

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		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 家入 一郎
	副査	九州大学	教授 松永 直哉
	副査	九州大学	教授 西田 基宏
	副査	九州大学	准教授 江頭 伸昭

論文審査の結果の要旨

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(以下、当院)で使用されるICIの臨床経過やirAE発現など臨床データを蓄積した患者レジストリを構築し、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することを目的とした。

ICI患者レジストリの対象は、2014年9月より当院にてICIを用いた治療を行った患者とし、診療科・癌種を問わず登録を実施した。全てのデータは電子カルテシステムより後方視的に抽出した。具体的には、患者情報や治療情報、副作用情報、臨床検査値を継続的に抽出しレジストリに登録した。irAEはICI投与中、もしくはirAE投与終了後に発生したものをすべて収集し、アメリカ臨床腫瘍学会のガイドラインに従って分類した。重症度は、common terminology criteria for adverse events (CTCAE) ver.5.0を用いて評価した。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ICI併用療法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。

また、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好中球とリンパ球の値を用いて、irAEの早期発見、重症度評価の検討を実施した。解析の対象は、ニボルマブまたはペムブロリズマブの単剤療法を実施した患者275名を対象とした。好中球リンパ球比(neutrophils to lymphocytes ratio; NLR)は、好中球の絶対数をリンパ球の絶対数で除して算出し、治療開始時からirAE発生時

における NLR の変動を追跡した。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。

加えて、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、再発もしくは進行非小細胞肺癌患者 140 名を対象とし解析を実施した。治療開始時の肝予備能は ALBI score を用いて評価した。ALBI score は血清アルブミン値とビリルビン値を用いて、以下の式で算出した。

$$\text{ALBI score} = (\log_{10} \text{bilirubin} [\mu\text{mol/L}] \times 0.66) + (\text{albumin} [\text{g/L}] \times -0.085)$$

算出された ALBI score は、過去の報告に従い grade 1 (ALBI score ≤ -2.60)、grade 2a ($-2.60 < \text{ALBI score} < -2.27$)、grade 2b ($-2.27 \leq \text{ALBI score} \leq -1.39$)、grade 3 ($-1.39 < \text{ALBI score}$) の 4 つのグレードに分類した。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 における独立した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。

本研究では、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。また、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。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、本研究は今後の ICI 治療の発展に寄与するところが大きいと考えられる。

以上より、本論文は博士（臨床薬学）の学位に値すると認める。