



2021年11月15日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

**併用薬と好中球/リンパ球数比を組み合わせることで
免疫チェックポイント阻害薬治療の予後を予測できることを発見
—有効性を改善するための新たな手法の展開に期待—**

慶應義塾大学薬学部と国立がん研究センター中央病院の研究グループは、治療開始時の併用薬と好中球/リンパ球数比を組み合わせた指標を用いることで、免疫チェックポイント阻害薬（注1）治療の予後を事前に予測できることを発見しました。本研究は慶應義塾大学薬学部薬学科6年の荻原利章（おぎわら としき）、同薬学部の河添 仁（かわぞえ ひとし）専任講師、中村智徳（なかむら ともり）教授および国立がん研究センター中央病院を中心とする研究グループの成果です。

現在、国民の2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで死亡する超高齢化社会となりました。がんの中でも肺がんの死亡者数は第1位であり、年間約7.5万人が亡くなっています。免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブやペムブロリズマブは切除不能進行・再発の非小細胞肺癌における標準治療です。一方で、免疫チェックポイント阻害薬治療の奏効率には個人差があるため、有効性が低い患者を予測する指標は大いに役立ちます。現在まで、併用薬と予後の関連性や好中球/リンパ球数比（注2）と予後の関連性が報告されているものの、それらを組み合わせた検討は行われていませんでした。

本研究では、国立がん研究センター中央病院において、切除不能進行・再発の非小細胞肺癌の治療として、ニボルマブまたはペムブロリズマブ療法を行った患者を対象に、診療録を後ろ向きに調査しました。上記の指標を用いて患者を高・中間・低リスク群に分類したところ、対象患者259名のうち、104名（40.2%）が高リスク患者群に分類されました。統計解析の結果、高リスク患者群は低リスク患者群と比較して、全生存期間（注3）が短いことがわかりました。一方、無増悪生存期間（注4）については有意な関連は見られませんでした。

以上のことから、切除不能進行・再発の非小細胞肺癌治療開始時の併用薬と好中球/リンパ球数比を組み合わせた指標を用いることで、ニボルマブまたはペムブロリズマブ療法治療の予後を予測できることが示唆されました。本研究成果は、免疫チェックポイント阻害薬治療の予後を事前に察知できる可能性を示唆するものであり、「高リスク患者」の早期発見とその治療に繋がるものと考えております。今後、これらメカニズムの解明と免疫チェックポイント阻害薬治療の有効性を改善するための新たな手法の開発が期待されます。

本研究成果は、2021年11月8日に国際学術誌『Frontiers in Oncology』（電子版）に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- 設定した指標を用いて分類した高リスク患者群は 2.5 人に 1 人 (40.2%) であった。
- 高リスク患者群は低リスク患者群と比較して、死亡リスクが約 1.8 倍に上昇した。
- 特定の種類の併用薬と好中球/リンパ球数比を用いた指標は免疫チェックポイント阻害薬の全生存期間と有意に関連した。



免疫チェックポイント阻害薬の治療

なし

特定の種類の併用薬



好中球/リンパ球数比<3

比較対象



免疫チェックポイント阻害薬の治療



特定の種類の併用薬



好中球/リンパ球数比≥3

図 1. 本研究の概念図

免疫チェックポイント阻害薬治療の予後は、特定の種類の併用薬や好中球/リンパ球数比との関連が報告されています。治療開始時に特定の種類の薬を併用している人は腸内細菌叢が変化し、好中球/リンパ球数比が高い人では免疫による攻撃力が低下し、その結果、治療効果も低下してしまう可能性が考えられます。

2. 研究の背景

現在、国民の 2 人に 1 人はがんに罹患し、3 人に 1 人はがんで死亡する超高齢化社会となりました。がんの中でも肺がんの死亡者数は第 1 位であり、年間約 7.5 万人が亡くなっています。一般的に、がん化学療法の奏効率には個人差があるため、治療効果が期待できる人や期待できない人を事前に察知することが重要です。治療効果が期待できる患者を見極めることにより、がん化学療法を受ける患者の得られるベネフィットはより増大し、がん化学療法に伴うリスク（副作用）を無用にする事態を回避できます。免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブやペムブロリズマブは切除不能進行・再発の非小細胞肺癌における標準治療です。免疫チェックポイント阻害薬治療において、特定の種類の併用薬と予後の関連性や好中球/リンパ球数比と予後の関連性が報告されているものの、それらを組み合わせた指標は確立されていませんでした。そのため、そのような指標を用いた「高リスク患者」の早期発見ができれば、治療にあたって非常に重要な知見となります。

本研究では、特定の種類の併用薬と好中球/リンパ球数比を組み合わせた指標を用いることで免疫チェックポイント阻害薬治療の予後を予測できるのではないかと仮説を立てました。

3. 研究の内容・結果

試験デザインは、単施設後方視的観察研究です。2015年12月～2018年11月の期間に、国立がん研究センター中央病院において、進行・再発の非小細胞肺癌の治療としてニボルマブまたはペムブロリズマブ単剤治療を6週間以上行った患者を対象に、診療録を後ろ向きに調査しました。なお、本研究は国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認を得て、実施しました（研究課題番号：2019-305）。

対象患者 259 名を治療開始時における特定の種類の併用薬と好中球/リンパ球数比の値に基づいて、高リスク患者群、中間リスク患者群および低リスク患者群の3群に分類しました。具体的には、統計的手法によりステロイド併用は2点、抗生物質併用は1点、プロトンポンプ阻害薬併用は1点および好中球/リンパ球数比3以上は2点という点数をそれぞれの患者に付けました。次に、合計点数が0点は低リスク患者群、1～2点は中間リスク患者群および3点以上は高リスク患者群としました。その結果、対象患者 259 名のうち、104 名（40.2%）が高リスク患者群に分類されました。

高リスク患者群は低リスク患者群と比較して、全生存期間が短いことがわかりました（図2）。一方、無増悪生存期間については有意な関連は見られませんでした（図3）。

コックス比例ハザードモデル（注5）の結果、多変量解析において、高リスク患者群は低リスク患者群と比較して、死亡リスクが約1.8倍に上昇しました（表1）。また、ECOG PS（注6）2と2次治療以降も同様に、予後不良であることがわかりました。

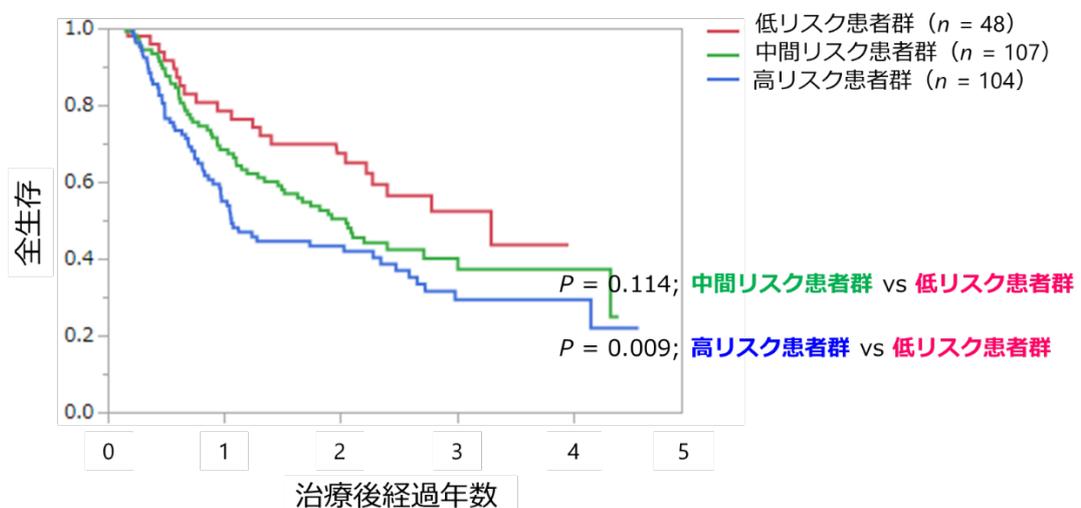
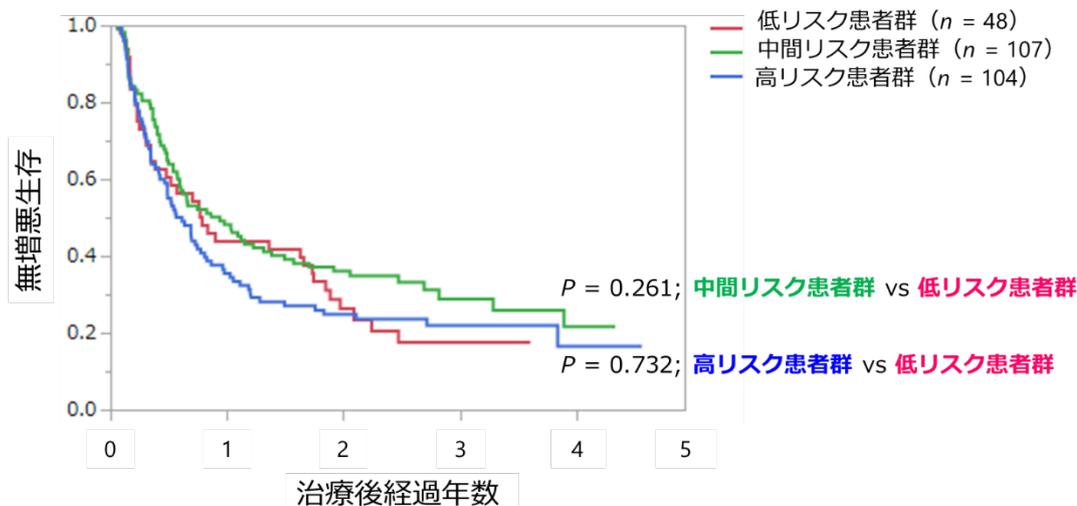


図2. 高・中間・低リスク患者群における全生存曲線

高リスク患者群は低リスク患者群と比較して、全生存期間が有意に短縮した。



No. at risk	治療後経過年数				
	0	1	2	3	4
低リスク患者群	48	21	11	2	0
中間リスク患者群	107	48	32	11	4
高リスク患者群	104	34	22	11	3

図 3. 高・中間・低リスク患者群における無増悪生存曲線
いずれの群間においても有意な関連がなかった。

表 1. コックス比例ハザードモデルを用いたハザード比（注 7）の算出

変数	単変量解析		多変量解析		
	ハザード比 (95%信頼区間)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)	P値	
グループ					
	高リスク患者群	1.49 (1.07-2.08)	0.019	1.75 (1.07-2.99)	0.031
	中間リスク患者群	0.94 (0.67-1.31)	0.710	1.55 (0.95-2.61)	0.088
	低リスク患者群	1		1	
年齢 (10歳)		0.91 (0.79-1.06)	0.227	0.98 (0.84-1.15)	0.777
ECOG PS	2	2.75 (1.68-4.29)	<0.001	2.36 (1.40-3.80)	<0.001
	0-1	1		1	
治療ライン	≥2次治療	1.66 (1.10-2.60)	0.020	1.60 (1.06-2.51)	0.032
	一次治療	1		1	

4. 結論

本研究では、併用薬と好中球/リンパ球数比を組み合わせた指標は全生存期間と相関することが示されました。従って、私たちの仮説が支持され、特定の種類の併用薬と好中球/リンパ球数比を組み合わせた指標を用いることで、ニボルマブまたはペムブロリズマブ療法治療の予後を予測できることが示唆されました。本研究成果は、免疫チェックポイント阻害薬治療の予後を事前に察知できる可能性を示唆するものであり、「高リスク患者」の早期発見とその治療に繋がるものと考えております。

今後、これらメカニズムの解明と免疫チェックポイント阻害薬治療の有効性を改善するための新たな手法の開発が期待されます。

5. 論文情報

〈タイトル〉 Prognostic Value of Baseline Medications plus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in the Effectiveness of Nivolumab and Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Study

〈著者名〉 Toshiki Ogiwara, Hitoshi Kawazoe, Saeka Egami, Hironobu Hashimoto, Yoshimasa Saito, Naomi Sakiyama, Yuichiro Ohe, Masakazu Yamaguchi, Tetsuya Furukawa, Azusa Hara, Yui Hiraga, Aya Jibiki, Yuta Yokoyama, Sayo Suzuki, Tomonori Nakamura

〈雑誌〉 『Frontiers in Oncology』

〈DOI〉 10.3389/fonc.2021.770268

〈用語説明〉

(注1) 免疫チェックポイント阻害薬：免疫細胞の働きが抑えられた状態からブレーキを外して、免疫細胞が本来の働きを取り戻し、がん細胞を攻撃するようにする薬。

(注2) 好中球/リンパ球数比：末梢血球数である好中球数とリンパ球数の比を指す。複数の先行研究において、好中球数が少なく、リンパ球数が多い方が予後良好と考えられている。

(注3) 全生存期間：がん治療開始後から亡くなるまでの期間を指す。

(注4) 無増悪生存期間：がん治療開始後からがんが進行・悪化するまでの期間を指す。

(注5) コックス比例ハザードモデル：イベントが発生するまでの時間である目的変数と説明変数の関連を分析するために用いる統計モデルの一つで、今回は生存期間に対する分析に利用。

(注6) ECOG PS：全身状態の良さを示す数値で、ECOG PS 2は「歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。」と定義されている。

(注7) ハザード比：ある事象の起こりやすさを2つの群で比較して示す統計学的な尺度で、ハザード比が1より大きいことは、死亡するリスクが高いことを意味する。

本研究は、公益財団法人がん研究振興財団のがん研究助成金（2019年度一般課題B）と公益財団法人薬学研究奨励財団の研究助成金（2019年度グループB）の支援を受けて実施した研究です。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部に送信させていただいております。

〈研究内容についてのお問い合わせ先〉

慶應義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門

専任講師 河添 仁（かわぞえ ひとし）

TEL：03-5400-2639

E-mail：kawazoe-ht@keio.jp

〈本リリースの配信元〉

慶應義塾広報室（若原）

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp

<https://www.keio.ac.jp/>