

薬剤性肺障害の画像診断の問題点

—イレッサ®コフォート内ケースコントロール study の結果より—

上甲 剛¹

要旨 — イレッサ®コフォート内ケースコントロール study は、以下の3つの仮説を実証するものとなった。1. 既存肺に慢性間質性肺炎を伴うものは発症の risk が高く、発症すると予後不良であること、2. 既存肺に正常部が少ない症例ほど発症の risk が高く、発症すると予後不良であること、3. 癒着により呼吸性移動を制限されている領域には薬剤性肺障害は発症しにくく、その広がりが広いほど予後不良であることの3点である。1. は薬剤により慢性間質性肺炎の急性増悪が生じることを示唆し、欧米との重症な薬剤性肺障害の頻度の違いが、慢性間質性肺炎の急性増悪の欧米との頻度の違いに帰着されることが想起された。2. は上皮の再生修復が行われている領域が広いほど重篤な薬剤性肺障害が発生し、薬剤性肺障害は正常部に生ずるため、正常部が少ないと残りの肺にはガス交換 space がないため予後不良となりやすいことを示唆している。3. は呼吸性移動制限が生じるとそのため血流が低下し、同部に pathogen が移行しないため、薬剤性肺障害から spare されると推定される。このため、投与前の肺における慢性間質性肺炎の有無、正常肺の量、可動制限域の有無と広がりを慎重に check する必要が生じた。(肺癌. 2008;48:727-731)

索引用語 — 薬剤性肺障害, ゲフィチニブ, CT, 慢性間質性肺炎, 急性増悪

The Results of a Case Control Study of Gefitinib

Takeshi Johkoh¹

ABSTRACT — A case control study of gefitinib showed the following 3 important points. 1. Accompanying chronic interstitial pneumonia is a risk factor for higher frequency of drug induced lung diseases and poor prognosis. 2. Decreased amount of normal lung before treatment is also a risk factor for the frequency of drug induced lung diseases and poor prognosis. 3. Increased amount of the areas where respiratory movement is restricted due to adhesion improves prognosis. (*JJLC*. 2008;48:727-731)

KEY WORDS — Drug induced lung disease, Gefitinib, CT, Chronic interstitial pneumonia, Acute exacerbation

1. はじめに

イレッサ®コフォート内ケースコントロール study は、その前の市販後緊急調査及び他の薬剤性肺障害の調査研究を通して、我々が立てた3つの仮説を実証するものとなった。その3つとは、1. 既存肺に慢性間質性肺炎

を伴うものは発症の risk が高く、発症すると予後不良であること、2. 既存肺に正常部が少ない症例ほど発症の risk が高く、発症すると予後不良であること、3. 癒着により呼吸性移動を制限されている領域には薬剤性肺障害は発症しにくく、その広がりが広いほど予後不良であることの3点である。

¹公立学校共済組合近畿中央病院放射線科。

別刷請求先：上甲 剛，公立学校共済組合近畿中央病院放射線科，〒664-8533 伊丹市車塚3丁目1番地 (e-mail: jyokou_t@kich.itami.hyogo.jp)。

¹Department of Radiology, Kinki Central Hospital of Mutual Aid Association of Public School Teachers, Japan.

Reprints: Takeshi Johkoh, Department of Radiology, Kinki Central Hospital of Mutual Aid Association of Public School Teachers, 3-1 Kurumazuka, Itami, Hyogo 664-8533, Japan (e-mail: jyokou_t@kich.itami.hyogo.jp).

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

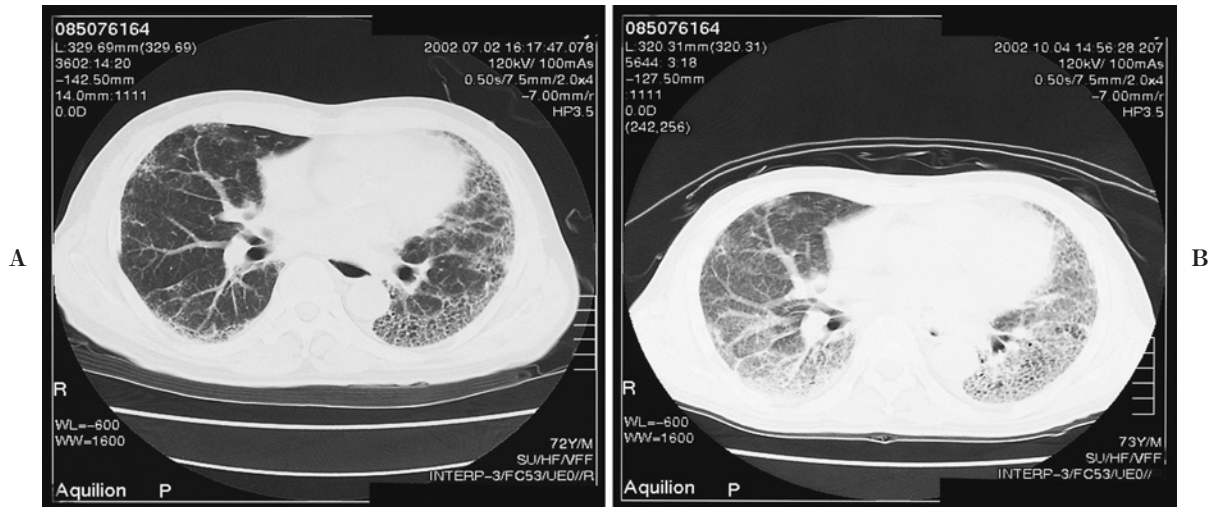


Figure 1. Severe lung injury due to gefitinib. **A.** Pretreatment CT: Chronic interstitial pneumonia (UIP pattern) is seen. **B.** CT at disease onset: Extensive areas with ground-glass attenuation are seen. Gefitinib may cause acute exacerbation of UIP.



Figure 2. Areas with pleural adhesion are not involved with drug induced lung disease due to gefitinib.

本稿では、その仮説が生じた経緯、その解答が得られた、ゲフィチニブコフォート内ケースコントロール study の結果、様々な薬剤性肺障害画像診断 check sheet の紹介、及び画像パターンに対する新提案を紹介していく。

2. 仮説が提唱された経緯

既存肺に慢性間質性肺炎を伴うものは発症の risk が高く、発症すると予後不良であることが推定された発端は、ゲフィチニブの市販後緊急副作用調査の結果であっ

た。¹ 投与以前に慢性間質性肺炎が合併していた症例は、合併していない症例と比べて死亡率が高いことが統計学的に示された。leflunomide でも慢性間質性肺炎合併例に薬剤性肺障害の発症が多いことが示された。² そこで、UIP など慢性間質性肺炎を持つ患者に薬剤性肺障害は発症しやすく、その場合重篤であると推定された (Figure 1)。また欧米では頻度は少ないようで、日本人を含めたモンゴロイドで多いのではないとも考えられた。つまり、薬剤により慢性間質性肺炎の急性増悪が誘起され、その場合予後不良であるとの仮説が提唱された。それを受け、投与前 CT で UIP などの慢性間質性肺炎の合併の有無を check することが重要となった。ここで、注意しておくべき点として、UIP などの慢性間質性肺炎の頻度は従来言われているよりかなり多く、³ 今回問題となった新薬の投与対象疾患である肺癌、膠原病では特に合併しやすいことである。慢性間質性肺炎の有病率は胸部 X 線像を用いた検討では人口 10 万人あたり 100 人以下であるが、肺癌検診に対する低線量 CT による我々の data では、軽症のものを含め 10 万人あたり 1000 人程度であると推定された。³ 原発性肺癌切除肺の検討では、原発性肺癌の 10~15% に UIP が合併すると報告されている。^{4,6} UIP などの慢性間質性肺炎の頻度は従来言われているよりかなり多く、肺癌、関節リウマチでは特に合併しやすいことを銘記すべきである。

次に、既存肺に正常部が少ない症例ほど発症の risk が高く、発症すると予後不良であるという仮説であるが、当初は発症すると予後不良であることのみが推定されていた。これは、前述の 2 つの調査^{1,2} で、CT 像のパターン

HRCT 所見に基づく ILD 診断の確実性	点数化 # 1	画像所見
明らかに ILD ではない	1	癌の進行, 胸水, 癌性リンパ管炎, 多発性肺内転移, 縦隔腫瘍又は肺原発腫瘍の増大
おそらく ILD ではない	2	区域性陰影, 陰影が放射線療法照射野のみ及び心拡大のいずれか
ILD の可能性を否定しきれない	3	両側に区域性の陰影
ILD の可能性がある	4	片側性非区域性のすりガラス陰影, コンソリデーション, 網状影
ILD である	5	両側性非区域性のすりガラス陰影, コンソリデーション, 網状影

Figure 3. Check sheet for diagnosis of drug induced lung disease.

が比較的治療に反応しやすいと考えられる症例でも、気腫、陳旧性肺結核、慢性間質性肺炎などで残っている正常肺が少ないものでは、後述の理由で正常部にしか薬剤性肺障害は生じないので、たちまちガス交換ができず、呼吸不全に陥り、死に至る。ここまでは常識的に想像される範囲であったが、発症の risk が高くなることまでは、当初予想だにできなかった。

癒着により呼吸性移動を制限されている領域には薬剤性肺障害は発症しにくく、その広がりが広いほど予後不良であるという仮説も当初から予測されたものではなかった。古くから癒着により呼吸性移動を制限されている領域には薬剤性肺障害は発症しにくいことは知られており、その部分は血流が低下しているため pathogen が移行しないためと推定されていた (Figure 2)。少し考えると、同部位はガス交換には寄与しておらず、わずかな残りの部分に薬剤性肺障害が生じると予後不良となるのは自明であった。

3. イレッサ® コフォート内ケースコントロール study の結果

慢性間質性肺炎の合併、残存正常肺の量、呼吸性移動制限領域の意義を含む様々な検討課題を解決すべく企図された、イレッサ® コフォート内ケースコントロール study の結果が 2006 年 9 月に開示された。⁷ 肺障害の粗累積発症率はゲフィチニブで 3.98%、他の抗癌剤で 2.09%、全体で 2.98% であり、ロジスティックモデル解析の結果ゲフィチニブは化学療法に比べて 3.23 倍発症 risk が高いことがわかった。ゲフィチニブでの発症頻度のみならず、他の抗癌剤でも 2.09% に薬剤性肺障害が見られたことも記憶に値する。肺障害発症に関するロジスティックモデル解析では、既存肺 (投与前の肺) に肺障害がある場合は、ない場合と比べて軽度のもので 4.80 倍、中等度ないし高度のもので 5.55 倍発症の risk が高まることが判明した。この場合の軽度とは下葉の 10% 以下

に間質性陰影が CT 像上見られるもので、ごくわずかな変化しか見られない症例も含まれる。この結果をどう読むかは臨床上重要であろう。筆者はこの結果から薬剤の投与を忌避するのではなく、患者に risk を開示した上で、危険性に関する十分な同意を得た上で治療を行うという積極的な姿勢を臨床各家にはお願いしたいと考えている。また正常肺占有率の少ない症例 (正常肺が全体の 10~50% の症例) と比較的多い症例 (正常肺が全体の 60~100%) を比べると発症の risk は 7.22 倍高いことが示された。

予後に関するロジスティックモデル解析では、ゲフィチニブと他の化学療法に関わらず予後不良因子として、既存の間質性肺炎の存在、治療前 CT で正常肺が少ないこと、治療前 CT で可動制限域が広いことが示された。

以上より、前述の 1. 既存肺に慢性間質性肺炎を伴うものは発症の risk が高く、発症すると予後不良であること、2. 既存肺に正常部が少ない症例ほど発症の risk が高く、発症すると予後不良であること、3. 癒着により呼吸性移動を制限されている領域には薬剤性肺障害は発症しにくく、その広がりが広いほど予後不良であることという 3 つの仮説がこの研究において支持されたことになる。それでは、これらの理論的背景はいかなるものであろうか? 筆者達は以下のように推測している。1. は薬剤により慢性間質性肺炎の急性増悪が生じることを示唆している。欧米との重症な薬剤性肺障害の頻度の違いが、慢性間質性肺炎の急性増悪の欧米との頻度の違いに帰着されることが想起された。2. は上皮の再生修復が行われている領域が広いほど重篤な薬剤性肺障害が発生し、薬剤性肺障害は正常部に生ずるため、正常部が少ないと残りの肺にはガス交換 space がないため予後不良となりやすいことを示唆している。3. は呼吸性移動制限が生じるとそのため血流が低下し、同部に pathogen が移行しないため、薬剤性肺障害から spare されると推定される。このため、我々胸部画像診断医は、投与前の肺における慢

性間質性肺炎の有無、正常肺の量、可動制限域の有無と広がりを含めて慎重に check する必要がある。

同時に、この検討を通じて明らかになったのは、主観的画像評価の危うさであった。熟練した放射線診断医でも病理診断を正確に推定可能なのは高々 70% 程度であり、同じく熟練した放射線診断医間ですら再現性は決して高いものではなく、 κ 値 0.6 程度である。

つまりいくら skill の高い放射線診断医を集めても、評価前に十分に目あわせをしておかないと、後に行われる統計解析に足るような読影結果が、再現性を担保しながら得られないことであった。

4. 薬剤性肺障害画像診断 check sheet

薬剤性肺障害の様々な調査研究で、筆者達は Figure 3 に示した check sheet を用いている。日常臨床にも有用と考えるので、ここに掲載する。point は薬剤性肺障害は、非区域性分布を示し、多発性・両側性であることが多いことであり、それを加味してスコア化されている。この有用性を検討すると、ゲフィチニブコフォート内ケースコントロール study では、ROC 解析で $Az=0.902$ 、ある抗癌剤の市販後調査では正診率 98% と、良好な結果が得られている。是非日常臨床の参考にされたい。

5. 画像パターンに対する新提案

薬剤性肺障害の画像パターンは下記 7 型に分けられる。構造変化が急激な AIP like pattern、地図上すりガラス影を示す acute HP like pattern、辺縁性均等影が特徴の COP/CEP like pattern、広義間質肥厚が特徴である AEP like pattern、小葉中心性粒状影を示す subacute HP/RBILD like pattern、下肺野気管支血管束に陰影が分布する NSIP pattern 1 like pattern、びまん性に短く気管支束に沿って陰影が分布する NSIP pattern 3 like pattern の 7 型である。しかしながら、これはあくまでも画像パターンであり背景の病理像はその限りではない。

画像パターン分類の問題点として、次の 3 点が挙げられる。1. あくまでも、画像パターンであり、実際の病理像を反映するものではない。前述のように、熟練した放射線診断医でも病理診断を正確に推定可能なのは高々 70% 程度であることを加味すると、大きな問題である。2. 同じく熟練した放射線診断医間ですら再現性は決して高いものではなく、 κ 値 0.6 程度である。3. 実際の病理診断名と混同し、治療反応性予後などを病理診断名に基づくものと同様に議論してしまう。

最近、Vancouver のグループより間質性肺炎に対する予後を反映する形態分類の提案⁸ がなされた。慢性型に対してであるが、線維化の程度で次の 3 段階に分類している。1. Good prognosis. これは病理像で、器質化肺炎を

伴うことも伴わないこともある純粋な細胞浸潤で、CT 像では網状影を伴わないすりガラス状影や浸潤影を示すものを言う。含まれる疾患としては、RBILD, DIP, subacute HP, cellular NSIP, COP が挙げられる。2. Intermediate prognosis. 病理像では構造変化を伴わない軽度の線維化を示し、CT 像ではすりガラス影や浸潤影に加えて、網状影が明らかである。fibrotic NSIP, DIP のいくらかが含まれる。3. Poor prognosis. 病理像は UIP pattern を示すもので、構造変化が見られる。CT 像では honeycombing や高度の網状影が見られる。含まれる疾患は原因を問わず UIP である。治療反応性から見た意欲的な分類であるが、筆者達はこれを急性型の間質性肺炎も含めて次のように拡張することを提案する。Category 1. 構造変化がないもので、AEP like pattern, acute HP like pattern, COP/AEP like pattern, DIP like pattern, subacute HP/RBILD like pattern, cellular NSIP like pattern が含まれる。Category 2. 網状影, traction bronchiectasis に代表される構造変化が軽度見られるもの。fibrotic NSIP like pattern に代表される。Category 3. honeycombing, 広範な traction bronchiectasis 等高度構造変化を示すもの。慢性なら UIP like pattern, 急性なら AIP like pattern に代表される。この分類を行う際には honeycombing と traction bronchiectasis の量に注目する。この分類の評価は未だ定まっていない。筆者達は、様々な研究にこの分類を用い、その評価、精度を検討するとともに、各分類の境界線を設定する作業を始めようとしているところである。

6. おわりに

稿を終えるにあたり、薬剤性肺障害における画像診断の役割をここで記載し、読者に再確認していただきたい。まず、既存肺病変の有無、性質、程度を把握することである。既存の間質性肺病変、残存正常肺少量は薬剤性肺障害発症の risk であるし、既存の間質性肺炎、広範な可動制限域は予後不良の要因であることは、前述した。次に薬剤性肺障害の診断であるが、これは臨床像、検査所見、画像の総合的判断が必要であり、軽度の薬剤性肺障害で見られる淡いすりガラス陰影の早期検出には高分解能 CT が必要であることも強く認識していただきたい。次いで、薬剤性肺障害画像のパターン化を行うが、これは発症機序の類推予後の判定に役立つ。その際、構造変化の検出が重要となる。最後に病変の程度、範囲、治療効果の判定にも CT を中心とした画像診断が有用であることはいうまでもないであろう。本稿が臨床の最前線に立つ先生方のお役に立てれば幸甚である。

REFERENCES

1. アストラゼネカ. ゲフィチニブ専門家会議最終報告. 2003.
2. Sakai F, Noma S, Kurihara Y, Yamada H, Azuma A, Kudoh S, et al. Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis: imaging features. *Mod Rheumatol*. 2005;15:173-179.
3. 上甲 剛. 画像を中心とした間質性肺炎の疫学調査に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患克服研究事業. びまん性肺疾患に関する調査研究班. 平成 16 年度研究報告書. 2004:122-128.
4. Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Surg Oncol*. 2001;76:53-57.
5. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax*. 1980;35:496-499.
6. Ohtsuka Y, Ukita H, Masaki Y, Doi I, Munakata M, Kawakami Y, et al. A prospective study of lung cancer in cases of idiopathic interstitial pneumonia (IIP). *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1991;29:560-565.
7. アストラゼネカ. イレッサコフォート内ケースコントロール study 報告書. 2006.
8. Churg A, Müller NL. Cellular vs fibrosing interstitial pneumonias and prognosis: a practical classification of the idiopathic interstitial pneumonias and pathologically/radiologically similar conditions. *Chest*. 2006;130:1566-1570.