caused by feather duvets.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 96: 98-104.

123. Janssen R, Grutters JC, Sato H, et al.

Analysis of KL-6 and SP-D as disease markers in bird fancier's lung.

Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2005; 22: 51-57.

124. Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, et al.

Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis.

Thorax. 2003; 58: 872-875.

125. Kitaichi N, Ariga T, Kase S, et al.

Usefulness of quantifying serum KL-6 levels in the follow-up of uveitic patients with sarcoidosis.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006; 244: 433-437.

126. Kobayashi J, Kitamura S.

Serum KL-6 for the evaluation of active pneumonitis in pulmonary sarcoidosis.

Chest. 1996; 109: 1276-1282.

## 謝辞

本研究にあたり終始御指導を賜りました，筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻呼吸病態医学分野 檜澤伸之教授に深謝いたします。

適切な御示唆をいただきました筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター呼吸器内科 佐藤浩昭教授，筑波メディカルセンター病院呼吸器内科診療部長 石川博一医学博士，筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻呼吸病態医学分野 栗島浩一講師に感謝いたします。

さらに，御協力いただきました筑波大学保健管理センター 大塚盛男教授，筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻呼吸病態医学分野 坂本透病院教授，石井幸雄准教授，森島祐子講師，川口未央講師，本間晋介講師，小川良子病院講師，筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター呼吸器内科 籠橋克紀講師，筑波メディカルセンター病院呼吸器内科 飯島弘晃医学博士，金本幸司医学博士および関連病院の諸先生方に御礼申し上げます。

## 参考論文

1. Miyazaki K, Satoh H, Kurishima K, Nakamura R, Ishikawa H, Kagohashi K, Ohara G, Hizawa N.  
Impact of interstitial lung disease on survival for patients with non-small cell lung cancer.  
Anticancer Research. 2009; 29(7): 2671-2674.
2. Miyazaki K, Satoh H, Kurishima K, Nakamura R, Ishikawa H, Kagohashi K, Hizawa N.  
Interstitial lung disease in patients with small cell lung cancer.  
Medical Oncology. 2010; 27(3): 763-767.
3. Kagohashi K, Miyazaki K, Satoh H.  
Idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer.  
Internal Medicine. 2009; 48(18): 1721.
4. Miyazaki K, Kurishima K, Kagohashi K, Kawaguchi M, Ishikawa H, Satoh H, Hizawa N.  
Serum KL-6 levels in lung cancer patients with or without interstitial lung disease.  
Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2010; 24(5): 295-299.

## 参 考 論 文

参考論文については学術雑誌掲載論文から構成されていますが、著作権者(出版社、学会等)の許諾を得ていないため、筑波大学では電子化・公開しておりません。

なお、電子ジャーナルとして出版社から公開されていますので、契約している場合は全文を読むことができます。詳しくは下記のリンク先をご覧ください。

論文 1) <http://ar.iiarjournals.org/content/29/7/2671.abstract>

論文 2) [DOI: 10.1007/s12032-009-9283-z](https://doi.org/10.1007/s12032-009-9283-z)

論文 3) [DOI:10.2169/internalmedicine.48.2479](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.2479)

論文 4) [DOI:10.2169/10.1002/jcla.20404](https://doi.org/10.2169/10.1002/jcla.20404)