



Title	免疫チェックポイント阻害剤の単剤投与に関連する肝炎の頻度・臨床経過・予測因子に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	北潟谷, 隆
Description	配架番号 : 2733
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15202号
Issue Date	2022-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/87661
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KITAGATAYA_Takashi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 北 潟 谷 隆

学 位 論 文 題 名

免疫チェックポイント阻害剤の単剤投与に関連する肝炎の
頻度・臨床経過・予測因子に関する研究

(Studies on prevalence, clinical course, and predictive factors of immune checkpoint inhibitor monotherapy-associated hepatitis)

【背景と目的】免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitor; ICI) の登場は癌治療に革命をもたらし、近年その使用頻度は増加してきている。ICI は肝臓を含む様々な臓器で免疫関連有害事象 (immune-related adverse event; irAE) を引き起こす可能性があることが知られているが、その発症率や予測因子は未だ明らかになっていない。本研究では、ICI で治療された日本人患者にみられた irAE 肝炎の発症率や臨床経過を評価すること、ならびに irAE 肝炎の予測因子について検討することを目的とした。

【対象と方法】後方視的に、2014年8月から2019年12月までに北海道大学病院で治療された悪性腫瘍患者に対しICI単剤療法を施行された患者をスクリーニングした。20歳未満であること、マルチキナーゼ阻害剤や細胞障害性薬剤を含む他の化学療法薬が併用されていること、irAE評価に必要な臨床情報が欠落していること、ICI併用療法が施行されていることを除外基準とした。ICI投与開始時における、ICIレジメン、性別、年齢、原発癌、転移の有無、ICI治療前の治療効果やirAE肝炎を含む有害事象の頻度、irAE肝炎の臨床経過、ならびにirAE肝炎と患者因子(年齢、性別、ICIレジメン、血液生化学所見、腸腰筋指数(Psoas muscle mass index; PMI)に基づいた骨格筋量等)との関連性について検討を行なった。

【結果】356例がスクリーニングされ、そのうち81例を除外基準に従って除外し、最終的に275例を解析した。年齢の中央値は67(25-92)歳、64.7%(178/275例)が男性で、原発巣は肺癌が101例、悪性黒色腫が72例、腎細胞癌が38例、頭頸部癌が31例、胃癌が11例、口腔癌が6例、その他の癌が16例であった。使用されたICIはニボルマブが182例、ペンブロリズマブが57例、イピリムマブが17例、アテゾリズマブが11例、デュルバルマブが7例、アベルマブが1例であった。過去にICI治療歴が1回ないしは2回ある症例はそれぞれ全体の7.3%(20例)と2.2%(6例)で、ICI治療歴のある26例のうち、20例は病勢進行により、6例は副作用のため前治療が終了となっていた。治療効果は完全奏功、部分奏功、安定、進行、評価不能がそれぞれ4例、57例、84例、126例、4例であった。観察期間の中央値は428(3-1405)日で、HBV感染状況は陰性、既感染、キャリアがそれぞれ169例、101例、5例であった。PMIの中央値は男性が4.64(cm^2/m^2)(1.35-9.15)、女性が3.03(cm^2/m^2)(1.18-6.89)で、PMI低値は19.6%(54例)であった。全GradeのirAE肝炎は8.7%(24/275例)の患者に、Grade 3/4のirAE肝炎は4.0%(11/275例)の

患者に認められた。irAE肝炎発症までの期間はそれぞれ中央値で全GradeのirAE肝炎では42日、Grade 3/4のirAE肝炎では36日であった。全GradeのirAE肝炎の発症に細胞傷害性Tリンパ球抗原-4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; CTLA-4) 阻害剤の投与 (p=0.026, OR: 3.66 [95% CI: 1.2-11.3]) と ICI 治療歴 (p=0.046, OR: 2.28 [95% CI: 1.08-8.12]) が有意に関連していた。また、女性であること (p=0.011, OR: 4.94 [95% CI: 1.46-17.5]) と ICI 治療歴 (p=0.033, OR: 4.11 [95% CI: 1.1-15.2]) は Grade 3/4 の irAE 肝炎発症と有意に関連していた。Grade 3/4 の irAE 肝炎患者では6例 (54.5%) でステロイドが投与され、2例 (18.2%) でステロイド投与後にミコフェノール酸モフェチル (Mycophenolate mofetil; MMF) の追加投与が必要であった。Grade 3/4 の irAE 肝炎患者のうち2例 (18.2%) で ICI 再投与が行われていたが、その後の irAE 肝炎の再燃は認めなかった。irAE 肝炎による死亡は認められず、後治療としては1例で転移巣の切除後に CR となり長期生存が得られた症例を認めた他、別の ICI 治療 (2例)、化学療法 (1例)、放射線治療 (1例)、後治療なし (4例) であった。Grade 3/4 の irAE 肝炎患者の中で2例において経皮的肝生検が施行され、いずれの症例でも門脈域に CD8 陽性リンパ球や CD3 陽性リンパ球が多く浸潤していた。

【考察】今回解析した Grade 3/4 の irAE 肝炎患者の 54.5% がステロイド治療を行わずに肝炎が改善していた。Grade 3/4 の irAE 肝炎患者の 38% は自然に軽快したとの報告はあるが、ステロイドや MMF が必要な患者像は未だ明らかではなく、現状では Grade 3/4 の irAE 肝炎に対してはステロイド治療が重要と考えられた。女性であることと ICI 治療歴があることが Grade 3/4 の irAE 肝炎発症と有意に関連していたが、女性であることは重度の irAE の発症のリスク因子であるとの報告もあり、今回の解析結果と矛盾しなかった。また、2種類の ICI の連続投与例では2剤目の投与時により高率に肝機能障害が見られたといった報告があり、ICI による再治療の際は、注意深く経過を観察する必要があると考えられた。いずれの ICI でも irAE を引き起こすが、irAE 有病率と重症度は CTLA-4 阻害剤が最も高いと報告され、今回の解析でも全 Grade の irAE 肝炎の発症に CTLA-4 阻害剤の投与と ICI 治療歴が有意に関連しており、CTLA-4 阻害剤を投与する際には irAE 肝炎の発症に一層の注意が必要であると考えられた。本研究では、irAE 肝炎の発症率だけでなく、irAE 肝炎の臨床経過や治療効果、予測因子を解析している点に新規性がある。一方で、後方視的な単一施設での研究であり、対象患者は癌種や使用した ICI が不均一な集団であったこと、対象患者数が限定されており、特に Grade 3/4 の irAE 肝炎の患者数が限定されていたこと、Grade 3/4 の irAE 肝炎患者に対する治療は肝臓専門医によって決定されていない場合があったこと、肝生検を施行した症例に限られており、病理組織学的所見に関する検討が不足していたことといったリミテーションがあった。

【結論】 ICI 治療を受けた患者における全 Grade ならびに Grade 3/4 の irAE 肝炎の発症率は、それぞれ 8.7% (24/275 例)、4.0% (11/275 例) であった。Grade 3/4 の irAE 肝炎の臨床経過は概ね良好であったが、2例 (18.2%) でステロイド投与後も MMF の追加投与が必要であった。女性であることと、ICI 治療歴があることが、Grade 3/4 の irAE 肝炎の発症率と有意に関連していた。