

IPF合併肺癌ガイドライン部会報告

研究分担者 磯部和順（東邦大学准教授）、岸一馬（東邦大学教授）、伊達洋至（京都大学教授）

研究要旨

【背景と目的】間質性肺炎(IP)を合併する原発性肺癌を対象として、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の安全性と有効性を後方視的に検討する。

【結果】27施設より200例が登録された。年齢中央値は70歳(49-90歳)、男/女:176/24、PSは0/1/2/3/不明:90/100/6/2/2、ほぼ喫煙者で、Ad/Sq/NSCLC/SCLC/その他:89/81/14/9/7、I/II/III/IV/術後再発:7/10/55/100/28。IPF/non-IPF:92/108、CT所見はUIP-P/non-UIP-P:102/98、PD-L1(%)は0/1-49/50-100/不明:33/51/64/52、ICIはnivolumab/pembrolizumab/atezolizumab/durvalmab/ipilimumab+nivolumab:81/65/41/10/3。治療効果は、奏効率41.0%、病勢制御率65.5%、PFS中央値172日であった。薬剤性肺障害の発症率は30.5%で9例(4.5%)が死亡した。【結論】IP合併肺癌におけるICI治療は有効であるが薬剤性肺障害は既報告と同程度に発症した。

A. 研究目的

間質性肺炎(IP)には高率に肺癌が発症し、特発性肺線維症(IPF)の患者の9.8-38%<sup>1</sup>に、気腫合併間質性肺炎(CPFE)の8.8%<sup>2</sup>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場合が多い<sup>3</sup>。IP合併非小細胞肺癌に対する1次治療において、カルボプラチン+weeklyパクリタキセル療法の第II相試験(n=18)では、1次治療による急性増悪率5.6%、2次治療以降も含めたIP急性増悪率28%、奏効率61%、非小細胞肺癌の無増悪生存期間(PFS)中央値5.3か月、生存期間(OS)中央値10.6か月であった<sup>4</sup>。カルボプラチン+S-1療法の第II相試験(n=21)では、1次治療による急性増悪率10%、2次治療以降も含めたIP急性増悪率38%、奏効率33%、非小細胞肺癌のPFS中央値4.2か月、OS中央値9.7か月であった<sup>5</sup>。さらに、IP合併非小細胞肺癌の2次治療ではドセタキセル、ペメトレキセド、S-1などが報告されているが<sup>6</sup>、急性増悪の発症率が高くなるとの報告もある。

現在の非小細胞肺癌の治療戦略ではドライバー遺伝子変異/転座陰性の場合、ICIを含む治療が行われる<sup>7</sup>。また、2次治療においては、初回治療で細胞傷害性抗癌薬が投与された場合、PD-1/PD-L1阻害剤が治療選択肢となる<sup>8-11</sup>。さらに、進展型小細胞肺癌においてプラチナ製剤併用療法にICIを上乗せすることで、OSおよびPFSが延長することが報告されている<sup>12</sup>。

しかし、ICIの有効性を検証する大規模III相試験では、通常既存肺にIPのある症例は対象から除外されており、IPを有する原発性肺癌患者におけるICIの安全性と有効性は確立していない。本邦での軽症IPを合併した非小細胞肺癌にニボルマブを使用したpilot試験(n=6)では、奏効率50%、病勢制御率100%であった<sup>13</sup>。さらに、軽症IPを合併した非小細胞肺癌にニボルマブを使用した第II相試験

(n=18)では、奏効率39%、病勢制御率は72%と報告されている<sup>14</sup>。いずれの試験もニボルマブによる薬剤性肺障害は少なく、安全に施行可能であった<sup>13,14</sup>。

本研究は、IPを合併する原発性肺癌を対象として、ICIの安全性と有効性を後方視的に検討することを目的とした。本研究を行う意義としては、(1)症例数が少ないこと、(2)IP合併肺癌における免疫関連有害事象(irAE)としての薬剤性肺障害の実態が十分に解明されていないこと、(3)これまでは、主にニボルマブ単剤の報告であり、他のICI単剤や細胞傷害性抗癌薬+ICIの安全性と有効性は報告されていないこと、などが挙げられる。本邦における安全性と有効性が明らかになれば、IPを有する原発性肺癌患者に対するICIの使用についての指針の一助になるものと考えられる。

B. 研究方法

2016年1月1日から2020年12月31日の間に下記の基準を全て満たした症例を対象とした

1. 原発性肺癌と診断されている患者  
病理学的に原発性肺癌と確定診断されている患者
2. IPを合併している患者  
各施設で診断したIPFをはじめとする慢性線維化性の特発性間質性肺炎、膠原病や血管炎に伴う間質性肺炎(CVD-IP)、線維化型過敏性肺炎を含める。放射線肺炎や薬剤性肺炎は除外する。後ろ向きに確認されたILA(interstitial lung abnormality)は除外する。
3. ICIの投与を行なった患者  
ICI単剤(ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ)もしくは細胞傷害性抗癌薬+ICI併用療法も含む。

以下に記載する調査項目について、Excel形式の調査票(case report form: CRF)を用いて、研究参加

施設よりデータを収集した。

CD4/8), TBLB の有無・所見
---------------------

分類	内容
基本情報	性別, 診断時年齢, PS, 喫煙歴, 既往症, 肺癌組織型, 診断日, TNM 分類・臨床病期, 遺伝子変異情報 (EGFR/ALK/ROS1/BRAF/その他), PD-L1 発現率, 生存情報, 死亡日/最終生存確認日
間質性肺炎	臨床診断, HRCT 画像 IP パターン, P/F 比, 安静時 SpO <sub>2</sub> , ILD-GAP, IP 診断時の KL-6 値・SP-D 値・呼吸機能検査値 (FEV1, FEV1%, %VC, FVC, %FVC, %DLco), 治療内容, HOT 導入の有無
肺癌治療情報	1 次～3 次治療投与薬剤・投与サイクル数, 原発巣への手術療法・放射線療法
免疫チェックポイント阻害剤 (ICI)	ICI 投与直前の血液検査値 (白血球数, 好中球数, リンパ球数, 好酸球数, 総ビリルビン値, クレアチニン値, CRP, HbA1c), 投与薬剤, 併用薬剤, 治療ライン, 治療開始時 PS, 治療開始日, 治療終了日, 投与サイクル数, 最良効果, 増悪確認日/無増悪確認日
免疫関連有害事象 (irAE)	薬剤性肺障害以外の irAE の有無, irAE のグレード (CTCAE)
薬剤性肺障害	薬剤性肺障害の発症日・グレード (CTCAE)・治療内容 (薬剤・最大用量), ICI 継続の有無・中断の場合再開日, HRCT 画像 (薬剤性肺障害パターン), P/F 比, 安静時 SpO <sub>2</sub> , KL-6 値, SP-D 値, 6 分間歩行距離 (総歩行距離, Lowest SpO <sub>2</sub> ), 気管支鏡検査の有無, BAL 所見 (細胞数, 細胞分画,

### 1、主要評価項目

IP を有する原発性肺癌に対して ICI を用いて治療を行なった症例における irAE としての薬剤性肺障害の頻度、重篤な irAE 発生割合

### 2、副次的評価項目

ICI 単剤または併用療法の奏効率, PFS, OS

## C. 結果

### 1、患者背景

参加 27 施設より 200 例が登録された。年齢中央値は 70 歳で、男性が 176 例と大部分であった。PS は 0-1 が 85%を占めた。ほぼ全例で喫煙歴を有していた。組織型は非小細胞肺癌が 92% (184/200 例) で小細胞癌が 9 例であった。臨床病期は III/IV/術後再発が大部分であった。IP の背景因子では IPF が 92 例と約半数、CT 所見は通常型間質性肺炎パターン (UIP-P) が約 102 例と約半数を占めていた。また、CVD-IP は 10 例 (5%) と少なかった。%VC は 93.0±21.1%、%FVC は 93.2±20.0%、%DLco は 74.2±25.1%で、肺機能は比較的保たれていた。PD-L1 発現は 50%以上の高発現の患者が 32% (64/200) であった。ICI は 82.5% (165/200) が単剤で投与された。ICI の内訳はニボルマブが 81 例、ペムプロリズマブが 65 例、アテゾリズマブが 41 例、デュルバルマブが 10 例であった。患者背景の詳細を表 1、2 に示す。

### 2、薬剤性肺障害

薬剤性肺障害は 61/200 例 (30.5%) に認められた。うち、Grade3 以上の重篤なものは 31/200 例 (15.2%) であった。薬剤性肺障害の CT パターンは DAD パターンが 19 例、OP パターンが 29 例、NSIP パターンが 6 例、HP パターンが 3 例であった (図 1)。薬剤性肺障害の診断に際し、気管支鏡検査は 8 例に施行された。治療はステロイドパルス療法が 36 例、ステロイド治療が 17 例、ICI 中止のみが 8 例であった。薬剤性肺障害以外の重篤な irAE (Grade3 以上) は皮疹が 2 例、肝障害が 1 例、発熱/下垂体障害/脳炎が各 2 例、下痢が 3 例、心筋炎/腎障害/好中球減少/脾炎が各 1 例であった。

薬剤性肺障害の比較では Grade1-2 群は Grade3-5 群および薬剤性肺障害なし群と比較して、予後が良好な傾向があった (PFS 中央値:226 日 VS. 143 日 VS. 140 日、ICI 治療後からの OS 中央値:648 日 VS. 182 日 VS. 461 日) (図 3)。

多変量解析を用いた重篤な薬剤性肺障害のリスクファクターとして、IPF (オッズ比:2.92, 95%信頼区間:1.14-7.47, p=0.025)、診断時の SP-D (オッズ比:1.0062, 95%信頼区間:1.0008-1.0115, p=0.024)、診断値の CRP (オッズ比:1.13, 95%信頼区間:1.045-1.2

3, p=0.0024)が検出された(表3)。

### 3、ICI の治療成績

ICI の効果は CR が 4 例、PR が 78 例、SD が 57 例、PD が 57 例、NE が 12 例で、奏効率 41.3%、病勢制御率 68.5%であった。PFS 中央値は 172 日、ICI 治療後の OS 中央値は 933 日であった(図 2)。irAE あり群(n=100)と irAE なし群(n=100)との比較では irAE あり群で有意に予後が良好であった(PFS 中央値:200 日 VS. 77 日、ICI 治療後からの OS 中央値:597 日 VS. 390 日)(図 4)。

### D. 考察

今回、IP 合併肺癌における ICI 治療の薬剤性肺障害の頻度について、参加 27 施設よりアンケート調査を行い、登録された 200 例の検討を行なった。

本研究の主要評価項目である薬剤性肺障害の頻度は 30.5%(61/200 例)であった。軽度の IP 合併肺癌を対象にした前向き臨床試験での薬剤性肺障害の頻度は 0-10%<sup>13,14</sup>と報告されている。本研究の頻度は、UIP も含めた Ikeda ら<sup>15</sup>の第 II 相試験や後ろ向きの検討<sup>16,17</sup>とほぼ同等であった。また、既報における Grade3 以上の頻度は 6-23.5%で<sup>15-17</sup>、今回の 15.5%(31/200 例)はこの範囲内であった。

本研究では重篤な薬剤性肺障害のリスクファクターとして IPF、SP-D、CRP が同定された。Ikeda ら<sup>15</sup>の報告ではロジスティック回帰分析により、背景肺の蜂窩肺が薬剤性肺障害のリスクファクターとなる可能性が示唆された。蜂窩肺を有した症例では 57% (7 例中 4 例)に Grade3 以上の薬剤性肺障害が出現したが、蜂窩肺を有さなかった症例では 10% (10 例中 1 例)に Grade 1 の薬剤性肺障害が出現したのみであった。また、Yamaguchi ら<sup>18</sup>は多変量ロジスティック回帰分析の結果、CT における線維化所見が薬剤性肺障害の危険因子であったと報告している (p=0.0008)。本研究において IPF が重篤な薬剤性肺障害のリスクファクターであることは既報告の結果を裏付けるものであった。

副次的評価項目である ICI 単剤または併用療法の奏効率は 41.3%、病勢制御率は 68.5%であった。また、PFS 中央値は 172 日、ICI 治療後からの OS 中央値は 933 日であった。本邦での軽症 IP を合併した非小細胞肺癌の臨床試験では、奏効率 39-50%、病勢制御率 72-100%と高い有効性が報告されている<sup>13,14</sup>。10 報の臨床研究のメタアナリシスでは奏効率 34%、病勢制御率 66%と報告されている<sup>19</sup>。本結果は既報告を鑑みても良好な成績であった。興味深いことに、薬剤性肺障害を含む irAE を認めた症例と認めなかった症例との比較では、irAE を認めた症例で有意に PFS や OS が良好であった。同様な結果は IP 非合併肺癌における検討でも報告<sup>20</sup>されており、ICI による薬剤性肺障害は細胞障害性抗癌薬によるものと異なる可能性がある。

今後、IP 合併肺癌に対する ICI 治療について、細胞傷害性抗癌薬とは異なる視点での治療戦略が必要であると考えられた。

### E. 文献

1. King TE, Jr., Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011;378(9807):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(2):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*. 2010;15(1):88-92.
4. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, 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(1):70-74.
5. Sekine A, Satoh H, Baba 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(6):1245-1252.
6. Minegishi Y, Gemma A, Homma S, et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias related to chemotherapy for lung cancer: nationwide surveillance in Japan. *ERJ Open Res*. 2020;6(2).
7. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.
8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135.
9. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639.

10. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550.
  11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265.
  12. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-2229.
  13. Fujimoto D, Morimoto T, Ito J, 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.
  14. Fujimoto D, Yomota M, Sekine A, et al. Nivolumab for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia: A multicenter, open-label single-arm phase II trial. *Lung Cancer*. 2019;134:274-278.
  15. Ikeda S, Kato T, Kenmotsu H, et al. A Phase 2 Study of Atezolizumab for Pretreated NSCLC With Idiopathic Interstitial Pneumonitis. *J Thorac Oncol*. 2020;15:1935-1942.
  16. Kanai O, Kim YH, Demura Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease. *Thorac Cancer*. 2018;9:847-55.
  17. Shibaki R, Murakami S, Matsumoto Y, et al. cancer immunology, *Immunotherapy*. 69:15-20, 2020
  18. Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2018;125:212-217.
  19. Zhang M Fan Y Nie L. et al. Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer and Preexisting Interstitial Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2022;162:e65-e66.
  20. Haratani K Hayashi H Chiba Y. et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer *JAMA Oncol*. 2018;4:374-378.
- F. 健康危険情報：なし
- G. 研究発表
1. 論文発表：なし
  2. 学会発表：なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

表 1

男/女	176/24
年齢中央値(範囲)	69 (49-90)
PS (0/1/2/3不明)	90/100/6/2/2
組織型 (Ad/Sq/NSCLC/Sm/その他)	89/81/14/9/7
臨床病期 (I/II/III/IV/術後再発)	7/10/55/100/28
喫煙歴 (あり/なし)	197/3
喫煙指数	1066.6 ± 580.1
ICIの治療line (1/2/3以上)	63/86/31/20
EGFR遺伝子変異 (陽性/陰性/不明)	3/144/53
ALK遺伝子転座 (陽性/陰性/不明)	0/133/67
PD-L1発現 (TPS:0/1-49%/50-100%/不明)	33/50/67/50
ICI単剤/ICI併用療法	165/35
Pembro/Nivo/Atezo/Nivo+Ipi/Dur	65/81/41/3/10
投与サイクル中央値 (範囲)	5 (1-88)

IPF/non-IPF	92/108	KL-6 (U/ml)	686.4 ± 467.9
non-IPFの分類		SP-D (ng/ml)	126.9 ± 101.5
CHF/COP/DIP/NSIP/CVD-IP/Unclassifiable-IP/その他	5/2/2/10/10/65/14	FEV1 (L)	2.2 ± 0.51
UIP/probable UIP/indeterminate for UIP Alternative diagnosis/その他	51/51/66/19/13	FEV1%	74.9 ± 10.7
CPFE (あり/なし)	107/93	%VC (%)	93.0 ± 21.1
ステロイド投与 (あり/なし)	18/172	FVC (L)	3.1 ± 1.6
抗線維化薬 (ピルフェニドン/ニンデタニブ)	7/8	%FVC (%)	93.2 ± 20.0
免疫抑制剤 (あり/なし)	3/197	%DLco (%)	74.2 ± 25.1

表 2

表 3

多変量解析

変数	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間		P 値
		下限値	上限値	
IPF yes1 no0	2.8691	1.0699	7.6941	0.036
CPFE 有1 無0	1.3383	0.4946	3.6209	0.56
安静時SpO <sub>2</sub>	0.9146	0.7310	1.1444	0.43
IP診断時のKL-6値 (U/ml)	1.0002	0.9993	1.0011	0.62
IP診断時のSP-D値 (ng/ml)	1.0052	0.9995	1.0110	0.072
HOT導入 有1 無0	1.2116	0.3541	4.1463	0.75
ICI投与前のリンパ球数 (%)	0.9778	0.9245	1.0341	0.43
ICI投与前のT-Bil値 (mg/dL)	2.4058	0.2142	27.0201	0.47
ICI投与前のCr値 (mg/dL)	0.3172	0.0319	3.1524	0.32
ICI投与前のCRP値 (mg/dL)	1.1110	1.0140	1.2173	0.023

ステップワイズ法

変数	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間		P 値
		下限値	上限値	
IPF yes1 no0	2.9192	1.1404	7.4728	0.025
IP診断時のSP-D値 (ng/ml)	1.0062	1.0008	1.0115	0.024
ICI投与前のCRP値 (mg/dL)	1.1314	1.0446	1.2254	0.0024

図 1

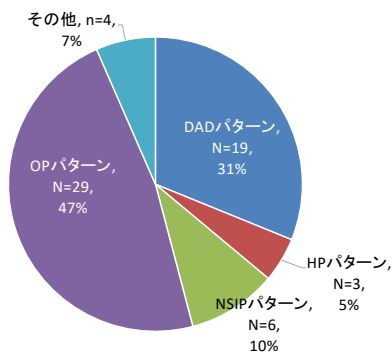


図 2

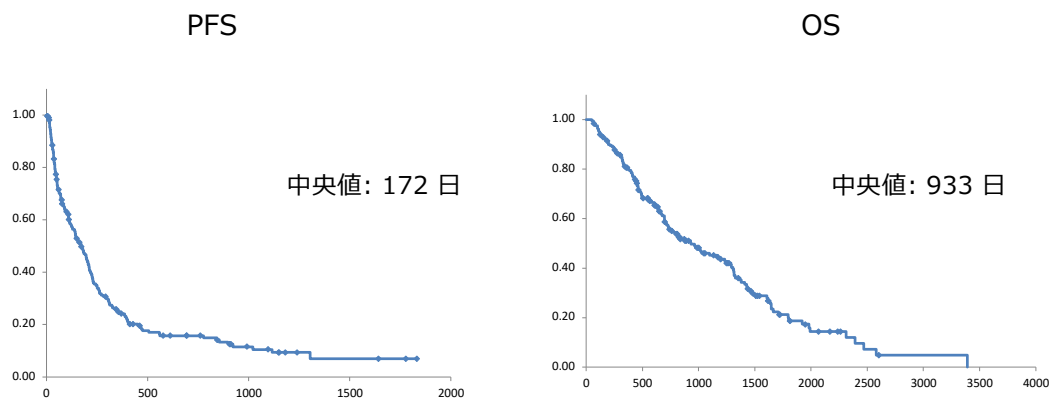


図 3

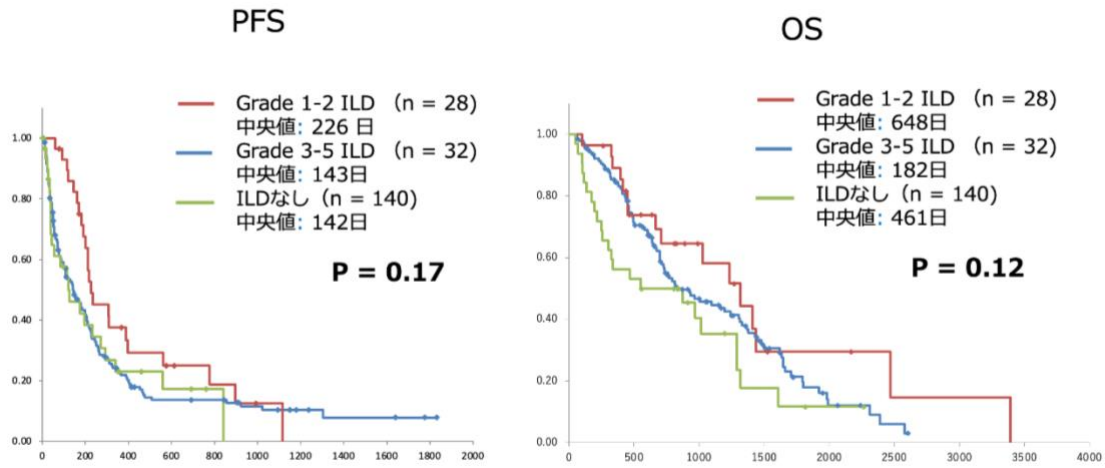


図 4

