

【特集】今日の薬剤性肺障害の実際

抗腫瘍薬：抗癌薬，分子標的治療薬，PDL-1など

柏田 建*， 齋藤好信*

*日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野（〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5）

Drug-induced lung injury associated with anticancer agents

Takeru Kashiwada*, Yoshinobu Saito*

*Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo

要旨

近年，癌治療の抗腫瘍薬として，従来の殺細胞性抗癌薬に加え，分子標的薬，免疫チェックポイント阻害薬が臨床に導入されている。それに伴い，抗腫瘍薬による薬剤性肺障害の頻度は増加し，病型も多彩になっている。本稿では，肺癌治療の主要抗腫瘍薬における肺障害について，それぞれの頻度や病型，また近年のトピックスを概説する。また，薬剤性肺障害の最大リスクである背景肺の間質性肺炎を合併した患者における，薬剤性肺障害への予防や対策についても記載する。

Keywords：薬剤性肺炎，抗腫瘍薬／drug-induced lung injury, anticancer agents

はじめに

あらゆる薬剤が薬剤性肺障害の原因となるが，臨床現場で遭遇する頻度では，抗腫瘍薬，特に，肺癌治療に使用された抗腫瘍薬による肺障害が多い。従来，殺細胞性抗癌薬で肺障害が起こることは知られていたが，2000年代の分子標的薬，2010年代後半の免疫チェックポイント阻害薬の臨床導入により，それらの新規薬剤による肺障害が次々と報告されている。また，ここ数年で肺癌に対する治療は，3剤・4剤の併用療法が一般化しつつあり，結果として，その肺障害の管理も複雑なものになっている。

本稿では，肺癌治療に用いられる抗腫瘍薬について，殺細胞性抗癌薬，分子標的治療薬，免疫チェックポイント阻害薬による肺障害について記す。また，肺癌の治療における肺障害の最大リスクと考えられる，間質性肺炎合併肺癌に対する治療についても各項目

で概説する。

殺細胞性抗癌薬

肺癌に使用される殺細胞性抗癌薬の，添付文書・インタビューフォームに記載されている間質性肺炎の発症頻度を，表1に示す。これらのデータによれば，抗癌薬による肺障害の頻度は，最大でもペメトレキセドによる3.6%であり，それほど高くない。ただ，添付文書上の発症頻度は，臨床試験上の結果に基づく記載である。そこには高齢者や，呼吸機能の極端に低い症例や，レイトステージの症例，間質性肺炎等の深刻な合併症を持つ症例など，肺障害のリスクが高いと考えられる症例は含まれていない。実臨床における発現頻度は，これらの記載を上回る場合があると考えべきである。

抗癌薬による薬剤性肺障害の最大リスクファクターは，既存肺の間質性肺炎である。

表1 殺細胞性抗癌薬による間質性肺疾患発症頻度（各薬剤の添付文書、インタビューフォームから）

分類	一般名	頻度	
白金製剤	シスプラチン	0.10%	2018.4 インタビューフォーム
	カルボプラチン	0.10%	2018.1 インタビューフォーム
微小管阻害薬	ドセタキセル	0.60%	2018.3 添付文書
	パクリタキセル	0.50%	2018.2 インタビューフォーム
	Nab-パクリタキセル	1.50%	2019.9 インタビューフォーム
	ビノレルビン	1.40%	2019.7 インタビューフォーム
代謝拮抗薬	ジェムシタビン	1.00%	2019.6 添付文書
	ペメトレキセド	3.60%	2019.6 インタビューフォーム
	S-1	0.30%	2017.12 インタビューフォーム
トポイソメラーゼ阻害薬	イリノテカン	0.90%	2019.3 添付文書
	エトポシド	0.1%未満	2018.12 インタビューフォーム
	アムルビシン	2.20%	2018.12 インタビューフォーム

既存肺に間質性肺炎を合併する症例では、殺細胞性抗癌薬、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬のいずれの治療でも、びまん性肺傷害（DAD）型の重篤な肺障害（間質性肺炎の急性増悪と考えられる）を生じる頻度が、間質性肺炎を合併していない患者と比較して高いことがわかっている。呼吸器学会のびまん性肺疾患学術部会による、間質性肺炎合併肺癌の初回／二次治療以降の化学療法の肺障害の検討によれば、初回化学療法でのDAD型の肺障害の発症頻度は、登録396例中52例（13.1%）であり、二次治療では278例中45例（16.2%）といずれも高頻度であったと報告されている¹⁾²⁾。上記報告においては、カルボプラチン＋パクリタキセル、カルボプラチン＋エトポシド療法が、初回でそれぞれ8.6%、3.7%、二次以降で9.7%、0.0%と他のレジメンと比較して急性増悪の発症率が低いことが示されている。（他薬剤での肺障害発症率は、二次治療ではドセタキセル15.3%、ビノレルビン25%、ペメトレキセド28.6%、アムルビシン33.3%、S-1 0%など

であった）。また、カルボプラチン＋パクリタキセル、カルボプラチン＋エトポシドの前向き試験では、最終投与から10週以内のAE発症率は各々5.6%、5.8%³⁾⁴⁾、カルボプラチン＋S-1療法は9.5%との報告がある⁵⁾。間質性肺炎の急性増悪は重篤であり、しばしば致死性であるため、肺癌治療において、間質性肺炎の合併は治療選択決定の最も重要な要素の1つである。なかには、イリノテカン、ジェムシタビン、アムルビシンなど、間質性肺炎または肺線維症患者では使用禁忌となっている薬剤もある。実臨床では、一次治療としてカルボプラチン＋パクリタキセル、もしくはカルボプラチン＋エトポシド療法が用いられていることが多い。二次以降の治療選択肢は定まっていないが、呼吸器学会が編纂した「間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント」の中では、比較的安全な薬剤として、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、パクリタキセル、ビノレルビンが提案されている⁶⁾。また、先の報告⁵⁾に基づきS-1も含め、これら6種類の薬剤が、間質性肺炎合併

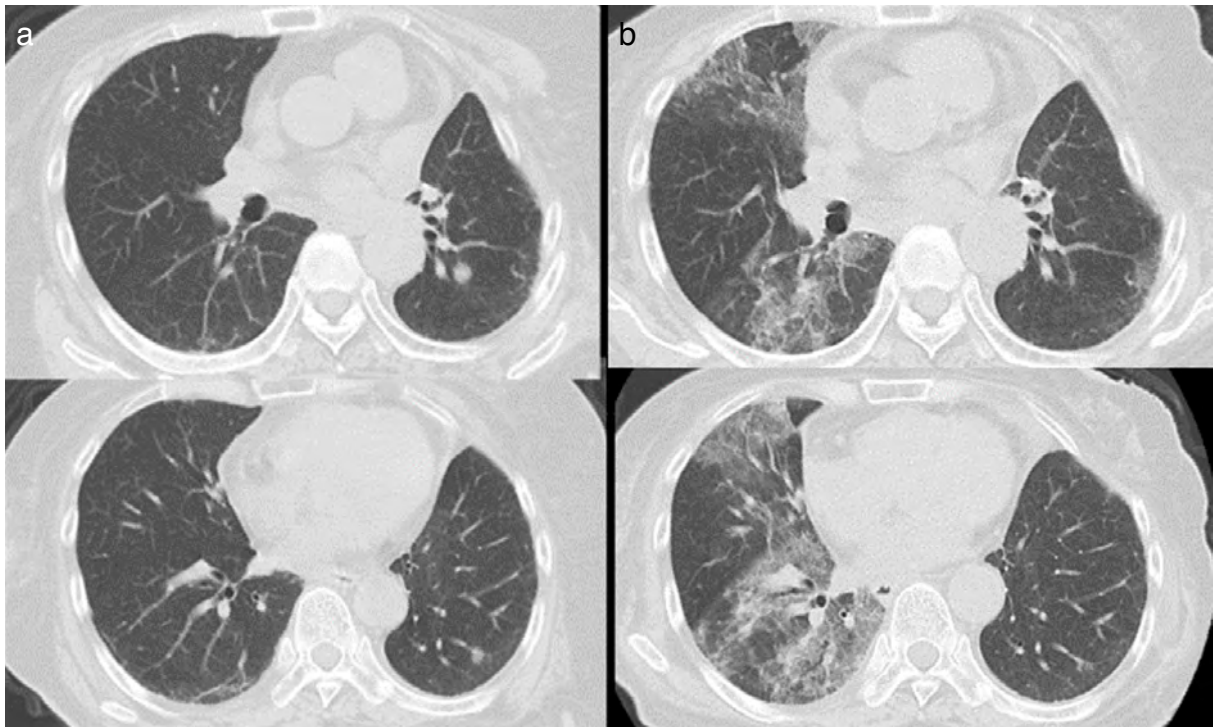


図1 nab-パクリタキセルによる肺障害（DADパターン）

a. 治療前

b. nab-パクリタキセル単剤治療3コース目48日目に、両側のすりガラス陰影を認めた。ステロイドで治療するも改善せず死亡した。

病理解剖でDADパターンの肺障害所見を認め、背景肺に微小の慢性間質性肺炎を認めた。

肺癌では選択されていると考えられる。

現在は、間質性肺炎合併肺癌に対するカルボプラチン＋nabパクリタキセル（アブラキサン）療法の効果・安全性を検証する前向き試験が行われている。Nabパクリタキセルは、単施設の後ろ向き解析では、肺障害のリスクは少ないとの報告が複数認められる^{7)~9)}。ただ、われわれの施設での2013～2017年のnabパクリタキセル使用者の後ろ向き解析では、間質性肺癌合併者での急性増悪発症率は最終投与から28日以内で9.2%（4/42例）、90日以内で14.3%（6/42例）と高率であった¹⁰⁾（図1）。前向き研究の結果が待たれる。

分子標的治療薬

わが国では2002年に、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）ゲフィチニブが世界に先駆けて承認された。しかし、同薬剤では発売直後から致死的な間質性肺炎や肺障害が数多く報告され、社会的にも問題となった¹¹⁾。それを受け2003年に、肺障害に関する大規模な調査が行われた¹²⁾。結果は、急性肺障害・間質性肺炎の発現頻度は5.8%（193例/3,322例）とさほど高く無かったが、発症者の死亡率が38.9%（83例/193例）と極めて高い、重篤な肺障害をきたすことが判明した。また、ゲフィチニブの肺障害のリスクファクターとして、既存の慢性間質性肺炎、肺気腫、高齢、低PSが抽出された¹³⁾。特に、既往の間質性肺炎が肺障害の発

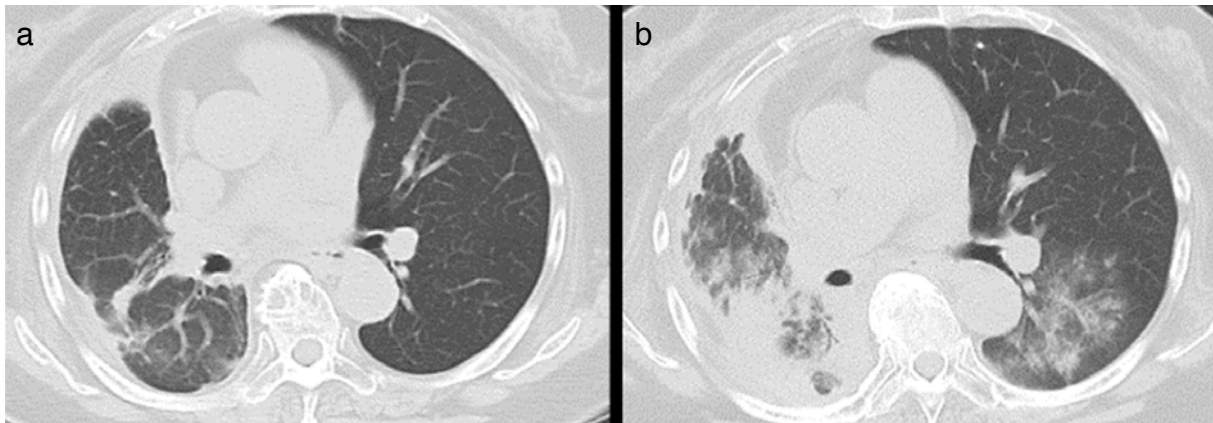


図2 オシメルチニブによる肺障害（器質化肺炎パターン）

a. 治療前

b. 治療開始30日目に両肺に浸潤影・すりガラス影を認めた。経気管支肺生検で器質化肺炎を認めた。ステロイドにて改善を得た。

症率を有意に高めることが判明した。そのため、現在ではすべてのEGFR-TKIで、既存肺の間質性肺炎合併患者での使用は「警告・慎重投与」となっており、実際は、間質性肺炎合併症例では投与は控えられている。

肺癌に用いられるEGFR-TKIには5種類あり、発売時期によって第一世代（ゲフィチニブ、エルロチニブ）、第二世代（アファチニブ、ダコミチニブ）、第三世代（オシメルチニブ）と分類されており、使用経験の長いゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブおよびオシメルチニブに関してはそれぞれの実臨床における肺障害頻度、死亡率のデータがある。エルロチニブは市販後調査で発症率が4.3%（429/9,909例）、死亡率35.7%（153/429例）と報告された¹⁴⁾。また、第二世代アファチニブの2019年8月時点での市販後調査の結果では、発症率4.4%（70/1,602例）、死亡率17.1%（12/70例）である¹⁵⁾。そして、第三世代オシメルチニブの2019年2月までの全例調査結果では、発症率は6.8%（245/3,578例）、死亡率は11.8%（29/245例）（タグリッソ使用成績調査 最

終報告に基づく）と示された。この結果からは、第二世代以降のEGFR-TKIでは、肺障害の発症率は変わらないが、死亡率が第一世代と比較し低いと考えられる。実際に、筆者の印象としても、アファチニブやオシメルチニブでは重篤な肺障害は少ない。この理由にははっきりしないが、第一世代での致死性肺障害の経験により、背景肺の間質性肺炎の重要性が認識され、間質性肺炎合併患者でEGFR-TKIを避けることが広く知られたことも一因であると思われる。

また、今回示されたタグリッソ使用成績調査では、第三世代オシメルチニブでの肺障害のプロフィールが、第一・第二世代のそれと異なる可能性が浮き上がった。1点目は、オシメルチニブでの肺障害発現時期の中央値が63.0日であり、第一・第二世代のものより発症が遅かった点である。一般にEGFR-TKIでの致死性肺障害は、投与直後から28日以内に発症するものが多い。発症時期が遅いことは、肺障害が致死性DADパターンでないこととの関連が示唆される（図2）。2点目は、オシメルチニブでの肺障害発症のリスク

表2 肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤による肺障害発症頻度（各薬剤の市販後調査、中間報告、第三相試験から）

分類	一般名	頻度	
PD-1阻害薬	ニボルマブ	9.1%（3297例中）	国内市販後調査
	ペンプロリズマブ	11.8%（327/1591例）	キイトルーダ使用成績調査（非小細胞肺癌）中間報告書
PD-L1阻害薬	アテゾリズマブ	2.3%（14/609例）	第三相試験（OAK試験）
	デュルバルマブ	33.9%（161/475例）	第三相試験（放射線治療併用）

ファクターとして、間質性肺炎の既往歴（オッズ比3.51）とともに、ニボルマブの前治療歴（オッズ比2.84）が提示された点である。米国からも、抗PD-1/PD-L1抗体の投与後3カ月以内にオシメルチニブを投与すると、重篤な免疫関連有害事象の発症頻度を上げる可能性が示唆され、他のEGFR-TKIにはない特徴との報告があり¹⁶⁾、日本からも同様の報告がある¹⁷⁾。

EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌では、第三世代オシメルチニブは第一世代と比較し、明らかなprogression free survivalの延長（中央値18.9カ月vs 10.2カ月）が認められ、重篤な有害事象も有意に少ないこと（34% vs 45%）がランダム化比較試験で報告されている¹⁸⁾。そのため、今後はEGFR-TKI適応患者では、オシメルチニブが第一選択となる。オシメルチニブの肺障害の特徴については、今後も詳細な検証が求められる。

免疫チェックポイント阻害薬

現在、肺癌治療における免疫チェックポイント阻害薬（ICI）として、抗PD-1抗体（ニボルマブ、ペンプロリズマブ）、抗PD-L1抗体（アテゾリズマブ、デュルバルマブ）の有効性が確立されており、肺癌の第一選択薬の1つとなっている。ICIでは、免疫関連有害事

象（immune-related adverse events：irAE）と呼ばれる特徴的な副作用が生じる。皮膚・消化器・呼吸器・内分泌など多彩な臓器に生じ、病的には免疫細胞の集簇が証明される、過剰な自己免疫反応による副作用である。ICIによる薬剤性肺障害もまた、irAEの1つと考えられており、従来の薬剤とは異なる病態を示し、また、マネジメントも従来の薬剤とは異なる。各薬剤による肺障害の頻度は表2に記載する。アテゾリズマブ・デュルバルマブについては、正確な頻度や死亡率などは全例調査報告等の結果が待たれる。PD-L1阻害薬はPD-1阻害薬と比較して肺障害の発現頻度は低いとの報告がある¹⁹⁾。また、デュルバルマブは化学放射線療法後の維持療法として、放射線療法終了後比較的速やかに使用されるため、放射線肺炎との鑑別がしばしば困難であるが、臨床試験（PACIFIC）における放射線肺炎を含めた肺障害は33.9%（プラセボ群24.8%）と高頻度に発現した。

画像上の特徴としては、殺細胞性抗癌薬やEGFR-TKIと異なり、DADパターンの肺障害の割合はそれほど多くない。画像の分類では、器質化肺炎パターン、非特異的間質性肺炎パターン、過敏性肺炎パターン、DADパターンが報告されているが、とくに器質化肺炎パターンが多く認められたとの報告がある

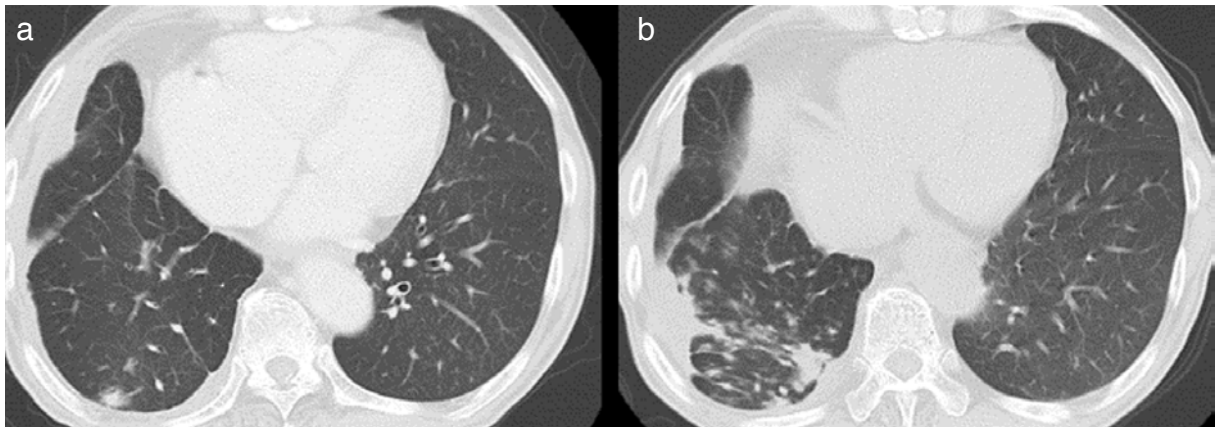


図3 ペンブロリズマブによる肺障害（器質化肺炎パターン）

a. 治療前

b. 治療開始65日目に、患側の末梢に浸潤影・粒状影を認めた。経気管支肺生検で器質化肺炎を認めた。ステロイドにて改善を得た。

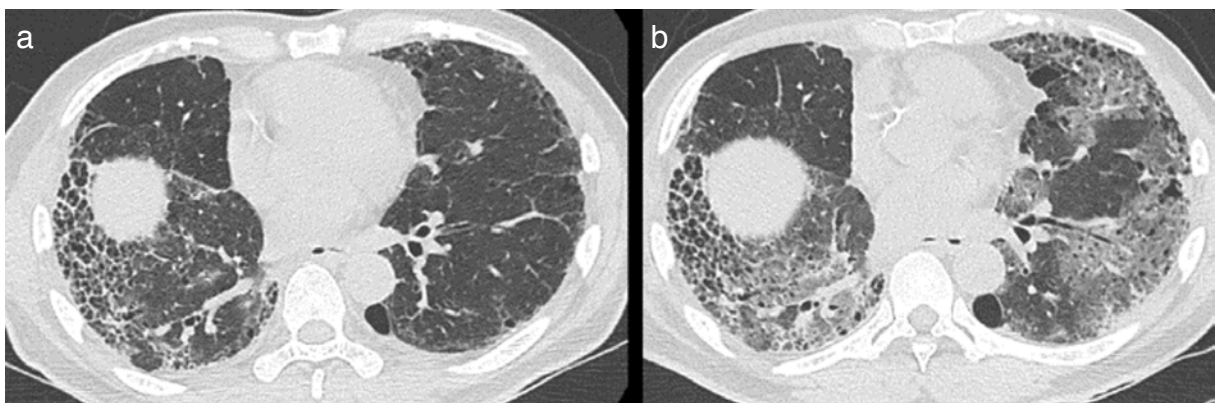


図4 ペンブロリズマブによる肺障害（DADパターン）

a. 治療前 間質性肺炎あり。

b. 治療開始7日目 両側にすりガラス陰影を認めた。ステロイド・免疫抑制剤で治療したが、奏功せず死亡した。

（図3）²⁰⁾。また、従来の薬剤性肺障害と異なり、①患側肺に優位に肺障害が出現する②腫瘍周囲にすりガラス影を伴う peritumoral infiltrationが認められる、③放射線肺炎や肺感染症の増悪を呈する、などの非典型的な画像パターンを呈する²¹⁾。また、発症時期が非常に広い期間におよび、初回投与から1週間以内～終了後まで起こることも特徴である。近年の知見としては、肺障害を含めたirAEを来した症例では、ICIの治療効果が高い可能性が示されている^{22)～23)}。一方、非小細胞肺癌におけるICI治療において、肺障害

は予後を悪化させる可能性を示唆する報告もあり²⁴⁾²⁵⁾、評価は定まらない。ICIによる肺障害と抗腫瘍効果あるいは生命予後に及ぼす影響については、さらなる情報の集積が必要である。ICIの致死的な肺障害は、投与開始早期に集中する傾向があるが、投与早期から投与終了後にも肺障害の発症を注意深く観察することが必要である。

間質性肺炎合併症例における免疫チェックポイントの安全性についてはデータが乏しいが、呼吸機能良好の特発性間質性肺炎合併肺癌6例でのニボルマブ使用の前向き研究で

は、急性増悪は認められなかったと報告されている²⁶⁾。しかし、近年は、ニボルマブによる肺障害は間質性肺炎合併で多いとの報告もあり²⁷⁾、市販後調査でも既存肺の間質性変化は肺障害の発現頻度を増加させることが判明しつつある。筆者らも、ICIによる間質性肺炎急性増悪の死亡例を経験している（図4）。間質性肺炎合併肺癌患者におけるICIの安全性については、今後、多施設での前向き研究がなされるべきと考える。

利益相反：なし。

文献

- 1) 弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の現況と治療関連急性増悪に関する実態調査. びまん性肺疾患に関する調査研究班平成21年度研究報告書. 2010; 38-40.
- 2) 峯岸裕司. 特発性間質性肺炎合併進行／術後再発肺癌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班 平成24年度研究報告書. 2013; 87-92.
- 3) Minegishi Y, 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: 70-4.
- 4) Minegishi Y, et al. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 801-7.
- 5) Sekine A, 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: 1245-52.
- 6) 日本呼吸器学会. 間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント. 東京: 南江堂. 2017; 69-74.
- 7) Niwa H, et al. Nab-paclitaxel plus carboplatin as an effective and safe chemotherapy regimen for pulmonary carcinosarcoma with interstitial lung disease: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2018; 23: 131-5.
- 8) Yasuda Y, et al. The safety and efficacy of carboplatin plus nanoparticle albumin-bound paclitaxel in the treatment of non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48: 89-93.
- 9) Yasuda Y, et al. Retrospective analysis of acute exacerbation of interstitial lung diseases with nanoparticle albumin-bound paclitaxel in patients with advanced lung cancer with preexisting interstitial lung disease. *Mol Clin Oncol*. 2017; 7: 677-80.
- 10) Kashiwada T, et al. Interstitial lung disease associated with nanoparticle albumin-bound paclitaxel treatment in patients with lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2019; 49: 165-73.
- 11) Inoue A, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 2003; 361: 137-9.
- 12) 吉田 茂. 癌分子標的治療の現状と今後の展望: ゲフィチニブプロスペクティブ調査(特別調査)で何が変わるか. ゲフィチニブプロスペクティブ調査(特別調査)結果報告. 医薬ジャーナル. 2005; 41: 772-89.
- 13) Kudoh S, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 1348-57.
- 14) Gemma A, et al. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2014; 105: 1584-90.
- 15) Tamura K, et al. Real-world treatment of over 1600 Japanese patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer with daily afatinib. *Int J Clin Oncol*. 2019; 24: 917-26.
- 16) Schoenfeld AJ, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*. 2019; 30: 839-44.
- 17) Uchida T, et al. Different incidence of interstitial lung disease according to different kinds of EGFR-tyrosine kinase inhibitors administered immediately before and/or after anti-PD-1 antibodies in lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019 ; 10: 975-9.
- 18) Soria JC, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 113-25.
- 19) Khunger M, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review

- and meta-analysis of trials. *Chest*. 2017; 152: 271-81.
- 20) Nishino M, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: Radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res*. 2016; 22: 6051-60.
- 21) Baba T, et al. Radiologic features of pneumonitis associated with nivolumab in non-small-cell lung cancer and malignant melanoma. *Future Oncol*. 2019; 15: 1911-20.
- 22) Haratani K, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2018; 4: 374-8.
- 23) Ricciuti B, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019; 145: 479-85.
- 24) Suresh K, et al. Impact of checkpoint inhibitor pneumonitis on survival in NSCLC patients receiving immune checkpoint immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2019; 14: 494-502.
- 25) Fukihara J, et al. Prognostic impact and risk factors of immune-related pneumonitis in patients with non-small-cell lung cancer who received programmed death 1 inhibitors. *Clin Lung Cancer*. 2019; pii: S1525-7304(19)30210-4.
- 26) Fujimoto D, et al. A pilot trial of nivolumab treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia. *Lung Cancer*. 2017; 111: 1-5.
- 27) Kanai O, et al. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease. *Thorac Cancer*. 2018; 9: 847-55.

掲載日2020年4月14日

© Takeru Kashiwada, et al. 本論文の複製権、翻訳権、上映権、譲渡権、貸与権、公衆送信権（送信可能化権を含む）は弊社に帰属し、それらの利用ならびに許諾等の管理は弊社が行います。