論　文　内　容　要　旨

Prevalence of immune-related adverse events and anti-tumor efficacy following immune checkpoint inhibitor therapy in Japanese patients with various solid tumors

（免疫チェックポイント阻害薬を使用した悪性腫瘍患者における免疫関連有害事象の頻度と病態）

BMC Cancer, Nov 29;22(1):1232-1240, 2022.

主指導教員：岡　志郎教授
（医系科学研究科　消化器内科学）
副指導教員：山内　理海先生
（広島大学病院　がん化学療法科学）
副指導教員：宮内　睦美教授
（医系科学研究科　口腔顎顔面病理病態学）

吉川　ゆき

（医系科学研究科　医歯薬学専攻）

【背景・目的】　免疫チェックポイント阻害薬（ICI）は，幅広い種類の悪性腫瘍に対して高い抗腫瘍効果を持つ一方で，肺，肝臓，消化管，皮膚，内分泌器官など様々な臓器で免疫関連有害事象（irAE）を引き起こすことが報告されている．ICI は樹状細胞や腫瘍細胞に働き，T 細胞への抑制性シグナルを減少させ，腫瘍細胞に対する免疫反応を亢進させることで抗腫瘍効果を示すが，irAE はこの過程での過度な免疫反応の結果によるものと報告されている．主な機序としては①癌細胞だけでなく正常な細胞にも存在する抗原に対し T 細胞の増加が生じること，②あらかじめ存在している自己抗体の増加，③炎症性サイトカインの増加，④ICI の抗体自身が補体依存性細胞傷害活性や抗体依存性細胞傷害活性を持ってしまうこと，が挙げられているが，未だに明確な機序は不明である．近年では irAE の原因や予後との関連が報告されているが，irAE の発生率とリスク因子についてはこれまでの研究では明確にされていない．今回，広島大学病院において悪性腫瘍に対し ICI による治療を実施した症例を解析し，irAE 発症に関与する因子および，ICI の有効性と irAE 発現との関連について検討した．

【方法】　2014 年 9 月から 2021 年 1 月に広島大学病院において肝がんを除く各種がん腫に対し，抗 PD-1 抗体であるニボルマブまたはペンブロリズマブ，抗 PD-L1 抗体のアテゾリズマブまたはデュルバルマブ，抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブいずれかの ICI 単独もしくは ICI2 剤併用による治療を行った 18 歳以上の 533 例を対象とし，後方視的にデータの収集・解析を行った．irAE は各主治医による診断を基準とし，Common Terminology Criteria for Adverse Events バージョン 5 を用いて重症度を評価した．

【結果】 対象患者は男性/女性 373/160 例，年齢中央値 67(18-93)歳，併存疾患に関しては高血圧/糖尿病/肝疾患を 152/89/39 例に認めた．使用した ICI は抗 PD-1 抗体/抗 PD-L1 抗体/抗 CTLA-4 抗体/抗 PD-1 抗体+抗 CTLA-4 抗体が 452/44/19/18 例であり，20 例が過去に異なる ICI の使用歴を有していた．ICI 投与回数中央値は 10（1-103）サイクル，観察期間中央値は 384（21-1715)日だった．irAE は 144 例(27.0%)に認め，そのうち Grade 3 以上は 57 例(10.7%)だった．irAE 出現臓器別にみると，肝障害が 35 例(6.6%)と最多であり，甲状腺機能障害 33 例(6.2%)，間質性肺炎 32 例(6.0%)，皮膚障害 21 例(3.9%)，副甲状腺機能障害 14 例(2.6%)，大腸炎 11 例(2.1%)，1 型糖尿病 2 例(0.4%)であった．全 irAE の累積発生率は 5，10，20 サイクル目でそれぞれ 21.9，33.5，43.0%であり，重症度 Grade 3 以上は 8.8，14.9，20.7%で出現した．ICI 別に irAE 出現頻度をみると，抗 PD-1 抗体/抗 PD-L1 抗体/抗 CTLA-4 抗体/抗 PD-1 抗体+抗 CTLA-4 抗体投与例でそれぞれ 114(25.2%)/7(15.9%)/9(47.4%)/14(77.8%)例に認め，重症度 Grade 3 以上は 42(9.3%)/3(6.8%)/3(15.8%)/9(50.0%)例だった．Grade 3 以上の irAE 発症率は，抗 PD-1 抗体/抗 PD-L1 抗体投与例に比べ，抗 CTLA-4 抗体投与例が有意に高かった（$P < 0.001$）．次に，irAE 肝障害について詳細な解析を行った．重症度 Grade 2 以上となった 28 例において，肝障害タイプは肝細胞障害型/胆汁うっ滞型/混合型それぞれ 16/10/2 例だった．irAE 肝障害を発症した 35 例中 26 例で ICI 休薬を要し，18 例にステロイド，3 例にミコフェノール酸モフェチルによる治療を行った．ICI による二次性硬化性胆管炎を発症した 2 例では，治療反応性が乏しく 1 例が肝不全で死亡した．肝生検を施行できた 7 例について，免疫組織

学的検討を行った結果，多くは門脈域に CD8 陽性 T リンパ球の浸潤を伴う小葉性肝炎が主体の組織像であった．irAE 肝障害発症に寄与する因子を多変量解析すると，抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用例(ハザード比 [HR], 17.04; $P < 0.0001$)および治療前の好酸球数（≥130/μL，HR, 3.01; $P = 0.012$）が，Grade 2 以上の irAE 肝障害発生の独立したリスク因子として抽出された．治療効果が判定できた 479 例の治療成績は，完全奏効(CR) 15 例(3.1%)，部分奏効(PR) 52 例(10.9%)，安定(SD) 86 例(18.0%)，進行(PD) 326 例(68.1%)であった．病勢制御率(CR+PR+SD) は，irAE 発症例で 66/129 例(51.2%)であったのに対し，irAE 非発症例では 87/350 例(24.9%)と，irAE 発症例で有意に高かった（$P < 0.0001$）．全生存率におても irAE 発症例で有意に高い結果となり（$P < 0.0001$），Cox 比例ハザード回帰分析を行うと，irAE 発症と ECOG Performance Status が全生存期間と有意に関連していることが確認された．

【結論】　悪性腫瘍に対し ICI による治療を行った症例における irAE 出現頻度，関連因子について解析した．irAE は 27.0%で出現しており，Grade3 以上も 10.7%と高率であり，定期的なモニタリングおよび早期の治療介入の重要性が確認された．特に抗 CTLA-4 抗体使用例や複数の ICI 使用例では，irAE 発症リスクが増加しており，より細やかなモニタリングが重要と言える．irAE 肝障害は，治療前の好酸球数高値例で発症頻度が高い結果となった．好酸球は，抗原提示による T 細胞活性化や腫瘍特異的 CD8 陽性 T 細胞の誘導など, 複数の免疫機能を制御するとされ，ICI による免疫活性化にも影響を与えているものと考えられた．本研究成果から ICI 治療開始前の好酸球数を注視し，高値例では肝胆道系酵素を細やかにモニタリングする必要性が示された．