



Pancreatic injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective multicenter study

長尾, 佳映

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9002号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492511>

※ 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

Pancreatic injury in patients treated with immune
checkpoint inhibitors: a retrospective multicenter study

免疫チェックポイント阻害剤投与患者における膵障害の後方視的研究

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学専攻 児玉裕三教授)

長 尾 佳 映

【背景】

免疫チェックポイント阻害薬（Immune checkpoint inhibitor：ICI）は、様々な悪性腫瘍に対する標準治療として承認されており、今後がん領域全体に適応が拡大されることが期待されている。一方、その自己免疫性の副作用として免疫関連有害事象（immune-related adverse events：irAE）が報告されている。皮膚、消化器、肝、内分泌系などの領域では、頻度も比較的高くそのマネジメントもある程度確立されているが、ICI 投与による膵障害（Immune checkpoint inhibitor-related pancreatic injury：ICI-PI）はまれであり、その発生率、危険因子、治療法、臨床経過や予後については明らかになっていない。そこで、我々は多機関共同後ろ向き観察研究を実施し、ICI-PI について検討した。

【方法】

本研究は多機関共同後ろ向き観察研究で、対象は2014年4月から2019年3月の期間に神戸大学を含めた16施設にて悪性腫瘍に対してICI治療を受けた患者とした。膵酵素測定歴のない患者は解析から除外した。主要評価項目はICI-PIの発生率、副次評価項目はICI関連膵炎（ICI-PI with pancreatitis）の発生率、ICI-PIの危険因子、ICI-PIの治療内容、及び全生存期間（OS）とした。

ICI-PIは腫瘍や結石など他に明らかな病因がない膵酵素上昇を Common terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver.5.0に基づき分類し、ICI治療開始後のGrade3以上の血中膵酵素（アミラーゼまたはリパーゼ）の上昇と定義した。ICI-PI with pancreatitisについては（i）ICI-PIの定義を満たす、（ii）膵炎以外の原因を伴わない腹痛、（iii）膵炎の画像所見を示す、の内2つ以上に該当する場合と定義した。膵炎の画像所見はDasらの研究に従い、「急性膵炎様（acute pancreatitis like：AP様）」と「自己免疫性膵炎様（autoimmune pancreatitis like：AIP様）」に分類し、それらに分類できない非典型的な画像所見は「その他（Others）」とした。膵炎の重症度は、CTCAE ver.5.0に従って分類した。ICI-PIの改善は、膵酵素上昇がCTCAE ver.5.0 grade1まで改善したと定義した。全生存期間（Overall Survival：OS）は、ICI治療開始から何らかの原因による死亡までの期間と定義し、生存患者のデータは打ち切りとした。

【結果】

本研究では16施設で1290例の患者が登録され、膵酵素測定のない221例を除外した1069例が解析対象となった。対象患者の背景に関しては性別では男性（76.5%）、原疾患では肺癌（60.4%）、ICI投与時のStage（UICC）はStage IV（68.7%）が最も多かった。ほとんどの患者はプログラム細胞死1（programmed cell death 1：PD-1）阻害剤（91.4%）で治療され、次いでプログラム細胞死1（programmed cell death ligand 1：PD-L1）阻害剤（9.4%）、細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（cytotoxic T lymphocyte antigen-4：CTLA-4）阻害剤（1.6%）が用いられた。複数のICI単剤療法は1.9%、複数のICI併用療法は0.9%

の患者で施行された。ICI 以外の治療薬の使用歴に関しては、殺細胞性抗癌剤が 71.3%、インターフェロン（Interferon：IFN）が 3.0%、分子標的薬が 39.9%であった。irAE と考えられる他の臓器障害は 30.3%に認められた。ICI 治療回数の中央値は 6 回、ICI 治療期間の中央値は 3.3 ヶ月であった。観察期間中央値は 12.3 ヶ月、OS 中央値は 15.8 ヶ月であった。

解析対象となった 1069 例中 160 例（15%）に膵酵素上昇が認められた。主要評価項目である ICI-PI は 19 例（1.8%）に認められ、その内 18 例（1.7%）が grade 3、1 例（0.1%）が grade 4 だった。ICI-PI with pancreatitis を発症したのは 5 例（0.5%）で、その内 4 例が腹部症状の乏しい grade 2 膵炎、1 例は死亡に至った重症膵炎（grade 5）であった。

ICI-PI に関連するリスク因子を調べた単変量解析の結果、腎癌（OR：7.33、95%CI：2.90-18.04、 $p<0.001$ ）、悪性黒色腫（OR：4.96、95%CI：1.59-15.51、 $p=0.015$ ）、CTLA-4 阻害剤（OR：21.27、95%CI：6.21-72.86、 $p<0.001$ ）、複数の ICI 単剤療法（OR：6.75、95%CI：1.45-31.38、 $p=0.047$ ）、ICI 併用療法（OR：27.94、95%CI：6.62-117.90、 $p<0.001$ ）、IFN 使用歴（OR：13.53、95%CI：4.55-40.26、 $p<0.001$ ）、他の irAE を疑う臓器障害（OR9.00、95%CI：2.96-27.31、 $p<0.001$ ）、その中でも特に肝障害（OR6.36、95%CI：2.35-17.25、 $p<0.001$ ）および内分泌機能不全（OR6.62、95%CI：2.60-16.82、 $p=0.001$ ）の合併は、ICI-PI のリスクが有意に高かった。

一方、肺癌（OR：0.17、95%CI：0.056-0.52、 $p<0.001$ ）と殺細胞性抗がん剤の使用歴（OR：0.18、95%CI：0.068-0.49、 $p<0.001$ ）では ICI-PI のリスクは有意に低かった。OS に関しては ICI-PI の有無によって有意差は認められなかった（21.8 ヶ月、95%CI：5.5-38.0 vs 15.8 ヶ月、95%CI：13.4-17.7、 $p=0.41$ ）。

ICI-PI 19 例の臨床経過について検討したところ、ICI 治療開始から ICI-PI 発症までの期間の中央値は 92（19-706）日であった。19 例中 5 例が ICI 中止後に発症し、14 例が ICI 投与中に発症した。その 14 例中 13 例で ICI は中止され、残りの 1 例では ICI を継続したが、最終的に肺炎のため中止された。19 例中 7 例にステロイド治療が施行され、内 5 例で ICI-PI が改善した。一方、ステロイド療法を行わなかった 12 例の内 9 例で ICI-PI が改善した。ICI-PI が改善したのは合計 14 例で、その内 6 例で ICI の再投与が行われた。6 例中 5 例は同じ ICI（PD-1 阻害剤）を再投与し、1 例は CTLA-4 阻害剤から PD-L1 阻害剤に変更した。ICI-PI の再燃は 1 例（16.7%）のみに認められ、ICI の中止とステロイド治療で改善した。

ICI-PI with pancreatitis の 5 例の臨床経過についても検討したところ、発症時期は 5 例中 2 例が ICI 中止後で、残りの 3 例は ICI 治療中であった。その 3 例中 1 例は同じ ICI を再投与中に無症候性膵酵素上の再発を認め、CT で新規に膵炎所見を認めた。CT 所見は、1 例が重症の AP 様所見、3 例が AIP 様所見、1 例がその他（膵萎縮）であった。全例 ICI を中止し、5 例中 4 例でステロイド療法が施行された。転帰については、4 例で ICI-PI が改善し、1 例は重症急性膵炎で死亡した。重症死亡例の患者はニボルマブ使用歴と肝障害の既

往があり、無症候性膵酵素上昇を認めてから 2 日後に腹痛を伴う重症膵炎で入院し、ステロイドと輸液療法を行ったものの入院 3 日後に死亡した。本患者には ICI 以外にパゾパニブの使用歴もあったため、死因を特定するために病理解剖が行われた。病理解剖結果は ICI-PI を示唆するものであったが、パゾパニブによる膵炎の可能性も否定できなかった。

【考察】

この大規模多施設共同研究では、日本における ICI-PI の発生率、危険因子、臨床経過を調査した。その結果、ICI-PI の発生率は 1.8% とまれな現象で、膵炎の発生率は 0.5% と更にまれであったが、1 例は重症膵炎で死亡の転帰となった。過去の研究では様々な人種が対象であったが、本研究ではほぼ全ての患者が日本人であった。本研究は、アジア人集団における ICI-PI の危険因子を明らかにした最初の研究である。今後 ICI の適応拡大や、様々な薬剤との併用療法が増加することが予想されるため、ICI-PI の発生率は上昇する可能性がある。ICI-PI に認める CT 所見は、Das らの研究によると、AP 様 (80%)、AIP 様 (16%)、混合パターン (4%) であった。本研究では、膵炎 5 例のうち 1 例が重症の AP 様、3 例が AIP 様、1 例がその他（膵萎縮のみ）に分類され、多様な画像所見が観察された。ICI-PI with pancreatitis はほとんどが軽症で、良好な臨床経過をたどると報告されているが、本研究では重症死亡例を 1 例認めた。剖検所見からはパゾパニブによる薬剤性膵炎も否定できないが、ICI-PI であった可能性もあると考えられた。既報では ICI の中止、輸液、ステロイドのいずれにも明らかな優越性は認められなかったが、輸液については慢性膵炎や糖尿病などの長期的有害事象のリスク低下と関連していたという報告がある。ICI-PI の治療法に関しては、本研究では、ICI-PI 患者、特に ICI 継続患者の数が少ないため、ICI-PI に対する治療について詳細な評価はできなかった。しかし、無症候性 ICI-PI 患者ではほとんど再燃していないので ICI を継続あるいは再投与することは許容されと考えられる。一方、ICI-PI with pancreatitis では ICI 再投与例は認めなかった。NCCN ガイドラインでは、非重症例は膵炎改善後に ICI 再投与を考慮することが推奨されているが、更なる重症膵炎の発症は致命的となるため慎重に判断すべきである。ICI-PI の危険因子については、George らは CTLA-4 阻害剤、併用療法、悪性黒色腫が ICI-PI の高リスク因子であると報告している。本研究における ICI-PI の危険因子分析では、非肺がん、腎がん、殺細胞性抗癌剤の使用歴なし、IFN 使用歴、他の臓器障害の合併など、先行研究では考慮されなかったいくつかのパラメータが明らかになった。

本研究にはいくつかの limitation がある。第一に、後ろ向き観察研究のため膵酵素の測定条件は標準化されておらず、ICI-PI が見落とされた症例があった可能性がある。さらに、膵酵素測定歴のない患者は本研究から除外されており、その中でも ICI-PI が含まれていた可能性がある。第二に、ICI 以外の薬剤による薬剤性膵炎など、膵障害に影響を及ぼす他の因子の影響の可能性を完全に排除することはできない。他の薬剤が膵障害の原因であると明確に判断された患者は除外したが、膵炎を起こした 5 例の患者の内 1 例にはパゾパニ

ブによる治療歴があった。ICI-PI や他臓器の irAE は ICI 中止後に発症する可能性があるため、本研究ではこの患者を除外しなかった。第三に、本研究で統計学的に有意差を示した ICI-PI の危険因子には交絡の可能性がある。本来は多変量解析を行うことが望ましいが、ICI-PI 患者数自体が少ないため本研究ではこれは不可能であった。これらの limitation はあるものの、本研究は ICI-PI の発生率と危険因子の両方を報告した初めての単独の大規模研究であり、実臨床における重要な知見が含まれていると考える。

要約すると、ICI-PI はまれであり、さらにその一部に膵炎がみられ、1 例では致命的な転帰となった。ICI-PI に対するステロイド療法と輸液の有益性は明らかにできなかったが、膵炎を伴わない無症候性 ICI-PI の改善後であれば、ICI の再投与は許容されと考えられた。ICI-PI のいくつかの側面はまだ解明されておらず、今後も ICI-PI の病態と適切な管理方法を探るためにさらなる研究が必要である。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲第 3412 号	氏 名	長尾 佳映
論 文 題 目 Title of Dissertation	免疫チェックポイント阻害剤投与患者における膵障害の 後方視的研究 Pancreatic injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective multicenter study		
審 査 委 員 Examiner	主 査 Chief Examiner 副 査 Vice-examiner 副 査 Vice-examiner 南 博信 菊 田 順一 五 宅 香明		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

【背景・目的】

悪性腫瘍に対して広く使用される免疫チェックポイント阻害薬（Immune checkpoint inhibitor：ICI）は、免疫関連有害事象（immune-related adverse events：irAE）を起こす。頻度が比較的高い irAE は管理方法も確立されているが、膵障害（Immune checkpoint inhibitor-related pancreatic injury：ICI-PI）は、その発生率、危険因子、治療法、臨床経過や予後は明らかでない。本研究は多機関共同後ろ向き観察研究で、ICI-PI の臨床像を検討した。

【方法】

2014 年 4 月から 2019 年 3 月に神戸大学を含む 16 施設で ICI 治療を受けたがん患者のうち膵酵素が測定された患者を対象とし、ICI-PI の発生率、危険因子、治療内容、ICI 関連膵炎の発生率、全生存期間（OS）を調査した。ICI-PI は治療開始後の他に病因がない Grade 3 以上の血中膵酵素（アミラーゼまたはリパーゼ）上昇と定義し、grade は Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 5.0（CTCAE）に基づき分類した。①ICI-PI、②膵炎以外の原因を伴わない腹痛、③膵炎の画像所見、の内 2 つ以上に該当する場合を ICI 関連膵炎と定義し、その画像所見は既報に従い、急性膵炎様（AP 様）、自己免疫性膵炎様（AIP 様）、その他に分類した。膵酵素上昇が grade 1 まで低下した場合を ICI-PI の改善と定義し、OS は ICI 治療開始から死亡までの期間とした。

有意差は Mann-Whitney U 検定および Fisher の正確検定で、OS は Kaplan-Meier 曲線と log-rank 検定で、 $p < 0.05$ を有意水準として両側検定した。

【結果】

解析対象は 1069 例で、PD-1 阻害薬が 91.4%が、CTLA-4 阻害薬は 1.6%、複数の ICI を順次使用したのは 1.9%、ICI 併用が 0.9%であった。他臓器の irAE は 30.3%に認めた。ICI 治療回数は 6 回（中央値）、治療期間は 3.3 ヶ月、観察期間は 12.3 ヶ月、OS 中央値は 15.8 ヶ月であった。

膵酵素上昇は 160 例（15%）に認め、ICI-PI は grade 3 が 18 例（1.7%）、grade 4 が 1 例（0.1%）、合計 19 例（1.8%）に認めた。ICI 関連膵炎は 5 例（0.5%）で、4 例が腹部症状の乏しい grade 2 膵炎であったが、1 例は重症膵炎で死亡した。

単変量解析で、腎癌、悪性黒色腫、CTLA-4 阻害薬、複数の ICI 順次療法、ICI 併用療法、IFN 使用歴、他の臓器の irAE（特に肝障害と内分泌機能不全）合併が ICI-PI のリスク因子であり、肺癌と殺細胞性抗がん薬使用歴は ICI-PI の低リスクであった。ICI-PI 合併は OS に影響しなかった。

ICI-PI 発症までの期間中央値は 92（19-706）日で、19 例中 5 例が ICI 中止後に発症していた。投与中に発症した 14 例中 13 例で投与が中止され、1 例では継続後に肺炎のため中止されていた。19 例中 7 例でステロイド治療し 5 例で改善したが、治療しなかった 12 例でも 9 例が改善した。改善した 14 例中 6 例で ICI が再投与されたが、ICI-PI が再燃したのは 1 例のみであった。

ICI 関連膵炎を発症した 5 例のうち 3 例は ICI 治療中であったが、2 例は ICI 中止後に発症していた。CT 所見は、重症の AP 様所見 1 例、AIP 様所見 3 例、その他（膵萎縮）1 例であった。全例で ICI を中止し、5 例中 4 例でステロイド療法がされた。ICI-PI は 4 例で改善した。ニボルマブ使用後にパゾパニブを使用し無症候性膵酵素上昇を認めた 1 例は 2 日後に腹痛を伴う重症膵炎で入院し、ステロイドと輸液療法を行ったが入院 3 日後に死亡した。

【考察】

ICI-PI の発生率は 1.8%、膵炎の発生率は 0.5%とまれであったが、1 例は重症膵炎で死亡した。先行研究では ICI-PI の CT 所見は、AP 様 (80%)、AIP 様 (16%)、混合パターン (4%) であったが、ICI-PI のアジア人集団における本研究では、膵炎 5 例のうち 1 例が重症の AP 様、3 例が AIP 様、1 例がその他（膵萎縮のみ）に分類された。ICI 関連膵炎はほとんどが軽症で、良好な臨床経過をたどると報告されているが、本研究では重症死亡例を 1 例認めた。

既報では ICI-PI に明らかに有効な治療は報告されていない。本研究でも ICI-PI 患者、特に ICI を継続した患者数が少ないため、ICI-PI に対する対応方法について詳細な検討ができなかったが、無症候性 ICI-PI はほとんど再燃していないため ICI 継続あるいは再投与は許容されと考えられる。一方、ICI 関連膵炎では ICI は再投与されていなかったが、NCCN ガイドラインでは非重症例は膵炎改善後に ICI 再投与の考慮が推奨されている。

既報では ICI-PI の危険因子として、CTLA-4 阻害薬、併用療法、悪性黒色腫が報告されている。本研究では、非肺がん、腎がん、殺細胞性抗癌薬の使用歴なし、IFN 使用歴、他の臓器障害の合併など、異なった指標が抽出されたが多変量解析による詳細な検討が必要である。

本研究の limitation として、①後ろ向き観察研究のため膵酵素の測定は標準化されておらず、ICI-PI が見落とされている可能性があること、②パゾパニブなど他の薬剤による薬剤性膵炎など、他の因子の影響の可能性を完全に排除することはできないこと、③単変量解析で有意となった危険因子には交絡が考えられること、などがあげられる。

【結論】

本研究は ICI-PI はまれだがその一部に膵炎がみられることを確認し、膵炎を伴わない無症候性 ICI-PI であればステロイド治療が必須ではないこと、改善後は ICI の再投与も許容されることを示唆した。本研究は日本人でこれらのことを示した大規模研究であり、ICI-PI に対する管理方法の開発につながりうる重要な知見を含んでいると考える。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を与える資格があると認める。