

ORIGINAL ARTICLE

間質性肺炎合併進行期非小細胞肺癌の臨床的検討

渡辺尚宏¹・谷口博之¹・近藤康博¹・
木村智樹¹・片岡健介¹

Clinical Characteristics of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients with Interstitial Pneumonia

Naohiro Watanabe¹; Hiroyuki Taniguchi¹; Yasuhiro Kondoh¹;
Tomoki Kimura¹; Kensuke Kataoka¹

¹Department of Respiration and Allergology, Tosei General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** We evaluated the clinical characteristics of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) cases with interstitial pneumonia (IP). **Methods.** We retrospectively studied 37 patients with advanced (stage IIIB or IV) NSCLC with IP, and evaluated the efficacy of medical treatment. **Results.** A total of 29 patients were treated by chemotherapy, and 8 were treated by best supportive care (BSC). The median survival time (MST) of patients treated by chemotherapy and BSC was 11.9 months and 2.1 months, respectively. The objective response rate of patients who received 1st-line treatment was 44.8%. The MST of patients who received 2nd-line treatment or less was significantly shorter than those who received 3rd-line treatment or more (10.3 months vs. 22.0 months, $P=0.0019$). However, acute exacerbation developed in 11 patients and there was no significant difference in MST between those with or without acute exacerbation. **Conclusion.** This study showed that advanced NSCLC patients with IP may benefit from chemotherapy. Multiple chemotherapy regimens provided better survival in the present study.

(JLCC. 2011;51:171-176)

KEY WORDS — Interstitial pneumonia, Non-small cell lung cancer, Chemotherapy, Acute exacerbation

Reprints: Hiroyuki Taniguchi, Department of Respiration and Allergology, Tosei General Hospital, 160 Nishioiwake-cho, Seto, Aichi 489-8642, Japan (e-mail: taniguchi@tosei.or.jp).

Received January 24, 2011; accepted March 10, 2011.

要旨 — **目的.** 間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) 合併進行期非小細胞肺癌の臨床的特徴を検討した。**方法.** IP 合併と診断された非小細胞肺癌の患者で進行期 (stage IIIB, IV) かつ内科的治療対象となった 37 例を retrospective に検討した。**結果.** 治療方法は化学療法 29 例, BSC (best supportive care) 8 例。化学療法施行症例の MST (median survival time) は 11.9 ヶ月で, BSC 症例は 2.1 ヶ月であった。施行された 1st line regimen の奏効率は 44.8% であった。化学療法の総 line 数別では

2nd line まで施行された症例の MST が 10.3 ヶ月であったのに対し, 3rd line 以上施行された症例の MST は 22.0 ヶ月と有意に長かった ($P=0.0019$)。一方, 急性増悪は 11 例で発症し, 発症例と非発症例の MST には有意差を認めなかった。**結語.** IP 合併非小細胞肺癌における化学療法による予後延長の可能性が示された。また, 多くの line の治療を受けた症例の方が予後が延長していた。**索引用語** — 間質性肺炎, 非小細胞肺癌, 化学療法, 急性増悪

¹公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科。

別刷請求先: 谷口博之, 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 番地 (e-mail: taniguchi@

tosei.or.jp)。

受付日: 2011 年 1 月 24 日, 採択日: 2011 年 3 月 10 日。

緒言

間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) には高率に肺癌の合併が認められることが報告されている。¹⁻⁸ IP 合併非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) に対する化学療法の効果を検討した報告はわずかであり、化学療法の予後延長効果を証明した前向き試験は存在しないため、治療すべきかどうか一定の見解は定まっていない。しかしながら、近年 IP 合併 NSCLC において化学療法による予後延長の可能性が報告された。⁹

一方、IP の中でも代表的な疾患である特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) では時に急性増悪 (acute exacerbation : AE) が生じ、予後不良となる場合がある。^{10,11} また IPF 以外の IP でも AE を起こすことが報告されている。^{12,13} IP 合併肺癌の患者においても化学療法、放射線療法、手術療法などの治療中あるいは治療後に AE を生じることがあり、予後に影響している可能性がある。今回我々は IP を合併した進行期 (stage IIIB, IV) NSCLC で内科的治療対象となった症例について、retrospective にその治療効果を検討した。さらに AE の発生状況と予後に対する影響についても検討した。

研究対象および方法

2000年1月より2009年12月までの10年間に当院に入院し、肺癌と診断された症例1230例の中で、IP 合併進行期 NSCLC (stage IIIB, IV) で内科的治療対象となった症例を対象とした。肺癌と診断された時点において肺機能検査、各種血液生化学検査、high resolution CT (HRCT) による画像評価を施行した。IP の診断は HRCT 所見にて両側肺野の網状陰影の存在に加え、臨床症状、肺機能検査、血液生化学所見を総合的に評価し診断した。また、IPF の診断については2002年の American Thoracic Society/European Respiratory Society の診断基準に基づき行った。¹⁴ 治療の評価項目として奏効率 (objective response rate : ORR)、progression free survival (PFS)、median survival time (MST)、1年生存率、AE の発症などを評価した。AE は本邦の IPF の AE の診断基準を参考として以下の全ての基準を満たす場合とした。^{10,11} 1ヶ月以内の経過で、1) 呼吸困難が増強、2) HRCT 所見で新たに生じたすりガラス影、浸潤影、3) 動脈血酸素分圧の有意な低下 (同一条件下で 10 mmHg 以上の PaO₂ の悪化)。また明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓、心不全などは除外した。なお、化学療法最終施行日10週間以内に生じた AE を化学療法関連の AE と定義した報告があるが、本検討では原因不明の AE と化学療法関連の AE の両者を含めて AE と定義した。⁹ 化学療法の ORR は Response Evaluation Criteria In Solid Tu-

mors (RECIST) ガイドラインに従って行った。統計処理に関しては、データの数値は平均±標準偏差で表示した。生存期間については Kaplan-Meier 法により生存曲線の作成を行い、肺癌診断時から死亡もしくは打ち切りまでを解析対象とした。生存解析は2010年6月中旬に行った。また治療の有無、AE の有無などにより生存期間に差があるかを log rank test にて解析した。危険率5%未満を統計上有意差ありと判断した。なお、化学療法の施行については被験者各人に治療にてもたらされる利益と不利益を書面と口頭で説明した後、全例で文書同意を得ていた。また本研究は当院の倫理委員会にて承認を受けた。

成績

IP 合併肺癌は90例認められ (7.3%)、NSCLC は64例であった。そのうち進行期 NSCLC (stage IIIB, IV) は40例で、転院した2例と手術例1例を除き内科的治療対象となった症例は37例であった。治療方法は、8例は best supportive care (BSC)、29例は化学療法が施行された。放射線療法は行われていなかった。肺癌診断時の患者背景を示す (Table 1)。男性33例、女性4例で平均年齢は 69.5±7.0 歳、肺癌の組織型は腺癌23例、扁平上皮癌12例、病型不明2例であった。performance status (PS) は0, 1, 2, 3, 4がそれぞれ10例、15例、7例、4例、1例であった。肺癌合併 IP の病型は IPF 26例、その他11例であった。そのうち外科的肺生検による診断は5例に行われていた。また、IP に対する薬物療法は6例に施行され、その内容はステロイド薬+シクロスポリン3例、ステロイド薬単剤2例、アザチオプリン1例であった。次に化学療法が施行された患者の背景を示す (Table 2)。男性25例、女性4例で平均年齢は 67.4±6.0 歳であった。組織型は腺癌17例、扁平上皮癌10例、病型不明2例であった。PS は0, 1, 2, 3がそれぞれ10例、14例、4例、1例であった。PS 3 の1例の化学療法施行の理由は本人の強い希望によるものであった。1st line regimen として施行された化学療法は carboplatin + weekly paclitaxel が24例、carboplatin + docetaxel が3例、vinorelbine が2例であり、施行した1st line regimen の ORR は44.8% で PFS は6.5ヶ月であった (Table 3)。化学療法施行例の MST は11.9ヶ月、1年生存率は41.4% であった。一方、BSC 症例の MST は2.1ヶ月であった (P<0.001) (Figure 1)。また化学療法の総 line 数別では2nd line まで施行された症例の MST が10.3ヶ月であったのに対して、3rd line 以上施行された症例の MST は22.0ヶ月であった (P=0.0019) (Figure 2)。AE については化学療法施行例のうち11例 (37.9%) に発症し、また BSC 症例にも1例 (12.5%) 発症した。1例に2nd line にて tyrosine

Table 1. Patient Characteristics of All Patients

Male : Female ratio	33 : 4	Pulmonary function test	
Age, yrs	69.5 ± 7.0	VC (l)	2.79 ± 0.91
		VC, % pred. (%)	88.8 ± 22.5
Histology		FEV _{1.0} (l)	2.16 ± 0.65
Adeno	23	FEV _{1.0%}	78.7 ± 7.88
Squamous	12	FEV _{1.0} , % pred. (%)	96.2 ± 21.8
Undifferentiated	2	DLco, % pred. (%) (n = 32)	52.8 ± 20.0
Stage		Arterial blood gas	
IIIb	19	PaO ₂ (mmHg)	76.4 ± 13.0
IV	18	PaCO ₂ (mmHg)	39.0 ± 4.13
		pH	7.43 ± 0.03
PS		Laboratory data	
0	10	WBC (mm ³)	8710 ± 2884
1	15	LDH (IU/l)	283 ± 111
2	7	KL-6 (U/ml)	1156 ± 929
3	4	SP-D (ng/ml)	134.3 ± 78.3
4	1		

PS: performance status, VC: vital capacity, FEV_{1.0}: forced expiratory volume in 1 second, DLco: diffusion capacity of carbon monoxide.
n = 37 except for DLco [32].

Continuous variables are expressed as mean values with standard deviations.

Table 2. Patient Characteristics of Patients Who Received Chemotherapy

Male : Female ratio	25 : 4	Pulmonary function test	
Age, yrs	67.4 ± 6.0	VC (l)	2.96 ± 0.92
		VC, % pred. (%)	92.6 ± 22.3
Histology		FEV _{1.0} (l)	2.30 ± 0.63
Adeno	17	FEV _{1.0%}	78.7 ± 7.13
Squamous	10	FEV _{1.0} , % pred. (%)	99.0 ± 22.2
Undifferentiated	2	DLco, % pred. (%) (n = 26)	52.7 ± 17.3
Stage		Arterial blood gas	
IIIb	16	PaO ₂ (mmHg)	79.4 ± 11.6
IV	13	PaCO ₂ (mmHg)	38.8 ± 3.64
		pH	7.42 ± 0.03
PS		Laboratory data	
0	10	WBC (mm ³)	8634 ± 2614
1	14	LDH (IU/l)	257 ± 90
2	4	KL-6 (U/ml)	1106 ± 834
3	1	SP-D (ng/ml)	139.3 ± 82.8
4	0		

n = 29 except for DLco [26].

kinase inhibitor of the epidermal growth factor receptor (EGFR-TKI) が使用され開始後 16 日目に AE を発症していた。化学療法施行最終日から AE 発症までの期間の中央値は 13 日であり、AE 発症からの中間生存期間は 17.0 日と予後不良であったが (Figure 3A), その一方で、AE を起こした群と起こさなかった群の MST はそれぞれ 11.4 ヶ月, 13.3 ヶ月であり有意差を認めなかった (P =

0.675) (Figure 3B).

考 察

本研究では IP 合併進行期 NSCLC で内科的治療対象となった症例を retrospective に検討した。現時点で IP 合併 NSCLC に対して化学療法の効果を検証した報告はわずかであり、その効果については明らかでない。今回

Table 3. Response Rate to First Line Chemotherapy

Chemotherapy drugs	N	ORR*
Carboplatin + Paclitaxel	24	54.2% (13/24)
Carboplatin + Docetaxel	3	0% (0/3)
Vinorelbine	2	0% (0/2)
Total	29	44.8% (13/29)

ORR: objective response rate.

*Number of patients with complete response + partial response/number of treated patients.

の検討では IIIB, IV 期を対象とした化学療法施行例での 1st line の ORR, MST, 1 年生存率は 44.8%, 11.9 ヶ月, 41.4% であり IP 合併肺癌にもかかわらず比較的良好な成績であった。

今回施行された化学療法の 1st line として最も使用された regimen は carboplatin (area under the curve : AUC = 6.0, 4 週毎) に weekly paclitaxel (70 mg/m², day 1, 8, 15, 4 週毎) を併用した regimen であった。¹⁵ 同 regimen についての phase II の試験では 1 年生存率が 64%, MST が 15.9 ヶ月という比較的良好な結果が示されている。¹⁵ 一方進行期の肺癌に対する carboplatin + pacli-

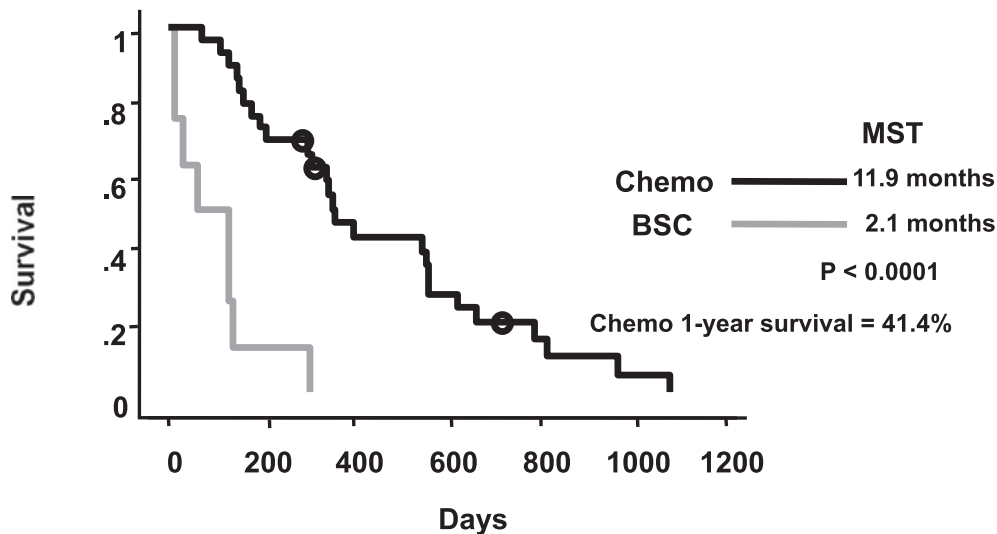


Figure 1. Overall survival with chemotherapy vs best supportive care. MST: median survival time, Chemo: chemotherapy, BSC: best supportive care. ○ = Censored cases at the data cutoff point.

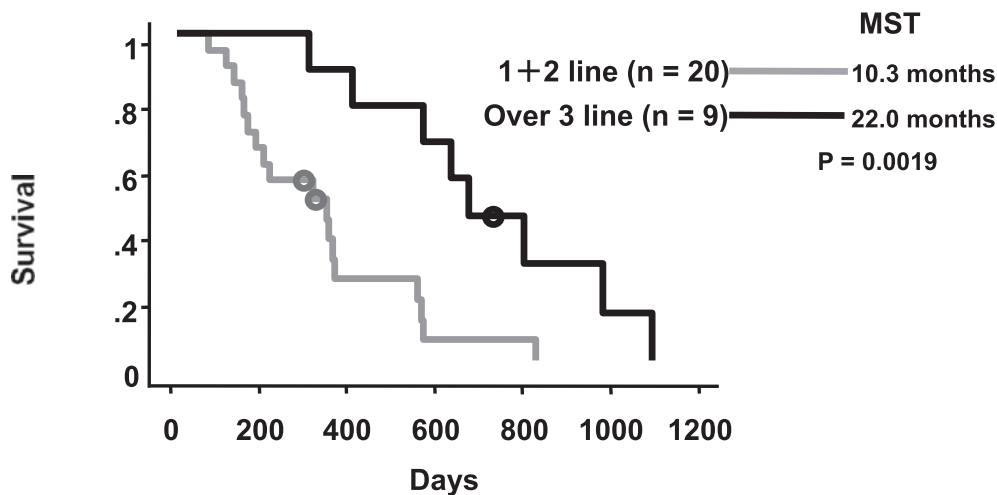


Figure 2. Comparison of overall survival according to number of chemotherapy regimens. ○ = Censored cases at the data cutoff point.

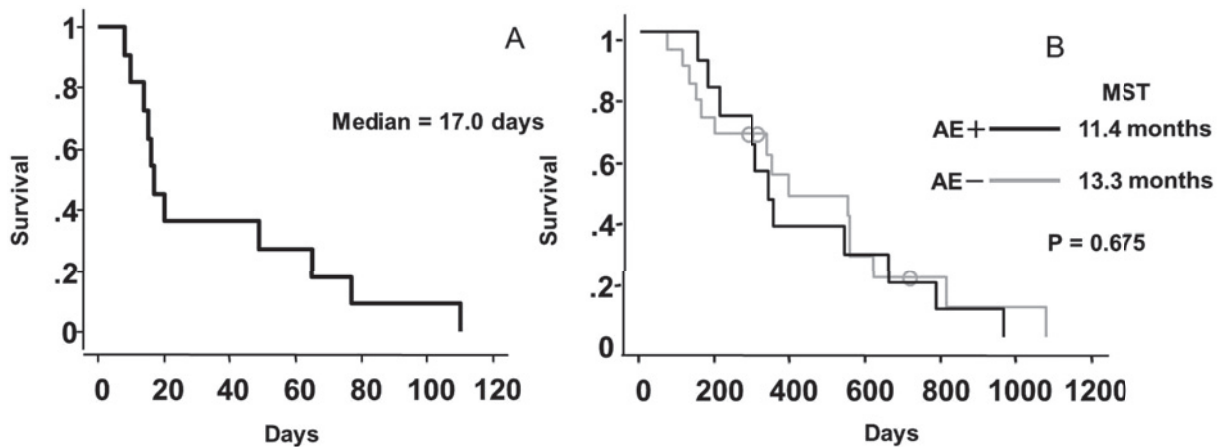


Figure 3. A) Prognosis after development of acute exacerbation of interstitial pneumonia, B) comparison of survival curves between patients with and without acute exacerbation of interstitial pneumonia. AE: acute exacerbation. ○ = Censored cases at the data cutoff point.

taxel の regimen の検討はこれまでに高齢者を対象とした報告を含めいくつか散見されるが、ORR は 32~45%、MST は 12~14 ヶ月となっている。¹⁶⁻¹⁸ 今回の我々の検討の結果は IP 合併肺癌であるにもかかわらず、上述の報告とほぼ同等の結果であった。さらに Minegishi らの IP 合併 NSCLC に対する carboplatin + paclitaxel による化学療法の検討では ORR が 61%、MST が 10.6 ヶ月と報告されており MST については今回の検討と同等の結果が示されている。⁹ なお、今回の検討において化学療法施行例と BSC 症例との間で生存期間に有意差を認めたと報告されている。⁹ 今回、今回の検討において化学療法施行例と BSC 症例との間で生存期間に有意差を認めたと報告されている。⁹ 今回、今回の検討において化学療法施行例と BSC 症例との間で生存期間に有意差を認めたと報告されている。⁹ 今回、今回の検討において化学療法施行例と BSC 症例との間で生存期間に有意差を認めたと報告されている。⁹

また、今回の検討では施行された化学療法の line 数別に検討を行った。その結果 3rd line 以降の化学療法を施行した群が 2nd line まで施行した群よりも有意に MST が延長していた。肺癌においては 3rd line 以上の化学療法を施行することでの予後延長効果は証明されてはならず、また化学療法は 1st line が最も奏効し 2nd、3rd と治療が繰り返されていくと徐々に奏効が得られにくくなると報告されている。¹⁹ しかしながら最近、PS が良好、年齢が 70 歳以下、癌に関連した症状がないなどの条件を持つ群において 3rd line 以降の化学療法によって予後延長効果が得られる可能性があるとの結果が報告されている。²⁰ 今回の結果からは IP 合併肺癌であっても同様に 3rd line 以上の化学療法で予後が延長する可能性が示唆された。

一方、IP 合併肺癌に対して化学療法を施行する場合 AE が時として問題となる。今回の検討において AE は 11 例 (37.9%) に発症した。AE は世界的に広く知られるようになってきており、Azuma らは pirfenidone の臨床

治験においてプラセボ群に 9 ヶ月間で 14% に発症したと報告した。²¹ その後 Taniguchi らは同薬剤についての phase III の試験にて、プラセボ群に 52 週間で 4.8% に発症したと報告している。¹¹ Kim らは IP 診断後の AE の年間発症率は 8.5% と報告している。²² また、Song らは IPF 診断後 1 年の AE の発症率は 14.2% と報告している。²³ 一方で、IP 合併肺癌における化学療法での AE の報告として前述の Minegishi らは、AE の発症は 27.8% と報告している。⁹ 小細胞肺癌も含めた他の報告では、8.7~28% と報告されており幅がある。^{4,6} 我々の検討では診断後 1 年の年間発症率は 24.1% であった。以上より化学療法後の IP の AE は自然経過での発症率よりも高い可能性があると考えられる。Song らは AE の発症は IPF の予後不良予測因子の一つであると報告している。²³ 一方、IP 合併肺癌における AE が予後に影響しているかどうかは不明である。今回の検討では AE 群と非 AE 群との間で生存期間に有意差を認めなかった。IP 合併肺癌の予後については、今後も AE の影響と化学療法による予後延長効果の両面からさらに多数例での検討が必要であろう。

以上より IP 合併進行期 NSCLC においても化学療法は予後延長効果が期待されるが、AE 発症後の予後は不良であり、効果と副作用について十分に説明を行った上で施行することが望ましいと思われる。

REFERENCES

1. 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.
2. 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(Suppl):S114-S120.
3. 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 (IIP) 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. Isobe K, Hata Y, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Homma S. Clinical characteristics of acute respiratory deterioration in pulmonary fibrosis associated with lung cancer following anti-cancer therapy. *Respirology*. 2010;15:88-92.
 7. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:5-8.
 8. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax*. 1980;35:496-499.
 9. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, Azuma A, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer*. 2011;71:70-74.
 10. 谷口博之, 近藤康博. 特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について. 厚生労働省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成 15 年度研究報告書. 2004;114-119.
 11. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35:821-829.
 12. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, Enomoto N, Fujisawa T, Imokawa S, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med*. 2009;103:846-853.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Suzuki R, Yamamoto M, Saka H, Taniguchi H, Shindoh J, Tanikawa Y, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel with meloxicam. *Lung Cancer*. 2009;63:72-76.
 16. Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol*. 2003;21:2933-2939.
 17. Inoue A, Usui K, Ishimoto O, Matsubara N, Tanaka M, Kanbe M, et al. A phase II study of weekly paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;52:83-87.
 18. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-323.
 19. Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;39:55-61.
 20. Girard N, Jacoulet P, Gainet M, Elleuch R, Pernet D, Depierre A, et al. Third-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: identifying the candidates for routine practice. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1544-1549.
 21. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1040-1047.
 22. 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.
 23. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors, and outcome. *Eur Respir J*. 2011;37:356-363.