

ORIGINAL ARTICLE

間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する S-1 単剤投与の検討

吉澤孝浩¹・磯部和順¹・鎚木教平¹・小林 紘¹・佐野 剛¹・
杉野圭史¹・坂本 晋¹・高井雄二郎¹・栃木直文²・本間 栄¹

Effectiveness of S-1 Monotherapy for Non-small-cell Lung Cancer Associated with Interstitial Pneumonia

Takahiro Yoshizawa¹; Kazutoshi Isobe¹; Kyohei Kaburaki¹; Hiroshi Kobayashi¹; Go Sano¹;
Keishi Sugino¹; Susumu Sakamoto¹; Yujiro Takai¹; Naobumi Tochigi²; Sakae Homma¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine, ²Department of Surgical Pathology, Toho University Omori Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** To evaluate the effectiveness and safety of S-1 monotherapy for lung cancer associated with interstitial pneumonia (IP). **Methods.** The medical records of 15 patients with lung cancer-associating IP from April 2005 through March 2015 were retrospectively evaluated to determine the clinical response, adverse effects, and frequency of acute respiratory deterioration after S-1 monotherapy. **Results.** The median age was 73 (range, 64-80) years, the male/female ratio was 13/2, and 14 patients were smokers. The Eastern Cooperative Oncology Group performance status was 0/1/2/3 in 2/5/5/3 patients, respectively. The epidermal growth factor receptor mutation status was positive, negative, and unknown in 1/9/5 patients, respectively. The histopathological type was adenocarcinoma in 8, squamous cell carcinoma in 5, and other in 2 patients. The clinical stage was I/II/III A/IIIB/IV/postoperative recurrence in 2, 0, 2, 3, 6, and 2 patients, respectively. S-1 monotherapy was given as first-/second-/third-/fourth-line or later chemotherapy in 3, 1, 4, and 7 patients, respectively. The IP pattern was usual IP in 11 patients and non-usual IP in 4 patients. The median number of S-1 monotherapy cycles was 2 (range, 1-6); each cycle continued for 4 weeks, followed by a 2-week rest period. The median progression-free survival after S-1 monotherapy was 71 (range, 12-293) days, and the median survival time was 329 (range, 24-1291) days. There were no cases of acute respiratory deterioration after S-1 monotherapy. **Conclusion.** S-1 monotherapy was safe and effective for patients with lung cancer-associating IP, including those with a poor performance status and those who had previously received multiple lines of chemotherapy.

(JLCC. 2017;57:184-189)

KEY WORDS — Primary lung cancer, Interstitial pneumonia associated with lung cancer, Anti-cancer therapy related acute respiratory deterioration, S-1

Corresponding author: Kazutoshi Isobe.

Received November 2, 2016; accepted March 29, 2017.

要旨 — **目的.** 間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) 合併肺癌に対する S-1 単剤投与の有用性および認容性を明らかにする. **方法.** 2005 年 4 月から 2015 年 3 月までに、当科で S-1 単剤療法を施行した IP 合併肺癌 15 症例を対象に、臨床効果および有害事象について retrospective に検討した. **結果.** 患者背景は男性/女性=13/2, 年齢中央値 73 歳 (64~80 歳), PS は 0/1/2 以上=2/5/8, 組織型は腺癌/扁平上皮癌/その他=8/5/2, 臨床病期

は I/II/III A/IIIB/IV/術後再発=2/0/2/3/6/2, IP パターン分類は UIP パターン/non-UIP パターン=11/4 であった. 開始時ラインは 1st/2nd/3rd/4th 以降=3/1/4/7 であった. 治療効果は奏効率 7.0%, 病勢制御率 60% で、無増悪生存期間中央値は 71 日, 全生存期間中央値は 329 日であった. 有害事象は血液, 消化器毒性ともに軽度で、IP 急性増悪は認められなかった. **結論.** S-1 は PS 不良例や治療ラインの多い IP 合併肺癌患者でも有用で、比較

東邦大学医学部¹内科学講座呼吸器内科学分野(大森),²病院病理学講座.

論文責任者: 磯部和順.

受付日: 2016 年 11 月 2 日, 採択日: 2017 年 3 月 29 日.

的安全に使用されることが示唆された。

索引用語 — 原発性肺癌, 間質性肺炎合併肺癌, 抗癌剤

関連急性増悪, S-1

はじめに

間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) には高率に肺癌が発生し, 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) の 9.8~38%¹ に, 気腫合併型間質性肺炎 (combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) の 8.8%² に肺癌を合併すると報告されている。IP 合併肺癌においては化学療法に伴い致死的な抗癌剤関連 IP 急性増悪が生じることがあることから, 治療法の選択に難渋するケースが多い。³ また, S-1 は IP 合併肺癌にて抗癌剤関連 IP 急性増悪の頻度が低いことが報告されている。⁴ 今回, IP 合併肺癌に対する S-1 の有用性, 認容性を明らかにする目的で臨床的検討を行った。

対象および方法

2005 年 4 月から 2015 年 3 月までに当科で加療した IP 合併肺癌 130 例中, S-1 単独療法 (4 投 2 休) を施行した IP 合併非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer : NSCLC) 15 例を対象に, その臨床効果および有害事象, 抗癌剤関連 IP 急性増悪の頻度について retrospective に検討した。また, 対象症例で 2 次治療以降に S-1 を使用した 12 例と同じく同時期に 2 次治療以降にドセタキセル (docetaxel : DOC) を使用した IP 合併 NSCLC 22 例の抗癌剤関連 IP 急性増悪の頻度, PFS を比較検討した。

通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia : UIP) の定義は 2011 年の ATS/ERS/JRS/ALAT のステイトメントにおける HRCT (high-resolution computed tomography : HRCT) 画像分類の UIP パターンおよび possible UIP パターンを UIP パターンとし, inconsistent with UIP パターンを non-UIP パターンとした。⁵ IP の画像診断は 2 名の呼吸器内科医と 2 名の放射線科医で行い, コンセンサスを得た。

抗癌剤関連 IP 急性増悪は, 日本呼吸器学会のガイドラインの間質性肺炎急性増悪の定義に準じて以下のように定義した。⁶

1) 抗癌剤治療後に 1 ヶ月以内の経過で以下の①~③を満たすものとした。

①呼吸困難の増強, ②HRCT 所見で線維化所見 + 新たに生じたスリガラス陰影 + 浸潤影, ③動脈血酸素分圧の低下 (同一条件下で PaO₂ 10 torr 以上)。また, 明らかな肺感染症, 気胸, 肺塞栓や心不全を除外した。CRP, LDH の上昇, KL-6, SP-A, SP-D などの上昇を参考所見とした。

統計学的手法では, 2 群間の比較検討には unpaired-t 検定, χ^2 検定, 生存期間の同定には Kaplan-Meier 法を用いた。危険率 5% 未満を統計上有意差ありとした。

結果

S-1 単独療法を施行した全患者背景を Table 1 に示す。男性が 13 名と多く, 平均年齢は 73 歳 (64~80 歳), performance status (PS) は PS 0 が 2 例, PS 1 が 5 例, PS 2 以上が 8 例であった。組織型は腺癌 8 例, 扁平上皮癌 5 例, 分類不能 NSCLC が 2 例であった。臨床病期は I 期が 2 例, II 期が 2 例, IIIA 期が 2 例, IIIB 期が 3 例, IV 期が 6 例であった。なお, I 期の 2 例は低肺機能が原因で手術適応にならなかった。治療開始 line は 1st line 3 例, 2nd line 1 例, 3rd line 4 例, 4th line 以降が 7 例で, 投与コース数の中央値は 2 コースで, 5 例 (33.3%) が減量投与されていた。1st line の 3 例は PS 不良で他の抗癌剤投与が困難であった。IP の内訳は特発性間質性肺炎が 14 例, 膠原病肺が 1 例で, HRCT 画像分類では UIP パ

Table 1. Patient Characteristics (n = 15)

Gender (male/female)	13/2
Mean age, years (range)	73 (64-80)
ECOG PS 0/1/2/3	2/5/5/3
Histology Ad/Sq/NSCLC	8/5/2
EGFR mutation	
Positive/Negative/Unknown	1/9/5
Clinical stage I/II/IIIA/IIIB/IV	2/2/2/3/6
Smoking history	
Current/Former/Never	5/9/1
Smoking index	1091 ± 584
Line number 1st/2nd/3rd/≥4th-line	3/1/4/7
Reduced dose/Usual dose	5/10
Starting down/Halfway down	2/3
Numbers of courses, median (range)	2 (1-6)
IIPs/CVD-IP	14/1
UIP-pattern/non-UIP-pattern	11/4
CPFE/IP	4/11
Precedence IP/Simultaneous diagnosis	7/8

PS: performance status, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, NSCLC: non-small-cell lung cancer, EGFR: epidermal growth factor receptor, IIPs: idiopathic interstitial pneumonias, CVD: collagen vascular diseases, IP: interstitial pneumonia, UIP: usual interstitial pneumonia, non-UIP: non-usual interstitial pneumonia, CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema.

Table 2. IP-related Abnormal Data Before S-1 Monotherapy (n = 15)

Data	Level
LDH (IU/l)	304 ± 133
KL-6 (U/ml)	730 ± 387
SP-D (ng/ml)	143 ± 101
PaO ₂ (torr)	77 ± 13
%VC (%)	91 ± 26
%DLco (%)	51 ± 21
FEV _{1.0%} (%)	76 ± 10

Table 3. Clinical Response to S-1 Monotherapy (n = 15)

Response	Number of patients (%)
CR	0 (0%)
PR	1 (7%)
SD	8 (53%)
PD	1 (7%)
NE	5 (33%)

Objective response rate: 7% Disease control rate: 60%

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, NE: not evaluated.

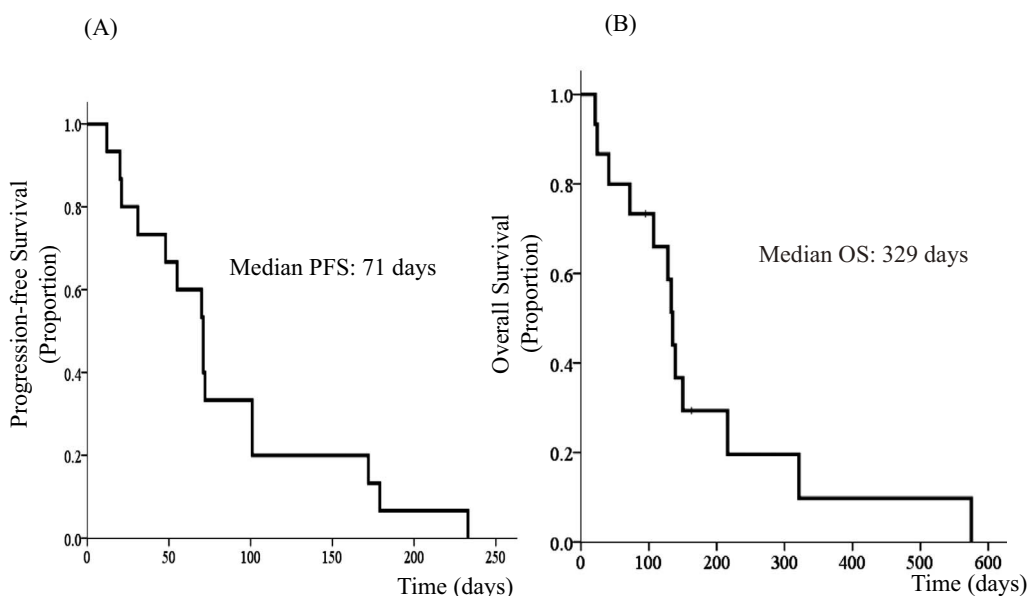


Figure 1. (A) Median progression-free survival after S-1 monotherapy was 71 days in NSCLC associated with IP (n = 15). (B) Median overall survival after S-1 monotherapy was 329 days in NSCLC associated with IP (n = 15).

ターンが11例、non-UIPパターンが4例であった。また、CPFEが4例で、IP診断後に肺癌が発症した症例が7例、IPと肺癌が同時に診断された症例は8例であった。喫煙歴はnever smoker 1例、former smoker 9例、current smoker 5例で、喫煙指数は 1091 ± 584 と、重喫煙者が多く占めていた。また、本検討において放射線照射を施行した症例は認めなかった。

肺癌治療前の検査値をTable 2に示す。IPマーカーではLDH、KL-6、SP-Dの上昇を認め、呼吸機能検査では、IPに伴う拡散障害を認めた。

S-1の最良治療効果はPRが1例、SDが8例、PDが1例、NEが5例で奏効率7.0%、病勢制御率60%で、PFS中央値は71日、全生存期間(OS)中央値は329日であった(Table 3, Figure 1)。有害事象についてTable 4に示

す。本検討ではGrade 3以上の血液毒性および消化器毒性は軽度であり、認容可能であった。そして、S-1による抗癌剤関連IP急性増悪は認められなかった。死亡した13名の死因は、10例が肺癌死、2例が他の抗癌剤による治療後IP急性増悪、1例が他病死であった。

次に、2次治療以降使用されたS-1とDOCの患者背景をTable 5に示す。患者背景の比較では、性別、年齢、臨床病期、smoking index、IPのHRCT画像パターン、組織型、KL-6、SP-D、LDH、PaO₂、%VC、%DLcoについて有意差は認めなかったが、S-1使用群ではPS不良でCPFEの割合が低く、FEV_{1.0%}が高い傾向があった。S-1はDOCに比べ3rd line以降に使用されることが多かった($p < 0.01$)。また、抗癌剤関連IP急性増悪の頻度はS-1群がDOC群に比較して低い傾向にあった(0% vs.

22.7%, $p=0.07$). さらに, PFS 中央値は S-1 群が 70 日, DOC 群は 60 日で有意差は認めなかった ($p=0.61$) (Figure 2).

考 察

IP 合併 NSCLC における初回化学療法ではカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) とパクリタキセル (paclitaxel : PAC) 併用療法の有用性が確立されつつあるが^{5, 7} 2 次治療以降の化学療法や, PS 不良や IP による低肺機

能のため初回治療でプラチナ製剤を投与できない症例についての治療戦略は確立されていない. これは, このような状況での化学療法は, 抗癌剤関連 IP 急性増悪発症のリスクの増加や化学療法の有害事象による PS 低下が懸

Table 4. All Adverse Events of S-1 Monotherapy (n = 15)

	All grade (%)	≥Grade 3 (%)
Leukopenia	13	7
Neutropenia	13	7
Thrombopenia	0	0
Anorexia	40	7
Constipation	7	0
Diarrhea	20	7
Rash	13	0
Anti-cancer therapy-related acute respiratory deterioration	0	0

CTCAE ver. 4.0.

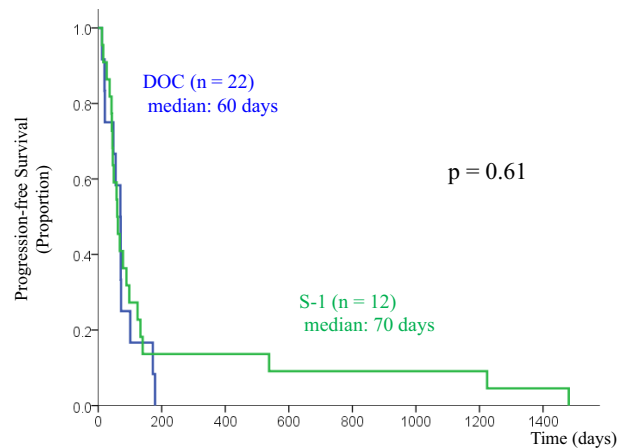


Figure 2. Median progression-free survival after second-line chemotherapy with S-1 and DOC in NSCLC associated with IP was 70 and 60 days, respectively ($p=0.61$).

Table 5. Patient Characteristics Between S-1 and DOC After Second-line Chemotherapy

	S-1 (n = 12)	DOC (n = 22)	p-value
Gender			
male/female	10/2	18/4	0.912
Age, years	72.8 ± 5.1	70.6 ± 6.5	0.269
ECOG PS	0/1/2/3	6/14/2/0	0.14
Histology	Ad/Sq/NSCLC	6/5/1	0.89
Staging			
I-III A/IIIB-IV	4/8	11/11	0.476
Starting treatment lines			
2nd/3rd/≥4th-line	1/4/7	12/8/2	$p < 0.01$
Median number of courses (range)	2 (1-6)	2 (1-6)	0.92
Clinical response			
CR/PR/SD/PD/NE	0/1/6/1/4	0/2/3/8/9	0.18
Objective response rate	8%	9%	0.96
Anti-cancer therapy-related acute respiratory deterioration (%)	0 (0%)	5 (22.7%)	0.07
Smoking index	1147 ± 639.1	955.5 ± 516.5	0.383
UIP/non-UIP	8/4	10/12	0.297
CPFE/IP	3/9	15/7	0.030
KL-6 (U/ml)	709.7 ± 424.7	862.4 ± 626.6	0.416
SP-D (ng/ml)	136.9 ± 79.3	112.8 ± 53.94	0.379
LDH (IU/l)	308.7 ± 145.5	242.6 ± 74.3	0.163
PaO ₂ (room air) (torr)	80.6 ± 10.4	80.3 ± 11.1	0.942
%VC (%)	99.6 ± 22.4	94.3 ± 19.2	0.549
FEV _{1.0%} (%)	106.6 ± 18.7	73.9 ± 7.8	0.001
%DLco (%)	57.7 ± 16.3	66.5 ± 20.3	0.234

DOC: docetaxel, PS: performance status, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, NSCLC: non-small-cell lung cancer, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, NE: not evaluated.

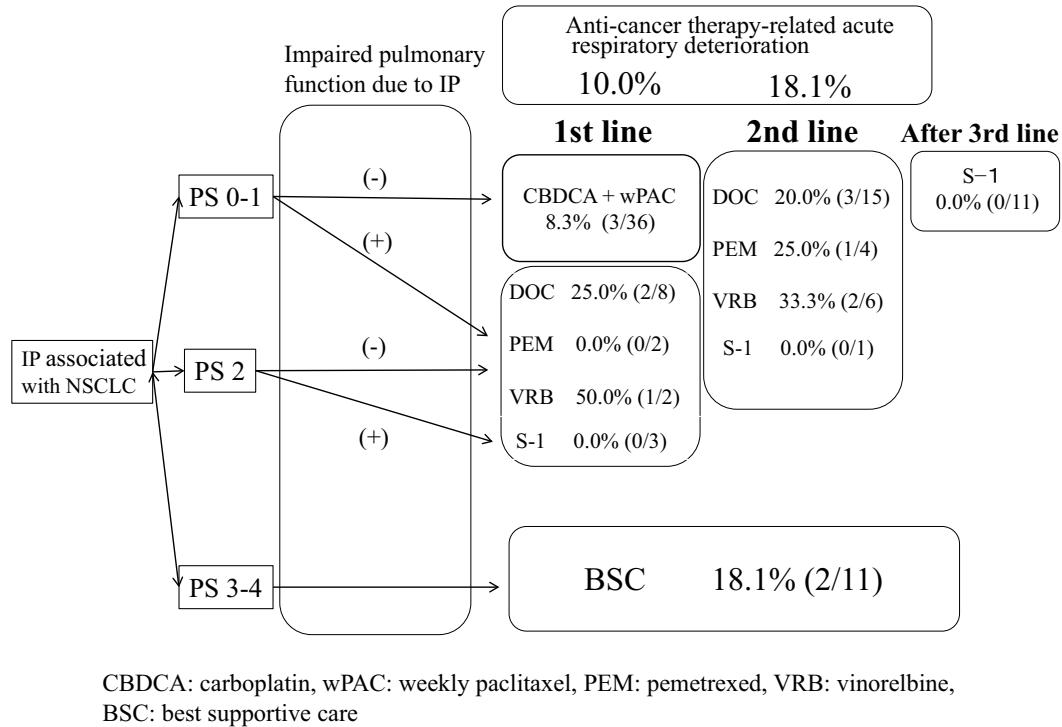


Figure 3. Past treatment contents for NSCLC associated with IP at our respiratory division.

念されるからである。実地臨床においても best supportive care との選択に悩む場合も少なくない。

IP は自然経過中に急性増悪を起こすことがあり、その頻度は 8.6~20% 程度^{1,8,9}とされている。一般には IP 合併 NSCLC に対する化学療法によって 13~32% 程度の割合で抗癌剤関連 IP 急性増悪が発生すると報告されている。^{4,10} 峯岸ら⁴は、IP 合併肺癌における 2 次化学療法について報告している。抗癌剤関連 IP 急性増悪の発症頻度は上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) が 44.4% と最も高く、次いで塩酸アムルビシン (amrubicin: AMR) が 33.3%, DOC は 15.3%, CBDCA + PAC は 9.7% であったのに対し、S-1 単剤では抗癌剤関連 IP 急性増悪を認めなかった。しかし、Kenmotsu らは IP 合併 NSCLC に対する 1st line のプラチナ製剤併用療法の検討で、2 次治療におけるレジメン別の検討で S-1 を使用した 16 例中の 3 例 (19%) が抗癌剤関連 IP 急性増悪をきたしたと報告している。¹¹ また同様に Sekine ら¹²は IP 合併 NSCLC 症例に対する CBDCA + S-1 療法の前向き検討で、1st line での CBDCA + S-1 療法での抗癌剤関連 IP 急性増悪は 21 例中の 2 例 (10%) で、2nd line 以降の S-1 単剤療法では 1 例中 0 例 (0%) であったとの報告もある。これらは症例数が少なく、各施設間での患者背景や用量の違い、抗癌剤関連 IP 急性増悪の定義の違いなども影響している可能性もあり、S-1 単剤療法による抗癌剤関連 IP 急性増悪

の正確な頻度を確認するための症例のさらなる蓄積が必要であると考えられる。

当院の本検討と同一期間での IP 合併 NSCLC 症例の過去の治療内容について、Figure 3 に示す。IP 合併 NSCLC 症例に対して PS 良好、正常肺機能であれば CBDCA + PAC 療法を主に施行している。しかし、IP により PS 低下、低肺機能を認めた場合には主に DOC 単剤療法を施行している。ところが、DOC 単剤療法については IP 合併 NSCLC 症例における抗癌剤関連 IP 急性増悪は 25.9% で、抗癌剤関連 IP 急性増悪のリスクが高いことが指摘されている。¹³ 当院の検討では抗癌剤関連 IP 急性増悪は 1st line 全体では 10.0%, 2nd line 以降全体では 18.1% という結果であった。¹⁴

今検討では新たに NSCLC の 2nd line の標準治療薬の DOC 単剤療法と比較検討したが、臨床効果で有意差は認めず、抗癌剤関連 IP 急性増悪の頻度については S-1 の方が有意に低頻度であった。しかし、各検討は症例数も少ないため、今後 IP 合併肺癌 NSCLC において S-1 単剤療法による前向き臨床試験での検討が望まれる。

以上、IP 合併 NSCLC に対する S-1 単剤治療は、PS 不良や低肺機能のため初回化学療法でプラチナ製剤を投与できない場合や 2 次治療以降においても、有用かつ安全に使用できる可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011;378:1949-1961.
2. Sugino K, Nakamura Y, Ito T, Isshiki T, Sakamoto S, Homma S. Comparison of clinical characteristics and outcomes between combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with usual interstitial pneumonia pattern and non-usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32:129-137.
3. Isobe K, Hata Y, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Homma S. Clinical characteristics of acute respiratory deterioration in pulmonary fibrosis associated with lung cancer following anti-cancer therapy. *Respirology*. 2011;15:88-92.
4. 峯岸裕司, 弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併進行/術後再発肺がんの二次治療以降の化学療法に関する実態調査. びまん性肺疾患に関する調査研究 平成24年度研究報告書. 2013:87-92.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
6. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会, 編集. 改訂第2版. 東京: 南光堂; 2011:53-66.
7. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, Azuma A, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer*. 2011;71:70-74.
8. Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1242-1246.
9. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J*. 2011;37:356-363.
10. 海老名雅仁. 現況の認識と今後の方針. びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成22年度報告書. 2011:43-46.
11. Kenmotsu H, Naito T, Mori K, Ko R, Ono A, Wakuda K, et al. Effect of platinum-based chemotherapy for non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75:521-526.
12. Sekine A, Satoh H, Baba T, Ikeda S, Okuda R, Shinohara T, et al. Safety and efficacy of S-1 in combination with carboplatin in non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77:1245-1252.
13. Tamiya A, Naito T, Miura S, Morii S, Tsuya A, Nakamura Y, et al. Interstitial lung disease associated with docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2012;32:1103-1106.
14. 磯部和順, 秦 美暢, 鎗木教平, 坂本 晋, 高井雄二郎, 栃木直文, 他. 間質性肺炎合併肺癌に対する2nd line 化学療法の検討. 肺癌. 2014;54:761-766.