

間質性肺炎の急性増悪との関連から

近藤康博¹・西山 理¹・市川元司^{2,3}・谷川吉政³・平松哲夫⁴・
片岡健介¹・加藤景介¹・木村智樹¹・谷口博之¹

要旨—— 間質性肺炎合併肺癌患者の診療には種々の問題がある。最近の報告では、間質性肺炎患者の肺癌治療では、薬剤性肺障害や急性増悪が起こりやすいとされている。われわれは、間質性肺炎合併肺癌 52 例（男性/女性 49/3、平均年齢 70.5±7.5 歳、非小細胞肺癌/小細胞肺癌 42/10 例）を検討した。非切除非小細胞肺癌 30 例中 19 例で抗癌剤治療がなされ 3 例が 2nd line 治療中（Paclitaxel 2, Gefitinib 1）に急性増悪を発症した。非切除非小細胞肺癌で対症療法中の 12 例では 1 例が急性増悪を発症した。小細胞肺癌 10 例中 7 例が抗癌剤治療を受けたが、急性増悪例は認めなかった。肺癌診療においては間質性肺炎合併を慎重に評価し、間質性肺炎合併に際しては十分な説明を行ったうえでの治療方針決定が重要である。（肺癌. 2008;48:732-736）

索引用語—— 間質性肺炎, 肺癌, 急性増悪

Issues Concerning Treatment of Lung Cancer Patients with Interstitial Pneumonia —Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia—

Yasuhiro Kondoh¹; Osamu Nishiyama¹; Motoshi Ichikawa^{2,3}; Yoshimasa Tanigawa³; Tetsuo Hiramatsu⁴;
Kensuke Kataoka¹; Keisuke Kato¹; Tomoki Kimura¹; Hiroyuki Taniguchi¹

ABSTRACT—— To treat lung cancer patients with preexisting interstitial pneumonia is a clinical challenge. Recent reports suggest that lung cancer patients with preexisting interstitial pneumonia are prone to drug-induced lung injury or acute exacerbation of interstitial pneumonia. We studied 52 lung cancer patients with preexisting interstitial pneumonia (male/female of 49/3, mean age of 70.5±7.5 years old (non-small-cell lung cancer: NSCLC/small-cell lung cancer: SCLC of 42/10). Among 19 of 30 nonresectable NSCLC patients who were treated with anti-cancer drugs, 3 experienced acute exacerbation during second line chemotherapy (paclitaxel 2, gefitinib 1), and one patient in 12 patients without chemotherapy developed acute exacerbation. Among 7 of 10 SCLC patients who were treated with anti-cancer drugs, no acute exacerbation case was observed. We conclude that lung cancer patients should be carefully evaluated for preexisting interstitial pneumonia and if interstitial pneumonia exists, informed decision-making on chemotherapy is crucial. (*JJLC*. 2008;48:732-736)

KEY WORDS—— Interstitial pneumonia, Lung cancer, Acute exacerbation

¹公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科；²土岐総合病院呼吸器科；³J.A 愛知厚生連豊田厚生病院呼吸器内科；⁴小牧市民病院呼吸器・アレルギー内科。

別刷請求先：近藤康博，公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科，〒489-8642 愛知県瀬戸市西追分町 160 (e-mail: kondoh@tosei.or.jp)。

¹Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Toki

General Hospital, Japan; ³Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Toyota Kosei Hospital, Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, Japan; ⁴Department of Respiratory Medicine, Komaki City Hospital, Japan.

Reprints: Yasuhiro Kondoh, Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, 160 Nishioiwake-cho, Seto-shi, Aichi 489-8642, Japan (e-mail: kondoh@tosei.or.jp).

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

間質性肺炎を合併した肺癌症例における診療は、臨床家を悩ませる大きな課題となっている。本講演では、間質性肺炎を合併した肺癌症例における診療上の問題点について、間質性肺炎の急性増悪、薬剤性肺障害、感染症の観点から、その病態の類似性と相違点、鑑別の意義と問題点、治療、予後などについて、自験成績をふまえて論じたい。

薬剤性肺障害へのアプローチ

薬剤性肺障害に関しては、抗癌剤など将来起こすことが推定されるような薬剤を使用する際には、使用前から画像評価に加え、肺機能検査、KL-6、SP-A、SP-Dといった間質性肺炎の分子マーカーを検査しておく必要がある。投与中も、咳や呼吸困難の出現に注意しつつ、前述の画像、肺機能、分子マーカーを定期フォローする。そして、薬剤性肺障害が疑われる所見を呈した場合は、種々の検査を駆使して、原疾患の悪化、感染症の合併を除外し診断確定する (Figure 1)。¹ 特に気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) は、Table 1 に示すように急性呼吸不全における種々の病態の鑑別、診断に有用である。²

間質性肺炎の急性増悪

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は、中間生存期間が3~5年と予後不良の慢性疾患であり、他の間質性肺疾患との鑑別が重要である。診断には、臨床、画像、病理の総合的な評価が重要とされている。このIPFは、本来は慢性経過であるが、経過中に急性に呼吸不全状態に陥る病態は「急性増悪」として知られている (Table 2) (Figure 2)^{2,3} この「急性増悪」は、最近では、IPF以外の間質性肺炎や膠原病肺でも起こすことが報告されている。⁴

慢性間質性肺炎症例に、薬剤性肺障害を合併した場合は、急性増悪と類似しており鑑別は極めて困難である。また、担瘤状態に加え治療として抗癌剤以外にステロイド薬や免疫抑制剤を使用する場合があります。日和見感染を合併する可能性もまれではなく、類似の病態を呈しうる。したがってこのような場合はBALを含めた病態評価が重要である。

間質性肺炎症例の特性

間質性肺炎患者では、種々のトリガーに対し過剰な反応を示すことが推測されている。一般に肺癌症例における肺切除後の死亡率は1~3%とされるが、IPF症例では8~13%と高率となり、^{5,7} この原因として肺切除後急性増悪の関与が推測されている。また、自験例の検討では、

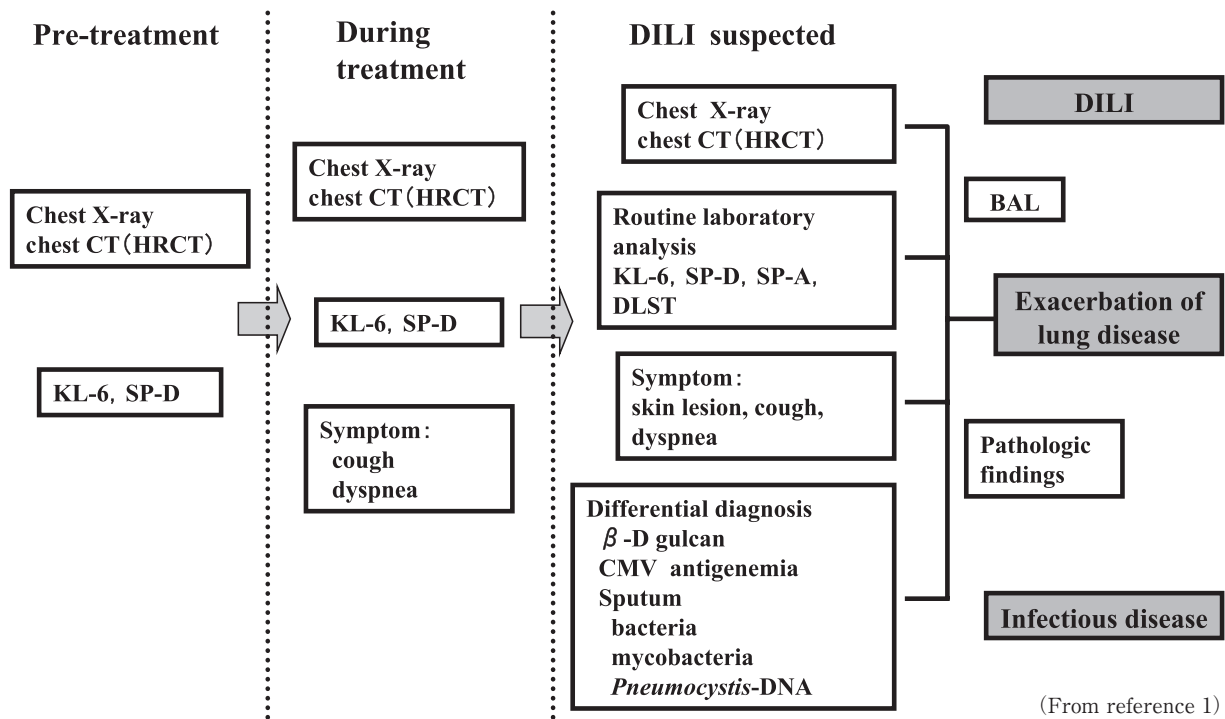


Figure 1. Diagnostic algorithm of drug-induced lung injury (DILI).

Table 1. Usefulness of BAL for Acute Respiratory Failure

- Infectious disease -	- non-infectious disease -
Useful for the definite diagnosis	Useful for the definite diagnosis
<i>Pneumocystis</i>	Malignancy
<i>Legionella</i>	(lymphangitis carcinomatosa, pulmonary invasion of leukemia or lymphoma, etc.)
Mycobacteria	Pulmonary alveolar proteinosis
<i>Mycoplasma</i>	
Influenza virus	
RS virus	
Useful for the diagnosis and/or management	Useful for the diagnosis and/or management
Cytomegalovirus	Diffuse alveolar hemorrhage
Herpes simplex	Fat embolism
Bacteria	Acute eosinophilic pneumonia
Mycobacteria	Hypersensitivity pneumonitis
<i>Aspergillus</i>	Sarcoidosis
<i>Candida</i>	Drug-induced lung injury
	Various interstitial pneumonia
	(AIP, COP, NSIP, acute exacerbation of IPF, CVD related, etc.)
	ALI/ARDS

Table 2. Revised Criteria for Acute Exacerbation of IPF

Diagnostic Criteria
During chronic clinical course of IPF:
① Exacerbation of dyspnea within a month
② Pre-existing honeycombing and newly developing bilateral density elevation on high resolution CT scans
③ Deterioration of hypoxemia (decrease of PaO ₂ more than 10 mmHg under similar condition)
● Exclusion of alternative causes, including the following: infection, pneumothorax, cancer, pulmonary embolism or congestive heart failure
● Elevation of CRP, LDH or KL-6, SP-A, SP-D may be observed frequently

(From reference 2)

比較的低侵襲とされる外科的肺生検にて IPF と診断された 80 例中 3 例 (3.8%) が術後に急性増悪を起こしていることや、⁸ 急性肺障害以外で人工呼吸管理されている症例のうち 5 日以内に 24% の症例が acute lung injury (ALI) に進行しているが、拘束性障害の既往が ALI 進行への危険因子となると報告されている。⁹ これらの報告から、間質性肺炎患者では、人工呼吸器関連肺障害のリスクが高まることが推測され、外科療法時や人工呼吸管理時のリスクとして認識する必要がある。

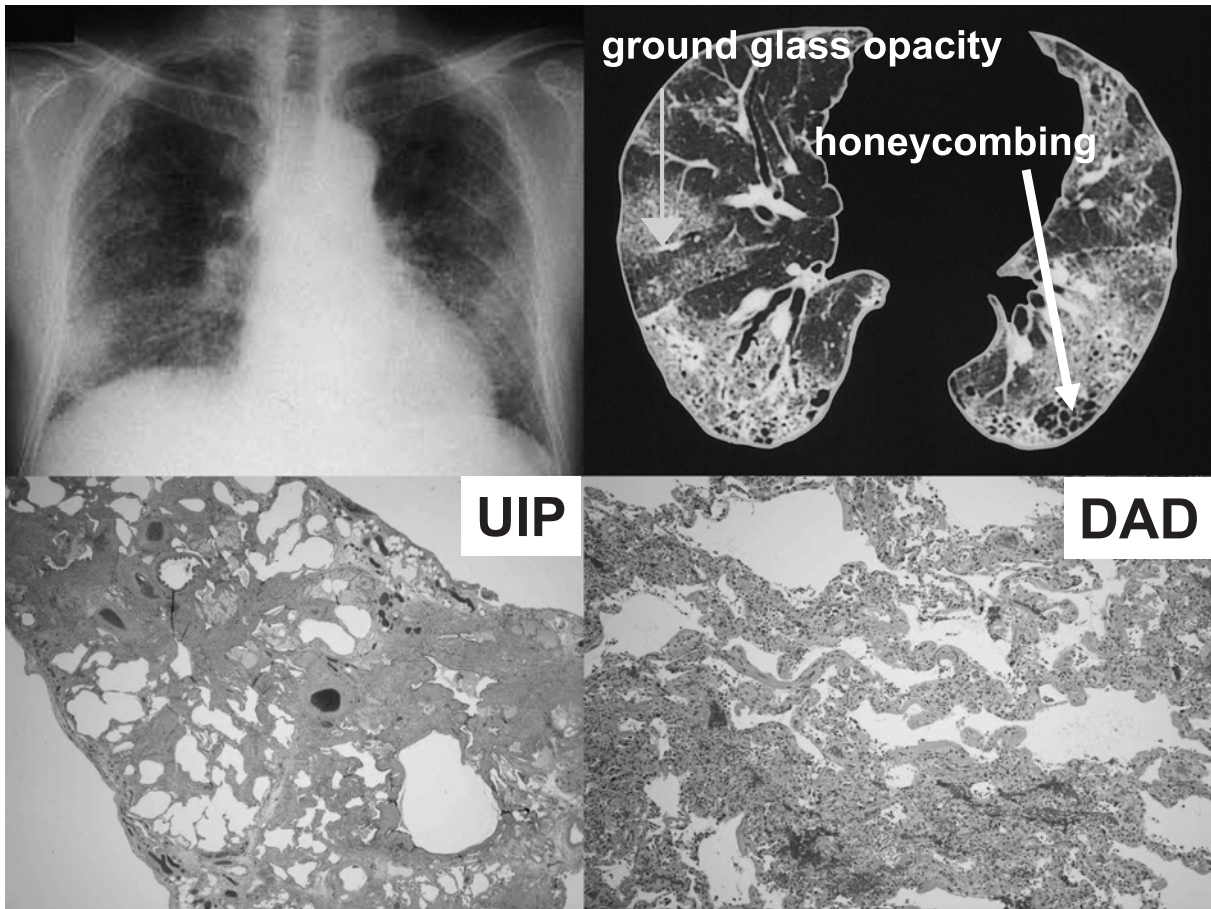
さらに、各種薬剤において、間質性肺炎が、薬剤性肺障害のリスクファクターであることが報告されており、間質性肺炎患者の肺癌治療においては十分な注意が必要と思われる。¹⁰

間質性肺炎合併肺癌における急性増悪

間質性肺炎合併肺癌に対する治療は、間質性肺炎自体が予後不良の疾患であり、治療意義についての検討は十分になされていない。今回、公立陶生病院、土岐市立総合病院、豊田厚生病院、小牧市民病院において、過去 5 年間に診断した肺癌症例の中で肺癌発見時に間質性肺炎を合併していた 52 症例の、臨床背景、治療成績、および急性増悪の頻度について検討した。本検討では、原因不明の急性増悪と、薬剤性肺障害の厳密な鑑別は不可能と考え、両者を含めて急性増悪と判断した。なお、薬剤性肺障害以外の、肺炎、心不全は、急性増悪から除外した。

症例は 52 例、男性 49 例、女性 3 例で、平均年齢は 70.5 ± 7.5 歳。組織型は、腺癌 29 例 (55.8%)、扁平上皮癌 12 例 (23.1%)、type 不明の非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer: NSCLC) 1 例 (1.9%)、小細胞肺癌 (small-cell lung cancer: SCLC) 10 例 (19.2%) であった。performance status (PS) は、0~1 42 例 (80.8%)。特発性間質性肺炎は 48 例、IPF は 32 例であった。全例での治療法を Table 3, Table 4 に示す。切除不能の NSCLC 30 例中 19 例 (63%)、SCLC 10 例中 7 例 (70%) で化学療法が選択された。1st line 治療での急性増悪の発症なく、2nd line の治療中に NSCLC (腺癌) 3 例で急性増悪を発症 (Paclitaxel 2, Gefitinib 1) し、これは化学療法を施行した NSCLC の 16% であった。この 3 例は、いずれも急性増悪が原因で死亡した。一方、best supportive care (BSC) でも 1 例 (BSC-NSCLC の 8%) で急性増悪を発症し、ステロイドパルス療法で救命したが、その後原病死した。

天理よろず相談所病院での 19 例の検討でも 1st line



UIP: usual interstitial pneumonia, DAD: diffuse alveolar damage.

Figure 2. Radiologic and pathologic findings of acute exacerbation of IPF.

Table 3. Staging and Therapy

NSCLC	IA	2	} 9 surgery
	IB	7	
	IIA	0	
	IIB	2	→ 1 surgery, 1 BSC
	IIIA	5	} 1 surgery, 12 CT, 5 BSC
	IIIB	13	
	IV	11	→ 6 CT, 5 BSC
	unknown	2	→ 1 CT, 1 BSC
SCLC	LD	7	} 7 CT, 3 BSC
	ED	3	

CT: chemotherapy, BSC: best supportive care. No patient underwent irradiation therapy.

Table 4. First Line Chemotherapy

NSCLC	Carboplatin + Paclitaxel	11 cases
	Carboplatin + Docetaxel	4 cases
	Vinorelbine	3 cases
	Paclitaxel	1 case
	None	11 cases
SCLC	mCODE (Carboplatin, Vincristine, Doxorubicin, Etoposide)	4 cases
	Cisplatin + Irinotecan HCl	2 cases
	Cisplatin + Etoposide	1 case
	None	3 cases

中 4 例, 2nd line 中 1 例, 休業中 2 例の計 6 例 (32%) に急性増悪が発症し 4 例 (21%) が死亡したと報告されている.¹¹ なお, 急性増悪の自然経過での発症率は, 1 年で 8% 前後と報告されている.^{12,13}

以上の結果より, 化学療法後の間質性肺炎急性増悪の頻度は 16~32% と, 自然経過での発症よりも高い可能性がある. 急性増悪発症例では有意に予後不良であることを考えると, 間質性肺炎合併例において手術, 化学療法を行う場合は, 患者に対して十分治療リスクを説明し同意を得たうえで行う必要がある. 間質性肺炎合併肺癌に

対する手術，化学療法の効果と安全性を明らかにするために，今後 large series の前向き研究が望まれる。

急性増悪/薬剤性肺障害の治療

急性増悪の治療にはステロイドパルス療法やシクロスポリンが使用されることが多いがその効果は限定的である。^{12,13} 最近では，シベレスタット Na¹⁴ やエンドトキシン吸着療法¹⁵ が試みられている。われわれは，BAL の検討などから，急性増悪の病態では凝固・線索系の異常が重要であるとの知見を得ており，低分子ヘパリンや AT III 製剤による積極的な抗凝固療法を行っている。

間質性肺炎の急性増悪は極めて予後不良であり，挿管人工呼吸管理の適応については慎重であるべきとの見解が多い。急性増悪の症例は強力な免疫抑制療法が行われることが多いため，挿管人工呼吸管理は，人工呼吸器関連肺炎のリスクを高めこれにより予後を著しく不良としている可能性も推測される。このような病態には挿管によらないマスクによる非侵襲的陽圧呼吸療法（non-invasive positive pressure ventilation：NPPV）が良い適応と思われ，われわれの施設では積極的に NPPV を使用している。

以上のような治療戦略を駆使しても間質性肺炎の急性増悪の予後は今なお著しく不良であり，本病態に対する新たな治療法の開発が望まれる。

結語

間質性肺炎合併肺癌症例においては，手術療法後，化学療法後に急性増悪を高率に合併する。したがって，治療前に，CT により間質性肺炎の合併の有無の確認をし，治療方針を立てることが重要である。薬剤性肺障害が疑われる場合には，high-resolution CT (HRCT)，BAL を含めた病態評価と早期診断が重要である。薬剤性肺障害の治療としては，早期診断によるステロイド治療の早期導入と，可能であれば NPPV による呼吸管理が望まれる。

REFERENCES

1. 薬剤性肺障害の評価，治療についてのガイドライン。日本呼吸器学会，編集。東京：メディカルレビュー社；2006：34。
2. 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。
3. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest*. 1993;103:1808-1812.
 4. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132:214-220.
 5. 星川 康, 近藤 丘. 肺切除後の特発性肺線維症急性増悪および急性間質性肺炎について. 日外会誌. 2004;105:757-762.
 6. Kawasaki H, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y. Postoperative morbidity, mortality, and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Surg Oncol*. 2002;81:33-37.
 7. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1321-1327.
 8. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med*. 2006;100:1753-1759.
 9. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32:1817-1824.
 10. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2006;24:2549-2556.
 11. 水口正義, 田中栄作, 井上哲郎, 櫻本 稔, 谷澤公伸, 橋本成修, 他. びまん性肺疾患研究班, 平成 18 年度研究報告書. 2007:66-70.
 12. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*. 2006;27:143-150.
 13. 岡本竜哉, 一安秀範, 一門和哉, 村中裕之, 佐藤圭創, 岡本真一郎, 他. 特発性肺線維症 (IPF) の臨床的検討—急性増悪例の解析—. 日呼吸会誌. 2006;44:359-367.
 14. 中村万里, 小倉高志, 宮沢直幹, 田川暁大, 小澤聡子, 綿貫祐司, 他. 高度呼吸不全を呈した特発性肺線維症急性増悪におけるシベレスタットナトリウム使用成績と予後因子の検討. 日呼吸会誌. 2007;45:455-459.
 15. Seo Y, Abe S, Kurahara M, Okada D, Saito Y, Usuki J, et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2006;45:1033-1038.