



Clinical features of immune-mediated hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors in patients with cancers

山本, 淳史

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2022-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8399号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100477825>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Clinical features of immune-mediated hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors in patients with cancers

悪性腫瘍に対し免疫チェックポイント阻害薬を使用した患者における
免疫関連肝障害の臨床的特徴

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
消化器内科学
(指導教員：児玉 裕三 教授)

山本 淳史

【背景】

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は、様々ながんに対する有用な治療選択肢である。PD-1、PD-L1、CTLA-4 を標的とした薬剤が、世界中で一般的に使用され、日本では 2020 年 3 月現在、6 種類の ICI (イビリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ) が使用されている。ICI は高い治療効果を有するにもかかわらず、時に免疫関連有害事象 (irAE) と呼ばれる副作用を引き起こすことがあり、ICI による免疫関連肝障害 (IMH) は、ICI で治療した患者の約 1% ~ 10% に発生し、最も一般的な有害事象の 1 つである。ほとんどの患者は軽度の肝炎にとどまり、無治療で改善するが、肝不全を伴う致命的な症例も報告されている。肝障害の重症度は CTCAE ver5.0 を用いて分類され、通常 grade2 以上の肝障害を有する患者には ICI 中止が推奨される。IMH の機序は完全には解明されておらず、発生を予測することは困難である。

今回、神戸大学医学部附属病院でがん免疫療法を受けた全患者の臨床データを用いて、IMH の臨床的特徴を明らかにした。

【方法】

研究デザイン

神戸大学医学部附属病院で 2014 年 9 月から 2019 年 4 月までに ICI による治療を受けた進行がん患者の診療録から、治療開始時から最終投与後 6 カ月または 2019 年 11 月までの臨床背景と検査データを収集した。使用薬剤、対象癌種、年齢、性別、BMI、ECOG PS、飲酒歴、血液検査結果、画像検査結果を解析対象とした。本研究では、ICI 投与開始時に AST または ALT が施設基準値の 3 倍以上に上昇した患者は解析から除外し、AST または ALT の grade $\geq$ 2 上昇を有し他の原因による肝障害を除外できる患者を IMH と定義した。治療効果は ICI 投与開始後 3~6 ヶ月の時点で、RECIST 1.1 に従って評価した。

統計解析

IMH と治療効果、予後との関連を評価するために χ^2 検定を実施した。IMH のリスク因子を特定するために、フィッシャーの正確検定を行なった。特定された因子を IMH を従属変数とするステップワイズ・ロジスティック回帰分析に入力した。P 値 < 0.05 を統計的に有意であるとみなし、すべての解析は、JMP10 を用いて行なった。

【結果】

患者の臨床的背景

進行癌患者 250 名（年齢、30-87 歳、中央値、71 歳、男性 202 名、女性 48 名）が対象となった。原発は、非小細胞肺癌 114 名、腎細胞癌 71 名、尿路上皮癌 30 名、悪性黒色腫 23 名であり、23 名はその他のがん（胃癌、頭頸部癌等）であった。ニボルマブが 135 名、ペムブロリズマブが 86 名、デュルバルマブが 11 名、アテゾリズマブが 11 名、イビリムマブが 5 名、イビリムマブとニボルマブの併用療法が 7 名に用いられた。42 例で ICI 療法開始時に肝転移を認めた。観察期間は 9 日から 1,215 日（中央値 228 日）であった。

IMH の臨床的特徴

5 名が除外され、45 名（18.4%）が観察期間中に AST または ALT 値が施設基準値の 3 倍以上に上昇した。そのうち、肝障害の原因が明らかであった 24 名が対象から除外され、21/221 名（9.5%）が IMH を発症したと考えた。

IMH は grade2 が 7 名、grade3 が 9 名、grade4 が 5 名であり ICI 治療開始後 1-217 日（中央値、52 日）で発症した。11 名の患者で肝生検が行われ、特徴的な組織学的所見が指摘された。肝炎、腎炎、筋無力症、甲状腺機能亢進症などの副作用も 9 名にみられた。21 名全員で ICI は中止され、初期治療として 5 名にはウルソデオキシコール酸単独、9 名にはコルチコステロイド単独、4 名にはその両方が投与され、3 名の患者は無治療経過観察された。4 名はステロイドパルス療法を受けた。しかし、このうち 2 名は十分な改善が見られなかったため、ミコフェノール酸モフェチルによる治療も行われた。全患者で肝障害は改善し予後に影響を与えなかった。IMH 改善後に ICI を再開したのは 5 名で、IMH や他の irAE により治療を中止したのは 16 名であった。両群間の予後に有意差はなかった (ICI 再開患者 40.1 週間 vs. ICI 中止患者 38.5 週間)。

IMH 患者 21 名と治療効果評価不能な 24 名を除いた非 IMH 患者 176 名で、ICI の治療効果を比較した。RR は IMH 患者で 33%、非 IMH 患者で 26%、DCR はそれぞれ 76%、62%であった。RR、DCR ともに有意差はないものの、IMH 患者では非 IMH 患者と比較していずれも高い傾向にあった。生存期間については、両群間に差は認められなかった。

IMH の危険因子の解析

IMH のリスク因子を特定するために、ICI 治療開始時の患者背景因子を評価した。単変量解析の結果、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、イビリムマブ単剤療法、イビリムマブ・ニボルマブ併用療法、肝転移の有無、毎日のアルコール摂取、Hb、抗核抗体、ICI 使用歴は IMH 発生と有意に関連していた（表 3）。次に、独立して IMH に関連するリスク因子を評価するため、ステップワイズ選択法を用いたロジスティック回帰分析を行ったところ、悪性黒色腫（OR : 11.6、95%CI : 3.5-38.0、P=0.0002）とイビリムマブ・ニボルマブ併用療法（OR : 61.2、95%CI : 7.9-1275.3、P<0.0001）が IMH 発生と有意かつ独立して関連していたことが明らかにされた。

【考察】

IMH 発症時期に関する既報に基づき、本研究では観察期間を ICI 治療終了後 6 カ月間に限定した。21 名の患者が IMH を発症し、組織学的検査が可能な 11 名の患者で、門脈域における CD8 陽性リンパ球の増加など、特徴的な組織学的所見を検出しており、本研究における IMH の臨床診断の妥当性を支持するものと思われた。

本研究では、ICI を投与した患者の 9.5%に grade≥2 の IMH が発生した。IMH の発生頻度に関する既報は複数あり、その結果は様々だが、それらは他の肝障害の原因を明確に除外していないため、IMH の頻度を具体的に解析した研究は我々が初めてである。

IMH に対するステロイドベースの治療報告が多いが、IMH 患者におけるステロイド投与の標準的な適応は国際的に認められておらず、ステロイド投与に慎重な意見も多い。今回、半数以上の IMH 患者に対して、日本のガイドラインに沿ったステロイド治療が行われ、全例で肝障害が改善し、一部の患者では ICI 投与の再開が可能となった。その一方、ステロイドを使用せず ICI 中止のみで改善を認めた症例もあった。今後、ステロイドを投与すべき患者選択を含めた IMH の治療ガイドラインを確立する必要がある。

irAE の発症が ICI の治療効果と関連していることが多く報告されている。本研究では、IMH を有する患者では RR および DCR が高い傾向にあったが、有意差はなかった。また、生存期間についても IMH を有する患者と有しない患者で有意差は認められず、IMH の有無は ICI の治療効果の予測因子とはならないことが示唆された。本研究では他の irAE は検討対象にしておらず、他の irAE が単独で有効性や予後と関連し

ている可能性もある。今後、症例が蓄積され他の irAE についても同様の解析が可能であれば、明らかになり得る。

本研究では、複数の因子が IMH のリスク因子として単変量解析で抽出され、多変量解析で悪性黒色腫とイビリムマブ・ニボルマブ併用療法が IMH の独立したリスク因子と同定された。既報ではその他にも IMH のリスク因子が挙げられ、肝障害以外の irAE のリスク因子についても様々な報告があり、irAE の種類は、使用する ICI や癌の種類によって異なる可能性が示唆されている。悪性黒色腫に IMH が発生しやすいとする報告はないが、臨床試験における IMH の頻度は悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌のうち悪性黒色腫で最も高く、我々の研究結果と一致している。イビリムマブ・ニボルマブ併用療法は、日本では悪性黒色腫と腎細胞癌の治療薬として承認されているが、臨床試験において ICI 単剤投与患者よりも IMH の頻度が高いことが確認されている。しかし、複数の臨床試験で併用療法の有用性が示され、併用療法の適応が今後拡大される事が予想されるため、IMH のリスクにもより注意を払う必要があると考える。

本研究にはいくつかの限界があった。まず、本研究は後方視的な単一施設の観察研究であり、治療対象となる癌や使用した ICI にバイアスがかかる可能性があった。第二に、解析に含まれる患者数が少なかったことである。第三に、病理学的評価はすべての患者で行われたわけではない。現在、IMH の明確な診断基準はないが、今後、診断基準の明確化と患者の継続的な蓄積により、その診断と治療が促進されるものと期待する。

【結論】

本研究では IMH の発生頻度は、これまでの報告より高かったが、治療に対する反応は良好であり、予後への影響はほとんど認められなかった。irAE の発生頻度は、がんの種類や使用する ICI によって異なり、ICI 治療開始時点でその点を考慮する必要がある。今後、さらに多くの患者の蓄積と検討により、がん免疫療法のさらなる発展が促進されることを期待する。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第3190号	氏名	山本 淳史
論文題目 Title of Dissertation	悪性腫瘍に対し免疫チェックポイント阻害薬を使用した患者における免疫関連肝障害の臨床的特徴 Clinical features of immune-mediated hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors in patients with cancers		
審査委員 Examiner	主査 南 博信 Chief Examiner 副査 真庭 謙司 Vice-examiner 副査 丹生 博一 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【目的】

PD-1、PD-L1、CTLA-4を標的とした免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は、様々ながんの有効であるが、時に免疫関連有害事象 (irAE) を引き起こす。irAEのうち免疫関連肝障害 (IMH) の多くは軽度で無治療で改善するが、ICI治療の障害となったり時に重篤化し肝不全に至る。IMHの発生予測は困難である。本研究ではIMHの臨床的特徴を明らかにするためICIを受けた患者の臨床的検討を行った。

【方法】

神戸大学医学部附属病院で2014年9月から2019年4にICI治療を受けIMHを発症した進行がん患者について、治療開始時から最終投与後6カ月または2019年11月までの、使用薬剤、対象癌種、年齢、性別、BMI、ECOG PS、飲酒歴、血液検査結果、画像検査結果を診療録より抽出した。ICI治療開始時にASTまたはALTが正常上限の3倍以上に上昇していた患者は除外し、他に原因がないGrade 2以上のASTまたはALT上昇をIMHと定義した。治療効果は治療開始3～6ヶ月後にRECIST 1.1により評価した。IMHと治療効果との関連を χ^2 検定で検討し全生存期間もIMHの有無で比較した。IMHのリスク因子はフィッシャーの正確検定およびステップワイズ・ロジスティック回帰分析で評価した。

【結果】

ICIを使用した進行癌患者250名 (年齢中央値71 (30-87) 歳; 男性202名; 非小細胞肺癌114名、腎細胞癌71名、尿路上皮癌30名、悪性黒色腫23名、その他癌12名) が抽出された。使用されたICIはニボルマブ135名、ペムブロリズマブ86名、デュルバルマブ11名、アテゾリズマブ6名、イビリムマブ5名、イビリムマブとニボルマブの併用7名で、ICI治療開始時に肝転移を42例で認めた。観察期間中央値は228 (9～1,215) 日であった。

経過観察が十分でなかった1名とICI治療開始時に肝障害を認めた4名を除外し、さらに肝障害をきたした45名のうちIMH以外の原因があった24名を除外した221名を対象とし、21/221名 (9.5%) をIMHとして解析した。IMHのGradeは2,3,3がそれぞれ7、9、5名で、ICI開始後1-217 (中央値52) 日でIMHを発症していた。肺炎、腎炎、筋無力症、甲状腺機能亢進症などの他のirAEも9名にみられた。21名全員でICIは中止され、初期治療として5名にはウルソデオキシコール酸単独、9名にはコルチコステロイド単独、4名にはその両方が投与され、3名の患者は無治療で経過観察された。4名はステロイドパルス療法を受けたが、2名は十分な改善が見られずミコフェノール酸モフェテルが投与された。全例で肝障害は改善し死亡例はなかった。ICIを再開できたのは5名

で、できなかった患者とは予後に差はなかった (ICI 再開患者 40.1 週間 vs. ICI 中止患者 38.5 週間)。

IMH 発症例 21 名と治療効果評価ができた非 IMH 症例 176 名の奏効割合は、それぞれ 33、26%で差はなく、生存期間にも差は認めなかった。

単変量解析で IMH 発症と関連する因子は悪性黒色腫、非小細胞肺癌、イビリムマブ単剤療法、イビリムマブ・ニボルマブ併用療法、肝転移の有無、毎日のアルコール摂取、Hb、抗核抗体、ICI 使用歴で、多変量ロジスティック回帰分析では悪性黒色腫 (OR: 11.6、95%CI: 3.5-38.0、 $P=0.0002$) とイビリムマブ・ニボルマブ併用療法 (OR: 61.2、95%CI: 7.9-1275.3、 $P<0.0001$) が IMH 発症と関連していた。

【考察】

IMH はステロイドで治療されるが、本研究でも全例で IMH が改善し一部の患者では ICI の再開が可能であった。一方、ステロイドを使用せず ICI 中止のみで改善した患者もあった。

irAE の発症が ICI の治療効果と関連することが多く報告されているが、IMH のみを検討した本研究では奏効割合とも生存期間とも関連はみられなかった。他の irAE も考慮する必要があると思われる。

本研究では、複数の因子が IMH のリスク因子として単変量解析で抽出されたが、多変量解析では悪性黒色腫とイビリムマブ・ニボルマブ併用療法が IMH のリスク因子となった。臨床試験における IMH の頻度は悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌のうち悪性黒色腫で最も高く、我々の研究結果と一致している。イビリムマブ・ニボルマブ併用療法も ICI 単剤投与患者よりも IMH の頻度が高いことが報告されており、このためと思われる。

本研究は後方視的な単一施設の観察研究で、症例数も少なく対象疾患や ICI も様々であり、結果の解釈には限界がある。

【結論】

本研究で実地診療における IMH の発症と治療効果の関係、IMH 発症のリスク因子を検討した。対象疾患も ICI も様々で、結果の解釈には慎重であるべきで、よくデザインされた臨床研究で確認する必要があるが、実地診療における実態を報告したことには一定の意義があると思われる。よって、本研究者は博士 (医学) の学位をえる資格があると思われる。