

ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎

専門家会議最終報告

吉村明修¹・弦間昭彦¹・工藤翔二¹

要旨 **目的** .ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎 (interstitial lung disease: ILD) に関する専門家会議最終報告を概説した . **方法** .ゲフィチニブによる ILD と診断された 152 例における臨床的特徴 ,ILD 発症後の予後因子および CT 画像・病理所見について検討した . **結果** .ILD の発症率は約 1.9% ,死亡率は約 0.6% と推定され ,いずれも海外の報告の 6 倍であった .投与後 4 週までの早期発症例が多かったが ,時間経過とともに早期発症例の減少傾向が認められた .早期発症例の臨床的特徴は ,急激な臨床経過と高い死亡率であった .ILD 発症後の予後因子は ,男性 ,扁平上皮癌 ,特発性肺線維症などの間質性肺炎 ,PS2 以上であった .胸部 CT による ILD の画像パターンは他の薬剤による肺障害と同様であった .基本的に死亡例の病理所見はびまん性肺胞傷害 (Diffuse Alveolar Damage ,DAD) であった . **結論** .ILD 発症後の最も有意な危険因子は特発性肺線維症・間質性肺炎であり ,本剤の投与に際しては注意を要する .ILD 発症率 ,危険因子 ,そのメカニズムを明らかにするためには ,今後プロスペクティブな調査が必要である (肺癌 . 2003; 43:927-932)

索引用語 ゲフィチニブ , 急性肺障害・間質性肺炎 , 危険因子 , 特発性肺線維症 , 間質性肺炎

Interstitial Lung Disease Induced by Gefitinib The Final Report of a Specialist Committee

Akinobu Yoshimura¹; Akihiko Gemma¹; Syoji Kudoh¹

ABSTRACT **Objective.** The final report of a specialist committee on interstitial lung disease (ILD) induced by gefitinib in Japan was reviewed. **Methods.** One hundred and fifty-two cases, diagnosed with ILD induced by gefitinib, were evaluated on clinical characteristics, risk factors in fatality after onset of ILD, computed tomography (CT) findings and pathological findings in autopsy cases. **Results.** It was presumed that an incident and a mortality rates were 1.9% and 0.6%, respectively. Both rates revealed six-fold value compared with that in foreign countries. Although ILD frequently occurred within four weeks after administration during initial phases, onset of ILD tended to get later since then. Clinical features of early-onset cases were characterized by rapid progression and high mortality rate. Risk factors in fatality after onset of ILD were gender (male), histological type (squamous cell carcinoma), preexistence of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or other interstitial pneumonias (IP) and performance status (≥ 2). Radiographic patterns of ILD on computed tomography (CT) were similar to those of ILD induced by other drugs. Pathological findings in autopsy cases basically showed diffuse alveolar damage (DAD). **Conclusion.** The most significant risk factor in fatality after onset of ILD was preexistence of IPF or other IP. So that gefitinib should be administered with caution in existence of them. In future, a prospective study is warranted to demonstrate an incident rate, risk factors and mechanisms of ILD. (*JJLC*. 2003;43:927-932)

¹ 日本医科大学第 4 内科 .

別刷請求先 : 吉村明修 , 日本医科大学第 4 内科 , 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 (e-mail: ay1004@nms.ac.jp) .

¹ Nippon Medical School, Fourth Department of Internal Medicine.

Reprints: Akinobu Yoshimura, Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan (e-mail: ay1004@nms.ac.jp) .

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS Gefitinib, Interstitial lung disease, Risk factor, Idiopathic pulmonary fibrosis, Interstitial pneumonia

はじめに

ゲフィチニブは、化学療法抵抗性非小細胞性肺癌を対象とした第 II 相試験においてその有効性が示された^{1,3}。これらの第 II 相試験 (IDEAL 1・2) では、10~20% の高い奏効率と優れた病勢コントロールが示され生存期間中央値も 6~8 月という成績であった。しかし、標準的化学療法に本剤を追加する意義を検証する第 III 相比較試験ではその有用性は証明されていない^{4,5}。

本剤は、日本では 2002 年 7 月に製造承認され、2002 年 12 月までの 6 カ月間に推定約 19,000 人以上の肺癌患者に投与された。しかし、同年 12 月 13 日の時点で、358 例に急性肺障害・間質性肺炎 (interstitial lung disease: ILD) が発症し、うち 114 例が死亡したことが判明した。そこで、本剤の安全性を確保するため、本剤による ILD の早期発見と診断・治療を検討することを目的として、臨床腫瘍学、呼吸器内科学、放射線診断学、病理学の各専門家を委員とした専門家会議が組織され最終結果が報告された⁶。この最終報告に基づき、本剤による ILD の発生状況、臨床的特徴、ILD 発症後の予後因子および CT 画像・病理所見について概説した。

対象と方法

ゲフィチニブ服用中に ILD を発症し、2002 年 12 月 13 日までにアストラゼネカ社に自発報告された症例は 358 例であった。このうち、詳細調査情報が得られた 152 例を臨床データ解析対象症例とした。性別、年齢、原発巣、組織型、TNM 分類、病期、PS、喫煙歴、既往歴、合併症、併用薬、前治療、ILD 発症日、臨床症状、肺機能、胸部 X 線所見、胸部 X 線 CT 所見、動脈血ガス分析、血液学的検査、ILD に対する治療、転帰等が調査された。この 152 例のうち、胸部 X 線・CT 画像などの画像情報を入手できた 134 例については、個々の症例について臨床・画像所見を再評価し、ILD の診断の妥当性、基礎肺疾患等について検討した。

中間検討時 (2002 年 12 月) までに胸部 CT 画像が入手できた 57 例を CT 画像解析の対象症例とし、3 名の放射線診断医がその所見を解析した。剖検例における病理組織所見の解析は、2002 年 10 月の時点における全国剖検症例 8 例に対して、12 月 28 日に臨床病理検討会を開催し、病理医、放射線診断医、呼吸器内科医により個別検討を行った。

結果

1. ILD の発生状況

2002 年 12 月 13 日時点における本剤による ILD は 358 例 (うち死亡 114 例) であった。同時点における処方患者数は約 19,000 例と推測され、ILD の発症率は約 1.9%、死亡率は約 0.6% と推定された。

2. ILD の臨床的特徴

本剤による ILD の初期症状は、息切れが最も高頻度 (75%) に認められ、発熱 (42.1%)、ラ音 (32.9%)、乾性咳嗽 (27.0%) が主なものであり、本症に特徴的な症状は認められなかった。また、発症初期には症状を有しない症例も 8.5% あった。

発症時期については、2002 年 12 月 13 日までの検討症例では、投与開始後 4 週までの投与早期の発症例が多かった (Figure 1)。しかし、2003 年 1 月 31 日までの自発報告例を含めた期間別発生状況を見ると、時間経過とともに発生数および投与早期の発症例の減少傾向が認められている。

発症時期と予後との関連では、早期発症例に死亡例が多く、急激な臨床経過をとる傾向が示された (Figure 2)。治療開始後 2 週以内に発症する早期発症例は、41 例中 26 例 (63.4%) が死亡し、うち 13 例 (50.0%) は発症後 1 週間以内に死亡した。一方、治療開始後 2 週を超えて発症する遅発例では、111 例中 45 例 (40.5%) が死亡し、うち 8 例 (7.8%) のみが発症後 1 週間以内に死亡した。単変量解析 (Log-rank 検定) の結果では、ILD 早期発症の有意な危険因子 ($p < 0.05$) として、① PS 3 以上、② 肺手術歴なし、③ 化学療法終了後 8 週間以内の本剤投与、④ 糖尿病の合併、⑤ 脳血管障害の合併、⑥ 特発性肺線維症などの間質性肺炎の既存、が示唆された。

3. ILD 発症後の予後因子

詳細調査情報が得られた 152 例を対象とした単変量解析 (Fisher 検定) では、① 性別 (男性)、② 組織型 (扁平上皮癌)、③ 特発性肺線維症などの間質性肺炎の既存、が有意な ILD 発症後の予後を規定する危険因子として示された。また、④ PS (performance status) 2 以上、⑤ 喫煙歴 (あり)、⑥ ゲムシタピンによる前治療 (なし)、も危険因子としての可能性が示唆された。

多変量解析では、特発性肺線維症などの間質性肺炎を特発性肺線維症/その他の間質性肺炎/塵肺と定義した場合に、① 特発性肺線維症などの間質性肺炎、② PS (Performance Status) 2 以上、③ 性別 (男性)、④ 組織型 (扁平上皮癌) が主要な ILD 発症後の予後を規定する危険因

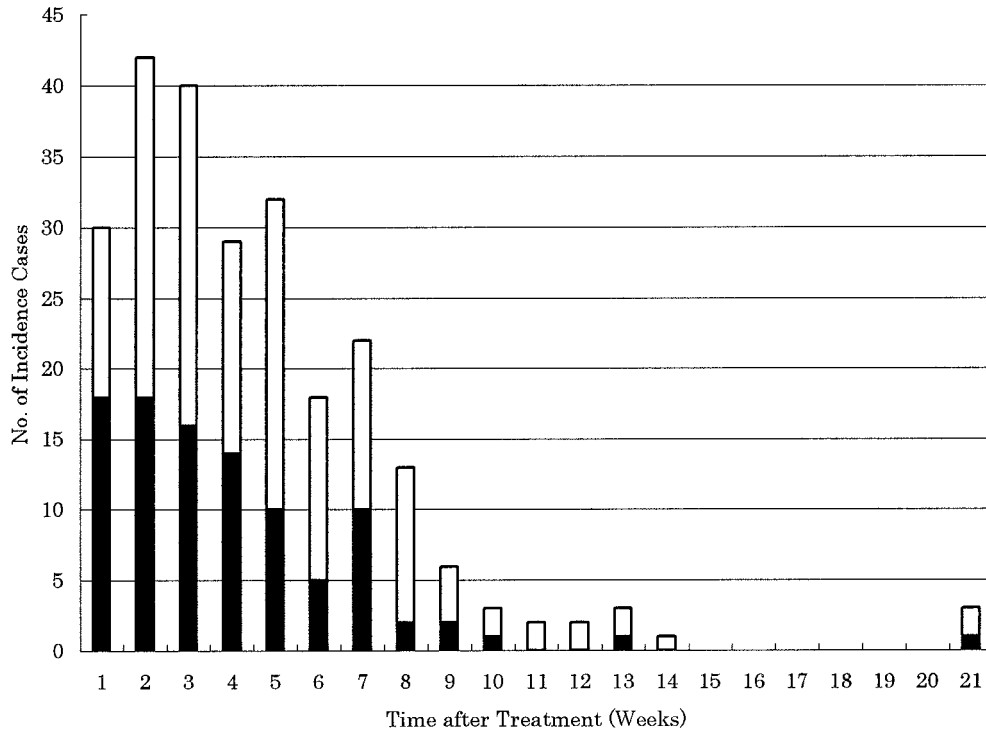


Figure 1. Incidence of interstitial lung disease (ILD) and time after treatment. Fatal cases (closed column) non-fatal cases (open column)

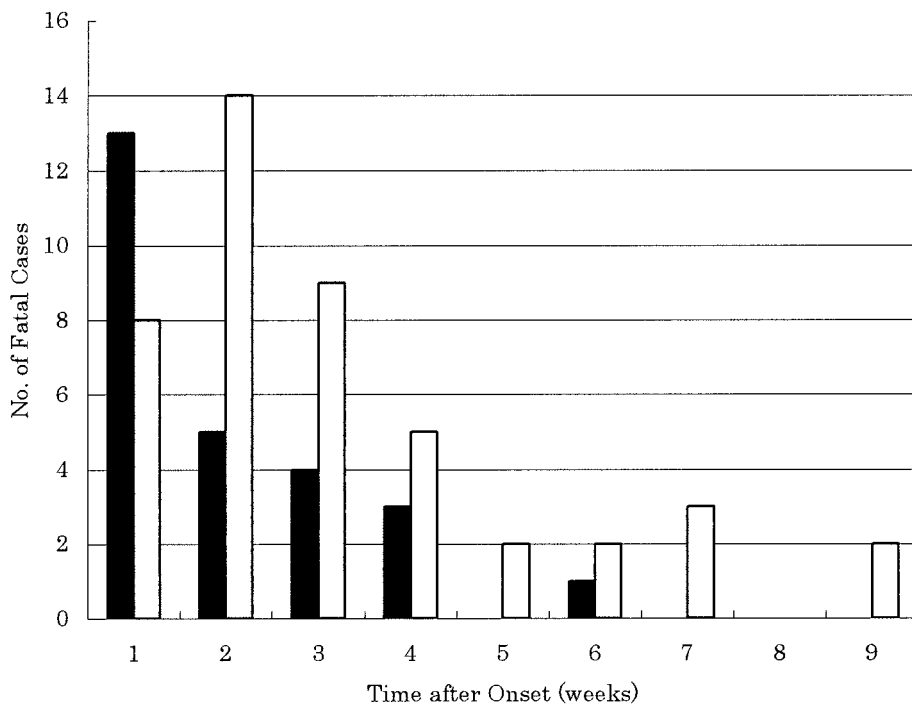


Figure 2. Fatal cases by interstitial lung disease (ILD) and time after onset of ILD. Early-onset within 2 weeks after treatment(closed column) late-onset past 2 weeks after treatment (open column)

Table 1. Multivariate analysis on risk factor after onset of interstitial lung disease (ILD)

Risk Factor	P
Pre existence of IPF / IP *	0.0254
Performance status (PS) ≥ 2	0.0458
Sex (Male)	0.0798
Histology (Squamous cell ca.)	0.0845

*IPF/IP: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or other interstitial pneumonias (IP)

子として示された (Table 1). 特に, PS ($p = 0.0254$), 基礎肺疾患として特発性肺線維症などの間質性肺炎 ($p = 0.0458$) は, 有意な危険因子であった.

この 152 例のうち, さらに, 胸部 X 線・胸部 X 線 CT 写真の画像情報を入手できた 134 例のうち, ILD の可能性が高いと判断され, 基礎肺疾患の評価が可能な 104 例について, 基礎肺疾患と ILD 発症後の予後について検討した. その結果, 画像上特発性肺線維症などの間質性肺炎を有する症例は 30 例 (29%) 存在し, そのうち 23 例 (76.6%) が死亡した (Table 1). 一方, 本所見を有さない 74 例 (71%) では, 25 例 (33.8%) が死亡した. すなわち, 死亡例の 47.9% は, 特発性肺線維症などの間質性肺炎を基礎肺疾患として有していた.

4. ILD の画像所見

CT 画像解析対象例 57 例のうち, 本剤による ILD が疑われた 47 例の CT 画像を解析した. ILD の画像パターンは, 基本的に従来報告されている薬剤性肺障害と同様で, 斑状あるいはびまん性に分布するすりガラス陰影または浸潤影が主体となる所見であった. その画像パターンは以下のように類別化された.

- ①急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia: AIP) 様所見 牽引性気管支拡張などの構造改変を示唆する所見を伴う両側肺野に斑状あるいはびまん性に分布するすりガラス陰影または浸潤影.
- ②器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia: COP) 様所見 肺野末梢優位の浸潤影.
- ③急性好酸球性肺炎 (acute eosinophilic pneumonia: AEP) 様所見 両側肺野に斑状あるいはびまん性に分布するすりガラス陰影と浸潤影の混在. しばしば多小葉性の分布をとり, 小葉間隔壁の肥厚を伴う. 牽引性気管支拡張などの構造改変を示唆する所見に乏しい.
- ④肺野の縮みや牽引性気管支拡張を欠く両側肺野の淡いすりガラス陰影.

また, 特発性肺線維症などの間質性肺炎 (Fisher 検定 $p < 0.046$), 牽引性気管支拡張など肺線維化等の構造改変を示唆する所見 (Fisher 検定 $p < 0.0001$) が, ILD 発症後

Table 2. Relationship between fatal rate by interstitial lung disease (ILD) and preexisting lung disease

Preexisting lung disease	Incidence of ILD	(95%CI)
None	37.5% (21/56)	(24.9-51.5)
IPF/IP *	76.7% (23/30)	(57.7-90.1)
PE †	23.5% (4/17)	(6.8-49.9)

*IPF/IP was defined as idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) other interstitial pneumonias (IP) and pneumoconiosis.

†PE: Pulmonary Emphysema

の生命予後に関連する CT 画像所見であった. 既存の肺癌による肺病変あるいは ILD により発症時に健常肺野面積が少ないものでは予後の悪い傾向が認められた.

5. ILD の病理所見

臨床的に本剤による ILD と診断された剖検例 8 例の病理組織所見は, 基本的にびまん性肺胞傷害 (Diffuse Alveolar Damage, DAD) であった. 同一症例で部位によって, 時間の経過した DAD とより新鮮な DAD の混在が認められ, 画像所見も含め, 初期には傷害が局所的であることを示していた. また, 臨床経過と照合すると呼吸困難を自覚する以前に, 既に DAD が発症していると推定される症例が多く認められた. また, 基礎肺疾患として特発性肺線維症などが存在し, ILD 発症の基盤となった可能性が考えられた.

考 察

本報告は, ゲフィチニブによる ILD 358 例のうち, 詳細調査情報が得られた 152 例について臨床データを解析したものである⁶. これは, 発症率から推測すると約 8,000 例の患者に投与された場合の発症例数であり, ILD の解析には十分な症例数と考えられた. しかし, これらは, 担当医からの自発報告例であり, 母数を推定処方患者数としているため, 必ずしも正確な数値ではない.

特定非営利活動法人西日本胸部腫瘍臨床研究機構 (West Japan Thoracic Oncology Group; WJTOG) は 1,976 例を対象に本剤による ILD に関する調査を行った. その中間報告によると, 64 例に ILD が発症し (うち死亡 25 例), 発症率は 3.2%, 死亡率は 1.3% と報告されており, 本報告に比べ若干高い数値が示された⁷. なお, アストラゼネカ社によると, 2003 年 4 月末日における発症率は約 2.2% (616 例), 死亡率は約 0.86% (246 例) で, とともに若干の増加を認めている.

一方, 2002 年 12 月 11 日現在, 海外における ILD 発症率は 0.32%, 死亡率は 0.10% と報告されている. 日本における ILD 発症率ならびに死亡率は, 海外に比べて約 6 ~ 10 倍の高値を示していた. 専門家会議の報告によると

日本と海外でのILD発症例では背景因子(性別,年齢,喫煙歴,前治療歴等)に明らかな差は認められず,現時点ではこの差が生じた理由は不明である。⁶

発症時期については,当初,投与開始後4週までの投与早期の発症例が多かったが,時間経過とともに投与早期の発症例の減少傾向が認められた。WJTOG報告も同様で,投与開始後2~4週目に発症のピークを認めるものの,それ以降の発症も急激に減少しないことが示されている。⁷したがって,投与初期には特に厳重な注意を要するが,その後も投与期間を通じて十分な注意を要すると考えられた。

発症時期と予後との関連については,早期発症例に死亡例が多く,急激な臨床経過をとる傾向が示された。WJTOG報告でも同様に,早期発症例に死亡率が高いことが示されており,早期発症例により重篤な病態を示すILDが包含されている可能性が示唆されている。⁷

ILD発症後の予後因子に関する検討では,性別(男性),組織型(扁平上皮癌),特発性肺線維症などの間質性肺炎の既存およびPS2以上が主要なILD発症後の予後を規定する危険因子であった。WJTOG報告によると,性別(男性)($p=0.03$),PS2以上($p=0.01$),ILDの早期発症(2週間以内)($p=0.02$),が有意な予後不良因子として挙げられた。⁷両者に共通の因子は,性別(男性),PS2以上であった。

専門家会議報告では,ILD非発症例のデータがないためILD発症に関する危険因子の解析は実施されていない。⁶ただ,特発性肺線維症などの間質性肺炎は,本剤によるILD症例の予後を規定する重要な因子であること,ILD発症例の約30%が基礎肺疾患として有すること,ILD早期発症の危険因子の可能性が有ることなどを考慮すると,ILD発症の危険因子である可能性も否定できないと結論されている。⁶一方,WJTOGでは,ILD発症の危険因子について多変量解析が行われ,男性,喫煙歴,特発性間質性肺炎・肺線維症,が有意な発症危険因子として挙げられ,とくに喫煙歴が強いILD発症の危険因子であることが示されている。⁷本剤が女性,腺癌に奏効率が高いことを考え合わせると,^{1,2}今後,リスクとベネフィットを考慮した対象症例の選択を検討する必要があるかもしれない。

本剤によるILDと診断された剖検例8例の病理組織所見は,基本的にDADであった。ただ,これらの病理組織所見は予後不良であった死亡例に限ったものであり,予後良好な改善例を含むすべてのILDの組織形態像を示すものではないと考えられる。CT画像と病理所見は必ずしも一致するわけではないが,CT画像解析の結果でも,病理学的にDADを示唆する急性間質性肺炎様所見のみでなく,ステロイド薬が有効で予後良好と推測さ

れる器質化肺炎様所見,急性好酸球性肺炎様所見,両側肺野の淡いすりガラス陰影なども認められ,他の病理形態像を示す間質性肺炎も存在するものと考えられた。

ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家委員会の最終報告に基づき,その発生状況,臨床的特徴,ILD発症後の予後因子およびCT画像・病理所見について概説した。この最終報告はILD発症例に限定したレトロスペクティブな検討結果であり,ILD発症の危険因子,発症メカニズムの解明,診断・治療に有用な新たな情報を明らかにするためには,今後プロスペクティブな調査が必要である。

尚,当専門家会議委員は以下のとおりである。

工藤	翔二	日本医科大学	第4内科	主任教授
西條	長宏	国立がんセンター中央病院	薬物療法部	部長
貫和	敏博	東北大学加齢医学研究所	呼吸器腫瘍研究分野	主任教授(2002年12月19日付退会)
永井	厚志	東京女子医科大学	呼吸器センター	呼吸器内科 主任教授
久保	恵嗣	信州大学	第1内科	主任教授
酒井	文和	東京女子医科大学	放射線医学	教授
上甲	剛	大阪大学医学部保健学科	医用物理学講座	教授(2003年1月1日より参加)
楠本	昌彦	国立がんセンター中央病院	放射線診断部	医長
福田	悠	日本医科大学	第1病理	主任教授
吉村	明修	日本医科大学	第4内科	講師(2002年12月21日より参加)
弦間	昭彦	日本医科大学	第4内科	講師(2002年12月21日より参加)

REFERENCES

1. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Final results from a phase II trial of ZD1839(' Iressa ')for patients with advanced non-small cell lung cancer(IDEAL1). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:Abs. 1188.
2. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2003;21:2237-2246.
3. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Final results from a phase II trial of ZD1839(' Iressa ')in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL2). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:Abs. 1166.
4. Giaccone G, Johnson DH, Mane Gold C, et al. A phase III clinical trial of ZD1839 (' Iressa ') in combination with

- gemicitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (INTACT 1) *Ann Oncol.* 2002;13 (Suppl 5) Abs. 40.
- 5 . Johnson D, Herbst R, Giaccone G, et al. ZD1839 (' Iressa ') in combination with paclitaxel and carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) Results from a phase III clinical trial (INTACT2) *Ann Oncol.* 2002;13 (Suppl 5) Abs. 4680.
- 6 . ゲフィチニブ (イレッサ錠 250) の急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) に関する専門家委員会最終報告 (2003. 3. 26) , アストラゼネカ .
- 7 . ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の調査研究中間報告 (平成 15 年 7 月 18 日) , 特定非営利活動法人西日本胸部腫瘍臨床研究機構 .