

主論文の要旨

**Chemotherapy for extensive-stage small-cell lung
cancer with idiopathic pulmonary fibrosis**

〔 特発性肺線維症合併進展型小細胞肺癌に対する化学療法 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：長谷川 好規 教授)

渡辺 尚宏

【緒言】

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)には高率に肺癌の合併が認められることが報告されている。間質性肺炎(interstitial pneumonia: IP)合併小細胞肺癌(small cell lung cancer: SCLC)に対する化学療法の効果を検討した報告はわずかであり、IPF 合併 SCLC に対する化学療法の予後延長効果を証明した前向き試験は存在しないため、治療すべきかどうか一定の見解は定まっていない。また IPF に限定して IP 合併 SCLC に対する化学療法の効果を検討した報告は存在しない。今回、我々は IPF 合併進展型(extensive-disease: ED)小細胞肺癌(ED-SCLC)に対する化学療法の効果と有害事象について検討を行った。

【対象と方法】

2005年1月より2011年12月までの7年間に公立陶生病院に入院し肺癌と診断された867例の中でIP合併SCLCと診断された症例のうち①ED-SCLC、②合併するIPがIPF、③施行された治療が化学療法単独、④PS(Performance Status)が0-3の条件を満たす症例を対象とした。IPFの診断については2011年のAmerican Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Associationの診断基準に基づき行った。治療の評価項目として奏効率(objective response rate: ORR), progression free survival(PFS), median survival time(MST), 有害事象などを評価した。有害事象の中で、胸部画像上新たな異常影の出現を認め、かつ入院を必要とした急速な(30日以内の)呼吸状態の悪化を”rapid deterioration”(RD)と定義した。化学療法のORRはResponse Evaluation Criteria In Solid Tumorsガイドラインに従って、また有害事象についてはNational Cancer Institute common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0に従って評価した。生存期間についてはKaplan-Meier法により生存曲線の作成を行い、肺癌診断時から死亡までを解析対象とした。生存解析は2012年8月1日に施行した。なお、化学療法の施行については被験者各人に治療にてもたらされうる利益と不利益を書面と口頭で説明した後、全例で文書同意を得た。また本研究は公立陶生病院の倫理委員会にて承認を受けた。

【結果】

IP合併肺癌は90例認められ、SCLC合併例は24例であった。そのうち16例がED-SCLCであった。1例はBest Supportive Careを受けており、15例に化学療法が行われていた。そのうち1例はPSが4であり3例はIPF以外のIP合併例であったので除外した。結果として11例を解析対象とした(Figure 1, Table 1, Table 2)。選択された1st line regimenはcarboplatin+etoposideが8例、cisplatin+etoposideが3例であった(Table 3)。全体のORRは63.6%で、投与サイクル数は 3.5 ± 1.4 (範囲: 1-6)であった。5例は2nd line regimenの治療が施行されていた。生存期間についてはMSTが7.0ヶ月、median PFSが4.7ヶ月となっていた(Figure 2, Figure 3)。死因

は原病の進行が 8 例、RD が 3 例であった。RD については後治療を含めた全治療期間において 4 例で発症しており、そのうち 1 例は 3rd line 化学療法を施行後に発症していた。化学療法開始から RD 発症までの期間の中央値は 78 日で、化学療法最終施行日からの期間は中央値 12 日であった。RD 発症後の生存期間中央値は 21 日であった。RD 以外の有害事象については最も多かった Grade 3 以上の血液毒性は neutropenia (72.7%)であった(Table 4)。非血液毒性については悪心が 1 例のみ認められた。RD 以外の有害事象は致命的ではなかった。

【考察】

本研究では、IPF 合併 ED-SCLC に対する化学療法の臨床的検討を行った。IPF は、他の IP と比較して特に予後不良であることや治療反応性が乏しい事が知られており、IPF 合併の ED-SCLC に対する化学療法の効果を検証することは重要であると思われる。今回の検討では Carboplatin + Etoposide 療法が 1st line regimen として最も多くの患者に選択されていた。

過去の同じ regimen についての Phase III 試験においては ORR が 52-73%、median PFS が 5.2-6.0 ヶ月、MST が 9.0-10.6 ヶ月と報告されている。今回の我々の検討の結果は IPF 合併例であるにもかかわらず ORR と PFS については上述の報告とほぼ同等の結果であった。一方で、MST についてはやや不良であったが、その理由として二次化学療法以降の治療を受けた患者が少なかった事、4 例の患者が経過中に RD をきたし急速な病状の悪化をきたした事などが挙げられる。

一方、Minegishi らの IP 合併 SCLC 17 例に対する carboplatin + etoposide 療法の前向き試験においては ORR が 88%、median PFS が 5.5 ヶ月、MST が 8.7 ヶ月と報告されている。彼らの検討と比較すると今回の我々の検討における MST はやや不良であった。しかし彼らの検討は IPF 合併例のみを対象としたものではなく、限局型の SCLC 症例も含まれていた。IPF は IP の中で最も予後不良である事、IP 非合併の ED-SCLC 症例が対症療法のみを受けた場合の MST は 1.9 ヶ月と報告されている事などを考えると、今回の結果は IPF 合併例であっても化学療法を行う意義がある事を示唆すると考えられる。

RD 以外の有害事象については血液毒性、非血液毒性共に致命的な事象は認められなかった。一方、本研究において 4 例は RD を発症し、その内 3 例が死亡していた。Kudoh らは日本人の肺癌患者を対象としたコホート内ケースコントロール研究において、既存の IP は化学療法関連の急性間質性肺疾患発症の独立した危険因子である事を報告している。IPF 合併肺癌患者に対して化学療法を施行する上で、医師は化学療法関連の急性間質性肺疾患発症のリスクが高い事を十分に認識し、注意深く観察することが必要である。

【結語】

本研究において、IPF 合併 ED-SCLC に対する化学療法は、予後延長効果が期待さ

れる一方、RD 発症には注意が必要であり、効果と副作用について十分に説明を行った上で化学療法を施行する事が必要である。