

REVIEW ARTICLE

肺癌の背景に見られる間質性肺炎をどう診断しマネージするか
—外科的立場から—

伊達洋至¹・佐藤寿彦¹・渡辺 敦²・近藤晴彦³

How to Diagnose and Manage Lung Cancer Patients with Interstitial Pneumonia
—Surgical Management—

Hiroshi Date¹; Toshihiko Sato¹; Atsushi Watanabe²; Haruhiko Kondo³

¹Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, Sapporo Medical University, Japan; ³Department of Thoracic Surgery, Kyorin University, Japan.

ABSTRACT — **Purpose.** Idiopathic interstitial pneumonia (IIP) is associated with an increased risk of lung cancer. However, the contribution of anticancer therapies is unclear because these therapies, including surgery, may trigger acute exacerbation (AE), and are confounded by the progressive nature and poor prognosis of IIP. The purpose of the present study was to identify the predictors of both AE and long-term survival after surgical resection for lung cancer. **Methods.** We retrospectively analyzed the cases of 1,763 non-small cell lung cancer patients who underwent pulmonary resection between January 2000 and December 2009 after presenting with a clinical diagnosis of IIP at 61 institutions in Japan. **Results.** AE occurred in 9.3% of the patients; the mortality rate was 43.9%. A multivariate analysis identified the following seven risk factors for AE: anatomical surgical resection, male sex, a history of AE, preoperative steroid use, a high serum level of sialylated carbohydrate antigen KL-6, the usual appearance of interstitial pneumonia on CT, and a reduced percent predicted vital capacity (%VC). Unfortunately, no effective prophylactic medications could be identified. The overall 5-year survival rate was 40%, which was poorer than that in the historical control. The multivariate analysis revealed that wedge resection, %VC < 80% and lower lobe cancer were predictors of poor survival. Of note, wedge resection reduced the incidence of death due to respiratory failure but resulted in a poorer long-term prognosis than lobectomy because of the higher incidence of cancer recurrence. We further developed a simple risk scoring system for predicting AE by giving weight to each of the seven risk factors. **Conclusions.** We identified seven risk factors for AE and three predictors of a poor prognosis after surgical resection for lung cancer associated with IIP. We further developed a simple risk scoring system for predicting AE. Using this risk scoring system, surgeons can preoperatively assess the risk of AE in each patient and may choose an appropriate surgical procedure in routine clinical practice.

(JLCC. 2015;55:900-904)

KEY WORDS — Lung cancer, Idiopathic pulmonary fibrosis, Idiopathic interstitial pneumonia, Interstitial pneumonia, Acute exacerbation

Reprints: Hiroshi Date, Department of Thoracic Surgery, Kyoto University, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan (e-mail: hdate@kuhp.kyoto-u.ac.jp).

要旨 — **目的.** 特発性間質性肺炎は肺癌発症リスクを増大させる。しかしながら、外科治療を含む抗癌治療の効果は明白ではない。特発性間質性肺炎の急性増悪を引き起こすかもしれないし、特発性間質性肺炎自体が進行性であり予後不良であるためである。そこで、我々は肺

癌術後急性増悪を引き起こす予測因子と長期予後因子を同定することを目的に研究を行った。**方法.** 2000年から2009年に日本の61施設で手術した1,763名の間質性肺炎を合併した非小細胞肺癌患者を後ろ向きに検討した。**結果.** 急性増悪は9.3%に発症し、その死亡率は43.9%

¹京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科；²札幌医科大学呼吸器外科；³杏林大学呼吸器外科。

別刷請求先：伊達洋至，京都大学呼吸器外科，〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 (e-mail: hdate@kuhp.kyoto-u.ac.jp)。

※第55回日本肺癌学会学術集会シンポジウム4「肺がんの背景に見られる間質性肺炎をどう診断しマネージするか？」<学術委員会企画>。

であった。多変量解析では、以下の7つの急性増悪発症リスク因子が同定された。解剖学的切除、男性、急性増悪の既往、術前ステロイド使用歴、KL-6高値、CT上UIP（通常型間質性肺炎）パターン、%VC低値である。残念ながら、有効な予防投薬は見いだせなかった。全体の5年生生存率は40%であり、歴史的コントロールよりも不良であった。多変量解析では、楔状切除、%VC<80%、下葉発生肺癌が予後不良因子であった。注目すべきは、楔状切除は呼吸不全死を減少させたが、肺葉切除よりも癌再発の頻度が高いために長期予後は不良であった。我々

は、さらに7つのリスク因子に重みを与えることにより、急性増悪を予測する簡単なリスクスコアを考案した。結論。我々は、7つの急性増悪リスク因子、3つの長期予後不良因子を同定し、リスクスコアを考案した。外科医は、それぞれの患者の急性増悪リスクを術前に予測することができ、適切な手術術式を選択することができるかも知れない。

索引用語——肺癌、特発性肺線維症、特発性間質性肺炎、間質性肺炎、急性増悪

1. 間質性肺炎合併肺癌と手術

特発性肺線維症 (IPF) は、特発性間質性肺炎 (IIP) の中で、最も頻度が高く、そして予後不良な疾患である。診断後の平均予後は3~5年とされている。肺癌を高頻度に合併することが知られており、¹ 日常臨床でもしばしば遭遇し、その治療選択には苦慮する。IIP、特にIPF自体の予後が悪いことに加えて、化学療法・放射線療法・手術療法のいずれも急性増悪の引き金となりうるからである。

一般的に間質性肺炎 (IP) 合併肺癌の特徴として、非合併例に比べて、高齢者、男性、重喫煙歴者に多く、組織型は扁平上皮癌 (特に低分化型) が多い。発生部位はIPFの病変が強い下葉の末梢側に多く、多発する傾向が強い。IPFそのものによる持続的な慢性炎症の存在が肺癌に関与していることが推察される。

IPの急性増悪とは、IPの慢性経過中に肺野に新たな肺の浸潤影が出現し、急速な呼吸不全の進行が見られる状態であり、日本で提唱された概念である。また、肺癌の手術後に急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) が起こりうることは知られており、特に片肺全摘術では頻度が高く、死亡率も高い。つまり、手術後のIP急性増悪とは、IPを合併した肺癌患者に対して手術を行った際にARDSが合併した状態と考えると理解しやすい。

2009年の呼吸器外科手術全国集計によれば、² 31,301例の肺癌手術後の手術関連死亡は268例 (0.86%) であった。その原因としてIPの急性増悪が68例と最も多く、25%を占めていた。このように、手術後のIP急性増悪は重要な未解決問題である。

2. 術後間質性肺炎急性増悪の典型例

69歳男性。中葉の肺腺癌 (Figure 1A) が指摘された。臨床病期はT1bN0M0、Ia期であった。両下葉優位のIP (Figure 1B) の経過観察中であった。重喫煙歴があった

が、呼吸機能および動脈血ガス分析は正常範囲内であった。胸腔鏡下中葉切除術を行い、病理診断は、pT1bN0M0で、IPに関しては、UIP (usual interstitial pneumonia, 通常型間質性肺炎) であった。術後7日目に退院したが、術後3週間目に呼吸困難が出現し再入院となった。胸部CTでは、既存の網状影に新しいスリガラス陰影を認め、IP急性増悪 (Figure 1C) と診断した。ステロイドパルス、シベレスタットナトリウムを投与したが、改善することなく、術後2カ月で呼吸不全のため永眠した。

3. 術後急性増悪発症のリスク因子探索—多施設共同研究

IP合併肺癌の術後急性増悪 (AE) は術後死亡の主因であることが明らかにされたため、日本呼吸器外科学会手術委員会は、厚生労働省びまん性肺疾患研究班の協力を得て、AE発症のリスク因子探索を目的に世界でも類のない大規模な多施設共同後ろ向きコホート研究を行った。³ 2000年から2009年までの10年間のIP合併肺癌患者を対象とし、主たるエンドポイントとしてAE発症、副次エンドポイントとして全生存を設定した。患者背景情報、肺癌因子、IPに関する因子、手術因子、術後1カ月以内の情報、術後合併症、AE、予後を含む82項目を調査した。61施設でのIP合併肺癌手術症例1,763例を解析の対象とした。AE発症は、1,763例中164例 (9.3%) に認め、うち72例 (43.9%) が死亡した。AE予防薬投与の効果は明らかでなかった。単変量解析の結果、AEに関するリスク因子として、性、術前IPのAEの有無、術前ステロイドの投与歴、術前CRP、LDH、KL-6、%VC、FEV1.0、FEV1.0%、DLCO、手術時間、出血量、画像上のIP所見、手術術式に相関が見られた。これらの因子について多変量解析を行った結果、男性、術前ステロイド投与、KL-6>1,000 U/ml、%VC<80%、UIP、区域切除以上がAE発症リスク因子として同定された (Table 1)。

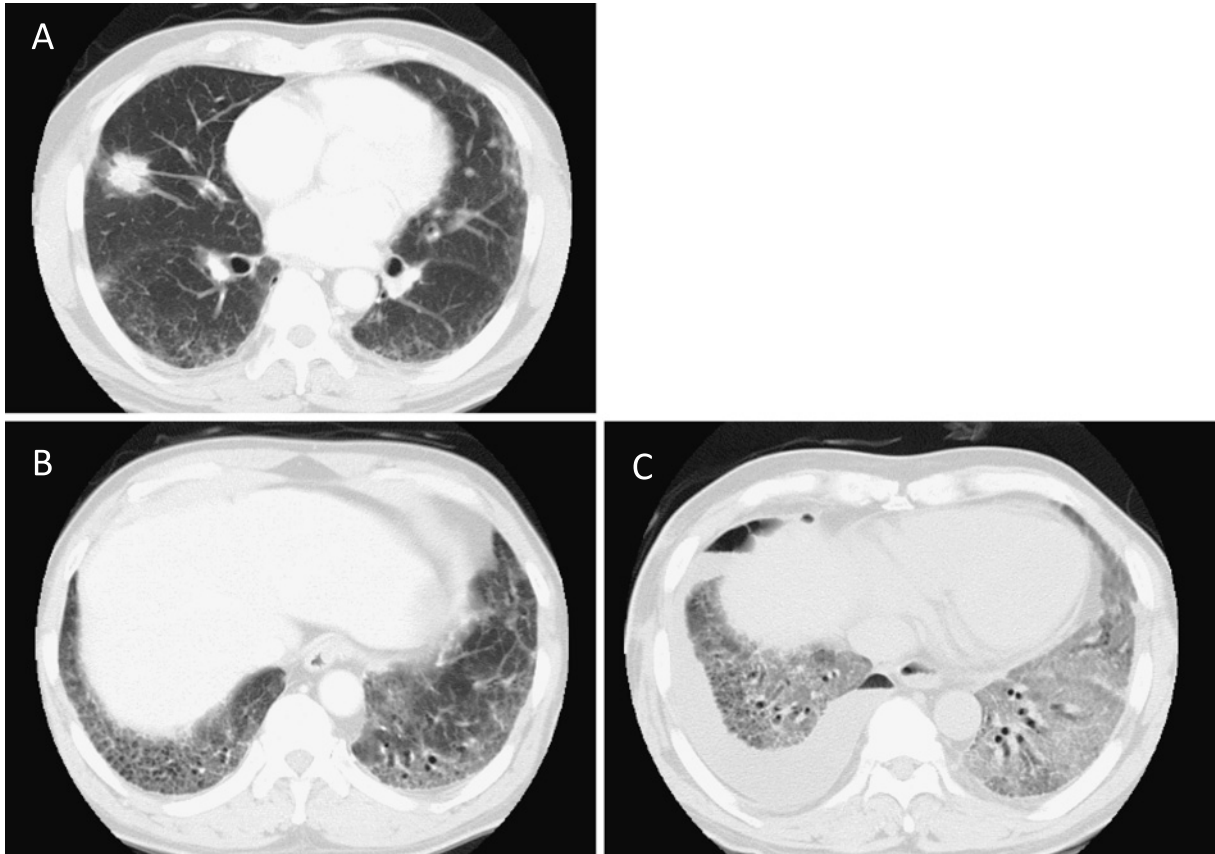


Figure 1. A typical case of acute exacerbation after pulmonary resection for lung cancer. A 69-year-old man was diagnosed with adenocarcinoma in the middle lobe (A). The basal slice of the CT scan showed bilateral subpleural interstitial reticular opacities with mild honeycombing (B). He underwent a right-middle lobectomy with radical lymph node dissection by video assisted thoracoscopic surgery. A pathologic examination of the middle lobe showed adenocarcinoma associated with usual interstitial pneumonia. He was re-admitted with aggressive dyspnea on day 19. A CT scan of the chest showed newly developed bilateral ground glass opacities on top of the preexisting fibrotic shadow (C). He was diagnosed with acute exacerbation of interstitial pneumonia and with maximal medical treatment, including steroid pulse and sivelestat sodium hydrate, was provided but resulted in little improvement. He died due to respiratory failure on day 59.

4. 間質性肺炎合併肺癌の術後予後と予後因子

5年生存率は全体で40%、Ia期でも59%にとどまった。⁴これは、肺癌合同登録委員会の一般的肺癌術後成績よりも明らかに不良であった。多変量解析では、楔状切除術、%VC<80%、下葉発生肺癌が予後不良因子として同定された。

Ia期のみで解析すると、楔状切除術と肺葉切除術の生存曲線は約1年でクロスし、5年生存率は、楔状切除33.2%、肺葉切除68.4%であった (Figure 2)。つまり、楔状切除の方が、AEは少なく短期予後はよいが、癌再発率は肺葉切除よりも高く、長期予後が不良であることがわかった。また、%VC<80%の症例では、5年生存率はIa期でも20%にとどまったことから、このような症例

での外科手術適応は慎重を要することが示された。

5. 術後急性増悪リスクスコア

患者の背景には多様性がある。目の前にいる患者に、いったいどのくらいの術後AE発症リスクがあるのか、担当医は最も知りたいところであろう。そこで、実臨床で使用可能なリスクスコアを統計学的手法にて作成した。⁵対象患者1,763例のうち、7つのリスク因子の検査値がすべてそろっていた患者1,022例のデータを用いて、術後AE発症を予測するリスクスコアを検討したところ、①AEの既往(あり:5点、なし:0点)、②術式(区域切除以上:4点、部分切除:0点)、③CT画像上のUIP所見(あり:4点、なし:0点)、④性別(男性:3点、女性:0点)、⑤術前ステロイド投与歴(あり:3点、

Table 1. Risk Factors for Acute Exacerbation (Multivariate Analysis)

Factors	Patients (n)	AE (%)	OR	p value
Surgical procedure				
Wedge resection	275	10 (3.6)	1	
Segmentectomy/Lobectomy	1,386	138 (10.0)	3.83	0.0001
Bilobectomy/Pneumonectomy	94	15 (16.0)	5.7	0.0001
Unknown	8			
KL-6				
<1,000 U/ml	834	68 (8.2)	1	
≥1,000 U/ml	209	34 (16.3)	2.14	0.0013
Unknown	720			
Sex				
Male	1,593	158 (9.9)	1	
Female	170	6 (3.5)	0.3	0.0047
%VC				
<80%	263	36 (13.7)	1	
≥80%	1,478	126 (8.5)	0.63	0.0308
Unknown	22			
History of AE				
No	1,741	158 (9.1)	1	
Yes	20	6 (30.0)	3.24	0.0387
Unknown	2			
Preoperative steroid use				
No	1,651	144 (8.7)	1	
Yes	103	20 (19.4)	2.46	0.0031
Unknown	9			
CT findings				
UIP pattern	1,300	134 (10.3)	1	
Non-UIP pattern	463	30 (6.5)	0.59	0.0143

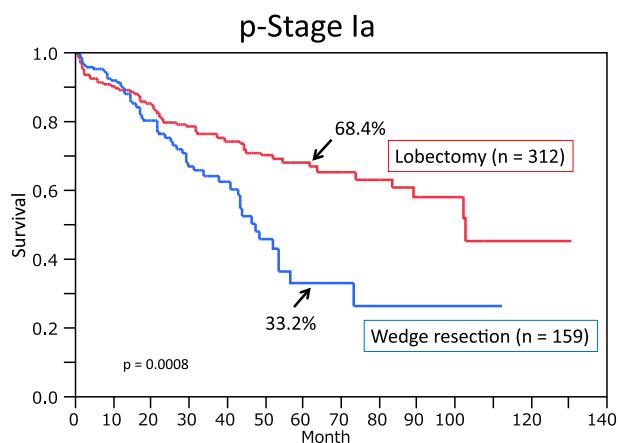


Figure 2. Survival after surgical resection for stage Ia lung cancer associated with interstitial pneumonia. The estimated survival curve of the wedge resection group crossed that of the lobectomy group one year after the surgery. The 5-year survival rate was significantly better after lobectomy than after wedge resection (68.4% versus 33.2%, $p = 0.0008$).

なし：0点), ⑥KL-6値($\geq 1,000$ U/ml：2点, $< 1,000$ U/ml：0点), ⑦%VC($< 80\%$ ：1点, $\geq 80\%$ ：0点)となっ

た (Table 2). 今回考案したリスクスコアと予測術後 AE 発症率の関係から, リスクスコア 0~10 点は低リスク (予測術後 AE 発症率 $< 10\%$), リスクスコア 11~14 点は中リスク (予測術後 AE 発症率 10~25%), リスクスコア 15~22 点は高リスク (予測術後 AE 発症率 $> 25\%$) と分類した (Table 3). リスクスコアは容易に計算することができ, 個々の患者にどのくらいの術後 AE 発症リスクがあるのかを予測することが可能となった. 呼吸器外科医のみならず, 放射線治療医, 腫瘍内科医にも, 実臨床で治療方針を決定する際に, このリスクスコアをぜひ役立てていただきたい.

区域切除や葉切除を楔状切除に切り替えることにより, リスクスコアは低くなり, 術後 AE 発症率も低くすることができると思われる. しかしながら, 楔状切除では局所再発率が高く, 長期生存率が有意に悪くなることも本研究で明らかとなった. 術後 AE 発症のリスクが高いと予想される場合には楔状切除を行い, リスクが低いと予想される場合には, きちんとした解剖学的根治術を行うといった戦略が重要であろう.

Table 2. Risk Score of Acute Exacerbation After Surgical Resection for Lung Cancer

Factors				
History of AE	Yes	5	No	0
Surgical procedure	Non-wedge	4	Wedge	0
CT findings	UIP	4	Non-UIP	0
Sex	Male	3	Female	0
Preoperative steroid use	Yes	3	No	0
KL-6	≥1,000 U/ml	2	<1,000 U/ml	0
%VC	<80%	1	≥80%	0

Table 3. Risk Score and Predicted Probability of Acute Exacerbation

Risk score	Predicted probability of AE (%)	Patient's risk
0	0.4%	
1	0.5%	
2	0.7%	
3	0.9%	
4	1.3%	
5	1.8%	Low risk
6	2.4%	
7	3.3%	
8	4.4%	
9	6.0%	
10	8.0%	
11	10.7%	
12	14.1%	
13	18.4%	Intermediate risk
14	23.6%	
15	29.8%	
16	36.8%	
17	44.5%	
18	52.4%	
19	60.2%	High risk
20	67.5%	
21	74.0%	
22	79.6%	

6. 急性増悪の予防の可能性と今後

今回の後ろ向き研究では、約30%にステロイド、マクロライド、シベレスタットナトリウム、ウリナスタチンなどの予防投薬がなされていたが、有効なものは見られ

なかった。近年、ピルフェニドンなどのIPFに対する有効な薬剤が注目されており、手術後AE予防効果も期待されている。⁶日本呼吸器外科学会では、IP合併肺癌手術の前向き研究を計画しており、予防投薬の効果の検証にも役立つであろう。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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, 厚生労働科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班. 特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン. 日呼吸会誌. 2005;43:179-207.
2. Sakata R, Fujii Y, Kuwano H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2009. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59:636-667.
3. Sato T, Teramukai S, Kondo H, Watanabe A, Ebina M, Kishi K, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1604-1611.e3.
4. Sato T, Watanabe A, Kondo H, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, et al. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:64-69, 70.e1-e2.
5. Sato T, Kondo H, Watanabe A, Nakajima J, Niwa H, Horio H, et al. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63:164-172.
6. Iwata T, Yoshida S, Nagato K, Nakajima T, Suzuki H, Tagawa T, et al. Experience with perioperative pirfenidone for lung cancer surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg Today*. 2015;45:1263-1270.