

**【目的】**わが国の肺癌症例における間質性肺炎の合併率は約4~15%と報告されており、術後5年生存率はIA期で59%と、間質性肺炎非合併肺癌IA期の86.8%と比べて著しく不良である。間質性肺炎の進行による予後への影響や二次癌発生の影響などの他、初回手術後の急性増悪や、再発時の治療制限などが予後不良の原因と考えられている。また上皮間葉転換機構による形質を多く有し、浸潤・転移能が高いことも一因と考えられている。

近年、ピルフェニドンなど肺の線維化や炎症を抑制して急性増悪の頻度を減少させ、特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) の進行を遅らせる薬剤が開発されたが、IPF 合併肺癌の治療における急性増悪の予防や長期予後の改善効果は定かではない。我々は第II相試験 (WJOG6711L) で外科治療の対象となる IPF 合併肺癌患者に対する周術期ピルフェニドン療法に関して安全性および効果を報告した。本研究ではその術後急性増悪抑制効果と2年無再発生存を IPF 無増悪期間の対照群との比較により第III相試験として検討することを主な目的としている。併せて、両群の切除検体を用いた次世代シーケンサによる mRNA シーケンスや CyTOF により、IPF における肺発がん過程における特異的なシグナルや、ピルフェニドンによる抗線維化や抗 EMT シグナルの変化の検出を試み、新たな治療標的の探索を行う。

**【方法】** 1. IPF 合併非小細胞肺癌に対する周術期ピルフェニドン療法の術後急性増悪に関する第III相試験 (NEJ034 試験) : IPF を合併する臨床第 I ~ II 期非小細胞肺癌の 20 歳以上の患者を対象とし、登録後にピルフェニドン投与群または対照群にランダム化割り付けを行い手術を行った。主要評価項目として術後無増悪期間、副次的評価項目として術後1か月以内の IPF 増悪割合、安全性、術後3年間の生存割合、肺癌無再発生存割合、IPF の無増悪生存割合とした。目標登録件数は230件 (約5年間の症例集積期間) とし、その後の Secondary endpoint までの3年の観察期間をおいた。2. IPF 肺における肺発がん機序および抗線維化薬によるシグナル修飾の解析 : これまで手術を行った患者の肺の検体を単細胞へと調整し、抽出した RNA を用い、次世代シーケンサによる mRNA シーケンスを行った。解析結果の比較より、線維化および抗線維化に関する因子を抽出し、線維化に直接関わるシグナル伝達経路を特定した。また30種程度の金属標識された抗体を用いてラベリングし、どの細胞で線維化の変化が起きているか、そしてどの細胞が抗線維化の働きをしているのかを CyTOF にて解析した。

**【結果】** 1. 臨床試験は NEJ034 として 2017 年 10 月より全国で開始され、2019 年 4 月時点で 64 例が登録され、試験は継続中である。この間、ブーストアップ会議を年1~2回開催し、参加施設間の情報共有および IPF に関する治療に関する討議を行ってきた。2. これまでに6症例を蓄積し、次世代シーケンサによる解析を進めてきた。単細胞に分離を行い、表面マーカーでソーティングすることで細胞特異的な RNA 発現解析を行うことができた。また、CyTOF による肺由来上皮細胞のサブセット解析は、30種類の金属マーカーを用いて今後解析を進める予定である (図)。

肺胞上皮細胞のサブセット解析

