主論文の要旨

Clinical characteristics of gastrointestinal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors and their association with survival

（免疫チェックポイント阻害剤による消化管免疫関連有害事象の臨床的特徴と生存率との関連）

名古屋大学大学院医学系研究科　総合医学専攻
病態内科学講座　消化器内科学分野
（指導：石上 雅敏　准教授）
山田 健太朗

【緒言】

悪性腫瘍において免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の適応が広がっており、ICI の使用される機会が増加している。しかしながら、ICI による副作用である免疫関連有害事象(irAE)がその使用をしばしば制限しており、中でも下痢、軟便、血便、腹痛などの症状を来たす消化管免疫関連有害事象(GI-irAE)は頻度の多い副作用の一つである。現在、本邦では ICI は抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体が使用可能である。各薬剤毎の ICI による GI-irAE の臨床的特徴はまとまった報告は少なく、まだ十分に明らかにされていない。また、irAE の発症は、様々な悪性腫瘍において予後の改善と関連しているとの報告があるが、GI-irAE の発症と予後の相関に関する報告は少ないのが現状である。そのため、ICI の種類毎の GI-irAE の臨床的特徴と、GI-irAE の発症と患者の予後との相関について明らかにすることを目的とした。

【対象及び方法】

2014 年 9 月から 2020 年 8 月までに名古屋大学医学部附属病院で、種々の癌腫に対して ICI の投与を受けた 661 名の患者を後方視的に検討した。抗 PD-1 または抗 PD-L1 抗体単剤療法を受けた患者(PD-1/PD-L1 群)、抗 CTLA-4 抗体単剤または抗 PD-1 抗体との併用療法を受けた患者(CTLA-4 群)の臨床的特徴を分析した。また、ICI 投与例の多かった悪性黒色腫（MM）および非小細胞肺癌（NSCLC）の患者において、GI-irAE 発症と予後との相関を評価した。GI-irAE を発症後に ICI の投与を継続または ICI を一時的に中止しその後再開した ICI 投与継続群と、GI-irAE を発症後に ICI の投与を中止した ICI 投与中止群、非発症群の 3 群に分け、全患者および病期(ステージⅢ、Ⅳ)毎での全生存期間(OS)の比較検討を 3 群間で行った。また、年齢、性別、BMI、病期、Performance Status(PS)、GI-irAE、ICI の項目を OS に係る因子の解析を COX 比例ハザードモデルで検討した。

【結果】

GI-irAE は PD-1/PD-L1 群で 605 例中 34 例、CTLA-4 群で 56 例中 9 例に発生した。PD-1/PD-L1 群と CTLA-4 群の全患者背景を Table1 に示す。年齢の中央値は、PD-1/PD-L1 群で 69(22-87)歳、CTLA-4 群で 65(21-85)歳であり、CTLA-4 群で有意に若い結果であった(P=0.039)。性別、BMI、PS では両群に差を認めなかった。

CTLA-4 群では PD-1/PD-L1 群に比べて、累積発症率が有意に高い結果であった(P=0.003)(Figure1)。また、発症時の 1 日の下痢回数の中央値は PD-1/PD-L1 群で 5.0(0-10)回、CTLA-4 群で 6.5(4-15)回と CTLA-4 群で有意に多い結果であった(P=0.03)。治療について、経過観察のみで改善したのは PD-1/PD-L1 群で 13 例(38.2%)、CTLA-4 群で 1 例(11.1%)であり PD-1/PD-L1 群の方が有意に多かった(P=0.017)。ステロイドの使用を要したのが、PD-1/PD-L1 群で 11 例(32.4%)、CTLA-4 群で 8 例(88.9%)であり CTLA-4 群で有意にステロイド治療が必要であった(P=0.006)。

腹部 CT 所見では PD-1/PD-L1 群の 23 例で施行されており、下行結腸から直腸といった遠位結腸にやや多くみられ、CTLA-4 群は 8 例で施行されており、小腸から直腸にかけてほぼ均一な分布であった。症例数も少なく両群で有意な所見は認められなかった。下部消化管内視鏡検査は PD-1/PD-L1 群で 11 例、CTLA-4 群で 4 例に施行されていた。内視鏡所見を既報に準じて分類すると、(A)大きな深い潰瘍(PD-1/PD-L1 群；1 例)、(B)滲出液を伴うびまん性紅斑(PD-1/PD-L1 群；2 例、CTLA-4 群；1 例)、(C)斑状紅斑(CTLA-4 群；1 例)、(D)アフタ(PD-1/PD-L1 群；2 例)、(E)浮腫(PD-1/PD-L1 群；4 例、CTLA-4 群；2 例)、(F)正常(PD-1/PD-L1 群；2 例)と多彩な所見を示し特定の傾向はみられなかった。

MM 患者 130 名では、ICI 投与継続群は GI-irAE 非発症群と比較して OS の有意な延長を認めた(P=0.035)。ステージⅢでは各群で有意差はみられなかったが、ステージⅣでは ICI 投与継続群は GI-irAE 非発症群と比較して OS の有意な延長を認めた(P=0.017)。一方、209 名の NSCLC 患者では、全患者、病期においても 3 群間における OS の差はみられなかった(Figure2)。MM 症例において、OS と相関する因子として COX 比例ハザードモデルにて検討すると、単変量解析では年齢、性別、PS、GI-irAE で有意差を認め、これらを多変量解析すると PS が OS に寄与する因子として選択された。GI-irAE における ICI 投与継続については、統計学的有意差は認めなかったが HR3.081、P 値 0.058 であった(Table2)。NSCLC 患者においても同様に検討すると、単変量解析では年齢、BMI、病期、PS で有意差を認め、これらで多変量解析を行うと、病期ないし PS が OS に寄与する因子として選択された(Table3)。

【考察】

既報と同様に、CTLA-4 群は PD-1/PD-L1 群よりも GI-irAE の発生率が高く、発症時の重症度も高い結果であった。抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体における腸炎の違いについて考察する。PD-1 は腸管においては炎症によって up-regulation するとされており、抗 PD-1 抗体により遮断されると、炎症の惹起があった際に制御困難になると考えられている。一方で、CTLA-4 は腸管の制御性 T 細胞の集積に必要とされており、腸管の homeostasis の維持に必要な役割があるとされている。このことが、CTLA-4 は腸管免疫の恒常性により重要な役割を果たしている可能性があるという報告があり、それを遮断することでより頻度が多く、重症な腸炎を生じると考えられた。

皮膚、消化管、肝臓、下垂体などの irAE の発症により、良好な予後が得られたとする報告があるがそのメカニズムは明らかではない。腫瘍と健常な組織の両方に強力な免疫反応を示し、強い抗腫瘍効果が得られ予後の延長につながる可能性が考えられている。今回、MM の患者において、GI-irAE を発症した後に ICI を継続、再開することで OS の延長がみられた。一方、ICI 投与中止群ではその傾向は認められなかった。ただし、実臨床において irAE によっては ICI 投与を継続できないことも多い。ICI の再投与に関して、irAE の再発の頻度や重症度は初回の irAE に比べて低いといった報告が複数みられる。このことから、抗腫瘍効果が得られていた場合、また他の代替治療

がないケースでは、十分なインフォームドコンセントの元で、irAE 発症後も ICI を可能な限り継続することで患者の予後延長に寄与する可能性がある。

【結論】

抗 CTLA-4 抗体の投与を受けた患者は、抗 PD-1/PD-L1 抗体の投与を受けた患者よりも、GI-irAE の発生頻度、重症度が高かった。MM の患者において、GI-irAE が発生しその後 ICI 治療を継続することで、OS の延長がみられた。