

免疫チェックポイント阻害薬使用患者の癌種横断的レジストリの構築，ならびに治療効果・免疫関連有害事象発現の予測に関する研究

九州大学病院 薬剤部

松金良祐

Ryosuke Matsukane

はじめに

この度は2023年度日本医療薬学会 Postdoctoral Award を受賞することができ大変光栄に思うとともに、研究の御指導を頂いた先生方、および学会関係者の皆様に厚く御礼申し上げたい。筆者は博士課程およびその後の研究として、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) に着目し、その有効性・安全性に関する臨床研究を実施してきた。本稿ではその研究成果の一部を紹介させて頂きたい。

ICI はがん細胞に対する免疫を活性化し抗腫瘍効果をもたらす薬剤の総称である。ICI の治療効果の特徴は、一部の患者に長期生存をもたらす “durable response” が期待できる点であるが、その奏功患者を精度高く予想することは未だ困難である。また ICI により活性化した免疫は、本来攻撃対象ではない自己の臓器を攻撃する免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) を引き起こす。irAE 発生時にはガイドラインに沿った対応が必要であるが、各臓器の irAE マネジメントは確立されていない部分も多く、実臨床下における irAE の経験を蓄積しエビデンスの構築が必要である。そこで筆者は九州大学病院で ICI 治療を行う全ての患者を後方視的に追跡し患者背景、治療転帰、irAE 発現状況および治療開始前後の検査値を網羅的に調査した患者レジストリを構築し、ICI 治療や irAE マネジメントの最適化を目的

とした研究を実施した。本稿では、① ICI 患者レジストリの構築と irAE 発生状況の分析、② 肝予備能が ICI 治療転帰に与える影響、③ 好中球 / リンパ球比を用いた間質性肺炎の予測、④ irAE 発生後のステロイド使用が患者予後に与える影響、について順に報告する。本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会 (許可番号: 2020-155, 2022-156) の許可を得て実施した。

ICI患者レジストリの構築およびirAEの発生状況¹⁾

2014年9月～2021年12月までに、九州大学病院にて ICI 治療を実施した 1,008 名の患者を癌種横断的に調査した。患者背景は年齢中央値 68 歳、男性が 732 名 (72.6%)、ICI 単剤治療が 794 名 (78.8%)、併用療法が 214 名 (21.2%) であった。癌種は非小細胞肺癌が 300 名 (29.8%) で最も多く、次いで頭頸部癌 176 名 (17.5%)、悪性黒色腫 144 名 (14.3%)、腎細胞癌 115 名 (11.4%) であった。1,008 名のうち、458 名 (45.4%) に 670 件の irAE が生じ、142 名 (14.1%) が Grade ≥ 3 の重症 irAE を経験した。発現頻度が高い irAE は皮膚障害 (176 件)、間質性肺炎 (117 件)、甲状腺機能障害 (117 件)、肝障害 (65 件)、副腎皮質機能障害・下垂体炎 (57 件)、下痢・大腸炎 (30 件) であった。副腎皮質機能障害、肝障害、大腸炎、膵炎は発症患者の約半数が Grade ≥ 3 の重症

度であった。治療開始から irAE 発現までの中央値は重症度によらず約 2ヶ月であった。一方で、副腎皮質機能障害・下垂体炎は中央値 4.2ヶ月と他の irAE と比較し遅い発現であった。

肝予備能がICI治療転帰に与える影響²⁾

肝臓は自然免疫や獲得免疫の制御に重要な臓器である。代償性肝硬変の段階から T 細胞やその活性化に重要なサイトカイン産生に変化が生じ、ICI の効果発現に関与する可能性がある。我々は非小細胞肺癌患者 140 名を対象に、albumin-bilirubin (ALBI) grade を用いて評価した肝予備能と、ICI 効果の関連性を検討した。

対象患者の治療前検査値により、肝予備能良好群 (ALBI grade 1-2a, 88 名)、肝予備能不良群 (ALBI grade 2b-3, 52 名) に分類した。単変量解析の結果、肝予備能良好群の progression-free survival (PFS, 5.3 vs. 2.5 months, $p = 0.0019$), および overall survival (OS, 19.6 vs. 6.2 months, $p = 0.0002$) が有意に延長した。一方で、肝予備能不良群に performance status (PS) ≥ 2 の患者が有意に多く、全身状態不良が本結果の交絡因子と考察された。そこで PS 0-1 の患者や、propensity-score matching (PSM) を用いて患者背景を統一した患者で同様の解析を実施したところ、肝予備能良好群が有意に長い PFS, OS を示した。多変量解析でも、肝予備能良好群が PFS (hazard ratio (HR) 0.57, 95% CI 0.38 – 0.86, $p = 0.007$) と OS (HR 0.45, 95% CI 0.29 – 0.72,

$p = 0.001$) における予後良好因子として抽出された。本結果より ALBI grade で評価した肝予備能は、ICI 治療を受ける非小細胞肺癌患者の予後予測マーカーであることが示唆された。

好中球/リンパ球比を用いた間質性肺炎の予測³⁾

好中球/リンパ球比 (neutrophil to lymphocyte ratio: NLR) は全身の免疫状態を反映し、ICI を含め化学療法の奏効と相関することが知られている。一方で、NLR と irAE の発現に関する報告は無く、その関係性は不明であった。我々は進行・再発の固形癌 (悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 頭頸部癌, 腎細胞癌) に対して Nivolumab, Pembrolizumab 単剤療法を実施した患者 275 名において、治療開始から irAE 発現までの NLR を追跡しその変動を解析した。

Figure 1A に irAE 間質性肺炎発現患者 26 名の NLR の推移を示す。Day 0 は間質性肺炎発症日を示す。NLR は発症 4 週間前から有意に上昇し、2 週間前、発症時にさらに上昇した (**Figure 1A, B**)。発症時の NLR 上昇度は irAE 間質性肺炎の重症度と相関し、ROC 解析において Grade ≥ 3 の重症間質性肺炎を評価する良い指標であった (AUC 0.93, cut-off 値 baseline $\times 2.37$ 倍, $p = 0.0004$, **Figure 1C, D**)。一方で既存の間質性肺炎バイオマーカーである KL-6 は間質性肺炎発現時には上昇したが、発症前の上昇は無く、上昇度と重症度の相関も無かった。本結果より ICI 治療中の NLR 変動は irAE

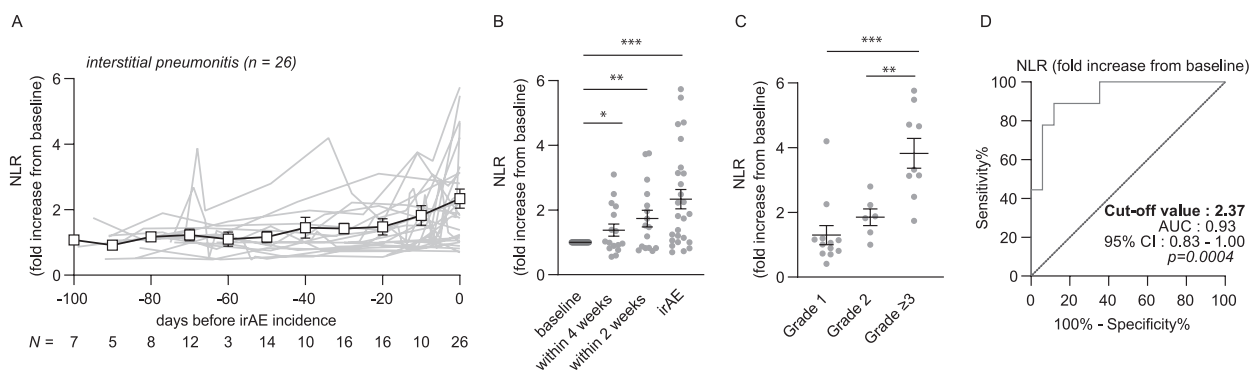


Figure 1 NLR trends in patients with interstitial pneumonitis

(A) Plotting the NLR trends 100 days before the development of ICI-related interstitial pneumonitis. The gray line indicates the individual patients ($n = 26$), and the red line shows the mean \pm SEM. At 0 days is the initial detection of pneumonitis. (B) The NLR was significantly elevated at incidences of pneumonitis and 4 and 2 weeks in advance. (C) NLR elevation at pneumonitis development was compared among the severity of the irAEs. (D) ROC curve analysis of the sensitivity and specificity of NLR elevation from baseline to distinguish between Grade 1 – 2 and Grade ≥ 3 pneumonitis (sensitivity 88.9%, specificity 88.2%, cut-off 2.37, $p = 0.0004$).

間質性肺炎の早期発見に寄与する可能性が示唆された。一方で、NLRは特異性が低く他のマーカーや自覚症状の聴取、画像検査との併用が必要である。日常診療で簡便に得られるNLRを用いてirAEの早期発見や重症度予測が可能になる意義は大きく継続した研究が必要である。

irAE発生後のステロイド使用が患者予後に与える影響¹⁾

ステロイドの免疫抑制作用はICIの抗腫瘍免疫活性化と拮抗する可能性があり、その併用は慎重な考慮が必要である。ICI治療開始時に使用していたがん治療に関連しないステロイド内服は予後に影響しないことが示されているが、irAE発現時に使用する強力なステロイド治療が臨床転帰に与える影響は不明確であった。我々はICI治療を受けた

進行・再発のがん患者935名を対象とし、irAE発生患者を使用したステロイドの最大投与量に従い4群に分類し予後への影響を調査した(no steroid, low dose (<0.5 mg/kg PSL equivalent), moderate to high dose (0.5–2.0 mg/kg PSL equivalent), methylprednisolone (mPSL) pulse therapy)。

対象患者935名のうち400名(42.8%)がirAEを発症し、170名がステロイドを用いて加療された。irAE発症患者及び非発症患者において、PSMで患者背景を補正した347ペアを抽出し治療転帰を比較すると、有意なOSの延長が示された(22.1 vs. 13.2 months, $p < 0.0001$, **Figure 2A**)。irAE発症後のステロイド治療の有無において、PSMで患者背景を補正した142ペアを抽出し治療転帰を比較すると、両群でOSは同等であった(25.5 vs. 24.7 months, $p = 0.97$, **Figure 2B**)。さらにステロイ

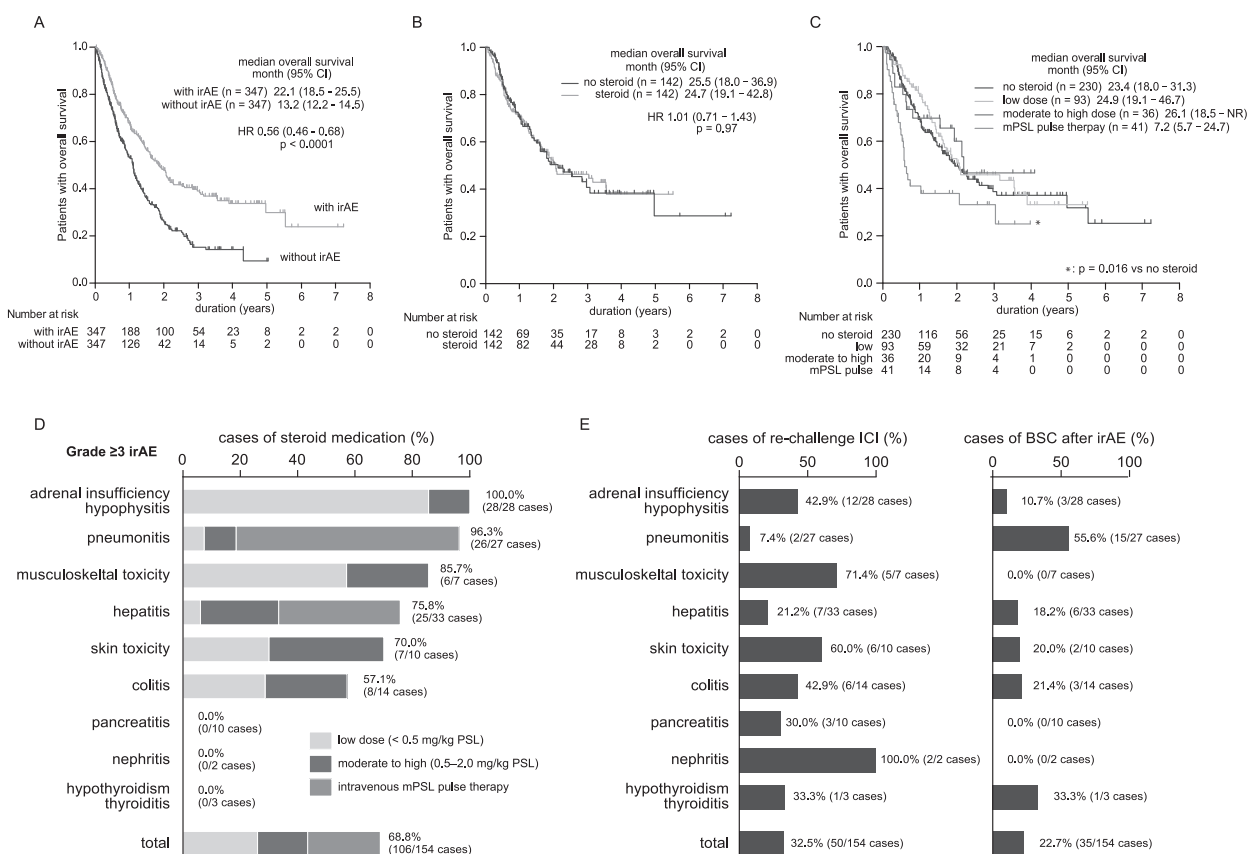


Figure 2 Influence of steroid treatment for irAE on subsequent survival outcomes

(A) The Kaplan-Meier curve analyzes overall survival in 347 matched patients with or without irAEs, selected by propensity score matching. (B) The Kaplan-Meier curve analyzes overall survival in 142 matched patients with or without steroid treatment for irAE management, selected by propensity score matching. (C) The Kaplan-Meier curve analysis was conducted to compare overall survival between the four groups stratified by steroid dose for irAE management: no steroid, low dose (<0.5 mg/kg PSL equivalent), moderate to high dose (0.5–2.0 mg/kg PSL equivalent), and mPSL pulse therapy (intravenous mPSL 500–1,000 mg, three days). (D) Bar chart summarizing steroid usage, (E) cases of ICI re-challenge, and cases that need to be moved to BSC among patients with grade ≥3 irAEs. *: $p < 0.05$.

ド投与量別に予後を比較すると、2.0 mg/kg 以下のステロイド使用患者は同等の生存期間を示したが、ステロイドパルス治療群はステロイド非使用群と比較し有意に OS が短縮した (7.2 vs. 23.4 months, $p = 0.016$, **Figure 2C**). 多変量解析 (共変量: 年齢, 性別, PS, 治療ライン, 癌種, ステロイド使用量) を実施した結果, mPSL パルス治療の施行は OS の予後不良因子として抽出された (HR 2.19, 95% CI 1.34 – 2.86, $p < 0.001$). そこで mPSL 療法を使用した患者が生じた irAE を調査すると, Grade ≥ 3 の間質性肺炎および肝障害が中心であった (**Figure 2D**). これらの irAE の特徴は ICI 再開率が低く, 特に間質性肺炎は次治療に移行できず best supportive care (BSC) に移行する割合が高いことが示された (**Figure 2E**).

本研究より, irAE 発生後の 2.0 mg/kg 以下のステロイド使用は臨床転帰に影響しないことが示された. irAE 発現時には, 正常臓器毒性を速やかに抑制するため躊躇なく必要量のステロイド開始が望ましい. ステロイドパルス治療は通常のステロイド使用 (≤ 2.0 mg/kg PSL equivalent) とは異なるメカニズムで強固に素早く抗炎症作用を示す. 重篤な irAE 臓器毒性を抑えるため必要不可欠であるが, その強力な免疫抑制が ICI 治療効果を打ち消す可能性は否定できない. 一方で重症 irAE に対する長期に渡るステロイド治療が, PS 低下や BSC 移行など予後不良因子となる可能性も考えられる. 今後の課題は, 重症 irAE を早期発見・早期治療介入の為の, より洗練された irAE マネジメントの構築である.

謝 辞

最後に, 本研究を実施するにあたり多大なる御指導を賜りました九州大学病院 薬剤部 教授・薬剤部長 家入 一郎先生, 副薬剤部長 廣田 豪先生, 末次 王卓先生, 福岡徳洲会病院 薬剤部長 渡邊 裕之先生, 副薬剤部長 秦 晃二郎先生に心より感謝申し上げます. また, 本研究の実施にあたり御協力頂きました九州大学病院 薬剤部のスタッフの皆様にも厚く御礼申し上げます.

引用文献

- 1) Matsukane R, Suetsugu K, Hata K, Matsuda K, Nakao S, Minami H, Watanabe H, Hirota T, Egashira N, Ieiri I, Systematic surveillance of immune-related adverse events in clinical practice and impact of subsequent steroid medication on survival outcomes, *Int J Clin Oncol*, 2023, **28**, 860-871.
- 2) Matsukane R, Watanabe H, Hata K, Suetsugu K, Tsuji T, Egashira N, Nakanishi Y, Okamoto I, Ieiri I, Prognostic significance of pre-treatment ALBI grade in advanced non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint therapy, *Sci Rep*, **11**, 2021, 15057.
- 3) Matsukane R, Watanabe H, Minami H, Hata K, Suetsugu K, Tsuji T, Masuda S, Okamoto I, Nakagawa T, Ito T, Eto M, Mori M, Nakanishi Y, Egashira N, Continuous monitoring of neutrophils to lymphocytes ratio for estimating the onset, severity, and subsequent prognosis of immune related adverse events, *Sci Rep*, 2021, **11**, 1324.