

肺癌切除肺の Usual Interstitial Pneumonia 病変と その急性増悪の病理学的検討

河端美則¹・青山克彦²・星 永進²・
生方幹夫³・高柳 昇³・杉田 裕³

要旨 **目的**．様々な拡がりの usual interstitial pneumonia (UIP) 病変を有する肺癌例の術後急性増悪の病理学的特徴を知ることを中心とした研究目的とした．**対象と方法**．対象は過去 15 年間に肺癌のため肺葉以上の切除がされた 900 例 (男性 673 例, 女性 227 例, 平均年齢 66 歳) である．UIP 病変を肉眼的な拡がりによりびまん性, 限局性, ミクロ的に分け, また肉眼形態の特徴から亜分類した．**結果**．UIP 病変は 211 例 (男性 189 例, 女性 22 例, 平均年齢 70 歳, 23.4% の頻度) に, 術後の急性増悪と考えられる急性悪化は 12 例 (5.7%) に見られた．びまん性の拡がりを有する 47 例は 5 例 (10.6%) に急性悪化を, 限局性の 100 例は 6 例 (6.0%) に, ミクロ的な 64 例は 1 例 (1.6%) に認めた．亜型別には厚壁蜂窩肺型 72 例中 9 例 (12.5%) に, 薄壁蜂窩肺型 68 例中 2 例 (2.9%) に急性増悪が見られた．**結論**．今回の成績は, a) 肺癌例には UIP 病変が高率に存在する, b) 極めて軽度の UIP 病変でも急性増悪の原因になる, c) 急性増悪を誘起しやすい亜型が存在する, の 3 点を示唆する．(肺癌．2005;45:115-121)

索引用語 特発性肺線維症, 非臨床期, 急性増悪, 通常型間質性肺炎

Pathological Study of Usual Interstitial Pneumonia in Patients With Lung Cancer Resection: With Special Reference to Its Relationship to Subsequent Acute Exacerbation

Yoshinori Kawabata¹; Katuhiko Aoyama²; Eishin Hoshi²;
Mikio Ubukata³; Noboru Takayanagi³; Yutaka Sugita³

ABSTRACT **Objective.** To determine the pathologic characteristics of usual interstitial pneumonia (UIP) lesions in resected cases of lung cancer with postoperative acute exacerbation. **Materials and Methods.** Subjects were 900 patients (673 male, 227 female, mean age 66 years) who underwent at least a lobectomy due to lung cancer during the past 15 years. UIP lesions were classified as diffuse, focal and microscopic based on their extent, and then subtyped according to macroscopic characteristics. **Results.** UIP lesions were noted in 211 cases (189 male, 22 female, mean age 70 years, incidence rate 23.4%) and acute worsening suspected to be acute exacerbation related to lung resection was noted in 12 cases (5.7%). Among 47 patients with diffuse UIP lesions, 5 (10.6%) showed acute worsening; among 100 patients with focal lesions 6 (6.0%) showed worsening; and among 64 patients with microscopic lesions 1 (1.6%) showed worsening. According to subtype, 9 of 72 (12.5%) with the thick-walled honeycombing type showed acute worsening and 2 of 68 patients (2.9%) with the thin-walled honeycombing type showed acute worsening, with a significant differ-

埼玉県立循環器・呼吸器病センター ¹病理科, ²呼吸器外科,
³呼吸器内科.

別刷請求先: 河端美則, 埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理
科, 〒360-0105 埼玉県大里郡江南町板井 1696 (e-mail: A1074836
@pref.saitama.lg.jp).

¹Division of Pathology, Department of ²Thoracic Surgery, ³Respi-
ratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center,

Japan.

Reprints: Yoshinori Kawabata, Division of Pathology, Saitama
Cardiovascular and Respiratory Center, 1696 Itai, Kohnan, Ohsato,
360-0105 Saitama, Japan (e-mail: A1074836@pref.saitama.lg.jp)

Received November 11, 2004; accepted February 21, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

ence ($P < 0.05$). **Conclusion.** Our results showed a high incidence of UIP lesions among lung cancer cases, that even tiny UIP lesions could become the cause for acute exacerbation, and that there is a UIP subtype susceptible to acute exacerbation. (*JJLC*. 2005;45:115-121)

KEY WORDS Idiopathic pulmonary fibrosis, Sub-clinical stage, Acute exacerbation, Usual interstitial pneumonia

緒言

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: 以下 IPF) での急性増悪は欧米でも認められた概念である¹。また usual interstitial pneumonia (以下 UIP) パターンを示す石綿肺も高率にびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: 以下 DAD) を合併する²。疾患と呼べない程度の拡がりの UIP パターンを示す病変 (以下拡がりの程度を問わず“病変”の用語を使用) 例の急性増悪は筆者らが剖検や肺癌手術肺の検索で報告してきた^{3,4}。また CT 画像からの限局性間質性肺炎の急性増悪の報告もある⁵。

今回、当センターの肺癌手術例を対象に、a) どの程度の UIP 病変を有する患者で術後急性増悪と考えられる急性悪化が起き得るか、b) 急性増悪をみる患者の UIP 病変の肉眼的な特徴の有無を知ることを目的に検討した。

対象と方法

原発性肺悪性腫瘍のため肺葉以上の切除がされた 900 例を対象とした。期間は 1989 年 1 月から 2003 年 12 月までの 15 年間である。男性 673 例 (74.8%), 女性 227 例 (25.2%), 平均年齢と標準偏差は 65.7 ± 9.5 歳。下葉を含まない切除 (上葉切除, 中葉切除と上中葉切除: 以下, 上葉切除) は 485 例 (53.9%), 下葉を含む切除 (下葉切除, 中下葉切除と全切除: 以下, 下葉切除) は 415 例 (46.1%)。

対象肺はホルマリン注入固定後、前額断または水平断にほぼ 1 cm 厚で断面を作成した。組織標本は腫瘍とその周辺、線維化などの病変の存在部と正常部位で作成した。

UIP 病変は近年の基準¹ (病変は胸膜直下小葉辺縁性に存在し、散在性の分布を示す。肺胞構築の改変 (高率の蜂窩肺形成) を伴う密な線維化とそれに接して幼弱肉芽の付着をみる) で全例を見直し、臨床情報と無関係に診断した。これらは、a) 肉眼観察で胸膜直下から 1 cm 以上の幅で内部に及び疾患と考えられるびまん性、b) 肉眼で確認可能だが 1 cm 以内の病理所見に止まる限局性、ならびに、c) 肉眼での確認が不可能なミクロ的 (ほぼ胸膜直下 2~3 mm 以内の幅, Figure 1) とした^{3,6}。

UIP 病変の原因は診療記録と病理所見で判断した。UIP 病変を有する例は 3~4 力所の標本に鉄染色し石綿

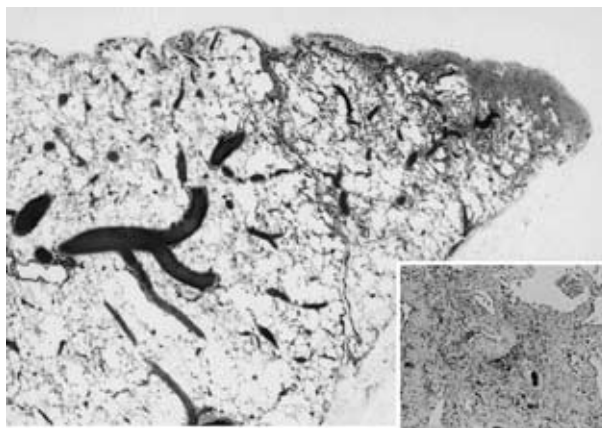


Figure 1. Microscopic UIP lesions. Lung fibrosis with structural remodeling at the lower border of the lower lobe (HE, $\times 10$). Fibroblastic focus next to a fibrotic lesion (inset, HE, $\times 40$).

小体を検索した。石綿小体を認めた例は石綿肺、珪肺結節を認めた例は塵肺性とした。肺内リンパ濾胞が多い例や胸膜プラークの存在例などは二次性の可能性とした。

これら UIP 病変の年代別ならびに年齢別頻度、下記に述べる亜型別の頻度、ならびに術後の急性増悪に該当する急性悪化の UIP 病変の拡がりや亜型別の頻度を検討した。急性増悪は佐藤らの報告⁷ に準じ、肺癌術後に心不全、肺感染症、薬剤性肺炎などの原因が無く、a) 急激に呼吸困難が出現、b) 胸部 X 線上両側性、びまん性陰影出現、c) PaO_2 10 torr 以上の低下とした。術後の急性呼吸不全の原因に関し、判断困難例は呼吸器内科との検討で総合判断し治療した。

ATS/ERS の定義を満たす UIP 病変の亜型は高分解能 CT (HRCT) との対比を目的に厚壁蜂窩肺型 (厚壁型)、薄壁蜂窩肺型 (薄壁型)、無気肺硬化型 (硬化型)^{8,9} とした。簡単に述べれば、a) 厚壁型は罹患部の硬化と容積減少を伴い、内部に数 mm 大までの壁の厚い蜂窩肺 (Figure 2) 形成、b) 薄壁型は罹患部の硬化と容積減少が軽度で、内部に比較的壁の薄い大小の蜂窩肺 (Figure 3) 形成、c) 硬化型は胸膜直下の線維化内に蜂窩肺が目立たず、組織学的には肺構造の改変と高率に平滑筋増生を伴う病変 (Figure 4, 限局性) である。亜型の混在例は優勢な型で亜分類し、亜型の均等混在例や中間的な病変例は分類不

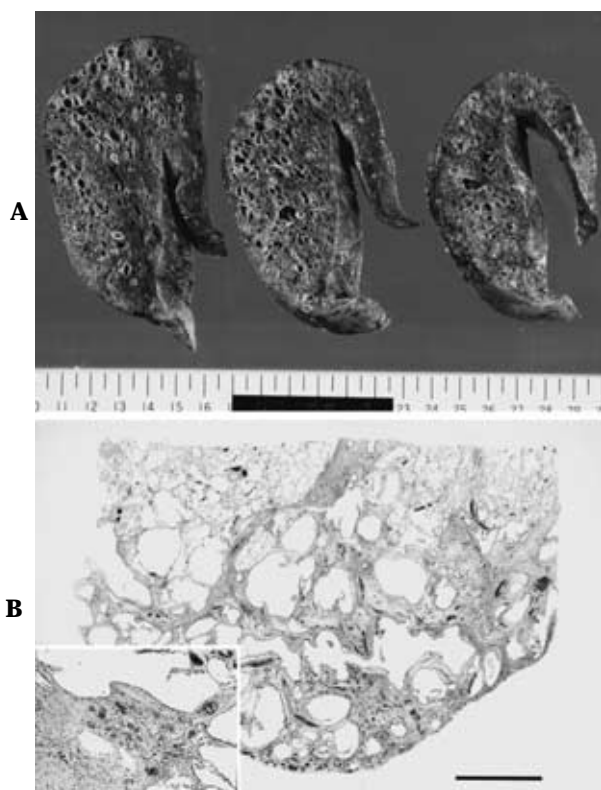


Figure 2. Thick-walled honeycombing (HNCB) type, diffuse. **A.** Macroscopic features. Subpleural thick-walled HNCB 4 mm in maximum diameter. **B.** Microscopic, panoramic features of the same case (bar 5 mm) Multi-layered HNCB next to normal lung with a fibroblastic focus (inset, HE, $\times 40$).

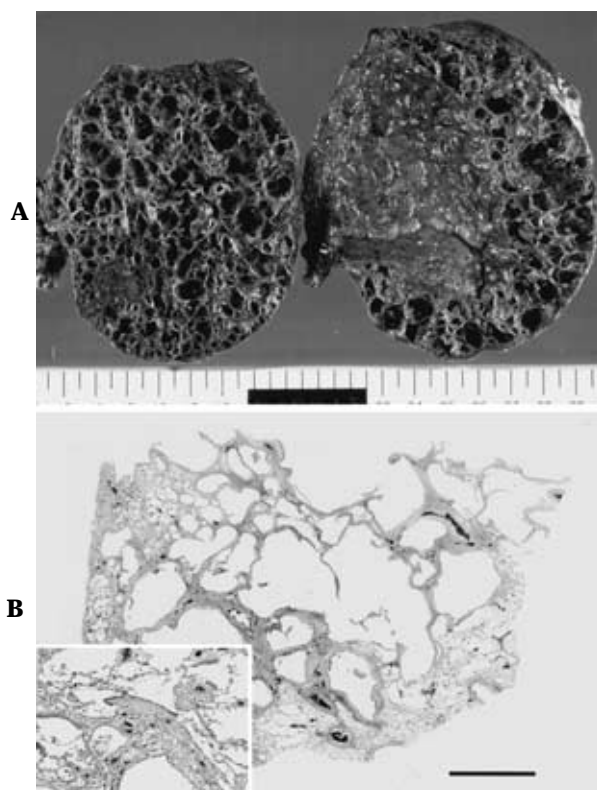


Figure 3. Thin-walled HNCB type, diffuse. **A.** Macroscopic features. Subpleural thin-walled HNCB 1 cm in maximum diameter. **B.** Microscopic, panoramic features of the same case (bar 5 mm) Multi-layered, emphysematous HNCB next to normal lung with a fibroblastic focus (inset, HE, $\times 40$).

能とした．ミク口的 UIP 病変は亜分類できなかった．

年代別の下葉切除比率は 70 歳代の 40.7% から 60 歳代の 49.6% に及ぶが有意差は無く，上葉切除と下葉切除を一体として成績を出した．

2 群間の統計学的比較はカイ 2 乗検定と対応の無い t 検定で行った．

結 果

Table 1 に示すが UIP 病変は 211 例 (23.4%) に見られた．男性 189 例 (89.6%)，女性 22 例 (10.4%)，平均年齢と標準偏差は 69.5 ± 6.8 歳であった．UIP 病変の無いグループと比較し男性の比率 ($P < 0.01$) と年齢 ($P < 0.01$) が高値であった．上葉切除例は 54 例 (25.5%)，下葉切除例は 157 例 (74.5%) で，UIP 病変の頻度はそれぞれ 11.1%，37.8% で下葉切除例が高値を示した ($P < 0.01$)．下葉切除例では全例下葉肺底部に高度の病変を示した．

拡がりは，Table 2 に示すが，びまん性 47 例 (22.2%)，限局性 100 例 (47.5%)，ミク口的 64 例 (30.3%) に見ら

れた．上葉切除例と下葉切除例の比較では下葉切除例に病変が広範であった ($P < 0.05$)．

診療記録での IPF は 32，石綿肺は 1 例で，全てびまん性例であった．

切除年代を 3 年毎に分け頻度を検討したが，近年の増加傾向は無かった．

年齢別の検討では，50 歳未満の 60 例には見られず，50 歳代 13.0%，60 歳代 25.5%，70 歳代 29.0%，80 歳代の 25 例では 36.0% の頻度であった (Figure 5)．50 歳未満と 50 歳代間 ($P < 0.01$) ならびに 50 歳代と 60 歳代間 ($P < 0.05$) の頻度には有意差が見られた．

11 例 塵肺性 6，石綿性 3，塵肺 + 関節リウマチ 1，関節リウマチ 1) に原因が存在し，27 例 (肺：小葉中心性病変の存在 14 例，リンパ濾胞の形成高度 1 例，胸膜：高度胸膜癒着 2 例，胸膜プラーク 7 例) は二次性の可能性，173 例は特発性であった．

限局性以上の 147 例の亜型は厚壁型 72 例 男性 65 例，女性 7 例，平均年齢 70.0 歳，びまん性 23 例，限局性 49

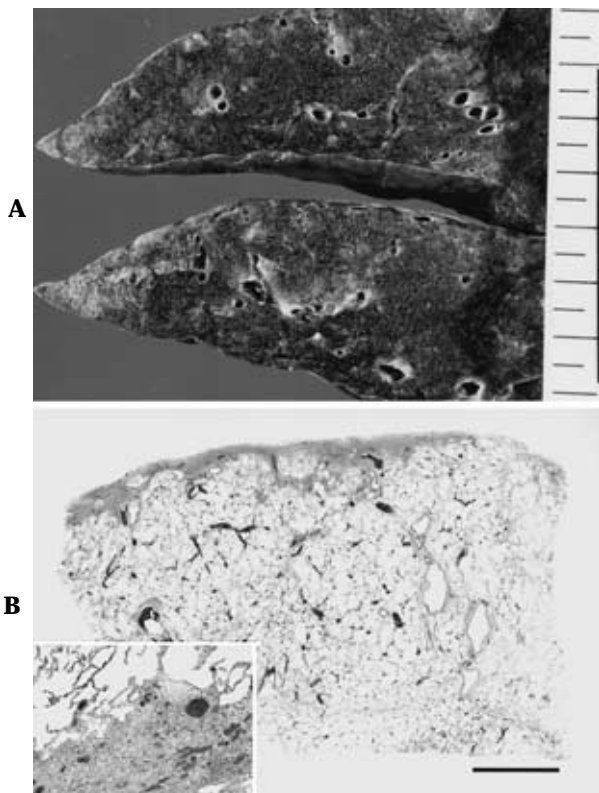


Figure 4. Atelectatic induration type, focal. **A.** Macroscopic features. Patchy, zonal atelectatic indurations several mm in thickness, located along the pleura. **B.** Microscopic, panoramic features of the same case (bar 5 mm). Dense, zonal fibrosis with focal structural remodeling with muscle tissue proliferation located subpleurally (HE) Fibroblastic focus (inset, left upper HE, $\times 40$)

例), 薄壁型 68 例(男性 63 例, 女性 5 例, 平均年齢 67.7 歳, びまん性 22 例, 限局性 46 例), 硬化型 1 例(限局性), 分類不能 6 例(限局性 4 例)であった (Figure 6). 厚壁型と薄壁型間に男女別, 平均年齢や UIP 病変の拡がりに差は無かった.

11 例は術後 3~14 日目に, 空気漏れのためドレーンを再挿入した 1 例では 35 日目に原因不明の急性悪化が見られた. 全例男性で平均年齢は 67.6 歳である. 上葉切除 4 例, 下葉切除 8 例. 拡がり別では, びまん性 5 例 (10.6% の頻度), 限局性 6 例 (6.0%), ミクロ的 1 例 (1.6%) で, びまん性とミクロ的間には有意差 ($P < 0.05$) が見られた (ミクロ的と判断した例は上葉切除例で, 剖検でも下葉はミクロ的 UIP 病変に止まった). なお UIP 病変の無い 689 例に薬剤性の術後急性呼吸不全が 1 例見られたが, 原因不明の急性悪化は見られなかった. 以上よりミクロ的 UIP 病変存在例の原因不明の急性悪化も急性増悪と判断し, その用語を使用する.

亜型の急性増悪は厚壁型 12.5%, 薄壁型 2.9% で, 前者が高値 ($P < 0.05$) を示した (Figure 7). 原因別では特異性 11 例, 塵肺性 1 例であった. 急性増悪 12 例中 6 例はステロイドパルス療法に反応し改善したが, 6 例は改善せず発症 13~77 日後に死亡した. うち 3 例が剖検され, 2 例は DAD, 1 例は気腔内器質化を伴う間質性肺炎であった.

考 察

限局性 UIP 病変が疾患としての IPF の早期病変か否かは確定していない. しかし前者の一部がびまん性化する成績³ と, 進行の指標である線維芽細胞巢の存在から, 早期病変の可能性大と判断し, ミクロ UIP 病変も含めまとして成績を示した.

UIP 病変は殆どの例において下葉肺底胸膜直下肺から始まる. それを反映し, 上葉切除例と比較し, 下葉切除例での合併頻度が高く, 病変の程度も広範であった.

肺線維症を合併した肺癌は男性の比率が高く, 腫瘍は下葉に多いことは知られている.¹⁰ 偶発所見の UIP 病変を有する患者を主な対象とした今回の検索でも同様な結果で, かつ過去の成績を確認した.⁶

以下数点を中心に討論する.

肺癌手術肺での UIP 病変の頻度

千田らは CT 所見から間質性肺炎の頻度を調べ, 11.9% (びまん性 2.3%, 限局性 9.6%) を得た.⁵ 筆者らの過去の成績^{3,6} での頻度は 16.7% であった (UIP 病変は Carrington の基準¹¹ で判断). 千田らの検討と違い, 肉眼で確認できない例を含めているのでほぼ妥当な頻度といえる. 今回は, 線維芽細胞巢の存在を UIP 病変の前提とする, より厳密な基準¹ で判断し, 23.4% の頻度で過去の 16.7%³ より高値 ($P < 0.01$) を示した. その原因として, a) 今回の対象患者の年齢は 66 ± 10 歳で過去の対象の 61 ± 10 歳^{3,6} と比べ高年齢傾向, b) UIP 病変の頻度は下葉に高値を示すが, 今回の例は下葉切除例の頻度が 46.1% と前回よりやや高値, c) 生活環境の問題 (当センターの所在地・埼玉県北部は石灰岩の露天掘りがあり, 今回の手術例にも職業性曝露歴不明の石綿肺, 胸膜プラーク例や小葉中心性線維化を伴う例が存在) の混合の可能性を考えた.

各種有機粉塵の低濃度長期曝露による慢性過敏性肺炎で UIP 病変が出現する.^{12,13} 無機粉塵の低濃度長期曝露に伴う UIP 病変の出現の有無は今後の検討課題となる.

急性増悪について

過去にミクロ的な UIP 病変例の急性増悪を報告した³ が, 今回も低頻度ながら急性増悪を認めた. また病変の拡がりの進展と共に急性増悪の頻度が増加する傾向が見られた. 千田らは画像で異常を指摘できない例で術後の

Table 1. Clinical Comparison Between Lung Cancer With and Without UIP Lesion

	Lung cancer with UIP	%	Lung cancer without UIP	%	Total	Frequency	P values
Numbers	211	23.4	689	76.6	900		
Sex	Males	189	89.6	484	70.3	673	P < 0.01
	Females	22	10.4	205	29.7	227	
Age (M ± SD)	69.5 ± 6.8		64.7 ± 10.0				P < 0.01
Resected lobe	UL	54	25.5	431	62.6	485	P < 0.01
	LL	157	74.5	258	37.4	415	

UIP: usual interstitial pneumonia, UL: upper lobe and/or middle lobe, LL: including lower lobe.

Table 2. Frequency of UIP Lesion According to Extension

		Diffuse	Focal	Microscopic	P values
Total 211	Number	47	100	64	P < 0.05
	%	22.2%	47.5%	30.3%	
UL 54	Number	3	28	23	P < 0.05
	%	5.5%	51.9%	42.6%	
LL 157	Number	44	72	41	P < 0.05
	%	28.0%	45.9%	26.1%	

UL: upper lobe and/or middle lobe, LL: including lower lobe.

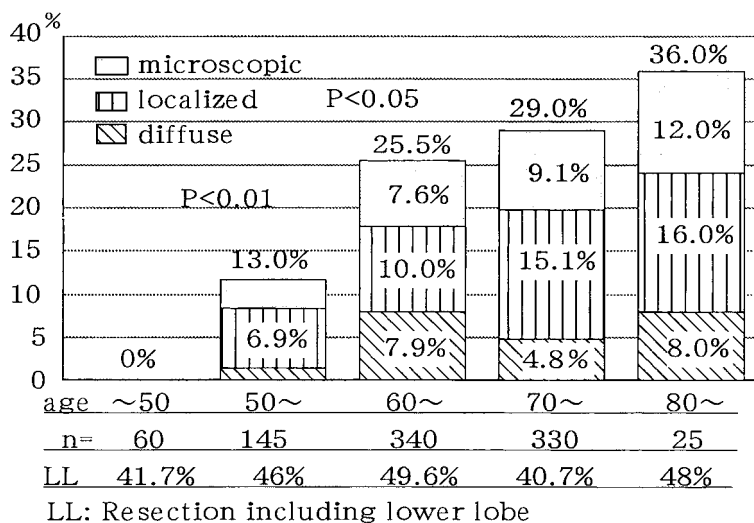


Figure 5. Frequency of UIP lesions according to ages.

急性呼吸不全 1 例を報告したが、それは CT で認識できないミクロ UIP 病変存在例かもしれない。筆者らは臨床的に急性間質性肺炎の判断で剖検された 14 例中 7 例に限局性またはミクロ的な UIP 病変を認めた¹⁴。これらは非臨床期 IPF (原因不明で病理学的に UIP 病変を有するも、画像上の陰影の程度と呼吸機能から IPF の診断基準を満たさない例) の急性増悪と考えられ、今後肺癌に手

術や抗がん剤使用を考慮する場合、間質性陰影の有無に慎重な CT 診断が必要となる。

厚壁蜂窩肺型例で有意に高値の急性増悪をみた。筆者らはびまん性が過半数の剖検例でも同様な結果^{8,9}を報告した。

急性増悪で死亡する例の病理像は硝子膜形成で特徴づけられる DAD である。筆者らは IPF の急性増悪時に外

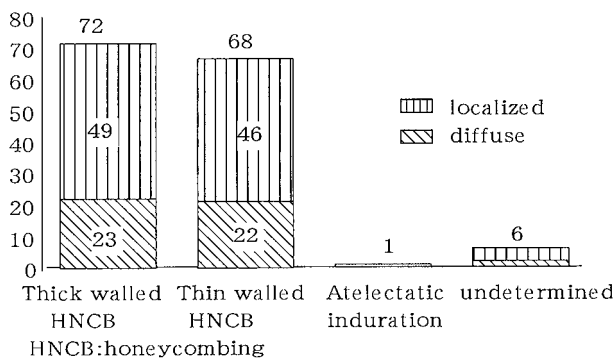


Figure 6. Numbers and degree of UIP lesions among subtypes.

科的生検を実施し、硝子膜の器質化で無く気腔内器質化であった治療改善例を報告した¹⁵ 今回の改善例は、上記の組織像を示す急性の間質炎例かもしれない。

UIP 経過中の急性増悪の位置づけ

特発性間質性肺炎の病理は7つの病理パターンを示し、各々は移行の無い独立病変と理解されている¹。一方病理パターンの混在として、一肺葉に UIP、他肺葉に非特異的間質性肺炎の合併例が報告されている¹⁶。筆者らも亜急性経過の間質性肺炎で、一肺葉に限局性 UIP 病変 + 非特異的間質性肺炎の合併例を経験し、その予後は急性増悪の出現などのため非特異的間質性肺炎単独より不良と報告した¹⁷。また今回の結果、筆者らの剖検成績⁴ や急性間質性肺炎の成績¹⁴ から、以下を推測する。即ち、患者に UIP 病変が存在すれば、DAD で代表される急性間質炎が出現し得る。また、上記成績の総合から UIP 病変の自然史は、どの時期であろうが各種の急性ならびに亜急性炎症を伴い進行する¹⁸ といえる。

今後の課題

画像や臨床との対応、予防など

HRCT で蜂窩肺が存在すればその陰影は一般に UIP 病変と理解されるが、蜂窩肺が確認できない場合の判断は困難である。今回の例を対象として、特に限局性例が HRCT でどのような陰影を示すかを検討する必要がある。UIP 病変の亜型に HRCT での特徴的所見を確認できれば、厚壁型例に術後の急性増悪の予防策(100 torr 以下の術中酸素分圧を目標とする¹⁹ など)の実施が望まれる。急性増悪例の臨床と画像の詳細な検討や、限局性やミクロ的な UIP 病変合併手術例の経過追跡による UIP 病変の自然史の検討をしたい。

急性増悪の有無による組織所見の差異

急性増悪に関与する所見の成績に乏しいが、線維芽細胞巢の程度と関連するとの報告²⁰ や、IPF の予後悪化因子として線維芽細胞巢の程度が挙げられている²¹。今後

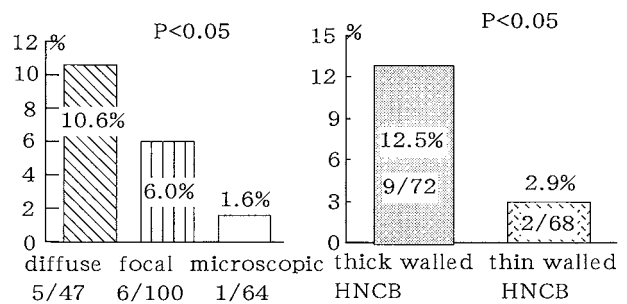


Figure 7. Acute exacerbation of UIP lesion among degree of UIP extension and subtypes.

対照を作り、急性増悪と関連する組織の特徴を検討する。

以上要約すると、a) 肺癌手術肺には高率に UIP 病変が見られる(全体で 23.4%, 下葉のみでは 37.8%)。b) 限局性ならびにミクロ的な UIP 病変でも急性増悪を起こす。c) 急性増悪は厚壁型に起こりやすい。d) この結果を踏まえ、今後の肺癌治療法を考慮することが重要である。

REFERENCES

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
2. Yamamoto S. Histopathological features of pulmonary asbestosis with particular emphasis on the comparison with those of usual interstitial pneumonia. *Osaka City Med J.* 1997;43:225-242.
3. 福島一雄, 河端美則, 内山隆司, 他. 限局性慢性間質性肺炎(限局性 UIP)127 例の予後. *日胸痰会誌.* 1999;37:177-182.
4. 河端美則, 福島一雄, 内山隆司, 他. 限局性 usual interstitial pneumonia の存在は diffuse alveolar damage の重要な危険因子 限局性 UIP 例の急性増悪. *日呼吸会誌.* 2001;39:316-321.
5. 千田雅之, 半田政志, 小野修一, 他. 肺癌切除例における限局性間質性肺炎所見の発現と術後間質性肺炎に関する検討. *肺癌.* 2001;41:105-109.
6. 福島一雄, 河端美則, 内山隆司, 他. 肺癌切除肺にみられた限局性慢性間質性肺炎(限局性 UIP)の検討. *肺癌.* 1996;36:237-244.
7. 佐藤篤彦. 特発性間質性肺炎と関連疾患分科会総括報告. 厚生省特定びまん性肺疾患調査研究班. 平成 6 年度研究報告. 1995:9-11.
8. 福島一雄, 岩井和郎, 河端美則, 他. 肺癌合併間質性肺炎の病理組織学的検討. 第 46 回間質性肺疾患研究会討議録. 1992:58-67.
9. 河端美則, 福島一雄, 酒井俊彦, 他. 剖検肺における慢性間質性肺炎の病理学的研究 亜分類の試み. 田村昌士, 編集. 厚生省特定びまん性肺疾患調査研究班平成 3 年度研究報告. 1992:105-107.
10. 青山克彦, 星 永進, 生方幹夫, 他. 肺癌合併とその対応.

- 日胸臨増刊号 . 2003;62:S114-120.
- 11 . Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med*. 1978;298:801-809.
 - 12 . Barbee RA, Callies Q, Dickie HA, et al. The long-term prognosis in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis*. 1968;97:223-231.
 - 13 . Ohtani Y, Inase N, Miyake S, et al. Fatal outcome in chronic bird fancier's lung. *Am J Med*. 2002;112:588-590.
 - 14 . Araya J, Kawabata Y, Park J, et al. Simultaneous existence of diffuse alveolar damage and subpleural limited usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2003;22 suppl 45:43s.
 - 15 . Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 1993;103:1808-1812.
 - 16 . Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1722-1727.
 - 17 . 河端美則, 金沢 実, 小倉高志, 他 . 亜急性に経過する間質性肺炎群の予後は限局性 UIP 病変の有無で相違する . 日呼吸会誌 . 2001;39:82-88.
 - 18 . Katoh T, Ohishi T, Ikuta N, et al. A Rapidly progressed case of interstitial pneumonia. *Intern Med*. 1995;34:388-392.
 - 19 . 土田正則, 大和 靖, 相馬孝博, 他 . 間質性肺炎を合併した肺癌手術例の周術期管理に関する検討 . 肺癌 . 1999;39:987-994.
 - 20 . 岡田大輔, 小泉 潔, 川本雅司, 他 . 特発性間質性肺炎合併肺癌における術後急性増悪の臨床病理学的検討 . 肺癌 . 2002;42:567-572.
 - 21 . King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1025-1032.