

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号： 16101
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2020～2020
課題番号： 20H01062
研究課題名 がん免疫療法の致死的副作用発現予測因子の探索：臨床データとビッグデータの融合解析

研究代表者

松岡 里英 (MATSUOKA, Rie)

徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000円

研究成果の概要：本研究は、予測精度の高い免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による致死的な免疫関連有害事象(irAE)の発現予測因子を同定することを目的として行った。irAEのなかでも特に頻度が高い致死的なirAEである、ICI関連間質性肺疾患(ICI-ILD)に焦点をあて、実臨床でのデータを用いてICI-ILDの危険因子の同定を試みた。多変量解析の結果、ICI-ILD発現リスク因子として、Performance Status(PS) 2、Brinkman指数(BI) 1000が同定され、グレード3以上のICI-ILD発現リスク因子としてPS 2が同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果より、ICI-ILD発現リスク因子として、Performance Status(PS) 2、Brinkman指数(BI) 1000が同定され、グレード3以上のICI-ILD発現リスク因子としてPS 2が同定された。本因子は、ICI-ILD発現に関連する因子として、はじめて同定された因子である。発現予測が困難なICIによる致死的irAEに対して新たな予防法を構築するための重要な知見が得られ、ICI治療の安全性の向上に寄与できると考えられる。

研究分野： 医療薬学

キーワード： 免疫チェックポイント阻害薬 ICI関連間質性肺疾患 有害事象自発報告データベース

1. 研究の目的

免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor : ICI)は、宿主免疫の賦活化により臓器横断的な抗腫瘍効果を示す。一方で、宿主免疫の賦活化は免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE)を引き起こす。IrAE の多くは治療法が確立しているが、心筋炎や間質性肺炎は治療法が確立しておらず、致死率が高い irAE として知られている。そのため、致死性的 irAE の発現を予防することが重要である。しかし、致死性的 irAE の発現頻度は低いために、その発現を予測する因子は同定されておらず、ICI による致死性的 irAE を予防するストラテジーは未だ構築されていない。本研究は、予測精度の高い免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による致死性的な免疫関連有害事象(irAE)の発現予測因子を同定することを目的として行った。irAE のなかでも特に頻度が高い致死性的な irAE である、ICI 関連間質性肺疾患(ICI-ILD) に焦点をあて、実臨床でのデータを用いて ICI-ILD の危険因子の同定を試みた。

2. 研究成果

2016年4月から2019年12月までに徳島大学病院においてICIを初めて投与し、ICI治療が終了した肺癌患者102名を対象とした。ICI-ILDはICIの投与中又は投与後に急性発症し、血清学的検査や画像検査に基づき診断された抗菌薬不応の肺疾患と定義した。ICI-ILDのgrade(G)評価はCTCAE v5.0を用いた。ICI-ILD発症患者は19名であり、G3以上のICI-ILD発症患者は10名であった。グレード3以上のICI-ILD発症患者群のICI投与後30日死亡率は30%であり、他の患者群より有意に高く、治療成功期間も有意に短かった。多変量解析の結果、ICI-ILD発現リスク因子として、Performance Status(PS)≥2、Brinkman指数(BI)≥1000が同定され、G3以上のICI-ILD発現リスク因子としてPS≥2が同定された。本因子は、ICI-ILD発現に関連する因子として、はじめて同定された因子である。今後の展望として、有害事象自発報告データベースを用いて、ICI-ILDの有害事象報告が多い患者における特徴的な因子を、データマイニング手法を用いて解析する。しかし、臨床データで得られたPSやブリンクマン指数といった因子は有害事象自発報告データベースには含まれていないデータである。そこで、有害事象自発報告データベースを用いた解析では、新たなICI-ILDのリスク因子の同定を試みる。そして、両解析で得られた結果を融合させることで、よりICI-ILD予測精度の高いリスク因子の同定と、予測アルゴリズムの構築を目指す。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okada Naoto, Matsuoka Rie, Sakurada Takumi, Goda Mitsuhiro, Chuma Masayuki, Yagi Kenta, Zamami Yoshito, Nishioka Yasuhiko, Ishizawa Keisuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Risk factors of immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with lung cancer: a single-institution retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-70743-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名