

## ●症 例

## 間質性肺炎を合併した既治療非小細胞肺癌に対する ペメトレキセド単剤投与の検討

小川 和雅<sup>a</sup> 宇留賀公紀<sup>a,b</sup> 高橋 由以<sup>a</sup> 竹安真季子<sup>a</sup> 佐藤 寿高<sup>a</sup>  
望月さやか<sup>a</sup> 花田 豪郎<sup>a</sup> 鈴木 進子<sup>a</sup> 黒崎 敦子<sup>c</sup> 岸 一馬<sup>a,b</sup>

要旨：2次治療以降にペメトレキセド単剤投与を行った扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌 50 例のうち、間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) を有する 5 例を対象に、効果と安全性を後ろ向きに検討した。年齢中央値は 68 歳、2 次治療例が 2 例、3 次治療以降の症例が 3 例であった。ペメトレキセドの効果は奏効率 0%、病勢コントロール率 60%であった。有害事象として IP の急性増悪が 2 例 (40%) で生じた。既治療 IP 合併肺癌に対するペメトレキセド単剤投与では IP の急性増悪に注意が必要である。

キーワード：間質性肺炎、ペメトレキセド、非小細胞肺癌、急性増悪、薬剤性肺炎

Interstitial pneumonia, Pemetrexed, Non-small cell lung cancer, Acute exacerbation, Drug-induced pneumonitis

## 緒 言

間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) には高率に肺癌が発生し、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) の 9.8~38% に肺癌を合併する<sup>1)</sup>。進行期の IP 合併肺癌に化学療法を行う場合には、IP の急性増悪が問題となる<sup>2)3)</sup>。これまで IP 合併肺癌に対する化学療法の有効性および安全性は初回治療に関する検討が多く<sup>2)~6)</sup>、2 次治療以降の報告はびまん性肺疾患に関する調査研究班によるアンケート調査<sup>7)</sup>などわずかである。一方で近年、肺癌に対して使用できる抗癌剤は増加傾向にあり、2007 年にはペメトレキセド (pemetrexed) が我が国で非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) に対して承認された。ペメトレキセドは扁平上皮癌に有効な薬剤で、扁平上皮癌を除く NSCLC の 2 次治療として単剤での治療が確立している<sup>8)9)</sup>。そこで我々は、IP を有する扁平上皮癌を除く既治療 NSCLC に対するペメトレキセド単剤投与の有効性と安全性を検討した。

## 対象と方法

2009 年 5 月~2011 年 7 月の間に虎の門病院呼吸器センター内科で 2 次治療以降にペメトレキセドの単剤投与を行った非扁平上皮 NSCLC 50 例のうち、IP を有していた 5 例を対象に、有効性と安全性を後ろ向きに検討した。治療効果判定には Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (version 1.1)、有害事象の評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (version 4.0) を用いた。

IP の診断は An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement<sup>10)</sup> に基づいたが、外科的肺生検を行っていない症例が 3 例あり、うち 1 例は胸部 CT で possible UIP パターンであったため、今回は画像パターンのみでの検討とした。IP の重症度は、IPF に対する厚生労働省特定疾患認定基準の重症度分類判定表<sup>11)</sup>に従った。また、IP の急性増悪の定義は『特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き』<sup>11)</sup>に準じた。なお、IP 合併肺癌に対して化学療法を行った場合、IP の急性増悪と薬剤性肺炎を鑑別することは困難であるが<sup>12)</sup>、本稿では IP の急性増悪と記載し、CTCAE version 4.0 の肺臓炎のグレードを用いて評価した。胸部 CT における IP のパターンの読影および急性増悪の診断は、放射線専門医 1 名と呼吸器専門医 1 名の同意によって行った。

ペメトレキセド投与開始からの生存期間は Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) statistical software (version 18.0, SPSS Inc., シカゴ, IL) を用いて、

連絡先：小川 和雅

〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2

<sup>a</sup> 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター内科

<sup>b</sup> 冲中記念成人病研究所

<sup>c</sup> 結核予防会複十字病院臨床放射線科  
(E-mail: kazpy@u01.gate01.com)

(Received 6 Aug 2013/Accepted 14 Jan 2014)

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	Patients (n=5)
Age*	68 (68-73)
Sex (male/female)	5/0
Smoking status	
Never	0
Current or former	5
PS	
0	1
1	4
2	0
3-4	0
Stage of lung cancer	
IV	3
Postoperative recurrence	2
Treatment line of pemetrexed	
2nd line	2
3rd line	1
4th line	0
5th line and more	2
Cycles of pemetrexed*	2 (1-3)
IP pattern	
UIP pattern	5
Non-UIP pattern	0

IP, interstitial pneumonia; UIP, usual interstitial pneumonia. \*Median (range).

Table 2 Response

	Patients (n=5)
Complete remission	0
Partial remission	0
Stable disease	3
Progressive disease	1
Not evaluable	1
Response rate	0%
Disease control rate	60.0%

Table 3 Adverse events

	Grade 3	Grade 4
Hematological		
Leukocytopenia	1	0
Neutropenia	1	0
Fibrile neutropenia	0	0
Anemia	0	0
Thrombocytopenia	0	0
Nonhematological		
Hematuria	0	0
Increased AST	0	0
Anorexia	1	0
Pneumonitis	2	0

Kaplan-Meier 法で算出した。

## 結 果

患者背景を Table 1 に示す。5 例の年齢中央値は 68 歳であった。全例が肺腺癌の stage IV もしくは術後再発であった。合併している IP は身体診察や血清学的な検索によって膠原病等を除外し、全例特発性間質性肺炎と診断された。画像のパターンは、4 例が definite UIP パターン、1 例が possible UIP パターンであったが、possible UIP パターンの症例の病理学的検討ができなかったため、いずれも UIP パターンとした。performance status (PS) 0 が 1 例、PS 1 が 4 例、2 次治療例は 2 例、3 次治療以降のものが 3 例であった。ペメトレキセドの投与回数は 1~3 回 (中央値 2 回) で、効果は stable disease が 3 例 (60%)、progressive disease が 1 例、評価不能が 1 例で、奏効率 0%、病勢コントロール率 (complete response + partial response + stable disease) は 60% であった (Table 2)。

有害事象として、Grade 3 の肺臓炎を 2 例 (40%) に認め、この 2 例は IP の急性増悪の定義を満たした (Table 3)。なお、同期間にペメトレキセド単剤投与を行った IP を有さない既治療の非扁平上皮 NSCLC 45 例では、

肺臓炎を認めなかった。

5 例の生存期間の中央値は 12 ヶ月で、IP の急性増悪をきたした 2 例は 5 ヶ月、9 ヶ月、きたさなかった 3 例は 12 ヶ月、17 ヶ月、19 ヶ月であった。

IP の急性増悪のリスク因子と報告されている主な項目について<sup>1)2)5)13)~15)</sup>、ペメトレキセド投与前の所見を示す (Table 4)。急性増悪をきたした 2 例ともに IP の重症度は I 度であり、%VC は正常であった。

ペメトレキセドによる IP の急性増悪を生じた 1 例 (症例 1) を提示する。68 歳、男性で、重喫煙歴があり (Brinkman Index : 2,800)、他院で 2 型糖尿病の治療中に胸部異常陰影を指摘され虎の門病院呼吸器センターを紹介受診した。IP を有する原発性肺腺癌 Stage IIIA と診断し、カルボプラチン (carboplatin) + パクリタキセル (paclitaxel)、ドセタキセル (docetaxel)、ビノレルビン (vinorelbine)、TS-1 [一般名 : テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (tegafur-gimeracil-oteracil potassium)] で治療を行い、5 次治療としてペメトレキセドを開始したが、2 コース投与後に呼吸困難が出現したため入院した。線維化マーカーは、1 ヶ月前より KL-6 が 839 U/ml から 1,530 U/ml、SP-D が 142.0 µg/L から 211.0 µg/L へと上昇していた。胸部 CT では、両側肺野に非区域性のすり

Table 4 Clinical manifestations and data

Case	Age	PS	IP pattern	Treatment line of PEM	AE of IP	LDH (UI/L)	KL-6 (U/ml)	SP-D (μg/L)	PaO <sub>2</sub> (Torr)	%VC (%)
1	68	1	UIP	5th line	+	343	839	142	101	110
2	73	1	UIP	2nd line	+	161	208	293	113	110
3	68	1	UIP	8th line	-	342	460	63.5	92	80
4	68	1	UIP	3rd line	-	200	234	117	71	78
5	69	0	UIP	2nd line	-	221	693	65.8	115	116

IP, interstitial pneumonia; UIP, usual interstitial pneumonia; AE, acute exacerbation; PEM, pemetrexed.

ガラス影と一部にコンソリデーションの出現を認めた。明らかな感染や心不全の所見はなく、ペメトレキセドによるIPの急性増悪と診断し、プレドニゾン30mg/日の投与を行い、軽快した。以後化学療法は行わず、ペメトレキセド投与から5ヶ月後に肺癌のために死亡した。

なお、IPの急性増悪を生じたもう1例(症例2)は、ステロイドパルス療法によって改善し、その後ドセタキセル療法も行われたが、ペメトレキセド投与から9ヶ月後に肺癌により死亡した。

### 考 察

IPを有する既治療の非扁平上皮NSCLC5例に対して、ペメトレキセドによる治療で病勢コントロール率60%を得られた。有害事象として5例中2例(40%)にIPの急性増悪が生じた。この2例はいずれも重症度I度のIPであり、軽症のIPであってもペメトレキセドによる急性増悪の発症には注意が必要であると考えられる。

しかしKenmotsuらは、胸部CTでUIPパターンを呈するIP合併肺癌患者はnon-UIPパターンのIPに伴う肺癌患者よりも抗癌剤による急性増悪をきたしやすい、と報告しており<sup>16)</sup>、今回検討したIPもすべてUIPパターンであったため、急性増悪のリスクが高くなった可能性がある。また、ペメトレキセド投与後の全体の生存期間中央値は12ヶ月間と良好であったが、急性増悪を発症した2例の生存期間は、発症しなかった3例よりも短かった。

IPは慢性の経過中に急性増悪を起こすことがあり、その頻度はIPFの自然経過では年間8.6~14.2%程度<sup>16)17)</sup>とされている。急性増悪は抗癌剤投与や全身麻酔による手術、放射線治療によっても誘発されるため<sup>5)18)</sup>、IPは肺癌の治療において最も困難な合併症の一つである。一般にはIP合併NSCLCに対する化学療法によって16~32%程度の割合で急性増悪が発生すると報告されているが<sup>3)14)</sup>、有害事象として認容される急性増悪の発生率は、IPFの自然経過での頻度が目安になると考えられる。

IP合併肺癌に対する化学療法の前向き試験は少ないが、Minegishiら<sup>4)</sup>とShukuyaら<sup>6)</sup>は、それぞれIP合併NSCLC

に対する初回治療としてのカルボプラチン+パクリタキセル療法の前向き試験を行い、急性増悪の頻度はそれぞれ5.6%と27%であった。この結果を受け、IP合併NSCLCに対する初回化学療法としてはカルボプラチン+パクリタキセル療法が選択されることが多いが<sup>3)</sup>、既治療のIP合併NSCLCに対する標準化学療法は依然定まっていない。

IPを合併していないNSCLCの2次治療として用いられる薬剤は、ドセタキセルやペメトレキセド、上皮成長因子受容体遺伝子変異陽性の場合にはゲフィチニブやエルロチニブ(erlotinib)である。しかし未治療のIPF合併肺癌に対するドセタキセルを含むレジメンによる急性増悪の頻度は31.6%と報告されており<sup>3)</sup>、また、IPはゲフィチニブやエルロチニブによる薬剤性肺障害のリスク因子として同定されている<sup>1)13)</sup>。

ペメトレキセドは扁平上皮癌を除くNSCLCの2次治療として、有効性と安全性が認められている<sup>8)9)</sup>。しかし、NSCLCに対するペメトレキセドの特定使用成績調査の結果、899例中17例(2.5%)に薬剤性肺障害が発生し、1例が死亡している<sup>19)</sup>。また、悪性中皮腫に対するペメトレキセドの特定使用成績調査では、903例中8例(0.9%)に薬剤性肺障害を認め、死亡例は2例であった<sup>20)</sup>。この調査では、投与前にIPが存在した7例中3例(42.9%)で急性増悪が発症した。また坂本ら<sup>21)</sup>は、IPを有する未治療悪性胸膜中皮腫の患者で、ペメトレキセド+カルボプラチンの投与後に急性増悪をきたし、ステロイドパルス療法に反応せず死亡した症例を報告している。

最近、峯岸らは平成24年度びまん性肺疾患に関する調査研究班<sup>7)</sup>で、IP合併肺癌の2次治療以降の化学療法に関する実態調査を行った。その結果、2次化学療法による急性増悪の発症頻度は278例中45例(16.2%)であった。2次治療として選択されたレジメンはドセタキセルが最も多く(26%)、ついでカルボプラチン+パクリタキセル療法(11%)、ビノレルビン(8.6%)、ペメトレキセド(7.6%)であった。ペメトレキセドによる急性増悪の頻度は21例中6例(28.6%)で平均を上回っており、今回の検討とあわせても、既治療IP合併肺癌に

対するペメトレキセドの治療は慎重に適応を判断する必要があるものと考えられた。

IP 合併肺癌に対する化学療法の有効性と安全性については大規模な前向き臨床試験の実行は難しいため、今後より多くの症例の蓄積が必要であると思われる。

本論文の主旨については、第 52 回日本呼吸器学会学術講演会（2012 年 4 月、神戸）にて発表した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) King TE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949-61.
- 2) 磯部和順, 他. 間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討. *肺癌* 2007; 47: 849-54.
- 3) 峯岸裕司, 他. 特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する標準化化学療法の検討. びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 22 年度報告書. 2011.
- 4) 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.
- 5) Minegishi Y, et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med* 2009; 48: 665-72.
- 6) Shukuya T, et al. Carboplatin plus weekly paclitaxel treatment in non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Anticancer Res* 2010; 30: 4357-61.
- 7) 峯岸裕司, 他. 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 平成 24 年度研究報告書 2013: 87-92.
- 8) Cohen MH, et al. FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2005; 10: 363-8.
- 9) Hanna N, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.
- 10) Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
- 11) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き (改訂第 2 版). 2011.
- 12) 近藤康博, 他. 間質性肺炎の急性増悪との関連から. *肺癌* 2008; 48: 732-6.
- 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) 海老名雅仁. 現況の認識と今後の方針. びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 22 年度報告書 2011: 43-6.
- 15) 埴淵昌毅, 他. 特発性間質性肺炎 (IIP) 合併肺癌に対する肺癌治療後 IIP 急性増悪症例の臨床的検討. *肺癌* 2001; 41: 281-6.
- 16) Kenmotsu H, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1242-6.
- 17) Song JW, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-63.
- 18) 佐藤寿彦, 他. 間質性肺炎, COPD を合併している肺癌の治療 間質性肺炎合併肺癌切除患者における術後急性増悪および予後多施設共同後向きコホート研究. *肺癌* 2012; 52: 517.
- 19) 日本イーライリリー. アリムタ 特定使用調査 (非小細胞癌) 第 2 回中間解析結果.
- 20) 日本イーライリリー. アリムタ注射用 500 mg 特定使用調査 (悪性中皮腫) 全例調査最終集計のまとめ.
- 21) 坂本 晋, 他. Pemetrexed (alimta) による薬剤性肺障害が疑われた 1 例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 415-20.



## Abstract

**Safety and efficacy of pemetrexed monotherapy for previously treated patients with non-small cell lung cancer and interstitial pneumonia**

Kazumasa Ogawa<sup>a</sup>, Hironori Uruga<sup>a,b</sup>, Yui Takahashi<sup>a</sup>, Makiko Takeyasu<sup>a</sup>, Toshitaka Sato<sup>a</sup>, Sayaka Mochizuki<sup>a</sup>, Shigeo Hanada<sup>a</sup>, Shinko Suzuki<sup>a</sup>, Atsuko Kurosaki<sup>c</sup> and Kazuma Kishi<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital

<sup>b</sup>Okinaka Memorial Institute for Medical Research

<sup>c</sup>Department of Clinical Radiology, Fukujiji Hospital

Lung cancer often develops in patients with interstitial pneumonia (IP). Chemotherapy for lung cancer patients who have IP is difficult because of the increased likelihood of acute exacerbations (AE) of IP or chemotherapy-induced pneumonitis. Furthermore, little is known regarding chemotherapy for previously treated patients having lung cancer associated with IP. We retrospectively evaluated the safety and efficacy of pemetrexed monotherapy for previously treated patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and IP. We enrolled 50 NSCLC patients and evaluated 5 patients with IP from among them. The median age was 68 years. The treatment line of pemetrexed included second line in two patients, and third line or more in three. The response rate was 0%, and the disease control rate (complete response + partial response + stable disease) was 60%. Pemetrexed-induced pneumonitis occurred in two patients (40%). The two patients who developed pneumonitis had mild IP. Therefore special attention should be paid when using pemetrexed for previously treated patients with lung cancer and IP, even for mild stage IP.