

間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討

磯部和順¹・秦 美暢²・杉野圭史¹・佐野 剛¹・高井雄二郎¹・
木村一博¹・長谷川千花子³・笹本修一²・高木啓吾²・本間 栄¹

要旨—— **目的.** 間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) 合併肺癌における治療後の IP 急性増悪の臨床像を明らかにする. **方法.** 1999年6月~2007年4月までに加療した肺癌776例を対象とし, IP 合併肺癌の治療後急性増悪について臨床病理学的に retrospective に検討した. **結果.** IP 合併肺癌は39例(5%)に認められた. 治療後 IP 急性増悪は39例中6例(15%)に認め, うち4例(10%)が呼吸不全で死亡した. 急性増悪群と非急性増悪群の2群間では肺癌治療前のLDH, KL-6, SP-D, PaO₂, %VC, %DLcoの値には統計学的有意差は認めなかった. 治療法別では化学療法24例中5例(21%), 手術療法6例中1例(17%)に治療後急性増悪を認めた. IP分類では, 特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) 29例, nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 1例)の30例中4例(13%), 膠原病随伴性間質性肺炎 (collagen vascular disease-IP: CVD-IP)の9例中2例(22%)に急性増悪を認め, 死亡した4例中2例はCVD-IPであった. **結語.** IIPsのみならずCVD-IPも急性増悪を念頭に置き肺癌治療にあたるのが重要である. (肺癌. 2007;47:849-854)

索引用語—— 肺癌, 間質性肺炎, 急性増悪, 膠原病

Clinical Characteristics of Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia Associated with Lung Cancer After Anti-cancer Treatment

Kazutoshi Isobe¹; Yoshinobu Hata²; Keishi Sugino¹; Go Sano¹; Yujiro Takai¹;
Kazuhiro Kimura¹; Chikako Hasegawa³; Shuichi Sasamoto²; Keigo Takagi²; Sakae Homma¹

ABSTRACT —— **Objective.** To demonstrate the characteristic clinical features of acute exacerbation of interstitial pneumonia (IP) associated with lung cancer after anti-cancer treatment. **Methods.** Consecutive 776 cases with lung cancer between June 1999 and April 2007 were retrospectively evaluated to clarify the clinicopathological characteristics of acute exacerbation of IP associated with lung cancer after anti-cancer treatment. **Results.** Among 776 cases of lung cancer, 39 cases (5%) had concomitant IP. Acute exacerbation of IP after treatment was found in 6 of the 39 cases (15%), and 4 cases (10%) died of respiratory failure. There were no significant differences in LDH, KL-6, SP-D, PaO₂, %VC, or %DLco between the acute exacerbation group and the non-acute exacerbation group before anti-cancer treatment. Of the 6 cases with acute exacerbation of IP after treatment, exacerbation occurred after chemotherapy in 5 out of 24 cases (21%), and after surgical resection of the lung cancer in 1 out of 6 cases (17%). Among the 6 cases with acute exacerbation of IP, the subclassification of IP was IPF in 4 and collagen vascular disease-IP (CVD-IP) in 2. Among the 4 cases who died of respiratory failure after acute exacerbation of IP, the underlying systemic disease was IPF in 2 and CVD-IP in 2. **Conclusion.** Both IIPs and CVD-IP should go through the anti-cancer treatment,

東邦大学医療センター大森病院 ¹呼吸器内科, ²呼吸器外科,
³病理.

別刷請求先: 磯部和順, 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内
科, 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1 (e-mail: kazutoshiisobe
@aol.com).

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Chest
Surgery, ³Department of Pathology, Toho University Omori Medi-

cal Center, Japan.

Reprints: Kazutoshi Isobe, Department of Respiratory Medicine,
Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku,
Tokyo 143-8541, Japan (e-mail: kazutoshiisobe@aol.com).

Received July 6, 2007; accepted September 18, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

keeping the possibility of acute exacerbation of IP in mind. (*JJLC*. 2007;47:849-854)

KEY WORDS — Lung cancer, Interstitial pneumonia, Acute exacerbation, Collagen vascular disease

はじめに

間質性肺炎(interstitial pneumonia: 以下 IP)には高率に肺癌を合併することが知られている。¹⁻⁵しかし、IP 合併肺癌症例においては、手術、化学療法などの肺癌治療に伴い致死的な IP の急性増悪が生じることがあることから、治療法の選択に難渋する場合が多い。IP 合併肺癌における治療後の IP 急性増悪の実態を明らかにする目的でサブタイプ別、治療法別の発症頻度を retrospective に検討した。

対象および方法

1999年6月～2007年4月まで当センターで原発性肺癌で加療を行った776例中、IPに合併した肺癌39例(5%)を対象とした。方法は下記に示す基準に基づき、臨床病理学的に検討した。

1. IP のパターン分類

病理組織学的に usual interstitial pneumonia (UIP) が確認された場合と胸部 high resolution CT (HRCT)において大きさ2～10 mm 程度の比較的大きさが揃った、壁の厚い嚢胞状病変が集簇した領域(蜂巢肺)が、両側肺底部胸膜直下に優位に存在する場合を UIP パターンとし、それ以外を non-UIP パターンとした。

また、idiopathic interstitial pneumonias (IIPs)のうち CT で両側肺底部の胸膜直下優位の蜂巢肺を有し①50歳以上、②3ヶ月以上の緩徐な発症、③3ヶ月以上の経過、④両側肺野の捻髪音の4項目中3項目を満たす場合 clinical idiopathic pulmonary fibrosis (cIPF) と診断した。⁶

2. 治療後急性増悪の定義

日本呼吸器学会のガイドラインに従い以下のように定義した。⁶

1) 肺癌治療後に1ヶ月以内の経過で以下の①～③を満たすものとした。

①呼吸困難の増強、②HRCT 所見で線維化所見+新たに生じたスリガラス陰影+浸潤影、③動脈血酸素分圧の低下(同一条件下で PaO₂ 10 torr 以上)。

2) 明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全を除外する。CRP、LDH の上昇、KL-6、SP-A、SP-D などの上昇を参考所見とした。

3. 統計学的手法

2群間の比較検討には unpaired-t 検定を用い、危険率

5%未満を統計上有意差ありとした。

結果

対象症例の背景を Table 1 に示す。男性34例、女性5例、平均年齢は71.5歳(58～87歳)であった。組織型は小細胞癌10例、腺癌9例、扁平上皮癌13例、組織型が確定できなかった非小細胞癌6例、大細胞癌神経内分泌腫瘍1例であった。臨床病期はI期10例、II期3例、III期14例、IV期が12例であった。喫煙歴は current smoker が17例、former smoker が19例、never smoker が3例であった。喫煙指数では 960±686 と重喫煙者が多く認められた。

IP のパターン分類では IIPs は30例に合併しており、うち cIPF が21例、IPF/UIP が8例、nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) が1例であった。また、膠原病随伴性間質性肺炎(collagen vascular disease-IP: 以下 CVD-IP)は9例で、うち rheumatoid arthritis(RA)/UIP が7例、systemic sclerosis (SSc)/UIP が1例、SSc/non-UIP が1例であった(Table 2)。

臨床病期および治療では非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer: NSCLC)ではI期の8例中5例、II期の3例中1例の、6例に肺葉切除が施行されていた。また、1例に胸腔鏡検査診断が施行されていた。III期以降では化学療法が18例中13例に施行されていた。小細胞肺癌(small cell lung cancer: SCLC)では10例全例に化学療法、胸腔鏡検査診断が3例に施行されていた。胸部放射

Table 1. Patient Characteristics

Age (mean)	58-87 (71.5)
Gender	
Male/Female	34/5
Performance status	
0/1/2/3/4	12/21/4/0/2
Histology	
Sm/Ad/Sq/NSCLC/LCNEC	10/9/13/6/1
Clinical stage	
IA/IB/IIA/IIB/IIIA/IIIB/IV	8/2/2/1/3/11/12
Smoking history	
Current/Former/Never	17/19/3
Brinkman index (mean ± SD)	960 ± 686

Sm: small cell carcinoma, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, NSCLC: non-small cell lung cancer, LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma.

Table 2. Subclassification of Interstitial Pneumonia and Lung Cancer

IIPs	30
cIPF	21 (Sm 5, Ad 3, Sq 8, NSCLC 5)
IPF/UIP	8 (Sm 1, Ad 3, Sq 3, LCNEC 1)
NSIP	1 (Sm 1)
CVD-IP	9
RA/UIP	7 (Sm 1, Ad 4, Sq 1, NSCLC 1)
RA/non-UIP	1 (Sm 1)
SSc/UIP	1 (Sq 1)

IIPs: idiopathic interstitial pneumonias, cIPF: clinical idiopathic pulmonary fibrosis, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, UIP: usual interstitial pneumonia, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, CVD-IP: collagen vascular disease-IP, RA: rheumatoid arthritis, SSc: systemic sclerosis.

Table 3. Clinical Stage and Therapy of Lung Cancer

NSCLC		
I	8	OPE 5, BSC 3
II	3	OPE 1, CTx + RTx 1, BSC 1
IIIA	3	CTx 3
IIIB	7	CTx 5, BSC 2
IV	8	CTx 5, BSC 3
SCLC		
LD	3	CTx 3
ED	7	CTx 7

OPE: operation, BSC: best supportive care, CTx: chemotherapy, RTx: radiotherapy, SCLC: small cell lung cancer, LD: limited disease, ED: extensive disease.

線療法は、胸椎転移に対して緩和目的の放射線治療が1例に施行されていたのみであった (Table 3)。

また、best supportive care (BSC) は9例 (23%) と高頻度であった。その理由は高齢 (77歳以上) が3例、高齢 + 低肺機能が1例、患者治療拒否が3例、低肺機能が2例であった。

化学療法では first line が24/39例 (62%) に施行されていた。非小細胞癌の regimen では carboplatin (CBDCA) + docetaxel (DOC) が7例と最も多く、次いで vinorelbine (VRB) 単剤が3例、その他が4例であった。小細胞癌では8例に CBDCA + etoposide (VP-16)、2例に cisplatin (CDDP) + VP-16が施行されていた。Second line は10例に施行されていた。非小細胞癌の regimen では VRB 単剤, CBDCA + DOC, gemcitabine (GEM) + irinotecan (CPT-11), nimustin (ACNU) + paclitaxel (PAC) が1例ずつであった。小細胞癌は ACNU + PAC が3例, amrubicin (AMR), CPT-11,

Table 4. Regimen of Chemotherapy for Lung Cancer

1st line (n = 24)			
NSCLC: CBDCA + DOC	7	VRB	3
CDDP + DOC	1	CDDP + VRB	1
UFT	1	DOC	1
SCLC: CBDCA + VP-16	8	CDDP + VP-16	2
2nd line (n = 10)			
NSCLC: VRB	1	CBDCA + DOC	1
GEM + CPT-11	1	ACNU + PAC	1
SCLC: ACNU + PAC	3	AMR	1
CPT-11	1	ANV	1

CBDCA: carboplatin, DOC: docetaxel, VRB: vinorelbine, CDDP: cisplatin, VP-16: etoposide, GEM: gemcitabine, CPT-11: irinotecan, ACNU: nimustin, PAC: paclitaxel, AMR: amrubicin, ANV: adriamycin + nimustin + vindesine.

Table 5. Response Rate to First Line Chemotherapy

NSCLC: CBDCA + DOC			43% (PR 3, SD 2, PD 2)
(n = 14) VRB			0% (SD 2, PD 1)
Others			0% (SD 4)
Total			21% (3/14)
SCLC: CBDCA + VP-16			88% (CR 2, PR 5, SD 1)
(n = 10) CDDP + VP-16			100% (CR 1, PR 1)
Total			90% (9/10)

PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, CR: complete response.

adriamycin + nimustin + vindesine (ANV) が1例ずつであった (Table 4)。First line の奏効率は NSCLC では21% (3/14) であり SCLC では90% (9/10) であった (Table 5)。

治療後 IP 急性増悪症例は6/39例 (15%) で認められ、4例が呼吸不全で死亡した。死亡例のうち2例は RA/UIP 合併肺癌であった。化学療法後急性増悪を発症した regimen は ACNU + PAC が2例で最も多く、その他は VRB が1例, GEM + CPT-11 が1例, DOC が1例であった (Table 6)。手術後の IP 急性増悪は6例中1例に認められ、術後3日目に発症し死亡の転帰を辿った。急性増悪の治療ではステロイドパルス療法が6例全例で施行されたが、4例はステロイド抵抗性であった。うち1例には血液浄化療法 (polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment: PMX-DHP) が施行されていた。

手術施行例の手術時間、術中 FiO₂、麻酔法に関して非急性増悪5例と急性増悪1例を比較したが急性増悪の誘因は明らかでなかった (Table 7)。また、診断目的の胸腔

Table 6. Cases with Acute Exacerbation (n=6)

case	age/sex	c-stage, histological type (lung cancer)	subclassifi- cation (IP)	therapy (IP)	severity in- dex (IP)	anti-cancer therapy	duration to AE	therapy (AE)	prognosis
1	77/M	T1N2M1, stage IV, Ad	cIPF	-	I	1st line CTx (DOC)	CTx 4 W	mPSL pulse	improved
2	64/M	T4N1M0, stage IIIB, Ad	cIPF	-	I	2nd line CTx (GEM + CPT-11)	CTx 10 D	mPSL pulse	improved
3	79/M	T3N2M1, stage IV, Sq	RA/UIP	PSL 20 mg/D	I	1st line CTx (VRB)	CTx 4 W	mPSL pulse	dead
4	69/M	T1N0M0, stage IA, Ad	RA/UIP	-	I	OPE	OPE 3 D	mPSL pulse PMX-DHP	dead
5	67/M	T2N3M0, stage IIIB, Sm	cIPF	PSL 20 mg/D	IV	2nd line CTx (ACNU/PAC)	CTx 1 W	mPSL pulse	dead
6	58/M	T2N3M0, stage IIIB, NSCLC	cIPF	-	I	3rd line CTx (ACNU/PAC)	CTx 11 D	mPSL pulse	dead

M: male, PSL: prednisolone, D: days, AE: acute exacerbation, W: weeks, PMX-DHP: polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment.

Table 7. Comparison of Operation Findings Between AE and Non-AE Cases

case	age, sex	p-stage, histological type	operation modality	anesthesia	FiO ₂ during operation	operation time	AE
1	69, M	pT1N0M0, Ad	RLL + ND2	TIVA + Epi	0.80-1.0	3 h 30 m	(+)
2	76, M	pT2N0M0, Sq	RLL + ND2	TIVA + Epi	0.50-1.0	3 h 27 m	(-)
3	61, M	pT1N0M0, Ad	RLL + ND2	TIVA + Epi	0.66-0.75	2 h 0 m	(-)
4	65, M	pT1N0M0, Sq	RLL + ND0	IHA + Epi	1.0	1 h 40 m	(-)
5	76, F	pT1N0M0, Ad	LLL + ND2	IHA + Epi	1.0	5 h 10 m	(-)
6	76, M	pT1N0M0, Sq	LUL + ND2	IHA + Epi	0.8-1.0	6 h 36 m	(-)

RLL: right lower lobectomy, ND2: group 2 node dissection, LLL: left lower lobectomy, LUL: left upper lobectomy, TIVA: total intravenous anesthesia, Epi: epidural anesthesia, IHA: inhalation anesthesia, h: hours, m: minutes.

Table 8. Comparison Between AE Group and Non-AE Group Before Anti-cancer Treatment

	AE group (n=6)	non-AE group (n=33)	P value
LDH (IU/l)	473 ± 88	500 ± 184	0.70
KL-6 (U/ml)	728 ± 364	1026 ± 633	0.20
SP-D (ng/ml)	141 ± 140	144 ± 93	0.95
PaO ₂ (torr)	84 ± 18	74 ± 13	0.13
%VC (%)	89 ± 13	96 ± 22	0.43
%DLco (%)	64 ± 20	54 ± 20	0.27

鏡検査が4例に施行されたが、急性増悪は生じなかった。

さらに39例中6例の急性増悪群と33例の非急性増悪群の2群間において、肺癌治療前のLDH, KL-6, SP-D, PaO₂, %VC, %DLco値を比較したが統計学的

有意差は認められなかった (Table 8)。

考 察

IPには進行性に呼吸不全に至るだけでなく、経過中に気道感染や外傷、外科的侵襲を契機に急性増悪を引き起こし致命的な結果を招く、極めて予後不良の疾患群が含まれる。¹ IP急性増悪の発症機序は、一つの仮説として、線維化刺激に反応しやすい状態の患者に、全身性のサイトカイン血症が引き金となると考えられている。¹

また、IP、特にIPFは高率に肺癌を合併することが知られており8.7~36%と報告されている。^{2,5} 当科における肺癌症例のIP合併頻度は5%であり、病期ごとの治療方法はIP合併のない原発性肺癌とほぼ一致しているが、低肺機能や高齢などの理由より肺癌治療の適応なしとされ、39例中9例(23%)にBSCが施行されていた。

IIP 合併肺癌の治療後急性増悪の発生頻度は化学療法が 8.7～11.5%，放射線治療が 25%，化学療法＋放射線療法が 23.1～36.4%，手術療法が 12.5～22%，と報告されている。⁷⁻¹¹ 本検討では化学療法後は 24 例中 5 例（21%）、手術後は 6 例中 1 例（17%）で、諸家の報告と比較すると化学療法後の発症がより高頻度で、術後の発症は諸家の報告と一致していた。

術後の IP 急性増悪の発症要因には①術前の間質性肺炎の高い活動性、②術中高濃度酸素、③長時間の手術侵襲などが挙げられる。¹² IP 合併肺癌における術後の急性増悪の予防としては、高濃度の酸素曝露の回避の他に、erythromycin の術前投与が有効であるとの報告¹³ や、手術期におけるステロイド投与の有効性を示している報告¹⁴ もあるものの確立された予防方法はない。さらに、周術期のステロイド剤の投与に関しては、術前投与や減量が術後急性増悪を惹起するとの報告もあり、^{2,15} 予防投与したステロイド剤は減量自体のリスクがある。このため、手術施行の 6 例にはステロイドの予防投与は行っていない。また、当科の化学療法においてのステロイド剤は betamethasone 4～8 mg/body を抗癌剤投与日のみに投与している。これは IP 非合併例の化学療法と同用量である。このようなステロイド剤の単回投与が IP 急性増悪の発症因子となりうるかは明らかでない。今回術後の急性増悪を認めた 1 例では手術時間や術中 FiO₂ でも明らかな誘因は認められなかった。現時点では術後の急性増悪を予防する具体的な方法は確立されておらず、術前の十分な IP の活動性の評価に加え、呼吸器外科医、麻酔科医、呼吸器内科医との十分な連携が必要である。

化学療法では、CDDP は VP-16 や VRB との併用で致死肺障害が認められ、多剤併用療法での危険性が指摘されている。¹⁶ さらに使用薬剤では GEM, CPT-11, AMR は投与禁忌、VRB, DOC, PAC, gefitinib は慎重投与と薬剤添付文書に記載されている。² 本検討でも化学療法後に IP 急性増悪を発症した 5 例全例にこれらの抗癌剤が使用されていた。肺小細胞癌に対する CBDCA＋VP-16 は諸家の報告、ならびに本検討をみても急性増悪例は少なく、比較的安全と考えられる。しかし、second line 以降の抗癌剤で、効果、副作用の面を考慮して推奨される抗癌剤はないことが現時点の問題点である。非小細胞肺癌では IP 合併例には慎重投与である DOC, PAC, VRB などとプラチナ製剤との併用が最も多用されている regimen であることが問題点として挙げられる。禁忌薬剤を使用する際には CT 上で IP の合併の有無の確認が重要である。

IP の急性増悪の発症の危険因子として従来より CRP, LDH, WBC などの上昇や、PaO₂, %VC の低下などが報告されている。^{9,17,18} しかし、本検討では急性増

悪群と非急性増悪群の 2 群間で肺癌治療前の LDH, KL-6, SP-D, PaO₂, %VC, %DLco の値に統計学的有意差は認められなかった。症例数が少ないことも一因と考えられるが、IP の活動性を示す KL-6 は腫瘍マーカーとしての側面を持ち、SP-D も肺癌に発現することがあるので、IP のみの活動性の評価が困難である点も挙げられる。^{19,20} 以上より治療前における IP 急性増悪の予測は困難であることが示唆された。

また、本検討では、CVD-IP 合併肺癌の 9 例のうち 2 例（22%）に急性増悪を認めている。これは IIPs の 30 例中 4 例（13%）より高い割合であった。CVD-IP に肺癌を合併する頻度は 2～4% と報告されているが、²¹ 辻田らの報告では 155 例中 19 例（12%）と報告されている。²² CVD-IP は IIPs に比較して急性増悪を起こす頻度は少ないものの、膠原病の死因のうち IP が占める割合は 37.5% と高いことが報告されている。²³ CVD-IP の急性増悪の報告はシェーグレン症候群、RA, SSc, systemic lupus erythematosus, polymyositis/dermatomyositis などで散見されるが、²⁴⁻²⁸ CVD-IP に合併した原発性肺癌に関する検討はほとんどない。また、RA/UIP の急性増悪は一般的に治療抵抗性であるとされ、²⁹ 富山ら²⁵ もステロイドパルス療法に抵抗性の RA/UIP の急性増悪症例を報告している。本検討でも IP 急性増悪を発症した 4 例中 2 例はいずれも RA/UIP であり、一旦急性増悪した後はステロイド抵抗性で極めて予後不良であった。

以上、IP 合併肺癌において、IIPs のみならず CVD-IP も急性増悪を生じうることを念頭に置き治療すべきであると考えられた。

REFERENCES

1. 青山克彦, 星 永進, 生方幹夫, 高柳 昇, 河端美則, 金沢 実, 他. 特発性間質性肺炎の臨床. 肺癌の合併とその対応. 日本胸部臨床. 2003;62:S114-S120.
2. 竹内栄治, 山口俊彦, 森 雅秀, 田中茂治, 中川 勝, 横田総一郎, 他. 肺癌を合併した特発性間質性肺炎症例の臨床的検討. 日本胸部疾患学会雑誌. 1996;34:653-658.
3. 大塚義紀, 浮田英明, 正木芳孝, 土肥 勇, 棟方 充, 川上義和, 他. 特発性間質性肺炎 (IIP) からの肺癌発症—prospective study—. 日本胸部疾患学会雑誌. 1991;29:560-565.
4. 饗庭三代治, 内田和仁, 稲富恵子, 本間日臣. 特発性間質性肺炎と肺癌合併症例の背景因子と治療の問題点. 肺癌. 1985;25:617-623.
5. 谷村一則, 清水 透, 本間行彦, 小笠原英紀, 日下大隆, 井上幹朗, 他. 特発性間質性肺炎と肺癌合併例の特徴, とくに頻度, 組織型, 発生部位, 病期, 年齢, 肺機能について. 日本胸部疾患学会雑誌. 1987;25:216-221.
6. 特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 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. 東京: 南江堂;

- 2004:36-40.
7. 朝田完二, 鈴記好博, 向井順之輔, 大串文隆, 曾根三郎, 小倉 剛. 特発性間質性肺炎を合併した肺癌症例の臨床的検討. *日本胸部臨床*. 1992;51:214-219.
 8. 岡田大輔, 小泉 潔, 川本雅司, 逸見しのぶ, 平井恭二, 三上 巖, 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.
 9. 竹中 圭, 吉村明修, 岡野哲也, 清家正博, 神尾孝一郎, 植松和嗣, 他. 特発性間質性肺炎 (IIP) 合併肺癌における肺癌治療に伴う IIP 急性増悪の検討. *肺癌*. 1999;39:955-962.
 10. 埴淵昌毅, 山口俊彦, 岡田達也, 中川 勝, 横田総一郎, 伊藤正己, 他. 特発性間質性肺炎 (IIP) 合併肺癌に対する肺癌治療後 IIP 急性増悪症例の臨床的検討. *肺癌*. 2001;41:281-286.
 11. 谷村繁雄, 友安 浩, 伴場次郎, 正木幹雄, 中田紘一郎, 松下 央, 他. 特発性間質性肺炎に合併した肺癌に対する手術の検討. *日本胸部臨床*. 1992;51:208-213.
 12. 坂本 晋, 本間 栄, 川畑雅照, 河野 匡, 関 邦彦, 中田紘一郎, 他. 肺癌術後の対側肺からの急性増悪を確認しえた idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia の 1 剖検例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2004;42:760-766.
 13. 杉山幸比古. エリスロマイシン療法の進展について. *日本胸部臨床*. 1995;54:57-62.
 14. 工藤翔二, 川俣仲秋, 家城隆次, 後藤 元, 堀之内宏久, 池田高明, 他. 特発性間質性肺炎合併肺癌の治療に関するレトロスペクティブな検討: 特に術後急性増悪と予防の可能性について. 厚生省特定びまん性肺疾患調査研究班, 平成 3 年度研究報告書. 1992:78-80.
 15. 野本幸子. 間質性肺炎患者の術後急性増悪例. *臨床麻酔*. 1991;15:1427-1430.
 16. 佐川元保, 斎藤泰紀, 高橋里美, 薄田勝男, 菅間敬治, 佐藤雅美, 他. CDDP, MMC, CPM 併用療法により惹起された間質性肺炎. *癌の臨床*. 1988;34:150-154.
 17. 中川勝裕, 安光 勉, 古武弥宏, 上島成幸, 敷尾 展, 種村匡弘, 他. 特発性間質性肺炎を伴った肺癌手術症例の検討. *日本胸部外科学会雑誌*. 1994;42:1933-1939.
 18. 塚本克紀, 千田金吾, 早川啓史, 佐藤篤彦, 中島康雄, 土井 修, 他. 急性増悪を呈した特発性間質性肺炎(慢性型)の臨床像の検討. *日本胸部疾患学会雑誌*. 1997;35:746-754.
 19. 高橋弘毅, 白鳥正典, 猪俣慎一郎. びまん性肺疾患の疾患活動性マーカー. *内科*. 2007;99:218-222.
 20. 本間 栄, 中田紘一郎. びまん性間質性肺炎における血清 soluble interleukin-2 receptor 値測定の意義. *呼吸*. 2001;20:308-313.
 21. Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Lung cancer associated with several connective tissue diseases: with a review of literature. *Rheumatol Int*. 2001;21:106-111.
 22. 辻田章博, 大野彰二, 細野達也, 小林 晃, 坂東政司, 杉山幸比古. 膠原病関連間質性肺炎に合併した肺癌の治療戦略. *肺癌*. 2006;46:467.
 23. 滝沢 始, 鈴木直仁, 柳川 崇, 岡崎 仁, 佐藤 誠, 秋山法久, 他. 膠原病における間質性肺病変の重要性—生命予後の解析から—. *日本胸部疾患学会雑誌*. 1996;34:1177-1181.
 24. 成瀬代士久, 乾 直輝, 安井秀樹, 柄山正人, 山崎佑和, 村松江里子, 他. 急速に呼吸不全が進行した原発性シェーグレン症候群に伴った間質性肺炎の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2006;44:721-726.
 25. 富山 洋, 高良 到, 徳嶺讓芳, 須加原一博. ステロイドパルス療法無効の ARDS に対してシベレスタットが奏効した慢性関節リウマチ急性増悪の 1 症例. *麻酔*. 2004;53:1042-1046.
 26. 本間 栄. 膠原病肺の急性増悪例の呼吸管理の症例—ステロイドパルス, 免疫抑制薬—. *治療学*. 2003;37:1206-1209.
 27. 定形綾香, 山口正雄, 三崎義堅, 小宮明子, 黨 康夫, 飯倉元保, 他. 間質性肺炎を伴う RA の経過中, SLE 発症と同時に肺病変の急性増悪をきたした 1 例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2002;40:756-761.
 28. Lee CS, Chen TL, Tzen CY, Lin FJ, Peng MJ, Wu CL, et al. Idiopathic inflammatory, myopathy with diffuse alveolar damage. *Clin Rheumatol*. 2002;21:391-396.
 29. 土肥 眞. 関節リウマチ. *治療学*. 2006;40:1175-1179.