

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 :



博 士 論 文

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

2021 年

九州大学大学院 薬学府 臨床薬学専攻

臨床薬物治療学分野

松金 良祐

目次

序論	1
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	
1 緒言	6
2 方法	
2-1 対象患者	9
2-2 診療情報の収集	9
2-3 irAE の評価.....	9
2-4 統計解析	10
3 結果	
3-1 レジストリの構築と患者背景	11
3-2 irAE 発現状況.....	15
3-3 適応癌種に応じた irAE 発現状況解析.....	17
3-4 抗 PD-1 抗体 + 抗 CTLA-4 抗体併用療法における irAE 発現解析	19
3-4-1 患者背景および治療継続率	19
3-4-2 irAE 発現、重症度の比較	22

3-4-3	内分泌系機能障害の詳細な比較	23
3-5	irAE 発症後の治療.....	25
4	考察.....	27
5	小括.....	30
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	
1	緒言.....	31
2	方法	
2-1	対象患者	33
2-2	診療情報の収集	33
2-3	irAE の評価.....	33
2-4	統計解析	33
3	結果	
3-1	患者背景	35
3-2	irAE 発現、重症度と好中球・リンパ球比の変化.....	36
3-2-1	間質性肺炎	39

3-2-2	内分泌機能障害	41
3-2-3	その他の irAE	42
3-3	生存期間に影響を与える因子の評価	43
3-4	irAE 発現時の好中球・リンパ球比の推移と予後の関係.....	45
4	考察.....	48
5	小括.....	51

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

1	緒言.....	52
2	方法	
2-1	対象患者	54
2-2	診療情報の収集	54
2-3	治療効果と irAE の評価.....	54
2-4	肝予備能の評価	55
2-5	栄養・免疫関連のバイオマーカーの評価	55
2-6	統計解析	55

3	結果	
3-1	患者背景	57
3-2	肝予備能によるカットオフ値の検討	59
3-3	単変量解析による肝予備能と生存期間の評価	60
3-4	多変量解析による肝予備能と生存期間の評価	64
3-5	傾向スコアマッチングを用いた肝予備能と生存期間の評価	65
3-6	既存の予後予測マーカーとの比較	68
3-7	肝予備能と irAE 発現の関係.....	69
4	考察.....	70
5	小括.....	73
	総括	74
	参考文献.....	77
	論文目録.....	84
	謝辞	85

略語一覽

ACTH	adrenocorticotrophic hormone
ALBI	albumin-bilirubin score
AUC	area under the curve
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
CRP	C-reactive protein
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
GH	growth hormone
HR	hazard ratio
HNC	head and neck cancer
HCC	hepatocellular carcinoma
HLA	human leukocyte antigen
ICI	immune checkpoint inhibitor
irAE	immune-related adverse events
KL-6	Krebs von den Lungen 6
mGPS	modified Glasgow prognostic score
FcRn	neonatal Fc receptor
NLR	neutrophils to lymphocytes ratio
OS	overall survival
PLR	platelet to lymphocyte ratio
PNI	prognostic nutrition index
PD-L1	programmed cell death ligand-1
PD-1	programmed cell death-1

PFS	progression-free survival
PRL	prolactin
PMS	propensity score matching
RWD	real world data
ROC	receiver operating characteristics
RCC	renal cell carcinoma
TSH	thyroid stimulating hormone
95% CI	95% confidence intervals

序論

人体の免疫システムは恒常的に腫瘍細胞の出現を監視し排除するという免疫監視機構をもつ。腫瘍細胞は本来自己から発生したものであるが、腫瘍抗原と呼ばれる多様な体細胞変異を有する腫瘍特異的蛋白質を発現するため、非自己として認識され免疫システムの攻撃対象となる¹。しかしながら、腫瘍形成における重要な過程に宿主免疫からの逃避メカニズムの構築があり、1990年代初頭にこれら免疫逃避メカニズムの重要な因子として cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)、および programmed cell death-1 (PD-1)が見出された²⁻⁴。CTLA-4は抗原提示細胞によるT細胞の活性化過程(priming phase)において、cluster of differentiation (CD) 80及びCD86と結合することでT細胞の活性化を抑制する。PD-1は活性化T細胞に発現し、リガンドと結合することで免疫活性化を抑制する⁵。本来、CTLA-4、PD-1はともに自己臓器の免疫寛容の維持に重要な、免疫機構の負の調節因子である。しかし、多くの腫瘍はPD-1のリガンドである programmed cell death ligand-1 (PD-L1)を発現することで活性化T細胞からの攻撃を回避する。またCTLA-4を発現する制御性T細胞が腫瘍内に浸潤することで、T細胞の活性化を回避し、腫瘍に対する免疫システムを破綻させる。

これに対しCTLA-4のシグナル抑制により、抗腫瘍免疫が増強することがAllisonらによって最初に示され⁶、またPD-1/PD-L1シグナルの抑制の抑止も同じく抗腫瘍効果をもたらすことが相次いで報告された^{7,8}。以後、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体の開発、臨床試験が実施され、2010年には抗CTLA-4抗体であるイピリムマブが、転移性悪性黒色腫に対する有効性を示したことが報告され、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor, ICI)として初めて米国で薬事承認された⁹。本邦では2014年に抗PD-1抗体であるニボルマブが世界に先駆けて薬事承認され、同じく抗PD-1抗体であるペムブロリズマブ、抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブが各癌種で有効性を示し、相次いで臨床に登

場した。Table 1 に本邦における ICI の適応の拡大を示す。2018 年以降は ICI 単剤での治療ではなく、ニボルマブとイピリムマブの併用や、分子標的薬、殺細胞性抗癌剤との併用療法の開発が進み 1 次治療から積極的に使用されるようになった。現在では 14 癌種に適応を持ち、ICI は各々の癌種における標準治療を一新した breakthrough therapy となっている^{10,11}。

ICI の治療効果における大きな特徴の一つは、長期的な病状のコントロールが可能な点であり、これまで主流であった殺細胞性抗癌剤や分子標的薬の治療効果と大きく異なる生存曲線を示す(Fig. 1)^{12,13}。進行もしくは転移を有する悪性黒色腫患者 655 名を対象にペムブロリズマブの有効性を評価した KEYNOTE-001 試験においては、中央値 43 ヶ月の追跡期間において 105 名(16.0%)が完全寛解を示しており、そのうち 91 名は既にペムブロリズマブの投与を中止していた¹⁴。既治療の進行非小細胞肺癌患者を対象に、従来のドセタキセルとニボルマブの有効性を比較した CheckMate-017, -057 試験の 5 年生存率は、ドセタキセル群が 2.6%、ニボルマブ群が 13.4%であった¹⁵。同様に既治療の進行腎細胞癌患者を対象に従来のエベロリムスとニボルマブの有効性を比較した CheckMate-025 試験の 5 年生存率はエベロリムス群が 18.0%、ニボルマブ群が 26.0%であった¹⁶。このように癌種により違いはあるが 10%から 30%ほどに長期的な治療効果を示す画期的な治療である一方で、残りの多数の患者は未だ ICI の治療効果を得られないことも実情である。

ICI 治療における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。非小細胞肺癌や頭頸部癌においては腫瘍における PD-L1 発現率が効果予測因子になり、実際に治療選択に使用されている。その他治療効果を予測する因子は腫瘍細胞関連因子、腫瘍微小環境関連因子、血中循環型因子、宿主由来因子などが多数報告されている。これら有望な予測因子を臨床現場に反映させるためには、予測精度や測定の汎用性、再現性など解消すべき課題も山積しており、引き続き治療効果予測因子の探索は重要である。

Table 1. The history of indication approval for immune checkpoint inhibitors in Japan.

year	ICI	Indication	Key trial
2014. 07	nivolumab	Melanoma	ONO-4538-02, CheckMate-037
2015. 07	ipilimumab	Melanoma	
2015. 12	nivolumab	NSCLC	CheckMate-017, CheckMate-057
2016. 08	nivolumab	RCC	CheckMate-025
2016. 09	pembrolizumab	Melanoma	KEYNOTE-001, KEYNOTE-006
2016. 12	pembrolizumab	NSCLC	KEYNOTE-001, KEYNOTE-010
2016. 12	nivolumab	NHL	ONO-4538-15, CheckMate-205
2017. 03	nivolumab	HNC	ONO-4538-11/CA209141
2017. 09	avelumab	MCC	JAVELIN Merkel 200
2017. 09	nivolumab	Gastric	ONO-4538-12/ATTRACTION-2
2017. 11	pembrolizumab	NHL	KEYNOTE-013, KEYNOTE-010
2017. 12	pembrolizumab	Urothelial	KEYNOTE-012, KEYNOTE-045
2018. 01	atezolizumab	NSCLC	OAK
2018. 05	nivolumab + ipilimumab	Melanoma	ONO-4538-17, CheckMate-067
2018. 07	durvalumab	NSCLC	PACIFIC
2018. 08	nivolumab + ipilimumab	RCC	CheckMate-214
2018. 08	nivolumab	Mesothelioma	ONO-4538-41
2018. 08	nivolumab	Melanoma (Adjuvant)	CheckMate-238
2018. 12	pembrolizumab	Melanoma (Adjuvant)	KEYNOTE-054
2018. 12	pembrolizumab + chemo	NSCLC	KEYNOTE-189, KEYNOTE-407
2018. 12	pembrolizumab	NSCLC	KEYNOTE-042
2018. 12	atezolizumab + bevacizumab + chemo	NSCLC	IMpower150
2018. 12	pembrolizumab	MSI-High Solid	KEYNOTE-158, KEYNOTE-164
2019. 08	atezolizumab + chemo	ED-SCLC	IMpower133
2019. 09	atezolizumab + chemo	TNBC	IMpassion130
2019. 12	pembrolizumab + axitinib	RCC	KEYNOTE-426
2019. 12	avelumab + axitinib	RCC	JAVELIN Renal 101
2019. 12	pembrolizumab + chemo	HNC	KEYNOTE-048
2020. 02	nivolumab	Esophagus	ATTRACTION-3
2020. 02	nivolumab	MSI-High colorectal	CheckMate-142
2020. 08	pembrolizumab	Esophagus	KEYNOTE-180, KEYNOTE-181
2020. 08	durvalumab + chemo	ED-SCLC	CASPIAN
2020. 09	nivolumab + ipilimumab	MSI-High colorectal	CheckMate-142
2020. 09	atezolizumab + bevacizumab	HCC	IMbrave150
2020. 11	nivolumab + ipilimumab	NSCLC	CheckMate-227
2020. 11	nivolumab + ipilimumab + chemo	NSCLC	CheckMate-9LA
2020. 11	nivolumab + chemo	NSCLC	CheckMate-227
2021. 02	avelumab + axitinib	Urothelial	JAVELIN Bladder 100
2021. 05	nivolumab + ipilimumab	Mesothelioma	CheckMate-743

NSCLC: non-small cell lung cancer, RCC: renal cell carcinoma, NHL: non-Hodgkin's lymphoma, HNC: head and neck cancer, MCC: Merkel cell carcinoma, MSI: microsatellite instability, ED-SCLC: extensive disease small cell lung cancer, HCC: hepatocellular carcinoma,

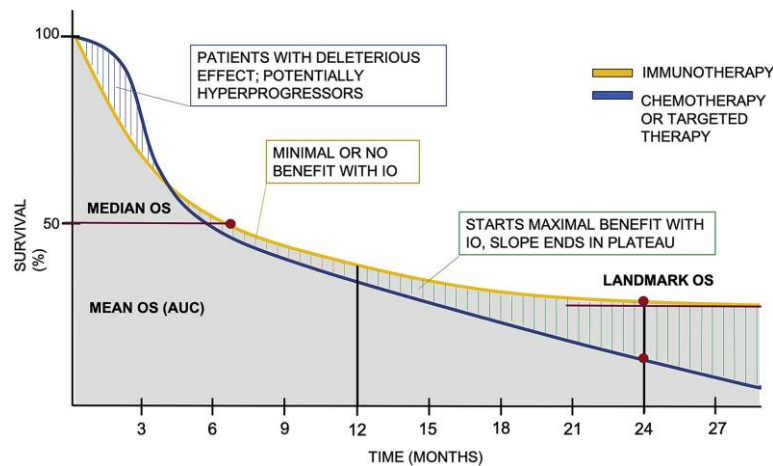


Figure 1 Characteristic differences of survival prolongation between immune checkpoint agents and conventional chemotherapy or molecular targeted therapy.

(This figure is taken from reference 12, figure 3)

ICIによる免疫逃避機構の解除は腫瘍免疫を再活性化する一方で、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^{17,18}。代表的なirAEとしては、皮膚障害、内分泌機能障害、肝炎、大腸炎、間質性肺炎などが挙げられ、頻度は低いが重症筋無力症、心筋炎、血球貪食症なども発症が報告されている。重症irAEの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り、追跡が必要な検査値や、irAE発生時における診断、治療法はガイドラインを中心にまとめられてきた¹⁹⁻²¹。しかしながら、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。そのため、臨床現場ではirAEに対する治療に難渋し、癌に対する治療が後手に回ることも多く経験する。また従来とは異なる複雑な副作用発現のため、治療に精通した医療スタッフでなければ、早期発見が難しいことも臨床現場の課題である。安全なICI治療を施行するためには、さらなる臨床情報の収集と研究継続が必須である。

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、irAE の発現を追跡し症例を蓄積することで、予後予測因子の探索や 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。また、臨床現場への応用可能性を重視し、日常臨床で用いられる検査や指標を中心に上記探索を実施した。

第 1 章では、当院における ICI 使用患者の情報集積として癌種横断的な ICI レジストリの構築と現状について報告し、当院における ICI 治療、irAE 発現の分析の結果を示す。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、臨床現場におけ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。

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

1 諸言

2014 年、悪性黒色腫に対し本邦で最初の免疫チェックポイント阻害薬(immune-checkpoint inhibitor, ICI)であるニボルマブの使用が開始されて以降、ICI の適応拡大は加速し、現在では多くの癌種で ICI が使用可能となった(Table.1)。九州大学病院(以下、当院)においてもその使用患者数は年々増加している(Fig. 2a, b)。

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が生じる。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する^{17,18}。この予測不能な irAE に対処することは容易ではなく、治療の中心となる診療科医師のみではなく、内分泌、肝臓、腎臓、消化管など irAE が発生する臓器を専門とする医師、薬剤師、看護師等のコメディカルの教育と協力が必須である。

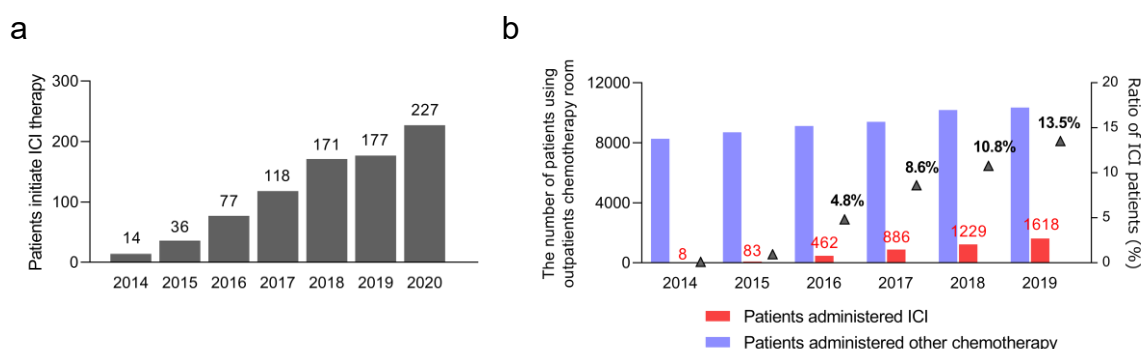


Figure 2 Number of patients receiving ICI treatment in Kyushu University Hospital.

(a) Each bar represents the number of patients newly started on ICI therapy in one year, with the number increasing further in 2020 due to additional indications for esophageal cancer and hepatocellular carcinoma. (b) The number of patients who administered ICI therapy in outpatient's chemotherapy room and comparison with that of other chemotherapy or molecular targeting therapy. The triangular dots show the percentage of patients who administered ICI therapy as outpatients, and the number is increasing every year.

当院では、非小細胞肺癌に対し ICI が使用開始された 2016 年に、ICI に対する知識・経験を共有し、irAE に対して迅速に対応する組織として「チーム ICI」を結成した。チーム ICI は薬剤師が運営の中心となり、各診療科の医師、irAE を担当する医師、看護師等多くのメディカルスタッフが参加している。ICI 投与時の検査項目の共通化や irAE 対応アルゴリズムの策定を行い、全国に先駆けて ICI に対応するチーム医療の構築と、安全な ICI 治療を遂行するための活動を展開した。

チーム ICI では発足時より irAE の発現状況を調査し、その発現頻度や重症化率などを解析し院内外で共有していた。しかしながら、irAE 発症患者のリスクとなりうる患者背景や、irAE 発生後の予後に関する情報は追跡されておらず、研究としては不十分な状態であった。そこで 2018 年末より調査範囲を拡大し、ICI および irAE の臨床的研究を目的として ICI レジストリの作成を開始した。

近年、医療現場における医療行為を二次利用可能な形で抽出した Real World Data (RWD)が注目されており、疾患の疫学調査や市販後の安全性確認、適正使用確認などで有用であるとされている。ICI においても RWD を用いた報告は存在し、米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) が公開している副作用の自発報告データベースである FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)を用いた解析が実施されている。特に発生頻度の少ない心筋炎や神経障害について、発症や重症化のリスク因子解析が報告されている^{22,23}。RWD の解析で重要な点はデータの質である。当院の ICI レジストリは単施設のため症例数に限りがあるものの、ICI 治療が行われた多様な癌患者の臨床情報が網羅的に調査・構築されている。また臨床試験と比較しより幅広い患者層の情報が収集可能であり、ICI の適正使用を目的とした研究において当院における RWD の構築は意義が大きいと考える。

2014 年のニボルマブ上市以降、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の単剤療法が広く使用されていたが、2019 年度より 2 剤の ICI 併用療法や ICI に化学療法や分子標的薬を併用する治療が開発され、現在では多くの癌種で一次治療を担っている。中

でも抗 CTLA-4 抗体イピリムマブと抗 PD-1 抗体ニボルマブの併用療法は腎細胞癌、悪性黒色腫、そして非小細胞肺癌で使用が開始されており、臨床上における副作用プロファイルは調査する必要がある。そこで、ICI レジストリのデータを用いた解析の 1 例として、抗 PD-1 抗体単剤療法と抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法における irAE 発現の比較を実施した。がん免疫応答において、抗 CTLA-4 抗体は T 細胞の活性化(priming phase)で作用し、抗 PD-1 抗体は T 細胞の腫瘍に対する攻撃(effector phase)で作用する。がん免疫応答を 2 段階にわたり活性化する併用治療での irAE 発現に関する詳細な報告は少なく、臨床現場において重要な情報になると考える。

2 方法

2-1 対象患者

2014 年 9 月より当院にて ICI を用いた治療を行った患者を診療科、癌種に問わず ICI レジストリの登録対象とした。治験、もしくは医師主導臨床試験にて ICI 治療を実施された患者は除外した。また、ICI 単独および併用療法の irAE 比較解析に際しては、単剤、併用療法の双方を適応に有する悪性黒色腫、腎細胞癌を対象とし、2014 年 9 月から 2021 年 1 月までに治療を開始した患者を調査対象とした。レジストリの構築および irAE の解析研究は九州大学大学院医系地区臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号 2020-155)。

2-2 診療情報の収集

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。患者情報や治療情報、副作用情報、臨床検査値を ICI 治療開始から治療中、また治療終了後から死亡まで継続的に抽出し、個人の判別ができないよう匿名化を実施したのちに、レジストリに登録した。

2-3 irAE の評価

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た。irAE の分類はアメリカ臨床腫瘍学会のガイドラインに従って実施し²¹、重症度は、common terminology criteria for adverse events (CTCAE) ver.5.0 を用いて評価した。irAE の客観的診断のため、必要に応じて適切な検査が行われていることを確認し登録を実施した。例えば、間質性肺炎の診断のためには、気管支鏡検査と肺胞洗浄液の採取を行い、大腸炎に対しては下部消化管内視鏡検査を行い、他の可能性を排除するために irAE に罹患した臓器（皮膚、腎臓、肝臓など）の生検サンプルを病理医が評価していることを電子カルテ上で確認し irAE として登録した。甲状腺機

能障害、副腎皮質機能低下症などの内分泌系 irAE の詳細な分類・評価は、下垂体前葉ホルモン基礎値、コルチゾール日内変動検査、迅速 adrenocorticotrophic hormone (ACTH)負荷試験、三者負荷試験、growth hormone releasing peptide-2 (GHRP2)負荷試験、インスリン低血糖負荷試験の結果を参考に実施し、各症例に関して内分泌専門医の確認を受け詳細な情報の登録を実施した。

2-4 統計解析

各薬剤の irAE 発生の比較において、二群間のカテゴリー変数の比較は Fisher's exact test、連続変数の比較は Mann-Whitney U test を用いた。

3 結果

3-1 レジストリの構築と患者背景

ICI 投与患者の癌種横断的なレジストリの構築を実施した。調査内容は ICI の治療効果や irAE の発現の個人差を予測する研究を実施するため、Table 2 に示す患者情報、治療対象となる腫瘍情報、ICI 治療開始後の臨床経過、臨床検査値について継続して収集した。

2021 年 3 月までに、14 癌種に対し 820 名の調査を実施し、レジストリに登録した。登録患者の詳細を Table 3 に示す。治療開始時の年齢中央値は 67 歳、男性が 593 名 (72.3%)、1 次治療として ICI を導入した患者が 259 名 (31.6%)、2 次治療が 317 名 (38.7%)、3 次治療以降が 244 名 (29.7%) であった。また治療開始時の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 の患者が 381 名 (46.5%)、PS 1 が 352 名 (42.9%)、PS 2 以上で投与した患者が 87 名 (10.6%) であった。

使用した薬剤は抗 PD-1 抗体であるニボルマブが最も多く 420 名 (51.2%、2014 年 9 月開始)、次いで同ペムブロリズマブが 188 名 (22.9%、2017 年 3 月開始) であった。2018 年 8 月よりニボルマブと抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブの併用療法が悪性黒色腫および腎細胞癌で使用可能となり、47 名 (5.7%) の患者を登録した。また、2019 年 3 月より ICI に化学療法もしくは分子標的薬を併用する治療法が開始され、現在までに 94 名 (11.5%) を登録した。

また、Table 4 に各癌種の患者数、使用薬剤、年齢中央値、性別、前治療歴を示した。非小細胞肺癌が最も患者数が多く 249 名、頭頸部癌が 142 名、悪性黒色腫が 135 名、腎細胞癌が 100 名の登録を実施した。

Table 2. Investigation data for ICI-Registry

Patient information	Blood count tests	Blood chemistry tests	Hormone tests
department	WBC (10 ³ /μL)	total protein (g/dL)	Anti-nuclear antibody
age	RBC (10 ⁶ /μL)	albumin (g/dL)	CEA (ng/mL)
sex	hemoglobin (g/dL)	BUN (mg/dL)	CYFRA (ng/mL)
height	hematocrit (%)	creatinine (mg/dL)	CA19-9 (U/mL)
weight	MCV (fL)	uric acid (mg/dL)	SCC (ng/mL)
body mass index	MCH (pg)	total bilirubin (mg/dL)	KL-6 (U/mL)
ECOG PS	MCHC (g/dL)	direct bilirubin (mg/dL)	SP-A (ng/mL)
smoking habitant	Platelet (10 ³ /μL)	AST (U/L)	SP-D (ng/mL)
drinking habitant	RDW (%)	ALT (U/L)	ACTH (pg/mL)
comorbidity	MPV (fL)	LDH (U/L)	cortisol (μg/dL)
concomitant medication	PDW (%)	ALP (U/L)	TSH (μIU/mL)
	% neutrophil (%)	γ-GTP (U/L)	F-T3 (ng/dL)
Tumor information	% lymphocyte (%)	cholinesterase (U/L)	F-T4 (ng/dL)
primary tumor	% monocyte (%)	amylase (U/L)	BNP (pg/mL)
tumor subtype	% eosinophil (%)	lipase (U/L)	
metastasis	% basophil (%)	creatine kinase (U/L)	Urine tests
stage	% LUC (%)	glucose (mg/dL)	color
PD-L1 expression (%)		total-cholesterol (mg/dL)	cloudy
prior treatment	Coagulation tests	triglyceride (mg/dL)	specific gravity
	fibrin (mg/dL)	HDL-cholesterol (mg/dL)	pH
Treatment information	FDP (μg/mL)	LDL-cholesterol (mg/dL)	Uric protein
ICI drugs	d-dimer (ng/mL)	C-reactive protein (mg/dL)	Uric glucose
date of dosing	PT-INR (INR)	Na, sodium (mmol/L)	Uric blood
number of dosing	APTT (sec)	K, potassium (mmol/L)	Uric ketone
date of death		Cl, chlorine (mmol/L)	Urobilinogen
next treatment	Infection tests	Ca, calcium (mg/dL)	Uric bilirubin
	HBs antigen	Mg, magnesium (mg/dL)	Uric nitrate
irAE information	HBs antibody	P, phosphorus (mg/dL)	Uric leucocyte reaction
date of irAE	HCV antibody	eGFR	Uric creatinine
irAE type	HTLV-1 antibody	HbA1c (%)	
worst grade		rheumatoid factor (IU/mL)	
steroid usage and dose		A/G Ratio	

ICI: immune checkpoint inhibitor, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, PD-L1: programmed cell death ligand-1, irAE: immune-related adverse events, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, RDW: RBC distribution width, MPV: mean platelet volume, PDW: platelet distribution width, LUC: large unstained cell, FDP: fibrin-fibrinogen degradation products, PT-INR: international normalized ratio of prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time, HBs: hepatitis B surface, HCV: hepatitis C virus, HTLV-1: human T-cell leukemia virus type 1, BUN: blood urea nitrogen, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HbA1c hemoglobin A1c, A/G Ratio: albumin/globulin ratio, CEA: carcinoembryonic antigen, CYFRA: cytokeratin fragment, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, SCC: squamous cell carcinoma, KL-6: Krebs von den Lungen 6, SP-A: pulmonary surfactant protein-A, SP-D: pulmonary surfactant protein-D, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, TSH: thyroid stimulating hormone, F-T3: free triiodothyronine, F-T4: free thyroxine, BNP: brain natriuretic peptide

Table 3. Patient backgrounds registered in Kyushu University Hospital ICI-Registry

Administered ICIs	N	Age, median (range)		Sex (M / F)	Treatment line 1st / 2nd / 3rd–
Total	820	67	14–89	593 / 227	259 / 317 / 244
Administered ICIs					
Anti CTLA-4 mAbs					
ipilimumab	9	63	(32–77)	5 / 4	0 / 3 / 6
Anti PD-1 mAbs					
nivolumab	420	66	(14–88)	303 / 117	69 / 178 / 173
pembrolizumab	188	69	(38–89)	132 / 56	89 / 61 / 38
Anti PD-L1 mAbs					
atezolizumab	20	66	(47–80)	15 / 5	2 / 4 / 14
durvalumab	39	67	(31–83)	32 / 7	0 / 39 / 0
avelumab	3	82	(76–84)	2 / 1	3 / 0 / 0
Combination					
nivolumab + ipilimumab	47	64	(21–85)	31 / 16	37 / 7 / 3
nivolumab + ipilimumab + chemo	5	71	(68–72)	5 / 0	5 / 0 / 0
pembrolizumab + chemo	30	65.5	(30–75)	23 / 7	26 / 3 / 1
atezolizumab + chemo	23	70	(36–82)	13 / 10	12 / 8 / 3
pembrolizumab + axitinib	8	64.5	(54–83)	8 / 0	8 / 0 / 0
avelumab + axitinib	2	66	(63–69)	1 / 1	2 / 0 / 0
atezolizumab + bevacizumab	26	72	(60–89)	23 / 3	6 / 14 / 6

ICI: immune checkpoint inhibitor, M: male, F: female, PD-1: programmed cell death-1, PD-L1: programmed cell death ligand-1, CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, mAbs: monoclonal antibodies

Table 4. Patient backgrounds arranged into each primary tumor type

Primary tumor type and administered ICIs	N = 820	Age, median (range)		Sex (M / F)	Treatment line 1st / 2nd / 3rd–
Malignant melanoma	135				
ipilimumab	9	63	(32–77)	5 / 4	0 / 3 / 6
nivolumab	68	66	(14–85)	36 / 32	27 / 27 / 14
pembrolizumab	41	69	(39–87)	23 / 18	25 / 6 / 10
nivolumab + ipilimumab	17	62	(38–85)	10 / 7	7 / 7 / 3
Merkel cell carcinoma	3				
avelumab	3	82	(76–84)	2 / 1	3 / 0 / 0
Non-small cell lung cancer	249				
nivolumab	88	66	(36–88)	73 / 15	3 / 36 / 49
pembrolizumab	63	69	(43–89)	51 / 12	36 / 18 / 9
atezolizumab	20	66	(47–80)	15 / 5	2 / 4 / 14
durvalumab	39	67	(31–83)	32 / 7	0 / 39 / 0
nivolumab + ipilimumab	1	65	—	1 / 0	1 / 0 / 0
pembrolizumab + chemo	22	62.5	(40–75)	15 / 7	20 / 2 / 0
atezolizumab + chemo	11	70	(60–80)	7 / 4	5 / 5 / 1
nivolumab + ipilimumab + chemo	5	71	(68–72)	5 / 0	5 / 0 / 0
Small cell lung cancer	9				
atezolizumab + chemo	9	70	(56–82)	6 / 3	7 / 2 / 0
Malignant pleural mesothelioma	5				
nivolumab	5	67	(58–78)	4 / 1	0 / 5 / 0
Renal cell carcinoma	100				
nivolumab	61	68	(32–82)	43 / 18	0 / 30 / 31
nivolumab + ipilimumab	29	68	(21–82)	20 / 9	29 / 0 / 0
pembrolizumab + axitinib	8	64.5	(54–83)	8 / 0	8 / 0 / 0
avelumab + axitinib	2	66	(63–69)	1 / 1	2 / 0 / 0
Urothelial cancer	35				
pembrolizumab	35	70	(56–83)	25 / 10	6 / 24 / 5
Head and neck cancer	142				
nivolumab	103	65	(22–87)	73 / 30	34 / 44 / 25
pembrolizumab	31	66	(47–86)	23 / 8	22 / 6 / 3
pembrolizumab + chemo	8	68.5	(30–73)	8 / 0	6 / 1 / 1
Gastric cancer	65				
nivolumab	65	68	(41–83)	49 / 16	2 / 19 / 44
Esophageal cancer	28				
nivolumab	27	69	(58–84)	22 / 5	3 / 16 / 8
pembrolizumab	1	69	—	1 / 0	0 / 1 / 0
Breast cancer	3				
atezolizumab + chemo	3	62	(36–66)	0 / 3	0 / 1 / 2

(Continue to next page)

Table 4. Patient backgrounds arranged into each primary tumor type (continue)

Primary tumor type and administered ICIs	N = 820	Age, median (range)	Sex (M / F)	Treatment line 1st / 2nd / 3rd–
Hodgkin lymphoma	5			
nivolumab	2	44.5 (22–67)	2 / 0	0 / 1 / 1
pembrolizumab	3	39 (38–66)	1 / 2	0 / 2 / 1
MSI High	14			
pembrolizumab	14	65.5 (50–85)	8 / 6	0 / 4 / 10
Hepatocellular carcinoma	26			
atezolizumab + bevacizumab	26	72 (60–89)	23 / 3	6 / 14 / 6
Other	1			
nivolumab	1	60 —	1 / 0	0 / 0 / 1

ICI: immune checkpoint inhibitor, M: male, F: female, MSI: Microsatellite Instability

3-2 irAE 発現状況

irAE 発症の概要を Table 5 に示す。820 名の ICI 投与患者のうち 360 名(43.9%)が irAE を発症し、そのうち 108 名(13.2%)が Grade 3 以上の重篤な症状を呈した。観察期間中に複数の irAE が発症する場合もあり、41 名(5.0%)が 3 個以上の irAE を発症し、延べ 537 件の irAE をレジストリに登録した。

Table 5. Incidence of immune-related adverse events

	N = 820	%
irAE incidence—no. (%)	820	
no irAE	460	56.1%
any irAE	360	43.9%
irAE severity per patients—no. (%)		
Grade 1	105	12.8%
Grade 2	147	17.9%
≥ Grade 3	108	13.2%
number of irAE per patients—no. (%)		
1	229	27.9%
2	90	11.0%
≥ 3	41	5.0%

irAE: immune-related adverse events

irAE の臓器別の発症件数、重症度を Table 6 に示す。発症件数が最も多いのは皮膚障害、次いで甲状腺機能障害、間質性肺炎であった。また副腎皮質機能低下、1 型糖尿病、膵炎、肝障害、神経障害、心筋障害は Grade 3 以上の発現率が 5 割を超えた。

Table 6. Detail of immune-related adverse events

	n	Grade, n (%)					
		1		2		≥3	
Total	537	217	(40.4)	198	(36.9)	122	(22.7)
irAE subtype							
skin toxicity	151	116	(76.8)	27	(17.9)	8	(5.3)
pneumonitis	87	47	(54.0)	19	(21.8)	21	(24.1)
hypothyroidism, thyroiditis	91	17	(18.7)	70	(76.9)	4	(4.4)
adrenal insufficiency, hypophysitis	43	0	(0.0)	21	(48.8)	22	(51.2)
type 1 diabetes	6	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(100.0)
colitis	24	1	(4.2)	13	(54.2)	10	(41.7)
pancreatitis	11	0	(0.0)	3	(27.3)	8	(72.7)
hepatitis	50	11	(22.0)	13	(26.0)	26	(52.0)
nephritis	18	7	(38.9)	10	(55.6)	1	(5.6)
musculoskeletal toxicity	16	3	(18.8)	7	(43.8)	6	(37.5)
nervous system toxicity	4	0	(0.0)	2	(50.0)	2	(50.0)
cardiovascular toxicity	3	1	(33.3)	0	(0.0)	2	(66.7)
ocular toxicity	5	3	(60.0)	2	(40.0)	0	(0.0)
hematologic toxicity	5	0	(0.0)	3	(60.0)	2	(40.0)
infusion reaction	5	4	(80.0)	1	(20.0)	0	(0.0)
other	18	7	(38.9)	7	(38.9)	4	(22.2)

irAE: immune-related adverse events

irAE の発現時期を調査すると、治療開始後 6 ヶ月以内に 84.4% (453 件)、1 年以内に 94.0% (505 件)が発症したが、治療開始後 3 年を経て発症する irAE も存在した(Fig. 3a)。発現時期中央値は 58 日であり、irAE の重症度において発現時期に有意な差はなく、irAE 発生臓器ごとの発症時期では副腎皮質機能低下症が他の irAE よりやや遅い発症であった(Fig. 3b, c)。

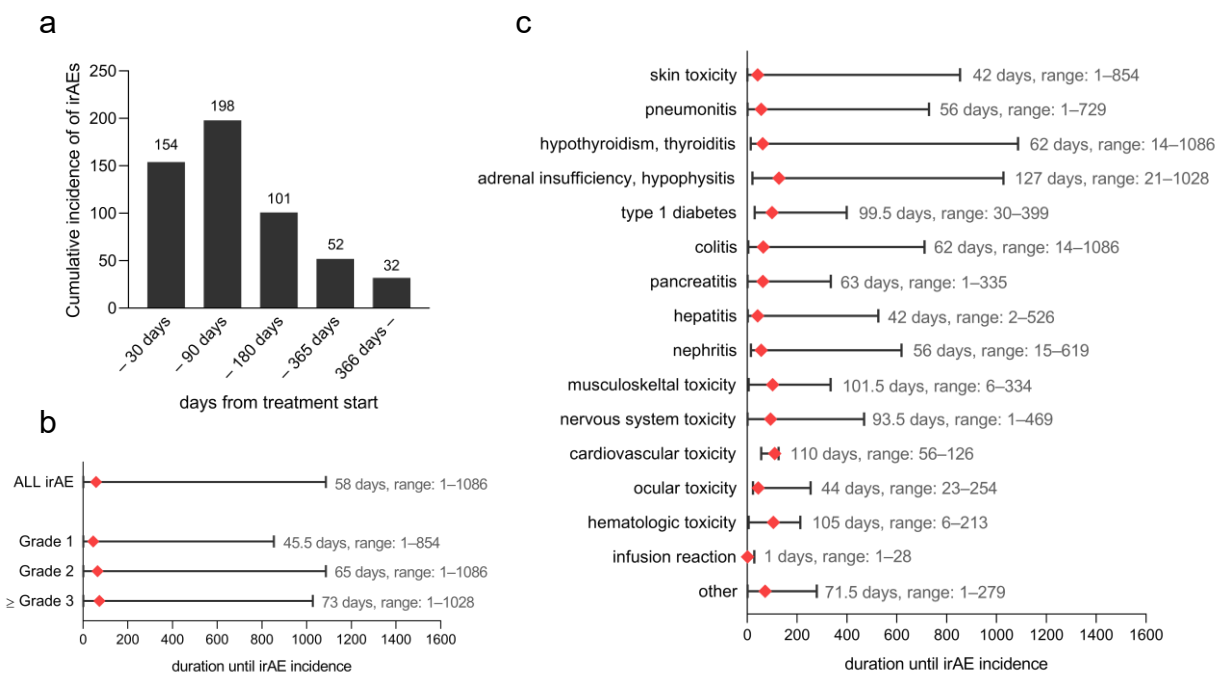


Figure 3 Duration of irAE development from treatment start.

(a) The number of irAEs are shown in a time dependent manner. In total, 505 irAEs occurred within a year after the initial dose of ICI treatment. (b) The median duration of irAE incidence were 58 days and those duration were compared due to their severity. (c) The period until each type of irAE were shown. The black bar shows range of the duration and red dot shows the median time of incidence.

irAE: immune-related adverse events

3-3 適応癌種に応じた irAE 発現状況解析

各癌種における irAE の発現を比較するため、レジストリに 50 名以上の患者登録がある悪性黒色腫(N=135)、非小細胞肺癌(N=249)、頭頸部癌(N=142)、腎細胞癌(N=100)、胃癌(N=65)について解析を実施した。irAE の発現率は、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌が約 50%の発現率であるのに対し、頭頸部癌、胃癌はそれぞれ 33.6%, 16.9%と低い発生率であった(Fig. 4a)。irAE の臓器別発生率と癌種を比較すると、非小細胞肺癌では間質性肺炎の発現が非常に多く、悪性黒色腫や腎細胞癌では、Grade 3 以上の副腎皮質機能低下症・下垂体炎や肝障害の発現頻度が高いことが示された(Fig. 4b, c)。

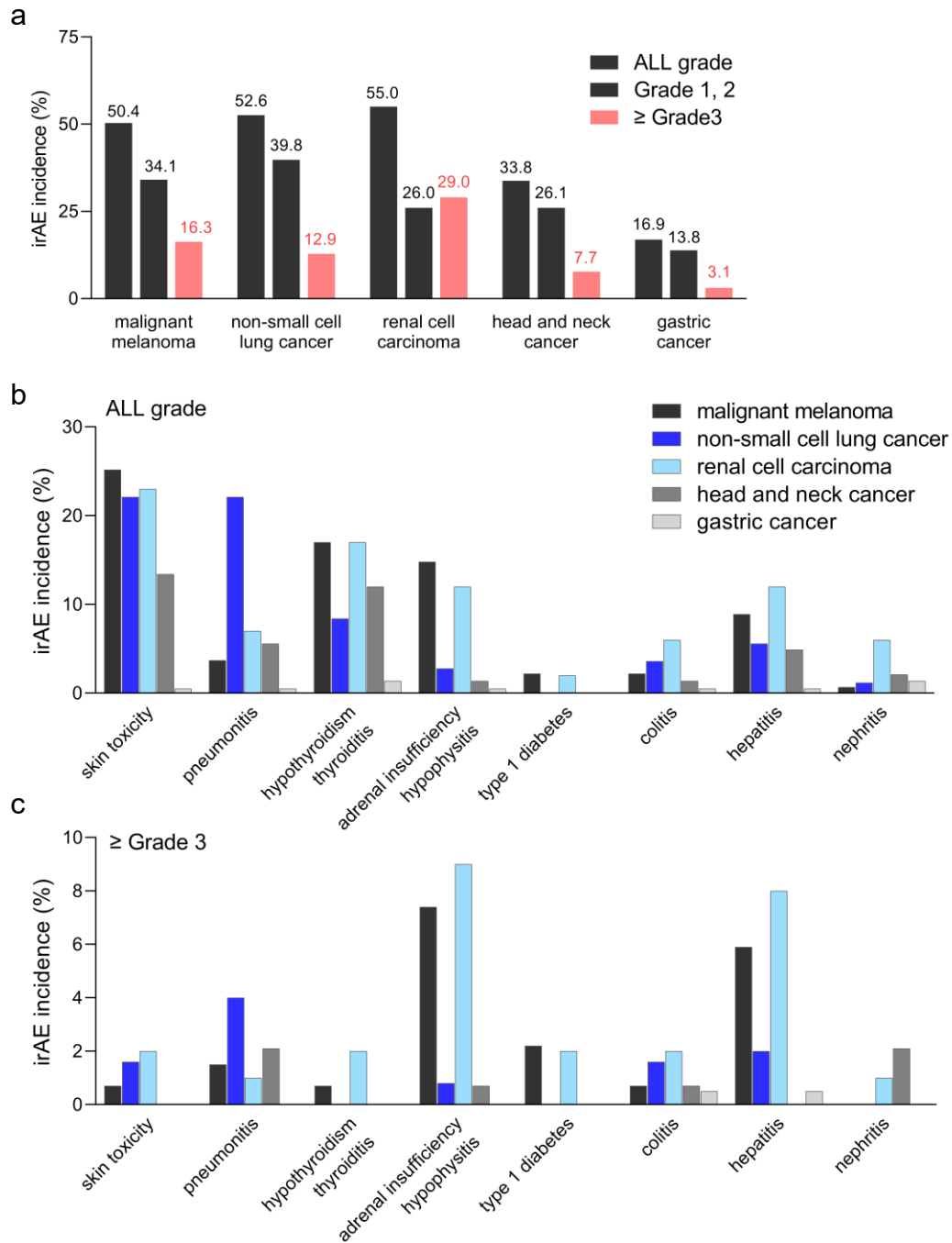


Figure 4 The spectrum of confirmed irAEs by primary tumors, severity, and targeted organ systems.

(a) The incidence ratio of irAE and its severity in malignant melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, head and neck cancer, and gastric cancer. (b) Distribution of irAEs for organ categories in all grade and (c) in Grade 3 or severer.
irAE: immune-related adverse events

3-4 抗 PD-1 抗体 + 抗 CTLA-4 抗体併用療法における irAE 発現解析

3-4-1 患者背景および治療継続率

2014 年 9 月から 2021 年 1 月までに治療を開始した悪性黒色腫および腎細胞癌の患者を対象とし、抗 PD-1 抗体単剤療法および、抗 PD-1 抗体+抗 CTLA-4 抗体併用療法の irAE の比較を実施した。悪性黒色腫における患者背景を Table 7 に、腎細胞癌における患者背景を Table 8 に示す。どちらの癌種においても、年齢、性別、治療前の ECOG PS に有意な差はなかった。悪性黒色腫では両群に前治療歴に差が無いことと比較し、腎細胞癌では単剤療法は 2 次、3 次療法として用いられ、ICI 併用療法は 1 次療法で実施されていた。悪性黒色腫、腎細胞癌における ICI 併用療法は 4 コースの併用療法に加えて 5 コースよりニボルマブの単剤療法を継続する (Fig. 5a)。単剤療法における 4 コースまでの治療完遂率は、両癌種とも 70%以上を超えており、その中止理由は病勢増悪が多い。これに対し併用療法は、悪性黒色腫 31.3%、腎細胞癌 39.3%と 4 コース完遂率は顕著に低下し、その中止理由は irAE が大半を占めた (Fig. 5b-d)。

Table 7. Patient background in melanoma treated with PD-1 monotherapy or PD-1 + CTLA-4 combination

Characteristic	PD-1 monotherapy n = 90		PD-1 + CTLA-4 combination n = 16		<i>p</i>
Age, median—years (range)	68	(14–87)	61	(38–85)	0.127
Sex—no. (%)					
Male	49	(54.4)	10	(62.5)	0.597
Female	41	(45.6)	6	(37.5)	
ECOG PS—no. (%)					
0-1	85	(94.4)	15	(93.8)	>0.999
≥ 2	5	(5.6)	1	(6.3)	
ICI line of treatment—no. (%)			6		
First line	33	(36.7)	7	(37.5)	>0.999
Second line	33	(36.7)	3	(43.8)	
Third line or more	24	(26.7)		(18.8)	
Administered ICIs—no. (%)			0		
Nivolumab	60	(66.7)	0	-	-
Pembrolizumab	30	(33.3)	16	-	
Nivolumab + Ipilimumab	0	-		(100.0)	

PD-1: programmed cell death-1, CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ICI: immune-checkpoint inhibitor

Table 8. Patient background in renal cell carcinoma treated with PD-1 monotherapy or PD-1 + CTLA-4 combination

Characteristic	PD-1 monotherapy n = 59		PD-1 + CTLA-4 combination n = 28		<i>p</i>
Age, median—years (range)	68	(32–82)	68	(21–82)	0.873
Sex—no. (%)					
Male	42	(71.2)	19	(67.9)	0.805
Female	17	(28.8)	9	(32.1)	
ECOG PS—no. (%)					
0-1	51	(86.4)	25	(89.3)	> 0.999
≥ 2	8	(13.6)	3	(10.7)	
ICI line of treatment—no. (%)					
First line	0	-	28	(100.0)	< 0.0001
Second line	29	(49.2)	0	-	
Third line or more	30	(50.8)	0	-	
Administered ICIs—no. (%)					
Nivolumab	59	(100.0)	0	-	
Pembrolizumab	0	-	0	-	
Nivolumab + Ipilimumab	0	-	28	(100.0)	

PD-1: programmed cell death-1, CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ICI: immune-checkpoint inhibitor

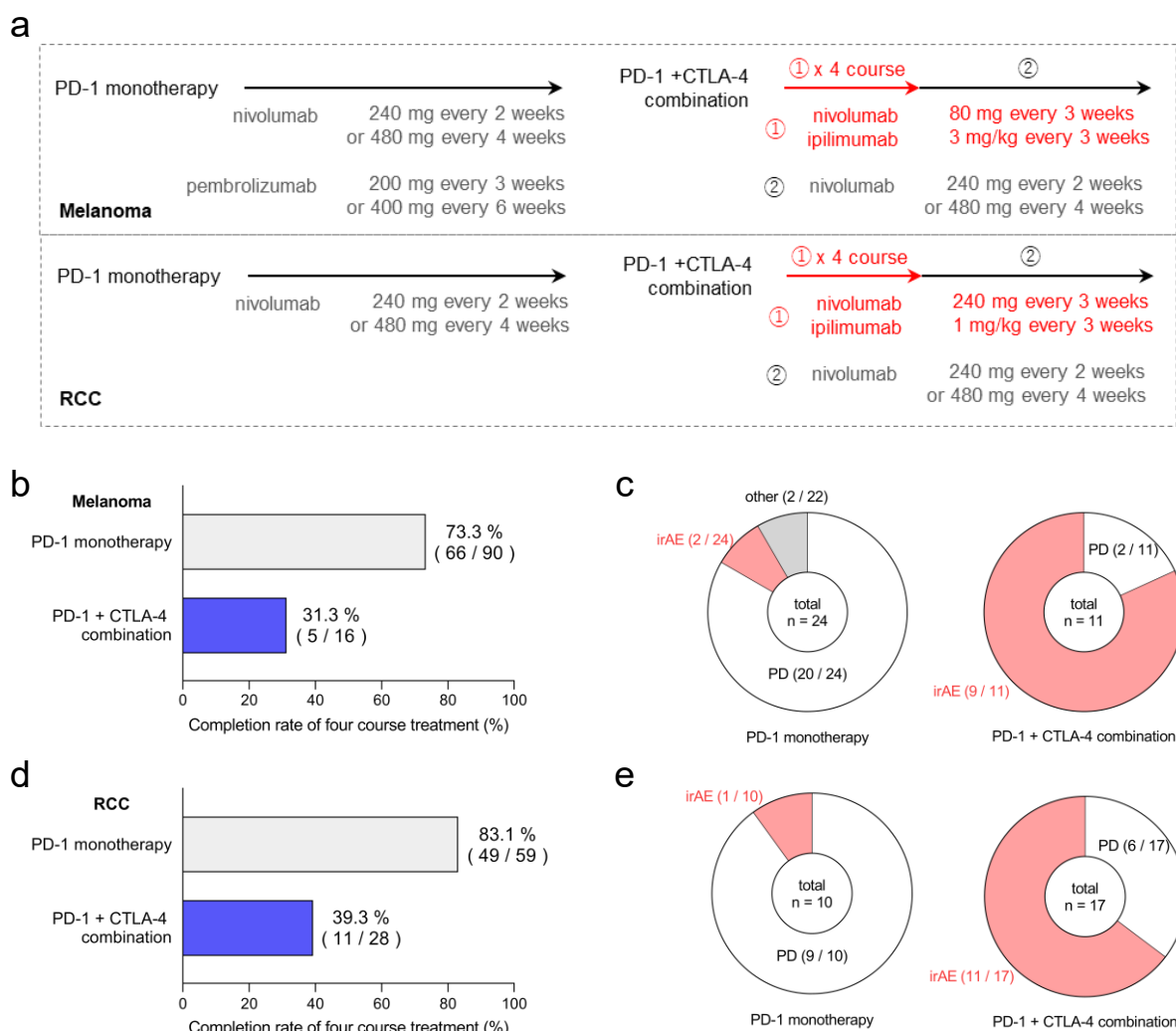


Figure 5 Comparison of treatment schedule and continuation between anti-PD-1 monotherapy and anti-PD-1 and anti-CTLA-4 mAbs combination therapy.

(a) Regimen information of ICI monotherapy or combination therapy in melanoma and RCC. Nivolumab and pembrolizumab are used in melanoma as monotherapy, whereas only nivolumab is available in RCC. In combination therapy, combination therapy is conducted four courses followed by nivolumab maintenance therapy. Nivolumab and ipilimumab dose setting are different in both tumor type. (b) Comparison of completion rate of four course treatment between monotherapy and combination therapy in melanoma and (c) in RCC. (d) The reason of treatment discontinuation before four course completion in melanoma and (e) in RCC.

PD-1: programmed cell death-1, CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, RCC: renal cell carcinoma

3-4-2 irAE 発現、重症度の比較

悪性黒色腫、腎細胞癌の irAE 発現は類似した傾向が観察されているため(Fig. 4a–c)、単剤療法及び併用療法の irAE 発現、重症度調査は両癌種を合わせて実施した。Table 9 に単剤療法 149 名、併用療法 44 名の irAE 発現調査を示す。irAE 発生率は患者数、重症患者数ともに併用療法が有意に多く、患者一人当たりの irAE 発生数も有意に増加した。さらに治療開始より最初の irAE が発現するまでの期間中央値は単剤療法 73.5 日に対し、併用療法 35 日と有意に短縮した。

Table 9. Comparison of irAE between PD-1 monotherapy and PD-1 + CTLA-4 combination

Characteristic	PD-1 monotherapy n = 149		PD-1 + CTLA-4 combination n = 44		p
irAE incidence—no. (%)					
All grade	64	(43.0)	31	(70.5)	0.004
≥ Grade3	20	(13.4)	20	(45.5)	< 0.001
Number of irAE per patient—no. (%)					
1-2	54	(36.2)	19	(43.2)	0.603
≥ 3	10	(6.7)	12	(27.3)	< 0.001
Median days until first irAE—days (range)	73.5	(1–854)	35	(19–395)	0.022

PD-1: programmed cell death-1, CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4,
irAE: immune-related adverse events

また irAE を発生臓器別に比較すると、甲状腺機能低下症(単剤 8.7%, 併用 36.4%)、副腎皮質機能低下症(単剤 6.7%, 併用 29.6%)、肝障害(単剤 2.0%, 併用 27.3%)が併用療法で増加した(Fig. 6a)。また Grade3 以上の irAE では副腎皮質機能低下症(単剤 6.7%, 併用 29.6%)、肝障害(単剤 2.0%, 併用 27.3%)が併用療法で有意に増加することが示された(Fig. 6b)。

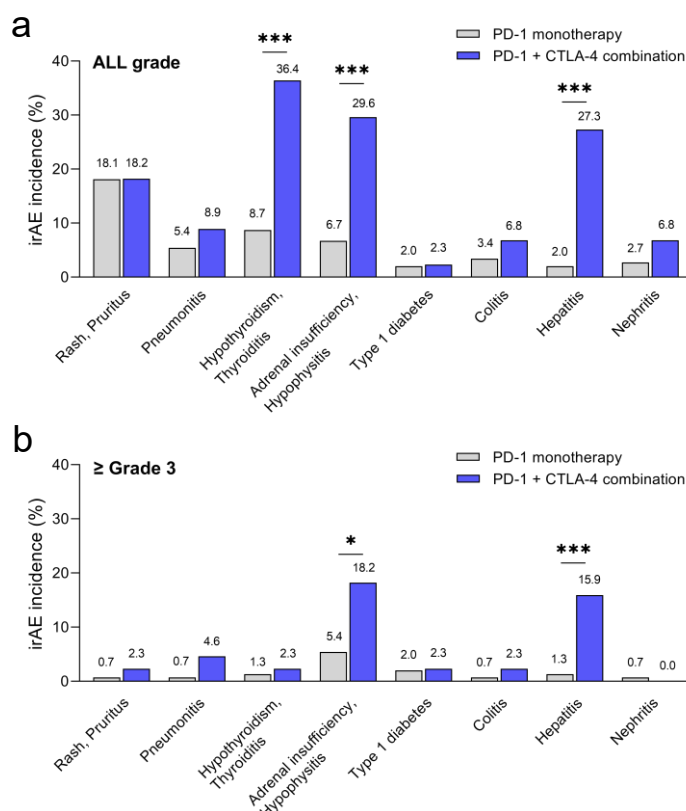


Figure 6. The incidence of irAEs in PD-1 monotherapy and PD-1 plus CTLA-4 combination therapy.

Comparison of (a) all grade or (b) Grade 3 or severer irAEs in each organ between monotherapy and combination therapy. The numbers indicate incident ratio. PD-1: programmed cell death-1, CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen, irAE: immune-related adverse events*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.005$

3-4-3 内分泌系機能障害の詳細な比較

併用療法において、内分泌系機能障害の頻度が増加した。この irAE に対し、視床下部-下垂体前葉-末梢ホルモン分泌器官の経路障害について詳細に調査を行った結果を Table 10 に示す。irAE として生じる甲状腺機能低下症は原発性と下垂体性の二つに分けられる。単剤療法では 13 例全てが原発性であったのに対し、併用療法では 16 例中 4 例が下垂体性の甲状腺機能低下症であり、その発生頻度は併用療法で有意に上昇した。甲状腺機能低下症に先立って生じる甲状腺機能亢進症や甲状腺ホルモンの補充療法を要した患者の割合は両群で差がなかった。

irAE として生じる副腎皮質機能低下症は視床下部性、下垂体性、そして低頻度

だが原発性に分類される。単剤療法と比較し、併用療法では視床下部性、原発性の発症頻度は変化なく、下垂体性副腎皮質機能低下症の発症が有意に上昇した。単剤療法で下垂体性副腎皮質機能低下症を発症した 10 例のうち 1 例のみ成長ホルモン (growth hormone, GH) の分泌不全が観察されたが、甲状腺刺激ホルモン (thyroid-stimulating hormone, TSH) や prolactin (PRL) には影響がなく、ほとんどの症例が ACTH の単独欠損であった。これに対し併用療法群では 13 例の下垂体性副腎皮質機能低下症のうち、5 例が TSH 欠損を合併し、単剤療法と比較し発症率は有意に増加した。また 2 例が PRL 欠損、2 例が GH 欠損を併発しており、複数の下垂体前葉ホルモンが欠損する可能性が高いという結果が得られた。

Table 10. Comparison of cause and clinical features of endocrine irAEs between PD-1 monotherapy and PD-1 + CTLA-4 combination

	PD-1 monotherapy		PD-1 + CTLA-4 combination		<i>p</i>
Characteristic	n = 149		n = 44		
Cause of endocrine irAE—no. (%)					
Thyroid-related irAE	13	(8.7)	16	(36.4)	< 0.001
Pituitary hypothyroidism	0	(0.0)	4	(9.1)	0.002
Primary hypothyroidism	13	(8.7)	12	(27.3)	0.004
Adrenal insufficiency	10	(6.7)	13	(29.5)	< 0.001
Hypothalamic adrenal insufficiency	3	(2.0)	1	(2.3)	0.999
Pituitary adrenal insufficiency	6	(4.0)	11	(25.0)	< 0.001
Primary adrenal insufficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	0.999
Unknown	1	(0.7)	1	(2.3)	0.405
Both irAE	3	(2.0)	8	(18.2)	< 0.001
Features of thyroid-related irAE—no. (%)					
Accompanied with thyroiditis	6 / 13	(46.2)	8 / 16	(50.0)	0.999
Levothyroxine supplementation	12 / 13	(92.3)	12 / 16	(75.0)	0.343
Features of adrenal insufficiency—no. (%)					
Pituitary swelling (MRI)	1 / 10	(10.0)	2 / 13	(15.4)	0.999
Concurrent TSH deficiency	0 / 10	(0.0)	5 / 13	(38.5)	0.046
Concurrent PRL deficiency	0 / 10	(0.0)	2 / 13	(15.4)	0.486
Concurrent GH deficiency	1 / 10	(10.0)	2 / 13	(15.4)	0.486

PD-1: programmed cell death-1, CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, irAE: immune-related adverse events, MRI: magnetic resonance imaging, TSH: thyroid-stimulating hormone, PRL: prolactin, GH: growth hormone

3-5 irAE 発症後の治療

irAE 発症後の治療は、自己免疫の過剰反応を抑制するためにステロイドをはじめとする免疫抑制剤を使用する¹⁹⁻²¹。レジストリに登録された irAE に対し、ステロイド治療の実施の有無、およびその投与量の調査の結果を Table 11 に示す。使用されたステロイドはベタメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾンと多岐にわたるため、糖質コルチコイド作用の力価を参考にプレドニゾン用量に換算し、体重で除した値で示した。

537 例の irAE に対し、163 例でステロイドが使用され、59 例が 0.3 mg/kg 未満、71 例が 1 mg/kg 未満、33 例が 1 mg/kg 以上の高用量ステロイドを使用していた。irAE の重症度別に比較すると、Grade 3 以上の 120 例のうち irAE の臓器別に比較すると、間質性肺炎、副腎皮質機能障害、大腸炎、肝機能障害、骨格・筋系障害では半数近くの症例でステロイドが使用されており、中でも間質性肺炎、肝機能障害は 1 mg/kg 以上の高用量ステロイドを多くの症例で使用していた。

ステロイド以外の免疫抑制剤の使用は、ミコフェノール酸モフェチルが 5 例(肝機能障害)、アザチオプリンが 2 例(肝機能障害)、シクロスポリン(肝機能障害)、エンドキサン(間質性肺炎)、インフリキシマブ(大腸炎)が 1 例ずつ使用されていた。

Table 11. Steroid usage for the treatment of immune-related adverse events

	n	steroid (prednisolone equivalent dose / kg)							
		none		< 0.3 mg/kg		< 1.0 mg/kg		≥ 1.0 mg/kg	
Total	537	374	(69.6)	59	(11.0)	71	(13.2)	33	(6.1)
Grade 1	218	213	(97.7)	3	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
Grade 2	199	123	(61.8)	39	(19.6)	35	(17.6)	2	(1.0)
≥ Grade 3	120	38	(31.7)	17	(14.2)	34	(28.3)	31	(25.8)
irAE subtype									
skin toxicity	151	132	(87.4)	10	(6.6)	7	(4.6)	2	(1.3)
pneumonitis	87	50	(57.5)	1	(1.1)	18	(20.7)	18	(20.7)
hypothyroidism, thyroiditis	91	91	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
adrenal insufficiency, hypophysitis	43	0	(0.0)	33	(76.7)	9	(20.9)	1	(2.3)
type 1 diabetes	6	5	(83.3)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
colitis	24	12	(50.0)	1	(4.2)	11	(45.8)	0	(0.0)
pancreatitis	11	10	(90.9)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
hepatitis	50	27	(54.0)	2	(4.0)	11	(22.0)	10	(20.0)
nephritis	18	14	(77.8)	1	(5.6)	3	(16.7)	0	(0.0)
musculoskeletal toxicity	16	5	(31.3)	5	(31.3)	6	(37.5)	0	(0.0)
nervous system toxicity	4	2	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(25.0)
cardiovascular toxicity	3	3	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ocular toxicity	5	4	(80.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)
hematologic toxicity	5	3	(60.0)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
infusion reaction	5	5	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
other	18	11	(61.1)	3	(16.7)	4	(22.2)	0	(0.0)

irAE: immune-related adverse events

4 考察

当院で行われる ICI 治療を調査し、RWD として活用するための癌種横断的 ICI レジストリを構築し、2021 年 3 月までに 820 名の患者を調査した。Table 9 に示す irAE 全体の発生率(all grade 43.9%, $\geq$ Grade 3 13.2%)は、既存の報告と大きな差はない。しかしながら癌種による irAE 発現状況には違いがあり、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌には凡そ同頻度の irAE 発症率であったが、頭頸部癌、胃癌は発症が少なかった。頭頸部癌の臨床試験における irAE 発現率(all grade, $\geq$ Grade 3)は、二次治療のペムブロリズマブ単剤治療で 64.0%, 13.0%²⁴、1 次治療のペムブロリズマブ単剤治療で 58.3%, 17.0%²⁵、三次治療の胃癌におけるニボルマブ単剤治療の irAE 発現率(all grade, $\geq$ Grade 3)は 42.7%, 10.3%であった²⁶。

レジストリ構築は後方視的な解析であり、電子カルテにおける医師記載情報や検査値情報により irAE を抽出する。臨床試験とは異なり、診療科ごとに電子カルテ記載も異なる臨床現場では軽度の皮疹など検査値に表れない症状が収集できず、発症率が低くなる可能性も考えられる。

レジストリを活用した irAE 発現解析として、抗 PD-1 抗体単剤療法と抗 PD-1 抗体および抗 CTLA-4 抗体併用療法の irAE 発現について比較した。臨床試験において併用療法は治療効果が高い一方で irAE 発現率が高く、特に皮疹、大腸炎、内分泌機能障害、肝障害が顕著に増加することが報告されている^{27,28}。本解析では単剤療法と併用療法で追跡期間が異なるため治療効果の判定は難しいが、4 コースの投与完遂率や中止理由、irAE 発現までの期間中央値を比較すると、併用療法ではより重症度の高い irAE が早期に発現し、投与中止した症例が多いことが分かった。

併用療法においては複数の下垂体前葉ホルモンの欠損が増加し下垂体性の甲状腺機能低下症と副腎皮質機能低下症を併発する患者が有意に増加した。下垂体前葉には CTLA-4 の発現が確認されており、イピリムマブ投与により補体を介した II 型アレルギーによる下垂体臓器障害が発生していると考えられている²⁹。甲状

腺機能低下症に対してはレボチロキシンの補充、副腎皮質機能低下症に対してはヒドロコルチゾンの補充が標準的な治療法となるが、両者を併発した場合はその補充の順序が重要であり、ヒドロコルチゾンの先行投与が必要である。レボチロキシンを先行すると、甲状腺ホルモンによるステロイドクリアランスの上昇により、副腎クリーゼを引き起こす可能性があり、臨床においては非常に注意が必要である。本結果より、併用療法を行う際は内分泌系機能障害の発現に注意し、さらに内分泌機能障害を発症した際には他の下垂体前葉ホルモンの欠損確認が必要であり、診断や irAE に対する適切な治療に不可欠であることが示された。

irAE は ICI による免疫の活性化が自己の正常臓器を攻撃する現象であるため、その治療はステロイドを中心とする免疫抑制剤が中心となる¹⁹⁻²¹。ガイドラインの推奨に従い 0.5–1.0 mg/kg のステロイドが使用されることが多く、実際に間質性肺炎、肝障害では 20%を超える患者で 1.0 mg/kg 以上のステロイドが投薬されていた。しかしながら、免疫抑制剤の使用は抗腫瘍効果を減弱させることが懸念される。Ricciuti らの研究では、ICI の治療開始時に 10mg 以上のプレドニゾロンを緩和目的もしくは他疾患の治療で使用している場合、使用していない患者群と比較し、無増悪生存期間(progression-free survival, PFS)、全生存期間(overall survival, OS)ともに短縮されることが示された³⁰。irAE 治療に対して、ステロイド投与がその後の ICI 治療効果へ与える影響については未だ報告がないため、今後検証していく必要があると考える。一方で発現頻度の高い甲状腺機能低下症はその治療にステロイドを使用せず、また副腎皮質機能低下症では糖質コルチコイド作用の弱いヒドロコルチゾンが使用される。そのため、当院の症例でも多くの患者がプレドニゾロン換算で 0.3mg/kg 未満のステロイド使用に留まっていた。Street らは 6596 例の ICI 投与患者を解析し、内分泌関連 irAE の発現が ICI 治療の予後良好因子となる研究成果を報告した³¹。irAE 発症は免疫活性化の指標であり、ICI の治療効果発現と関連することが分かっているが、臓器別の影響は報告が少ない。今後は irAE の種別

毎に予後良好因子となりうるかの検証が必要であり、irAE 治療に対しどの程度のステロイド投与が許容されるかの検証が必要である。

5 小括

ICI は 2014 年の使用開始以降、適応を次々と拡大し、これまでの抗がん剤治療とは比類なき速度で使用患者数が拡大した。しかしながら、その副作用である irAE は従来の抗癌薬以上に複雑である。薬剤師による癌種横断的な ICI レジストリの作成は、臨床現場における irAE 発生率や重症化率、薬剤ごとの irAE 発現臓器の特徴、発症後の対応の把握を容易にし、ICI 治療の適正使用を推進するために不可欠である。現在は抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体に加えて、他の免疫チェックポイント分子に対する抗体医薬も臨床試験が開始されており、既存の ICI との併用も計画されている³²。新たな irAE の特徴が発現する可能性もあり、レジストリによるデータ取得の継続、解析が必要である。今後も当院でのレジストリ構築は継続する予定であり、ICI 適正使用の推進において活用意義が高まると考える。

抗 PD-1 抗体および抗 CTLA-4 抗体の併用療法における irAE 発現の解析により、内分泌関連 irAE 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分かった。ホルモン補充療法の順序に注意が必要のため、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と考える。

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

1 緒言

免疫関連有害事象(immune-related adverse events, irAE)の発症は、多くの癌種で予後良好因子であることが示されている。従って irAE 発症と抗腫瘍効果は、免疫活性化という共通のメカニズムの表裏の結果である可能性がある。免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor, ICI)を用いた治療が開発されて以降、活性化した免疫反応を検出し ICI の治療効果予測を目指すバイオマーカー研究が行われてきた。同時に irAE 発症のリスク因子を同定する研究も継続されているが、治療効果ほど多くの報告がない^{33,34}。過去の研究では特定のヒト白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)遺伝子は、内分泌関連等の irAE 発症の危険因子として報告されている^{35,36}。また、ケモカインである cluster of differentiation 163 (CD163)や C-X-C motif chemokine ligand 5 (CXCL5)の可溶性分画は、ICI の投与後に上昇し、irAE の予測に有用であると報告されている³⁷。しかしながら、これらの潜在的に有用な因子は、多くの場合追加の血液サンプルと特殊な測定技術が必要となり、治療効果の早期予測や irAE の早期発見へと臨床応用するためには時間と費用を要する。

一方で、免疫細胞の活性化やその生理的状态は、日常的に取得する医療情報、特に検査値にも反映される。これらの客観的指標には、例えば血球算定、生化学検査、凝固因子、ホルモン、腫瘍マーカー測定、また身体計測などが挙げられる³⁸。例えば、リンパ球や好酸球などの血球数が、イピリムマブやペムブロリズマブを投与された悪性黒色腫患者の生存率と関連していることが報告されている^{39,40}。また好中球リンパ球比(neutrophils to lymphocytes ratio, NLR)は、がん治療中の全身の免疫状態を示す有用な指標であり、治療開始前の NLR が、ICI 治療の重要な予後因子であることも報告されている⁴¹⁻⁴³。このように日常診療情報を用いた ICI の治療効

果の予測についてはこれまで多く報告があるが、irAE の発症の調査に有用であることを示した研究は少ない⁴⁴⁻⁴⁶。これらの情報が効果的に irAE の発症、重症度、または標的臓器を予測できれば、どの施設でも簡便に使用できるという観点から臨床的意義が大きい。

既存の ICI 治療は次々と適応を拡大し、従来の細胞障害性抗がん剤や分子標的薬との併用も適応取得が進んでいる。さらに新規の免疫チェックポイント分子に対する創薬も進行中である³²。このように治療法が拡大する中で、irAE の発生予測や重症度の評価等の研究は ICI の安全な治療を担保する上で非常に重要である。

これらの背景より、本章では ICI レジストリに蓄積された irAE 発現情報と患者背景、臨床検査値と irAE の関連を評価した。特に NLR の推移を後方視的に追跡し、irAE 発症との関連を詳細に調査した。

2 方法

2-1 対象患者

転移性または切除不能な非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌において、2014年9月から2018年12月までに、ニボルマブまたはペムブロリズマブの単剤療法を当院で実施した患者を対象とした。データ収集のカットオフ日は2020年5月31日とし、irAEの発現率、重症化率を統一するため、抗 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)抗体、抗 programmed cell death ligand-1 (PD-L1)抗体、またはICIを含む併用療法を受けていた患者は解析から除外した。また、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 3 または 4 の患者は、ICI を含む全身治療を受けないことが推奨されているため、本研究から除外した。

2-2 診療情報の収集

構築したレジストリより、患者背景として、原発巣、転移の有無、前治療数、ICIの治療期間、治療結果、irAEの発生状況、身体情報、嗜好歴、臨床検査値を抽出した。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た。

2-3 irAEの評価

irAEはICI投与中、もしくはirAE投与終了後からデータ収集のカットオフ日までに発生したものをレジストリより抽出した。irAEの分類はアメリカ臨床腫瘍学会のガイドラインに従って実施し、重症度は、common terminology criteria for adverse events (CTCAE) ver.5.0 を用いて評価した。

2-4 統計解析

連続変数の2群間の比較には Wilcoxon matched-pairs 検定、Mann-Whitney 検定、paired-t 検定を用いて行った。カテゴリー変数の2群間の比較には Fisher's exact 検

定を用いた。連続変数の多群間の比較には、One-way ANOVA と Tukey's post hoc 検定を行った。臨床検査値の経時的比較等の反復事項の分析には、混合効果モデルを用いた One-way ANOVA と Holm-Sidak post hoc test を用いた。カットオフ値の算出には受信者動作特性(receiver operating characteristics, ROC) 曲線分析を用い、Youden-index の最高値をカットオフ値と決定した。生存確率は Kaplan-Meier 法を用いて解析し、異なるグループは log-rank 検定で比較した。全生存期間および無予後生存期間は、ICI 治療開始日からイベント発生日までの期間で算出した。多変量解析は、多重ロジスティック回帰分析と Cox 比例ハザードモデルを用いた。Hazard ratio (HR)と 95% confidence intervals (95% CI)で表し、p-value は Wald 検定で算出した。統計的検定は両側検定とし、p value < 0.05 を有意とした。統計解析は、GraphPad Prism version 9.0.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) および JMP version 15.1.0 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いて実施した。

3 結果

3-1 患者背景

転移性または切除不能な非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌に対しニボルマブまたはペムブロリズマブによる治療を受けた患者 275 名のデータを収集した。患者の年齢中央値は 68 歳（16–89 歳）で、73.8%が男性だった。原発性腫瘍は、悪性黒色腫（55 名、20.0%）、非小細胞肺癌（119 名、43.3%）、頭頸部癌（名 63、22.9%）、腎細胞癌（38 名、13.8%）であった。218 名（79.3%）がニボルマブ、と 57 名（20.7%）がペムブロリズマブによる治療を受けていた。本患者集団においては、121 名において 166 例の irAE が発現し、その発現中央値は 77 日であった。166 例の詳細、重症度を Table 12 に示す。

Table 12 irAE information occurred in this study.

	n	Grade, n (%)					
		1	2	≥ 3			
Total	166	66	69	31			
irAE subtype							
skin toxicity	61	41 (67.2)	16 (26.2)	4 (6.6)			
pneumonitis	26	11 (42.3)	6 (23.1)	9 (34.6)			
hypothyroidism, thyroiditis	17	1 (5.9)	16 (94.1)	0 –			
adrenal insufficiency, hypophysitis	12	0 –	10 (83.3)	2 (16.7)			
type 1 diabetes	3	0 –	0 –	3 (100.0)			
colitis	9	3 (33.3)	4 (44.4)	2 (22.2)			
pancreatitis	2	0 –	2 (100.0)	0 –			
hepatitis	5	1 (20.0)	0 –	4 (80.0)			
nephritis	3	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)			
musculoskeletal toxicity	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0 –			
nervous system toxicity	2	0 –	2 (100.0)	0 –			
cardiovascular toxicity	2	0 –	1 (50.0)	1 (50.0)			
ocular toxicity	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 –			
hematologic toxicity	4	0 –	2 (50.0)	2 (50.0)			
infusion reaction	0	0 –	0 –	0 –			
other	13	5 (38.5)	5 (38.5)	3 (23.1)			

irAE: immune-related adverse events

3-2 irAE 発現、重症度と好中球・リンパ球比の変化

好中球とリンパ球のバランスが免疫関連有害事象の発生にどのように関連するかを明らかにするため、治療開始時と irAE 発生時の NLR を解析した。その結果、irAE の発症時に NLR が上昇していることを確認した(Fig. 7a)。治療開始時の NLR が患者、癌種毎に異なるため、ベースラインからの NLR の相対的な上昇率 (fold increase from baseline)を継続的に観察し、その値を以降の解析に用いた。irAE を重症度で分類すると、重症 irAE (Grade 3 以上)では、他の irAE に比べて NLR が有意に上昇していた(Fig. 7b)。ROC 曲線解析の結果、NLR は重症 irAE を区別するための実用的因子であることが示された(cut-off value: 1.40, area under the ROC curve (AUC): 0.74, $p < 0.0001$)(Fig. 7c)。irAE 発症時の NLR の上昇以外にも、白血球数、好中球数絶対数、リンパ球絶対数、C 反応性タンパク質などの血液マーカーについて同様の解析を実施したが、ROC 曲線解析の結果、これらのマーカーはいずれも重症 irAE を分類する上で NLR の AUC を上回るものではなかった(Fig. 8a-d)。

治療開始前の段階で irAE 発症を予測することは、臨床的意義が大きい。そこで、レジストリに登録された患者背景と治療前の NLR を含む臨床検査値を用いて多重ロジスティック回帰分析を行い、全 irAE または Grade 3 以上の重症な irAE のリスク因子を探索した。Table 13 に示されるように、irAE のリスク因子として非小細胞肺癌(52.9%)が頭頸部癌(31.7%)に対し irAE 発生率が有意に高かった (odds ratio 2.78, 95% CI 1.35-5.73, $p = 0.006$)が、がん種以外の有意な危険因子は抽出されなかった。同様に、Grade 3 以上の irAE についても治療開始時の因子を用いて、その発症を予測することはできなかった。

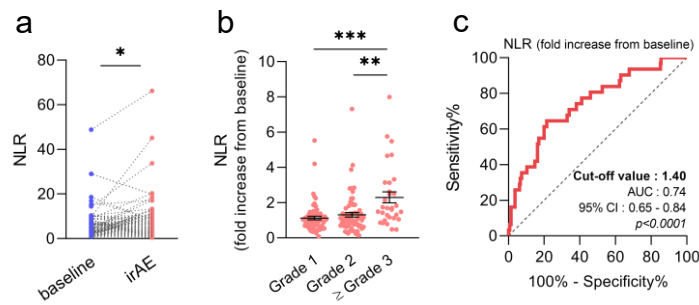


Figure 7 NLR trends during developing irAEs and relevance with its severity.

(a) NLR trend from the pretreatment until irAE occurrence (n=166). The NLR was significantly elevated at the time the irAE occurred. (b) Fold increase in NLR from baseline evaluated according to the severity of irAE. Grade 3 or higher irAE showed significant elevation compared to that of other irAEs (Grade 1, n=66; Grade 2, n=69; Grade 3 or higher, n=31). (c) ROC curve analysis of the sensitivity and specificity of NLR elevation from baseline to distinguish between Grade 1 or 2 and Grade 3 or higher irAEs. Results of ROC analysis: sensitivity 64.5%, specificity 78.5%, cutoff 1.40, and $p<0.0001$. Statistical analysis was performed using Wilcoxon matched-pairs test (a) and one-way ANOVA with Tukey's post hoc test (b). Data are shown as the mean $\pm$ SEM (b), * $p<0.05$, ** $p<0.01$, and *** $p<0.005$. NLR neutrophils to lymphocytes ratio, irAE immune-related adverse events, ROC receiver operating characteristics.

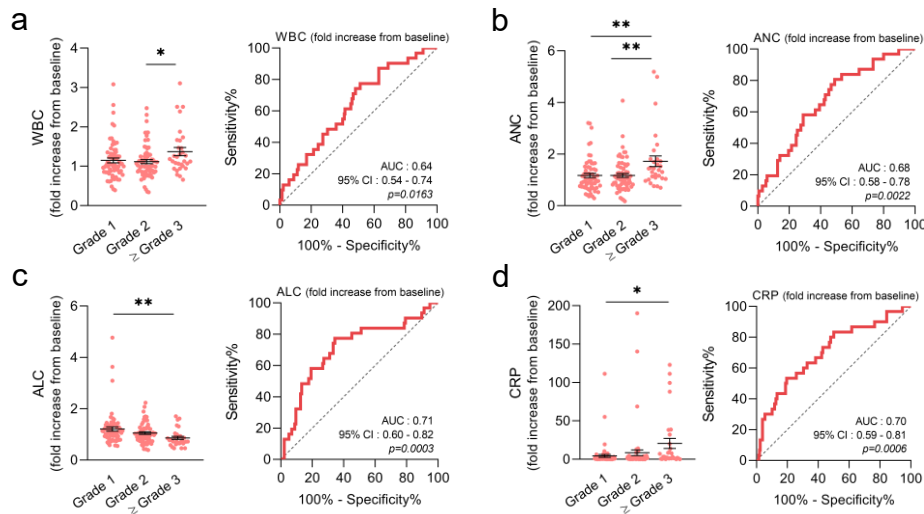


Figure 8 Trends of other blood cell marker during developing irAEs and relevance with its severity.

(a) Fold increase of WBC from baseline was evaluated according to the severity of irAE. ROC curve analysis evaluated the sensitivity and specificity of WBC fluctuation from baseline to distinguish between Grade 1 or 2 and Grade 3 or severer irAEs. Result of ROC analysis was sensitivity 80.0%, specificity 46.9%, cut-off 1.00, and $p=0.0129$. (b) Same analysis was conducted in absolute neutrophil count (ANC). Result of ROC analysis was sensitivity 83.3%, specificity 49.2%, cut-off 1.01, and $p=0.0016$. (c) Same analysis was conducted in absolute lymphocyte count (ALC). Result of ROC analysis was sensitivity 76.7%, specificity 64.6%, cut-off 0.94, and $p=0.0006$. (d) Same analysis was conducted in c-reactive protein (CRP). Result of ROC analysis was sensitivity 86.2%, specificity 49.6%, cut-off 0.86, and $p=0.0002$. Statistical analysis was performed in Wilcoxon matched-pairs test and One-way ANOVA with Tukey's post hoc test. Data are shown as the mean with SEM, * $p<0.05$, and ** $p<0.01$.

Table 13 Prediction of irAE expression using multiple logistic regression analysis

Variable	n (% of total)	All grade		
		OR	95% CI	p
Age, years (≤ 65)	102 (37.1%)	1.17	0.70-1.97	0.552
Tumor type				0.025
NSCLC vs HNC		2.78	1.35-5.73	0.006
Sex, Female	72 (26.2%)	0.80	0.43-1.48	0.475
ECOG PS (0 - 1)	251 (91.3%)	1.94	0.74-5.06	0.176
No. of treatment (0 - 1)	181 (65.8%)	1.32	0.76-2.30	0.326
Body Mass Index (> 20.0)	175 (61.8%)	0.84	0.48-1.49	0.549
Labo data				
WBC ($< 6.0 \times 10^3$)	139 (50.5%)	1.19	0.68-2.09	0.533
NLR (< 3.80)	137 (49.8%)	1.18	0.67-2.06	0.563
PLR (< 240.0)	136 (49.5%)	1.16	0.66-2.04	0.611

Variable	n (% of total)	$\geq$ Grade 3		
		OR	95% CI	p
Age, years (≤ 65)	102 (37.1%)	0.96	0.42-2.19	0.913
Tumor type				0.868
NSCLC vs HNC		0.97	0.32-2.95	0.961
Sex, Female	72 (26.2%)	0.48	0.16-1.42	0.186
ECOG PS (0 - 1)	251 (91.3%)	2.71	0.34-21.80	0.346
No. of treatment (0 - 1)	181 (65.8%)	0.98	0.40-2.35	0.956
Body Mass Index (> 20.0)	175 (61.8%)	1.05	0.41-2.65	0.921
Labo data				
WBC ($< 6.0 \times 10^3$)	139 (50.5%)	2.12	0.85-5.26	0.105
NLR (< 3.80)	137 (49.8%)	1.62	0.65-4.02	0.300
PLR (< 240.0)	136 (49.5%)	0.86	0.34-2.04	0.683

NSCLC: non-small cell lung cancer, HNC: head and neck cancer, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, WBC: white blood cell, NLR neutrophils to lymphocytes ratio, PLR: platelet to lymphocyte ratio

3-2-1 間質性肺炎

Table 12 に示すように、PD-1 単剤治療中には間質性肺炎の発症率が高く、重症化すると生命に関わることもあるため、臨床現場では早期の予測が可能になることは重要である。我々は、26 名の間質性肺炎の症例について、発症 100 日前からの NLR の推移を調査した。本解析で発症日(0 日)は胸部 X 線での陰影や、咳嗽の出現、血中酸素飽和度の低下など間質性肺炎所見の初発日を示す。NLR は間質性肺炎の発症日に近づくに従い、無症状にも関わらず徐々に増加した(Fig. 9a)。統計的には、間質性肺炎発見日の約 4 週間前には有意な上昇を示した(Fig. 9b)。さらに、発見日における NLR の治療開始時からの上昇率は、その後の重症度とよく相関しており(Fig. 9c)、ROC 曲線解析の結果、この NLR 上昇率は、間質性肺炎の重症度を高い精度で予測するための有用なバイオマーカーとなることがわかった(AUC 0.93, sensitivity 88.9%, selectivity 88.2%, cut-off value 2.37, $p = 0.0004$) (Fig. 9d)。

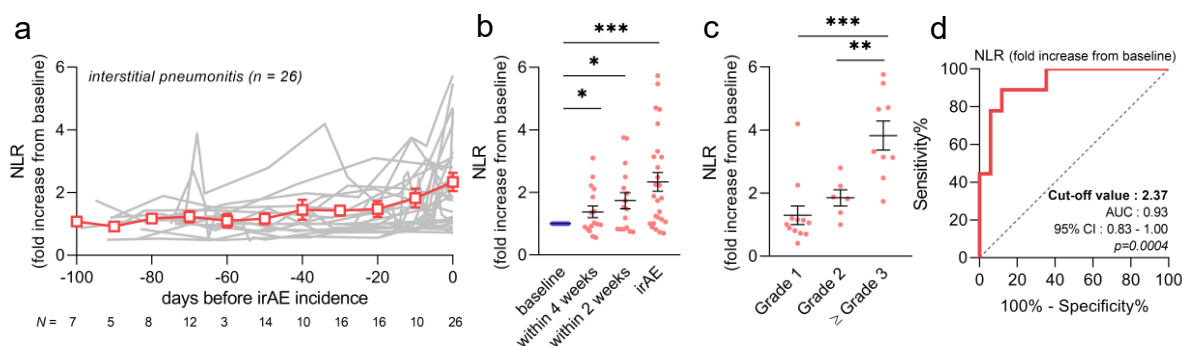


Figure 9. NLR trends in patients with interstitial pneumonitis.

(a) Plotting the NLR trends during 100 days before 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 day is the initial detection of pneumonitis. (b) The NLR was significantly elevated not only at incidences of pneumonitis, but also 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 or 2 and Grade 3 or higher pneumonitis (sensitivity 88.9%, specificity 88.2%, cut-of 2.37, $p=0.0004$). Statistical analysis included one-way ANOVA with mixed-effects model followed by Holm-Sidak's post hoc test (b), and one-way ANOVA with Tukey's post hoc test (c). Data are shown as the mean $\pm$ SEM (b, c), * $p<0.05$, ** $p<0.01$, and *** $p<0.005$. NLR neutrophils to lymphocytes ratio, ICI immune checkpoint inhibitor, irAE immune-related adverse events, ROC receiver operating characteristics.

加えて、従来の間質性肺炎の特異的マーカーである Krebs von den Lungen 6 (KL-6) について解析を実施した。KL-6 は肺炎発症時には NLR と同様に有意に増加した(Fig. 10a)。irAE 発生前に KL-6 の頻繁な追跡は実施できていないが、定期的に測定していた患者では、間質性肺炎発症前の KL-6 上昇は見られなかった(Fig. 10b)。興味深いことに、KL-6 の治療開始時からの上昇率は間質性肺炎の重症度と関連しなかった(AUC 0.63, sensitivity 75.0%, selectivity 69.2%, cut-off value 1.15, $p = 0.3106$) (Fig. 10c)。

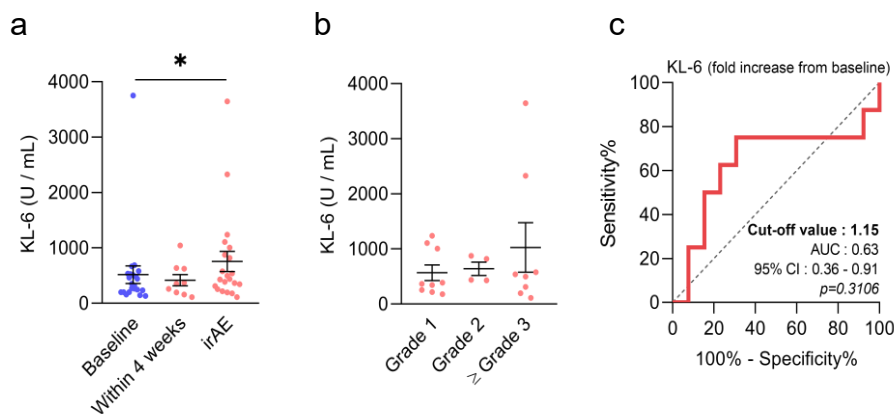


Figure 10 KL-6 trends in patients with interstitial pneumonitis

(a) NLR significantly elevated in IP incidence but not in advance. (b) KL-6 elevation at IP development was compared among the severity. (c) ROC analysis analyzes the sensitivity and specificity of KL-6 elevation from baseline to distinguish between Grade 1 or 2 and Grade 3 or severer IP (Sensitivity 75.0%, Specificity 69.2%, cut-off 1.15, $p=0.3106$). Statistical analysis was performed in One-way ANOVA with mixed-effects model followed by Holm-Sidak's post hoc test in (a). One-way ANOVA with Tukey's post hoc test in (b). Data are shown as the mean with SEM in (a) and (b). * $p < 0.05$.

3-2-2 内分泌機能障害

次に、内分泌系 irAE である甲状腺機能低下症 17 例と下垂体炎を含む副腎皮質機能低下症 12 例について解析を実施した。計 29 名の内分泌系 irAE の症例について、発症 100 日前からの NLR の推移を調査した(Fig.11a)。本解析で発症日(0 日)は倦怠感などの症状出現日や、ホルモン異常値の検出日など内分泌系 irAE の初発日を示す。NLR の推移は変化が少なく、発症前・発症時ともに治療開始時と変化がなかった(Fig. 11a)。この現象は甲状腺機能低下症、副腎皮質機能低下症の両者で一貫していた(Fig. 11b, c)。加えて、内分泌系関連の irAE を発症した患者の治療開始時の NLR は、他の患者に比べて低い値を示した (Fig. 11d)。

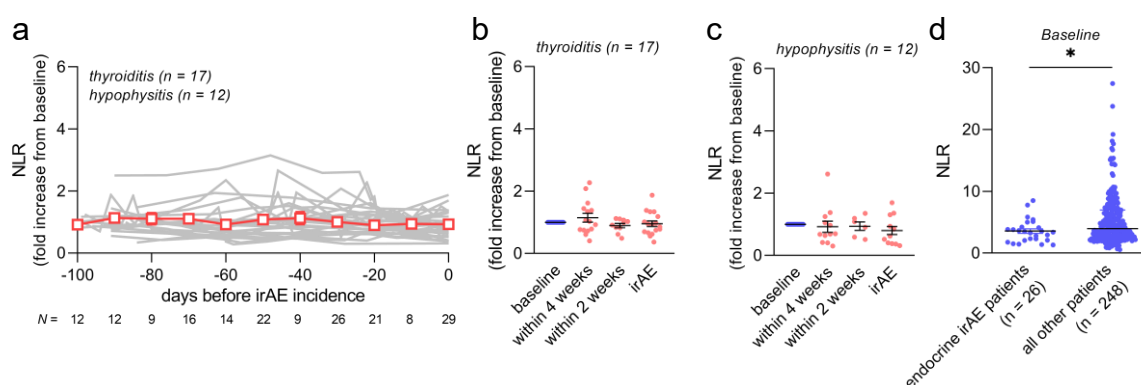


Figure 11. NLR trends in patients with endocrine irAEs.

(a) Plotting the NLR trends during the 100 d before the development of ICI-related thyroiditis (n=17) and hypophysitis (n=12). The gray line indicates the individual patients, and the red line shows the mean $\pm$ SEM. (b) NLR elevation from the baseline was analyzed at each time point in thyroiditis, and (c) hypophysitis. (d) Pre-treatment NLR (baseline) was compared among patients who experienced endocrine irAEs (n=26) and all other patients in our dataset (n=248). Statistical analysis included one-way ANOVA with a mixed-effects model followed by Holm–Sidak’s post hoc test (b), one-way ANOVA with Tukey’s post hoc test (c), and Mann–Whitney test (d). Data are shown as the mean $\pm$ SEM (b, c), and the median in (d), *p<0.05. NLR neutrophils to lymphocytes ratio, ICI immune checkpoint inhibitor, irAE immune related adverse events.

3-2-3 その他の irAE

さらに、症例数は少ないがその他の irAE の NLR 推移を評価した。大腸炎、腎機能障害、骨格・筋関連障害、1 型糖尿病、造血器関連 irAE では、発症時の NLR が上昇する傾向にあったが、その上昇幅は有意ではなかった(Fig. 12a-g)。

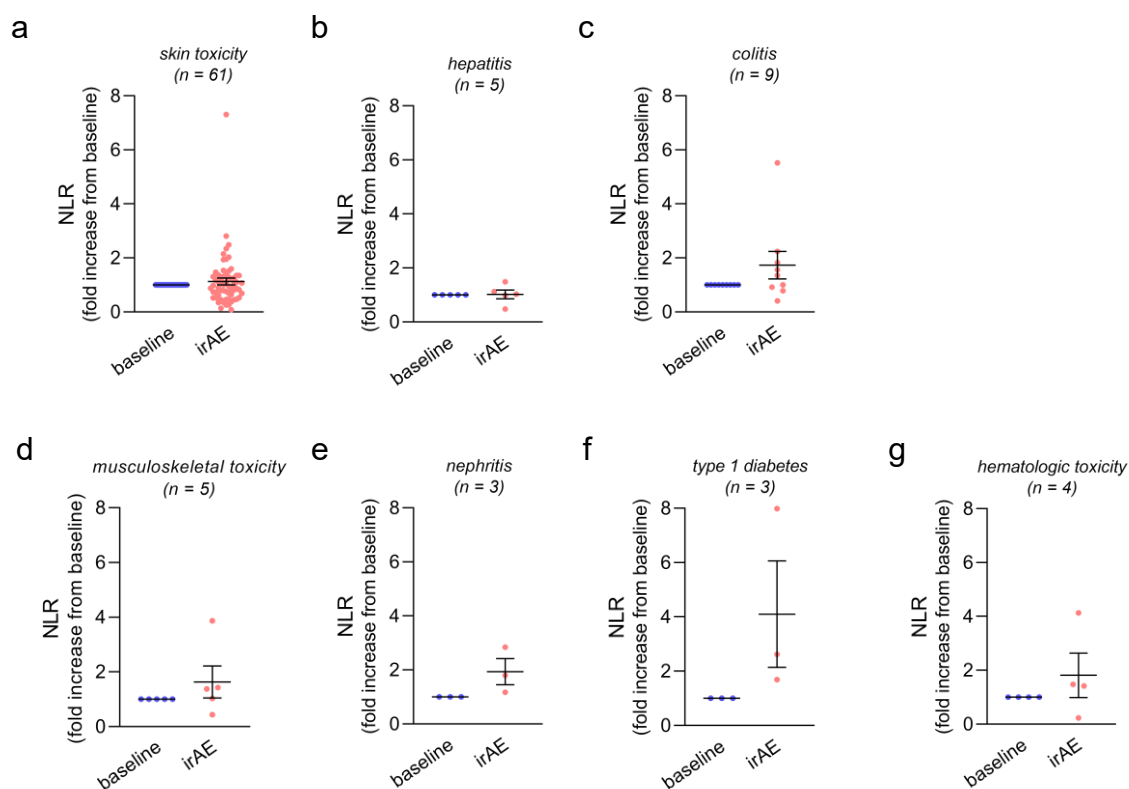


Figure 12 NLR trends at various incidences of irAEs.

(a) Skin toxicity, (b) hepatitis, (c) colitis, (d) musculoskeletal toxicity, (e) nephritis, (f) type 1 diabetes, and (g) hematologic toxicity. Statistical analysis was performed using the paired t-test. Data are shown as the mean $\pm$ SEM. NLR, neutrophils to lymphocytes ratio; irAE, immune-related adverse events.

3-3 生存期間に影響を与える因子の評価

irAE や NLR が ICI の治療結果に与える影響を明らかにするため、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を実施した。異なる原発腫瘍を含む集団のため癌種を共変量に含め解析を実施した。Table 14 に示されるように、PS 0-1、irAE 発現患者、治療開始前の低い NLR が PFS, OS とともに独立した予後良好因子として抽出された。さらに irAE 発現と予後の関係について各癌種で単変量解析を実施すると、全癌種において irAE を生じた患者で PFS, OS とともに有意に延長した(Fig. 13a-h)

Table 14 Univariate and multivariate analysis of clinical variables associated with progression-free survival and overall survival.

Variable	n (% of total)	Progression Free Survival			
		Univariate HR (95% CI)	p	Multivariate HR (95% CI)	p
Age (≤ 65)	102 (37.1%)	0.88 (0.68-1.16)	0.380		
Primary tumour [#]	-	-	-	-	0.0507
Sex (female)	72 (26.2%)	0.94 (0.70-1.25)	0.653		
ECOG PS (0-1)	251 (91.3%)	0.28 (0.13-0.59)	< 0.0001	0.25 (0.16-0.40)	< 0.0001
No. of treatment (0-1)	181 (65.8%)	0.85 (0.65-1.12)	0.232		
No. of metastasis (0-1)	127 (46.2%)	0.84 (0.65-1.09)	0.197		
Body Mass Index (>20.0)	178 (64.7%)	0.81 (0.62-1.07)	0.120		
irAE (present)	121 (44.0%)	0.44 (0.34-0.57)	< 0.0001	0.41 (0.31-0.54)	< 0.0001
Pre-treatment NLR (< 3.80)	137 (49.8%)	0.58 (0.44-0.75)	< 0.0001	0.59 (0.44-0.79)	0.0003

Variable	n (% of total)	Overall Survival			
		Univariate HR (95% CI)	p	Multivariate HR (95% CI)	p
Age (≤ 65)	102 (37.1%)	0.78 (0.58-1.05)	0.107		
Primary tumour ^{##}	-	-	-	-	0.0411
Sex (female)	72 (26.2%)	0.87 (0.64-1.19)	0.399		
ECOG PS (0-1)	251 (91.3%)	0.23 (0.10-0.54)	< 0.0001	0.18 (0.11-0.29)	< 0.0001
No. of treatment (0-1)	181 (65.8%)	0.86 (0.64-1.18)	0.340		
No. of metastasis (0-1)	127 (46.2%)	0.84 (0.67-1.19)	0.439		
Body Mass Index (>20.0)	178 (64.7%)	0.65 (0.48-0.89)	0.0040	0.76 (0.55-1.05)	0.0956
irAE (present)	121 (44.0%)	0.48 (0.36-0.64)	< 0.0001	0.45 (0.33-0.62)	< 0.0001
Pre-treatment NLR (< 3.80)	137 (49.8%)	0.47 (0.35-0.64)	< 0.0001	0.52 (0.38-0.72)	< 0.0001

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, irAE: immune-related adverse events, NLR: neutrophils to lymphocytes ratio
[#] PFS (HR, 95% CI, p): NSCLC vs. HNC (1.46, 1.03-2.06, 0.0340), NSCLC vs. RCC (1.65, 1.06-2.57, 0.0261), ^{##} OS (HR, 95% CI, p): Melanoma vs. RCC (2.35, 1.30-4.25, 0.0048), NSCLC vs. RCC (1.84, 1.06-3.20, 0.0311)

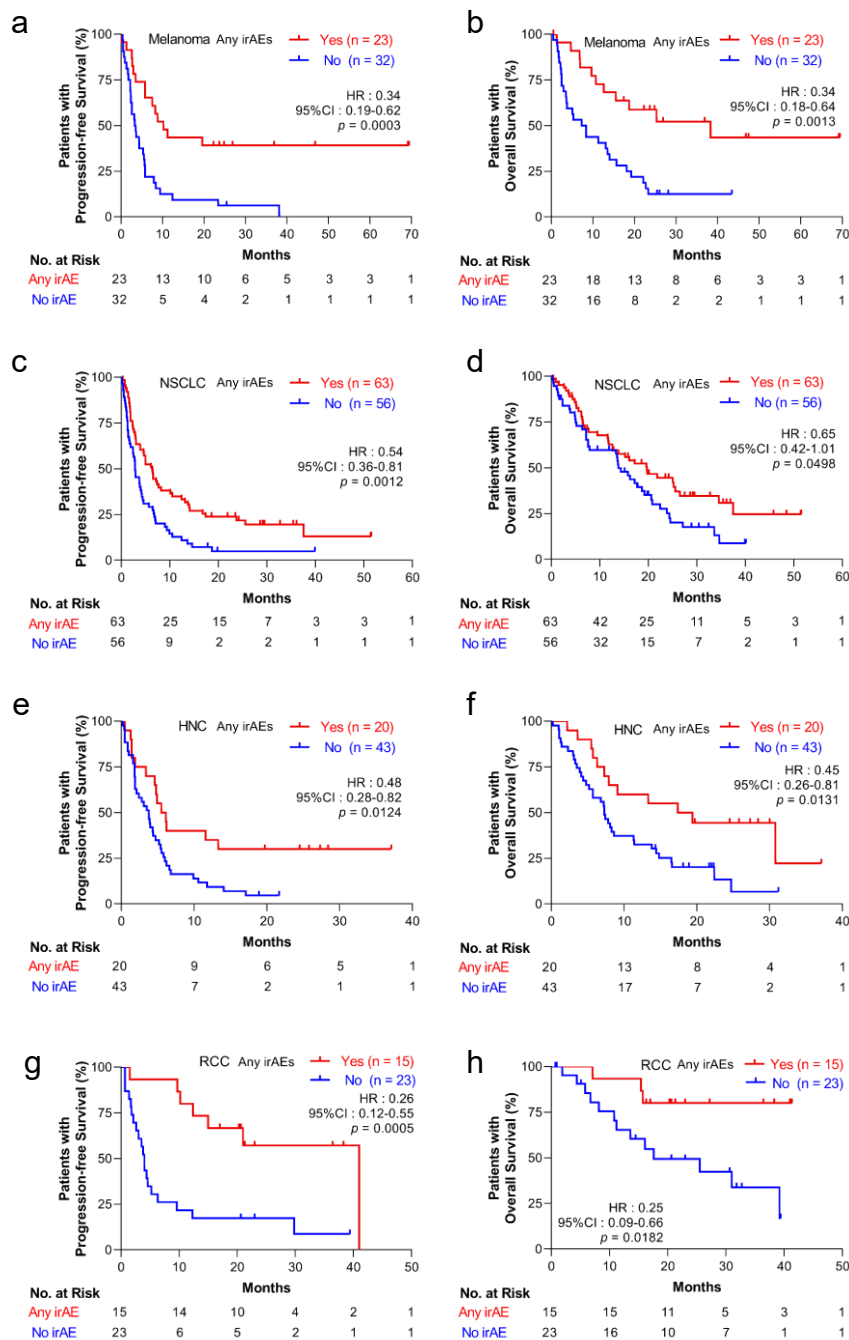


Figure 13 Kaplan-Meier survival analysis of PFS and OS according to the presence of an irAE.

(a) PFS in melanoma patients; median PFS: no irAEs 3.4 months, any irAEs 10.2 months. (b) OS in melanoma patients; median OS: no irAEs 7.9 months, any irAEs 38.3 months. (c) PFS in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients; median PFS: no irAEs 2.8 months, any irAEs 6.4 months. (d) OS in NSCLC patients; median OS: no irAEs 13.8 months, any irAEs 19.7 months. (e) PFS in head and neck cancer (HNC) patients; median PFS: no irAEs 3.8 months, any irAEs 5.8 months. (f) OS in HNC patients; median OS: no irAEs 7.3 months, any irAEs 18.4 months. (g) PFS in renal cell carcinoma (RCC) patients; median PFS: no irAEs 4.0 months, any irAEs 41.0 months. (h) OS in RCC patients; median OS: no irAEs 17.6 months; any irAEs not reached. Statistical analysis was performed using the log-rank test. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS: progression-free survival; OS, overall survival; irAE, immune-related adverse events.

3-4 irAE 発現時の好中球・リンパ球比の推移と予後の関係

予後因子を解析した多変量解析で、irAE 発現と治療開始時点の低い NLR は予後良好因子であることが示された。しかしながら我々は、Grade 3 以上の重症 irAE 発生時には NLR が上昇することを見出した(Fig. 7b)。過去の報告では NLR は治療開始時のみならず、治療期間中も低値を維持するほうが予後良好であることが報告されている^{47,48}。そこで重症 irAE 発症患者 29 名の NLR 上昇とその後の推移に着目した。NLR を追跡できなかった 2 名の患者は本解析から除外した。重症 irAE が生じた後、2 種類の NLR 推移が観察され、NLR が治療開始時のベースライン付近まで回復する患者と、NLR が上昇したまま高値を継続する患者であった。そこで、irAE 発症から約 4 週間後の NLR 推移により、NLR が治療開始時のベースライン付近(1.25 倍以内)まで低下した患者を NLR 回復群(NLR recover to baseline, N = 17)、それ以外の患者を NLR 上昇群(NLR keep on increase, N = 10)とした。回復群の定義は軽症 irAE (Grade 1, 2)の NLR 上昇の平均値 1.25 倍を用いた。この 2 群の患者背景の比較を Table 15 に示す。irAE 発生時の NLR 上昇割合に有意な差はないが、発生 4 週間後では回復群が有意に低値を示すことを確認した。年齢、性別、ECOG PS、原発腫瘍、ICI に違いはなかったが、NLR 上昇群では、間質性肺炎の発症が有意に多かった。Kaplan-Meier 曲線による単変量解析において、NLR 回復群は、上昇維持群に対し PFS (41.0 months vs. 1.7 months, HR: 0.32, 95% CI: 0.10–1.01, $p = 0.0140$)、OS (not reached vs. 5.8 months, HR: 0.23, 95% CI: 0.06–0.86, $p = 0.0057$)と双方ともに有意に延長していた(Fig. 14a, b)。irAE 発症までの期間や、irAE 発症後の治療としてステロイド治療を受けた患者の割合も差はなかった。

Table 15 Comparison of clinical variables in patients dichotomized by NLR trend after severe irAE.

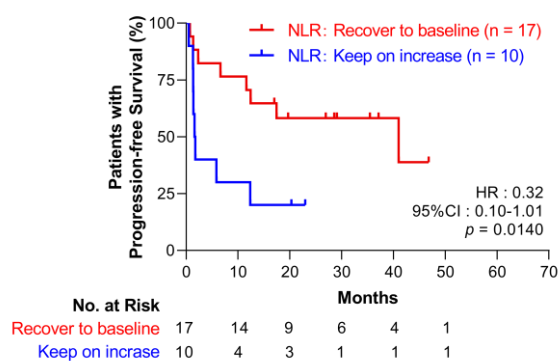
Characteristic	NLR Recover to Baseline (n = 17)		NLR Keep on increase (n = 10)		p
Age, Median (range)	70	(52 - 80)	68	(56 - 78)	
< 70	8	(47.1)	5	(50.0)	> 0.9999
≥ 70	9	(52.9)	5	(50.0)	
Sex					
Male	12	(70.6)	10	(100.0)	0.1240
Female	5	(29.4)	0	(0.0)	
ECOG PS					
0-1	16	(94.1)	10	(1000.0)	> 0.9999
≥ 2	1	(5.9)	0	(0.0)	
Primary tumor type					
NSCLC	9	(52.9)	3	(30.0)	0.4244 ^a
Melanoma	3	(17.6)	1	(10.0)	
HNC	3	(17.6)	3	(30.0)	
RCC	2	(11.8)	3	(30.0)	
Type of irAE incidence					
Interstitial pneumonitis	1	(5.9)	7	(70.0)	0.0009^b
Liver dysfunction	4	(23.5)	0	(0.0)	
Renal dysfunction	0	(0.0)	1	(10.0)	
Endocrine dysfunction	4	(23.5)	1	(10.0)	
Rash	3	(17.6)	0	(0.0)	
Diarrhea	2	(11.8)	0	(0.0)	
Other	3	(17.6)	1	(10.0)	
Median duration until irAE incidence (range)	112	(6 - 691)	28	(2 - 350)	0.1512
Corticosteroid treatment against irAE					
Yes	11	(64.7)	8	(80.0)	0.6655
No	6	(35.3)	2	(20.0)	
Administrated immune checkpoint inhibitors					
Nivolumab	13	(76.5)	9	(90.0)	0.6210
Pembrolizumab	4	(23.5)	1	(10.0)	
NLR fluctuation (fold increase from baseline)					
at irAE (range)	1.95	(0.47 - 7.99)	2.62	(1.17 - 4.66)	0.3343
at 4 weeks after irAE (range)	0.65	(0.28 - 1.23)	1.94	(1.36 - 4.45)	< 0.0001

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, irAE: immune-related adverse events, NLR: neutrophils to lymphocytes ratio

^a NSCLC versus all others

^b Interstitial pneumonitis versus all others

a



b

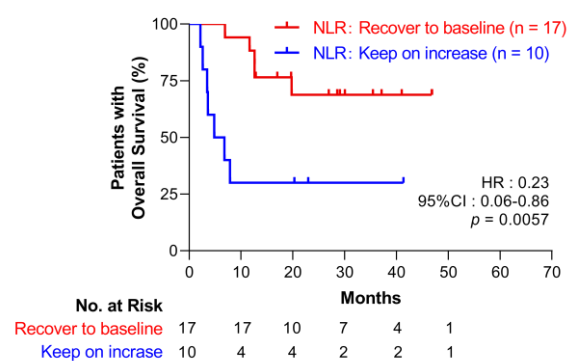


Figure 14 Trend in NLR estimates subsequent prognosis after severe irAE.

(a) Among the patients who experienced Grade 3 or more severe irAEs, PFS and (b) OS were performed in patients stratified according to the NLR trend at 4 weeks after the development of the irAEs. Statistical analysis was performed using the log-rank test. NLR neutrophils to lymphocytes ratio, irAE immune-related adverse events, PFS progression-free survival, OS overall survival.

4 考察

本研究の目的は、抗 PD-1 抗体による irAE 発現を、日常診療で利用可能な医療情報を用いて評価することである。ICI 治療期間における NLR を追跡することで、間質性肺炎の発症および重症度予測に言及した初めての研究であり、また重症 irAE を発症した患者の予後予測として NLR の有用性を後方視的に検証した。

本研究では、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌の 4 癌種における irAE 発症状況を分析したが、irAE の発症率は非小細胞肺癌で高く (52.9%)、頭頸部癌では低かった (31.7%)。一方で、原発性腫瘍の種類によって Grade 3 以上の irAE 発症率や臨床的特徴に違いはなく、重篤な有害事象の発生率は、過去の研究で報告されたものと相違なかった^{15,16,49-54}。

治療開始前の段階で irAE 発症のリスクが予測されれば、ICI 治療における安全性の向上など臨床的意義が大きい。Pavan らは、非小細胞肺癌患者において、治療開始時の低い血小板・リンパ球比 (platelet to lymphocyte ratio, PLR) が irAE 発症の危険因子であることを報告した⁵⁵。我々のデータセットにおいても同様に解析を行ったが、これらの結果を再現することはできなかった (Table 13)。本研究は四つの癌種の患者を対象としており、このような患者背景の差異が結果に関与する可能性が考慮される。加えて、従来の化学療法による副作用とは異なり、irAE は初回投与から数カ月または 1 年以上を経て発症する可能性がある副作用である。そのため、治療開始時の臨床検査値等の免疫状態だけでは irAE 発症を予測することは難しいと考えられ、治療中の状態を継続的に追跡する研究が今後必要と考える。

irAE 発症時の NLR の上昇は、WBC や C 反応蛋白質の増加を伴っていたことから、irAE による全身性炎症の反映と考えられる。irAE の発症機序を考察した過去の研究では、リンパ球の活性化および CD8 陽性 T 細胞の irAE 発症組織への浸潤が、臓器障害の中心的な役割を果たしていることが示されている⁵⁶⁻⁵⁸。そのため、

研究開始時は ICI により活性化された免疫状態が日常臨床情報に反映されることを予想したが、結果としては irAE の発生によって生じた炎症反応が血球検査に強く反映されていた。加えて、irAE が生じる臓器によって炎症反応が現れるかどうかは異なるという点は新たな知見であった。

間質性肺炎は irAE の中でも注意を要する症状であり、重篤な場合には呼吸不全や死亡に至るため、早期発見とその後の治療が重要となる⁵⁹。リスク因子が見つからないため、現状は初期症状の患者教育を徹底することや KL-6 の定期的な測定を推奨し対応している。抗 PD-1 抗体による免疫の活性化により、II 型肺胞上皮細胞、気道上皮細胞、血管内皮細胞が攻撃されることが予想されるため¹⁸、この細胞毒性が全身の炎症を惹起し NLR の上昇を生じると考えられる。Fujisawa らは、Grade 3 および 4 の間質性肺炎発症時に好中球増加とリンパ球減少が起こることを報告しており、これは我々の結果と一致する⁶⁰。本研究では、この NLR 上昇に加え、発症前から NLR が有意に上昇することを発見した。すなわち患者の訴える初期症状や画像所見の出現に先んじて、免疫細胞が肺組織を傷害し、炎症反応を誘発していることが示唆される。KL-6 は間質性肺疾患の特異的かつ信頼性の高いマーカーであり臨床現場で汎用されているが⁶¹、今回の結果では、NLR が間質性肺炎の発症および重症度予測の点で統計的に上回る経過であった。本結果では NLR の間質性肺炎に対する選択性が証明できていないため、KL-6 の測定、X 線画像診断、コンピュータ断層撮影に加えて NLR を継続的に追跡することで、間質性肺炎の早期発見とその重症度の評価につながる可能性が示唆された。

内分泌機能障害を発症した患者では、治療開始時から irAE 発症まで、低い NLR を維持していた。抗 PD-1 抗体による内分泌系 irAE の発症メカニズムや、個人差の要因については未だ不明な点が多いが、リンパ球優位の免疫状態が内分泌系 irAE の発症の要因の一つである可能性も示唆される。Street らの報告では 6596 例の ICI 投与患者の解析において、甲状腺機能低下症の発症患者は予後良好であっ

た³¹。加えて治療開始時、そして治療中の NLR が低く維持されることは予後良好因子であることが分かっている^{47,48}。今後さらに調査を継続することで NLR の推移に表出される内分泌機能障害の発現と、抗腫瘍効果に伴う予後延長の共通のメカニズムの解明が期待される。

本研究の結果より、Grade 3 以上の irAE 発生時に多くの患者で NLR が上昇していた。そして irAE に対し加療された後に、NLR が低下する患者と NLR が上昇を継続する患者が観察された。NLR が高値を維持している患者は、他方と比較し PFS および OS が顕著に悪く、irAE 発症患者が必ずしも予後良好ではないことを示している。一方で、irAE に対する治療介入による NLR の正常化は、irAE 発生後の予後良好因子となる可能性を示唆している。NLR が高値を示した患者は間質性肺炎の発症が多かったが、それ以外に患者背景の差異は見つからなかった。ステロイドの使用割合にも差はなかったが、使用量までは調査ができておらず、今後さらに検討する必要がある。より多数の症例での検討が必要であるが、NLR の変動を追跡することで irAE 発症後の患者の予後を推察し、早期での次治療移行などを決定する一助になると考える。

本結果は単施設における後方視的な研究であり、症例数から間質性肺炎と内分泌疾患以外の irAE における NLR の推移は調査することができなかった。また、昨今の ICI 治療は単剤療法から多剤併用療法へと移り変わりつつある。殺細胞性抗癌剤の併用では、好中球減少症やそれに伴う NLR の変動が生じることも予想され、irAE の発生も変化する可能性がある。今後とも継続した症例の収集及び解析が必要であり、irAE と NLR の関係性の解明が ICI の適正使用、irAE の早期発見の一助になると考える。

5 小括

重症な irAE 発現時に NLR の上昇がみられることが分かった。NLR の変化を追跡することで間質性肺炎の発症や重症化を予測できる可能性があることが示唆された。他の臓器の 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、その後の予後を推定するのに役立つ可能性がある。

日常臨床で利用可能な検査値を用いて irAE を予測することは、即時の実用化が可能という点で大きな臨床的価値がある。現状では、irAE の早期発見のために、患者教育、医療スタッフの教育を徹底し、多くの臨床検査や画像診断を定期的に実施している。本研究で対象とした経時的な NLR の追跡による irAE の早期発見や重症度評価をより検証することで、irAE 発現調査のスクリーニングとして使用できると考える。またその成果は、患者の負担軽減、検査用血液採取の減少、医療経済の改善にもつながると考える。ICI の適応拡大は今後も続き、また新たな薬剤も多く臨床試験が行われており、今後より多くの患者が ICI で治療を受けることは間違いない⁶²。irAE 研究の継続は、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、今後も継続が必要である。

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

1 緒言

免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor, ICI) は、腫瘍の免疫寛容を制御する programmed cell death-1 (PD-1) および programmed cell death ligand-1 (PD-L1) を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する^{10,63}。抗 PD-1 抗体および抗 PD-L1 抗体の登場により、ICI は非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) の標準的な治療法となり、予後を改善してきた^{49,50}。さらに、ICI の安全性と有効性が確立されるにつれ、臨床現場では、合併症を持つ患者への使用が拡大している。そのため、高血圧、2 型糖尿病、肝機能障害、腎機能障害など、免疫機能や薬物動態に生理的な影響を及ぼす可能性のある基礎疾患を有する患者への影響を考慮する必要があるが、ICI 治療における併存疾患の影響を調べた研究は未だ明らかにされていない。

肝臓は、タンパク質の産生や自然免疫・獲得免疫の調節に不可欠な臓器である⁶⁴。過去の報告では、肝機能障害が免疫活性化に必要な様々なサイトカインの相互作用に影響を与え、T 細胞レパートリーの変動を引き起こすことが示されている^{65,66}。NSCLC に対する ICI 治療効果に関する最近のリアルワールド解析では、肝転移が独立した予後不良因子であると記述されている⁶⁷。NSCLC において肝転移は脳や骨とは異なり、頻繁に転移する部位ではなく、肝転移、もしくは残存する肝機能が ICI の治療効果に与える影響を考慮する必要があるかもしれない。

現在、肝予備能は Child-Pugh スコアを用いて評価されているが、本指標は肝硬変患者の予後を評価するために開発されたものである。このスコアは、血清アルブミン、総ビリルビン値、プロトロンビン時間、腹水の有無、肝性脳症の評価という 5 つの臨床指標により決定する。しかし、腹水や脳症の評価は主観的なものであり、

血清アルブミン値は腹水の程度と相関があるなど、いくつかの問題点が指摘されている。また、慢性肝硬変ではなく軽度の肝機能障害の患者を評価した場合、そのほとんどが Grade A に分類されてしまう。そこで、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) の先行研究では、Albumin-Bilirubin (ALBI) score と呼ばれる新たな評価法が報告されている⁶⁸⁻⁷⁰。ALBI score は、血清アルブミン値と総ビリルビン値に基づいて統計学的に算出された客観的なスコアであり、HCC において肝予備能を予測し、Child-Pugh 分類よりも優れた予後予測因子であると報告されている⁶⁸。

本研究では、ALBI score で評価した肝予備能が、NSCLC における ICI 治療の予後と安全性に及ぼす影響を後方視的に検討した。

2 方法

2-1 対象患者

2016 年 1 月から 2019 年 10 月の間にニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブを用いた治療を少なくとも 1 回以上受けた再発もしくは進行非小細胞肺癌患者 140 名を対象とした。過去に治験による ICI 治療を受けた患者は本試験から除外した。臨床経過は少なくとも 9 カ月間以上を追跡し 2020 年 7 月 31 日をデータ収集のカットオフ日とした。本研究は九州大学大学院医系地区臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号 2020-155)。

2-2 診療情報の収集

治療開始前の患者背景として、年齢、性別、身長、体重、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)、嗜好歴(飲酒・喫煙)、前治療数、臨床検査値を構築したレジストリより収集した。また治療開始前の腫瘍情報として原発部位、転移、組織型、PD-L1 発現率を収集した。治療開始後は免疫関連有害事象(immune related adverse events, irAE)の発現日と重症度、病勢増悪決定日、死亡日について収集した。

2-3 治療効果と irAE の評価

エンドポイントは無増悪生存期間(progression-free survival, PFS)および全生存期間(overall survival, OS)を用いて評価した。PFS は治療開始日から病勢増悪決定日もしくは死亡日のいずれか早いほうまでの期間と定義し、打ち切り日は最終無増悪確認日とした。全生存期間は治療開始日から死亡日までの期間と定義し、打ち切り日は最終生存確認日とした。irAE の重症度評価は common terminology criteria for adverse events (CTCAE) ver.5.0 を用いて行った。

2-4 肝予備能の評価

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⁶⁸。

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

ALBI score は以下のように 4 段階に分類され、これらは modified ALBI grade と呼ばれる。本研究も過去の報告に従い、grade 1 (ALBI score ≤ -2.60)、grade 2a ($-2.60 < \text{ALBI score} \leq -2.27$)、grade 2b ($-2.27 < \text{ALBI score} \leq -1.39$)、grade 3 ($-1.39 < \text{ALBI score}$) の 4 つのグレードに分類した^{68,70}。

2-5 栄養・免疫関連のバイオマーカーの評価

modified Glasgow prognostic score (mGPS) は、過去の報告に基づき albumin および C 反応蛋白質 (C-reactive protein, CRP) を用いたカテゴリー分類により点数化し評価した⁷¹。好中球・リンパ球比 (neutrocytes to lymphocytes ratio, NLR) は好中球絶対数をリンパ球絶対数で除して算出した⁴²。Prognostic nutrition index (PNI) は下記の指標を用いて算出した⁷²。

$$\text{PNI} = \text{serum albumin } [\text{g/L}] + 0.005 \times \text{total lymphocyte counts (per } \mu\text{L)}$$

2-6 統計解析

二群間のカテゴリー変数の比較は Fisher's exact test、連続変数の比較は Mann-Whitney U test を用いた。ALBI score のカットオフ値の算出には受信者動作特性 (receiver operating characteristics, ROC) 曲線分析を用いた。Youden-index の最高値をカットオフ値と決定した。

肝予備能で二分した患者群の生存確率の比較は Kaplan-Meier 法を用いて解析し、log-rank 検定を用いて比較した。PFS, OS に影響を与える因子を同定するため、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。Hazard ratio (HR) と 95%

confidence intervals (95% CI)で表し、p-value は Wald 検定で算出した。

肝予備能に基づいて分類した二群間の患者背景の統一化は傾向スコアマッチング(propensity score matching, PSM)を用いた。傾向スコアは年齢、性別、肝転移の有無、飲酒歴、前治療数、PS を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて算出した。マッチングは1対1マッチング、Caliper width 0.2 とした最近接マッチング法で行った。

統計的検定は両側検定とし、p value < 0.05 を有意とした。統計解析は、GraphPad Prism version 9.0.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) および JMP version 15.1.0 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いて実施した。

3 結果

3-1 患者背景

140 名の患者背景を Table 16 に示す。治療開始時の患者の年齢の中央値は 66 歳 (36-88 歳)、107 名 (76.4%) が男性であった。124 名 (88.6%) が PS 0 もしくは 1 で治療を開始した。治療開始前の肝予備能を modified ALBI grade により分類すると、52 名 (37.1%) が grade 1、36 名 (25.7%) が grade 2a、45 名 (32.2%) が grade 2b、そして 7 名 (5.0%) が grade 3 に分類された。

肝機能障害の特徴としてガンマグロブリン血症が挙げられる。ガンマグロブリン血症の指標となるアルブミン・グロブリン比 (A/G ratio) と ALBI score を比較すると有意な相関が見られ、非小細胞肺癌においても ALBI score は肝予備能を評価可能であることが示された ($r = -0.7814$, $p < 0.0001$) (Fig. 15)。

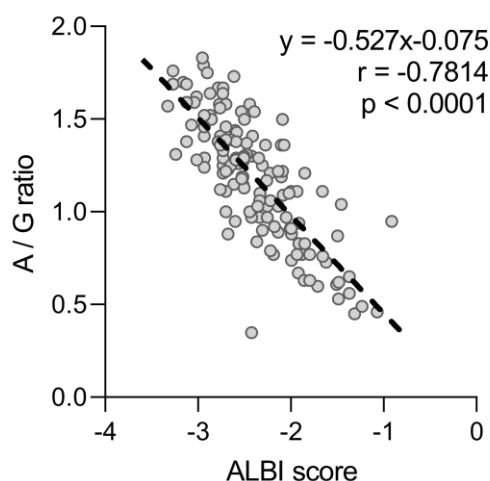


Figure 15 Correlation between ALBI score and A/G ratio.

Increase of A/G ratio indicates the disability of liver function. A/G ratio is well correlated with ALBI score. Statistical analysis was performed using the Pearson's correlation coefficient analysis.
ALBI: albumin-bilirubin, A/G ratio: albumin / globulin ratio

Table 16 Patients' background characteristics (n = 140)

Characteristic	No. of patients (%)	
Age, median—year (range)	66	(36-88)
Sex—no. (%)		
Male	107	(76.4)
Female	33	(23.6)
Smoking history—no. (%)		
Current or former	111	(79.3)
Never	29	(20.7)
Drinking history—no. (%)		
Heavy / Moderate	62	(44.3)
Occasional / Never	78	(55.7)
ECOG PS—no. (%)		
0-1	124	(88.6)
≥ 2	16	(11.4)
Most common sites of metastasis—no. (%)		
Brain	46	(32.9)
Bone	46	(32.9)
Lung	29	(20.7)
Liver	13	(9.3)
Histology—no. (%)		
Adenocarcinoma	93	(66.4)
Squamous	36	(25.7)
Other	11	(7.9)
PD-L1 status—no. (%)		
TPS ≥ 50%	42	(30.0)
TPS 1-49%	23	(16.5)
TPS < 1%	31	(22.1)
not investigated	44	(31.4)
ICI line of treatment—no. (%)		
First line	36	(25.7)
Second line	46	(32.9)
Third line or more	58	(41.4)
Administered ICIs—no. (%)		
Nivolumab	71	(50.7)
Pembrolizumab	43	(30.7)
Pembrolizumab + chemotherapy	9	(6.4)
Atezolizumab	17	(12.2)
Modified ALBI grade—no. (%)		
grade 1	52	(37.1)
grade 2a	36	(25.7)
grade 2b	45	(32.2)
grade 3	7	(5.0)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, PD-L1: programmed cell death ligand-1, ICI: immune-checkpoint inhibitor, ALBI grade: albumin–bilirubin grade

3-2 肝予備能によるカットオフ値の検討

我々は、治療前の ALBI score と 6 ヶ月 PFS および 6 ヶ月 OS の ROC 解析を行い、予後予測マーカーとしての予測能とカットオフ値を評価した。その結果、ALBI score は PFS (area under the ROC curve [AUC] 0.60、sensitivity 85.7%、selectivity 36.9%、 $p = 0.0489$) と OS (AUC 0.74、sensitivity 77.9%、selectivity 69.4%、 $p < 0.0001$) の両方を有意に推定した(Fig. 16)。OS のカットオフ値は -ALBI score = -2.22 で、これは modified ALBI の grade 2a および 2b の境界(-2.27)とほぼ一致していた。したがって、ALBI grade1、2a 群は肝予備能良好群、ALBI grade 2b、3 は不良群と分類し、以下全ての検討を行った。

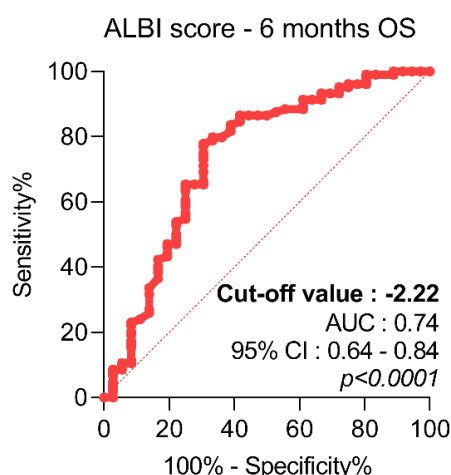


Figure 16 ROC curve analysis of pre-treatment ALBI score in 6-months overall survival.

ROC curve analysis for the sensitivity and specificity of pre-treatment ALBI score to assess the 6 months overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint therapy. Results of ROC analysis: AUC 0.74, sensitivity 77.9%, specificity 69.4%, cutoff -2.22, and $p < 0.0001$.

ROC: receiver operating characteristics, ALBI: albumin-bilirubin, OS: overall survival, AUC: area under the curve

3-3 単変量解析による肝予備能と生存期間の評価

肝予備能で分割した二群間における患者背景の違いを Table 17 に示す。年齢や性別に差はなかったが、治療開始時の PS と骨転移の有無に関して二群間に有意差が生じた。前治療数も ALBI grade 2b、3 群で多い傾向にあった。

Kaplan-Meier 曲線による単変量解析において、ALBI grade 1、2a 群は ALBI grade 2b、3 群に対し PFS (5.3 months vs. 2.5 months, HR: 0.56, 95% CI: 0.37–0.84, $p = 0.0019$)、OS (19.6 months vs. 6.6 months, HR: 0.46, 95% CI: 0.29–0.72, $p = 0.0002$)の双方とも有意に延長した (Fig. 17a, b)。

また、肝予備能不良である ALBI grade 2b、3 群には PS2 以上で治療開始した患者が有意に多く含まれるため、予後不良に大きく影響する交絡因子になりうると考えた。そこで治療開始前の PS が 0 もしくは 1 の患者 124 名で同様の解析を実施した。同様に肝予備能で分割した二群間の患者背景を Table 18 に示す。86 名が肝予備能良好な ALBI grade 1、2a 群、38 名が ALBI grade 2b、3 群に該当した。この二群間で患者背景に有意な差はなかった。

Table 17 Association between ALBI grade and clinical variables

Characteristic	ALBI grade 1, 2a (n = 88)		ALBI grade 2b, 3 (n = 52)		p
Age, median—years (range)	66	(36-88)	67	(41-84)	
< 70	55	(62.5)	35	(67.3)	0.590
≥ 70	33	(37.5)	17	(32.7)	
Sex—no. (%)					
Male	65	(73.9)	42	(80.8)	0.414
Female	23	(26.1)	10	(19.2)	
Smoking history—no. (%)					
Never	20	(22.7)	9	(17.3)	0.521
Current or former	68	(77.3)	43	(82.7)	
Drinking history—no. (%)					
Occasional / Never	50	(56.8)	28	(53.8)	0.860
Heavy / Moderate	38	(43.2)	24	(46.2)	
ECOG PS—no. (%)					
0-1	86	(97.7)	38	(73.1)	< 0.0001
≥2	2	(2.3)	14	(26.9)	
Common sites of metastasis—no. (%)					
Brain	30	(34.1)	16	(30.8)	0.714
Bone	22	(25.0)	24	(46.2)	0.015
Lung	18	(20.5)	11	(21.2)	>0.999
Liver	8	(9.1)	5	(9.6)	>0.999
Histology—no. (%)					
Adenocarcinoma	60	(68.2)	33	(63.5)	0.583 ^a
Squamous	22	(25.0)	14	(26.9)	
Other	6	(6.8)	5	(9.6)	
PD-L1 status—no. (%)					
TPS ≥ 50%	22	(25.0)	20	(38.4)	0.381 ^b
TPS 1-49%	16	(18.2)	7	(13.5)	
TPS < 1%	24	(27.3)	7	(13.5)	
Not investigated	26	(29.5)	18	(34.6)	
ICI line of treatment—no. (%)					
First and second line	46	(52.3)	36	(69.2)	0.053
Third line or more	42	(47.7)	16	(30.8)	
Administered ICIs—no. (%)					
Nivolumab	47	(53.4)	24	(46.2)	0.485 ^c
Pembrolizumab	21	(23.9)	22	(42.3)	
Pembrolizumab + chemotherapy	7	(7.9)	2	(3.8)	
Atezolizumab	13	(14.8)	4	(7.7)	

ALBI grade: albumin–bilirubin grade, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, PD-L1: programmed cell death ligand-1, ICI: immune-checkpoint inhibitor, TPS, tumor proportion score

a Adenocarcinoma versus all others b PD-L1 TPS ≥ 1% versus all others

c Administered immune checkpoint inhibitors, Nivolumab versus all others

Table 18 Association between ALBI grade and clinical variables in patients with PS 0-1

Characteristic	ALBI grade 1, 2a (n = 86)		ALBI grade 2b, 3 (n = 38)		<i>p</i>
Age, median—years (range)	66	(36-88)	67	(44-80)	
< 70	54	(62.8)	26	(68.4)	0.684
≥ 70	32	(37.2)	12	(31.6)	
Sex—no. (%)					
Male	63	(73.3)	28	(73.7)	>0.999
Female	23	(26.7)	10	(26.3)	
Smoking history—no. (%)					
Never	19	(22.1)	8	(21.1)	>0.999
Current or former	67	(77.9)	30	(78.9)	
Drinking history—no. (%)					
Occasional / Never	49	(57.0)	25	(65.8)	0.429
Heavy / Moderate	37	(43.0)	13	(34.2)	
ECOG PS—no. (%)					
0-1	86	(100.0)	38	(100.0)	>0.999
≥2	0	(0.0)	0	(0.0)	
Common sites of metastasis—no. (%)					
Brain	29	(33.7)	12	(31.6)	>0.999
Bone	22	(25.6)	11	(28.9)	0.826
Lung	18	(20.9)	7	(18.4)	0.813
Liver	8	(9.3)	4	(10.5)	>0.999
Histology—no. (%)					
Adenocarcinoma	58	(67.4)	25	(65.8)	>0.999 ^a
Squamous	22	(25.6)	9	(23.7)	
Other	6	(7.0)	4	(10.5)	
PD-L1 status—no. (%)					
TPS ≥ 50%	22	(25.6)	14	(36.8)	0.564 ^b
TPS ≥ 1-49%	16	(18.6)	5	(13.2)	
TPS < 1%	24	(27.9)	6	(15.8)	
Not investigated	24	(27.9)	13	(34.2)	
ICI line of treatment—no. (%)					
First and second line	46	(53.5)	24	(63.2)	0.334
Third line or more	40	(46.5)	14	(36.8)	
Administered ICIs—no. (%)					
Nivolumab	46	(53.5)	20	(52.6)	>0.999 ^c
Pembrolizumab	20	(23.3)	13	(34.2)	
Pembrolizumab + chemotherapy	7	(8.1)	2	(5.3)	
Atezolizumab	13	(15.1)	3	(7.9)	

ALBI grade: albumin–bilirubin grade, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, PD-L1: programmed cell death ligand-1, ICI: immune-checkpoint inhibitor, TPS, tumor proportion score

^a Adenocarcinoma versus all others ^b PD-L1 TPS ≥ 1% versus all others

^c Administered immune checkpoint inhibitors, Nivolumab versus all others

PS が 0 もしくは 1 の患者群において Kaplan-Meier 曲線による単変量解析を実施した。全患者の結果と同様に、ALBI grade 1、2a 群は ALBI grade 2b、3 群に対し PFS (5.6 months vs. 3.5 months, HR: 0.66, 95% CI: 0.42–1.03, $p = 0.0425$), OS (19.6 months vs. 13.3 months, HR: 0.59, 95% CI: 0.35–0.99, $p = 0.0266$) の双方が有意に延長した (Fig. 17c, d)。

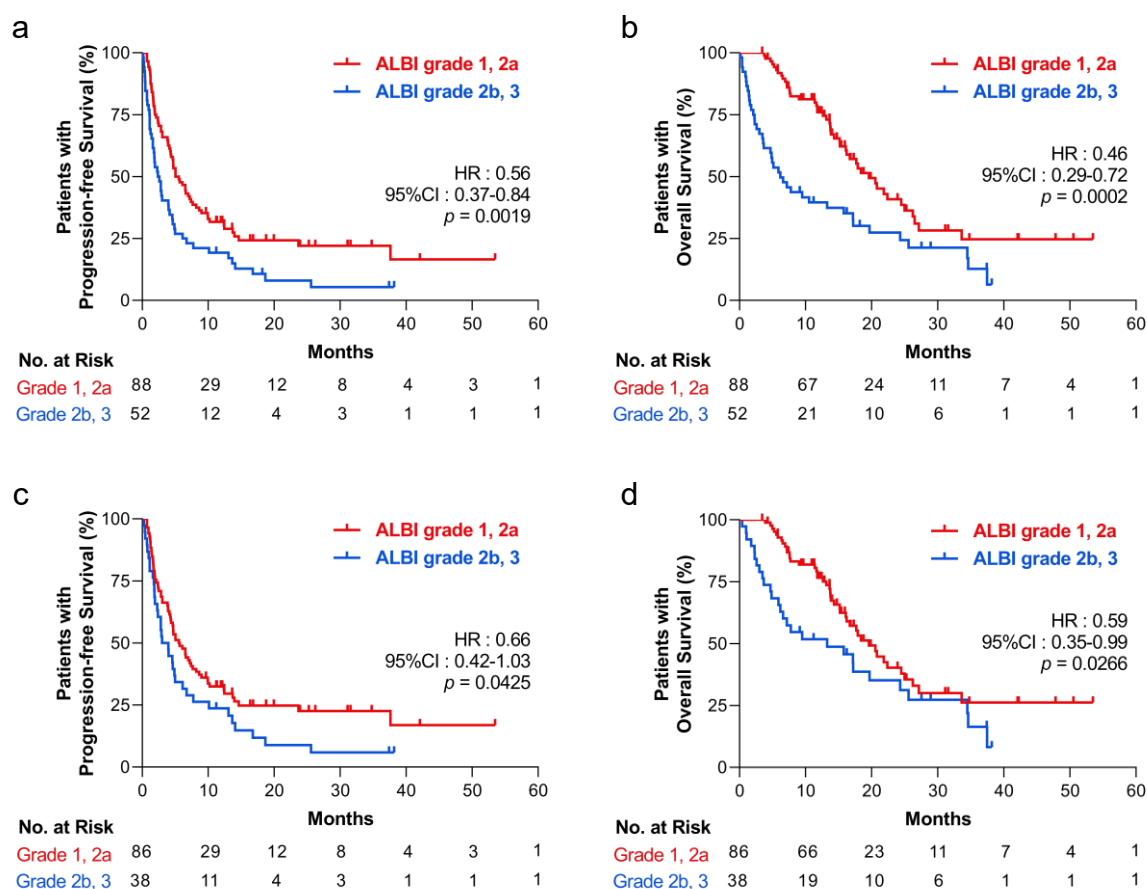


Figure 17 Kaplan–Meier survival analysis of patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors, according to their pre-treatment ALBI grade.

(a) Progression-free survival (PFS) and (b) overall survival (OS) of all patients (N = 140). (c) PFS and (d) OS curve in patients with a performance status of 0 and 1 at pre-treatment (N = 124). ALBI, albumin–bilirubin; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

3-4 多変量解析による肝予備能と生存期間の評価

本研究は後方視的な研究であるため、予後や肝予備能に影響する交絡因子の存在が考慮される。そこで、年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、PS、前治療歴、肝転移の有無、そして ALBI grade を説明変数として Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を実施した。Table 19 に示されるように、PFS の独立因子として ALBI grade、前治療数、PS が抽出され、OS の独立因子として ALBI grade、年齢、PS が抽出された。これらの結果より、肝予備能良好である ALBI grade 1, 2a 群は非小細胞肺癌の ICI 治療において独立した予後予測因子であることが示された。

Table 19
Multivariate analysis of clinical variables associated with survival outcomes.

Characteristic	Progression-free survival			Overall survival		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
Age (years)						
< 70	0.73	0.49 - 1.08	0.111	0.61	0.39 - 0.96	0.031
≥ 70						
Sex						
Male	0.79	0.45 - 1.39	0.416	1.13	0.61 - 2.09	0.694
Female						
Smoking history						
Never	1.33	0.77 - 2.30	0.303	1.00	0.55 - 1.84	0.991
Current or former						
Drinking history						
Occasional / Never	0.92	0.59 - 1.43	0.722	1.25	0.75 - 2.07	0.388
Heavy / Moderate						
ECOG PS						
0-1	0.35	0.19 - 0.64	< 0.001	0.24	0.13 - 0.45	< 0.001
≥ 2						
ICI line of treatment						
First and second line	0.65	0.44 - 0.97	0.033	0.73	0.47 - 1.14	0.173
Third line or more						
Liver metastasis						
no	0.98	0.51 - 1.87	0.951	1.29	0.63 - 2.65	0.485
yes						
ALBI grade						
grade 1, 2a	0.57	0.38 - 0.86	0.007	0.45	0.29 - 0.72	0.001
grade 2b, 3						

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ALBI grade: albumin–bilirubin grade

3-5 傾向スコアマッチングを用いた肝予備能と生存期間の評価

傾向スコアマッチングは交絡因子に由来するバイアスを軽減するための統計的手法であり、特に後方視的な観察研究における患者背景の統一に有用である。肝予備能と生存期間の年齢、性別、肝転移の有無、飲酒歴、前治療数、PS を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて傾向スコアを算出し、ALBI grade 1, 2a 群と ALBI grade 2b, 3 群において 38 組の患者を抽出した。マッチング前後の傾向スコアのバイオリンプロットにより、傾向スコアが一致した 38 組が抽出されたことを確認した(Fig. 18a-c)。また抽出された 38 組、計 76 名の患者背景を Table 20 に示す。上記の共変量に加えて、すべての患者背景が両群で統一されていることを確認した。Kaplan-Meier 曲線による単変量解析において ALBI grade 1、2a 群は ALBI grade 2b、3 群に対し PFS (6.8 months vs. 3.5 months, HR: 0.057, 95% CI: 0.034–0.94, $p = 0.0233$)、OS (18.4 months vs. 9.5 months, HR: 0.56, 95% CI: 0.32–0.94, $p = 0.0373$) が有意に延長した (Fig. 19a, b)。すなわち、傾向スコアマッチングにて抽出した患者背景の等しい 2 群においても、ALBI grade 1、2a は予後予測因子であることが示された。

Table 20 Association between ALBI grade and clinical variables in the propensity score-matched group

Characteristic	ALBI grade 1, 2a (n = 38)		ALBI grade 2b, 3 (n = 38)		<i>p</i>
Age, median—years (range)	66	(38 - 88)	67	(44 - 84)	
< 70	26	(68.4)	25	(65.8)	> 0.999
≥ 70	12	(31.6)	13	(34.2)	
Sex—no. (%)					
Male	29	(76.3)	29	(76.3)	> 0.999
Female	9	(23.7)	9	(23.7)	
Smoking history—no. (%)					
Never	9	(23.7)	7	(18.4)	0.779
Current or former	29	(76.3)	31	(81.6)	
Drinking history—no. (%)					
Occasional / Never	26	(68.4)	24	(63.2)	0.809
Heavy / Moderate	12	(31.6)	14	(36.8)	
ECOG PS—no. (%)					
0-1	37	(97.4)	37	(97.4)	> 0.999
≥ 2	1	(2.6)	1	(2.6)	
Common sites of metastasis—no. (%)					
Brain	15	(39.5)	12	(31.6)	0.632
Bone	13	(34.2)	16	(42.1)	0.637
Lung	7	(18.4)	7	(18.4)	> 0.999
Liver	2	(5.3)	3	(7.9)	> 0.999
Histology—no. (%)					
Adenocarcinoma	26	(68.4)	24	(63.2)	0.809 ^a
Squamous	8	(21.1)	10	(26.3)	
Other	4	(10.5)	4	(10.5)	
PD-L1 status—no. (%)					
TPS ≥ 50%	9	(23.7)	14	(36.8)	0.818 ^b
TPS 1-49%	13	(34.2)	6	(15.8)	
TPS < 1%	9	(23.7)	6	(15.8)	
Not investigated	7	(18.4)	12	(31.6)	
ICI line of treatment—no. (%)					
First and second line	23	(60.5)	24	(63.2)	> 0.999
Third line or more	15	(39.5)	14	(36.8)	
Administered ICIs—no. (%)					
Nivolumab	21	(55.2)	20	(52.6)	> 0.999 ^c
Pembrolizumab	9	(23.7)	13	(34.2)	
Pembrolizumab + chemotherapy	3	(7.9)	2	(5.3)	
Atezolizumab	5	(13.2)	3	(7.9)	

ALBI grade: albumin–bilirubin grade, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, PD-L1: programmed cell death ligand-1, ICI: immune-checkpoint inhibitor, TPS, tumor proportion score

^a Adenocarcinoma versus all others ^b PD-L1 TPS ≥ 1% versus all others

^c Administered immune checkpoint inhibitors, Nivolumab versus all others

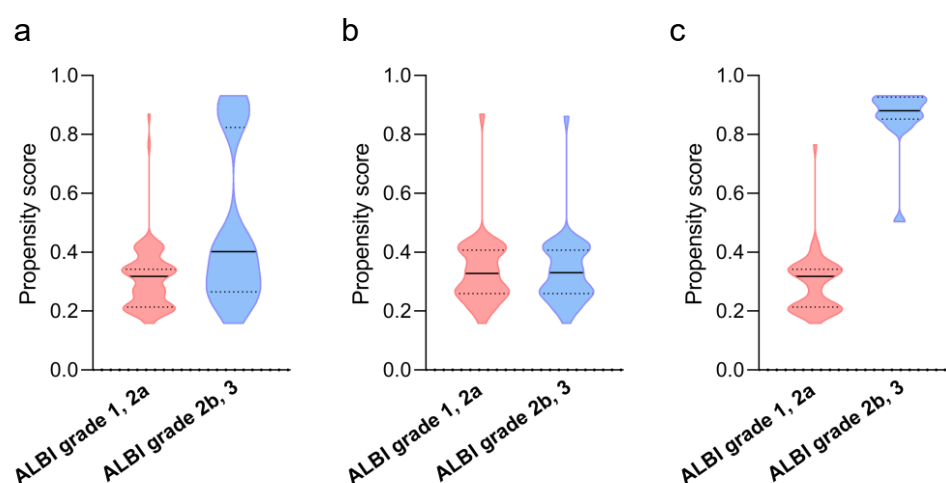


Figure 18 Violin plots of propensity score matching analysis.

The score was calculated using the logistic regression model using the following baseline characteristics as covariates: age, sex, liver metastasis, drinking history, number of prior treatment regimens, and performance status (PS). (a) Propensity score in all patients, and (b) propensity score among the patients selected by one-to-one matching between the ALBI grade 1, 2a group and ALBI 2b, 3 groups with the nearest neighbor matching. (c) The propensity score plotting of the patients excluded from the analysis. The solid line shows medians, and the dotted line shows quartiles.

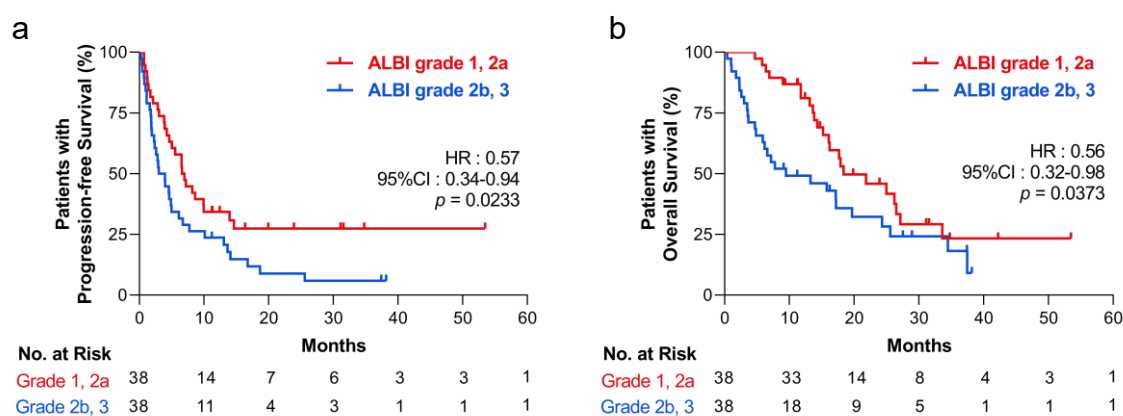


Figure 19 Kaplan–Meier survival analysis according to pre-treatment ALBI grade in patients who were selected by propensity score matching.

(a) Progression-free survival and (b) overall survival. (N = 76)
ALBI, albumin–bilirubin; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

3-6 既存の予後予測マーカーとの比較

近年、ICI 治療の予後に影響を与える栄養・免疫関連のバイオマーカーとして、mGPS、PNI、NLR が報告されている⁷³⁻⁷⁵。我々はこれらのバイオマーカーと ALBI score において、6 ヶ月間の PFS または OS において ROC 解析を行い予後予測因子としての能力を比較した。Table 21 に示されるように、6 ヶ月 PFS においては ALBI score と PNI が有意に無増悪生存を予測し、6 ヶ月 OS においては全ての指標が生生存を有意に予測した。すなわち、ALBI score は既存のバイオマーカーと同等もしくはそれ以上の AUC を示した。

Table 21 ROC analysis in various biomarkers for predicting PFS and OS

predicting markers	6 months PFS			
	AUC	95% CI	<i>p</i>	cut-off value
ALBI score	0.60	0.50 - 0.69	0.049	-2.10
mGPS	0.57	0.47 - 0.66	0.174	
PNI	0.61	0.51 - 0.70	0.033	41.1
NLR	0.54	0.45 - 0.64	0.401	
predicting markers	6 months OS			
	AUC	95% CI	<i>p</i>	cut-off value
ALBI score	0.74	0.64 - 0.84	< 0.0001	-2.22
mGPS	0.74	0.64 - 0.83	< 0.0001	1.5
PNI	0.75	0.65 - 0.85	< 0.0001	40.1
NLR	0.74	0.64 - 0.84	< 0.0001	5.5

PFS: progression-free survival, OS: overall survival

ROC: receiver operating characteristic, AUC: area under the curve, CI: confidence interval

ALBI score: albumin-bilirubin score, mGPS: modified Glasgow prognostic score,

PNI: prognostic nutritional index, NLR: neutrophils to lymphocytes ratio

3-7 肝予備能と irAE 発現の関係

140 名の患者のうち、69 名(49.3%)に 93 件の irAE が発生した。観察期間中、22 名(15.7%)の患者が 2 つ以上の irAE を経験し、15 名(10.7%)の患者が Grade 3 以上の irAE を経験した。主な発生部位は皮疹(26 例)、間質性肺炎(19 例)、甲状腺機能障害(10 例)、肝機能障害(8 例)、副腎皮質機能低下(6 例)であった。ALBI score や ALBI grade と irAE の発生率やその重症度には相関が示されなかった (Fig. 20a, b)

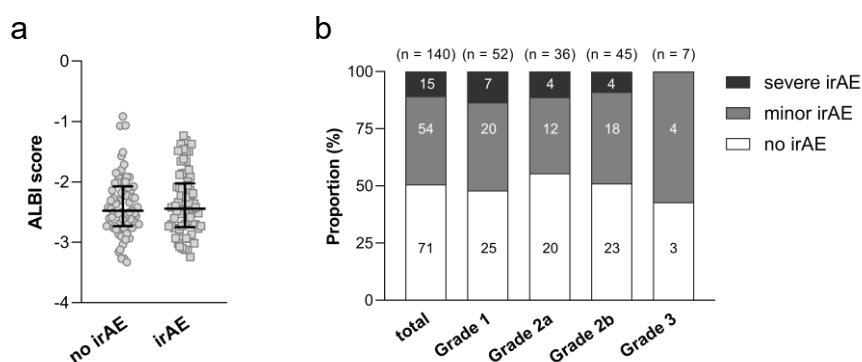


Figure 20 Association of the pretreatment albumin-bilirubin (ALBI) score and grade with the incidence of immune-related adverse events including its severity.

(a) There are no significant differences between the group dichotomized by the presence of irAE. (b) The proportion of irAE incidences in each ALBI grade.

ALBI score: albumin-bilirubin score, irAE: immune-related adverse events

4 考察

本研究は、患者個々の肝予備能に着目し、非小細胞肺癌における ICI 治療の予後・安全性に及ぼす影響を後方視的に検討し、治療前の肝予備能が無増悪生存期間・全生存期間に多大な影響を与えることを示した初めての研究である。

今回の調査では、肝機能の評価に ALBI score を用いた。現在、肝予備能を評価する方法は Child-Pugh score が多く用いられているが、評価項目である腹水・肝性脳症の有無が主観的な視点であり、軽度の肝障害では多くの患者が A 分類に含まれることから、肝細胞癌をはじめとする癌患者の評価には適していないと考えられている。ALBI score は肝細胞癌患者の予後を予測するために開発された新しい肝予備能の評価法である。アルブミン、ビリルビンという二つの客観的指標をもとに、回帰分析を用いて HCC 患者の予後が最も反映されるように算出式が求められている。さらに HCC 患者の死亡リスクを、①低リスク群(25%)、②中リスク群(65%)、③高リスク群(10%)に分割し cut-off 値を決定、それぞれ ALBI grade 1, grade 2, そして grade 3 と定義されている。我々の研究に用いた 140 名の非小細胞肺癌患者の肝予備能を評価すると、ALBI grade 1、grade 2、grade 3 に分類された患者はそれぞれ 37.1%、57.9%、5.0%であった。肝細胞癌の定義よりも肝機能が良好な患者が若干多かったが、おおむね割合は一致しており非小細胞肺癌における肝予備能の調査に ALBI grade を適用することは妥当であると考えた。Pinato と Kaneko らは、肝細胞癌患者に対する ICI 治療において、治療前の ALBI grade が OS の延長を予測する上で Child-Pugh グレードよりも優れていることを示している⁷⁶。これらの報告は、ALBI grade が非小細胞肺癌の予後を評価するバイオマーカーとして有用であるという我々の結果を支持するものである。

肝予備能の低下が全身の免疫反応に及ぼす生理的影響については、アルコール性肝障害やウイルス性肝炎で研究が進められている。肝機能の低下が T 細胞のレパートリーに変化をもたらし、その影響は肝硬変の初期段階から生じることが報

告されている。また、肝硬変患者においては、活性化した細胞障害性 T 細胞上に発現する T cell immunoglobulin and mucin domain 3 (TIM-3)、cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)、PD-1 等の免疫チェックポイント分子が増加する⁷⁷。我々の研究では、ALBI grade を用いて評価した肝機能と飲酒や肝転移との間には相関関係がなかったため、肝機能障害の要因は不明確である。さらなる研究が必要だが、肝予備能低下とそれに伴う免疫微小環境の変化が、腫瘍の免疫機能からの逃避メカニズムに関与している可能性が考えられる。

肝機能障害が抗体医薬の薬物動態に与える影響については、限られた情報しか存在しない⁷⁸。抗 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)抗体であるトラスツズマブは、低アルブミン血症患者で薬物クリアランスが増加することが示されている⁷⁹。これは、肝機能障害に伴う高グロブリン血症および低アルブミン血症によるものである可能性が示唆されている。抗体医薬は、内因性 IgG のリサイクル機構である新生児 Fc 受容体 (neonatal Fc receptor, FcRn) との結合により、リソソームによるタンパク質分解を免れている^{80,81}。これに対し、内因性 IgG の増加は FcRn と抗体医薬品の結合に対しと競合的に作用し、抗体医薬の分解促進に寄与する⁸²。我々のデータにおいても、肝機能障害群でアルブミン・グロブリン比が低下しており、抗体医薬品のクリアランスへの影響が考えられる。

本結果では、治療前の肝予備能と irAE 発生率には有意な関係がないことを確認した。肝硬変患者では免疫細胞の機能を負に制御する免疫チェックポイント分子の増加が観察されており、すなわち肝予備能の低下は免疫監視に対する腫瘍の耐性を促進する可能性が高い。そのため irAE の発症に関係する自己免疫の活性化には直接関係しないと推測される。

ICI の治療効果予測を目的とし、日常臨床で利用可能なバイオマーカーが探索されてきた^{33,38,83}。例えば、全身の炎症・免疫マーカーとしての NLR、栄養状態評価としての GPS や PNI、さらには悪液質やサルコペニアなどが、予後を左右するバ

バイオマーカーとして報告されてる^{73-75,84-86}。これらのバイオマーカーは、交絡因子として年齢やPSを考慮した解析を実施することが重要であり、予後予測因子としての有用性には慎重な判断が必要である。本研究では、PSが0または1の患者のみ、もしくは傾向スコアマッチング法を用いた患者群で単変量生存解析を実施し、年齢や患者背景の均一な条件下で、ALBI grade 1、2a 群が予後良好であることを示した。これらの結果は、ALBI grade で評価する肝予備能が、既存の指標と比較しより優れた予後予測因子であることを示している。本研究により治療開始時にADLや身体状態が同等の患者であっても、肝予備能のわずかな差異によって臨床転帰が異なる可能性が示された。

本研究は単施設での後方視的解析である。我々は、ALBI grade と予後に影響を与えうる患者背景を注意深く調査したが、無作為化を行っていないため評価できなかった交絡因子が存在する可能性がある。またドライバー変異のない非小細胞肺癌に対する現在の一次治療はICIと化学療法の併用療法である。本研究における患者群は、これら併用療法を受けた患者はほとんど含まれておらず、これを検証するためにはさらなる研究継続が必要である。

5 小括

本研究の結果より、ALBI grade を用いた治療前の肝予備能が、ICI 治療を受けた非小細胞肺癌患者の予後予測因子となることが示された。ALBI grade は日常臨床で使用する検査値を基に評価を行うため、特別な検査・採血等が不要であり、多施設への外挿も容易である。予後予測因子としての ALBI grade の役割を確立することで、ICI 治療が有効な患者を特定し、より効果的で安全性の高い治療の提供が期待される。

総括

本研究では、免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の適正使用の推進のため、九州大学病院における癌種横断的な ICI 患者レジストリを作成し、集積された日常臨床情報を用いた免疫関連有害事象(irAE)の早期発見や、治療効果の予測に関する研究を実施し、以下の結論を得た。

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

2014 年の使用開始以降 ICI は適応を次々と拡大し、これまでの抗癌剤とは比類なき速度で使用患者数が拡大してきた。副作用である irAE は従来の殺細胞性抗癌剤や分子標的薬以上に複雑である。筆者は ICI の適正利用のためには、臨床現場における詳細な情報の収集が重要だと考え、腫瘍横断的な患者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 PD-1 抗体単剤療法および抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法における irAE を調査した。併用療法では、内分泌機能障害、肝障害の発症頻度、重症化頻度が顕著に増加した。ま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分かった。併発の際はホルモン補充療法の順序に注意が必要のため、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と考える。

irAE が生じた際には、ステロイドを中心とした免疫抑制薬を使用しその病勢をコントロールするが、一方で活性化した抗腫瘍免疫を相殺することが考えられる。irAE 発現時におけるステロイドの使用、投与量、投与期間とその後の予後に与える影響については、レジストリをもとに継続した調査が必要である。

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

重症な irAE 発現時に好中球・リンパ球比(NLR)の上昇がみられることが分かった。また、NLR の変化を追跡することで間質性肺炎の発症や重症化を予測できる可能性があることが示唆された。他の臓器の 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、irAE 発症後の NLR の変化を追跡が、irAE 発生後の臨床転機の推測に有用であることを明らかにした。

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

ICI の治療効果における最大の特徴は、長期的な病勢コントロールが可能になる患者の増加であるが、その患者間での個人差については明らかになっていない。本研究は、患者個々の肝予備能に着目し、非小細胞肺癌における ICI 治療の予後・安全性に及ぼす影響を後方視的に検討した。単変量解析、多変量解析、そして傾向スコアマッチング法といった様々な統計手法を用いて、治療前の肝予備能が ICI 治療の無増悪生存期間・全生存期間に多大な影響を与えることを示した初めての研究である。肝予備能の推定には、従来の Child-Pugh ではなく、臨床検査値のみを用いた客観的な指標である ALBI grade を用いた。予後予測因子としての ALBI grade の役割が確立されたことで、ICI 治療が有効な患者を特定し、より効果的で質の高い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。

参考文献

1. Swann, J. B. & Smyth, M. J. Immune surveillance of tumors. *J. Clin. Invest.* **117**, 1137–1146 (2007).
2. Walunas, T. L. *et al.* CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* **1**, 405–413 (1994).
3. Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K. & Honjo, T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* **11**, 3887–3895 (1992).
4. Freeman, G. J. *et al.* Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J. Exp. Med.* **192**, 1027–1034 (2000).
5. Wei, S. C., Duffy, C. R. & Allison, J. P. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* **8**, 1069–1086 (2018).
6. Leach, D. R., Krummel, M. F. & Allison, J. P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* **271**, 1734–1736 (1996).
7. Iwai, Y. *et al.* Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**, 12293–12297 (2002).
8. Dong, H. *et al.* Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat. Med.* **8**, 793–800 (2002).
9. Hodi, F. S. *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* **363**, 711–723 (2010).
10. Postow, M. A., Callahan, M. K. & Wolchok, J. D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J. Clin. Oncol.* **33**, 1974–1982 (2015).
11. Ribas, A. & Wolchok, J. D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* **359**, 1350–1355 (2018).
12. de Miguel, M. & Calvo, E. Clinical Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Cell* **38**, 326–333 (2020).
13. Robert, C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat. Commun.* **11**, 3801 (2020).
14. Robert, C. *et al.* Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J. Clin. Oncol.* **36**, 1668–1674 (2018).

15. Borghaei, H. *et al.* Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **39**, 723–733 (2021).
16. Motzer, R. J. *et al.* Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J. Clin. Oncology* **38**, 617–617 (2020).
17. Postow, M. A., Sidlow, R. & Hellmann, M. D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N. Engl. J. Med.* **378**, 158–168 (2018).
18. Fessas, P. *et al.* Immunotoxicity from checkpoint inhibitor therapy: clinical features and underlying mechanisms. *Immunology* **159**, 167–177 (2020).
19. Haanen, J. B. A. G. *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann. Oncol.* **28**, iv119–iv142 (2017).
20. Puzanov, I. *et al.* Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J. Immunother. Cancer* **5**, 95 (2017).
21. Brahmer, J. R. *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* **36**, 1714–1768 (2018).
22. Zamami, Y. *et al.* Factors Associated With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *JAMA Oncol* **5**, 1635–1637 (2019).
23. Mikami, T. *et al.* Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database. *J. Neurooncol.* **152**, 135–144 (2021).
24. Mehra, R. *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br. J. Cancer* **119**, 153–159 (2018).
25. Burtness, B. *et al.* Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* **394**, 1915–1928 (2019).
26. Kang, Y.-K. *et al.* Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy

- regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **390**, 2461–2471 (2017).
27. Motzer, R. J. *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **378**, 1277–1290 (2018).
 28. Larkin, J. *et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **381**, 1535–1546 (2019).
 29. Iwama, S. *et al.* Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci. Transl. Med.* **6**, 230ra45 (2014).
 30. Ricciuti, B. *et al.* Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J. Clin. Orthod.* **37**, 1927–1934 (2019).
 31. Street, S. *et al.* The positive effect of immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis on overall survival accounting for immortal time bias: a retrospective cohort study of 6596 patients. *Ann. Oncol.* (2021) doi:10.1016/j.annonc.2021.05.357.
 32. Mazzaella, L. *et al.* The evolving landscape of “next-generation” immune checkpoint inhibitors: A review. *Eur. J. Cancer* **117**, 14–31 (2019).
 33. Nakamura, Y. Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Tumor Response and Adverse Events. *Front. Med.* **6**, 119 (2019).
 34. Xu, Y., Fu, Y., Zhu, B., Wang, J. & Zhang, B. Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors-Related Toxicities. *Front. Immunol.* **11**, 2023 (2020).
 35. Hasan Ali, O. *et al.* Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *Eur. J. Cancer* **107**, 8–14 (2019).
 36. Yano, S. *et al.* Human leukocyte antigen DR15, a possible predictive marker for immune checkpoint inhibitor-induced secondary adrenal insufficiency. *Eur. J. Cancer* **130**, 198–203 (2020).
 37. Fujimura, T. *et al.* Serum levels of soluble CD163 and CXCL5 may be predictive markers for immune-related adverse events in patients with advanced melanoma treated with nivolumab: a pilot study. *Oncotarget* **9**, 15542–15551 (2018).
 38. Hopkins, A. M. *et al.* Predicting response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers. *Br. J. Cancer* **117**, 913–920 (2017).
 39. Martens, A. *et al.* Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin. Cancer Res.*

- 22, 2908–2918 (2016).
40. Weide, B. *et al.* Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin. Cancer Res.* **22**, 5487–5496 (2016).
 41. Khoja, L. *et al.* The full blood count as a biomarker of outcome and toxicity in ipilimumab-treated cutaneous metastatic melanoma. *Cancer Med.* **5**, 2792–2799 (2016).
 42. Diem, S. *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer* **111**, 176–181 (2017).
 43. Capone, M. *et al.* Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer* **6**, 74 (2018).
 44. Bagley, S. J. *et al.* Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* **106**, 1–7 (2017).
 45. Daly, L. E. *et al.* The impact of body composition parameters on ipilimumab toxicity and survival in patients with metastatic melanoma. *Br. J. Cancer* **116**, 310–317 (2017).
 46. Diehl, A., Yarchoan, M., Hopkins, A., Jaffee, E. & Grossman, S. A. Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors. *Oncotarget* **8**, 114268–114280 (2017).
 47. Lalani, A.-K. A. *et al.* Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* **6**, 5 (2018).
 48. Li, M. *et al.* Change in neutrophil to lymphocyte ratio during immunotherapy treatment is a non-linear predictor of patient outcomes in advanced cancers. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **145**, 2541–2546 (2019).
 49. Borghaei, H. *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1627–1639 (2015).
 50. Garon, E. B. *et al.* Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2018–2028 (2015).
 51. Motzer, R. J. *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1803–1813 (2015).

52. Ferris, R. L. *et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1856–1867 (2016).
53. Haratani, K. *et al.* Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non–Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* **4**, 374–378 (2018).
54. Ishihara, H. *et al.* Association between immune-related adverse events and prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. *Urol. Oncol.* **37**, 355.e21–355.e29 (2019).
55. Pavan, A. *et al.* Peripheral Blood Markers Identify Risk of Immune - Related Toxicity in Advanced Non - Small Cell Lung Cancer Treated with Immune - Checkpoint Inhibitors. *The Oncologist* vol. 24 1128–1136 (2019).
56. Coutzac, C. *et al.* Colon Immune-Related Adverse Events: Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade Induce Distinct Immunopathological Entities. *J. Crohns. Colitis* **11**, 1238–1246 (2017).
57. Tanaka, K. *et al.* Detection of identical T cell clones in peritumoral pleural effusion and pneumonitis lesions in a cancer patient during immune-checkpoint blockade. *Oncotarget* **9**, 30587–30593 (2018).
58. Yoshino, K., Nakayama, T., Ito, A., Sato, E. & Kitano, S. Severe colitis after PD-1 blockade with nivolumab in advanced melanoma patients: potential role of Th1-dominant immune response in immune-related adverse events: two case reports. *BMC Cancer* **19**, 1019 (2019).
59. Wang, D. Y. *et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* **4**, 1721–1728 (2018).
60. Fujisawa, Y. *et al.* Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab. *J. Dermatol. Sci.* **88**, 225–231 (2017).
61. Ishikawa, N., Hattori, N., Yokoyama, A. & Kohno, N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir. Investig.* **50**, 3–13 (2012).
62. Haslam, A., Gill, J. & Prasad, V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for Immune Checkpoint Inhibitor Drugs. *JAMA Netw Open* **3**, e200423 (2020).
63. Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* **12**, 252–264 (2012).
64. Tuchendler, E., Tuchendler, P. K. & Madej, G. Immunodeficiency caused by cirrhosis.

- Clin Exp Hepatol* **4**, 158–164 (2018).
65. Albillos, A., Lario, M. & Álvarez-Mon, M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J. Hepatol.* **61**, 1385–1396 (2014).
 66. Irvine, K. M., Ratnasekera, I., Powell, E. E. & Hume, D. A. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Front. Immunol.* **10**, 293 (2019).
 67. Morita, R. *et al.* Real-world effectiveness and safety of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective observational study in Japan. *Lung Cancer* **140**, 8–18 (2020).
 68. Johnson, P. J. *et al.* Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J. Clin. Oncol.* **33**, 550 (2015).
 69. Edeline, J. *et al.* A multicentre comparison between Child Pugh and Albumin-Bilirubin scores in patients treated with sorafenib for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Int.* **36**, 1821–1828 (2016).
 70. Hiraoka, A. *et al.* Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications. *Liver Cancer* **6**, 204–215 (2017).
 71. McMillan, D. C. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat. Rev.* **39**, 534–540 (2013).
 72. Bullock, A. F., Greenley, S. L., McKenzie, G. A. G., Paton, L. W. & Johnson, M. J. Relationship between markers of malnutrition and clinical outcomes in older adults with cancer: systematic review, narrative synthesis and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* **74**, 1519–1535 (2020).
 73. Shoji, F. *et al.* Pretreatment prognostic nutritional index as a novel biomarker in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Lung Cancer* **136**, 45–51 (2019).
 74. Matsubara, T. *et al.* The impact of immune-inflammation-nutritional parameters on the prognosis of non-small cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *J. Thorac. Dis.* **12**, 1520–1528 (2020).
 75. Peng, L. *et al.* Peripheral blood markers predictive of outcome and immune-related adverse events in advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors. *Cancer Immunol. Immunother.* **69**, 1813–1822 (2020).

76. Pinato, D. J. *et al.* Immunotherapy in Hepatocellular Cancer Patients with Mild to Severe Liver Dysfunction: Adjunctive Role of the ALBI Grade. *Cancers* **12**, (2020).
77. Lebossé, F. *et al.* CD8⁺ T cells from patients with cirrhosis display a phenotype that may contribute to cirrhosis-associated immune dysfunction. *EBioMedicine* **49**, 258–268 (2019).
78. Yang, J., Shord, S., Zhao, H., Men, Y. & Rahman, A. Are hepatic impairment studies necessary for therapeutic proteins? *Clin. Ther.* **35**, 1444–1451 (2013).
79. Cosson, V. F., Ng, V. W., Lehle, M. & Lum, B. L. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **73**, 737–747 (2014).
80. Wang, W., Wang, E. Q. & Balthasar, J. P. Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* vol. 84 548–558 (2008).
81. Kamath, A. V. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. *Drug Discovery Today: Technologies* vols. 21–22 75–83 (2016).
82. Sun, Q., Seo, S., Zvada, S., Liu, C. & Reynolds, K. Does Hepatic Impairment Affect the Exposure of Monoclonal Antibodies? *Clin. Pharmacol. Ther.* **107**, 1256–1262 (2020).
83. Yoneshima, Y. *et al.* Safety and efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients positive for antinuclear antibodies. *Lung Cancer* **130**, 5–9 (2019).
84. Shiroyama, T. *et al.* Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. *Sci. Rep.* **9**, 2447 (2019).
85. Roch, B. *et al.* Cachexia - sarcopenia as a determinant of disease control rate and survival in non-small lung cancer patients receiving immune-checkpoint inhibitors. *Lung Cancer* **143**, 19–26 (2020).
86. Takada, K. *et al.* Serum markers associated with treatment response and survival in non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 therapy. *Lung Cancer* **145**, 18–26 (2020).

論文目録

(本論文内容に関する公表論文 (一部公表予定))

Continuous monitoring of neutrophils to lymphocytes ratio for estimating the onset, severity, and subsequent prognosis of immune related adverse events

Ryosuke Matsukane, Hiroyuki Watanabe, Haruna Minami, Kojiro Hata, Kimitaka Suetsugu, Toshikazu Tsuji, Satohiro Masuda, Isamu Okamoto, Takashi Nakagawa, Takamichi Ito, Masatoshi Eto, Masaki Mori, Yoichi Nakanishi, Nobuaki Egashira

Scientific Reports volume 11, Article number: 1324 (2021)

Prognostic significance of pre-treatment hepatic function in advanced non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint therapy

Ryosuke Matsukane, Hiroyuki Watanabe, Kojiro Hata, Kimitaka Suetsugu, Toshikazu Tsuji, Nobuaki Egashira, Yoichi Nakanishi, Isamu Okamoto, Ichiro Ieiri

Scientific Reports volume 11, Article number: 15057 (2021)

(その他の公表論文)

Influence of POR*28 polymorphisms on CYP3A5*3-associated variations in tacrolimus blood levels at an early stage after liver transplantation

Takahiro Nakamura, Mio Fukuda, Ryosuke Matsukane, Kimitaka Suetsugu, Noboru Harada, Tomoharu Yoshizumi, Nobuaki Egashira, Masaki Mori, Satohiro Masuda

Int J Mol Sci. 21(7):2287 (2020)

Effects of Letemovir and/or Methylprednisolone Coadministration on Voriconazole Pharmacokinetics in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Population Pharmacokinetic Study

Kimitaka Suetsugu, Shota Muraki, Junshiro Fukumoto, Ryosuke Matsukane, Yasuo Mori, Takeshi Hirota, Toshihiro Miyamoto, Nobuaki Egashira, Koichi Akashi, Ichiro Ieiri

Under review in Clinical Pharmacokinetics

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して、終始温かい御指導と激励を賜りました九州大学病院薬剤部 家入一郎教授に謹んで深甚なる感謝の意を表します。また、本論文をまとめるにあたり、種々の有益な御助言と御指導を賜りました九州大学大学院薬学研究院生理学分野 西田基宏教授、九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野 松永直哉教授、九州大学病院薬剤部 江頭伸昭准教授に謹んで感謝いたします。

また本研究の遂行にあたり、多くの御指導と御助力を賜りました九州大学病院薬剤部 末次王卓先生、同 秦晃二郎先生、福岡徳洲会病院薬剤部長 渡邊裕之先生に厚く御礼申し上げます。本研究に対し温かい御支援、御協力、多くの御理解をいただきました九州大学病院薬剤部の先生方ならびに臨床薬物治療学教室の皆様 に心より感謝いたします。

また、臨床情報の提供等多くの御助力を賜りました九州大学病院の各診療科の先生方に深謝致します。

最後に、社会人博士課程での生活を、多大なる理解をもって陰ながら支えてくれた家族に心から感謝いたします。