

イレッサの1年半

肺癌に対する初めての分子標的薬であるイレッサが市販されるようになって既に1年半が経過した。期待が大きかったことの反映であるが、イレッサ市販後は適応のない症例に多く使われ、さらに肺傷害・間質性肺炎による死亡例が多数報告されるに至って大きな話題となった。今ではイレッサをめぐる話題も沈静化し、既にトピックとするには古びてきた気もする。ともあれ、長い間、非小細胞肺癌の化学療法は僅かずつの進歩しかなかったことを考えると、過去数年間での最も大きな変化はやはりイレッサであったと思われる。臨床上的評価をまだまだこれから定めていかないといけない段階であるが、私的な雑感を述べさせていただきたい。

1. 肺傷害・間質性肺炎の問題

イレッサは2002年7月の販売開始後、同年の秋から肺傷害・間質性肺炎による死亡が大きく取り上げられるようになり、イレッサの話題というつまり副作用ということになった。現在までにいろいろな報告が既になされているが、急性肺傷害・間質性肺炎の発症率は2.5-4.1%で、発症率そのものは抗癌剤の中で高い方に属するものの著しく高いとはいえない。しかし、急性肺傷害・間質性肺炎による死亡率は1-2%程度であり、肺傷害・間質性肺炎併発例の5割近くに達しており、極めて高いといえる。死亡率が高い一つの理由としては他の抗癌剤が副作用発症時には既に投薬が終わっているのに対して経口剤であるイレッサでは発症時に内服が継続されており、また半減期が長いために、投与中止後も長時間体内に存在するという不利な要素が挙げられる。しかし一番大きな理由は‘副作用がない’と信じられていたために投与しっぱなしで、有害事象に対する観察が不十分であったこと、適応のない症例に多く使われたことであるといえる。Iressaの肺傷害・間質性肺炎の問題は11月に大きく取り上げられるようになったが、死亡例は2002年の8月の保険収載後12月までに多発しており、注意が喚起されてからは激減している。さらに、現在では並存症として間質性肺炎がある症例、全身状態の悪化した症例で死亡例が多いことが明らかになり、適応を絞った使用が勧められ、死亡例は減少しているとされている。このことは正確な情報が迅速に提供されることがいかに重要であるかということを示していると考えられる。我々の症例では現在までに約60例程度の投与に対して3例の間質性肺炎症例が見られ、幸い3例とも重篤にならずに回復している。これは我々が十分な管理の元に投与を行っている結果であると考えたいところだが、3例だけの経験であり単に運が良かっただけかもしれない。

2. 思ったほどには効かなかった。-イレッサの奏効率

2nd line以降での非小細胞肺癌に対するIressaの奏効率は多施設からの結果が出揃い、女性の腺癌で30-45%、男性の非小細胞・非腺癌(扁平上皮癌・大細胞癌)で2-10%、全体では15-20%程度の奏効率であった。我々の成績では女性の腺癌で41%、男性の腺癌が35%、男女併せた非小細胞・非腺癌で25%という成績であった。我々の非小細胞・非

腺癌に対する奏効率が高い理由としては、腺癌が疑われるが病理学的に確定出来ない症例が‘非小細胞肺癌’として非腺癌に分類されているせいだと考えられ、概ね他施設の成績と同程度であると考えている。この成績は抗癌剤の単剤投与の成績としてはもちろん大変良いと評価していい数字である。しかし、使用開始当初は多くの人に失望感があった。これは期待があまりに大きかったためであったと思う。また、現在振り返ると効果があり期待できない適応のない症例にも投与され、そういう症例では無効であったことも影響したかもしれない。

3. 現在の投与方法

上に記したようにイレッサの2nd lineでの肺癌全体に対する奏効率は20%程度であり、1st lineでの成績は十分なデータがない。一方、他の抗癌剤では併用療法により奏効率が30-45%ぐらいに達している。またIressaでは今のところ他の抗癌剤との併用を臨床研究目的以外で行うだけの証拠はない。従ってIressaの投与は今のところ2nd lineでの単剤投与に限られる。

現在の我々の治療としては、1st lineとしては通常の化学療法を行い、骨髄抑制の程度、腺癌/非腺癌の別、性別、Performance Statusなどを考慮して2nd lineあるいは3rd lineにIressaの投与を行っている。

4. Iressaがもたらしたひとつの課題

Iressaを臨床上どのように評価してゆくかにおいて問題がまだまだ多いが、一つの大きな課題は2nd line以降の化学療法をどこまで行ってゆくべきなのかという点であると思われる。かつて96年頃までの肺癌化学療法を思い出すとCisplatinを中心としたレジメが中心であり、2コース目か3コース程度で終了することが多かった。CisplatinよりCarboplatinの使用が多くなり、Gemcitabineなどの新規抗癌剤が利用できるようになってから1st lineで数コースの治療を行う、あるいは2nd line以降の治療を行う症例が増えてきていたが、いずれにしろ骨髄抑制とPerformance Statusの低下により治療はある程度のところで終了していた。現在上に記したように2ndあるいは3rd lineとしてIressaの投与を行っているが、Iressaがある程度、すなわちSD以上の効果がある症例では、Iressa投与は2、3ヶ月以上になりその期間に骨髄機能の回復が得られる。こういう症例ではIressaに不応となった時点で再び通常の抗癌剤の投与が可能になっている。またイレッサの方もある程度の休薬期間後に再投与を行うとSD程度の効果が得られることがある。従って、イレッサと通常の化学療法剤を交互に投与してゆくことにより新規抗癌剤の登場で回数が増加した2nd line以降の化学療法の回数を更に増やしてゆくことが可能となった。問題はこのように化学療法を延々と続けることが生存期間の延長に寄与しているかどうかである。従来の報告では、非小細胞肺癌の化学療法は4ないし6ヶ月を越えて行っても生存期間の延長には寄与しないとされている。しかし、Iressaと交互に行う抗癌剤の投与ではあまりPSを低下させる

ことなく治療を行うことができることも多く、従来の報告とは状況が異なっているようにも思える。まだ Iressa 投与による Survival を論じるには観察期間が短すぎるが Iressa 前の期間と後の期間の当科での非小細胞肺癌患者の MST を調べてみると、420 日 vs. 590 日で、どうも延長が見られるようである。Iressa の効果とともに、2nd , 3rd あるいは 4th 以降の化学療法が生存にどのような影響をもたらしているか、今後検討してゆきたいと考えている。