



2021年7月16日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

## 末梢血リンパ球数が免疫チェックポイント阻害薬による

### 免疫関連副作用発症を予測できることを発見

#### －「ハイリスク患者」の早期発見とそのマネジメントに期待－

慶應義塾大学、国立がん研究センター中央病院および慶應義塾大学病院を中心とする研究グループは、末梢血リンパ球数が免疫チェックポイント阻害薬（注1）による免疫関連副作用発症を事前に察知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年の江上彩映香（えがみ さやか）（研究当時）、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、国立がん研究センター中央病院および慶應義塾大学病院を中心とする多施設共同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時代となりました。なかでも肺がんは死因の一位であり、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は進行・再発非小細胞肺がんにおける標準治療です。免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連副作用として、皮膚障害、下痢、甲状腺機能障害、間質性肺疾患などがありますが、それらは誰にでも発症し得る副作用で、いつ起こるのかがわかっていません。そのため、「ハイリスク患者」の早期発見とそのマネジメントが非常に重要になります。

本研究では、ニボルマブによる免疫関連副作用発症と末梢血球数は相関するのではないかという仮説を立て、国立がん研究センター中央病院と慶應義塾大学病院の2施設において、進行・再発の非小細胞肺がんの二次治療以降として、ニボルマブ療法を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。対象患者171名のうち、73名（42.7%）が治療開始後6週間以内にいずれか1つ以上の免疫関連副作用を発症しました。各種血球成分の統計解析を行った結果、ニボルマブ療法開始2週間後の末梢血リンパ球数が、免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連副作用発症と相関することがわかりました。

以上のことから、末梢血リンパ球数を測定することにより、ニボルマブによる免疫関連副作用発症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による免疫関連副作用を事前に察知できる可能性を示唆するものであり、「ハイリスク患者」の早期発見とそのマネジメントに繋がるものと考えております。本研究成果は、2021年5月27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

- 免疫関連副作用の早期発症率は2人に1人（42.7%）であった。
- 免疫関連副作用は皮膚障害（25.7%）と下痢（11.7%）が多かった。
- ニボルマブ療法開始2週間後の末梢血リンパ球数が、免疫関連副作用発症と相関した。

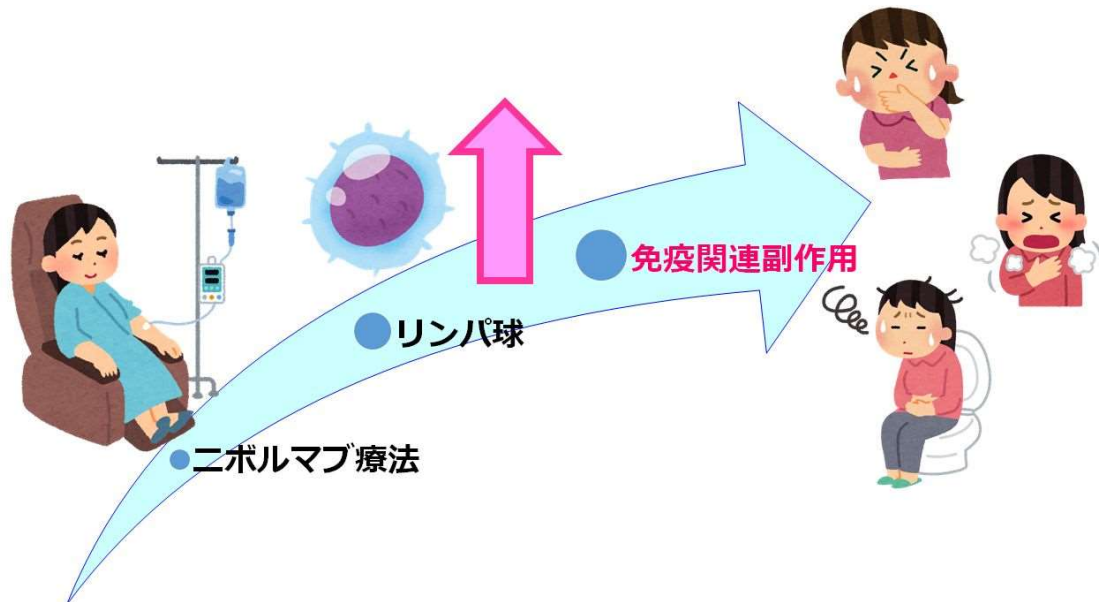


図 1. 本研究の概念図

ニボルマブ療法による免疫関連副作用として、皮膚障害、下痢、甲状腺機能障害、間質性肺疾患などがあります。ニボルマブ療法開始後、末梢血リンパ球数が増加する人では免疫による攻撃力が強くなる可能性が考えられ、その結果、治療効果のみならず免疫関連副作用が発症します。

### 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時代となりました。なかでも肺がんは死因の一位であり、年間約7.5万人が亡くなっています。一般的に、がん化学療法のリスクとベネフィット（治療効果と副作用など）のバランスが重要です。副作用を可能な限り軽減し、治療効果を高めることにより、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ます。免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブは進行・再発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による免疫関連副作用として、皮膚障害、下痢、甲状腺機能障害、間質性肺疾患などがありますが、それらは誰にでも発症し得る副作用で、いつ起こるのかがわかっていません。そのため、「ハイリスク患者」の早期発見とそのマネジメントが非常に重要になります。

本研究では、ニボルマブによる免疫関連副作用発症と末梢血球数は相関するのではないかという仮説を検証しました。

### 3. 研究の内容・結果

本研究の試験デザインは、多施設共同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と慶應義塾大学病院の2施設において、進行・再発の非小細胞肺癌の二次治療以降として、ニボルマブ単剤治療を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、本研究は各施設の倫理委員会の承認を得て実施しました。

対象患者 171 名のうち、73 名 (42.7%) が治療開始後 6 週間以内にいずれか 1 つ以上の免疫関連副作用を発症しました (表 1)。

表 1. 免疫関連副作用発症率

副作用	n (%)
irAE (いずれか1つ以上発現)	73 (42.7)
皮膚障害	44 (25.7)
下痢	20 (11.7)
甲状腺炎/甲状腺機能障害	15 (8.8)
肝機能障害	3 (1.8)
間質性肺疾患	2 (1.2)
脳炎	1 (0.6)
重症筋無力症	1 (0.6)
静脈血栓塞栓症	1 (0.6)

次に、免疫関連副作用と末梢血球数の相関性を検証しました。ニボルマブ療法開始前 (図 2 上段) と開始 2 週間後 (図 2 下段) で受信者動作特性曲線 (注 2) 下面積を比較した結果、ニボルマブ療法開始 2 週間後の方がやや大きい面積となりました。

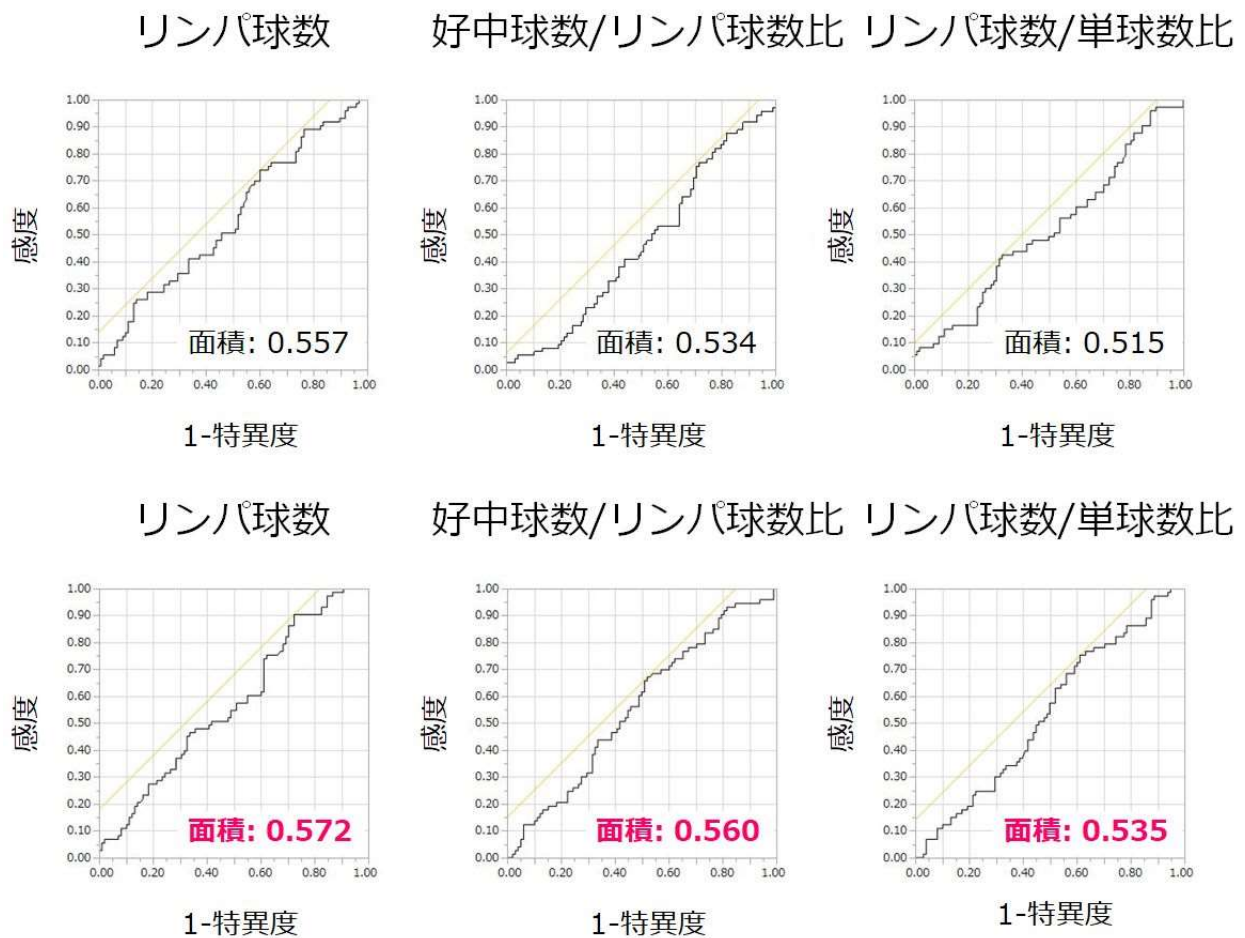


図 2. ニボルマブ療法開始 2 週間後の末梢血リンパ球数が、ニボルマブ療法開始前と比較して、免疫関連副作用発症と相関する

受信者動作特性曲線により、ニボルマブ療法開始2週間後のリンパ球数、好中球数/リンパ球数比およびリンパ球数/単球数比のカットオフ値はそれぞれ820、4.3および2.2となりました。

そこで次に、ロジスティック回帰分析（注3）を行った結果、リンパ球数820以上は免疫関連副作用発症と有意に相関しました（表2上段）。一方、好中球数/リンパ球数比とリンパ球数/単球数比は有意に相関しませんでした（表2中段と下段）。

表2. ロジスティック回帰分析を用いたオッズ比（注4）の算出

変数	調整オッズ比	95%信頼区間	P値
<b>リンパ球数 (&gt;820)</b>	<b>3.58</b>	<b>1.42-9.05</b>	<b>0.007</b>
年齢 (歳)	1.00	0.97-1.03	0.899
ECOG PS (2)	1.07	0.35-3.29	0.908
治療ライン (≥3次)	0.74	0.39-1.41	0.359

変数	調整オッズ比	95%信頼区間	P値
<b>好中球数/リンパ球数比 (&gt;4.3)</b>	<b>0.57</b>	<b>0.30-1.08</b>	<b>0.083</b>
年齢 (歳)	1.00	0.97-1.03	0.956
ECOG PS (2)	0.81	0.28-2.36	0.702
治療ライン (≥3次)	0.74	0.39-1.40	0.357

変数	調整オッズ比	95%信頼区間	P値
<b>リンパ球数/単球数比 (&gt;2.2)</b>	<b>1.79</b>	<b>0.90-3.56</b>	<b>0.095</b>
年齢 (歳)	1.00	0.97-1.03	0.989
ECOG PS (2)	0.84	0.29-2.45	0.746
治療ライン (≥3次)	0.70	0.37-1.31	0.262

ECOG PS: 全身状態の良さを示す数値

#### 4. 結論

ニボルマブ療法開始2週間後の末梢血リンパ球数が免疫関連副作用発症と相関することがわかりました。私たちが立てた仮説が支持され、末梢血リンパ球数がニボルマブによる免疫関連副作用発症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による免疫関連副作用を事前に察知できる可能性を示唆するものであり、「ハイリスク患者」の早期発見とそのマネジメントに繋がるものと考えております。

#### 5. 論文情報

〈タイトル〉 Absolute Lymphocyte Count Predicts Immune-Related Adverse Events in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab Monotherapy: A Multicenter Retrospective Study

〈著者名〉 Sacka Egami, Hitoshi Kawazoe, Hironobu Hashimoto, Ryuji Uozumi, Toko Arami, Naomi Sakiyama, Yuichiro Ohe, Hideo Nakada, Tohru Aomori, Shinnosuke Ikemura, Koichi Fukunaga, Masakazu Yamaguchi, Tomonori Nakamura

〈雑誌〉 『Frontiers in Oncology』

〈DOI〉 10.3389/fonc.2021.618570

〈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。一方、免疫反応が過剰になることで免疫関連副作用が発症する。
- (注 2) 受信者動作特性曲線：連続変数である説明変数と 2 値変数である目的変数との関係の強さを評価する統計手法で、今回は免疫関連副作用あり・なしに対する末梢血球数のカットオフ値を算出するために利用。
- (注 3) ロジスティック回帰分析：2 値変数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、今回は免疫関連副作用あり・なしに対する分析に利用。
- (注 4) オッズ比：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、オッズ比が 1 より大きいことは、免疫関連副作用が発症しやすいことを意味する。

※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/>