

肺癌のびまん性肺線維化病態に関する研究

第 1 編

肺癌に伴伴するびまん性間質性陰影の臨床的検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

柴 山 卓 夫

(平成 5 年 1 月 13 日受稿)

Key words : Lung cancer, Idiopathic interstitial pneumonia, Chest X-ray finding

緒 言

特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonia : IIP), および明らかな原因や基礎疾患を伴う間質性肺炎においては, 線維芽細胞の増殖や膠原線維の増生により肺の線維化がもたらされる。さらにこのような肺の線維化過程にしばしば肺癌を合併することが知られている。Callahan¹⁾ らによって特発性肺線維症における肺癌合併が報告されて以来, 特発性肺線維症に高率に肺癌の発生を認める報告²⁾³⁾ がなされてきた。厚生省研究班の全国調査⁴⁾ における IIP 176 例中, 肺癌合併例は 17 例 (9.7%) とされており, 慢性型の IIP に肺癌合併率の高いことが示されている。また, 木村⁵⁾ らは肺癌症例の胸部 X 線像の検索から両側性のびまん性陰影, 特に間質性陰影を高率に認めることを指摘し, 肺癌の発生とびまん性間質性陰影の存在に関連を認めている。間質性肺炎に伴う肺線維化の機序と癌発生機序に共通性を指摘する報告⁶⁾⁷⁾⁸⁾ や, 肺線維化病態が癌発生母地となるなどの指摘がある。すなわち, 間質性肺炎の終末像では, 組織学的には胞隔における膠原線維の増加と共に, 上皮細胞のカルチノイド様異常増殖, 腺様化生, 扁平上皮化生が著明であり, このような変化が癌発生場の提供すると考えられている³⁾⁹⁾。しかしながら, 背景となる IIP の成因, 病態についても依然不明の点が多く, 発癌機序の解明が必要である。

肺癌と間質性肺病変の関連性についての従来の報告は, IIP に合併した症例についてのものであるが, 対象症例の臨床的背景の解析のみならず, 陰影の解析も充分でなく, IIP, 発生した肺癌についての病理学的な検討も満足できるものとはいいがたい。そこで今回著者は逆の立場から, 肺癌症例に伴うびまん性間質性陰影の解析を通して, 肺の線維化と肺癌発生との関わりを検討した。すなわち, 当科に入院した肺癌患者で未治療時よりの臨床経過を把握できた症例を対象として, 塵肺, 膠原病肺などを除いた原因の明らかでないびまん性間質性陰影を呈する症例において, その性状, 分布を肺癌の組織型, 発生部位との関連において検討し, さらに第 2 内科及び関連施設において IIP あるいはその疑い例から肺癌の発生を認めた症例についても併せて臨床的検討を行った。また, 従来 IIP に合併した肺癌症例の治療については, 症例が高齢であることや IIP という低肺機能状態のために種々の問題点が指摘されてきた。そこで, これらびまん性間質性陰影と肺癌症例の予後に関する検討も行った。

対 象 と 方 法

検討の対象とした肺癌症例は, 1984 年 1 月より 90 年 12 月までに第 2 内科に入院した肺癌症例 296 例のうち, 多量の胸水貯留例, 強い胸膜癒着による判定不能例, びまん性肺内転移例, 膠原病肺および明らかな塵肺症例を除外した 262 例と,

第2内科及び関連施設においてIIPあるいはその疑い例から肺癌の発生を認めた症例40例である。びまん性間質性陰影の評価は胸部単純X線写真を用い、腫瘤陰影の影響のない対側肺野で行った。陰影の解析には厚生省間質性肺疾患調査研究班の野辺地分類¹⁰⁾を用い、I. 粒状影(微細粒状及び小粒状, 粗大粒状, 雲絮状), II. 粒状輪状影(粒状網状), III. 多発輪状影(小輪状, 粗大輪状), IV. 肺野の縮小(横隔膜挙上, 葉間の変位)に区分し、陰影の広がりについては1. 下肺野のみ1/3, 2. 下肺野中肺野2/3, 3. 全肺野3/3として3段階に区分した。肺癌発生部位については胸部正面X線像で肺尖より第2肋骨前縁の高さまでを上肺野, そこより第4肋骨前縁の高さまでを中肺野, それ以下を下肺野に分けた。また中枢, 末梢の分類は内視鏡的早期肺癌の判定基準(案)¹¹⁾—日本肺癌学会, 気管支鏡所見分類委員会—に従い, 気管支鏡及びCT所見により亜区域気管支までの発生を中枢発生, それ以下の発生を末梢発生とした。

推計学的解析には, Student unpaired-t 検定あるいは χ^2 検定を用いた。生存曲線はKaplan-Meier 法に従い, 生存期間の差はlogrank 検定に拠った。

結 果

1. 対象症例の背景因子

検討対象とした第2内科入院肺癌症例262例中, 性別は男性212例, 女性50例であり, 年齢中央値は63歳で25歳から81歳までに分布していた。肺癌の組織型では扁平上皮癌44例, 腺癌88例, 小細胞癌101例, 大細胞癌23例, 扁平上皮癌と腺癌の重複癌1例, 細胞診陽性なるも組織型不明5例であった。病期はI期26例, II期15例, III期103例, IV期118例であり, 内科的治療を目的として入院する症例が多いためか, 腺癌, 小細胞癌症例, 進展期症例が多く認められた(Table 1)。

2. びまん性間質性陰影の有無による背景因子の検討

陰影の評価が可能であった第2内科入院肺癌症例は262例であり, うち69例(26.3%)にびまん性間質性陰影を認めた。まず, びまん性間質

Table 1 Characteristics of patients

No. of cases	297
No. of evaluable cases	262
Sex : Male	212
Female	50
Age (Median)	25—81 (63)
Smoking history	
Yes	222
No	40
Histologic type	
Squamous cell ca.	44
Adenocarcinoma	88
Small cell ca.	101
Large cell ca.	23
Double ca.	1
Unknown	5
Clinical stage	
I	26
II	15
III	103
IV	118

性陰影随伴肺癌群(LC+IP 群)69例と非随伴肺癌群(LC 群)193例に区別し, この背景因子について比較検討した(Table 2)。性別では, 男性212例中LC+IP 群が62例29.2%, 女性50例中LC+IP 群7例14.0%であり, びまん性間質性陰影は男性において高率であり, 性別との間に推計学上有意な関連を認めた($p<0.05$)。びまん性間質性陰影の有無と年齢の比較では, LC+IP 群で中央値67歳, LC 群で中央値62歳であり, LC+IP 群で有意に高値であった($p<0.01$)。さらに喫煙との関連では, 喫煙者中のLC+IP 群の占める割合は29.3%に対し非喫煙者でのLC+IP 群10.0%であり, 喫煙とびまん性間質性陰影との関連を認めた($p<0.05$)。肺癌組織型との比較では, 腺癌, 小細胞癌において, びまん性間質性陰影を有する割合がやや高率であったが, 推計学上有意な差は認めなかった。さらに病期に関しては, IV期症例でやや低率であったが, 病期の進展度との間には関連を認めなかった。

Table 2 Comparison of patients according to the presence or absence of interstitial shadows on chest X-ray films

	LC group	LC+IP group
No. of cases (%)	193	69 (26.3)
Sex : Male (%)	150	62 (29.2)
Female (%)	43	7 (14.0)
Age (Median)	25—81 (62)	45—81 (67) *
Smoking history		
Yes (%)	157	65 (29.3)
No (%)	36	4 (10.0)
Histologic type (%)		
Squamous cell ca.	34	10 (22.7)
Adenocarcinoma	61	27 (30.7)
Small cell ca.	73	28 (27.7)
Large cell ca.	19	4 (21.1)
Double ca.	1	0
Unknown	5	0
Clinical stage (%)		
I	18	8 (30.8)
II	9	6 (31.6)
III	74	29 (28.2)
IV	92	26 (22.0)

LC+IP : lung cancer patients with interstitial shadows. LC : lung cancer patients without interstitial shadows. * : $p < 0.01$ by unpaired Student's t -test, ** : $p < 0.05$ by χ^2 -test. (%) : percentage of cases with interstitial shadows.

3. 肺癌症例に随伴するびまん性間質性陰影の性状と分布

野辺地分類に基づいて、びまん性間質性陰影随伴肺癌群 (LC+IP 群) において認められたびまん性間質性陰影の性状と分布について解析を行った (Table 3)。陰影の性状について、同一症例において性状の異なる複数の陰影が認められた場合には、それらを個々に集計した。その結果、I. 粒状影は 9 例 (13.0%)、II. 粒状輪状影は 65 例 (94.2%)、III. 多発輪状影は 9 例 (13.0%)、IV. 肺野の縮小は 3 例 (4.3%) に認められ、大部分の陰影が II の粒状輪状影であった。次に、胸部 X 線像におけるびまん性間質性陰影の広がりについてみると、下から 1/3 までが 9 例 (13.0%) であり、2/3 が 50 例 (72.5%)、3/3 は 10 例 (14.5%) であった。

Table 3 Characteristics of interstitial shadows in patients with lung cancer

		No. of cases (%)
Pattern* of shadow	I (granular pattern)	9 (13.0)
	II (reticular pattern)	65 (94.2)
	III (ringed pattern)	9 (13.0)
	IV (shrinkage of lung field)	3 (4.3)
Distribution** of shadow	3 / 3	10 (14.5)
	2 / 3	50 (72.5)
	1 / 3	9 (13.0)

* : Pattern of shadows was assessed according to the classification of interstitial shadows by Dr. Nobechi. Some patients showed two or three patterns of interstitial shadows, which were totaled separately.

** : Lung field was separated into three parts, 1 / 3 : one-third of total lung field from the bottom, 2 / 3 : two-thirds, 3 / 3 : total lung field.

Table 4 Location of cancer within the lung

Site of cancer	No. of cases (%)		χ^2 -test
	LC+IP	LC	
Central	16 (23.2)	74 (38.3)	
Peripheral	53 (76.8)	115 (59.6)	$p < 0.01$
Unknown	0	3	
Upper	15 (21.7)	57 (29.5)	
Middle	24 (34.8)	90 (46.6)	$p < 0.05$
Lower	29 (42.0)	38 (19.7)	
Unknown	1	8	

4. びまん性間質性陰影の有無と肺癌発生部位

びまん性間質性陰影と肺癌との関わりを明らかにする目的で、びまん性間質性陰影の有無別に肺癌の発生部位を検討した (Table 4)。両群における末梢発生の割合は、LC+IP 群 76.8%、LC 群 59.6% であり、LC+IP 群で末梢における肺癌発生が有意に高率であった ($p < 0.01$)。さらに、肺野別の肺癌発生部位についての相対的頻度をみると、LC+IP 群では上肺野 21.7%、中肺野 34.8%、下肺野 42.0% であり、LC 群ではそれぞれ 29.5%、46.6%、19.7% であった。すなわち、LC 群では上中肺野の発生が高率であり、一方、LC+IP 群では下肺野の発生が多く、推計学上有意差を認めた ($p < 0.05$)。

Table 5 Relationship between the location of lung cancer and the distribution of interstitial shadows in patients with lung cancer associated with interstitial shadows.

Location of cancer	No. of cases (%) according to distribution of interstitial shadows		
	1 / 3 (n=10)	2 / 3 (n=49)	3 / 3 (n=9)
Upper	3(30.0)	10(20.4)	2(22.2)
Middle	3(30.0)	17(34.7)	4(44.4)
Lower	4(40.0)	22(44.9)	3(33.3)

The location of the cancer was not detected in one case.

5. びまん性間質性陰影の広がり と肺癌発生部位

野辺地分類による陰影の性状に関わりなく、びまん性間質性陰影の占拠部位と肺癌発生部位の関連について検討した(Table 5)。胸水の細胞診にて肺癌を指摘された1例において、原発部位が不明のため、68例による検討となっている。びまん性間質性陰影が肺底部より1/3に分布する場合、下肺野よりの肺癌の発生は40.0%、それが2/3に分布する場合には44.9%と最も多かったが、全肺野にびまん性間質性陰影を認める症例では下肺野の発生が33.3%とやや低率であった。

6. IIP およびその疑い例から発生した肺癌症例の検討

1) 背景因子

IIP およびその疑い例から肺癌を発症した40例の内訳(Table 6)は男性38例、女性2例で男性が大多数を占めた。組織型では扁平上皮癌11例、腺癌16例、小細胞癌9例、大細胞癌1例、扁平上皮癌と腺癌の重複癌1例、細胞診陽性なるも組織型不明2例であり、一定の傾向はなかったが腺癌がやや多数であった。病期はI期3例、II期4例、III期12例、IV期11例、不明11例で、病期分類がなされていない症例が多かったが、進展期症例が多い傾向であった。

2) びまん性間質性陰影の性状と分布 (Table 7)

IIP から肺癌を発症した症例では、I. 粒状影

Table 6 Characteristics of patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIP) accompanying lung cancer

No. of cases	40
Sex : Male	38
Female	2
Age (Median)	52-83 (69)
Smoking history	
Yes	32
No	5
Unknown	3
Histologic type	
Squamous cell ca.	11
Adenocarcinoma	16
Small cell ca.	9
Large cell ca.	1
Double ca.	1
Unknown	2
Clinical stage	
I	3
II	4
III	12
IV	11
unknown	11

が5例(12.5%)、II. 粒状輪状影が39例(97.5%)、III. 多発輪状影が24例(60.0%)、IV. 肺野の縮小が6例(15.0%)に認められ、LC+IP群に比べて、線維化の進行した多発輪状影と肺野の縮小が多く認められた。一方、陰影の分布は、1/3が12例(30.0%)であり、2/3が26例(65.0%)、3/3は2例(5.0%)であった。

3) びまん性間質性陰影の分布と肺癌発生部位

IIP から肺癌が発生した症例では(Table 8)、中下肺野よりの肺癌の発生は陰影の広がり1/3で2例中2例(100%)、広がり2/3で26例中23例(88.5%)と高頻度であったが、広がり3/3では11例中7例(63.7%)へ減少していた。一方、上肺野よりの発生は、おのおの0%、11.5%、36.4%であった。陰影の上方への広がりとともに上肺野よりの肺癌の発生が相対的に増加し、肺線維化の進展に伴う肺癌の発生部位の変

Table 7 Characteristics of interstitial shadows in patients with IIP accompanying lung cancer

		No. of cases (%)
Pattern* of shadow	I (granular pattern)	5(12.5)
	II (reticular pattern)	39(97.5)
	III (ringed pattern)	24(60.0)
	IV (shrinkage of lung field)	6(15.0)
Distribution** of shadow	3 / 3	2(5.0)
	2 / 3	26(65.0)
	1 / 3	12(30.0)

* : Pattern of shadows was assessed according to the classification of interstitial shadows by Dr. Nobechi. Some patients showed two or three patterns of interstitial shadows, which were totaled separately.

** : Lung field was separated into three parts, 1 / 3 : one-third of total lung field from the bottom, 2 / 3 : two-thirds, 3 / 3 : total lung field.

Table 8 Relationship between the location of lung cancer and the distribution of interstitial shadows in patients with IIP accompanying lung cancer.

Location of cancer	No. of cases (%) according to distribution of interstitial shadows		
	1 / 3 (n = 2)	2 / 3 (n = 26)	3 / 3 (n = 11)
Upper	0(0.0)	3(11.5)	4(36.4)
Middle	1(50.0)	11(42.3)	3(27.3)
Lower	1(50.0)	12(46.2)	4(36.4)

The location of the cancer was not detected in one case.

動が示唆された。

7. 肺癌に随伴するびまん性間質性陰影と肺癌患者の予後

びまん性間質性陰影が肺癌患者の予後におよぼす影響を検討した。まず肺非小細胞癌についてみると、LC+IP 群24例、LC 群72例が化学療法の対象となり (Table 9)、小細胞癌ではそれぞれ23例、68例が対象となった (Table 10)。非小細胞癌、小細胞癌ともに LC+IP 群で男性が多く、また年齢が高い傾向であったが、組織型、病期、performance status などには差は認められなかった。非小細胞癌について LC+IP 群と

Table 9 Characteristics of patients with non-small cell carcinoma receiving chemotherapy

	LC group	LC+IP group
No. of cases	72	24
Sex : Male	50	19
Female	22	5
Age (Median)	33—75 (55)	45—74 (63)
Histologic type :		
Squamous cell ca.	11	5
Adenocarcinoma	46	15
Large cell ca.	12	4
Clinical stage :		
III	16	8
IV	46	16
Performance status :		
0	7	1
1	39	18
2	12	3
3	14	2

Table 10 Characteristics of patients with small cell carcinoma receiving systemic chemotherapy

	LC group	LC+IP group
No. of cases	68	23
Sex : Male	55	22
Female	13	1
Age (Median)	29—79 (63)	53—81 (68)
Extent of disease :		
Limited disease	40	15
Extensive disease	28	8
Performance status :		
0	18	8
1	37	14
2	3	0
3	10	1

LC 群の生存曲線を Fig. 1、小細胞癌については Fig. 2 に示す。非小細胞癌の生存期間中央値は、LC+IP 群5.9ヵ月、LC 群9.1ヵ月であり、前者が短い傾向が示されたが、有意差は認められなかった。一方、小細胞癌についてみると、

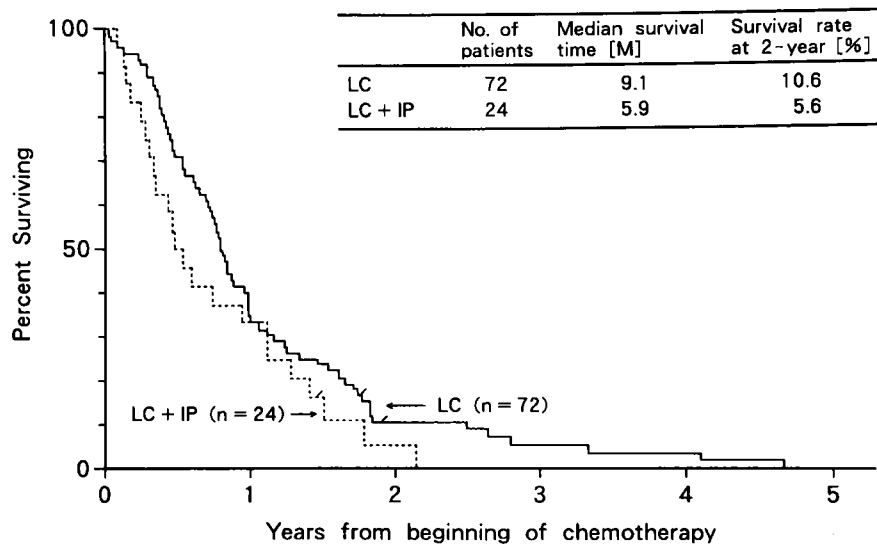


Fig. 1 Survival of patients with non-small cell carcinoma according to the presence or absence of interstitial shadows on chest X-ray films.

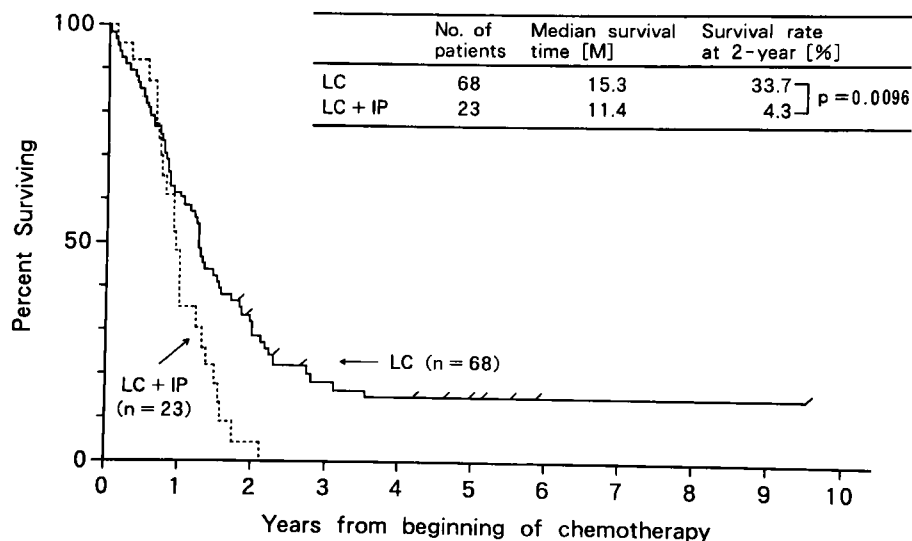


Fig. 2 Survival of patients with small cell carcinoma according to the presence or absence of interstitial shadows on chest X-ray films.

生存期間中央値には著差はなかったものの、2年生存率、3年生存率では、LC+IP群において明らかに低率であり、両群間に有意差(logrank, $p=0.0096$)が認められた。

考 察

肺癌の診断を受けた262例の観察からうち69例(26.3%)にびまん性間質性陰影を認めた。一方、住民検診からIIPおよびIIP類似の間質性

肺炎が10万人あたり4.9人¹²⁾に認められ、結核実態調査の胸部X線写真の検討からは、びまん性間質性肺線維症が10万人あたり23人に認められたと報告¹³⁾されている。また、老人検診(65歳以上)時の胸部X線写真での、びまん性間質性肺炎のスクリーニングでは、1.9%が明確な小輪状影を示したと報告¹⁴⁾されている。今回の肺癌症例についての検討では、びまん性間質性陰影のうち多発輪状影を示した症例は13.0%と老人検診に比べて高率であった。このような肺癌にともなうびまん性間質性陰影を解析したところ、下肺野より広がる粒状網状影を中心とする症例から、線維化の進行とともに多発輪状影(honey comb)を呈する症例など、IIPに認められる肺線維化と同様の変化が観察された。

今回の検討では、肺癌においてびまん性間質性陰影を伴う症例(びまん性間質性陰影随伴肺癌)、IIPから肺癌の発生を認めた症例(IIP由来肺癌)はともに男性が多かった。IIP由来肺癌症例の性別について、岡野¹⁵⁾らは1987年までに文献報告された120例を集計し男性115例、女性5例と96%が男性であったと報告しており、その他諸家の報告^{9)16)~21)}も同様である。

年齢中央値はびまん性間質性陰影非随伴肺癌群62歳、随伴肺癌群67歳、IIP由来肺癌群69歳であった。IIP由来肺癌の平均年齢は66歳から69歳とする報告^{9)15)~21)}が多く、びまん性間質性陰影を伴う肺癌症例では高齢者が多かった。

喫煙歴については、びまん性間質性陰影非随伴肺癌群81.3%、随伴肺癌群94.2%が喫煙歴を有し、後者が有意に高頻度であった。一方、IIP由来肺癌群では86.5%が喫煙歴を有していた。IIP由来肺癌における喫煙頻度については様々の報告^{3)12)15)~22)}があるが、饗庭¹⁶⁾はIIP症例を禁煙群と非禁煙群に分け、肺癌発症差検定を行って両群間で有意差を認め、喫煙が肺線維化病変よりの肺癌発生に関与している可能性を示している。サルコイドーシスにおいては、喫煙が肺陰影の自然消退の遷延に関与するとの報告²²⁾があるが、今回の成績では非随伴肺癌群と比較して随伴肺癌群に喫煙者が多く、喫煙が肺癌発生のみならず肺線維化にも関連していることが示唆された。

肺癌組織型の相対的頻度については、びまん性間質性陰影非随伴肺癌群と随伴肺癌群の間で差はなかったが、びまん性間質性陰影を有する比率は腺癌が30.7%と最も多く、ついで小細胞癌27.7%であった。IIP由来肺癌群においても腺癌40.0%、次いで小細胞癌22.5%と腺癌が最も多く認められた。IIP由来肺癌における組織型についての報告は様々で、欧米のMeyer³⁾やBlaha²⁴⁾の報告をまとめたKuhara²⁵⁾は65例を集計して、扁平上皮癌38%、腺癌26%、細気管支肺胞上皮癌17%、小細胞癌9%、大細胞癌5%であると述べている。岡野¹⁵⁾の本邦の集計では、120例中腺癌52例(41%)、扁平上皮癌38例(30%)、小細胞癌24例(19%)、大細胞癌8例(6%)、その他腺表皮癌3例、未分化癌2例で、今回の成績と同様腺癌が最も多いが、あらゆる組織型が認められると述べている。また剖検例の検討から、清水⁹⁾は小細胞癌が40%と最も多く、腺癌は20%であったと報告している。

IIP由来肺癌の治療については、岡野¹⁵⁾が本邦例の集計において、治療がなされた15例のうち6例において化学療法が施行され、その平均生存期間は化学療法のための4例では7.3ヵ月、化学療法放射線療法併用の2例では11ヵ月と報告している。中井²¹⁾はIIP由来肺癌34例の生存期間中央値は3.0ヵ月と不良であったが、化学療法が行われた17例の生存期間中央値は6.5ヵ月で、非治療例に比べて有意に良好であったと報告している。今回、著者はびまん性間質性陰影随伴肺癌群について検討した結果、小細胞肺癌では非随伴肺癌群に比べ明らかに不良、非小細胞肺癌ではやや不良であった。なかでも、2年以上の長期生存は非随伴肺癌群がほとんどであり、肺癌患者におけるびまん性間質性陰影の存在が肺癌患者の予後に関連する所見が示唆された。しかし、随伴肺癌群に高齢者が多く、また、びまん性間質性陰影に関連する低肺機能合併のため、これらが化学療法のdose intensityを制約した結果とも考えられる。

びまん性間質性陰影の有無と肺癌発生の関わりについては、びまん性間質性陰影随伴肺癌群における肺癌の発生が非随伴肺癌群に比べ、末梢発生のものが多かった。また肺癌の発生する

肺野の検討では、随伴肺癌群における発生部位は下肺野に有意に多く、線維化の存在する部位からの発生が多く認められた。このことは IIP 由来肺癌では肺癌の発生が末梢、下葉に多く認められるとする報告⁹⁾¹⁶⁾²⁶⁾と一致している。線維化の進行した肺組織ではカルチノイド様の上皮細胞の異常増殖、腺様化生、扁平上皮化生等が認められ、肺癌発生の母地となる可能性が報告されている³⁾⁹⁾。また、線維化を示すびまん性間質性陰影の広がりや肺癌発生部位の関係について検討したところ、陰影が全肺野に広がる症例では下肺野よりの発生がやや低率となる傾向であった。さらに IIP 由来肺癌群における検討では、下肺野よりの線維化の進行にともない肺癌発生部位も下肺野から上肺野で多くなるなど、線維化の活動性の部位における癌発生を示しており、肺の線維化進行過程と発癌の関連が示唆された。近年、肺の線維化について、肺胞マクロファージから産生される Epidermal growth factor (EGF), Transforming growth factor- α (TGF- α), Insulin-like growth factor-I (IGF-I), Platelet-derived growth factor (PDGF)などの増殖因子の関与が報告され²⁷⁾²⁸⁾、肺線維化病変局所での産生亢進が認められている²⁹⁾。同時にこれらの増殖因子は癌化³⁰⁾³¹⁾や癌細胞増殖をも促進することが示唆されており^{32)~34)}、 O_2 ラジカルの発生⁶⁾⁸⁾などとともに肺の線維化と肺癌発生の共通の原因と推察されている。今回の成績より肺癌は肺線維化病変局所よりの発生が多いことが示されたが、このことは肺線維化過程で産生された増殖因子、 O_2 ラジカルが、肺の線維化のみならず線維化により提供された肺癌発生母地からの肺癌の発生や増殖を促進している可能性を示唆しており、びまん性間質性肺炎あるいは肺線維症と肺癌の高い合併率の成因として重要であると考えられる。

慢性間質性肺炎ないしいわゆる肺線維症と肺癌の合併頻度が高い理由として、Spain³⁵⁾は次のような可能性をあげている。1. 両者が無関係に共存するもの、2. 肺の線維化が腫瘍の二次的変化として発症したもの、3. 両者が共通の因子を基盤として発生したもの、4. 間質性肺炎、肺線維症を基盤として発生した肺癌、5.

線維化組織ないし過形成上皮の癌原性物質に対する感受性の亢進などである。肺線維症の原因とともに肺癌の原因が明らかでない現在、両者の合併率が高い理由を考察することは困難であるが、IIPに肺癌の合併の多い原因として IIP における免疫異常の存在も関与することが指摘されており²¹⁾³⁶⁾³⁷⁾、Turner-Warwick²²⁾³⁸⁾も Idiopathic pulmonary fibrosis における T-cell 監視機構の低下が癌発生の一因ではないかと考えており、免疫異常を基礎とした線維化病態が前癌状態となり、より高率に癌の発生を認めることが推察されている。また、このようなびまん性間質性陰影と免疫異常に基づく肺癌の発生について、木村ら⁵⁾は HTLV-I の関与を指摘し、HTLV-I 関連細気管支・肺胞異常症 (HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder: HABA) のうち IIP 様のびまん性間質性陰影を伴う症例 (alveolar type: HABA-A) よりの肺癌の発生を認め、HTLV-I 関連肺癌の存在を報告し、HTLV-I の感染による免疫能異常³⁷⁾が、肺の線維化と肺癌発生を引き起こす一因となると推察している。今後は肺の線維化と発癌の関わりを検索してゆく上では、増殖因子の局所での産生や免疫能の異常、さらにはその異常を引き起こす原因について検討して行く事が重要と考えられた。

結 論

1. びまん性間質性陰影を呈する肺癌症例における肺癌発生は、男性に高率で、年齢分布では陰影を伴わない症例と比べて高値であった。

2. 肺癌症例におけるびまん性間質性陰影は喫煙群に有意に高率であった。

3. びまん性間質性陰影を呈する症例での肺癌発生部位は末梢、下肺野で有意に高率であり、陰影を伴わない肺癌とは異なる分布を示した。

4. びまん性間質性陰影の肺内での広がりや肺癌発生部位との関連では下肺野よりの陰影の進展に一致して肺癌発生部位が下肺野から上肺野へと広がる可能性が窺われた。

5. びまん性間質性陰影を随伴する肺癌症例の予後は不良であったが、その原因としてびまん性間質性陰影をとまなう症例に高齢者が多い

ことが示唆された。

指導頂いた多田慎也講師、大槩泰亮助教授に深謝致します。

稿を終えるにあたり、終始ご指導御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の意を表すると共に直接ご

(本文の要旨は第31回日本胸部疾患学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Callahan WP, Sutherland JC, Fulton JK and Kline JR : Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. Arch Int Med (1952) **90**, 468—482.
- 2) Fraire AE and Greenberg SD : Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of lung. Cancer (1973) **31**, 1078—1086.
- 3) Meyer EC and Liebow AA : Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. Cancer (1965) **18**, 322—351.
- 4) 村尾 誠, 三上理一郎, 滝島 任, 山中 晃, 米田良三 : 全国実態調査資料, 厚生省特定疾患肺線維症調査研究班, 昭和51年度研究報告書 (1976) pp 250—261.
- 5) 木村郁郎, 大槩泰亮, 高橋 清, 多田慎也, 上岡 博, 石丸文彦, 十川重次郎, 今城健二, 品川克至, 川畑秀俊, 柴山卓夫, 吉永浩明 : HTLV-I 関連肺癌, HTLV-I associated lung cancer (HALC) — 前癌病変としての HABA の重要性について —. 岡山医誌 (1991) **103**, 167—177.
- 6) 大柳善彦, 早石 修 : スーパーオキシドと医学, 共立出版株式会社, 東京 (1985) pp 191—208.
- 7) 中西洋一 : 肺癌と間質性肺疾患のオートクライニングロース説について. 日胸臨 (1990) **49**, 460—468.
- 8) Crystal RG, Bitterman PB, Hance AJ and Keogh B : Interstitial lung disease of unknown cause : Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N Engl J Med (1984) **310**, 154—165.
- 9) 清水英男 : 特発性間質性肺炎に合併した肺癌の病理学的研究 — 特に蜂窩構造との関係について —. 日胸疾会誌 (1985) **23**, 873—881.
- 10) 野辺地篤郎 : X線所見とX線検査 : 原因不明の肺線維症とその周辺, 厚生省特定疾患肺線維症調査研究班編 (1980) pp 21—35.
- 11) 日本肺癌学会編 : 肺癌取り扱い規約, 金原出版, 改訂第3版, 東京 (1987) pp 64.
- 12) 近藤有好 : 原因不明のびまん性間質性肺炎, 肺線維症の臨床的研究, 厚生省特定疾患肺線維症調査研究班, 昭和49年度研究報告書 (1975) pp 17—25.
- 13) 岩井和郎, 三上理一郎, 野辺地篤郎, 近内康夫, 滝沢敬夫, 青柳昭雄, 米田良蔵, 田村昌士, 小高 稔, 岩崎竜郎 : 全国結核実態調査資料に基づく「肺線維症」および類縁疾患の検討, 厚生省特定疾患肺線維症調査研究班, 昭和49年度研究報告書 (1975) pp 14—15.
- 14) 海老原勇 : 粉じん暴露とびまん性間質性肺炎 — 臨床的, 病理組織学的研究 —. 労働科学 (1986) **62**, 61—76.
- 15) 岡野 弘, 谷本晋一, 中田紘一郎, 立花昭生, 遠藤雄三, 原 満, 山中 晃, 本間日臣, 田村昌士 : 特発性間質性肺炎の肺癌合併. 日胸臨 (1989) **48**, 189—198.
- 16) 二宮和子, 松原義人, 池田貞雄, 塩田哲広, 塙 健, 八木一之, 小鯖 覚, 畠中陸郎, 船津武志 : 特発性間質性肺炎に合併した肺癌8症例の検討. 呼吸 (1989) **8**, 549—551.
- 17) 饗庭三代治, 内田和仁, 稲富恵子, 本間日臣 : 特発性間質性肺炎と肺癌合併症例の背景因子と治療の問題点. 肺癌 (1985) **25**, 617—623.
- 18) 谷村一則, 清水 透, 本間行彦, 小笠原英紀, 日下大隆, 井上幹朗, 浮田英明, 伝住直美, 宮本 宏, 川上義和 : 特発性間質性肺炎と肺癌合併例の特徴 — とくに頻度, 組織型, 発生部位, 病期, 年齢, 肺機能につ

- いて一、日胸疾会誌 (1987) **25**, 216—221.
- 19) 米田良藏：肺線維症に合併した肺癌例について。肺線維症調査研究班昭和53年度研究報告書 (1978) pp 58—60.
 - 20) 河野修興, 高見俊輔, 上綱昭光, 大成浄志, 山木戸道郎, 西本幸男：肺線維症に合併した肺癌症例に臨床的検討。日内会誌 (1983) **72**, 1731—1739.
 - 21) 中井祐之, 永井広美, 本宮雅吉：肺の線維化と肺癌。日胸臨 (1991) **50**, 191—198.
 - 22) Turner-Warwick M, Lebowitz M and Burrows B : Cryptogenic fibrosing aleolitis and lung cancer. Thorax (1980) **35**, 496—499.
 - 23) 木村郁郎, 片岡幹男, 中田安成, 塩見勝彦, 西崎 浩：実験的肺肉芽腫症における喫煙の影響 — 第5報：肉芽腫形成におよぼす喫煙の影響 —。平成2年度喫煙科学研究財団研究年報 (1990) pp 266—272.
 - 24) Blaha H, Karg O and Cujnik F : Zussammentreffen von Lungenfibrose und Bronchialkarzinom. MMW (1981) **123**, 289—294.
 - 25) Kuhara H, Wakabayashi T, Kishimoto H, Morishita M, Suzuki T and Yamamoto M : Synchronous bilateral double primary lung cancer associated with diffuse interstitial fibrosing pneumonia (DIFP). Acta Pathol Jpn (1984) **34**, 617—629.
 - 26) 榎本直子, 金田良夫, 豊田智里, 武石 詢, 今井三喜：剖検例における肺癌と肺線維症の合併について。東女医大誌 (1985) **55**, 198—210.
 - 27) Bittermann PB, Wewers MD, Rennard SI, Adelberg S and Crystal RG : Modulation of alveolar macrophage-driven fibroblast proliferation by alternative macrophage mediator. J Clin Invest (1986) **77**, 700—708.
 - 28) Palombella VJ, Yamashiro DJ, and Vilcek J : Tumor necrosis factor increases the number of epidermal growth factors on human fibroblasts. J Biol Chem (1987) **262**, 1950—1954.
 - 29) Matinet Y, Rom WN, Grotendost GR, Martin GR and Crystal RG : Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med (1987) **317**, 202—209.
 - 30) Ross R, Raines EW and Bowen-Pope DF : The biology of platelet-driven factor. Cell (1986) **46**, 155—169.
 - 31) Stosheck CM and King LE Jr : Role of epidermal growth factor in carcinogenesis. Cancer Res (1986) **46**, 1030—1037.
 - 32) Nakanishi Y, Mulshine JL, Kasprzyk PG, Natale RB, Maneckjee R, Avis I, Treston AM, Gazdar AF and Cuttita F : Insuline-like growth factor- I can mediate autocrine proliferation of human small cell lung cancer cell lines *in vitro*. J Clin Invest (1988) **83**, 354—359.
 - 33) Kawamoto T, Sato JD, Le A, Polikoff J, Sato GH and Mendelson J : Growth stimulation of A431 cells by EGF : Identification of high affinity receptors for epidermal growth factor by anti-receptor monoclonal antibody. Proc Natl Acad Sci USA (1983) **80**, 1337—1341.
 - 34) Imanishi K, Yamaguchi K, Kuranami M, Kyo E, Hozumi T and Abe K : Inhibition of growth of human lung adenocarcinoma cell lines by antitransforming growth factor- α monoclonal antibody. J Natl Cancer Inst (1989) **81**, 220—223.
 - 35) Spain DM : The association of terminal bronchiolar carcinoma with chronic interstitial inflammation and fibrosis the lungs. Am Rev Tuberc Pulm Dis (1957) **76**, 559—567.
 - 36) Turner-Warwick M : Immunological aspects of systemic disease of the lung. Proc R Soc Med (1974) **67**, 541—547.
 - 37) 川畑秀俊：間質性肺疾患における細胞性免疫に関する研究 第2編 特発性間質性肺炎・膠原病肺における末梢血インターロイキン2レセプター (IL-2 R) の検討。岡山医誌 (1990) **102**, 719—732.

**Studies on the pathogenesis of lung cancer
with interstitial pneumonia
Part 1. Analysis of the clinical features of interstitial pneumonia
in lung cancer**

Takuo SHIBAYAMA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Clinical features and findings on chest x-ray were analyzed to clarify the relationship between lung cancer and interstitial pneumonia. Of 262 patients with lung cancer, 69 patients (26.3%) had interstitial pneumonia. Patients with interstitial pneumonia (LC with IP) were older than those without interstitial pneumonia (LC without IP). The incidence of LC with IP cases among males and smokers were 29.2% and 29.3%, respectively. There were no significant differences among histologic types and clinical stages of lung cancer. More cases of LC with IP had cancer in the lower (42.0%) and peripheral (76.8%) areas on chest x-ray films. Cancer was frequently located within the interstitial shadow on chest x-ray film. Among 40 patients with idiopathic interstitial pneumonia associated lung cancer (IIP with LC), there were 38 males and 32 smokers. No dominant histologic subtype of lung cancer was noted in IIP with LC, though the most frequent was adenocarcinoma (16 cases, 40%). In IIP with LC, the site of cancer was associated with active fibrotic changes in interstitial pneumonia. These data strongly suggest that carcinogenic factors were related to the fibrotic changes in interstitial pneumonia.