



Title	間質性肺炎を合併する肺癌の全身療法における肺臓炎の予測やリスク因子の解析
Author(s)	石田, 有莉子
Description	配架番号 : 2971
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16878号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16878
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99723
Type	doctoral thesis
File Information	ISHIDA_Yuriko.pdf, 全文



学 位 論 文

間質性肺炎を合併する肺癌の全身療法における

肺臓炎の予測やリスク因子の解析

(Analysis of risk factors for

pneumonitis in the systemic treatment of lung cancer comorbid with

interstitial pneumonia)

2026 年 3 月

北 海 道 大 学

石田有莉子

学 位 論 文

間質性肺炎を合併する肺癌の全身療法における

肺臓炎の予測やリスク因子の解析

(Analysis of risk factors for

pneumonitis in the systemic treatment of lung cancer comorbid with

interstitial pneumonia)

2026 年 3 月

北 海 道 大 学

石田有莉子

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	3 頁
略語表	6 頁
緒言	8 頁
第1章 間質性陰影合併肺癌における薬物治療時の肺臓炎発症予測に 対する 18F-FDG-PET/CT の有用性について	
第1節 緒言	13 頁
第2節 対象と方法	14 頁
第3節 結果	19 頁
第4節 考察	28 頁
第2章 免疫チェックポイント阻害剤を投与された間質性肺炎合併肺癌に おける肺臓炎のリスク因子同定のための多施設共同後ろ向き研究	
第1節 緒言	31 頁
第2節 対象と方法	34 頁
第3節 結果	36 頁
第4節 考察	46 頁
総括および結論	48 頁
謝辞	50 頁
利益相反	51 頁
引用文献	52 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Yuriko Ishida, Shiro Watanabe, Jun Sakakibara-Konishi, Yasuyuki Ikezawa, Hajime Kikuchi, Yasutaka Kawai, Hirokazu Kimura, Sho Nakakubo, Kenji Hirata, Kohsuke Kudo, Satoshi Konno

Association Between FDG Accumulation in Interstitial Lesions and Acute Exacerbation Risk in Lung Cancer: Multicenter Analysis. Japanese Journal of Radiology 2025. Sep 12.

2. Ishida Y, Ikeda S, Harada T, Sakakibara-Konishi J, Yokoo K, Kikuchi H, Iwasawa T, Misumi T, Konno S, Ogura T.

High incidence of immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer and interstitial pneumonia, regardless of honeycomb lung or forced vital capacity: results from a multicenter retrospective study. Int J Clin Oncol 2025; 30(5): 904-913.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Yuriko Ishida, Satoshi Ikeda, Toshiyuki Harada, Jun Sakakibara-Konishi, Keiki Yokoo, Hajime Kikuchi, Tae Iwasawa, Toshihiro Misumi, Satoshi Konno, Takashi Ogura

A Multicenter Retrospective Study to investigate Risk Factors for Immune Checkpoint Inhibitor-induced Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Comorbid Interstitial Pneumonia

ESMO Asia Congress 2023、2023 年 12 月 2 日、シンガポール

2. Yuriko Ishida, Satoshi Ikeda, Toshiyuki Harada, Jun Sakakibara-Konishi, Keiki Yokoo, Hajime Kikuchi, Tae Iwasawa, Toshihiro Misumi, Satoshi Konno, Takashi Ogura

Studying Risk Factors for Pneumonitis in Lung Cancer with Interstitial Pneumonia Receiving Immune Checkpoint Inhibitors

第 21 回日本臨床腫瘍学術集会、2024 年 2 月 22 日、名古屋

3. 石田有莉子、渡邊史郎、菊池創、河井康孝、榊原純、池澤靖元、平田健司、工藤與亮、今野哲

間質性肺炎合併肺癌における間質陰影の FDG 集積と化学療法時の急性増悪リスクに関する多施設研究

第 84 回日本医学放射線学会総会、2025 年 4 月 13 日 東京

4. 菊池創、石田有莉子、渡邊史郎、中久保祥、木村孔一、池澤靖元、河井康孝、平田健司、榊原純、工藤與亮、今野哲

間質性肺炎合併肺癌における間質陰影への FDG 集積と化学療法による急性増悪の関連に関する多施設後方視的解析

第 66 回日本肺癌学会学術集会、2025 年 11 月 6 日 東京

要旨

【背景と目的】間質性肺炎 (interstitial pneumonia; IP) 合併肺癌は薬物治療で全生存率の改善がみられるが、5-20%で急性増悪 (acute exacerbation; AE) を起こし 30-50%が致死となる。そのため IP 合併肺癌は極めて予後不良であり、IP の合併は長期生存の大きな障壁となる。IP 合併肺癌患者に対する薬物治療においては、薬剤による増悪である「肺臓炎」のリスクを含めた認容性と治療効果のバランスを慎重に考慮した上で薬剤を選択し、長期生存を目指す必要がある。しかし、薬物治療による肺臓炎の予測・リスク因子は十分に解明されていない。本研究では、IP 合併肺癌の長期生存を目指す上で障壁となる肺臓炎について、発症予測、リスク因子の同定のため2つの研究、解析を行った。研究1は、客観的な肺臓炎増悪のリスク予測として、PET (positron emission tomography) /CT (computed tomography) 画像で背景肺の Standardized uptake value (SUV) 集積を視覚的に評価し、スコア化して半定量的指標として解析した。研究2では、長期生存の鍵となる immune checkpoint inhibitor (ICI) による肺臓炎リスクについて、実臨床における ICI 投与による肺臓炎リスクや有効性について検討した。

【対象と方法】研究1: 薬物治療を受けた IP 合併肺癌患者を対象とし、薬物治療投与前の臨床的特徴、検査・画像データを収集し、ベースラインおよび肺臓炎発症時の CT は、2人の呼吸器内科医が個別に中央判定を行った。薬物治療投与前3ヶ月以内の PET/CT 画像から両側肺 IP の SUV を算出し、肺臓炎との関連や臨床・検査データ、放射線所見を変数としてロジスティック回帰分析を行い、肺臓炎のリスク因子を調べた。研究2: 研究1とは異なる集団で研究を行い、慢性特発性間質性肺炎を合併した進行または再発非小細胞肺癌 (NSCLC; non-small cell lung cancer) に対して、2次治療以降に ICI 単剤療法を受けている患者を対象とした多施設共同後ろ向き試験を行った。ベースライン時および肺臓炎の発症時のすべての CT は、認定放射線科医により一元的に判定された。臨床的特徴及び検査データや放射線所見を変数としてロジスティック回帰分析を行い、肺臓炎のリスク因子を調べた。

【結果】研究1: 適格基準を満たす113人の患者が3つの施設から登録され、膠原病間質性肺炎患者9名を除外し104名が解析の対象となった。肺臓炎は全 grade が 31.7%で、grade3 以上は 18.3%であった。年齢中央値は 72 歳、99.0%に喫煙歴があった。PS は 92.3%の患者で 0 または 1、組織型は小細胞肺癌 (40.3%) が最も多く、扁平上皮癌 (27.9%)、腺癌 (23.1%) の順に多かった。%FVC (Forced vital capacity) の中央値は 95.2%であり、投与された薬剤は殺細胞性抗癌剤が多くを占めた。肺臓炎の有無で患者の背景に有意差は認めなかった。IP の放射線学的パターンは 20.2%に蜂窩

肺が認められ、Usual interstitial pneumonia (UIP) パターンや蜂窩肺の存在で肺臓炎の頻度の増加は確認されなかった。FDG (fluorodeoxyglucose) 集積に関しては、腫瘍と同側および対側の IP の SUV は肺臓炎発症の有無で有意差はなく、肺臓炎のリスク因子についても有意差はなかった。研究 2: 5 施設から 75 例が登録され、適格基準を満たしたのは 65 人だった。年齢中央値は 71 歳、98.5%に喫煙歴があった。投与された ICI の内訳はニボルマブ (60%) が最も多く、アテゾリズマブ (21.5%)、ペムブロリズマブ (18.5%) の順に多かった。IP の放射線学的パターンはそれぞれ、UIP (11%)、Probable UIP (15%)、Indeterminate for UIP (51%)、Alternative (23%) であり、23%に蜂窩肺が認められた。%FVC の中央値は 95%であった。肺臓炎の発生率は全 grade で 23.1%、grade3 以上で 13.9%であった。単変量ロジスティック回帰分析で肺臓炎の有意な危険因子は同定されなかった。蜂窩肺の有無、%FVC $\geq 80\%$ と $< 80\%$ の患者を比較しても、%FVC の低下と ICI 誘発肺臓炎の頻度の上昇に相関は認められなかった。また、治療効果は無増悪生存期間中央値が肺臓炎のない患者で 2.3 ヶ月、肺臓炎のある患者で 3.3 ヶ月であった。全生存期間 (Overall Survival; OS) の中央値は肺臓炎のない患者で 10.7 ヶ月、肺臓炎のある患者で 7.2 ヶ月であった。1 年生存率は肺臓炎のない患者で 44.3%、肺臓炎のある患者で 36.7%であった。

【考察】研究 1: 今回の研究結果において背景肺の IP の FDG 集積と肺臓炎の頻度に関連を認めなかった。この理由として、サンプルサイズによる影響や、本研究での解析対象の肺臓炎の発生機序は殺細胞性抗癌剤による細胞性障害であり、肺癌を合併していない IP の肺臓炎とは機序が異なる影響が考慮された。また、殺細胞性抗癌剤による肺臓炎は、線維化が進行し低肺機能で予備能の低い状態をリスクとする既報が多い。しかし、そのような線維化が強く進行した肺では FDG 集積が必ずしも関連があるとは限らず、FDG 高集積と殺細胞性抗癌剤による肺臓炎の発生のしやすさに関連を認めづらい可能性がある。一方で画像パターンや抗癌剤の種類などサブグループ解析を行うために、今後はサンプル数をより増やし前向き研究での検討や AI 機器などを用いて肺容積を考慮した形での研究も望まれる。研究 2: 本研究では蜂窩肺の有無や %FVC $< 80\%$ または %FVC $\geq 80\%$ で肺臓炎のリスクは増加しなかった。また、殺細胞性抗癌剤と比較し ICI は IP 合併肺癌においても OS の延長が認められた。既報では蜂窩肺や %FVC 低値などが肺臓炎のリスクとして報告されていたものも多いが、サンプル数が少なく、蜂窩肺に関する判定の難しさや肺気腫合併による %FVC の過大評価の影響を考慮しきれておらず、その解釈には注意が必要である。OS の延長については、本研究では肺臓炎あり群でやや短かったが、殺細胞性抗癌剤による IP 合併肺癌の 1 年 OS が 10-15%であることを考えると ICI は IP 合併肺癌に対して有益な治療であると考えられる。

【結論】IP 合併肺癌に対する殺細胞性抗癌剤、ICI を含めた薬物治療において、併存する IP の PET/CT での FDG 集積、放射線学的パターン、蜂窩肺の有無、呼吸機能検査などと肺臓炎との関連を認めなかった。これらの結果から IP 合併肺癌に対しては、どのような患者に対しても薬物治療の投与は慎重に行うべきである。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

AE	Acute exacerbation
AIP	Acute interstitial pneumonia
ALAT	Association Latinoamericana de Thorax
Alb	Albumin
ATS	American Thoracic Society
CBDCA	Carboplatin
COP	Cryptogenic organizing pneumonia
CRP	C-reactive protein
CTD	Connective tissue diseases
DAD	Diffuse alveolar damage
DLco	Diffusing capacity for carbon monoxide
DTX	Docetaxel
ERS	European Respiratory Society
FVC	Forced vital capacity
Hb	Hemoglobin
HOT	Home oxygen therapy
HP	Hypersensitivity pneumonitis
HRCT	High-resolution CT
ICI	Immune checkpoint inhibitor
IIPs	Idiopathic interstitial pneumonias
ILD	Interstitial lung disease
IP	Interstitial pneumonia
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
IQR	Interquartile range
irAE	Immune-related adverse events
JRS	Japanese Respiratory Society
KL-6	Krebs von den Lungen 6
LDH	Lactate dehydrogenase
Nab-PTX	Albumin-bound paclitaxel

NSCLC	Non-small cell lung cancer
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1	Programmed Cell Death-ligand 1
PEM	Pemetrexed
PFS	Progression-free survival
PS	Performance status
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SUV	Standardized uptake value
UIP	Usual interstitial pneumonia

緒言

1) 肺癌について

肺癌は病理学的に非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC) と小細胞肺癌 (small cell lung cancer; SCLC) に分けられ、健診の普及などで早期発見される機会も多くなったものの、現在も診断時の半数程度は進行期 (IV期) である (Takano et al., 2019)。肺癌は全世界の悪性新生物の中で一番高い死亡率を有し (Sung et al., 2021)、予後不良な癌種である (Molina et al., 2008)。この傾向は我が国においても例外ではなく、2022 年度の人口動態統計がん死亡データによれば部位別のがん死亡数は男性では 53,750 人で最も多く、女性も 22,913 人で大腸に次いで 2 番目に多かった (Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan)。粗死亡率も本邦の高齢化を反映して増加傾向であるが、一方で年齢調整死亡率は 20 年以上緩徐に低下している。この理由の 1 つとして、肺癌全体の約 80% を占める NSCLC における著しい治療薬の進歩が挙げられる。癌化を促進するドライバー遺伝子変異を有する症例に対しては EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する gefitinib の登場を皮切りに (Maemondo et al., 2010)、現在は ALK、ROS1、BRAF、MET、RET、KRAS、NTRK、HER2 など各ドライバー遺伝子変異に対する特異的な標的治療薬が開発され、予後の大きな延長が得られている (Shaw et al., 2014; Shaw et al., 2020; Planchard et al., 2016; Drilon et al., 2023; Melosky et al., 2021)。また近年、免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitor; ICI) の登場により、ドライバー遺伝子変異を有していない症例に対しても初回治療から ICI を用いた治療を行うことで、5 年生存率で 20-30% 程度の長期生存が得られるようになった (Brahmer et al., 2023; Novello et al., 2023; Garassino et al., 2023; Peters et al., 2025)。

一方で SCLC は肺癌全体の 15-20% を占め (Siegel et al., 2021)、胸郭内に限局した局限型 SCLC と進展型 SCLC に大別される。SCLC の性質として増殖能が高く進行が速いことが一般的に言われており、診断時には半数以上が転移性病変を有している進展型 SCLC に至っている (Rudin et al., 2021)。そのため予後も不良で、5 年生存率も 2.8-7.0% 程度と NSCLC と比べて著しく低い (Schabath et al., 2014; Rudin et al., 2021)。20 年以上治療薬の進歩もみられなかったが、近年 1 次治療において ICI と殺細胞性抗癌剤の併用療法による予後の延長が示され、標準治療となった (Horn et al., 2018; Paz-Ares et al., 2019)。しかし 5 年生存率は 12% と決して予後は良好とはいえず (Reck et al., 2024)、さらなる治療法の開発が待たれる。

2) 間質性肺炎について

間質性肺炎 (interstitial pneumonia; IP) は慢性的な肺の間質の炎症や線維化による肺機能の低下や進行性の呼吸困難を伴う予後不良な肺疾患群である (Raghu et al., 2022; Natsuizaka et al., 2014)。乾性咳嗽や労作時呼吸困難の程度や経過、聴診上の吸気時の捻発音 (fine crackles) を聴取した場合や、胸部 X 線の網状陰影や容積減少などの所見も間質性肺炎を鑑別として考える必要がある。喫煙歴や粉塵暴露歴、膠原病などの基礎疾患の有無や採血の所見から、原因が特定できるものの中には膠原病関連間質性肺炎や過敏性肺炎、薬剤性などが挙げられる。原因が特定できないものに関しては特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) と呼ばれ、American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) の基準では特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) などを含め 9 分類に分けられている (図 1)。

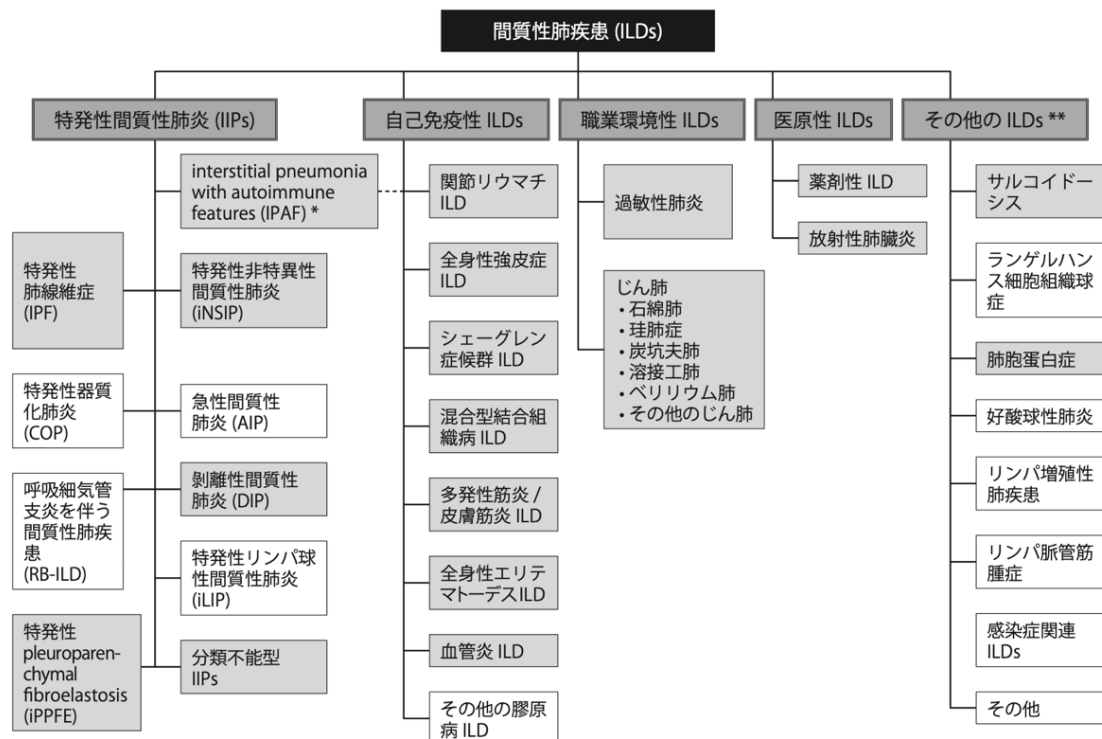


図 1 間質性肺疾患の分類

『特発性間質性肺炎の治療と手引き 2022 改訂版第 4 版』より抜粋

Figure legend 1

間質性肺炎は原因が明らかなものと、原因が明らかなではない特発性間質性肺炎(IIPs)に分類される。治療方針は原因および病型により異なる。

診断には胸部 HRCT (High-resolution CT) の所見は重要であり、Official American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Asociacion Latinoamericana del Thorax (ATS/ERS/JRS/ALAT) statement (2022): Diagnosis Idiopathic Pulmonary Fibrosis に基づき、HRCT 所見で4つのパターン (UIP pattern、Probable UIP pattern、Indeterminate for UIP pattern、Alternative Diagnosis) に分類される (Raghu et al., 2022) (図2)。また、IP の診断にはCT による画像診断だけでなく、外科的肺生検による病理学的組織学的検討と、呼吸器専門医・放射線科医、病理専門医による multidisciplinary discussion (MDD) が推奨される。

Table 3. High-Resolution Computed Tomography Patterns in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

	HRCT Pattern			CT Findings Suggestive of an Alternative Diagnosis
	UIP Pattern	Probable UIP Pattern	Indeterminate for UIP	
Level of confidence for UIP histology	Confident (>90%)	Provisional high confidence (70–89%)	Provisional low confidence (51–69%)	Low to very low confidence (≤50%)
Distribution	- Subpleural and basal predominant - Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with fibrosis) - Occasionally diffuse - May be asymmetric	- Subpleural and basal predominant - Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with reticulation and traction bronchiectasis/bronchiolectasis)	Diffuse distribution without subpleural predominance	- Peribronchovascular predominant with subpleural sparing (consider NSIP) - Perilymphatic distribution (consider sarcoidosis) - Upper or mid lung (consider fibrotic HP, CTD-ILD, and sarcoidosis) - Subpleural sparing (consider NSIP or smoking-related IP)
CT features	- Honeycombing with or without traction bronchiectasis/bronchiolectasis - Presence of irregular thickening of interlobular septa - Usually superimposed with a reticular pattern, mild GGO - May have pulmonary ossification	- Reticular pattern with traction bronchiectasis/bronchiolectasis - May have mild GGO - Absence of subpleural sparing	CT features of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology	- Lung findings - Cysts (consider LAM, PLCH, LIP, and DIP) - Mosaic attenuation or three-density sign (consider HP) - Predominant GGO (consider HP, smoking-related disease, drug toxicity, and acute exacerbation of fibrosis) - Profuse centrilobular micronodules (consider HP or smoking-related disease) - Nodules (consider sarcoidosis) - Consolidation (consider organizing pneumonia, etc.) - Mediastinal findings - Pleural plaques (consider asbestosis) - Dilated esophagus (consider CTD)

Definition of abbreviations: CT = computed tomography; CTD = connective tissue disease; DIP = desquamative interstitial pneumonia; GGO = ground-glass opacity; HP = hypersensitivity pneumonitis; HRCT = high-resolution computed tomography; ILD = interstitial lung disease; IP = interstitial pneumonia; LAM = lymphangioleiomyomatosis; LIP = lymphoid interstitial pneumonia; NSIP = nonspecific interstitial pneumonia; PLCH = pulmonary Langerhans cell histiocytosis; UIP = usual interstitial pneumonia. The previous term, "early UIP pattern," has been eliminated to avoid confusion with "interstitial lung abnormalities" described in the text. The term "indeterminate for UIP" has been retained for situations in which the HRCT features do not meet UIP or probable UIP criteria and do not explicitly suggest an alternative diagnosis. Adapted from Reference 2.

図2 IPF の画像パターン分類表

(Raghu et al., 2022)より引用

Figure legend 2

IPF は UIP pattern、Probable UIP pattern、Indeterminate for UIP pattern、Alternative Diagnosis の4タイプに分類される。

IIPs の半数近くは IPF (Idiopathic pulmonary fibrosis) であり、5 年生存率は 20-40% と予後不良である (Kim et al., 2006)。急性増悪は IPF の死因の 40% を占め、年間の発生頻度は 5-15% 程度といった報告もあり (Azuma et al., 2005; Taniguchi et al., 2010; Ryerson et al., 2015)、急性増悪は予後を規定する重要な因子の一つである。IP の治療

としては、過敏性肺炎などの原因の特定できる場合や膠原病関連間質性肺炎などの原疾患に起因する場合にはその治療を行う。一方で IPF の場合は基本的に非可逆性に進行する疾患であり完治する治療方法はなく、ピルフェニドン及びニンテダニブなどの抗線維化薬が疾患の進行抑制を目的として用いられる。

4) 間質性肺炎合併肺癌について

IP 患者は一般集団よりも肺癌発症リスクは 5 倍程度高く (Karampitsakos et al., 2017; Zielinski et al., 2018)、一方で、肺癌患者においては診断時に 10-20%に IP を合併する (Miyamoto et al., 2023)。一般的な肺癌の治療選択肢としては外科治療、放射線治療、薬物治療などが挙げられるが、IP の存在によりその治療選択肢も制限される。IP 合併肺癌に対する放射線治療に関しては、定位照射で 38.9%程度の症例で grade3 以上の放射線肺臓炎を発症し、肺臓炎を発症した場合の死亡率は 16.7%といった報告もある (Yoshitake et al., 2015)。それゆえ実臨床において早期または局所進行期の IP 合併肺癌に対して放射線での単独治療や薬物療法と放射線治療の併用は、放射線肺臓炎の発症リスクが高く一般的には行われていない。そのため根治を目的とした治療としては外科的切除となるが、術後の急性増悪による急性増悪は 9.3%であり、死亡率は 43.9%と報告されている (Sato et al., 2014)。さらに、切除不能な進行期 IP 合併肺癌において、薬物療法は best supportive care と比較して全生存率の改善が認められるものの、薬物治療によって 5-20%の頻度で肺臓炎を起こしそのうち 30-50%が致死的となるため、リスクとベネフィットを見極めた上で投与を決定することが必要である。このように IP 合併肺癌に対する薬物治療、外科治療、放射線治療などの治療介入においては、肺臓炎を誘発し時に致死的となりうるため、治療介入が実際に生存期間を延長させるかどうかは明らかではなく、IP 合併肺癌の予後は極めて不良である (Raghu et al., 2022)。

5) 薬物療法の肺臓炎リスクについて

肺癌に対する薬物療法の種類として殺細胞性抗癌剤と分子標的薬、ICI に大別される。殺細胞性抗癌剤による肺臓炎のリスク因子としては、間質性肺炎の病理学的パターンが UIP であること (Taya et al., 2019; Kenmotsu et al., 2011) や線維化の範囲 (Ozawa et al., 2009)、%FVC 低値 (Kenmotsu et al., 2011; Ozawa et al., 2009; Kobayashi et al., 2017) など、線維化が進行して予備能が低下した状態が肺臓炎のリスク因子とする既報が多い。また、薬剤ごとに IP 合併肺癌に対する扱いは異なり、イリノテカンには投与禁忌とされており、アムルビシンでは胸部 X 線で異常陰影がある患者につい

て禁忌とされるなど、薬剤選択において何らかの制限が設けられる場合が多い。ICI は蜂窩肺の有無や%FVC の数値によってリスクに差を示した前向き研究もあるが (Fujimoto et al., 2017; Fujimoto et al., 2019; Ikeda et al., 2020)、その設定条件などに違いもあるためその解釈には注意を要し、肺臓炎リスクの低い IP の選択基準は確立されていない。分子標的薬に関しては EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対して用いられるゲフィチニブやエルロチニブは肺臓炎のリスク因子となる可能性が高いことが知られているため (Wang et al., 2013)、その後新規に開発された分子標的薬については IP 合併肺癌に投与を選択しない場合が多い。EGFR 遺伝子変異以外の遺伝子変異に関しては、その頻度が希少であるため、そのリスク情報が少なく症例の蓄積が今後望まれている状況である。

そのため、予後不良な IP 合併肺癌の予後を改善し長期生存を目指すには、癌そのものに対する治療に加え、肺臓炎の管理は必要不可欠である。特に外科的切除が困難な場合に治療の中心となる薬物治療について、患者選択・薬物選択を明確にすることは重要と考えられる。そのため本研究では、IP 合併肺癌の長期生存を目指す上で障壁となる薬物治療における肺臓炎について、リスク因子の同定のために 2 つの研究を行なった。研究 1 は、客観的な肺臓炎のリスク予測として、PET (positron emission tomography) /CT (computed tomography) 画像で背景肺の Standardized uptake value (SUV) 集積を視覚的に評価し、スコア化して半定量的指標として解析した。研究 2 では長期生存の鍵となる ICI に関連する肺臓炎リスクについて、実臨床における ICI 投与による肺臓炎リスクや有効性について検討を行った。

研究 1

第 1 章 間質性陰影合併肺癌における薬物治療時の肺臓炎発症予測に対する¹⁸F-FDG-PET/CT の有用性について

第1節 緒言

Fluorine-18 2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET/CT, 以下 PET/CT) は肺癌の病期診断に用いられる一般的な画像検査である。ブドウ糖に構造が類似する ¹⁸F-FDG は、グルコーストランスポーター (GLUT) を介して細胞内に取り込まれるが、代謝はされずそのまま蓄積し PET/CT で集積像として描出される。GLUT は 100 種類程度存在するが、PET/CT 撮像の上で主要となるのは GLUT1-4 である。FDG 集積は GLUT や細胞密度や血流の多さ、ヘキサメチルコリン受容体活性など様々な誘因で亢進するが、肺癌では SUV 上昇と GLUT の陽性細胞率が相関することが報告されている (Hashimoto et al., 2006; de Geus-Oei et al., 2007)。

IP の線維化部分へも FDG が集積することが知られているが、この原因としては炎症細胞や赤血球で GLUT 1 の発現が多いことや transforming growth factor β による GLUT 1 発現増加などによると考えられている (Isobe et al., 2009)。また、IP の線維化部分における FDG 集積の強さは活動性及び予後と関連する報告 (Justet et al., 2017) や、術前の IP の FDG 集積状況と術後の肺臓炎の関連を調べた報告は多数ある。その中の一つでは、肺臓炎の有無で比較した場合に肺臓炎を発症した群の IP 領域の SUV_{max} が有意に高値であり、90 日死亡率について SUV_{max} < 2.55 の群で 0%、SUV_{max} $\geq$ 2.55 の群では 33.3%と有意に高いという報告もされている (Oishi et al., 2021)。また FDG 集積と薬物治療による肺臓炎の関連を調べた研究は単一施設で行われたため症例数も少なかったが、IP 合併肺癌 33 例中で肺臓炎を発症した 7 例で、間質性陰影部分への FDG 集積が高い傾向にあったと報告されている (Akaike et al., 2020)。また、AI を用いた別の報告では ICI 治療前の非癌性肺 (non-cancerous lung; NCL) の SUV 値が高いほど肺臓炎発症に関連することが示唆されている。ただ AI を用いた手法は正確である可能性がある一方で、現時点では汎用性の高い手法ではなく ICI 投与に限った少数例での検討であった (Yamazaki et al., 2025)。

このように IP 合併肺癌の背景肺の間質性陰影への FDG 集積と肺臓炎の頻度の報告は少数に限られ、現時点で薬物治療投与前の背景肺の集積の程度と肺臓炎の頻度に明確な関連があるかどうかは不明である。本研究では IP 合併肺癌患者における背景肺の FDG 集積と薬物治療投与による肺臓炎の関連を調べ、FDG 集積の増加に影響を与える他の因子について解析した。

第2節 対象と方法

【対象】

国内の3施設で実施した後ろ向き研究で、対象は以下を満たす患者とした：(1) 進行性または再発性肺癌であること (2) 特発性間質性肺炎を合併していること (3) 薬物治療施行前3ヵ月以内にPET/CTを施行されていること。除外基準は、(1) 中央判定でIPが否定された症例、(2) 薬物治療歴のない症例、(3) 胸部または縦隔への放射線治療歴を有する症例とした。既存のIPは、2022年のATS/ERS/JRS/ALATに基づき、UIP、Probable UIP、Indeterminate for UIP、alternative diagnosis に分類した。膠原病関連間質性肺疾患 (Connective tissue diseases-associated interstitial lung disease; CTD-ILD) は本研究では「膠原病内科医受診によりCTD-ILDと診断された症例」を対象とし、膠原病疑い例は含めなかった。

【収集データ】

臨床および検査データは診療録から以下のものを抽出した：年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、Performance Status (PS)、安静時SpO₂、組織型、診断時病期 (肺癌TNM分類第8版)、PD-L1発現状況、ドライバー遺伝子変異の有無、在宅酸素療法の使用歴、既存IPの急性増悪歴、ステロイドや抗線維化薬の使用歴、肺癌に対する外科切除歴、緩和照射歴、薬物治療開始時および肺臓炎発症時の血液検査 (アルブミン、CRP、ヘモグロビン、KL-6、LDH、抗核抗体の有無)、呼吸機能検査 (%FVC、FEV1/FVC、%DLco)、転帰判定可能の最終日、生存転帰、死亡例ではその死亡日と死因を収集した。

【PET/CT 撮像プロトコル】

撮像は各施設において、以下の5種類のPET/CT装置を用いて実施した：Biograph 64 (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany)、Discovery ST、Discovery 610、Discovery MI (GE HealthCare, Milwaukee, WI)、Gemini TF (Philips Healthcare, Cleveland, OH)。撮像および再構成は各施設の基準に従って行い、日本核医学会2018年版ガイドラインに準拠した。

【ベースラインおよび肺臓炎発症時のHRCT評価】

全ての胸部CTの肺野条件における画像パターンは、臨床情報を伏せた状態で2名の呼吸器内科医が個別に画像パターン評価を行い、判定が一致しない場合は第3の呼吸器内科医が最終判定することで、中央判定とした。肺臓炎の定義は薬物治療中もし

くは終了から6ヵ月以内に発症したものとした。肺臓炎の診断においては主治医が臨床所見とCT所見に基づき行い、感染症、癌の進行、心不全などは慎重に除外した。肺臓炎発症時のCT所見はATS/ERS国際分類に基づき、AIP/DAD、HP、COP、NSIP、その他に分類した (Kubo et al., 2013)。

【ベースラインのPET評価】

PET/CT画像は放射線科専門医と呼吸器内科医が独立して読影した。背景肺のIP部分について腫瘍同側 (ipsilateral; ipsi) 及び対側 (contralateral; contra) についてそれぞれ Region of interest (ROI) 20mm で測定し、下肺野背側に陰影があればそこで測定し、腫瘍と重なれば測定不可とした。測定はFDG集積の最も高い点を中心とした体積1 cm³の範囲で算出したSUV_{peak}を用いた (図3)。またSUV値はPETの装置ごとの感度の差によるばらつきが生じるため、その影響を補正する目的で補正臓器と比をとる方法を用いた。補正臓器の参照部位に基づく正規化指標を用いるため本研究では以下を算出した: 大動脈にROI 5 mm (target-to-blood ratio; TBR)、肝臓にROI 30 mm (target-to-liver ratio; TLR)、大動脈弓および気管分岐部レベルで患側・健側肺にROI 20 mm (target-to-normal ratio: TNR) をそれぞれ設定した (図4)。参照部位の測定は既報に基づきSUV_{mean}を用いた (Wang et al., 2020)。

さらに、IP病変のFDG集積の程度と範囲を評価するため「FDGscore」を算出した。FDGscoreの評価部位は、両肺の前部・中部・後部を3解剖レベル (大動脈弓、気管分岐部、右心房最大レベル) で区分し、加えて横隔膜面を含めた20部位とした。各部位は5段階でスコア化した (0: 集積なし、1: 血液プール未満、2: 血液プール超～肝臓未満、3: 肝臓以上、4: 肝臓を大きく上回る)。FDGscoreの総スコアは0～80点となり、腫瘍と重複する部位は評価不能とし、それらを除いた上で2名の読影者の平均値を満点で割った比率とした。FDGscoreを用いて肺臓炎発症の有無で比較解析を行った。

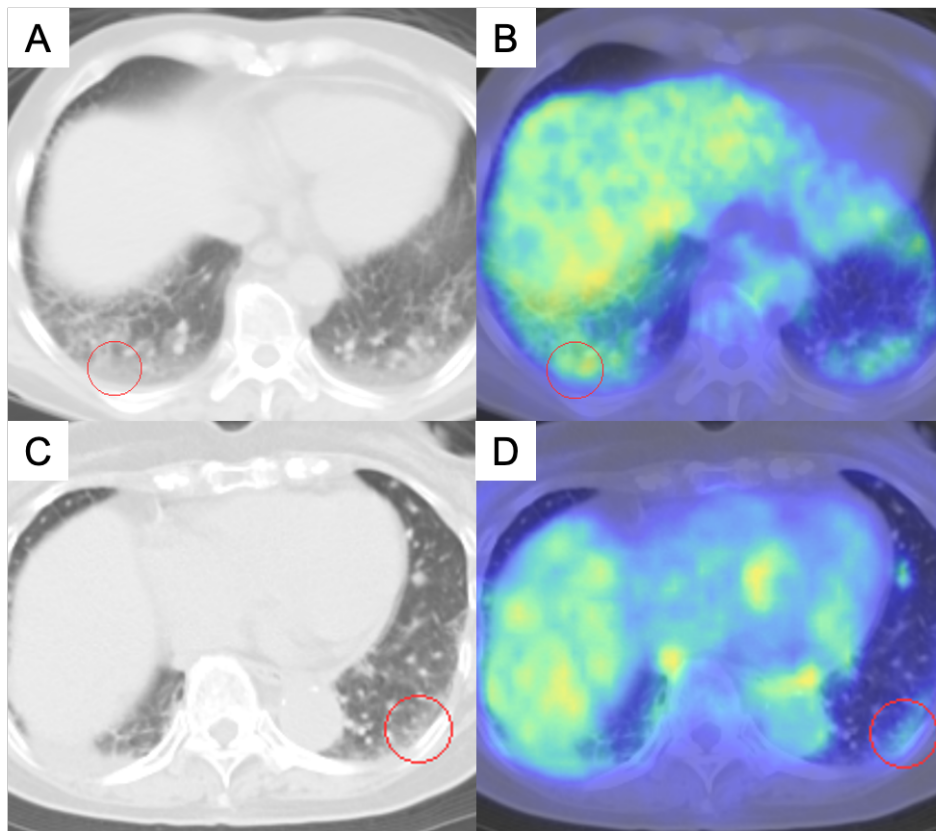


図3 背景肺の IP 部分への FDG 集積

Figure legend 3

背景肺における PET/CT での FDG 集積の代表例を示す。強い集積を示す例 (A)、(B) と、弱い集積を示す例 (C)、(D) を提示する。PET/CT における FDG 集積は、CT での解剖学的部位からわずかにずれて描出される傾向があるが、(A)と(B)、(C)と(D) はそれぞれ同一断面における評価である。

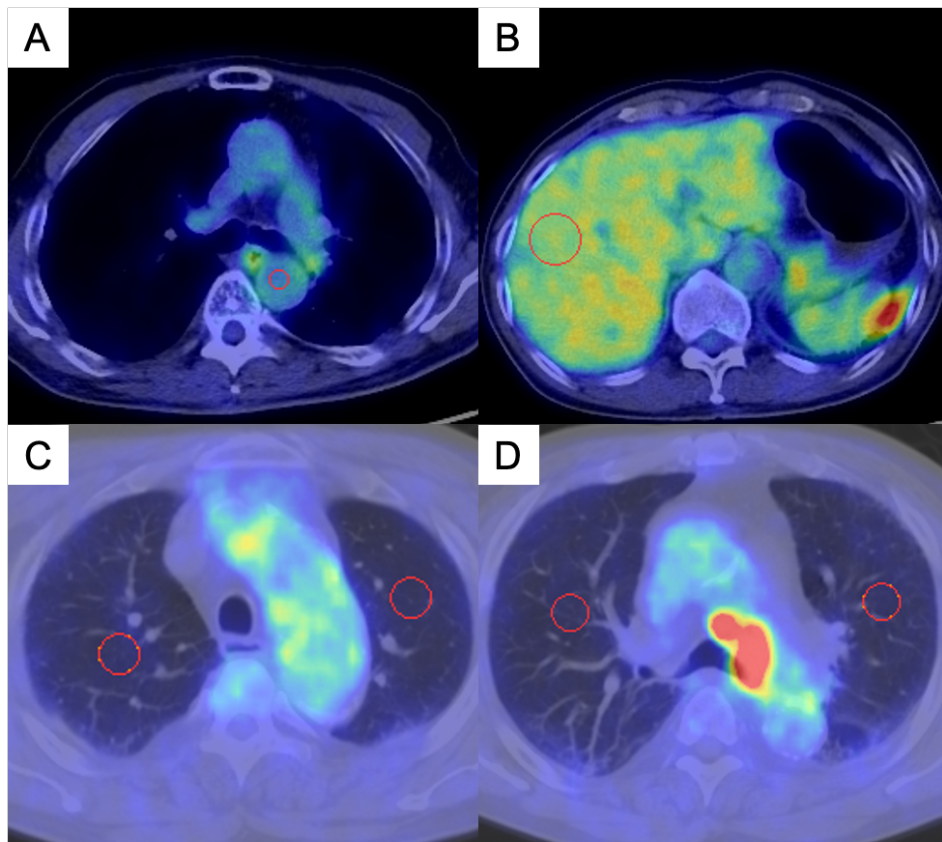


図4 補正臓器における SUVmean の測定

Figure legend 4

(A) 大動脈には直径 5 mm の ROI を設定し、(B) 肝臓には 30 mm の ROI、肺には 20 mm の ROI を設定した。(C) 大動脈弓および (D) 両側肺の気管分岐部における平均値を使用した。

【統計解析】

カテゴリー変数は名義変数で示し、Fisher の正確確率検定を用いて比較した。非正規分布の連続変数は中央値 (四分位範囲) で示し、Mann-Whitney U 検定で比較し、 p 値 < 0.05 を統計学的に有意とした。臨床的または画像的因子と背景肺における FDG 集積との関連を検討するために、患者を名義変数の有無および連続変数の中央値に基づいて 2 群に分け、SUV_{peak} を比較した。次に肺臓炎リスクを検討するた

め、肺臓炎を発症した患者としなかった患者とで臨床的特徴、ベースラインの HRCT 所見、PET/CT、および各種検査データを比較した。さらに Acute exacerbation (AE) 予測因子を目的に単変量ロジスティック回帰分析を行った。

第3節 結果

【患者背景】

本研究では3施設からIPを合併した肺癌216例を登録し、除外基準に該当した103例を除外した上で、適格基準を満たす113例について、背景肺におけるFDG集積に影響する因子の統計解析を行った。その結果、「臨床的に診断されたCTD-ILD」群とそれ以外の群でTBR、TLRに有意差を認めた(表1)。このため、臨床的にCTD-ILDと診断された9例を解析対象から除外し、最終的に104例を解析対象とした(図5)。

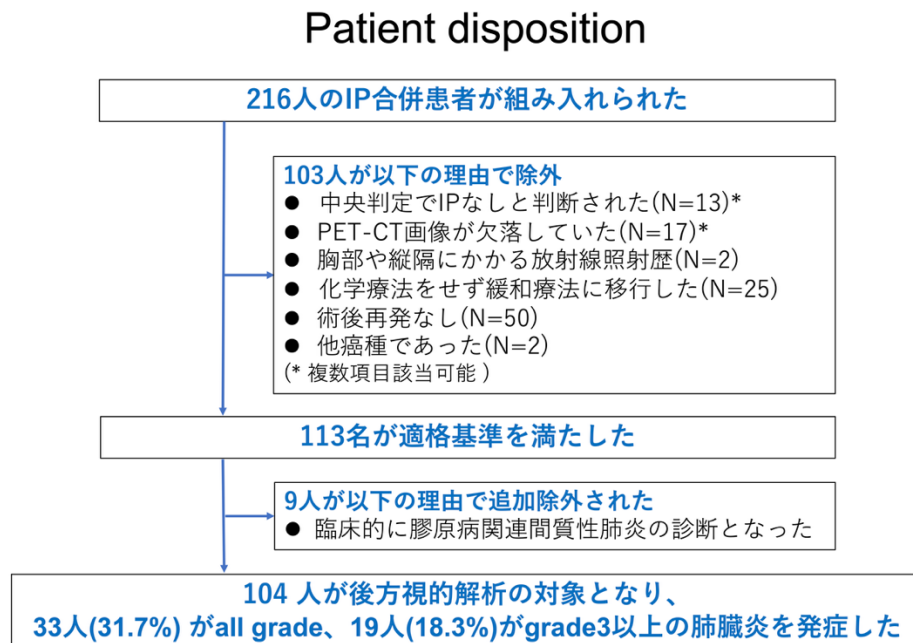


図5 患者登録のフローチャート

Figure legend 5

216名が組み入れられ、適格基準を満たした104名が解析の対象となった

表 1 背景肺の FDG 集積に影響する要因の比較

Factor	CTD-ILD と診断された患者	CTD-ILD の診断されていない患者	p value
n	104	9	
contra TNR	3.42 (2.76, 4.48)	3.34 (2.75, 3.82)	0.584
contra TBR	1.03 (0.86, 1.22)	1.27 (1.11, 1.41)	*0.041
contra TLR	0.69 (0.58, 0.77)	0.86 (0.78, 0.96)	*0.013
ipsi TNR	3.47 (1.63, 4.16)	0.95 (0.87, 1.03)	0.198
ipsi TBR	1.04 (0.90, 1.33)	1.33 (1.12, 1.54)	*0.028
ipsi TLR	0.71 (0.58, 0.84)	0.89 (0.77, 1.09)	*0.026

Abbreviations: CTD-ILD, connective tissue diseases-associated interstitial lung disease; Contra, contralateral; IP, interstitial pneumonia; Ipsi, ipsilateral; TBR, target-to-blood ratio; TLR; target-to-liver ratio; TNR, target-to-normal ratio

Continuous data are presented as medians (interquartile ranges)

* Statistically significant ($p < 0.05$)

年齢中央値は 72 歳、99.0% (103/104) に喫煙歴があった (表 2)。PS は 92.3%以上の患者で 0 または 1、組織型は小細胞肺癌 (40.3%) が最も多く、次いで扁平上皮癌 (27.9%)、腺癌 (23.1%)。stage は I-II 期 4.8%、III 期 27.9%、IV 期 49.1%、術後再発は 18.3%含まれていた。PD-L1 は <1%が 15.4%、1–49%が 7.7%、50–100% が 3.8%で、残りの多くの症例は未検査だった。抗線維化薬を投与された症例は全体で 1 例のみであった。呼吸機能に関して、%FVC の中央値は 95.2%であった。薬物治療の種類は多様であったが、殺細胞性抗癌剤のみでの治療の割合は 87.5%にのぼり、ICI をいずれかのラインで 1 回以上使用したのは 12.5%であった。また、画像パターンや蜂窩肺の有無で肺臓炎の頻度に差は見られなかった (表 3)。

表 2 患者背景

	All (N=104)	without pneumonitis (N=71)	with pneumonitis (N=33)	p value
Backgrounds				
Median age (range)	72.0 (68.0, 76.0)	73.0 (69.0, 77.0)	71.0 (66.0, 74.0)	0.054
Gender (Male/Female) -no.(%)	81 (77.9) / 23 (22.1)	55 (77.5) / 16 (22.5)	26 (78.8) / 7 (21.2)	1

Smoking history (Former/Never) -no.(%)	103 (99) / 1 (1)	71 (100) / 0 (0)	32 (97) / 1 (3.0)	
PS (0-1/2-3/4) -no.(%)	96 (92.3) / 7 (6.7) / 1 (1.0)	65 (91.5) / 5 (7.1) / 1 (1.4)	31 (93.9) / 2 (6.1) / 0 (0.0)	0.006
Histology -no.(%)				0.392
Adenocarcinoma	24 (23.1)	19 (26.8)	5 (15.2)	
Squamous cell carcinoma	29 (27.9)	18 (25.4)	11 (33.3)	
Pleomorphic carcinoma	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	
Small cell carcinoma	42 (40.3)	28 (39.4)	14 (42.4)	
NOS	7 (6.7)	5 (7.0)	2 (6.1)	
Large cell neuroendocrine carcinoma	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	
Stage (IA-IIIB/II-III/ IV/Recurrence) -no.(%)	5 (4.8) / 29 (27.9) / 51 (49.0) / 19 (18.3)	5 (7.0) / 20 (28.2) / 32 (45.1) / 14 (19.7)	0 (0.0) / 9 (27.3) / 19 (57.5) / 5 (15.2)	0.588
Past surgical history	21 (20.2)	15 (21.1)	6 (18.2)	0.799
PD-L1 TPS (<1%/1-49% /50<%/unknown) -no.(%)	16 (15.4) / 8 (7.7) / 4 (3.8) / 76 (73.1)	9 (8.7) / 7 (9.9) / 2 (2.8) / 53 (74.6)	7 (21.2) / 1 (3.0) / 2 (6.1) / 23 (69.7)	
Fine crackles no.(%)	63(60.6)	41 (57.7)	22 (66.7)	0.723
Anti-fibrotic agents	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	
SpO ₂ (room air)	97.0 (96.0, 98.0)	97.0 (95.5, 97.5)	97.0 (96.0, 98.0)	0.267
Pulmonary function test				
%FVC -no.(%)	95.2 (83.3, 107)	95.7 (80.7, 110)	95.0 (88.8, 104)	0.784
%FEV1.0 -no.(%)	76.0 (70.0, 79.1)	75.0 (69.6, 82.2)	76.5 (71.0, 79.0)	0.849
%DLco -no.(%)	65.7 (52.5, 77.7)	62.0 (48.4 75.0)	70.6 (56.1, 78.4)	0.287
Examination data -value (range)				
Alb (g/dL)	3.80 (3.50, 4.10)	3.80 (3.52, 4.00)	3.80 (3.40, 4.20)	0.605
CRP (mg/dL)	0.80 (0.20, 2.02)	0.90 (0.20, 2.25)	0.60 (0.20, 1.40)	0.475
Hb (g/dL)	13.3 (12.1, 14.2)	13.2 (12.0, 14.0)	13.4 (12.8, 14.4)	0.129
KL-6 (U/L)	583 (393, 840)	602 (377, 776)	560 (406, 861)	0.682
LDH (U/L)	225 (198, 272)	215 (196, 255)	240 (223, 340)	0.023
Regimens				
1st line -no.(%)				0.124
CBDCA+ (nab) PTX	53 (51.0)	39 (54.9)	14 (42.4)	
CBDCA (CDDP) +ETP	42 (40.3)	29 (40.9)	13 (39.4)	

CBDCA+ETP+ICI	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	
S-1	3 (2.9)	2 (2.8)	1 (3.0)	
others	4 (3.8)	1 (1.4)	3 (9.1)	
2nd line -no.(%)	All (N=83)	without pneumonitis (N=55)	with pneumonitis (N=28)	0.535
S-1	28 (33.8)	18 (32.8)	10 (35.7)	
NGT	22 (26.5)	13 (23.6)	9 (32.1)	
CBDCA+ETP	14 (16.9)	11 (20.0)	3 (10.7)	
CBDCA+nab-PTX	10 (12.0)	6 (10.9)	4 (14.3)	
others	9 (10.8)	7 (12.7)	2 (7.2)	

Abbreviations: Alb, albumin; CBDCA, Carboplatin; CDDP, Cisplatin; CRP, C-reactive protein; DLco, diffusing capacity for carbon monoxide; ETP, etoposide; FEV1.0, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; Hb, hemoglobin; KL-6, krebs von den Lungen 6; ICI, Immune Checkpoint Inhibitor; nab-PTX, nab-paclitaxel; NGT, Nogitecan; NOS, Not Otherwise Specified; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PS, performance status; PTX, Paclitaxel; S-1, Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium; SpO₂, Saturation of peripheral Oxygen
Continuous data are presented as medians (interquartile ranges)

表3 肺臓炎の有無による画像パターンの差

	All (N=104)	without pneumonitis (N=71)	with pneumonitis (N=33)	p value
UIP-no.(%)	13 (12.5)	8 (11.2)	5 (15.2)	0.887
Probable UIP-no.(%)	11 (10.6)	7 (9.9)	4 (12.5)	
Indeterminate for UIP-no.(%)	25 (24.0)	18 (25.4)	7 (18.8)	
Alternative diagnosis-no.(%)	55 (52.9)	38 (53.5)	17 (51.5)	
honeycomb lung-no.(%)	21 (20.2)	15 (21.1)	6 (18.2)	

Abbreviations: HRCT, high-resolution computed tomography; IP, interstitial pneumonia; UIP, usual IP

【肺臓炎の詳細】

全 grade の肺臓炎発症率は 31.7% (33/104)、grade3 以上は 18.3% (19/104) であった。肺臓炎発症時の画像パターンは、HP 様が 13 例 (39.4%)、NSIP が 10 例 (30.3%)、COP が 5 例 (15.2%)、AIP が 1 例 (3.0%) であり、4 例では撮像されていなかった (表 4)。肺臓炎を引き起こした薬物の種類に関しては大部分 (29/33、87.9%) は殺細胞性抗癌剤のみであり、ICI 単剤または殺細胞性抗癌剤との併用例は少数 (4/33、12.1%) であった (表 5)。肺臓炎の有無で患者背景や画像パターンにおいて有意差はなかった。

表 4. 肺臓炎の画像パターン

Type of pneumonitis	N=33
AIP/DAD-like pattern -no.(%)	1 (3.0)
COP like pattern -no.(%)	5 (15.2)
HP like pattern -no.(%)	13 (39.4)
NSIP like pattern -no.(%)	10 (30.3)
no CT -no.(%)	4 (12.1)

Abbreviations: AIP, acute interstitial pneumonia; COP, cryptogenic organizing pneumonia; DAD, diffuse alveolar damage; HP, hypersensitivity pneumonia; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia

表 5. 肺臓炎発生時に投与されていた抗癌剤の種類

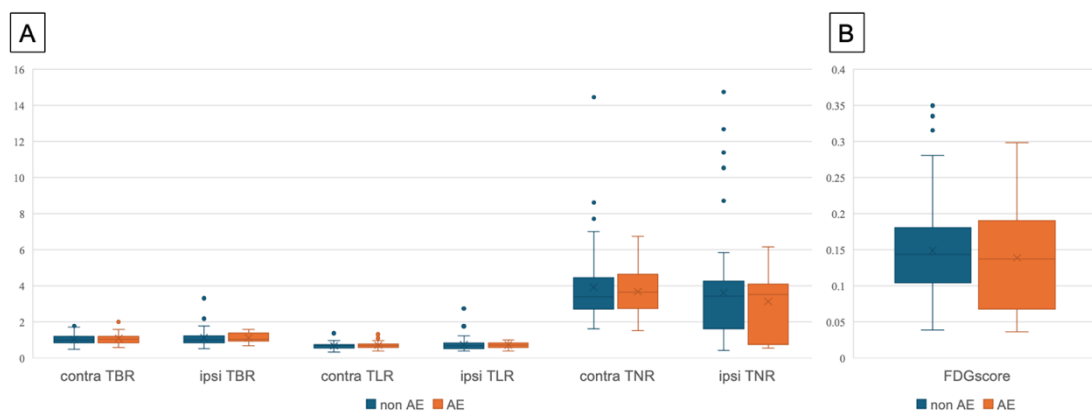
Kind of regimen resulting in pneumonitis	N=33
Atezolizumab -no. (%)	2 (6.1)
CBDCA+ETP -no. (%)	3 (9.2)
CBDCA+ETP+Atezolizumab -no. (%)	1 (3.0)
CBDCA+ETP+Durvalumab -no. (%)	1 (3.0)
CBDCA+nab-PTX -no. (%)	2 (6.1)
CBDCA+S-1 -no. (%)	1 (3.0)
DTX+RAM -no. (%)	1 (3.0)
Nab-PTX -no. (%)	1 (3.0)
NGT -no.(%)	9 (27.3)

S-1 -no.(%)	4 (12.1)
VNR -no.(%)	5 (15.2)

Abbreviations: CBDCA, Carboplatin; DTX, Docetaxel; ETP, etoposide; nab-PTX, nab-paclitaxel; NGT, Nogitecan; PTX, Paclitaxel; RAM, Ramucirumab; S-1, Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium

同側および対側の IP における SUVpeak や FDGscore も、肺臓炎の有無で有意差はなく (図 6)、既報より報告されている臨床・画像因子における単変量解析においても、肺臓炎のリスク因子となるものは同定されなかった (表 6)。また、背景肺の各画像パターン間で SUVpeak に差を認めず (表 7)、肺臓炎を grade 1・2 と grade3 以上の群に分けて比較しても背景肺の SUVpeak に有意差を認めなかった (表 8)。

図 6 肺臓炎の有無における背景肺の FDG 集積の差



Abbreviations: Contra, contralateral; FDG, fluorodeoxyglucose; Ipsi, ipsilateral; TBR, target-to-blood ratio; TLR, target-to-liver ratio; TNR, target-to-normal ratio

Figure legend 6

腫瘍と同側および対側の IP における SUVpeak および FDGscore の補正值は、肺臓炎の有無による差を認めなかった

表 6 臨床・画像因子における単変量解析

	Odds ratio	95% CI	p value
contra TNR	1.910	0.463-7.91	0.370
contra TBR	2.240	0.303-16.5	0.430
contra TLR	0.914	0.702-1.19	0.504
ipsi TNR	0.926	0.771-1.11	0.414
ipsi TBR	1.00	0.322-3.12	0.997
ipsi TLR	0.835	0.185-3.79	0.815
FDGscore	0.090	0.000-54.1	0.461
age	0.935	0.868-1.01	0.076
Alb (g/dL)	1.249	0.494-3.12	0.645
CRP (mg/dL)	1.010	0.920-1.11	0.833
%DLco <80%	0.792	0.125-5.01	0.804
%FVC >80%	2.170	0.636-7.38	0.216
Hb (g/dL)	0.993	0.962-1.02	0.633
KL-6 (U/L)	1.00	0.999-1.00	0.988
Honeycomb lung	0.830	0.290-2.38	0.728
LDH (U/L)	1.000	0.999-1.01	0.202
Past surgical history	0.830	0.290-2.38	0.728

Abbreviations: Alb, albumin; CRP, C-reactive protein; Contra, contralateral; DLco, diffusing capacity for carbon monoxide; FDG, fluorodeoxyglucose; FVC, forced vital capacity; Hb, hemoglobin; Ipsi, ipsilateral; KL-6, krebs von den Lungen 6; LDH, lactate dehydrogenase; TBR, target-to-blood ratio; TLR target-to-liver ratio; TNR, target-to-normal ratio

表 7. 各画像パターンの SUVpeak

Factor	Alternative	Indeterminate for UIP	Probable UIP	UIP	p value
n	55	25	11	13	
contra TNR	3.42 (2.70, 4.62)	3.74 (2.88, 4.31)	3.78 (2.81, 4.47)	3.33 (2.77, 4.09)	0.98
contra TBR	1.03 (0.88, 1.25)	1.02 (0.83, 1.14)	1.03 (0.91, 1.23)	1.06 (0.85, 1.11)	0.912
contra TLR	0.70 (0.58, 0.78)	0.64 (0.56, 0.74)	0.65 (0.47, 0.78)	0.69 (0.60, 0.77)	0.581
ipsi TNR	3.67 (2.04, 4.71)	3.45 (0.95, 3.81)	3.58 (3.36, 4.38)	2.76 (0.79, 3.44)	0.479
ipsi TBR	1.07 (0.90, 1.39)	1.01 (0.91, 1.16)	1.08 (0.94, 1.29)	1.10 (0.80, 1.25)	0.828
ipsi TLR	0.73 (0.61, 0.91)	0.66 (0.58, 0.78)	0.71 (0.49, 0.76)	0.74 (0.56, 0.79)	0.559
FDGscore	0.13 (0.09, 0.17)	0.14 (0.08, 0.19)	0.14 (0.11, 0.16)	0.16 (0.13, 0.26)	0.264

Abbreviations: Contra, contralateral; FDG, fluorodeoxyglucose; IP, interstitial pneumonia; Ipsi, ipsilateral; SUV, Standardized Uptake Value; TBR, target-to-blood ratio; TLR target-to-liver ratio; TNR, target-to-normal ratio

Continuous data are presented as medians (interquartile ranges)

表 8 grade 1・2 群と grade3 以上群の SUVpeak の比較

Factor	All	grade 1, 2	grade3 over	p value
n	36	17	19	
contra TNR	3.65 (2.77, 4.64)	3.18 (2.82, 4.36)	3.70 (2.76, 4.71)	0.943
contra TBR	1.05 (0.85, 1.18)	1.02 (0.83, 1.16)	1.05 (0.96, 1.23)	0.54
contra TLR	0.69 (0.61, 0.78)	0.67 (0.56, 0.71)	0.75 (0.62, 0.79)	0.264
ipsi TNR	3.53 (1.10, 4.00)	3.74 (3.00, 4.37)	3.28 (0.75, 3.96)	0.443
ipsi TBR	1.06 (0.95, 1.38)	1.07 (0.99, 1.39)	1.03 (0.89, 1.26)	0.372
ipsi TLR	0.73 (0.61, 0.81)	0.75 (0.62, 0.88)	0.70 (0.61, 0.76)	0.351
FDGscore	0.14 (0.10, 0.18)	0.14 (0.10, 0.18)	0.17 (0.09, 0.22)	0.394

Abbreviations: FDG, fluorodeoxyglucose; IP, interstitial pneumonia; Ipsi, ipsilateral; SUV, Standardized Uptake Value; TBR, target-to-blood ratio; TLR target-to-liver ratio; TNR, target-to-normal ratio

Continuous data are presented as medians (interquartile ranges)

第4節 考察

本研究は、FDG 集積と IP 合併肺癌患者における肺臓炎の発症との関連を検討した、これまでで最大規模の多施設共同研究である。今回の検討では薬物治療後の肺臓炎と背景肺における FDG 集積との関連は認められず、既報とは異なった結果であった。Akaike らの報告によると単施設の IP 合併肺癌 33 例の研究において 7 例が急性増悪を発症し、AE 例は非 AE 例と比較して背景肺の FDG 集積は有意に高い結果となっていた (Akaike et al., 2020)。Yamazaki らの研究でも同様の報告があり、単施設で ICI を投与された 165 名肺癌患者では、NCL の SUV の総和が高い患者で肺臓炎の発症率が有意に高かった (Yamazaki et al., 2025)。しかし、FDG 集積と IP 合併肺癌患者における肺臓炎の発症に関する報告はこの 2 つのみであり、Akaike らの研究では対象が 33 名で肺臓炎発症は 7 名、Yamazaki らの研究でも背景肺に IP を合併していた対象症例 35 名のうち肺臓炎は 9 名とサンプル数自体が多くなかった。一方、本研究は IP 患者のみ 104 例を解析の対象としており既報よりもサンプル数が多いため、より正確な検討ができたことが考慮された。また、既報の Yamazaki らの研究に関しては ICI を投与された症例に限られており、大部分の症例で殺細胞性抗癌剤が投与された本研究の患者背景とは異なる集団であった。この症例数や対象集団の違いが、本症例と既報との結果の相違差が生まれた要因である可能性がある。

本研究において背景肺の FDG 集積と肺臓炎発症に関連がみられなかった理由として、複数の要因が影響した可能性がある。第一に癌を合併していない IP の肺臓炎と IP 合併肺癌における薬物治療関連の肺臓炎の機序の違いが FDG 集積に影響を及ぼした可能性が考えられる。癌を合併していない IP では間質性炎症細胞浸潤や線維芽細胞巢の増加により集積が高くなり (Wang et al., 2016)、背景肺における IP の炎症や線維活動性が反映され、特発性肺線維症では背景肺における FDG 集積が IP の予後や AE との関連が報告されている (Justet et al., 2017)。一方、薬物治療による肺臓炎の発症機序は、主に細胞障害型と免疫アレルギー型に大別される (Spagnolo et al., 2022)。本研究の大部分で使用された殺細胞性抗癌剤は細胞障害型の肺臓炎を引き起こすが、一般的な IP の急性増悪と機序に差があるため、背景肺の炎症や線維化活動性の高さが、必ずしも肺臓炎のリスク因子にならない可能性があった。さらに、本研究と Yamazaki らの結果に差が生じた一因としても、薬物治療の種類の差が影響した可能性がある。同研究が ICI を受けた患者を対象としており、ICI は免疫アレルギー型の機序で肺臓炎を引き起こす。したがって、殺細胞性抗癌剤の細胞障害型とは肺臓炎の機序が異なることから、背景肺の FDG 集積との関連に差異が生じた可能性が示唆される。

第二に、本症例で投与された殺細胞性抗癌剤の種類が多様であった点も結果に影響した可能性がある。薬剤ごとに肺臓炎リスクが異なるため、肺臓炎発症には患者要因のみならず、薬剤ごとの潜在的な肺臓炎発症リスクが関与していた可能性がある。しかし、本研究で使用された抗癌剤の種類は多岐にわたるため、各薬剤を投与された患者の数はサンプル数が少なく、FDG 集積の状況や画像パターンにどのように影響したかを比較検討することは困難であった。

第三に、背景肺の線維化進行部分への FDG 集積の程度が結果に影響を与えた可能性がある。殺細胞性抗癌剤の肺臓炎リスクは UIP パターン (Taya et al., 2019; Kenmotsu et al., 2011)、線維化の範囲 (Ozawa et al., 2016)、%FVC 低値 (Kobayashi et al., 2017) など線維化が進行し予備能が低下した状態とする既報が多い。しかし線維化進行例では FDG 集積が必ずしも関連があるとは限らず (Jacquelin et al., 2016)、既報で殺細胞性抗癌剤の肺臓炎のリスクとされている線維化進行例において FDG 集積の強さと AE の頻度に相関がみられなかった可能性がある。一方で留意すべき点としては、本研究は UIP パターンの有無で肺臓炎の頻度に差を認めなかったことがあげられる。その理由の一つとして、将来的に UIP パターンへ進展する可能性もある症例でも、現時点では陰影が軽微であり、「alternative」や「indeterminate」などの異なる分類に振り分けられた可能性がある。その結果、全体として肺臓炎発症率が 31.7%であった一方、UIP パターンを示した症例での発症率が 12.5%にとどまった一因であった可能性がある。線維化についての FDG 集積との関連性を明らかにするためには、UIP パターンのみにおける FDG 集積、線維化進展度、肺臓炎発症頻度の比較などをより詳細に調べることが重要であると考えられるが、今回は症例数が限られていたため、これらの解析が困難であった。

第四に、FDG 集積の範囲や程度を評価する方法の違いがあげられる。Yamazaki らの先行研究では、AI を用いて肺癌における NCL の FDG 集積と肺臓炎発症の関連を解析し、NCL の FDG 集積が高いほど肺臓炎を発症しやすく、薬物治療前のリスク層別化に有用である可能性を示した (Yamazaki et al., 2025)。本研究では AI を用いることはせず、局所の測定のみでは考慮できない肺の炎症の範囲と強度を推定するため、複数の箇所視覚評価と簡易スコアリング法を用いて解析 (FDGscore) を行なった。視覚的評価のスコアリングは評価者 2 名の判定は概ね一致しており、一致率は 76.9%で誤差 5%以内であったが、両群間で FDG 集積に有意差は認められなかった。しかし、本研究と既報の AI 研究は解析方法自体が異なっているため、FDG 集積の結果が異なった可能性がある。本研究で用いた局所的な視覚評価方法は、日常診療や過去の報告で広く用いられる簡便な手法で日常臨床でも比較的汎用性がある、一方で既報の AI 評価については、AI による画像セグメンテーションは一般的ではなく、解析に多

大な時間を要する。さらに、IP 合併肺癌における FDG 集積の評価では、肝臓・心臓・脾臓など胸膜直下の隣接臓器や腫瘍病変との鑑別が難しく、現時点では AI の精度上の問題や自動化の困難さ、情報の見落としが生じる可能性がある。一方で AI 研究についてはさらなる精度の向上等により、将来的には AI などを用いた全肺の定量的 FDG 集積評価などの解析が進んでいくことが予想される。

本研究の限界として、以下の点が挙げられる。はじめに、全体の症例数は先行研究と比較して全体としては十分であったが、線維化の程度、薬剤の種類別、UIP パターン別などでサブグループ解析を行うには不十分であった。また、炎症の程度や広がり、及びそれに伴う肺容積の評価について統一基準に基づく解析は行えていないので、その結果として評価にばらつきが生じた可能性がある。さらに、先行研究では SUVmax や SUVmean を直接用いた解析が多いが、本研究では多施設共同研究のため施設によって装置が異なる。その補正のために血液プールや肝臓などを基準に PET/CT 装置の SUVpeak を調整したが、その方法でも装置間の差異を完全に解消することはできなかったことも考えられる。

第2章 免疫チェックポイント阻害剤を投与された間質性肺炎合併肺癌における 肺臓炎のリスク因子同定のための多施設共同後ろ向き研究

第1節 緒言

IP を合併した進行期 NSCLC の 1 次治療としては、複数の前向き介入研究が報告されている。その中でも、カルボプラチン+アルブミン懸濁型パクリタキセル (nab-PTX) 療法が、複数の多施設共同第 2 相試験で安全性が示されており、標準治療として用いられている (Kenmotsu et al., 2019; Asahina et al., 2019) (表 9)。

IP 合併 NSCLC における 2 次治療には殺細胞性抗癌剤を用いた前向き試験のデータは存在せず、複数の後ろ向き研究のデータを参考にする。一般的に 2 次治療の標準治療として用いられるドセタキセル (DTX)、ペメトレキセド (PEM) はいずれも肺臓炎の頻度が比較的高く (Watanabe et al., 2015; Kato et al., 2014)、安全に投与できる薬剤とは言い難い。テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (S-1) は後ろ向き研究 (Yamane et al., 2011) からは肺臓炎が比較的起こりにくいと考えられ、実臨床では IP 合併 NSCLC においては 2 次治療として頻用されるが、前述の 2 剤より十分な検討はされていない。よって、IP 合併 NSCLC に対する 2 次治療における確立された標準的な治療は現時点では存在しない。また、その治療効果に関しても、DTX、PEM の 1 年生存割合は 10-15%との報告もあり、殺細胞性抗癌剤のみでの長期生存は可能性が低い結果であった (Watanabe et al., 2015, Kato et al., 2014)。IP 合併進行・再発 NSCLC に対する ICI 治療に関しては、2 次治療以降の前向き研究がこれまでに 3 つ報告されている (表 10)。

表 9 IP 合併 NSCLC の 1 次治療

著者	対象	治療ライン	試験のタイプ	試験の相	レジメン	症例数	IP 急性増悪の頻度
Kenmotsu	NSCLC	1 次治療	単群	第 2 相	CBDCA+nabPTX	94	4.3
Asahina	NSCLC	1 次治療	単群	第 2 相	CBDCA+nabPTX	36	5.6
Minegishi	NSCLC	1 次治療	単群	パイロット	CBDCA+weekly PTX	18	5.6
Fukuizumi	NSCLC	1 次治療	単群	第 2 相	CBDCA+weekly PTX	35	12.1
Sekine	NSCLC	1 次治療	単群	パイロット	CBDCA+S-1	21	9.5
Hanibuchi	NSCLC	1 次治療	単群	第 2 相	CBDCA+S-1	33	6.1
Orsubo	NSCLC	1 次治療	ランダム化	第 3 相	CBDCA+nabPTX	120	(進行中)
					CBDCA+nabPTX+nintedanib	120	(進行中)

Abbreviations: CBDCA, Carboplatin; nab-PTX, nab-paclitaxel; NGT, Nogitecan; PTX, Paclitaxel; NSCLC, non-small cell lung cancer; S-1, Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium.

表 10 進行・再発 NSCLC に対する 2 次治療以降の ICI 単剤投与の前向き研究

著者	Fujimoto		Ikeda	Zhang M
対象	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
選択基準	蜂窩肺は除外 自己抗体陰性 $\%FVC \geq 80\%$		慢性の線維化 IP (蜂窩肺の有無を問わない) $\%FVC > 70\%$	IP 合併 NSCLC の メタアナリシス
治療ライン	2 次治療以降	2 次治療以降	2 次治療以降	2 次治療以降
試験種類	パイロット	第 2 相試験	第 2 相試験	Meta Analysis
レジメン	Nivolumab	Nivolumab	Atezolizumab	試験ごと
症例数	6	18	17	試験ごと
結果	肺臓炎の頻度は 低かった(0-11%)		Post hoc 分析で肺臓炎の リスク因子として蜂窩肺	蜂窩肺は肺臓炎の リスク因子では なかった

Abbreviations: FVC, forced vital capacity; NSCLC, non-small cell lung cancer; IP, interstitial pneumonia.

抗 PD-1 抗体であるニボルマブに関しては、軽症の間質性肺炎を合併した既治療 NSCLC を対象とした単群の前向き試験の結果が、Fujimoto らによりこれまでに 2 つ報告されている (Fujimoto et al., 2017; Fujimoto et al., 2019)。いずれの試験においても ① HRCT で蜂窩肺を認めない Probable UIP もしくは Inconsistent with UIP ② 膠原病を示唆する自己抗体を有さない ③ %VC が 80%以上に保たれていることが組み入れ基準 (HAV クライテリア) として規定されていた。これらの研究において肺臓炎の発現頻度は、パイロット研究 (N=6) では 0%、第 2 相試験 (N=18) では 11%と比較的低かった。この結果をもとに HAV クライテリアは IP 合併例に対して ICI の投与可否を検討する際の基準としてしばしば日常臨床で用いられるようになった。しかしこの基準の設定には明確な根拠があるわけではなく、また実臨床においては基準

に該当しない中等症から重症の IP を合併した NSCLC が多く存在することも問題点として考えられた。より一般化された集団に対する検討として、Ikeda らによって IP を合併した既治療 NSCLC を対象とした PD-L1 阻害剤アテゾリズマブの多施設共同単群第 2 相試験 (TORIG1936/AMBITIOUS 試験) が行われた (Ikeda et al., 2020)。この試験では ① HRCT で蜂窩肺の有無を問わず UIP パターンもしくは NSIP パターンの画像所見を呈し ② 膠原病など間質性肺炎の明らかな病因を有さず ③ %FVC が 70%以上に保たれていること、が組み入れ基準として規定されていた。ただ試験進行中に、全 grade で 29.4%、grade3 以上で 23.5%の肺臓炎が発現したことにより 17 例 (予定 38 例) の登録の時点で試験が中止となった。ロジスティック回帰分析の結果、背景肺の蜂窩肺の存在が肺臓炎発現の危険因子となる可能性が示唆され、実際に蜂窩肺を有した症例の 57% (7 例中 4 例) が grade3 以上の肺臓炎を認めたのに対して、蜂窩肺を有さなかった症例では 10% (10 例中 1 例) が grade1 の肺臓炎を発現したのみであった。ただし、この検討はあくまで少数例かつ post hoc の解析であるため、決定的な結論を導くことはできない。また、IP 合併 NSCLC のメタ解析では蜂窩肺は ICI による肺臓炎のリスク因子ではないと報告されている (Zhang et al., 2022)。よって ICI による肺臓炎のリスクの低い間質性肺炎の選択基準は現時点でまだ確立されていない。ただし治療効果の観点から考えると、IP を合併した進行・再発 NSCLC の 2 次治療以降の ICI の介入研究において、ニボルマブの第 2 相試験では奏効率 39%、無増悪生存期間 7.4 ヶ月、全生存率 15.6 ヶ月 (Fujimoto et al., 2017)、Ambitious 試験でも 1 年生存率 57.1% (Ikeda et al., 2020)と、高い有効性が示されており、ICI の有効性に対する期待は大きい。

IP 合併 NSCLC に対する ICI 投与は、肺臓炎のリスクがあっても長期生存の観点から検討する必要がある。そのためには、肺臓炎のリスクの低い間質性肺炎の選択基準の確立が重要である。現時点では Fujimoto らの唱えた HAV クライテリアが一定の支持を得ているが、この基準を満たさない多くの中等症・重症の間質性肺炎を合併した患者に対する ICI 投与の機会が失われているのが現状である。本研究では、軽症 IP に限らず肺臓炎の頻度や重症度、画像パターンなどを比較し、投与可能な症例の基準について検討することを目的とした。

第2節 対象と方法

【対象】

本研究は日本国内の5施設で実施した後ろ向き研究で、以下の基準を満たす患者を対象とした: (1) 進行または再発 NSCLC であること、(2) 研究責任医師により特発性間質性肺疾患の合併が判定されていること、(3) 2015 年 12 月 1 日から 2022 年 9 月 30 日の間に 2 次治療以降で ICI 単剤療法を受けていること、(4) プラチナ併用療法を含む殺細胞性抗癌剤を 1 レジメン以上施行されていることとし、各施設で上記基準に合致すると判断された症例が登録された。登録症例の胸部 CT 画像に関しては、専門医資格を有する放射線科医がベースラインおよび肺臓炎発症時に評価した。

【収集データ】

解析に用いた臨床情報および検査データは、患者の診療録から以下の項目を収集した: 年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、PS、安静時 SpO₂、腫瘍組織型、診断時の病期 (肺癌 TNM 分類第 8 版)、PD-L1 発現、ドライバー遺伝子変異の有無、在宅酸素療法 (HOT) の使用、既存 IP の急性増悪歴、ICI 開始時のステロイド・抗線維化薬使用歴、ICI 前後の殺細胞性抗癌剤の投与歴、NSCLC に対する外科切除歴、緩和的放射線治療歴、ベースラインおよび肺臓炎発症時の血液検査 (アルブミン、CRP、ヘモグロビン、KL-6、LDH、抗核抗体の有無)、呼吸機能検査 (%FVC、FEV₁/FVC、%DLco)、追跡可能な最終日、予後、死亡の場合はその死因。また、ICI に関しては薬剤の種類、投与開始日および終了日、投与サイクル数、RECIST v1.1 に基づく最良治療効果、病状進行の確認日、ICI 中止理由、ICI 誘発性肺臓炎の詳細 (発症日、CTCAE v5.0 に基づく grade、治療内容、転帰)、肺臓炎以外の免疫関連有害事象 (immune-related adverse events; irAE) の有無とその grade を収集した。

【肺臓炎発症前後の HRCT 評価】

ベースラインおよび肺臓炎発症時の CT 画像を収集し、間質性肺疾患に精通した専門医資格を有する放射線科医が中央判定を行った。既存の IP は、研究 1 と同様に ATS/ERS/JRS/ALAT (2022 年) (Raghu et al., 2022) に基づき、UIP、Probable UIP、Indeterminate for IP、Alternative diagnosis に分類した。肺臓炎発症時の CT 所見は、ATS/ERS 国際多職種分類 (Kubo et al., 2013) に基づき、AIP/DAD 様、HP 様、COP 様、NSIP 様、およびその他に分類した。

【統計解析】

肺臓炎リスクに関連する因子を検討するため、臨床背景、ベースライン HRCT 所見、各種検査データを、肺臓炎発症群と非発症群で比較した。カテゴリー変数は症例数 (%) で示し、Fisher の正確検定を用いて比較した。正規分布に従わない連続変数は中央値 (四分位範囲) で示し、t 検定で比較した。p 値<0.05 を統計学的有意差ありとした。さらに、肺臓炎発症のリスク因子を同定するためにロジスティック回帰分析を実施した。

第3節 結果

【患者背景】

2022年12月1日から2023年5月31日までに、IPを合併したNSCLC 75例が本研究に登録された(図7)。このうち10例は以下の理由で除外された: (1) 中央判定でIPを認めなかった (n=2)、(2) 胸部または縦隔への放射線治療歴あり (n=6)、(3) 膠原病関連IP (n=2)。患者背景として患者の年齢中央値は71歳(四分位範囲 [IQR]: 67.0–76.0) で(表11)、男性61例(93.8%)、女性4例(6.2%)であった。喫煙歴は64例(98.5%)に認められ、PS 0または1が46例(70.8%)、PS ≥ 2 が19例(29.2%)であった。安静時SpO₂中央値は肺臓炎発症の有無で差を認めなかった。治療開始時にHOTを導入していたのは4例であり、そのうち2例が肺臓炎を発症した。組織型は腺癌が31例(47.7%)、扁平上皮癌が26例(40.0%)であり、30例(46.2%)がStage IVのNSCLCであった。ドライバー遺伝子変異は47例(72.3%)で検査されたが陽性例はなかった。PD-L1発現50%以上は19例(29.2%)であった。IPの画像パターンは、UIPが7例(10.8%)、probable UIPが10例(15.4%)、Indeterminate UIPが33例(50.8%)、Alternative diagnosisが15例(23.1%)であった。蜂窩肺は15例(23.1%)に認められ、そのうち7例はUIPパターン、8例はindeterminate UIPパターンであった。ICI開始前の1次治療として最も多く投与されていた殺細胞性抗癌剤はCBDCA + nab-PTXで46例(70.8%)、2次治療として最も多かったのはS-1で21例(58.3%)であった。呼吸機能検査は41例(63.1%)で実施され、%FVC中央値は95%(表11)、%DLcoは26例(40.0%)で測定され、中央値は65.5%であった(表12)。%DLco中央値は肺臓炎非発症例で61.0%、肺炎発症例で72.0%であったが、有意差は認められなかった。

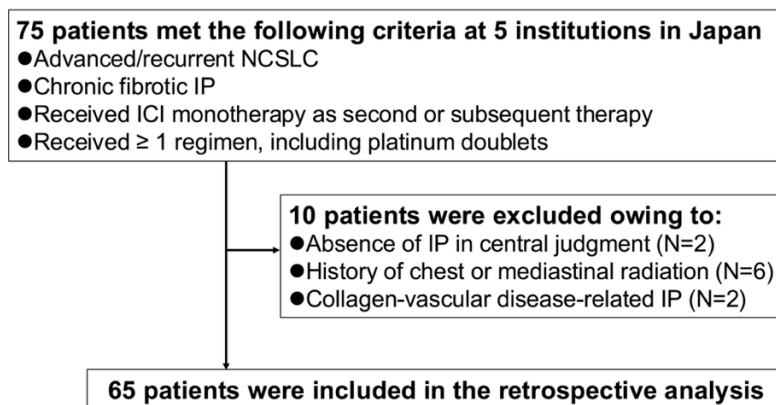


図7 患者登録のフローチャート

Figure legend 7

75 人が組入られ、このうち適格基準を満たした 65 人が登録された

表 11 患者背景

	All (N=65)	without pneumonitis (N=50)	with pneumonitis (N=15)	p value
Backgrounds				
Median age (range)	71.0 (67.0-76.0)	71.00 (68.0-75.8)	71.0 (66.5-75.0)	0.558
Gender (Male/Female) -no.(%)	61 (93.8)/4 (6.2)	46 (92.0)/4 (8.0)	15 (100.0)/0 (0.0)	0.566
Smoking history (Former/Never) -no.(%)	64 (98.5)/1 (1.5)	49 (98.0)/1 (2.0)	15 (100.0)/0 (0.0)	1.000
BMI (kg/m ²)	21.9 (20.1-25.0)	21.8 (20.1-25.3)	22.3(20.1-24.2)	1.000
Weight loss -no.(%)	16 (24.6)	10 (20.0)	6 (40.0)	0.170
PS (0-1/2-3) -no.(%)	46 (70.8)/19 (29.2)	35 (70.0)/15 (30.0)	11 (73.3)/4 (26.7)	0.462
Histology -no.(%)				0.094
Adenocarcinoma	31 (47.7)	25 (50.0)	6 (40.0)	
Squamous cell carcinoma	26 (40.0)	19 (38.0)	7 (46.7)	
Non small cell carcinoma	6 (9.2)	6 (12.0)	0(0)	
Pleomorphic carcinoma	2 (3.1)	0 (0)	2 (13.3)	
Stage (III/IV/Recurrence)-no.(%)	24 (36.9) /30 (46.2)/11 (16.9)	17 (34.0) /24 (48.0)/9 (18.0)	7 (46.7) /6 (40.0)/2 (13.3)	0.162
PD-L1 TPS (0%/1-49% /50-100%/unknown no.(%)	15 (23.1)/12 (18.5) /19 (29.2)/19 (29.2)	13 (26.0)/10 (20.0) /12 (24.0)/15 (30.0)	2 (13.3)/ 2 (13.3) / 7 (46.7)/4 (26.7)	0.450
IP				
Radiologic pattern -no.(%)				0.741
UIP	7 (10.8)	6 (12.0)	1 (6.7)	
Probable UIP	10 (15.4)	9 (18.0)	1 (6.7)	
Indeterminate for UIP	33 (50.8)	24 (48.0)	9 (60.0)	
Alternative	15 (23.1)	11 (22.0)	4 (26.7)	
Honeycomb lung on HRCT -no.(%)	15 (23.1)	11 (22.0)	4 (26.7)	0.734
Emphysema on HRCT -no.(%)	61 (93.8)	46 (92.0)	15 (100)	0.566
Examination data -value (range)				

Alb (g/dL)	3.7 (3.4-4.0)	3.7 (3.40-4.10)	3.4 (3.2-3.9)	0.223
CRP (mg/dL)	1.6 (0.6-4.7)	1.3 (0.4-4.6)	2.7 (1.3-6.0)	0.088
Hb (g/dL)	11.0 (10.0-12.4)	11.2 (10.1-12.6)	10.8 (9.9-11.4)	0.323
KL-6 (U/L)	782 (483-1099)	782 (500-1012)	748 (525-1400)	0.496
LDH (U/L)	209.0 (184.0-256.0)	212.0 (191.0-256.8)	198.0 (178.0-234.5)	0.230
Regimens before ICI				
1st line-no.(%)				
CBDCA+nab-PTX	46 (70.8)	33 (66.0)	13 (86.7)	
CBDCA+PTX±Bevacizumab	10 (15.4)	8 (16.0)	2 (13.3)	
others	9 (13.8)	9(18.0)	0(0)	
2nd line-no.(%)	All (N=36)	without pneumonitis (N=28)	with pneumonitis (N=8)	
S-1	21 (58.3)	16 (57.1)	5 (62.5)	
CBDCA+nab-PTX	5 (13.9)	5 (17.9)	0 (0.0)	
DTX	3 (8.3)	1 (3.6)	2 (25.0)	
others	7(19.4)	6(21.4)	1(12.5)	
The number of regimens before ICI	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	0.832
Lung Function Test (N=41)	All (N=41)	without pneumonitis(N=29)	with pneumonitis(N=12)	
%FVC -value.(range)	95 (52.0-133.0)	97 (52.0-131.0)	91 (79.0-133.0)	
FEV1% -value.(range)	72 (39.0-100.0)	72 (44.0-100.0)	75 (39.0-95.0)	
%FVC <70% -no.(%)	5 (12.2)	5 (17.2)	0 (0.0)	
%FVC <80% -no.(%)	6 (14.6)	6 (20.7)	0 (0.0)	

Abbreviations: Alb, albumin; BMI, Body Mass Index; CBDCA, Carboplatin; CRP, C-reactive protein; DTX, Docetaxel; DLco, diffusing capacity for carbon monoxide; ETP, etoposide; FEV1.0, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; Hb, hemoglobin; HRCT, High-resolution CT; KL-6, krebs von den Lungen 6; ICI, Immune Checkpoint Inhibitor; IP, interstitial pneumonia; nab-PTX, nab-paclitaxel; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PS, performance status; PTX, Paclitaxel; S-1, Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium; SpO2, Saturation of peripheral Oxygen; LDH, Lactate dehydrogenase; UIP, usual interstitial pneumonia

Continuous data are presented as medians (interquartile ranges)

【ICI 投与内容】

投与された ICI はニボルマブ 39 例 (60.0%)、アテゾリズマブ 14 例 (21.5%)、ペムブロリズマブ 12 例 (18.5%) であった (表 12)。ICI 投与サイクル数の中央値は 3 (IQR: 2.0–7.0) であった。ICI 中止の理由として最も多かったのは PD で 40 例 (61.5%)、次いで肺臓炎で 10 例 (15.4%) であった。

表 12 ICI の投与内容

	All (N=65)	without pneumonitis (N=50)	with pneumonitis (N=15)	p value
Treatment				
ICI regimen -no.(%)				0.426
Atezolizumab	14 (21.5)	10 (20.0)	4 (26.7)	
Nivolumab	39 (60.0)	32 (64.0)	7 (46.7)	
Pembrolizumab	12 (18.5)	8 (16.0)	4 (26.7)	
The number of ICI administration	3.0 (2.0-7.0)	3.5 (2.0-8.0)	2.0 (1.0-4.5)	0.057
Reason for discontinuation of study treatment -no.(%)				0.292
PD	40 (61.5)	40 (80.0)	0	
Pneumonitis	10 (15.4)	0	10 (66.7)	
Others	13 (20.0)	8 (16.0)	5 (33.3)	
Continuation	2 (3.1)	2 (4.0)	0	

Abbreviations: ICI, Immune Checkpoint Inhibitor; PD, progressive disease

【有害事象】

肺臓炎は全 grade で 15 例 (23.1%)、grade ≥3 は 10 例 (15.4%) に認められた (表 13)。ICI 開始から肺臓炎発症までの期間中央値は 36 日 (IQR: 12–97 日) であった。肺臓炎の画像パターンは、HP 様が 6 例 (40.0%)、AIP が 4 例 (26.7%)、COP が 2 例 (13.3%) であった。15 例のうち 3 例 (20.0%) が肺臓炎で死亡し、その内画像パターンの訳は AIP/DAD パターン 1 例、COP パターン 1 例、画像が撮像されていない症例が 1 例であった。肺臓炎以外の頻度の高かった irAE としては、全 grade では内分泌障害が 7 例 (10.8%) でみられ、grade ≥3 では消化器障害が 3 例 (4.6%) にみられた (表 14)。

表 13 irAE の頻度と重症度

A) Incidence of adverse events other than pneumonitis

	All (N=65)	without pneumonitis (N=50)	with pneumonitis (N=15)
Adverse event -no.(%)			
Pneumonitis (all)	15 (23.1)		
Endocrine toxicities	7 (10.8)	7 (14.0)	0 (0.0)
Renal toxicities	1 (1.5)	1 (2.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal immune-related adverse events	5 (7.7)	3 (6.0)	2 (13.3)
Gastrointestinal disorder	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (6.7)
hepatic dysfunction	2 (3.1)	1 (2.0)	1 (6.7)
Cholangitis	2 (3.1)	2 (4.0)	0 (0.0)
Cutaneous toxicities	4 (6.2)	3 (8.0)	1 (6.7)
Nervous system toxicities	1 (1.5)	1 (2.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal toxicities	2 (3.1)	1 (2.0)	1 (2.0)
Infusion reaction	3 (4.6)	3 (6.0)	0 (0.0)
Others	3 (4.6)	2 (4.0)	1 (2.0)

B) Severity of adverse events

	CTCAE Grade											
	without pneumonitis						with pneumonitis					
Adverse event	1	2	3	4	5	unknown	1	2	3	4	5	unknown
Pneumonitis							2	3	4	3	3	0
Endocrine toxicities	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal toxicities	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal immune-related adverse events	1	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Gastrointestinal disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
hepatic dysfunction	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Cholangitis	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cutaneous toxicities	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Nervous system toxicities	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Musculoskeletal toxicities	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Infusion reaction	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Others	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

【肺臓炎のリスク因子】

肺臓炎発症群 (n=15) と非発症群 (n=50) で、性別、喫煙歴、体格、PS、組織型、ベースラインでの IP 画像パターンに有意差は認められなかった。肺臓炎発症例に%FVC<80%の患者はいなかった。単変量解析において $p<0.05$ の因子は認められず、多変量解析はおこなわなかった (表 15)。

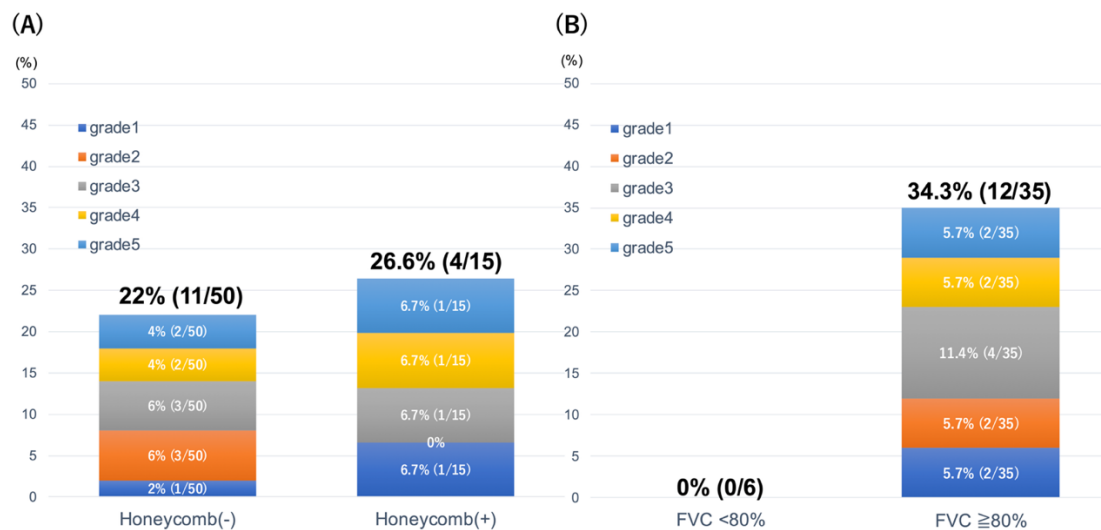
表 14 肺臓炎のリスク因子の検討

	all grade			≥grade3		
	odds ratio	95%CI	p value	odds ratio	95%CI	p value
Median age	0.989	0.900 - 1.080	0.800	1.000	0.905-1.100	0.952
BMI	1.000	0.850 - 1.180	0.998	0.912	0.745-1.120	0.375
Weight loss	2.670	0.770 - 9.250	0.122	1.380	0.312-6.140	0.668
Honeycomb lung on HRCT	1.290	0.340 - 4.850	0.707	1.540	0.344-6.860	0.574
Alb (g/dL)	0.661	0.270 - 1.620	0.365	0.499	0.180-1.370	0.178
CRP (mg/dL)	1.060	0.940 - 1.210	0.336	1.120	0.975-1.280	0.111
Hb (g/dL)	0.853	0.600 - 1.210	0.375	0.894	0.596-1.340	0.587
KL-6 (U/L)	1.000	1.000 - 1.000	0.426	1.000	1.000- 1.000	0.142
LDH (U/L)	1.000	0.999 - 1.000	0.272	1.000	1.000- 1.000	0.080

Abbreviations: Alb, albumin; BMI, Body Mass Index; CRP, C-reactive protein, ETP, etoposide; FEV1.0, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; Hb, hemoglobin; HRCT, High-resolution CT ; KL-6, krebs von den Lungen 6; LDH, Lactate dehydrogenase.

【肺臓炎の頻度及び重症度の比較】

既報でリスク因子とされる蜂窩肺や%FVC との関連を検討した結果 (図 8)、ベースラインで蜂窩肺を有する患者 (n=15) と有しない患者 (n=50) との間で、ICI 誘発肺臓炎の全 grade の発症率 (26.7% vs 22.0%)、grade ≥3 の発症率 (20.0% vs 14.0%) に有意差はなかった。また、%FVC ≥80%群 (n=35) と<80%群 (n=6) を比較しても、ICI 誘発肺臓炎の全 grade の発症率 (34.3% vs 0%)、grade ≥3 の発症率 (22.9% vs 0%) に差は認められなかった。



Abbreviations: ICI, immune checkpoint inhibitor; FVC, forced vital capacity

図 8 肺炎の発症頻度および重症度

(A) 蜂窩肺の有無による ICI 関連肺炎の発症頻度および重症度の比較

(B) %FVC ≥80%群と<80%群における ICI 関連肺炎の発症頻度および重症度の比較

Figure legend 8

蜂窩肺の有無による肺臓炎の頻度に差は認められなかった

表 15 治療の有効性

	All (N=65)	without pneumonitis (N=50)	with pneumonitis (N=15)	p value
Response				
Best response -no. (%)				
PR	18 (27.7)	12 (24.0)	6 (40.0)	
SD	14 (21.5)	10 (20.0)	4 (26.7)	
PD	33 (50.8)	28 (56.0)	5 (33.3)	
Tumor response -%				
Overall response rate	27.7	24.0	40.0	
Disease control rate	49.2	44.0	66.7	
Overall survival (months)	9.6 (7.0–15.0)	10.7 (7.2–16.4)	7.0 (0.9–16.8)	0.560
Progression free survival (months)	2.7 (1.6–4.4)	2.3 (1.4–4.4)	3.3 (1.0–5.6)	0.842
1-year overall survival -no. (%)	42.6 (30.2–54.4)	44.3 (30.1–57.6)	36.7 (13.6–60.4)	

Abbreviations: PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

Continuous data are presented as medians (interquartile ranges)

無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS) の中央値は全体で 2.7 カ月(95%信頼区間 [CI] : 1.6–4.4)、肺臓炎非発症例で 2.3 カ月 (95% CI: 1.4–4.4)、肺臓炎発症例で 3.3 カ月 (95% CI: 1.0–5.6) であった。全生存期間 (overall survival; OS) の中央値は全体で 9.6 カ月 (95% CI: 7.0–15.0)、肺臓炎非発症例で 10.7 カ月 (95% CI: 7.2–16.4)、肺臓炎発症例で 7.0 カ月 (95% CI: 0.9–16.8) であった。1 年生存率は全体で 42.6%、肺臓炎非発症例で 44.3%、肺臓炎発症例で 36.7%であった (図 9)。また、PD-L1 発現別の ICI 有効性も検討した (図 10) が、PD-L1 発現は 65 例中 46 例 (70.8%) でしか評価されておらず、各群の症例数が少なかったため、特定の傾向は認められなかった。

図9 ICI 治療の全患者及び肺臓炎有無の治療の有効性

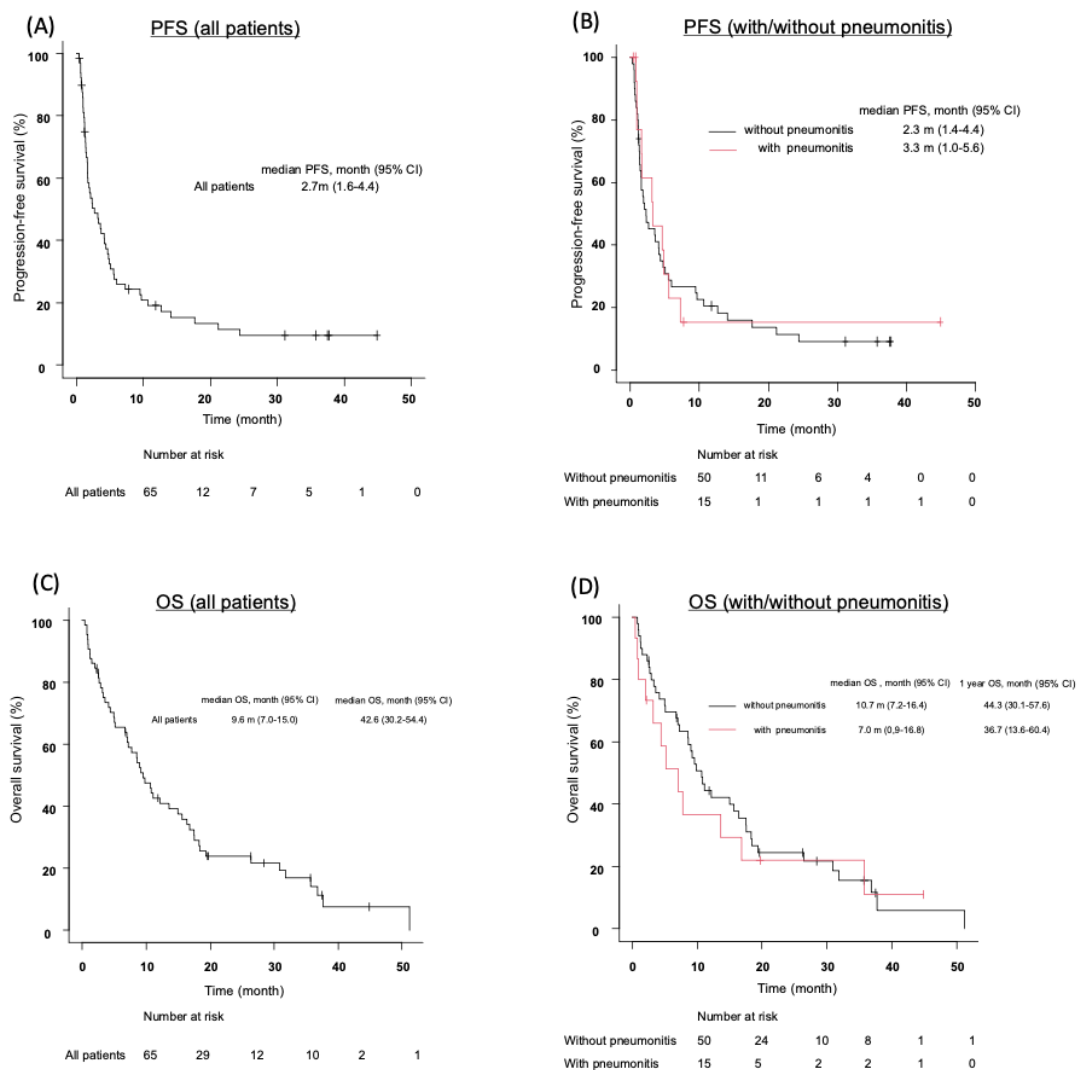


Figure legend 9

(A) 全患者における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (B) 肺臓炎の有無別の Kaplan-Meier 曲線 (C) 全患者における OS の Kaplan-Meier 曲線 (D) 肺臓炎の有無ごとの OS の Kaplan-Meier 曲線

図 10 PD-L1 ごとの治療の有効性

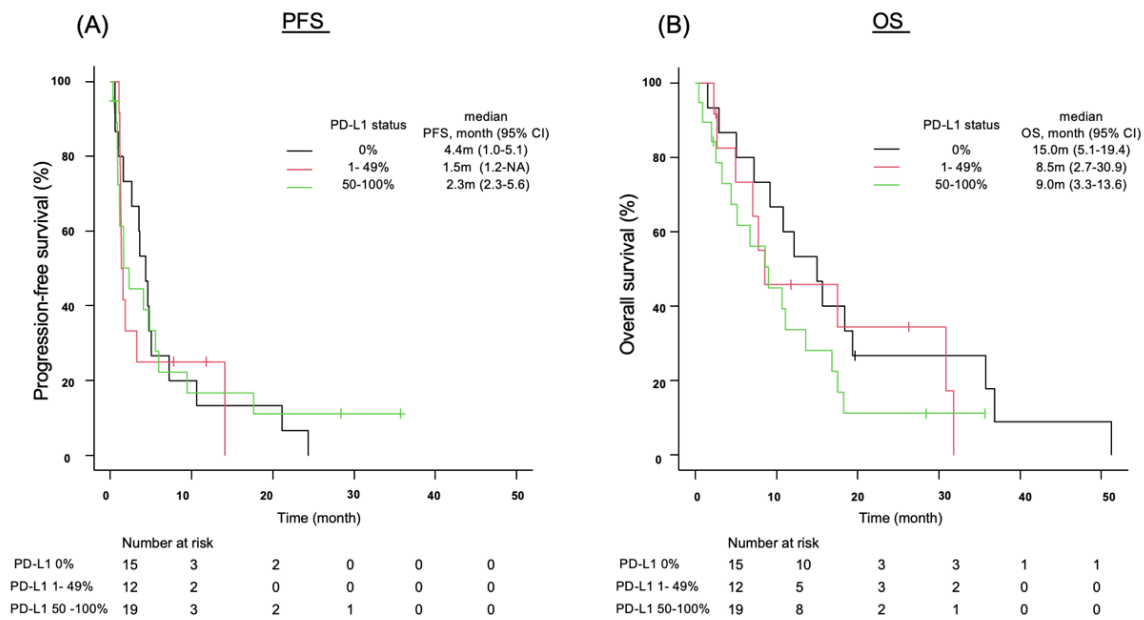


Figure legend 10

(A) PD-L1 ごとの PFS の Kaplan-Meier 曲線 (B) PD-L1 ごとの OS の Kaplan-Meier 曲線

第4節 考察

本研究では、以下の3つの知見が得られた。第一に、肺臓炎の発症頻度や重症度は蜂窩肺の有無によって影響を受けなかった。第二に、肺臓炎のリスクは%FVC <80%または%FVC ≥80%のいずれの群でも増加しなかった。第三に、IP 合併 NSCLC 患者の予後は不良とされているが、ICI 投与により OS に比較的良好な傾向が示された。本研究において既存肺における蜂窩肺は肺臓炎発症のリスク因子として同定されなかった。日本のいくつかの後ろ向き研究の報告 (Kanai et al., 2018; Tasaka et al., 2021) と同様であったが、サンプル数は十分とは言えないものの蜂窩肺を肺臓炎リスク因子の関連性を示唆した第 II 相 AMBITIOUS 試験 (Ikeda et al., 2020) の報告もある。本研究と既報の相違が生じた原因としては、CT による蜂窩肺の判定における困難さがその一因と考えられる。これまでの IP 合併 NSCLC 患者における ICI 誘発肺臓炎に関する多くの研究は、IP 専門の放射線科医による中央評価ではなく主に各施設の研究者による報告に依拠していたため、確立された基準が用いられていなかった (Kanai et al., 2018; Nishiyama et al., 2020; Ogura et al., 2015)。また、IP 専門の放射線科医間であっても蜂窩肺の判定の一致率は低く (Walsh et al., 2016)、特に IP 陰影と同時に肺気腫を伴う場合はさらに判定が困難である (Ciccarese et al., 2016)。したがって、肺癌専門医のみで蜂窩肺を正確に識別することは難しく、蜂窩肺の判断は困難な側面がある。

呼吸機能検査においては%FVC <70%で肺臓炎の頻度が高いとの報告や (Ogura et al., 2015; Costabel et al., 2016)、基準時に VC/FVC が低値であることと既存 IP の殺細胞性抗癌剤による肺臓炎リスクとの関連を検討した研究 (Enomoto et al., 2016) はあるが、呼吸機能と ICI 誘発肺臓炎の直接的な関連を示した報告はなかった。本研究では肺臓炎のリスクは%FVC <80%または%FVC ≥80%のいずれでも増加しなかったという結果であったが、その理由として肺気腫合併による%FVC の過大評価により%FVC <80%群に分類される症例が少なくなった可能性もある。NSCLC と IP を合併した患者の多くは喫煙歴があり、肺気腫の存在により%FVC が過大評価される傾向があり (Amariei et al., 2019)、本研究でも 93.8%の患者に肺気腫が存在していた。したがって、%FVC 低値であることは IP 合併の NSCLC 症例における ICI 誘発肺臓炎の評価には有用ではない可能性も考えられた。しかし、一般状態不良や PS 低下などにより治療開始前に検査が実施されなかった症例もあり、呼吸機能検査を受けた症例は 65 例中 41 例 (63.1%) にとどまっていた。今後、正確に治療前に肺臓炎発症のリスク評価を行うためには、より多くの患者で%DLco 測定も含めた呼吸機能検査を行うことが望まれる。

本研究では、全 grade の ICI 誘発肺臓炎が 15 例 (23.1%)、grade3 以上が 10 例 (15.4%) と高頻度であった。grade 5 肺臓炎は 3 例 (4.6%) であり、過去の報告での約 5%と概ね一致していた。ただ治療効果に関しては全体の PFS 中央値は 2.7 ヶ月、OS 中央値は 9.6 ヶ月、1 年生存率は 42.6%であり、従来の報告と比較して良好な傾向にあった。殺細胞性抗癌剤である DTX や PEM の 1 年生存率は 10~15%にとどまっていた (Watanabe et al., 2015)。このことも考慮すると、ICI は肺臓炎に関するリスクは高いものの、NSCLC と IP を合併した患者に長期生存をもたらす可能性を秘めている。

本研究の限界として以下の点が挙げられる。1 つ目に類似研究と比較してサンプルサイズは大きいですが、サブ解析などを行うには十分ではない。2 つ目として後ろ向き研究であるため、%FVC や PD-L1 などの検査における欠測値が多かったため、その評価が十分でない可能性もある。3 つ目に ICI 投与の患者選択は各施設の主治医の裁量で決定されたため、治療選択における異質性が生じる可能性がある。また、一部の患者は選択時点で ICI 投与の機会を失っていた可能性もあるため、解釈には注意が必要である。4 つ目に本研究では CT 画像の中央判定は IP に精通した熟練放射線科医により実施されたが、複数の医師による判定評価ではなかった点も留意すべきである。

総括及び結論

①本研究から得られた新知見

- IP 合併肺癌において、背景肺の FDG 集積と肺臓炎発症リスクに直接の関連を認めなかった。
- IP 合併肺癌において、背景肺の FDG 集積と特定の画像パターンに肺臓炎発症リスクの関連を認めなかった。
- IP 合併 NSCLC の 2nd line 以降の ICI 単剤投与による肺臓炎は、全 grade で 15 例 (23.1%)、grade3 以上で 10 例 (15.4%) と高頻度であった。
- IP 合併 NSCLC の 2nd line 以降の ICI 単剤投与について肺臓炎発症リスクと既存報告の蜂窩肺や%FVC 低値の間に相関を認めなかった。
- IP 合併 NSCLC の 2nd line 以降の ICI 単剤投与により、本研究で PFS 中央値は 2.7 ヶ月、OS 中央値は 9.6 ヶ月、1 年生存率は 42.6%と高い有効性を示す結果となり、ICI によって IP 合併肺癌の予後が改善する可能性がある。

②新知見の意義

PET/CT を用いた IP 合併肺癌の薬物治療による肺臓炎評価において、本研究は既報とは異なり、間質性陰影部の FDG 集積と薬物治療による肺臓炎の発症と明らかな因果関係は認められなかった。IP 合併肺癌の背景の間質性陰影部の FDG 集積の状況のみを指標として、肺臓炎発症のリスクを評価することは難しい可能性があると考えられた。

IP 合併 NSCLC において、2 次治療以降での ICI の肺臓炎リスクは蜂窩肺の有無や呼吸機能が発症頻度や重症度に影響されない可能性も示唆された。そのため NSCLC と IP を合併する症例はすべて ICI 誘発肺臓炎の高リスク群であり、慎重な対応が求められると考えられた。

一方で、予後不良で治療選択肢が限られる IP 合併の肺癌患者にとって、ICI は長期生存の可能性を提供する治療選択肢である。そのためインフォームドコンセントで肺臓炎のリスクが高いことを十分に説明し、患者や家族と相談した上で時期を逃さずに ICI 導入を試みる努力も重要と考えられた。

③本研究で得られた新知見から今後展開される研究

PET/CT の研究においては、詳細な画像パターンや、薬物治療の種類が結果にどの程度影響を及ぼしたか明らかではない。したがって特定の画像パターンや薬物治療の症例に着目し、サブグループ解析が可能な十分な症例数を確保した検討を行うことが望まれる。また、本症例では PET/CT における FDG 集積については SUV_{peak} を視覚的に、FDGscore を設定し程度や範囲を半定量的に調べたが、完全な定量的評価はできなかった。今後 AI などを用いた検討を行うことで、より正確に再現性を持った評価が行える可能性がある。

IP 合併肺癌に対する ICI 投与の研究においては、本研究も含めサンプル数が比較的小さい研究の報告が多いため、前向きで十分なサンプル数の研究が望まれるが、安全面への考慮もあるため、まずはより多くの後ろ向き研究を積み重ねることが必要であると考えられる。

④今後の課題

肺癌の治療選択肢が増える中で、IP 合併肺癌における薬物治療による肺臓炎の研究は重要な課題であるものの、リスク評価において明確な設定基準を設けることは困難な側面がある。その理由の一つとして、IP 合併肺癌の研究で鍵となる蜂窩肺などのリスク因子の評価の難しさがあげられる。肺癌診療における蜂窩肺の評価は基本的に身体所見や CT 画像で行われるが、専門家の中でも判断が大きく分かれ、一般的な指標として用いられにくい側面がある。呼吸機能についても、喫煙歴の高さから肺気腫合併の場合は過大評価となりやすい側面などもあり解釈が難しい。このように設定基準自体に議論の余地が残るため、より汎用性の高い指標の検討も求められる。

また、単に IP の有無のような単純な判断ではなく、IP があつた場合でも治療のベネフィットを得られる可能性のある集団についての探索も必要と考えられる。IP を合併していない肺癌に対する ICI 治療においては、免疫関連有害事象を発症した患者は、発症していない患者より有効性が高い可能性も示唆されているため (Haratani et al., 2018)、IP 合併肺癌についても肺臓炎リスクがあつた場合でも、治療によるベネフィットを受けやすい群などの評価が望まれる。

さらには、IP 合併肺癌自体の予後改善のためには、薬物治療以外の選択肢を増やしていくことも重要である。例えば IP 合併肺癌に対する陽子線治療は従来の放射線治療と比較し肺臓炎の頻度が低いといったデータも報告されてきており、切除不能な IP 合併の肺癌の患者などでは新しい治療選択肢となりうる可能性がある。外科治療または薬物治療以外の選択肢が生まれることが予後改善につながる可能性があり、その検討や研究の広がりも期待される。

謝辞

本研究の機会を与えていただいた、北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室 今野哲教授に深謝致します。ならびに、適切な助言と直接の御指導を賜りました北海道大学病院地域医療連携福祉センター榊原純教授、北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室 池澤靖元先生、神奈川県立循環器呼吸器病センター (現在関西医科大学准教授) 池田慧先生、北海道大学大学院医学研究院大学院医学研究院画像診断学教室渡邊史郎先生、平田健司先生に深く感謝申し上げます。また日々の研究に関する手続きをしていただいた青山飛鳥秘書に感謝の意を表します。そして本研究を理解し、協力して頂いた患者の皆様に心から感謝します。

利益相反

開示すべき利益相反状態はありません。

引用文献

Akaike K, Saruwatari K, Oda S, Shiraishi S, Takahashi H, Hamada S, Iyama S, Horio Y, Tomita Y, Saeki S, et al. (2020) Predictive value of ^{18}F -FDG PET/CT for acute exacerbation of interstitial lung disease in patients with lung cancer and interstitial lung disease treated with chemotherapy. *Int J Clin Oncol*, 25, 681-690.

Amariei DE, Dodia N, Deepak J, Hines SE, Galvin JR, Atamas SP, Todd NW. (2019) Combined pulmonary fibrosis and emphysema: pulmonary function testing and a pathophysiology perspective. *medicina (Kaunas)*, 55.

Asahina H, Oizumi S, Takamura K, Harada T, Harada M, Yokouchi H, Kanazawa K, Fujita Y, Kojima T, Sugaya F, et al. (2019) A prospective phase II study of carboplatin and nab-paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer and concomitant interstitial lung disease (HOT1302). *Lung Cancer*, 138, 65-71.

Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al. (2005) Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 1040-1047.

Brahmer JR, Lee JS, Ciuleanu TE, Bernabe Caro R, Nishio M, Urban L, Audigier-Valette C, Lupinacci L, Sangha R, Pluzanski A, et al. (2023) Five-year survival outcomes with nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer in CheckMate 227. *J Clin Oncol*, 41, 1200-1212.

Ciccarese F, Attinà D, Zompatori M. (2016) Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): what radiologist should know. *Radiol Med*, 121, 564-572.

Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschoepe I, Stowasser S, Azuma A. (2016) Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*, 193, 178-185.

De Geus-Oei LF, van Krieken JH, Aliredjo RP, Krabbe PF, Frielink C, Verhagen AF, Boerman OC, Oyen WJ. (2007) Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 55, 79-87.

Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ, Shao-Weng Tan D, Alonso G, Wolf J, Park K, Goto K, et al. (2023) Selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: Updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*, 41, 385-394.

Enomoto Y, Inui N, Kato T, Baba T, Karayama M, Nakamura Y, Ogura T, Suda T. (2016) Low forced vital capacity predicts cytotoxic chemotherapy-associated acute exacerbation of interstitial lung disease in patients with lung cancer. *Lung Cancer*, 96, 63-67.

Fujimoto D, Morimoto T, Ito J, Sato Y, Ito M, Teraoka S, Otsuka K, Nagata K, Nakagawa A, Tomii K, et al. (2017) A pilot trial of nivolumab treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia. *Lung Cancer*, 111, 1-5.

Fujimoto D, Yomota M, Sekine A, Morita M, Morimoto T, Hosomi Y, Ogura T, Tomioka H, Tomii K. (2019) Nivolumab for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia: A multicenter, open-label single-arm phase II trial. *Lung Cancer*, 134, 274-278.

Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, Hochmair MJ, Powell SF, Bischoff HG, Peled N, et al. (2023) Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol*, 41, 1992-1998.

Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, Nagai A, Ohnuki T, Nishikawa T, Kusakabe K. (2006) Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med*, 47, 426-431.

Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, Kaneda H, Hasegawa Y, Tanaka K, Takeda M, et al. (2018) Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol*, 4, 374-378.

Horn L, Mansfield AS, Szczerba A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, et al. (2018) First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 379, 2220-2229.

Ikeda S, Kato T, Kenmotsu H, Ogura T, Iwasawa S, Sato Y, Harada T, Kubota K, Tokito T, Okamoto I, et al. (2020) A phase 2 study of atezolizumab for pretreated NSCLC with idiopathic interstitial pneumonitis. *J Thorac Oncol*, 15, 1935-1942.

Isobe K, Hata Y, Sugino K, Takai Y, Shibuya K, Homma S. (2009) Usefulness of FDG-PET for diagnosis of lung cancer associated with interstitial pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 47, 278-285.

Jacquelin V, Mekinian A, Brillet PY, Nunes H, Fain O, Valeyre D, Soussan M. (2016) FDG-PET/CT in the prediction of pulmonary function improvement in nonspecific interstitial pneumonia. A Pilot Study. *Eur J Radiol*, 85, 2200-2205.

Justet A, Laurent-Bellue A, Thabut G, Dieudonné A, Debray MP, Borie R, Aubier M, Lebtahi R, Crestani B (2017) [¹⁸F]FDG PET/CT predicts progression-free survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 18, 74.

Kanai O, Kim YH, Demura Y, Kanai M, Ito T, Fujita K, Yoshida H, Akai M, Mio T, Hirai T, et al. (2018) Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease. *Thorac Cancer*, 9, 847-855.

Karampitsakos T, Tzilas V, Tringidou R, Steiropoulos P, Aidinis V, Papiris SA, Bouros D, Tzouvelekis A. (2017) Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*, 45, 1-10.

Kato M, Shukuya T, Takahashi F, Mori K, Suina K, Asao T, Kanemaru R, Honma Y, Muraki K, Sugano K, et al. (2014) Pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *BMC Cancer*, 14, 508.

Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, et al. (2011) The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol*, 6, 1242-1246.

Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, Tsuya A, Kaira K, Murakami H, Takahashi T, et al. (2019) Phase II study of nab-paclitaxel + carboplatin for patients with non-small-cell lung cancer and interstitial lung disease. *Cancer Sci*, 110, 3738-3745.

Kim DS, Collard HR, King TE. (2006) Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*, 3, 285-292.

Kobayashi H, Omori S, Nakashima K, Wakuda K, Ono A, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Endo M, Takahashi T. (2017) Modified GAP index for prediction of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in non-small cell lung cancer. *Respirology*, 22, 1379-1385.

Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A, Saijo Y, Sakai F, Sugiyama Y, Tatsumi K, et al. (2013) Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig*, 51, 260-277.

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, et al. (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 362, 2380-2388.

Melosky B, Wheatley-Price P, Juergens RA, Sacher A, Leighl NB, Tsao MS, Cheema P, Snow S, Liu G, Card PB, et al. (2021) The rapidly evolving landscape of novel targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 160, 136-151.

Miyamoto A, Michimae H, Nakahara Y, Akagawa S, Nakagawa K, Minegishi Y, Ogura T, Hontsu S, Date H, Takahashi K, et al. (2023) Chemotherapy versus best supportive care in advanced lung cancer and idiopathic interstitial pneumonias: A retrospective multi-centre cohort study. *Respir Investig*, 61, 284-295.

Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, Bando M, Sugiyama Y, Takahashi H. (2014) Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med*, 190, 773-779.

Nishiyama N, Honda T, Sema M, Kawahara T, Jin Y, Natsume I, Chiaki T, Yamashita T, Tsukada Y, Taki R, et al. (2020) The utility of ground-glass attenuation score for anticancer treatment-related acute exacerbation of interstitial lung disease among lung cancer patients with interstitial lung disease. *Int J Clin Oncol*, 25, 282-291.

Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, Rodríguez-Cid J, Tafreshi A, Cheng Y, Lee KH, et al. (2023) Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-Small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*, 41, 1999-2006.

Ogura T, Azuma A, Inoue Y, Taniguchi H, Chida K, Bando M, Niimi Y, Kakutani S, Suga M, Sugiyama Y, et al. (2015) All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*, 53, 232-241.

Oishi H, Sakurada A, Notsuda H, Tanaka R, Takanami K, Saito R, Eba S, Noda M, Okada Y. (2021) Correlation between preoperative (18)F-FDG PET/CT findings and postoperative short-term prognosis in lung cancer patients with idiopathic interstitial pneumonia after lung resection. *Respir Investig*, 59, 106-113.

Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. (2009) Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology*, 14, 723-728.

Ozawa Y, Akahori D, Koda K, Abe T, Hasegawa H, Matsui T, Tanahashi M, Niwa H, Yamada K, Yokomura K, et al. (2016) Distinctive impact of pre-existing interstitial lung disease on the risk of chemotherapy-related lung injury in patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 77, 1031-1038.

Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH, et al. (2019) Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 394, 1929-1939.

Peters S, Cho BC, Luft AV, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Trukhin D, Kim SW, Ursol GM, Hussein M, et al. (2025) Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy in first-line metastatic NSCLC: Five-year overall survival outcomes from the phase 3 POSEIDON Trial. *J Thorac Oncol*, 20, 76-93.

Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, Barlesi F, Kim TM, Mazieres J, Novello S, et al. (2016) Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 17, 984-993.

Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, et al. (2022) Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 205, e18-e47.

Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, de Castro G, Havel L, Bernabé Caro R, Losonczy G, et al. (2024) Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study. *Lung Cancer*, 196, 107924.

Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. (2021) Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 7, 3.

Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. (2015) Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J*, 46, 512-520.

Sato T, Teramukai S, Kondo H, Watanabe A, Ebina M, Kishi K, Fujii Y, Mitsudomi T, Yoshimura M, Maniwa T, et al. (2014) Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147, 1604-1611.e3.

Schabath MB, Nguyen A, Wilson P, Sommerer KR, Thompson ZJ, Chiappori AA. (2014) Temporal trends from 1986 to 2008 in overall survival of small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 86, 14-21.

Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, et al. (2014) Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 371, 1963-1971.

Shaw AT, Bauer TM, De Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, et al. (2020) First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 383, 2018-2029.

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 71, 7-33.

Spagnolo P, Bonniaud P, Rossi G, Sverzellati N, Cottin V. (2022) Drug-induced interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 60.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 71, 209-249.

- Takano N, Ariyasu R, Koyama J, Sonoda T, Saiki M, Kawashima Y, Oguri T, Hisakane K, Uchibori K, Nishikawa S, et al. (2019) Improvement in the survival of patients with stage IV non-small-cell lung cancer: Experience in a single institutional 1995-2017. *Lung Cancer*, 131, 69-77.
- Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, et al. (2010) Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 35, 821-829.
- Tasaka Y, Honda T, Nishiyama N, Tsutsui T, Saito H, Watabe H, Shimaya K, Mochizuki A, Tsuyuki S, Kawahara T, et al. (2021) Non-inferior clinical outcomes of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Lung Cancer*, 155, 120-126.
- Taya T, Chiba H, Yamada G, Takahashi M, Ikeda K, Mori Y, Otsuka M, Takahashi H. (2019) Risk factors for acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia in patients undergoing lung cancer treatment. *Jpn J Clin Oncol*, 49, 1126-1133.
- Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, Nunes H, Valeyre D, Brillet PY, Kambouchner M, et al. (2016) Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*, 4, 557-565.
- Wang C, Zhao K, Hu S, Huang Y, Ma L, Li M, Song Y. (2020) The PET-Derived Tumor-to-Liver Standard Uptake Ratio (SUV_{TLR}) Is superior to tumor SUV_{max} in predicting tumor response and survival after chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer. *Front Oncol*, 10, 1630.
- Wang KF, Chang CY, Chang SC, Liu YC, Yuan MK, Yang YH. (2013) Both gefitinib and erlotinib induced drug-related interstitial lung disease in a patient with pulmonary adenocarcinoma. *J Chin Med Assoc*, 76, 173-175.
- Wang ZG, Yu MM, Han Y, Wu FY, Yang GJ, Li DC, Liu SM. (2016) Correlation of glut-1 and glut-3 expression with F-18 FDG uptake in pulmonary inflammatory lesions. *Medicine (Baltimore)*, 95, e5462.

Watanabe N, Niho S, Kirita K, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Ohmatsu H, Goto K. (2015) Second-line docetaxel for patients with platinum-refractory advanced non-small cell lung cancer and interstitial pneumonia. *Cancer Chemother Pharmacol*, 76, 69-74.

Yamane H, Kinugawa M, Umemura S, Shiote Y, Kudo K, Suwaki T, Kamei H, Takigawa N, Kiura K. (2011) An oral fluoropyrimidine agent S-1 induced interstitial lung disease: A case report. *World J Clin Oncol*, 2, 299-302.

Yamazaki M, Watanabe S, Tominaga M, Yagi T, Goto Y, Yanagimura N, Arita M, Ohtsubo A, Tanaka T, Nozaki K, et al. (2025) ¹⁸F-FDG-PET/CT uptake by noncancerous lung as a predictor of interstitial lung disease induced by immune checkpoint inhibitors. *Acad Radiol*, 32, 1026-1035.

Yoshitake T, Shioyama Y, Asai K, Nakamura K, Sasaki T, Ohga S, Kamitani T, Yamaguchi T, Ohshima K, Matsumoto K, et al. (2015) Impact of interstitial changes on radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Anticancer Res*, 35, 4909-4913.

Zhang M, Fan Y, Nie L, Wang G, Sun K, Cheng Y. (2022) Clinical outcomes of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and preexisting interstitial lung diseases: A Systematic review and meta-analysis. *Chest*, 161, 1675-1686.

Zieliński M, Sitek P, Ziora D. (2018) Idiopathic pulmonary fibrosis coexisting with lung cancer - a review. *Adv Respir Med*, 86, 319-326.