



Drug-induced interstitial lung disease after chemoimmunotherapy for extensive-stage small cell lung cancer

福田, 貴与子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8888号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490113>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Drug-induced interstitial lung disease
after chemoimmunotherapy for
extensive-stage small cell lung cancer

進展型小細胞肺癌における化学免疫療法後の
薬剤性間質性肺疾患

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科医科学専攻 平田 健一教授)

福田 貴与子

背景：

進展型小細胞肺癌 (small cell lung cancer; ES-SCLC) に対する標準治療は、これまではプラチナ製剤をベースとした化学療法が中心であったが、IMpower133 試験と CASPIAN 試験により化学療法と免疫チェックポイント阻害剤 (chemotherapy and immune checkpoint inhibitors; Chemo-ICI) の有効性と安全性が実証され、新たな標準治療となっている。間質性肺異常陰影 (Interstitial lung abnormalities; ILA) は、胸部 CT で全肺野の 5% 以上を占める間質性陰影 (すりガラス影 (ground glass attenuation; GGA)、網状影、びまん性小葉中心性結節、非気腫性嚢胞、蜂巣肺、牽引性気管支拡張) と定義されており、肺癌患者における ILA の有病率は 14% と報告されている。ICI による薬剤性間質性肺疾患 (drug induced interstitial lung disease; D-ILD) は免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events; irAE) と考えられており、ILA を有する NSCLC 患者で ICI 単剤療法を受けた 43% が D-ILD を発症したことが報告されている。IMpower133 試験および CASPIAN 試験では、ES-SCLC 患者における D-ILD の発症率はそれぞれ 4.0%、2.6% であったが、実際の臨床データは不足している。また、ILA を有する ES-SCLC 患者に対して Chemo-ICI を投与された ES-SCLC 患者における D-ILD の発症率と ILA の関係を検討した報告はない。

そこで我々は日常診療で Chemo-ICI を投与された ES-SCLC 患者における D-ILD の発症率と危険因子を明らかにすることを目的としこの研究を行った。また、D-ILD の発症と既存の ILA との関連についても検討した。

方法：

2019 年 8 月から 2021 年 11 月の間に Chemo-ICI を投与した ES-SCLC 患者における D-ILD の発症率および D-ILD の危険因子を調査するために多施設共同後方視的研究を実施した。20 歳以上で、Chemo-ICI を 1 コース以上受けた ES-SCLC 患者、手術後もしくは化学放射線療法後再発の患者を登録した。Chemo-ICI 投与前の ILA および肺気腫については、2 名の呼吸器内科医が独立して、5mm スライス厚の CT を評価した。主要評価項目は、全患者における D-ILD の発症率とした。副次評価項目は、D-ILD と背景肺との関連、D-ILD 発症までの時間、D-ILD の重症度、全奏効率 (ORR)、無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) とした。

結果：

国内 9 施設から 70 例 (年齢中央値 71 歳、うち男性 58 例) を登録した。カルボプラチン/エトポシド/アテゾリズマブによる治療を受けた患者は 62 例 (88.6%)、カルボプラチンまたはシスプラチン/エトポシド/デュルバルマブによる治療を受けた患者は 8 例であった。29 人 (41.4%) が Chemo-ICI 投与前の

CTでILAを認めた。GGA、網状影、非気腫性嚢胞を有する患者はそれぞれ27例(38.6%)、34例(48.6%)、10例(14.3%)であった。牽引性気管支拡張や蜂巣肺を認めた患者はいなかった。

70例中11例(15.7%)がD-ILDを発症した。患者の年齢中央値は72歳であり、患者の多くは男性(81.8%)で、D-ILDを発症したすべての患者に喫煙歴があった。10例(90.9%)がカルボプラチン/エトポシド/アテゾリズマブ療法を受けていた。導入療法と維持療法のサイクル数の中央値はD-ILDを発症した群と発症しなかった群で同じであった(導入療法サイクル数中央値:4(2-4) vs. 4(1-5), 維持療法サイクル数中央値:2(0-5) vs. 2(0-32))。D-ILDを発症した患者でD-ILD以外のirAEは認められなかったが、D-ILDを発症しなかった患者では12例のirAEを認めた(甲状腺機能低下症5例(grade1/grade2:2/3)、大腸炎3例(grade2/grade3:1/2)、肝機能障害2例(grade2/grade3:1/1)、副腎不全1例(grade3)、糖尿病性ケトアシドーシス1例(grade3)、膵炎1例(grade2)、滲出性多形紅斑1例(grade2)およびリウマチ性多発筋痛症1例(grade2))。

ILAを有する患者の割合は、D-ILDを発症した患者では発症しなかった患者よりも有意に高かった(9/11(81.8%) vs 20/59(33.9%), $p = 0.0057$)。全肺野に占めるILA領域の割合(0, 5%, 10%, 15-30%, 30-50%)は、D-ILDを発症した群では発症しなかった群より有意に高かった(2/11(18.2%), 1/11(9.1%), 1/11(9.1%), 5/11(45.5%), 2/11(9.1%) vs. 39/59(66.1%), 3/59(5.1%), 4/59(6.8%), 9/59(15.3%), 4/59(6.8%), $p = 0.014$)。さらに、D-ILDの発症率はGGAと網状影を有する患者ではそれらを有さない患者よりも高かった(GGA; 8/11(72.7%) vs. 19/59(32.2%), $p = 0.017$, 網状影; 9/11(81.8%) vs. 25/59(42.4%), $p = 0.022$)。D-ILDを発症した患者では発症しなかった患者よりも肺気腫の頻度が高かったが、その差は統計学的に有意ではなかった(11/11(100.0%) vs. 43/59(72.9%), $p = 0.058$)。D-ILDの画像パターンはOP(9/11(81.8%))とHP(2/11(18.2%))であった。11例のD-ILD患者のうちgrade1の肺炎が3例(4.3%)、grade2の肺炎が3例(4.3%)、grade3の肺炎が5例(7.1%)であった。Chemo-ICI初回投与からD-ILD発症までの中央値は3.7(0.7-5.8)ヵ月であった。D-ILDを発症した患者と発症しなかった患者でPFSとOSに有意差はなかった(PFS中央値; 8.0(95%信頼区間(CI), 5.5-9.5)ヵ月 vs. 5.0(95%CI, 4.5-5.6)ヵ月, $p = 0.11$, OS中央値; 未到達(NR)(95%信頼区間, 8.7-NR) vs. 18.2(95%信頼区間, 13.2-NR)ヵ月, $p = 0.20$)。

考察:

本研究の結果、ES-SCLCにおけるChemo-ICIによるD-ILDの発症率は15.7%

であり、ILA を有する患者は D-ILD を発症しやすいことが示された。本研究で D-ILD の発症率が臨床試験よりも高かったことについては 2 つの理由が考えられた。一つは、実臨床と臨床試験の患者集団の違いである。実臨床では臨床試験に比べて ILA を有する患者が多く、また PS 不良の患者も含まれているためと考えた。もう一つは、日本人は欧米人と比較して D-ILD を発症しやすいということであった。特に日本人は白人よりも ICI による ILD に対して脆弱である可能性が報告されている。

今回の研究では ES-SCLC と診断された 70 人の患者のうち 29 人 (41.4%) が ILA を有していた。SCLC の患者は NSCLC の患者よりも ILA を有する頻度が高い可能性がある。SCLC の患者の多くは喫煙歴があり、喫煙は ILA と関連することが報告されている。本研究では ILA の有無と喫煙歴、D-ILD 発症との間に有意差はなかったが、D-ILD を発症した患者全員に喫煙歴があった。

ILA の程度を D-ILD の有無で比較すると差はなかったが、ILA のパターンで比較すると GGA と網状影が D-ILD の危険因子であることがわかった。牽引性気管支拡張や蜂巣肺を有する症例はなかった。ILA の中でも特に GGA や網状影を有する患者に Chemo-ICI を投与する場合は、呼吸困難などの呼吸器症状がないかを注意深く観察し、適宜胸部 X 線や CT などの画像検査を実施すべきである。

今回の研究では D-ILD を発症した患者と発症しなかった患者で PFS や OS に差はなかった。PFS で差がなかった理由としては、D-ILD 患者の大半が 4 コースの導入療法を完遂していたためと考えた。さらに、限られた治療レジメンであることや一次治療後の有効性、ES-SCLC が予後不良であることが、両群間で PFS や OS に有意差がなかったことに関係していると考えた。

本研究には以下の limitation がある。第一に、限られた日本人の ES-SCLC 患者を対象とした後方視研究であることである。したがって本研究で得られた知見が他の集団に一般化できるかどうかは不明である。第二に、ILA が視覚的に評価されたため、評価方法の主観的な性質によりバイアスが生じている可能性がある。D-ILD の危険因子と ES-SCLC の治療との関連を調査するためにさらなる研究が必要である。

結論：

ES-SCLC において、実臨床で Chemo-ICI を投与した患者における D-ILD の発症率は臨床試験よりも高く、特に ILA を有する患者では D-ILD の発症率が高かった。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第 3383 号	氏名	福田 貴与子
論文題目 Title of Dissertation	進展型小細胞肺癌における化学免疫療法後の薬剤性間質性肺疾患 Drug-induced interstitial lung disease after chemoimmunotherapy for extensive-stage small cell lung cancer		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner 副査 Vice-examiner 副査 Vice-examiner	南 博信 () 村上卓道 眞庭謙昌	

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景・目的】

進展型小細胞肺癌 (ES-SCLC) の治療として化学療法と免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の併用 (Chemo-ICI) が導入されたが、免疫関連有害事象 (irAE) として薬剤性間質性肺疾患 (D-ILD) が問題となる。間質性肺異常陰影 (ILA) は、胸部 CT で全肺野の 5% 以上を占める間質性陰影 (すりガラス影 (ground glass attenuation; GGA)、網状影、びまん性小葉中心性結節、非気腫性嚢胞、蜂巣肺、牽引性気管支拡張) と定義され、14% の肺癌患者に認められる。ILA を有する非小細胞肺癌患者では ICI 単剤療法により D-ILD を 43% に発症する。過去の臨床試験では ES-SCLC 患者における D-ILD 発症割合は 2.0~4.0% であったが実臨床での頻度は不明であり、ILA を有する ES-SCLC 患者に Chemo-ICI を施行した場合の D-ILD と ILA の関係も明らかではない。

本研究では日常診療で Chemo-ICI を施行した ES-SCLC 患者における D-ILD の発症の危険因子を明らかにし、D-ILD と既存の ILA との関連を検討した。

【方法】

2019 年 8 月~2021 年 11 月に Chemo-ICI を投与した 20 歳以上の ES-SCLC 患者の D-ILD を後方視的に解析した。Chemo-ICI 投与前の ILA および肺気腫について 5mm スライス厚の CT を 2 名の呼吸器内科医が独立して評価した。主要評価項目は D-ILD の発症とし、副次的に D-ILD と背景肺との関連などを評価した。

【結果】

対象は 9 施設の 70 例で、治療内容はカルボプラチン/エトポシド/アテゾリズマブが 62 例、カルボプラチンまたはシスプラチン/エトポシド/デュルバルマブが 8 例であった。29 例で治療前の CT で ILA を認め、GGA、網状影、非気腫性嚢胞を有する患者はそれぞれ 27 例、34 例、10 例であった。牽引性気管支拡張や蜂巣肺を認めた患者はなかった。

11 例 (16%) で D-ILD を発症した。全例で喫煙歴を認め、10 例 (91%) がカルボプラチン/エトポシド/アテゾリズマブ療法を受けていた。導入療法と維持療法のサイクル数の中央値は D-ILD 発症群と非発症群で同等であった。D-ILD を発症した患者で他の irAE は認めなかったが、D-ILD を発症しなかった患者では 12 例に irAE を認めた (甲状腺機能低下症 5 例、大腸炎 3 例、肝機能障害 2 例、副腎不全 1 例、糖尿病性ケトアシドーシス 1 例、膵炎 1 例、滲出性多形紅斑 1 例、リウマチ性多発筋痛症 1 例)。

D-ILD を発症した患者では発症しなかった患者よりも治療前に ILA を有する患者は有意に多かった (9/11 (82%) vs 20/59 (34%)、 $p=0.0057$)。ILA が全肺野に占める割合は、D-ILD 発症群では非発症群より有意に高く、D-ILD の発症割合は GGA と網状影を有する患者で有さない患者よりも高かった (GGA; 8/11 (72.7%) vs. 19/59 (32.2%)、 $p=0.017$ 、網状影; 9/11 (81.8%) vs. 25/59 (42.4%)、 $p=0.022$)。D-ILD 発症群では非発症群よりも肺気腫の頻度が高い傾向にあった (11/11 (100.0%) vs. 43/59 (72.9%)、 $p=0.058$)。D-ILD の画像パターンは OP (9/11 (81.8%)) と HP (2/11 (18.2%)) であった。D-ILD 発症群と非発症群で PFS と OS に有意差はなかった。

【考察】

本研究の結果、ES-SCLC に対する実臨床における Chemo-ICI で D-ILD は 16% に発症し、発症した患者ではもともと ILA を有していた頻度が高かった。本研究では D-ILD の発症が臨床試験よりも高かったが、実臨床では臨床試験に比べて ILA を有する患者が多く PS 不良例も含まれていることが考えられる。日本人は欧米人と比較して D-ILD を発症しやすい可能性も考えられる。

本研究では 70 人の患者のうち 29 人 (41%) が ILA を有しており、SCLC では NSCLC より ILA を有する頻度が高い可能性がある。SCLC の患者の多くは喫煙歴があり、喫煙は ILA と関連する。本研究では ILA の有無と喫煙歴、D-ILD 発症の間に有意差はなかったが、D-ILD を発症した患者全員に喫煙歴があった。

ILA の程度を D-ILD の有無で比較すると差はなかったが、ILA のパターンで比較すると GGA と網状影が D-ILD の危険因子であることが示唆された。

本研究は、日本人の限られた ES-SCLC 患者を対象とした後方視研究であり、一般化可能性は不明である。また、ILA を視覚的に評価したため主観的なバイアスが生じている可能性があり、さらなる研究が必要である。

【結論】

本研究は、ES-SCLC の実臨床で Chemo-ICI を投与した患者における D-ILD の発症率は臨床試験よりも高く、D-ILD を発症した患者では治療前に ILA を有する割合が高いことを示したもので、今後の研究の方向性に示唆を与えうると考える。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位をえる資格があると認める。