

令和 7 年 10 月 17 日

間質性肺炎を合併した肺癌にも免疫療法の恩恵

<研究成果のポイント>

- 間質性肺炎 (ILD) は肺癌発症の危険因子として知られ、全肺癌患者の約 10% が診断時に ILD を合併しています。
- ILD を合併した肺癌患者は、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) による重篤な副作用の一つである薬剤性肺障害のリスクが高いと考えられてきたため、これまでに行われてきた臨床試験において、ICI の治療対象から除外されてきました。このため、ILD を合併した肺癌患者に対する ICI の有効性と安全性は不明でした。
- 我々は、本邦の匿名医療保険等関連情報データベースを用いて、ILD を合併した肺癌患者のデータを抽出し、ICI を使用した患者と、従来の抗がん剤のみを使用した患者を比較しました。
- ICI を使用した患者は、抗がん剤のみを使用した患者と比べて薬剤性肺障害の発症率が高かったものの、全生存期間は ICI を使用した患者が上回っていました。
- 本邦の大規模な実臨床データを用いた本研究の結果から、ILD を合併した肺癌患者でも、ICI 治療の有効性の恩恵を受けることが出来る可能性が示されました。

※本研究成果は、英国胸部疾患学会誌である「Thorax」に 10 月 16 日に公表されました。

<概要>

浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター 柄山正人講師、第二内科 宮下晃一診療助教らの研究グループは、厚生労働省の匿名医療保険等関連情報データベースを用いたリアルワールドデータ研究^{*1}を行い、間質性肺炎 (ILD) を合併した非小細胞肺癌 (NSCLC) の患者情報を抽出し、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の治療を受けた患者 (ICI 群) と、細胞障害性抗がん剤のみの治療を受けた患者 (抗がん剤群) の全生存期間と薬剤性肺障害の発症率を比較しました。

1748 例の ICI 群と 6362 例の抗がん剤群で行ったランダム解析^{*2}では、3・6・9・12 ヶ月のいずれのランダム時点でも、ICI は抗がん剤と比較して有意に全生存期間が良好でした。ICI 群は抗がん剤群と比較して高い薬剤性肺障害の発症率を示しましたが、薬剤性肺障害の発症例は、非発症と比較して同等の全生存期間を示しました。

続いて、初回治療として ICI 治療を行った 753 例 (初回 ICI 群) と、傾向スコアマッチ法^{*3}で背景因子をマッチさせた抗がん剤 753 例を比較したところ、初回 ICI 群は、マッチさせた抗がん剤群と比較して有意に全生存期間が良好でした。サブグループ解析では、患者背景にかかわらず、ICI 群が抗がん剤群に比較して全生存期間を延長することが示されました。

本邦の大規模な実臨床データを用いた本研究の成果から、臨床試験では ICI の治療対象となつてこなかった ILD 合併の NSCLC であっても、ICI 治療が生存期間の延長に寄与することが期待されます。

<研究の背景>

- ① **肺癌治療に不可欠な ICI** : ICI は、近年のがん薬物治療における最大の革新であり、従来の細胞障害性抗がん剤を凌ぐ有効性を示し、様々ながん種で広く使用されています。肺癌は中でも ICI がいち早く導入されたがん種であり、今や肺癌治療において ICI は欠かすことのできない標準治療となっています。
- ② **ILD と肺癌の厄介な関係** : ILD は肺癌発症の危険因子として知られており、肺癌患者の

約 10%が、診断時に ILD を合併していると言われます。しかし、ILD を合併した肺癌患者は、ICI による重篤な副作用の一つである薬剤性肺障害のリスクが高いと考えられてきたため、これまでに行われてきた ICI の臨床試験において、治療対象から除外されてきました。このため、ILD を合併した肺癌患者に対する ICI の有効性と安全性は不明でした。

- ③ **ILD 合併肺癌のジレンマ**：実臨床における ICI の使用経験が蓄積され、その有効性から得られる恩恵の大きさを実感し、さらに薬剤性肺障害マネジメントが浸透してくるに従って、ILD を合併しているだけで ICI 治療の適応から除外してしまうのは、治療機会の損失になるのではないかとこの考えも広がりつつありました。しかし、ILD を合併した肺癌患者に対して ICI を投与する大規模な比較臨床試験を行うことは、安全性の観点から困難と考えられてきました。
- ④ **大規模実臨床データに答えを求める**：そこで我々は、厚生労働省の NBD を用いて、ILD を合併した NSCLC (=肺癌の 90%を占める最もポピュラーな肺癌) の患者情報を抽出し、ICI 治療を受けた患者 (ICI 群) と、細胞障害性抗がん剤のみの治療を受けた患者 (抗がん剤群) の全生存期間と薬剤性肺障害の発症率を比較する臨床研究を行いました。

<研究手法・成果>

方法：2013 年～2020 年の期間において、厚生労働省の匿名医療保険等関連情報データベースを用いて 1748 例の ICI 群と 6362 例の抗がん剤群を抽出しました (図 1)。

結果：

- ① **ランダム解析**：まず、この全体集団においてランダム解析を行ったところ、3・6・9・12 ヶ月のいずれのランダム時点でも、ICI は抗がん剤と比較して有意に全生存期間が良好で、約 30%の死亡リスク減少を示しました (図 2)。
- ② **薬剤性肺障害の解析**：一方、ICI 群は抗がん剤群と比較して約 3 倍の薬剤性肺障害の発症リスク (3 年累積発症率 6.3% vs. 2.5%) を示しましたが、薬剤性肺障害の発症例は、非発症と比較して全生存期間は同等でした (図 3)。
- ③ **傾向スコアマッチ解析**：次いで、ICI を初回に使用した 753 例の患者 (初回 ICI 群) を抽出し、傾向スコアマッチ法で背景因子をマッチさせた 753 例の抗がん剤群 (matched 抗がん剤群) を抽出しました (図 1)。初回 ICI は matched 抗がん剤と比較して有意に全生存期間が良好で、約 40%の死亡リスク減少を示しました (図 4)。

結論：本邦の大規模な実臨床データを用いた本研究の成果から、ILD 合併の NSCLC において、抗がん剤治療と比較して、ICI 治療は薬剤性肺障害のリスクを増加させるものの、全生存期間を延長させることが示されました。

<今後の展開>

本研究において ILD を合併した NSCLC でも ICI 治療が生存利益をもたらす可能性が示されました。大規模な実臨床データから、ランダム解析や傾向スコアマッチング法によって各種バイアスを最小化して得られた本研究の結果は、本邦の肺癌診療を考える上で重要なデータを示しました。一方で、後ろ向きのデータベース研究であるため、各種統計手法をもってしても選択バイアス (=ICI 治療が効きやすい、あるいは薬剤性肺障害リスクの小さいと思われる患者が意図的に選択されて投与された可能性) を完全に除外しきれていない点や、ILD 合併肺癌に対する治療を考える上でのいくつかの重要なデータが欠如している点が問題点として挙げられます。今後は、ILD を合併した肺癌患者において、どのような患者であれば ICI 治療を安全かつ有効に行うことができるかを明らかにしていく必要があります。現在、同研究グループでは、県内の共同研究施設とともに、複数の専門医が、がん治療前の胸部 CT 画像を解析し、ILD に伴う線維化レベルを評価し、その後の薬剤性肺障害のリスクとの関連を調べる多施設共同研究を行なっています。この研究によって、ILD 合併肺癌において、がん

治療前にリスクを評価し、患者ごとのリスクに応じた治療選択を行うことが出来る個別化医療の確立を目指しています。

<用語の説明>

*¹ リアルワールドデータ研究：実臨床で得られる情報を収集・解析する研究。臨床試験を行うことができない希少疾患や、臨床試験の対象とならない患者に関して、実臨床に即したエビデンスを創出する手法として注目されている。

*² ランドマーク解析：生存時間分析において、特定の時点(=ランドマーク)まで生存している患者のみを対象に解析を行う手法。観察研究において、生存時間バイアスという解析結果に誤った影響を与える因子を除外し、より正確な解析結果を得る手法。

*³ 傾向スコアマッチ法：観察研究における交絡因子(=結果に影響を与えうる別の要因)の影響を調整し、治療効果をより正確に推定するための統計的手法。

<発表雑誌>

Thorax 2025;0:1-8 [オンライン先行リリース] (DOI: [10.1136/thorax-2025-223430](https://doi.org/10.1136/thorax-2025-223430))

<論文タイトル>

Survival benefit of immune checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer patients with interstitial lung diseases: a nationwide population-based study

<著者>

柄山正人、宮下晃一、井上裕介、安井秀樹、穂積宏尚、鈴木勇三、古橋一樹、藤澤朋幸、榎本紀之、乾直輝、須田隆文

<研究グループ>

浜松医科大学内科学第二講座、医学部附属病院腫瘍センター

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 内科学第二講座
〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1
柄山 正人 (医学部附属病院腫瘍センター 講師)
Tel: 053-435-2263 Fax: 053-435-2354
E-mail: karayama@hama-med.ac.jp

<参考図>

図 1. 研究の概要

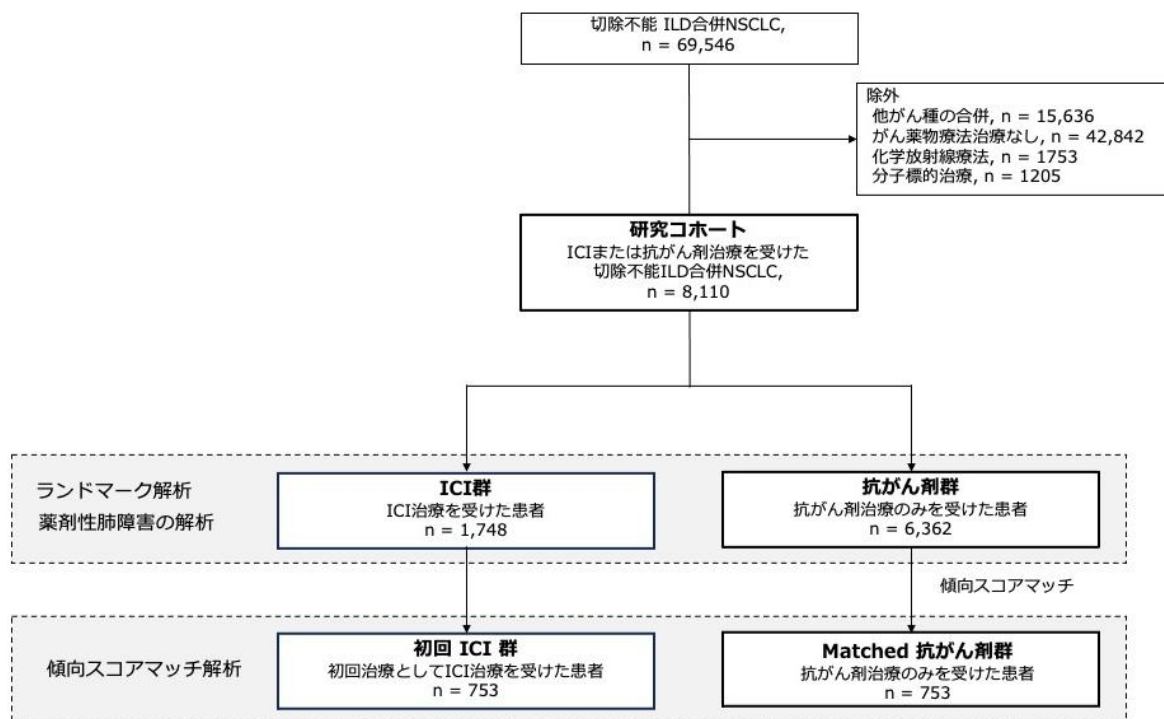


図 2. ランドマーク解析

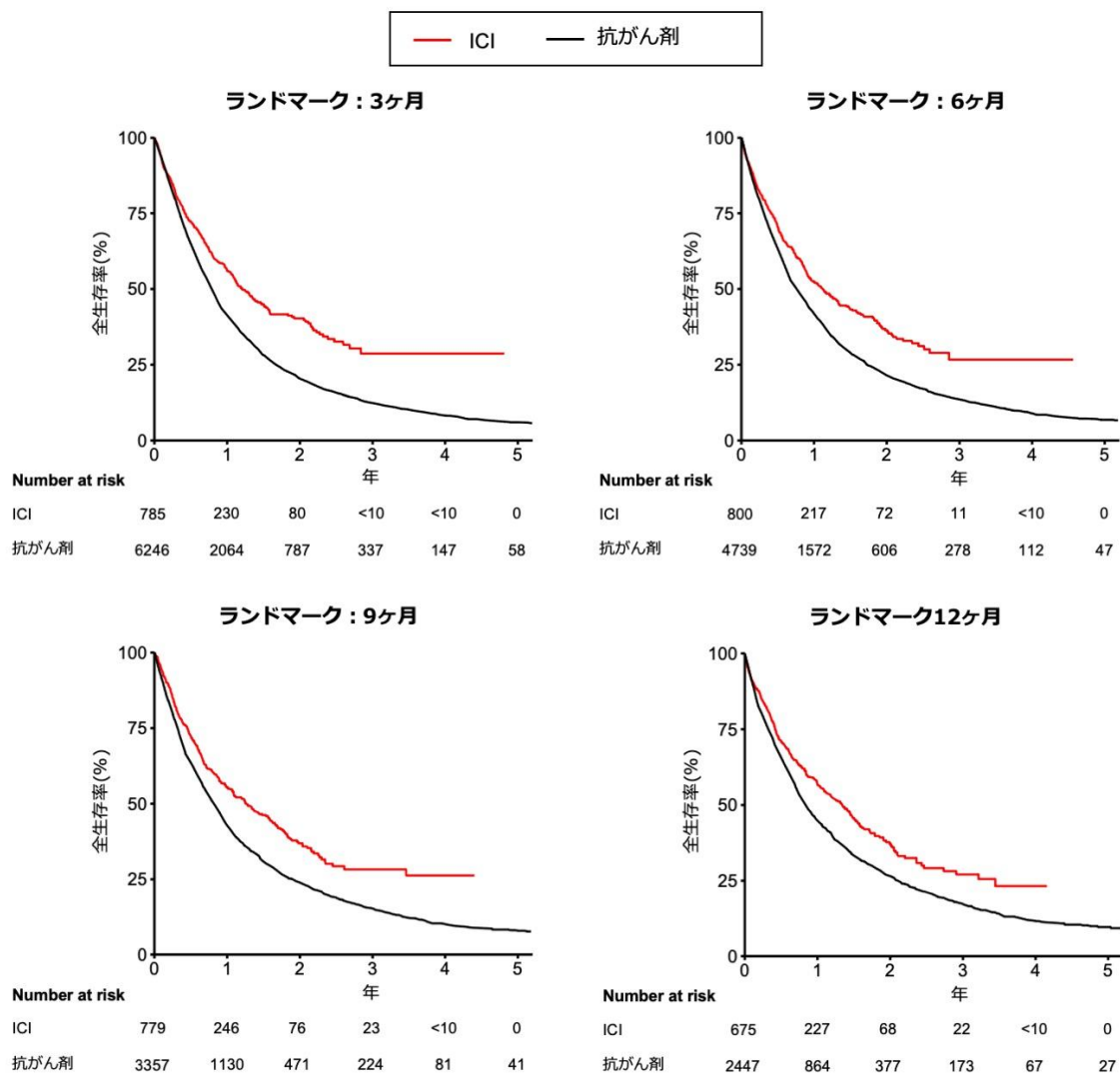


図 3. 薬剤性肺障害の解析

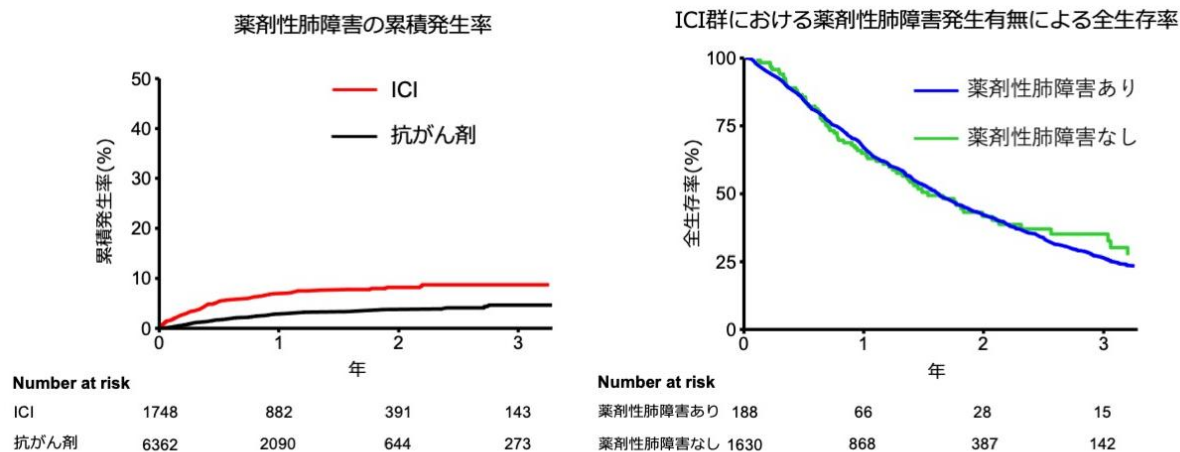


図 4. 傾向スコアマッチ解析

