

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

松金, 良祐

<https://hdl.handle.net/2324/4496019>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (臨床薬学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : 松金 良祐

論文題名 : 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

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

【背景・目的】

免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor, ICI)は、2014年の登場以降、その適応が急速に拡大し、今や癌治療の主軸となっている。ICIは癌に対する自己免疫を活性化することで抗腫瘍効果を発揮し、凡そ10-30%の患者で長期的な病勢のコントロールが可能となる。しかしながら、残りの多数の患者は未だICIの治療効果を得られず、治療効果の個人差の解明は、ICI治療発展のための最大の課題である。また、ICIは従来の殺細胞性抗癌剤や分子標的薬では生じなかった自己免疫疾患様の副作用を生じる。これらは免疫関連有害事象(immune-related adverse events, irAE)と呼ばれ、活性化した自己免疫は全身のあらゆる臓器を攻撃しうる。重症irAE発症は生命を脅かすため早期発見と治療介入が必要であるが、irAE発症のリスク因子や発生する臓器、時期、重症度などを予測する試みは、治療効果を予測する研究ほどは積極的に行われていない。

以上の背景から、本研究では、九州大学病院で使用されるICIの臨床経過やirAE発現を追跡し、臨床データを蓄積することで、治療効果の個人差の要因やirAEの早期発見に資するバイオマーカーの探索を実施した。第1章では、当院における癌種横断的なICI患者レジストリの構築と現状について報告し、ICI治療、irAE発現の分析結果を示した。第2章では、irAEの早期発見を目的として、日常臨床検査値である好中球とリンパ球の値を用いたirAEの早期発見、重症度評価の検討を行った。第3章では、自己免疫制御と密接に関係する肝機能に着目し、患者個々の肝予備能がICIの治療効果に与える影響と、臨床現場に実用化するバイオマーカーとしての可能性について検討を実施した。

【方法、結果】

第1章 免疫チェックポイント阻害薬使用患者のレジストリ構築とirAE発現状況調査

ICIの適正利用の推進の為に、臨床現場における詳細な情報の収集が重要だと考え、ICI治療患者の腫瘍横断的なレジストリの作成を実施した。2021年3月までに820名の患者を登録し、患者背景、治療効果、副作用発現、そして80項目を超える臨床検査値を経時的に蓄積した。レジストリを用いたirAE発現調査の一例として、抗programmed cell death-1(PD-1)抗体単剤療法および抗PD-1抗体と抗cytotoxic T-lymphocyte antigen 4(CTLA-4)抗体の併用療法におけるirAE発現の特徴を調査した。内分泌機能障害の発現の特徴として、下垂体機能障害に伴う甲状腺機能低下症および副腎皮質機能低下症の同時併発が多いことが新たに示された。併発の際はホルモン補充療法の順序に注意が必要であり、今後の院内での注意喚起のため重要な臨床的知見を得ることができた。

第2章 好中球・リンパ球の経時的変化に着目したirAEの発現予測と重症度評価、およびirAE発生後の予後評価

好中球・リンパ球比 (neutrophils to lymphocytes ratio, NLR) は、抗癌剤治療中の全身の免疫状態を示す有用な指標であるが、これまで irAE 発現との関係は明らかになっていない。本研究ではこの NLR に着目し、治療開始前から irAE 発生前後にわたり経時的に追跡することで、irAE 発症予測や重症度評価のバイオマーカーとしての可能性を探索した。抗 PD-1 抗体であるニボルマブおよびペムブロリズマブを投与された患者 275 名を対象とし、観察期間において 121 名に 166 例の irAE が出現した。irAE の発現臓器ごとに解析を行うと、間質性肺炎(26 名)を発症した患者では、NLR が初期症状の 4 週間前から上昇しており、発症の予測マーカーとして利用できる可能性が示された。また発症時の NLR の上昇は、その後の重症度と良く相関していた。他臓器の irAE についてはさらなる研究が必要であるが、NLR を継続的に確認し、その特性を理解することは、ICI を用いた治療を受けている患者の irAE の発症、重症度を推定するのに役立つ可能性がある。

第3章 非小細胞肺癌における患者個々の肝予備能に着目した免疫チェックポイント阻害薬の 治療効果予測に関する研究

自己免疫制御と密接に関係する肝機能に着目し、患者個々の肝予備能が ICI の治療効果に与える影響について検討した。ICI 治療を実施した進行・再発非小細胞肺癌患者 140 名を対象に、治療開始時点の肝予備能と臨床転機との関係を調査した。肝予備能は Albumin-Bilirubin (ALBI) score を用いて評価し、治療開始後 6 ヶ月時点での無増悪生存期間(progression-free survival, PFS)と全生存期間(overall survival, OS)に対し、受信者動作特性曲線分析を用いて ALBI score のカットオフ値(-2.22)を算出した。この値を参考に肝予備能良好群、および不良群として患者を二分し、予後について比較検討を実施した結果、肝予備能良好群の PFS、および OS が有意に延長した。これらの結果は、performance status が 0-1 の患者群や、傾向スコアマッチング法を用いて患者背景を統一した患者群においても一貫していた。多変量解析では、肝予備能が PFS と OS における予後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、非小細胞肺癌における ICI 治療の予後予測マーカーとなることが示唆された。

【考察・まとめ】

第 1 章では、ICI 治療患者の腫瘍横断的なレジストリの作成について現状を報告した。今後、使用患者のさらなる増大が考えられるため、今後もレジストリの作成は継続していく。これらの情報をもとに、irAE の発生率や薬剤毎の特徴を理解し、メディカルスタッフへの情報提供、教育を実施することもまた、irAE の早期発見に重要であると考えられる。第 2 章では、間質性肺炎発症時において、NLR が早期予測、重症度評価の指標となりうる可能性を得た。現在臨床で使用されている KL-6 と比較しより良い予測能であったが、NLR 単独では選択性が低いことも事実であり、KL-6 や胸部レントゲンなど従来法との併用など、実用化にはさらなる検討が必要である。第 3 章では、進行・再発の非小細胞肺癌患者における ICI 治療にて、ALBI score で示される肝予備能が予後良好因子となる結果を得た。より大規模な患者集団で ALBI score の予後予測因子としての役割が確立されれば、より効果的で質の高い ICI 治療の提供が可能になると考える。

日常臨床で利用可能な検査値を用いて ICI の治療効果や irAE 発現を予測することは、実用化が容易という点で大きな臨床的価値がある。今後とも臨床現場で行われる医療行為をレジストリとしてデータ化し、本論文で述べたバイオマーカーについてより精度の高いものとなるように検証を重ねることが重要である。ICI 治療、irAE 発現の研究は、ICI の適正使用を促進し、患者の安全を保証するために非常に重要であり、本研究の成果がその一助となることを願う。