―話　題―

わが国における薬剤性肺障害

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学
弦間　昭彦

わが国における「ゲフィチニブ（イレッサ）による肺障害」についての経験は，人種による発生頻度の差異や薬剤における肺障害の病態の差異など，多くの知見をもたらし，薬剤性肺障害の理解の重要性を再認識させた．これ以後，わが国では，この事象に対する詳細な検討がなされる体制が整備されるようになった．

まず，薬剤性肺障害を概説すると，その病態の主体は間質性肺炎であり，その診断は，投与歴，臨床症状，検査所見，画像所見，病理所見に基づいて総合的に行われるが，「疑うこと」が重要である．確定診断には，呼吸器感染症，特発性間質性肺炎，膠原病・血管炎に伴う間質性肺炎，心不全，他の薬剤による肺障害などびまん性間質性陰影を呈する他の疾患，肺塞栓血栓症や現病の肺内病変などを除外することが重要となる．経気管支肺生検，気管支肺胞洗浄は，特異的な病理所見が少ないため，これだけで確定診断に至るのは難しいが，呼吸器感染症，腫瘍浸潤などの鑑別には有用であり，また，治療に対する反応性，予後の予測など，臨床的に重要な情報を得ることはできる．治療は，まず原因薬剤の投与を中止することである．次にステロイド，免疫抑制剤などの投与が挙げられる．また，びまん性肺損傷と考えられる病態にポリミキシンカラムによる吸着療法の試みも報告されている．一方で，予防の努力も重要と考えられ，各薬剤におけるリスクファクターの研究も進められている．

抗腫瘍薬による間質性肺炎の現状と新しい流れ

わが国では，薬剤性肺障害について社会的注目が集まったため，この事象に対して客観的分析に耐えうる多くの情報を集める体制が整備されるようになってきた．最新の画像解析，検査データ，病理分類，そして，分子生物学的手法を用い，その病像についての詳細な検討がなされる時代に入ったといえる．例えば，「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与および非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスクおよび危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」（CCS）は，前例のない大規模な前向き試験である．この試験は，1）進行/再発非小細胞肺癌患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎（ILD）発症について，他の化学療法剤投与例との比較から相対リスクを推定し，治療におけるILD発症に対する危険因子を検討する，2）治療中の進行/再発NSCLC患者におけるILDの発症率を推定する，ことを主要目的として行われた．薬物動態学的特性を評価し，ILD発症との関連性を検討すること，イレッサ投与例において，ILD発症例・非発症例における一塩基多型（SNP）の違いを特定し，ILD発症リスクの定量化システムを構築すること，イレッサ投与例において，ILDを発症しやすくすると考えられる蛋白発現パターンを同定すること等も副次的，探索的目的とされた．コホートの解析対象は4423例であり，ILD発症例は，イレッサ群で，3.98%，他の化学療法群2.09%であった．この日本のデータは極めて高率であり，診断時の基準や報告率に差異はあると考えるが，日本人に高率に発生することが推測される．ILD発症の危険因子も明らかになり，ゲフィチニブ治療，喫煙歴あり，既存の間質性肺炎あり，NSCLCの初回診断からILD発症までの期間が6ヶ月以内，PS2以上，正常肺占有率が低いこと（50%以下），年齢55歳以上，心血管系の合併症を有している，ことが危険因子として挙げられた．ゲフィチニブの発症リスクは治療開始後4週間が3.8倍と高かった．致死率は，ゲフィチニブ群，化学療法群，ともに，約30%であり，65歳以上，喫煙，既存のIPあり，正常肺占有率が50%未満，呼吸性移動制限領域が50%以上が，共通の予後不良因子として挙げられた．

通常，薬剤性肺障害の情報は，有害事象報告に基づく場合が多いため，統計的に正確な情報とはいえない．他には治験レベルの情報があるが，少数例の解析であった．このような規模の前向き試験により発現率，発現因子の正確な情報を得ることは極めて重要といえる．

また，このCCSで，薬物動態とILD発現の相関が検討されたことも重要である．その結果，発症前の薬物動態とILD発現例との関連性は認められなかった．有害事象と薬物動態の情報は，発生機序の研究ひいては予測法の開発に大きな意味を持ち，今後，このような研究を行い，使用方法の改善が試みられるべきであると考えられる．

現状における問題点と将来展望

最後に「薬剤性肺障害」についての問題点をまとめてみたい．

まず，臨床現場の問題点として，薬剤性肺障害の診断の難解さが挙げられる．イレッサの報告では，肺障害報告例の中から，評価委員会が検討し，明らかに他の原因と考えられる症例を鑑別している．その結果，15.7%で否定された．少なくとも，呼吸器専門医へのコンサルトが可能な環境の整備が必要と思われる．

第二に，これから開発される薬剤について，日本人での安全性をどう評価するか，という問題が挙げられる．薬剤性肺障害は，人種差のある可能性が十分に想定されるが，日本人の治験参加数などから開発段階で解決できるほど，高い頻度でない場合が多い．最近の新薬で行われつつある「専門性の高い施設での全例調査」による情報蓄積のステップが重要と考えられる．

（受付：2007年10月29日）
（受理：2007年12月13日）

E-mail: agemma@nms.ac.jp
Journal Website（http://www.nms.ac.jp/jmanms/）