

免疫関連肺臓炎の再燃リスク因子を同定

<研究成果のポイント>

- 免疫関連肺臓炎は、がん免疫療法により発症し、時に致死的な転帰をたどる重大な副作用です。免疫関連肺臓炎に対しては一定期間のステロイド治療が行われますが、治療後の再燃が少なくありません。再燃した場合には、ステロイドによる再治療が必要になり、がん治療の妨げになります。
- 免疫関連肺臓炎に対する 6 週間のステロイド治療の臨床試験データの追加解析を行い、「胸部 CT における器質化肺炎パターン」と「初回の免疫関連肺臓炎の発症までの期間が免疫療法開始から 100 日以上」が再燃のリスク因子であると同定しました。
- 本研究の成果から、再燃リスクを有する患者には、6 週以上のステロイド治療期間を検討するなど、免疫関連肺臓炎の治療方針の個別化に寄与することが期待されます。

※本研究成果は、「BMC Pulmonary Medicine」に 10 月 8 日に公表されました。

<概要>

浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター 柄山正人講師、放射線診断学講座 五島聡教授、内科学第二講座 須田隆文教授（研究当時、現：理事・副学長）らの研究グループは、免疫関連肺臓炎(immune-related pneumonitis: irP)に対する 6 週間プレドニゾン治療の臨床試験データを追加解析し、irP の再燃リスク因子を同定しました。

irP は免疫チェックポイント阻害剤(immune checkpoint inhibitors: ICI)の治療においてしばしば発症し、時に重篤な経過をたどる重大な副作用です。免疫チェックポイント阻害剤治療の急速な発展に伴い、がん治療における irP のマネジメントの重要性は高まっています。irP に対しては一定期間のステロイド治療が行われますが、ステロイド治療後の再燃が多いため問題となっています。

同研究グループは、2023 年に静岡県内の 15 の共同研究施設と共に、irP に対するプレドニゾン 1mg/kg/日を 6 週間で漸減する（段階的に減薬していく）治療法を検討する世界初の臨床試験の成果を報告しました。本研究では、この臨床試験データを追加解析し、「胸部 CT において器質化肺炎パターンを呈すること」と「初回の irP の発症までの期間が ICI の投与開始から 100 日以上であること」が再燃のリスク因子であると同定しました。

本研究の成果から、再燃リスクを有する症例では、6 週間以上のステロイド治療期間を検討するなど、irP の治療方針の個別化に寄与することが期待されます。

<研究の背景>

免疫チェックポイント阻害剤(immune checkpoint inhibitors: ICI)は、近年のがん薬物治療における最大の革新であり、従来の抗がん剤を凌ぐ有効性を示し、様々ながん種で広く使用されています。さらに現在も適応がん種の拡大、新薬や併用療法の開発が精力的に行われており、今後のがん薬物療法における中心的な薬剤として更なる期待を集めています。

ICI は、自身の免疫細胞を介してがん細胞を攻撃するという、従来の抗がん剤とは大きく異なるユニークな仕組みで治療効果を発揮しますが、一方で、従来の抗がん剤では経験したことがない特殊な有害事象（≒副作用）が問題となっています。この有害事象は、患者自身の免疫が乱れることによって起きると考えられており、免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAEs)と呼ばれています。優れた治療効果を示す ICI の恩恵を享受するためには、irAE を克服することが非常に重要です。irAE は全身の様々な臓器に起こること

が知られていますが、中でも**免疫関連肺臓炎**(immune-related pneumonitis: irP)は、頻度と重症度の観点から特に重要な irAE の一つです。

irP の治療には一定期間のステロイドが用いられます。irP は、**ステロイドによる治療期間が短すぎる場合には、治療後の再燃をしばしば来すため**、十分な治療期間が必要とされます。一方、irP に対する**長すぎるステロイド治療は、がん治療の妨げになるため**、必要最小限に止める必要があります。しかしながら、これまで irP のステロイド治療に関する臨床試験は国内外のいずれでも行われたことがないため、エビデンスに基づく適切なステロイド治療期間は明らかではありません。各国の主要なガイドラインにおいても**ステロイドの量や投与期間は定まっておらず**、経験的な治療が行われきました。そこで我々の研究グループは、irP 治療に対する世界初の臨床試験を実施し、**高用量のステロイドを 6 週間で集中的に投与する治療の有効性と安全性を報告**しました。

しかしながら、この先行研究において、**約 30%の症例にステロイド治療後の再燃が見られ**、このような症例には**6 週間以上の治療期間が必要**と考えられました。**再燃リスクの低い症例は必要最小限のステロイド治療期間で早期にがん治療に復帰し**、一方で**再燃リスクの高い症例では十分期間のステロイド治療を行うことで再燃に対する再治療を回避**することが重要であると考えました。そこで、同研究グループは、先行研究の追加解析し、irP 再燃のリスク因子を同定する本研究を行いました。

<研究手法・成果>

irP 患者に対して内服プレドニゾロン 1mg/kg/日を 6 週間で漸減する治療の有効性と安全性を評価した単群第 II 相試験データを長期にフォローアップして得られたデータを追加解析しました。観察期間内に全 56 例のうち 22 例 (39.3%) に irP の再燃がみられました。多変量解析の結果、「**胸部 CT において器質化肺炎パターンを呈すること**」と「**初回の irP の発症までの期間が ICI の投与開始から 100 日以上であること**」が irP 再燃のリスク因子であると同定しました。一方、irP の重症度、irP の画像的な広がり、irP の原因レジメン、6 週間プレドニゾロンへの治療反応性、および各種血液検査所見などは、再燃のリスク因子ではありませんでした。

<今後の展開>

現在、ICI 治療は新たなステージに突入し、ICI と新規治療薬との併用療法の開発が盛んに行われています。また、ICI の適応がん種の拡大に加え、早期がんへの周術期治療にも ICIs が適応を拡大しており、**ICI を使用する患者はますます増加**することが見込まれます。これからの新時代の ICI 治療において、irP マネージメントの重要性はさらに高まると予想されます。今後、個々の患者の再燃リスクに応じた irP の個別化治療の確立に向けて、本研究の成果が役立つものと期待しています。

<発表雑誌>

BMC Pulmonary Medicine 2024;24:495 (DOI: 10.1186/s12890-024-03284-3)

<論文タイトル>

Risk factors for relapse of immune-related pneumonitis after 6-week oral prednisolone therapy: a follow-up analysis of a phase II study

<著者>

柄山正人、乾直輝、井上裕介、安井秀樹、穂積宏尚、鈴木勇三、古橋一樹、藤澤朋幸、榎本紀之、朝田和博、西本幸司、藤井雅人、松井隆、松浦駿、橋本大、豊嶋幹生、池田政輝、松田宏幸、伊波奈穂、貝田勇介、舟山慧、市川新太郎、五島聡、須田隆文

<研究グループ>

浜松医科大学内科学第二講座、放射線診断学講座、

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 内科学第二講座
〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1
柄山 正人 (医学部附属病院腫瘍センター 講師)
Tel: 053-435-2263 Fax: 053-435-2354
E-mail: karayama@hama-med.ac.jp