

特定非営利活動法人 西日本胸部腫瘍臨床研究機構¹⁾

**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 (東京)

1. はじめに

ゲフィチニブは上皮成長因子チロシンキナーゼ阻害剤として開発された新しいタイプの抗がん剤です。再発した非小細胞肺癌患者を対象とした2つの臨床試験では、奏効率が18.4%と11.8%であり、非小細胞肺癌に有効性が示唆されるものでした。これらの結果を受けて、我が国では世界に先駆けて、手術ができない、または、何らかの治療の後に再発した患者さんを対象にゲフィチニブは2002年7月5日に承認されました。皮疹、下痢と肝障害はあるものの従来の抗がん剤に比較して副作用が軽微であると考えられていましたが、市販後に重篤な急性肺障害・間質性肺炎の報告が相次ぎ、大きな社会問題となっています。非小細胞肺癌に対する有効薬が非常に少ない現状を考えますと、ゲフィチニブをどのように使用していくかは、患者さんおよび肺がん治療に携わる者にとって切実な問題であります。

特定非営利活動法人西日本胸部腫瘍臨床研究機構(以下、West Japan Thoracic Oncology Group; WJTOG)は肺がん等の治療成績の向上を目指し、多施設共同臨床研究を支援する目的で2000年12月に設立され、今日現在では90施設を超える肺がん治療専門施設(病院)等に所属する300名以上の会員で構成されています。ゲフィチニブの適正使用方法の確立を目的に、WJTOGはゲフィチニブ市販後の使用状況の調査を発売元のアストラゼネカ社とは全く独立して行いました。ここにその調査結果の一部を報告致します。

2. 本調査研究の目的

本調査研究の目的はゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発生頻度、病態、治療方法及び発症と予後に関する危険因子を明らかにすることです。そして、患者さんと治療医に向けて、ゲフィチニブの適正使用に関しての提言を行います。

3. 調査対象と方法

ゲフィチニブ(イレッサ[®]錠250)が薬価収載²⁾された2002年8月31日から2002年12月31日までに投与を開始した全患者数と急性肺障害・間質性肺炎が発症した可能性が疑われる患者数の調査を12月末時点でWJTOGに参加していた86施設112診療科に依頼しました。急性肺障害・間質性肺炎が発症した可能性が疑われる患者さんについては詳細な病歴、病状経過を症例報告書に記載、1症例につき3名以上の画像診断専門医に依頼して、胸部レントゲン及びCTフィルムを検討し、急性肺障害・間質性肺炎の診断確定を行いました。急性肺障害・間質性肺炎発症の危険因子を比較検討するため、急性肺障害・間質性肺炎を起していない患者さんの病態に関してもそれぞれ150項目以上のデータを収集しました。

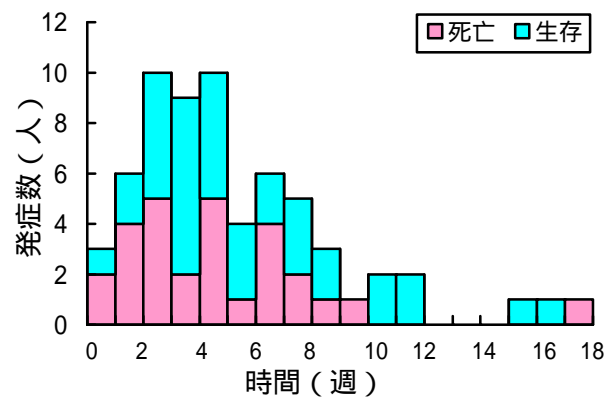
4. 調査結果

4.1. ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症頻度について

WJTOGに参加する86施設112診療科に調査を依頼したところ、73施設84診療科(75%)から協力が得られました。2002年8月31日から2002年12月31日までにゲフィチニブが投与された患者さんは1976名で、その内、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症した可能性が疑われる患者さんは91名でした。

急性肺障害・間質性肺炎の発症した可能性が疑われる91名の患者さんについては詳細な病歴、病状経過を担当医より報告してもらい、胸部レントゲン及びCTフィルムを3名以上の画像診断専門医で検討しました。その結果、表1に示すように分類し、診断を確定しました。ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症割合はその可能性を否定できない患者さんを含めると、3.2%(64/1976) [95%信頼区間: 2.5 - 4.1%]でした。ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎と確

定された 64 名中、36 名が死亡されていますが、その内、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎による死亡は 25 名でした。したがって、急性肺障害・間質性肺炎による死亡割合は 1.3% (25/1976) [95%信頼区間: 0.8 - 1.9%] となります。資料不足のために判定できない患者さん 8 例まで含めてゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症数と考えますと、急性肺障害・間質性肺炎の発症割合と死亡割合は、それぞれ 3.6% (72/1976) [95%信頼区間: 2.9 - 4.6%] と 1.4% (28/1976) [95%信頼区間: 0.9 - 2.0%] になります。



(図1)ゲフィチニブ治療開始から急性肺障害・間質性肺炎発症までの日数

| 判定 | 患者数 |
|-------------------|-----|
| 1 判定できない* | 8 |
| 2 急性肺障害・間質性肺炎ではない | 19 |
| a 肺炎 (肺感染症) | 8 |
| b 肺がんの増悪 | 4 |
| c 放射線肺臓炎 | 2 |
| d その他 | 5 |
| 3 急性肺障害・間質性肺炎である | 64 |
| a ほぼ確実 | 46 |
| b 多分 | 8 |
| c 否定できない | 10 |
| 計 | 91 |

*: CT などの検査データがないため

ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎であると判断された 64 名の患者さんの発症時期と発症後の経過についてそれぞれ (図1) と (表2) に示しました。急性肺障害・間質性肺炎の発症は 2~4 週にピークがありますが、それ以降も発症が激減することなく、ゲフィチニブの投与中は注意を要すると思われました。しかし、2 週以内に急性肺障害・間質性肺炎を発症した場合には死亡率が高く、早期発症例は重篤である場合が多いと判断されました。

| 発症時期 | 転帰 | | | 計 | 死亡率 (%) |
|---------|----|----|----|----|---------|
| | 改善 | 不変 | 死亡 | | |
| ~ 2 週 | 3 | 1 | 5 | 9 | 56 |
| 2 ~ 4 週 | 12 | 0 | 7 | 19 | 37 |
| 4 ~ 6 週 | 7 | 2 | 5 | 14 | 36 |
| 6 週 ~ | 10 | 4 | 8 | 22 | 36 |
| 計 | 32 | 7 | 25 | 64 | 39 |

4.2. ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症リスクおよび発症後の予後不良因子の解析

ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症リスクおよび発症後の予後不良因子の解析については、非小細胞肺がんの患者さんに絞って行いました。ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎であると診断された 64 名の内、非小細胞肺がんの患者さんは 63 名でした。また、同時期にゲフィチニブが投与されて急性肺障害・間質性肺炎を起していない患者さんの分析に必要な詳細データに関しては 1,885 名のうち、1,662 名分 (88.2%) を得ました。これに、急性肺障害・間質性肺炎の可能性があると報告されて、そうではないと診断された 19 名を追加すると 1681 名となります。この内、非小細胞肺がん以外の患者さんが 14 名、ゲフィチニブを投与されましたが、

その後一度も外来に来られなかった患者さんが6名おります。それらを除きますと、総計は1,661名となります。ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症リスクおよび発症後の予後不良因子の検討は、この63名と1,661名の患者さんを対象として行いました。

患者さんの性別、年齢、組織型³⁾、パフォーマンス・ステータス(PS)⁴⁾、喫煙歴の有無、前治療(化学療法、放射線療法、肺切除術)の状況、特発性間質性肺炎・肺線維症⁵⁾や肺気腫といった呼吸器合併症の有無をはじめ、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症及び予後にかかわると思われる因子について統計学的検定を行いました(表3)。

(表3) 急性肺障害・間質性肺炎発症の危険因子

| 因子 | 急性肺障害・間質性肺炎の発症 | | P 値 |
|------------------|----------------|-------|-------|
| | あり | なし | |
| 患者数 | 63 | 1661 | - |
| 性；男性 | 92.1% | 62.3% | <0.01 |
| 年齢中央値(歳) | 68 | 67 | 0.39 |
| 年齢；70歳 | 42.9% | 38.9% | 0.53 |
| 組織型；腺がん | 69.8% | 76.1% | 0.26 |
| PS；0-2 | 82.5% | 87.6% | 0.23 |
| 喫煙歴；あり | 93.6% | 59.4% | <0.01 |
| 喫煙本数中央値(本/日) | 20 | 20 | 0.26 |
| 前化学療法；あり | 84.1% | 78.5% | 0.28 |
| 前化学療法数中央値 | 2 | 2 | 0.94 |
| 胸部放射線治療歴；あり | 27.0% | 27.5% | 0.92 |
| 肺切除術；あり | 22.2% | 31.3% | 0.13 |
| 特発性間質性肺炎・肺線維症；あり | 6.4% | 1.9% | 0.04 |
| 肺気腫；あり | 19.1% | 9.6% | 0.03 |
| 呼吸困難；あり | 44.4% | 28.8% | <0.01 |
| 低酸素血症；あり | 29.0% | 16.9% | 0.01 |

さらに、独立した急性肺障害・間質性肺炎の発症危険因子・予後因子を検討するために多変量解析を行いました(表4、表5)。

(表4) 急性肺障害・間質性肺炎発症の危険因子の多変量解析

| 危険因子 | オッズ比 | P 値 |
|---------------|------|-------|
| 男性 | 3.91 | 0.02 |
| 特発性間質性肺炎・肺線維症 | 2.83 | 0.01 |
| 禁煙歴10年以上 | 2.40 | 0.23 |
| 禁煙歴10年未満 | 5.72 | <0.01 |
| 現在喫煙者 | 4.51 | 0.01 |

(表5) 急性肺障害・間質性肺炎発症後の予後因子の多変量解析

| 因子 | ハザード比 | P 値 |
|----------|-------|------|
| 男性 | >100 | 0.03 |
| PS 2以上 | 1.61 | 0.01 |
| 2週間以内の発症 | 1.84 | 0.02 |

以上の結果より、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症危険因子は以下の3つを挙げることができました。

- 男性
- 喫煙者
- 特発性間質性肺炎・肺線維症

すなわち、男性、喫煙、特発性間質性肺炎・肺線維症を合併している患者さんは、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症率が高くなることがわかりました。

また、急性肺障害・間質性肺炎発症後の予後不良因子としては、以下の3つが挙げられました。

- 男性
- 全身状態不良(PS 2以上)⁴⁾
- 急性肺障害・間質性肺炎の早期発症(2週間以内)

4.3. ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症危険因子に基づく発症割合および死亡割合の推定

これらゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症危険因子および発症後の予後因子である性別と喫煙歴を組み合わせた場合の発症割合および死亡割合を（表6）に示します。

| （表6）発症リスクの組み合わせによる急性肺障害・間質性肺炎の推定発症割合および死亡割合 | | | | | |
|--|------|------------------|-----|------|------------------|
| 性別 | 発症割合 | 死亡割合 | 喫煙歴 | 発症割合 | 死亡割合 |
| 男性 | 4.7% | 2.0% | あり | 5.4% | 2.2% |
| | | | なし | 1.1% | 1.0% |
| 女性 | 0.7% | 0% ⁶⁾ | あり | 2.2% | 0% ⁶⁾ |
| | | | なし | 0.4% | 0% ⁶⁾ |

5. ゲフィチニブ適正使用に関する提言

WJTOG は本調査によりゲフィチニブで治療された患者さんの多種多様の臨床データを収集し、データベースを構築しました。今回の報告はレトロスペクティブな解析ではありますが、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎は3～4%の頻度で発生し、1～2%の死亡率があることが推定されました。この数字は決して低いものではなく、想像以上に重篤な急性肺障害・間質性肺炎が惹き起こされることが明らかであり、ゲフィチニブは決して副作用のない抗がん剤ではないことを認識しました。

しかし、今回の調査結果より、男性、喫煙者、特発性間質性肺炎・肺線維症の合併といった急性肺障害・間質性肺炎発症の危険因子も浮き彫りにされてきました。特に今回、喫煙歴が強い発症危険因子であることが判明したことは大きな収穫でした。そこでこれらの結果をもとに WJTOG は次の提言をいたします。

男性、喫煙者、特発性間質性肺炎・肺線維症の合併といった急性肺障害・間質性肺炎発症の危険

因子を持っている患者さんにゲフィチニブを投与する場合には、医師は細心の注意を払っていただき、患者さんにこの情報を開示して、リスクとベネフィットを説明し、インフォームド・コンセントに生かしていただきたいと思います。

今後、WJTOG ではこのデータベースを用いて、ゲフィチニブの治療効果についての検討も行っていく予定です。そして、治療効果と副作用（急性肺障害・間質性肺炎を含む）のバランスであるリスク・ベネフィット比を予測することにより、難治性悪性腫瘍である非小細胞肺がんに苦しむ患者さんの治療方法の選択に寄与できると考えています。

6. 注釈

1) 西日本胸部腫瘍臨床研究機構

西日本の肺がん治療専門施設の医師が中心になって多施設共同臨床研究を支援する目的で2000年12月に設立された特定非営利活動法人（NPO）です。活動等の詳細はこちらをご覧ください。<http://www.wjtog.org/>

2) 薬価収載

我が国の医療保険制度では厚生労働省の承認がおりても、薬価収載されないと一般には保険診療で投薬ができません。

3) 組織型

肺がんは、がん細胞を顕微鏡で見ることによって、大きく小細胞がんと非小細胞がんに分類されます。さらに非小細胞がんは、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんの3つに分類されます。組織型によって、性質やできる場所が異なります。

4) パフォーマンス・ステータス（PS）

患者さんの全身状態の指標。進行がんの予後（病気に罹った後の経過）に関係する最も強い要素となっています。（表7）に Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG の PS の定義を示します。

5) 特発性間質性肺炎・肺線維症

肺胞と肺胞の間の部分が原因不明の炎症により線維等が沈着して肺の壁が厚くなる病気です。壁が厚くなる為に、肺でのガス交換が上手く出来なくなり、呼吸困難が生じます。病因については不明です。

6) 女性の死亡割合

表 6 で女性の死亡割合が 0%となっているのは、今回の調査で女性の死亡者が 0 名であったためです。女性には、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎による死亡の起こる可能性が全くないことを意味しているわけではありません。

7. 問い合わせ

本調査は WJTOG に設置した「ゲフィチニブ急性肺障害・間質性肺炎調査委員会」が行いました。この資料に対するご質問がありましたら、下記アドレスに、Eメールでお問い合わせください。

WJTOG 事務局

E-mail: info@wjtog.or.jp

特定非営利活動法人 西日本胸部腫瘍臨床研究機構

会長 有吉 寛

(表 7) ECOG のパフォーマンス・ステータス (PS) の定義

| | |
|---|---|
| 0 | 無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。 |
| 1 | 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。たとえば軽い家事、事務など。 |
| 2 | 歩行や身のまわりのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。 |
| 3 | 身のまわりのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している。 |
| 4 | 身のまわりのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。 |

メモ欄

