

特集：当院におけるがん診療の現在地—当院が生き残るためには

新潟県立がんセンター新潟病院における 免疫チェックポイント阻害薬治療対策の変遷と今後

Future direction of management of immune-related adverse event in Niigata Cancer Center Hospital

三 浦 理
Satoru MIURA

要 旨

抗PD-1/PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬（ICI）を用いるがん免疫療法の進歩は、いまやほぼすべてのがん腫の治療に大きな改革をもたらしたといっている。難治性進行がんにおいても今まで経験されなかったような長期生存例が経験されることに始まり、近年では周術期治療にも導入が始まっている。忍容性はおしなべて良好ではあるものの、ICIは免疫関連有害事象（irAE）を起こしうる。頻度は稀であるものの、時に致死的となる重篤な事例に直面することも経験され、その対策が求められている。そのなかで未だ多くの病院、医療者がirAEの管理に不安を抱きつつ治療をせざるを得ない現状がある。新潟県立がんセンター新潟病院では2015年からirAE対策チームを結成してきたことで、ある程度のストラテジーは確立しているものの、インフラ面や人材確保においてまだまだ課題は多い。本稿では新潟県立がんセンター新潟病院におけるICI治療対策の変遷と今後について考察した。

1 はじめに

免疫チェックポイント阻害薬（Immune checkpoint inhibitor: ICI）のパラダイムシフトは、2010年のASCO年次総会のプレナリーセッションではじめて悪性黒色腫に対する抗CTLA-4抗体イピリムマブの有効性が示されたことに始まった。悪性黒色腫、非小細胞肺癌に始まった治療対象は、今やほとんどのがん腫において適応を取得し、がん治療に関わる医師のみならず看護師、薬剤師をはじめとするスタッフにも知識の習熟と経験の蓄積が求められている。いままで治癒寛解が全く見られなかった進行期がんにおいて長期生存をもたらすことがあるこれらの薬剤は、多くの患者さんにとって福音となる一方で、免疫関連有害事象（immune-related adverse event: irAE）と呼ばれる特殊な有害事象も惹起しうる。その頻度は少ないものの、発生する時期、部位、重症度を予測することは困難であり、その対策にはチームによる介入が求められている。新潟県立がんセンター新潟病院では、免疫療法サポートチーム

（Immunotherapy Support team In Niigata Cancer center: iSINC）を2015年12月に全国に先駆けて立ちあげ、いまでも各地の施設からそのノウハウを求められている。今後更に多様化するICI治療とその対策について、当院が果たすことのできる役割とそれに必要な対応について考えていきたい。

2 免疫関連有害事象の起こる機序とその予測

免疫チェックポイントは本来人体において免疫学的なホメオスターシスを維持する役割を担っている。CTLA-4、PD-1をノックアウトしたマウスはリンパ増殖性疾患や、ループス関節炎・腎炎、心筋炎で死に至ることが示されており、生体内で正常な免疫を維持するために免疫チェックポイントは重要な役割を果たしていることが視える^{1, 2)}。ICIの投与により惹起される疲弊T細胞の再活性化とともに、正常な細胞を非自己として認識し、irAEは発症すると考えられる。IrAEの起こる機序は完全に解明されていないものの、いくつかの有害事象ではその

発症機序を示唆する報告がなされている³⁾。抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体併用療法後に発症した劇症型心筋炎ではT細胞の著明な浸潤が心筋内に認められており、T細胞による直接障害がその機序として想定されている⁴⁾。また、甲状腺機能障害は甲状腺自己抗体存在下で発症頻度が上がることから、抗PD-1/PD-L1抗体が何らかの形で抗体介在性の免疫反応を惹起することがその機序と考えられている⁵⁾。このほか、大腸炎はサイトカインによる影響が強いなどirAE毎に発症機序は異なると考えられている。発症したirAEに対してはそれぞれの機序に基づきガイドライン等でも治療推奨がなされている。その一方で、治療前の適切なスクリーニング法についてはいくつかの検討がなされているが、まだ確立したものは少ない。フランスの221例を対象とした前向き観察研究では、ICI治療前に抗核抗体(ANA)、リウマチ因子、抗甲状腺抗体、抗好中球細胞質抗体(ANCA)を測定し、irAEの頻度が検討された⁶⁾。この研究では何らかの自己抗体陽性例で3.5倍irAEが発現しやすく、その発症時期も有意に早いことが確認された(13週 vs 28.5週)。また同様に治療前の抗甲状腺抗体の有無により甲状腺機能障害の発症を前向きに検討した観察研究でも、明らかに陽性例で発現が多いことが報告されている⁷⁾。現状で過不足ないICIの投与前検査、スクリーニング法に関するコンセンサスや前向きのエビデンスはないが、ある程度の検査を実施しておくことでirAEの発症に対して心構えをしておくことができる。

3 免疫療法サポートチーム

irAE対策として各病院で多くのチーム医療に関する試みがなされ、患者教育を通してirAEの早期発見に有用であることが示唆されている⁸⁾。当院でも免疫療法サポートチーム(iSINC)を2015年12月より立ち上げ、現在に至っている。当院におけるiSINCのチームコンセプトは以下の3つである。

- ①早期発見のための“眼”を養う：irAEの発症時期は多彩であり、投与後半年以上経過してから発症する症例も経験される。そのためわかりやすい患者説明文書や注意喚起シートなどを用いて患者のセルフマネジメントを促す患者教育を行うシステム作りを行った。また、医師のみならず看護師、薬剤師など多くの医療者の眼を通すことで早期発見を心がけることにも繋がると考えている。劇症型1型糖尿病のスクリーニングのためのテストテープによる自己血糖測定指導も当院のスクリーニングの特徴である。実際に、テストテープ異常をきっかけに外来受診しそのまま入院、1型糖尿病に至った症例を経験している。このような症例はケトアシドーシスと

なってから受診する場合も珍しくなく、致死的な合併症を未然に予防できた症例と考えられる。

- ②専門医の“手”を増やす：多彩な有害事象に対応するために多彩な診療科と横のつながりを作り、コンサルトのハードルを下げる必要がある。例えば下痢や肝機能異常は通常の細胞傷害性抗がん剤治療や一般内科においてありふれた症候であり、irAEとしての大腸炎、肝炎の鑑別が難しいケースを経験することが多い。当院では、消化器内科にコンサルトすることで早期に大腸内視鏡検査や肝生検を早期に実施頂いている。実際に1日10回以上の下痢を主訴に受診され、irAE腸炎を疑われ入院したものの、大腸内視鏡検査によりカンピロバクター腸炎の診断を受け、抗菌薬と腸管安静のみで改善した症例を経験している。各学会のガイドラインでは副腎皮質ステロイド薬による積極的な治療が推奨されているが、ときに有害になり得ることも考え、適切な鑑別診断を行う事が肝要である。
- ③お互い負担にならない：当院のみならずいずれの病院でも同様とは思いますが、なかなか毎週チームとして集まるのが難しく、発症症例の検討、知識の周知徹底も進まないのが現実と推察される。また、救急外来などでは専門外の医師が対応せざるを得ない場合も多い。そこで患者もスタッフも安心して使用できる環境作りを目指して、救急外来でのトリアージシート、救急対応マニュアルを整備した。また、重篤なirAE症例や死亡例などは積極的に院内のキャンサーボードで検討し、院内での啓発啓蒙に努める努力をしている。

4 劇症型心筋炎の経験とそれに基づく予防対策の動き

自己免疫性心筋炎(以下irAE心筋炎)は稀ではあるが最も致死率の高いirAEとして報告されており、胸痛や倦怠感などの鑑別疾患として頭に入れておく必要がある⁹⁾。心筋炎では細胞障害性T細胞の浸潤が心筋内に認められることから、免疫細胞による直接的な心筋傷害がその病態に強く影響していると考えられる⁴⁾。治療は副腎皮質ステロイドパルス療法がガイドラインでは推奨されており、抵抗例には免疫抑制療法や大量免疫グロブリン療法が試みられる¹⁰⁾。ただし、循環動態は時間単位で急激に悪化する場合が多く、複数の救急専門医、循環器専門医によるICU管理が推奨されている。現在、心筋炎に対しては欧州心臓学会(European Society of Cardiology/ESC)と日本臨床腫瘍学会(JSMO)からガイドラインが発出されている。ESCのガイドラインでは心

電図, トロポニン, BNPなどを開始時, 4サイクル後までは毎回, 5サイクル後以降も3サイクル毎にチェックすることが奨められている。しかし, 現実的にこれらの検査を我が国で実施することは保険審査の懸念などもあり, 実施されている施設は非常に少ないと推察される。

近年, 分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の進歩に伴い, がん治療に関わる心障害や血管障害への対応が求められていることを契機に, 腫瘍循環器学会が立ち上げられた。新潟では新潟大学医学部循環器内科, 腫瘍内科が中心となって新潟腫瘍循環器協議会が同様に立ち上げられ, アンスラサイクリン治療患者への対応などが議論されてきた。当院ではいままでも1000例強のICI投与患者の中で4-5例のirAE心筋炎を経験し, 劇症型による不幸な転帰を取った症例も含め, 県内(もしかしたら国内)でも有数の経験値を有している。これらの経験から, 激烈な経過かつ予後の不良な有害事象の対策には単独の施設での対応は困難で, 地域としての対応が必要と考え全国に先駆けて活動を始めている。腫瘍循環器科の大倉医師を中心にそのような経験が協議会に共有されたことをきっかけに, irAE心筋炎をノベル(新型)心筋炎と名付け, その対策作業部会を設置し, エビデンスの整理や現状把握のためのアンケートなどを通してirAE心筋炎を地域として対応する方法論について日々検討を行っている。稀であるが重篤かつ致命的な有害事象は避けたいものである。しかし, すでに治癒している症例, または治癒が期待できる症例を対象とした周術期治療に適応が広がりつつある現状において, 救命をしなければいけない症例が今後も増えてくることが予想される。実際, 救急診療においても, irAE関連の受診が増えていると報告されている¹¹⁾。いままでもがん診療とは関わりの薄かった救急診療, 循環器科なども巻き込んだトータルケアが今後の大きな課題であろう。

5 今後の展望

ICI治療はその高い忍容性と効果から, がん腫の広がりとともに, 進行期から周術期への広がりを見せ始めている。さらに, 心筋炎と同様に致命的になりうるサイトカイン放出症候群の頻度が高い抗BiTE (bispecific T-cell engager molecule) 抗体などの有効性が報告されつつあり, さらなるirAE対策が求められることは自明である¹²⁾。Tarlatamabは小細胞肺癌に高発現するDLL3とT細胞上に発現するCD3の両方をターゲットとした抗体で, 腫瘍微小環境において免疫細胞の反応性の低い腫瘍において, T細胞を腫瘍局所に誘導し, 強い免疫反応を惹起することで抗腫瘍効果を発揮する。それと同時にサイトカインストームも惹起されるため半数以上の症例で発

熱, 急激な血圧低下を起こしうるサイトカイン放出症候群(CRS)を起こす。時にショック状態に至り, さらに治療はステロイド抵抗性の場合には抗IL-6抗体アクテムラの投与が必要な場合も多い。これらの対応を行うためには, 慣れるまでICUに準じた体制での治療と管理が必要と感じているが, はたして当院の現状はどうであろうか。

当院は現在昭和62年に完成した病棟で現在も診療を続けている。当時と比較して現在のがん診療は既に全く違う治療体系になっており隔世の感を覚えざるを得ない。新しいがん診療に適応するためには施設的にも, マンパワーとしても限界がみえてきており, 大きな改革が必要であると切に感じる。重篤なirAEに対応するためのICU/HCUのインフラ・スタッフの整備, 前述のような抗BiTE抗体を外来で実施できるような外来治療室の整備のみならず, すでにオーバーフローとなっている薬剤部における薬剤調整体制の整備など, 治療の視点からのインフラ整備だけでもあげればきりが無いほどの課題を抱えている。その一方で, がん治療に関わるエキスパートの確保も重要な課題である。くりかえしになるが, 医療者すべてにおいてirAE対策はもはや特別なものではなく, 日常診療で通常行われるべき診療の一つである。治療が多様化するなかで, 担当の医師だけですべてを管理, 指導することは極めて困難であり, 他分野にわたる医師, 看護師, 薬剤師, 検査技師を含むチームで患者さんを支えることが当たり前の時代が来ている。多くの方々の労力とご協力の上で作られられたirAE対策チームは, スタッフの才能, 資質, 保持資格を考慮しない人事異動等を行われることで, 容易に崩壊し得る。また, 仮に維持できたとしても, コアスタッフが抜けたチームにはさらに進歩させるだけのパワーは残らない。すでに感染管理と同様にがん診療をおこなうためには重要な部門となっていることは間違いないこの分野において, コストが取れるから, 取れないからという議論はあるであろうが, 独自の免疫療法管理部門を立ち上げスタッフを配置するなど, 全国に先駆けた抜本的な改革が必要と考える。

新規薬剤に触れるたびに, がん免疫療法は次のフェイズに入りつつある事をひしひしと感じる。最先端についていくためのインフラ整備と人材確保・人事配置をしてさらなるステップを踏むのか, 最先端は諦めて地域の一般がん診療をしっかりと地域のためにこなしていくのかを, 当院は選択する時期が来ているのかもしれない。

文 献

- 1) Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice

- deficient in Ctlα-4. *Science (New York, NY)*. 1995; 270 (5238): 985-988.
- 2) Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999; 11 (2): 141-151.
 - 3) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *The New England journal of medicine*. 2018; 378 (2): 158-168.
 - 4) Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *The New England journal of medicine*. 2016; 375 (18): 1749-1755.
 - 5) Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017; 28 (3): 583-589.
 - 6) Daban A, Gonnin C, Phan L, et al. Preexisting autoantibodies as predictor of immune related adverse events (irAEs) for advanced solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). *Oncoimmunology*. 2023; 12 (1): 2204754.
 - 7) Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. Patients With Antithyroid Antibodies Are Prone To Develop Destructive Thyroiditis by Nivolumab: A Prospective Study. *J Endocr Soc*. 2018; 2 (3): 241-251.
 - 8) Naidoo J, Cappelli L, Lipson E, et al. A multidisciplinary toxicity team for cancer immunotherapy-related adverse events. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36 (15_suppl): 6538-6538.
 - 9) Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2018; 4 (12): 1721-1728.
 - 10) Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022; 43 (41): 4229-4361.
 - 11) Peyrony O, Tieghem Y, Franchitti J, et al. Immune checkpoint blockade toxicity among patients with cancer presenting to the emergency department. *Emerg Med J*. 2019; 36 (5): 306-309.
 - 12) Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV, et al. Tarlatamab, a First-in-Class DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, in Recurrent Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase I Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023; 41 (16): 2893-2903.