
演題名 進行非扁平上皮非小細胞肺癌におけるベバシズマブによる
間質性肺炎保護効果の検証: Target trial emulation 研究

演者氏名 祝 千佳子

所属先 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 臨床疫学・経済学

祝 千佳子¹、木村悠哉²、松居宏樹¹、康永秀生¹

1. 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 臨床疫学・経済学

2. 東京大学大学院医学系研究科 ヘルスサービスリサーチ講座

【背景】 血管内皮増殖因子 (VEGF) は肺の炎症や線維化に関与することが報告されており、VEGF 阻害薬であるベバシズマブは、抗腫瘍効果に加えて間質性肺炎 (ILD) のリスク軽減にも関与する可能性がある。これまでにベバシズマブの ILD 抑制効果を示唆する報告があるが、小規模な観察研究や他癌腫も含めたランダム化比較試験 (RCT) に基づいている。プラチナ併用療法を受ける NSCLC 患者において、RCT では除外されやすい高齢者や ILD 既往患者を含めた実臨床を反映した大規模データでの検討はされていない。本研究の目的は、一次治療として進行非扁平上皮 NSCLC でプラチナ併用療法を開始した患者において、ベバシズマブ併用群と非併用群で ILD、短期死亡率、静脈血栓塞栓症 (VTE) の発症に違いがあるか比較することである。

【方法】 2011~2023 年の厚生労働科学研究 DPC データ調査研究班データベースを用いて後ろ向きコホート研究を実施した。観察研究に内在するバイアスを軽減するため Target trial emulation (標的試験模倣) の枠組みを適用した。本研究では、仮想的 RCT として (target trial) として、ベバシズマブ併用群と非併用群への無作為割付、化学療法開始から 180 日間の追跡、主要アウトカムとしてステロイド点滴を要する ILD 発症を想定した。対象は、プラチナ製剤 + ペメトレキセドによる初回化学療法を開始した非扁平上皮 NSCLC ステージ III-IV の 18 歳以上の患者であった。主要アウトカムは、化学療法開始から 180 日以内に発生した全身性ステロイド点滴治療を要する ILD とした。副次アウトカムは、180 日全死亡率、ILD 発症後 30 日以内の死亡率、および VTE とした。傾向スコア overlap weighting 法により背景 (年齢、併存疾患、ILD および VTE の既往など) を調整し、ILD、VTE には Fine-Gray モデル、死亡率には Cox 比例ハザードモデルを用いて、部分分布ハザード比 (SHR) およびハザード比 (HR) の推定を行った。

【結果】 適格患者は 47,178 例 (ベバシズマブ併用群 12,040 例、非併用群 35,138 例) で、年齢中央値は 68 歳 (四分位範囲, 62-74 歳) であった。ベバシズマブ併用群は非併用群に比べて ILD リスク低下と関連した (SHR 0.79, 95%信頼区間 [CI] 0.68-0.92)。また、180 日全死亡率 (HR 0.60, 95%CI 0.56-0.64)、ILD 発症後 30 日以内の死亡率 (HR 0.70, 95%CI 0.56-0.86) もベバシズマブ併用群でリスク低下と関連していた。VTE の発生率は両群で差がなかった。主要解析の結果は、プラチナ製剤の種類、免疫チェックポイント阻害薬の使用、年齢群、ILD の既往の有無により定義されたサブグループにおいても一貫していた。

【結論】 ベバシズマブの併用は、進行非扁平上皮 NSCLC 患者において ILD および短期死亡リスクの低下と関連していたが、VTE リスクの増加は認められなかった。高齢者や ILD 既往患者を含むリアルワールドの集団でもベバシズマブ併用の有用性が示された。現在、ドライバー遺伝子陰性の非扁平上皮 NSCLC では、プラチナ製剤を含む化学療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用が標準治療として広く用いられ、症例によってはベバシズマブの追加が検討されている。本研究の結果は、今後の治療戦略においてベバシズマブの位置づけを再評価する意義を示すものである。