

INVITED REVIEW ARTICLE

間質性肺炎合併肺癌の治療戦略 —より良い予後と治療関連急性増悪の減少をめざして—

佐藤寿彦¹

Current Treatment Strategies for Lung Cancer Combined with Interstitial Lung Diseases

Toshihiko Sato¹

¹Institute for Advancement of Clinical and Translational Science, Kyoto University Hospital, Japan.

ABSTRACT — Interstitial lung diseases (ILDs) frequently occur with lung cancer. Anticancer therapy may provoke the acute exacerbation of interstitial pneumonia (AE), which is a potentially fatal complication. After Yoshimura et al. proposed the diagnostic criteria of AE for therapeutic interventions, the importance of this serious complication became widely understood. ILDs themselves are well-characterized as an entity, and advances in research have been made concerning their outcomes and prognoses. The poor prognosis associated with ILDs is widely recognized. Currently, the risk of severe AE is present in all anticancer therapies (including surgical resection, chemotherapy, and radiation therapy), and a more cautious approach is required. As research on the AE incidence, risk factors, and treatment outcomes continues to progress, oncologists have entered a new phase. With the accumulation of knowledge on preventive care, there is a trend toward advancements in treatment with evidence-based precautions. In light of such trends, this article outlines the recent anticancer therapies for lung cancer patients with ILDs.

(JLCC. 2017;57:819-825)

KEY WORDS — Lung cancer, Interstitial pneumonia, Surgical resection, Radiation therapy, Chemotherapy

Corresponding author: Toshihiko Sato.

要旨 — 間質性肺炎には高率に肺癌が合併することが知られている。この間質性肺炎合併肺癌にたいする抗癌治療に際しては間質性肺炎の致死的な急性増悪が合併症として問題となる。1980年代吉村らの急性増悪にたいする診断基準の提唱後、治療関連の急性増悪に対して理解が深まった。間質性肺炎そのものの疾患概念も整理されその治療成績・予後についての研究が進められ、予後の悪さが再認識されている。今日では間質性肺炎合併肺癌に対する肺癌治療について、切除術・抗癌剤治療・放射線治療のいずれも重篤な間質性肺炎の急性増悪(AE)をきたすリスクのあることが広く認識され、一層治療に対

して慎重な姿勢がみられるようになった。一方これまで手探り状態で行われてきた治療も、治療成績、合併症の頻度やリスク因子が明らかにされるにつれて、状況はあらたな局面をむかえている。急性増悪の予防措置については少しずつ知見が蓄積されつつあり、リスクを踏まえて場合によってはエビデンスのある予防策を講じながら治療を進めてゆく方向性が定まってきたと考えている。本稿ではそうした流れにそって間質性肺炎合併肺癌の治療について概観してゆきたい。

索引用語 — 肺癌, 間接性肺炎, 外科的切除, 放射線治療, 化学療法

はじめに 間質性肺炎患者と肺癌

種々の間質性肺炎に肺癌は高率に合併することが知ら

れているが、特発性間質性肺炎以外でのまとまった知見は少ない。特発性間質性肺炎では5~30%に肺癌を合併し、Hubbardらは一般大衆の7~14倍の相対リスクがあ

¹京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター。

論文責任者: 佐藤寿彦。

Table 1. GAP Score for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

		Score
Gender	Male	1
Age	≤60	0
	61-65	1
	>65	2
Physiology		
%FVC	>75	0
	50-75	1
	<50	2
%DLco	>55	0
	36-55	1
	≤35	2
	Cannot perform	3

Stage	I	II	III
GAP score	0-3	4-5	6-8
1 year mortality (%)	5.6	16.2	39.2
2 year mortality (%)	10.9	29.9	62.1
3 year mortality (%)	16.3	42.1	76.8

Modified from Ley, B., et al., A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*, 2012. 156 (10): p. 684-91.

ると報告している。¹ 我が国で idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) を対象として厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班により行われた疫学調査 (北海道スタディ) において、全死亡原因のうち 11% が肺癌であった。² 間質性肺炎にはつねに肺癌合併を念頭において治療にあたる必要があると同様に、肺癌治療に際してはさきわめて頻繁に間質性肺炎の合併が問題となる。

間質性肺炎と予後

間質性肺炎合併肺癌の治療にあたり、肺癌進行度の評価・予後を検討することはもちろんであるが、間質性肺炎そのものの予後・病状についても検討することが重要である。多様な間質性肺炎のうち IPF は頻度が高く、予後はとくに不良とされている。先に挙げた北海道 Study では、生存期間中央値は 35 か月とされている。同研究では、IPF 患者の死因は急性増悪 (40%)・慢性呼吸不全 (24%) について肺癌 (11%) が 3 位であった。IPF に関して、患者間で病状の進行は異なり、予後を推測することはなかなか困難であるが、予後を推察する index として FVC の低下速度が重要視されているほか、DLco、労作時の低酸素血症・肺高血圧症の合併、画像所見などが挙げられている。³⁵ 簡便かつ客観的な評価方法として

GAP スコア⁶や the Japanese Disease Severity Classification (JSC) 重症度分類が提案されている。⁷ GAP スコアは性別 (Gender) 年齢 (Age) 肺機能 (Physiology; %FVC と %DLco) で I~III の Stage が提案されている (Table 1)。Stage I (スコア 0~3) では 1 年死亡リスクは 5.6%、Stage II (スコア 4~5) では 1 年死亡リスクは 16.2% と計算される。Stage I では合併症への積極的な治療が推奨されている。Stage III では 1 年死亡リスクは 39.2%、3 年死亡リスクは 76.8% と予測され、即時移植リストへの登録あるいは緩和ケアを勧めるべきかもしれない群とされている。前述北海道コホートに基づき日本人の実態により近い修正 GAP スコアが千葉らにより提唱されている (第 57 回日本呼吸器学会学術集会 2017)。JSC 重症度分類は、安静時動脈血酸素分圧と 6 分間歩行時酸素飽和度最低値を組み合わせた分類であり、こちらでも予後の評価がなされている。Stage I・II では生存期間中央値は 51~62 か月、Stage III・IV では 19~21 か月とされている。⁷ これら予後と、癌予後および後述する癌治療による致死的な合併症急性増悪の発生率を検討することが、重要である。

間質性肺炎経過中の急性増悪

急性増悪 (acute exacerbation: AE) とは、経過中に両肺野にあらたな肺の浸潤影の出現とともに急速な呼吸不全の進行がみられる病態である。各種の間質性肺炎で経験される場所であるが、IPF 以外では知見・報告がすくない。IPF では、自然経過中に年間 10~15% の頻度で AE を起こすとされている。^{8,9} その死亡率は高く、初回急性増悪の死亡率は約 50~80%、改善例でもその後平均 6 か月で死亡するとされている。危険因子の検討については、疾患の活動性、すなわち 6 か月以内の FVC の 10% 以上の低下・肺高血圧・KL-6 の高値などが挙げられている。また、Ohshimo らの検討では、KL-6 1300 以上の IPF では AE をきたしやすく、¹⁰ これらに注目することが癌治療に起因する AE を避けるために重要である。JSC 間質性肺炎重症度分類で III・IV 群では AE の頻度が高く、発症までの期間も短いとされている。⁷ 重症度分類 III・IV 期では肺切除術の対象となることは限定的と考えられるが、これら患者群では肺癌治療に際して一層慎重に治療の risk and benefit の検討が求められる。無治療経過観察も選択肢の一つにあげながら、患者へ十分な説明のうえ検討すべきである。自然経過中に年間 10~15% の頻度で AE を起こすのであれば、癌治療による急性増悪の頻度もこの中に納まるのであれば許容されるのかの考えかたもあるかもしれない。しかしながら、治療が trigger となり急激な転帰をたどるとするとやはりそのままには受け入れがたく、急性増悪の高リスク群を同定

Table 2. Incidence and Mortality of Postoperative Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease

Author	Year	Incidence of AE (%)	Mortality of AE (%)	Number of ILDs Pts
Yano et al.	2002	12 (24)	91.7	50
Kumar et al.	2003	5 (20.8)	80	24
Chiyo et al.	2003	9 (25)	33.3	36
Koizumi et al.	2004	7 (14.9)	85.7	47
Okamoto et al.	2004	4 (20)	75	20
Kushibe et al.	2007	4 (12.1)	100	33
Watanabe et al.	2008	4 (7.4)	100	54
Minegishi et al.	2009	8 (22.9)	37.5	35
Shintani et al.	2010	6 (15)	83.3	40
Suzuki et al.	2011	9 (32.1)	0	28
Saito et al.	2011	3 (10.7)	0	28
Mizuno et al.	2012	7 (13.5)	85.7	52
Sato et al.	2014	164 (9.3)	43.9	1763

AE: acute exacerbation of pulmonary fibrosis, ILDs: interstitial lung diseases.

Modified from Watanabe, A., et al., Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. 61 (5): p. 254-61.

Table 3. Risk Score Predicting Incidence of Postoperative Acute Exacerbation

	Score	Predicted incidence of AE (%)
Fair risk group	0	0.4
	3	0.9
	4	1.3
	5	1.8
	6	2.4
	7	3.2
	8	4.4
	9	6
	10	8
	Intermediate risk group	11
12		14.1
13		18.4
14		23.6
15		29.8
High risk group	16	36.8
	17	44.5
	18	52.4
	19	60.2
	22	79.6

This risk score (RS) was derived from the following formula: $5 \times (\text{history of AE}) + 4 \times (\text{surgical procedures}) + 4 \times (\text{UIP appearance on CT}) + 3 \times (\text{male sex}) + 3 \times (\text{preoperative steroid use}) + 2 \times (\text{elevated serum sialylated carbohydrate antigen, KL-6 level}) + 1 \times (\text{low vital capacity})$.

AE: acute exacerbation of pulmonary fibrosis; UIP: usual interstitial pneumonia; CT: computed tomography.

Modified from Sato, T., 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 (3): p. 164-72.

したうえで十分な説明と同意が必要であろう。

癌治療の結果引き起こされる急性増悪の頻度・リスク因子について

手術治療により引き起こされる急性増悪

間質性肺炎合併肺癌の手術後生じる急性増悪は、本邦における全肺癌手術後の在院死のトップであるため、つよく関心をあつめて様々な検討が行われてきた¹¹。比較的多数の研究が行われているが、いずれも観察研究である。急性増悪の発症率は8.6~25%と幅がありその死亡率もさまざまである¹²(Table 2)。これら報告例のうち日本呼吸器外科学会主導で施行された多施設共同研究¹³は症例数が多く(1763例)、最も受け入れられる結果といえよう。この研究では、間質性肺炎合併肺癌患者では手術後AE発症率9.3%、死亡率43.9%と報告されている。この対象症例中、膠原病合併を除いたCT上UIPパターンを示したIPFサブグループ1235例の解析では、AE発症率は10.1%であった。同研究ではまた独立した危険因子として、過去の急性増悪の既往・手術術式・画像上UIPパターン・男性・術前ステロイド治療の有無・KL-6値・%VC、の7因子が指摘されている。このリスク7因子をもとに、日本呼吸器外科学会から術後AEのリスク評価のためのリスクスコアが提案されている¹⁴(Table 3)。

化学療法により引き起こされる急性増悪

細胞障害性薬剤化学療法による急性増悪

間質性肺炎合併症例へはイリノテカン、ゲムシタビン、アムルピシンは投与禁忌となっている。慎重投与となっている薬剤はドセタキセル、パクリタキセル、ビノレル

ビン, S-1, ベメトレキセド, ノギテカンなどである。

びまん性肺疾患に関する調査研究班による全国調査では、19施設・396例の一次治療による急性増悪の発症率は、レジメンごとにより異なるが、平均は13.1%と報告されている。¹⁵ この調査で最も多かったレジメンはカルボプラチン+パクリタキセル療法で、140例で急性増悪の頻度は8.6%で、この中では低いものであった。一次治療における急性増悪の頻度についてはさらに諸家の報告があり、カルボプラチン+パクリタキセルを用いたものが最も多く、発症率は5.6~37.9と報告されている。これらプラチナ製剤を基調とする治療では奏効率は間質性肺炎を合併しない患者群とほぼ遜色ないが、生存期間は12か月未満といずれも不良であった。¹⁶

現在のところ、化学療法によるAEの発症を予測する因子について、KenmotsuらはUIPパターンが化学療法による急性増悪の頻度が高いことが、¹⁷ 前述の全国調査では高齢者(70歳以上)が、臨床的・病理学的IPFではオッズ比が、それぞれ2.8, 3.5, 3.2と高い傾向が認められたが、症例数が少なく、統計学的有意差は認めていない。また、間質性肺炎の重症度・活動性を表すとされる呼吸機能(肺活量, 拡散能), 動脈血酸素分圧, KL-6, SP-Dは予測因子となり得なかった。肺癌のStage, 対象となる間質性肺炎の進行度に加え、多種多様なレジメンがあり、予測因子の検討には困難を伴うことがうかがわれる。分子標的薬について

分子標的薬も慎重投与の薬剤となっているが、厳密な使用上のcriteriaは存在しない。

ゲフィチニブに関しては、Kudohらが化学療法歴を有する進行NSCLCを対象とした大規模なコホート内ケースコントロールスタディにおいて、間質性肺炎の発症頻度はゲフィチニブで4.0%、ほかの化学療法群では2.1%と報告している。¹⁸ ほかの化学療法群に比してオッズ比で3.23(95%CI: 1.94~5.40)と高く、また間質性肺炎発症時の死亡率は31.6%と致死的であることから、投与は原則行われない趨勢といえよう。

間質性肺炎合併肺癌においてはEGFR遺伝子変異のある可能性は低いと考えられるが、変異のある場合でもやはり投与については十分慎重であるべきと考える。クリゾチニブによる間質性肺炎の発症率は2.1%であるが、発症患者の約半数が死亡したと報告されている(ファイザー株式会社: ザーコリ適正使用ガイド, 2014年)。ゲフィチニブと同様にクリゾチニブも投与には注意が必要である。

免疫チェックポイント阻害薬について

ニボルマブについては2016年国内承認・保険収載後急速に投与例が増加し、知見が蓄積されつつある。2017年8月現在、切除不能または再発肺癌に対して肺癌

15879例投与中(総投与患者数20600例)605例、そのうち重篤な500例の間質性肺炎の発症が報告されている。重篤例の詳細は不明であるが、間質性肺炎の発症が約4%ということになる(BMS株式会社HP: <https://www.opdivo.jp/cancer/nsclc/>)。京大病院でのニボルマブ投与例約80例中間質性肺炎の発症率は4%であるが、間質性肺炎既往のある症例では10%程度の増悪を経験している(personal communication)。間質性陰影のある患者には高率に増悪が引き起こされる可能性がある。Delahunyらは主としてニボルマブを投与された1826例のうち64例(3.5%)に間質性肺炎を生じ、そのうちGrade 4 pneumonitisが9.4%, Grade 5が9.4%に生じたと報告している。間質性肺炎合併でもより軽症の6例(%VC 80以上かつ画像上possible UIPまたはinconsistent with UIP)を対象として検討したところ、肺障害の発生はなかったとの報告もみられる²⁰が、今後の一層の研究の進展が期待される。

放射線治療により引き起こされる急性増悪

間質性肺炎合併肺癌患者に対する照射後の放射性肺臓炎のリスクは20~30%と報告されている。^{21,22} しかしいずれも少数の検討で、化学療法との併用例も交えたもので、詳細について判断することは困難である。末梢肺癌に対してSBRTのすぐれた局所制御力はStage I肺癌に対して76.5~92%と報告されており、肺癌治療にとって有力なmodalityといえる。²³ 169例のcT1N0M0を対象にしたJCOG0403ではGrade 3以上の合併症が17例みられたが、死亡例はなかった。合併症に関してYamashitaらはGrade 3以上の放射性肺臓炎、特にExacerbationといえるSevereなものの発生頻度は10%以下であるが、KL-6の高値およびILDの存在する患者で高率に発症することから、これらの患者では適応外とすべきと結論付けている。²⁴ AEといえる放射性肺臓炎が発症してくるタイミングは治療後長いものは数か月の経過をとるため、手術や化学療法とまた異なる側面をもっている。こちらも、今後より間質性肺炎に焦点を合わせた研究が待たれるところである。SBRTについてはもとの間質性肺炎はどの程度含まれていたのかなど詳細は不明ながら、我が国8施設で治療を受けた1789例のうち、治療後に肺臓炎による死亡をきたした26症例を解析したOnishiらの報告があるが、そのうち14例(54%)が肺線維症をともっており、多く画像上UIPパターンを呈していたとされている(2009年Annual Meeting of American Society for Radiation Oncology)。現在、日本放射線腫瘍学研究機構(JROSG)肺・縦隔腫瘍グループの永田らにより間質性肺炎合併肺癌に対する放射線治療の全国実態調査(後ろ向き観察研究)が行われており(2018年12月まで)、これにより放射線治療による間質性肺炎

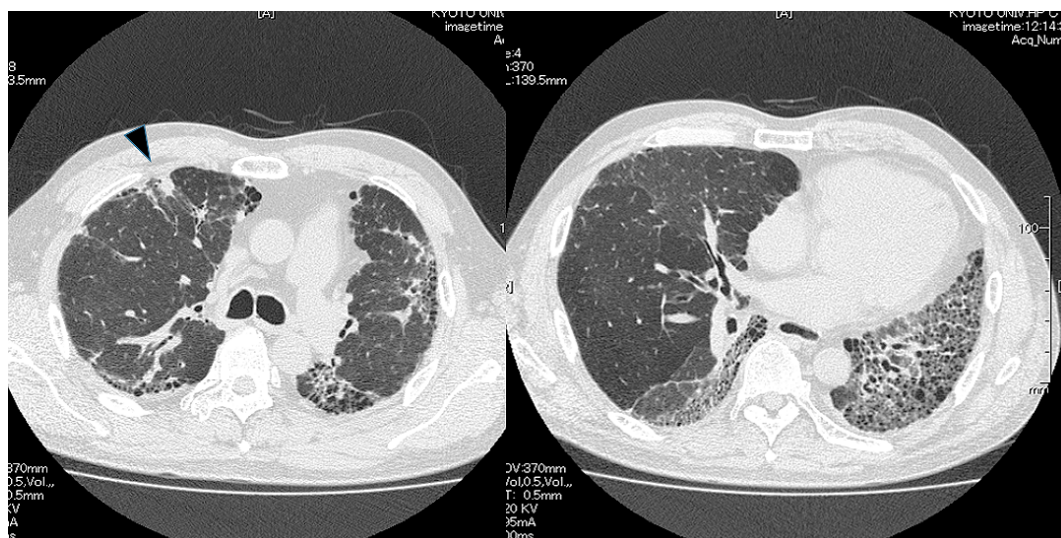


Figure 1. A CT scan of a 69-year-old male patient with a small nodule (arrowhead, 12 mm in diameter) in the right upper lobe detected during follow-up for UIP. The patient had been taking methylprednisolone for years and developed acute exacerbation (AE) twice in the course of IP treatment. Physiological data: %VC 56.3%, %DLco 41.5. KL-6: 1210. The predicted incidence of AE was as high as 44.5% if lobectomy was performed but only 18.4% if wedge resection was done. Pirfenidone was administered as prophylaxis for post-operative AE, and wedge resection was performed. The post-operative course was uneventful, but six months later, he developed multiple disseminations in his right chest cavity.

悪化の頻度・重症度やその予後・リスク因子が明らかになることが期待されている。

急性増悪のリスクを下げるために

間質性肺炎周術期急性増悪予防投与薬について

予防投与薬について、これまでRCTは行われたことはない。シベレスタットやステロイドの周術期投与、^{25,26}マクロライド・ウリナスタチン・ピルフェニドンなどが報告されている。シベレスタットに関して10~31例の観察研究が報告されているが、投与例で急性増悪の発症はなかった。ステロイドでは、青山らが前向き多施設のRCTの報告を行っている。²⁷ステロイド投与群で非投与群に比べて術後急性増悪が有意に多く発症し($p=0.003$)、試験が中止となった。日本呼吸器外科学会の全国多施設後ろ向き研究では、これら予防投与薬に関して効果を認めることはなかった。¹³これらの研究で検討されることがなかったピルフェニドンに関しては、術後急性増悪の予防効果を示唆する研究が行われている。WJOGの多施設共同Phase II study (PEOPLE Study)では、プロトコル治療が行われたIPF合併肺癌患者手術症例36例中1例のみに増悪(死亡)をみとめた報告がある。²⁸間質性肺炎合併肺癌手術症例について、ピルフェニドンが術後急性増悪予防に有効かどうか、さらにNorth East Japan Study Group (NEJ: 北東日本研究機構)にて第III

相試験が企画されており、注目されている。この試験ではピルフェニドン治療群と非治療群(ピルフェニドンとニンテグニブ以外)の2群について、区域切除または葉切除を行い、30日・90日以内の急性増悪発症率、2年生存・無再発生存を検討されることになっている。これまで特発性間質性肺炎に対するピルフェニドンの治療効果に対して複数のRCTを含む大規模な研究がなされ、生存の延長効果が示唆されている。しかし一般に間質性肺炎への大規模な投与研究での長期的観察においては、急性増悪の予防効果(総症例数1012例)は明確には示されていない。^{8,9,29}周術期という短期の観察期間に予防効果が示されるのかどうか、非常に重要な研究となろう。また、2016年から登録作業が開始された日本呼吸器外科学会主導・肺癌学会・びまん性肺疾患研究班との共同研究、間質性肺炎合併肺癌切除患者における術後急性増悪予測リスクスコアバリデーションスタディー—多施設共同非介入前向き研究—(REVEAL-IP)では、ピルフェニドンを含む予防投与薬についても登録を行っており、その結果が期待されている。このREVEAL-IPでは2017年8月現在400例の登録が行われ、開始6か月で目標1250例中1/3の症例集積が達成されている。

急性増悪のリスクを下げるために・術式の選択

日本呼吸器外科学会ではびまん性肺疾患研究班との共同研究の成果から、術後急性増悪のリスクスコアを提案

している。このリスクスコアによれば術式を肺葉切除術から部分切除術へ変更することでスコアを4減らすことができ、おおよそ15~20%急性増悪のリスクを減じることになる。

実際の症例を紹介する。症例：69歳男性。2003年にIPFと診断され、プレドニゾロン2mgを投与中である。これまで経過中急性増悪を2度経験している。KL-6：1210 U，%VC：56.3%，%DLco 41.5であった。右上葉に徐々に増大する12mmの小結節を指摘され(cT1aN0M0)，外科紹介となった(Figure 1)。リスクスコアでは葉切除を行った場合17となり、予測急性増悪発症率は44.5%であり、部分切除の場合はスコア13となり、同18.4%となる。GAPスコアではStage IIとなり、IPFの経過としては3年の死亡率は42.1%とされる。間質性肺炎合併肺癌の手術治療の成績を報告している日本呼吸器外科学会の多施設共同研究ではStage IAの肺葉切除術の予測される5年生存率は59%であり、³⁰ %VC 80%以下のStage IA肺癌患者の予後は同研究では20%とされていること、GAPスコアの予測結果、急性増悪のリスクスコアを勘案した結果、できる限り急性増悪のリスクを避ける方針とし、部分切除を選択することとなった。またPEOPLE studyと同様にピルフェニドンを術前1か月から内服投与・1200mgを維持量として術後も内服を継続した。急性増悪は発症しなかったが、術後半年多数の胸腔内播種・再発をきたし、これに対してはbest supportive careが選択された。さきに挙げた呼吸器外科学会主導研究ではStage IAに対する部分切除は肺葉切除に対して年齢・性別・呼吸機能調整後の死亡リスク比が2.98(95%CI：1.56~5.68 p=0.001)と非常に不良で、肺癌治療については肺葉切除がもっとも望ましいとされている。しかし先に挙げたように同研究では%VC 80%以下のStage IAの5年生存率は20%と非常に不良なため、GAPスコアでの評価も合わせて急性増悪をできるだけ避けることが最善の方針と判断し治療法を選択した。

結 論

間質性肺炎治療ガイドライン(2017年版)では間質性肺炎合併肺癌患者に対する外科治療は推奨されるのかというCQ(clinical question)に対して、IPFを含む間質性肺炎合併肺癌患者に対する外科治療を提案する(レベル2C：弱い推奨)と結論されている。また化学療法に関しても「少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある」(レベル2D：非常に低いエビデンス総体にもとづく弱い推奨)とされている。急性増悪のリスク因子の解明・治療成績を目的とした研究によるエビデンスの集積がまたれる。また現在免疫チェックポイント阻害薬の治療例は急増しており、今後間質性肺炎合併

肺癌治療が様変わりする可能性がある。あらたに免疫チェックポイント療法に関する知見が積み上げられ、この治療困難な分野であらたな治療法が進化してゆくことが期待される。また放射線治療に関しては十分に検討しうる研究例がないため同ガイドラインに記載されていないが、こちらも今後JROSGの研究などあらたな知見の蓄積により、間質性肺炎合併肺癌治療の有力な一翼になることが期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- 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.
- Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:773-779.
- Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:431-440.
- Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:538-542.
- Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:531-537.
- Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156:684-691.
- Homma S, Sugino K, Sakamoto S. Usefulness of a disease severity staging classification system for IPF in Japan: 20 years of experience from empirical evidence to randomized control trial enrollment. *Respir Investig.* 2015;53:7-12.
- 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.
- 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.
- Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, Hattori N, Hirohashi N, Tanigawa K, et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2014;108:1031-1039.
- Committee for Scientific Affairs, the Japanese Association for Thoracic Surgery. Masuda M, Kuwano H, Okumura M, Arai H, Endo S, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2013: Annual report by

- The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63:670-701.
12. Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, Nakazawa J, Harada R, Kawaharada N, et al. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61:254-261.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 弦間昭彦, 峯岸裕司. 特発性間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の実況と治療関連急性増悪に関する実態調査. びまん性肺疾患に関する調査研究班平成 21 年度研究報告書. 2010:105-107.
 16. 特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会. IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する化学療法は推奨されるか? 日本呼吸器学会, 編集. 特発性肺線維症の治療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2017:37-39.
 17. Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1242-1246.
 18. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1348-1357.
 19. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50.
 20. Fujimoto D, Morimoto T, Ito J, Sato Y, Ito M, Teraoka S, et al. A pilot trial of nivolumab treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia. *Lung Cancer*. 2017;111:1-5.
 21. Minegishi Y, Takenaka K, Mizutani H, Sudoh J, Noro R, Okano T, et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med*. 2009;48:665-672.
 22. 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.
 23. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93:989-996.
 24. Yamashita H, Takahashi W, Haga A, Nakagawa K. Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer. *World J Radiol*. 2014;6:708-715.
 25. 大内政嗣, 井上修平, 尾崎良智, 藤田琢也, 手塚則明, 花岡 淳, 他. 間質性肺炎合併肺癌に対する周術期ステロイドとシベレスタットの使用経験. *日呼外会誌*. 2012;26:490-497.
 26. Ito H, Nakayama H, Yokose T, Yamada K. Prophylaxis for acute exacerbation of interstitial pneumonia after lung resection. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014;22:948-954.
 27. 青山克彦, 金沢 実, 金子公一, 菊池功次, 尾関雄一, 藤島清太郎, 他. 慢性呼吸不全, 呼吸障害の諸問題 肺線維化病変合併肺癌症例の術後急性増悪に対するステロイド予防投与. *臨床呼吸生理*. 2003;35:123-126.
 28. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res*. 2016;17:90.
 29. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377:1760-1769.
 30. 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.e1-2.