

## がん免疫治療薬によって下垂体に副作用が発生した場合、 生存期間が延長することを発見

名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科の小林 朋子 病院助教(筆頭著者)、岩間 信太郎 講師(責任著者)、同大医学系研究科の有馬 寛 教授(責任著者)らの研究グループは、がん免疫治療薬の免疫チェックポイント阻害薬<sup>\*1</sup>による副作用に関する前向き研究<sup>\*2</sup>を実施し、下垂体<sup>\*3</sup>副作用の発生と生存率の改善との関連を明らかにしました。

免疫チェックポイント阻害薬は、がんに対する免疫力を高めることで抗がん作用を発揮する新しい薬で、種々の進行悪性腫瘍において効果が示されています。日本では悪性黒色腫<sup>\*4</sup>、肺癌、腎癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、胃癌、尿路上皮癌、乳癌等で近年保険が適用され、使用が拡大していますが、一方で薬剤による免疫反応の活性化が自己の臓器で発生することで生じる副作用が問題となっています。本研究では、免疫チェックポイント阻害薬による下垂体副作用の特徴を明らかにするため、名古屋大学医学部附属病院で2015年11月以降に免疫チェックポイント阻害薬を使用した悪性黒色腫及び非小細胞肺癌<sup>\*5</sup>患者を対象として、下垂体副作用の発生と生命予後との関連を解析しました。その結果、下垂体副作用は悪性黒色腫66例中12例(18.2%)で、非小細胞肺癌108例中4例(3.7%)で認められました。また、下垂体副作用には2つの異なる病態(下垂体炎とACTH<sup>\*6</sup>単独欠損症)が確認できました。さらに、下垂体副作用を発症した患者は発症しなかった患者に比べ、全生存率が有意に延長しました(悪性黒色腫で885日 vs 298日、非小細胞肺癌でnot reached vs 441日)。この結果から、下垂体副作用は対処が遅れば致命的となり得る重篤な有害事象である一方で、適切に診断し治療すれば全生存率が延長し、治療効果の予測因子となる可能性が示唆されました。本結果は、現在急速に拡大している免疫チェックポイント阻害薬の副作用マネジメントにおいて極めて重要と考えられます。

本研究成果は、英国BMJより発行されている科学誌『Journal for ImmunoTherapy of Cancer』に掲載されました。(2020年7月1日付け(英国時間)の電子版)

## ポイント

- 近年、がん免疫治療薬として免疫チェックポイント阻害薬が悪性腫瘍の治療に広く使用されているが、治療効果の高い患者を判別する指標は未だ明らかではない。
- 免疫チェックポイント阻害薬には種々の副作用があり、治療を行う際の問題となっている。その内、下垂体の副作用（下垂体機能低下症）は重篤で死亡例も報告されているが、詳細な臨床的特徴は明らかではない。
- 名古屋大学医学部附属病院では免疫チェックポイント阻害薬が投与されるすべての患者を登録し、調査研究を行っている。
- 今回、免疫チェックポイント阻害薬が投与された悪性黒色腫症例のうち 18.2%で、非小細胞肺癌症例のうち 3.7%で下垂体の副作用が認められた。
- 薬剤別では、抗 CTLA-4 抗体療法で 24.0%、抗 PD-1 抗体療法で 6.0%の頻度で下垂体副作用が認められ、既報の治験や後方視的研究よりも高頻度であった。
- 下垂体副作用が発症した症例は、低下したホルモンを補充する治療を行った場合、非発症例に比し有意に生存率が延長することが判明した。
- 下垂体副作用は免疫チェックポイント阻害薬による重篤な有害事象であるため、適切に診断し対処することが求められるが、同薬による治療効果が高い患者の指標となる可能性がある。

## 1. 背景

免疫チェックポイント阻害薬は、がんに対する免疫反応を高めることで抗がん作用を示すがん免疫治療薬です。日本では悪性黒色腫、肺癌、腎癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、胃癌、尿路上皮癌、乳癌等で近年保険が適用され、使用が拡大しています。一方、免疫反応の活性化が自己の臓器で発生した際の副作用(irAEs<sup>\*7</sup>)が問題となっています。irAEsは肺、消化管、皮膚、神経・筋、内分泌器官など全身の様々な部位で認められ、内分泌障害の頻度は高いと考えられていましたが、その詳細は明らかではありません。また、免疫チェックポイント阻害薬による下垂体副作用が発症した場合、ACTH 分泌低下症に対して生理量のステロイド投与が推奨されていますが、その場合の生命予後については明らかではありませんでした。

本研究では、免疫チェックポイント阻害薬による下垂体副作用の特徴及び生命予後を明らかにするため、名古屋大学医学部附属病院で 2015 年 11 月 2 日以降に免疫チェックポイント阻害薬を使用した悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者を対象に、副作用及び全生存率を解析しました。

## 2. 研究成果

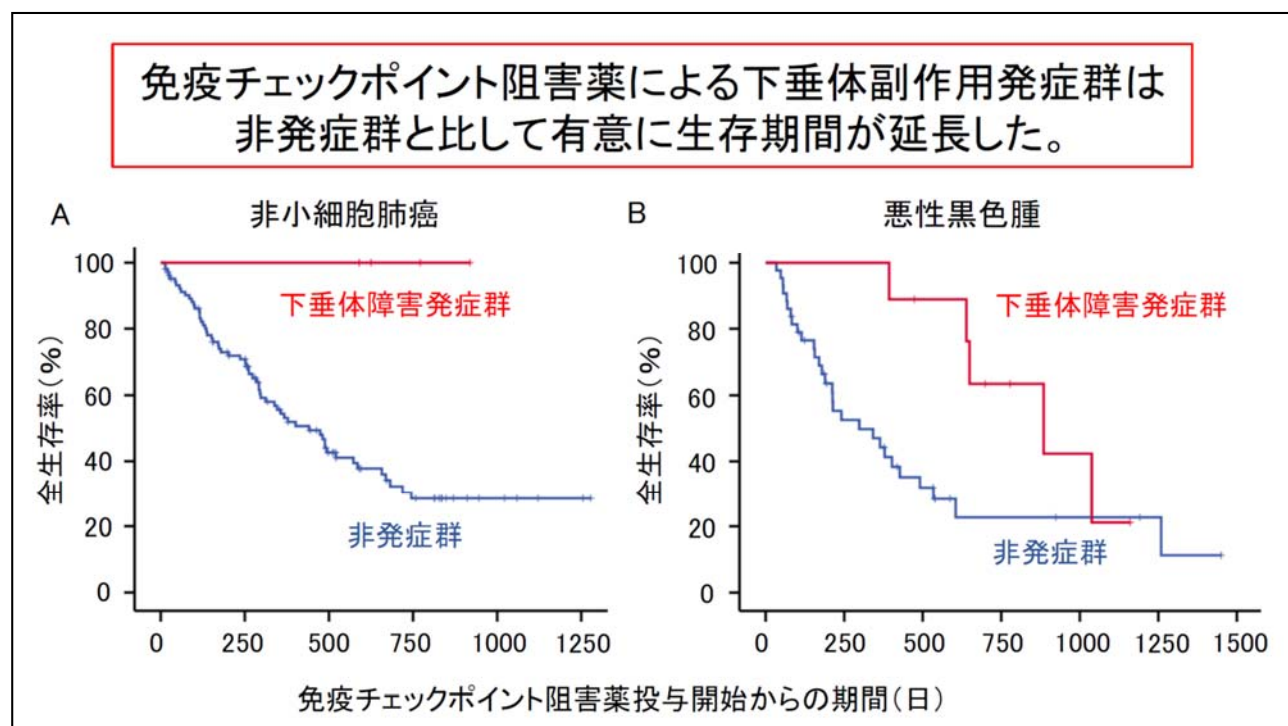
対象は免疫チェックポイント阻害薬により治療を受けた患者 174 名です（悪性黒色腫 66 名、非小細胞肺癌 108 名）。内分泌障害の評価のため 6 週毎に下垂体、甲状腺および副腎関連検査と血糖値を 24 週間測定し、その後は実臨床データを解析した結果、悪性黒色腫 66 例中 12 例（18.2%）、非小細胞肺癌 108 例中 4 例（3.7%）で下垂体副作用（下垂体機能低下症）が発生しました。薬剤別では、抗 CTLA-4 抗体<sup>\*8</sup>療法で 24.0%、抗 PD-1 抗体<sup>\*9</sup>療法で 6.0%の頻度で下垂体副作用が認めら

れ、既報の治験や後ろ向き研究\*<sup>10</sup>よりも高頻度であることが分かりました。認められた下垂体の副作用のうち、抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブ（ヤーボイ®）投与中の症例では、下垂体腫大と複数の下垂体ホルモン分泌低下を伴う下垂体炎と、下垂体腫大は認められず ACTH の分泌のみ低下する ACTH 単独欠損症の二つの異なる病態を呈することが明らかとなりました。一方、抗 PD-1 抗体であるニボルマブ（オプジーボ®）、ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）投与中の症例では ACTH 単独欠損症の病態のみが認められたことから、下垂体副作用には発症メカニズムの異なる 2 種類の病態が存在することが示唆されました。下垂体副作用を発症した全ての症例は、ACTH 分泌低下症に対して生理量のステロイドホルモンで治療されました。また、下垂体副作用を発症した患者は発症しなかった患者に比べ、全生存率の有意な延長が認められました（図 1 A; 非小細胞肺癌 not reached vs 441 日、B; 悪性黒色腫 885 日 vs 298 日）。この結果から、下垂体副作用は適切に治療した場合、治療効果の予測因子となる可能性が示唆されました。本結果は、現在急速に拡大しているがん免疫治療の副作用マネジメントにおいて極めて重要と考えられます。

### 3. 今後の展開

下垂体副作用は ACTH 分泌低下症が必発であるため、対処が遅れれば致命的となり得る重篤な有害事象であり、免疫チェックポイント阻害薬使用時にはその病態や対処法を十分理解することが重要です。本研究では、下垂体副作用に関する臨床的特徴を明らかにするとともに、適切に診断し治療すれば全生存率が延長し、治療効果の予測因子となる可能性が示唆されました。今後、この下垂体副作用の発症を治療前から予測することができる指標を解明することで、免疫チェックポイント阻害薬の安全使用法の確立に寄与したいと考えています。

図 1



#### 4. 用語説明

1. 免疫チェックポイント阻害薬・・・免疫反応の活性化を介してがんに対する効果を示す、新しいがん免疫治療薬の一つ。
2. 前向き研究・・・観察開始時点から一定の期間（数ヵ月後、数年後）にわたって追跡を続け、疾病などの発生状況を比較する研究方法。
3. 下垂体・・・頭蓋骨の中で脳の下にぶら下がるように存在し、ホルモンを産生する小さな内分泌器官で、体内の様々なホルモンの分泌を調節している。前葉と後葉の2つの部分からなり、前葉は副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）を含む6種類のホルモン、後葉は2種類のホルモンを分泌する。下垂体ホルモン分泌が障害されると、結果的に副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、性ホルモンなどの分泌にも異常が生じ、ホルモンの種類により多彩な症状が現れる。
4. 悪性黒色腫・・・皮膚がんの1つ。メラノーマとも呼ばれる。皮膚の色に関連するメラニン色素を産生する皮膚の細胞が悪性化したもの。
5. 非小細胞肺癌・・・肺癌細胞の組織型により分類した場合、非小細胞肺癌とは小細胞肺癌ではない肺癌のことで、扁平上皮癌や腺癌がふくまれる。
6. ACTH・・・副腎皮質刺激ホルモン。下垂体前葉から分泌され、生存に不可欠なコルチゾールというホルモンの分泌を刺激する。
7. irAEs・・・免疫チェックポイント阻害薬によって発生する副作用の総称。免疫チェックポイント阻害薬では、自己免疫反応による臓器障害が肺、消化管、皮膚、神経・筋、内分泌器官など全身の様々な部位で報告されており、死亡に至る重篤な症例も報告されている。
8. 抗 CTLA-4 抗体・・・免疫チェックポイント阻害薬の1つ。細胞傷害性 T リンパ球抗原-4（CTLA-4）に対する抗体。
9. 抗 PD-1 抗体・・・免疫チェックポイント阻害薬の1つ。Programmed cell death 1（PD-1）に対する抗体。
10. 後ろ向き研究・・・研究開始時点から過去にさかのぼって一定の期間に起こった事象を振り返ってデータをとる研究。

#### 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Journal for Immunotherapy of Cancer

論文タイトル：Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study

著者：Tomoko Kobayashi<sup>1</sup>, Shintaro Iwama<sup>\*1</sup>, Yoshinori Yasuda<sup>1</sup>, Norio Okada<sup>1</sup>, Takayuki Okuji<sup>1</sup>, Masaaki Ito<sup>1</sup>, Takeshi Onoue<sup>1</sup>, Motomitsu Goto<sup>1</sup>, Mariko Sugiyama<sup>1</sup>, Taku Tsunekawa<sup>1</sup>, Hiroshi Takagi<sup>1</sup>, Daisuke Hagiwara<sup>1</sup>, Yoshihiro Ito<sup>1,2</sup>, Hidetaka Suga<sup>1</sup>, Ryoichi Banno<sup>1,3</sup>, Kenji Yokota<sup>4</sup>, Tetsunari Hase<sup>5</sup>, Masahiro Morise<sup>5</sup>, Naozumi Hashimoto<sup>5</sup>, Masahiko Ando<sup>6</sup>, Yasushi Fujimoto<sup>7</sup>, Hideharu Hibi<sup>8</sup>, Michihiko Sone<sup>7</sup>, Yuichi Ando<sup>9</sup>, Masashi Akiyama<sup>4</sup>, Yoshinori Hasegawa<sup>5</sup>, Hiroshi Arima<sup>\*1</sup>

\*Corresponding author

所属 : <sup>1</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>Department of CKD Initiatives Internal Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>3</sup>Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>5</sup>Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>6</sup>Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

<sup>7</sup>Department of Otorhinolaryngology, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>8</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>9</sup>Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital

DOI : 10.1136/jitc-2020-000779

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Jou\\_Imm\\_Can\\_200701en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_Imm_Can_200701en.pdf)