



サルコペニアが免疫療法の治療効果に悪影響を及ぼす

～免疫療法とサルコペニアの関連に関する論文掲載について～

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学教室 准教授 内野順治ら研究グループは、進行期非小細胞肺癌患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の効果予測にサルコペニアが関連している可能性を示した論文を、科学雑誌『Journal of Clinical Medicine』に 2019 年 04 月 03 日付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、京都府立医科大学附属病院で免疫チェックポイント阻害薬を投与した進行期非小細胞肺癌患者を対象に、サルコペニア群と非サルコペニア群に二分して免疫チェックポイント阻害薬の治療効果とサルコペニアの関連を評価しました。本研究成果では、免疫療法の効果が期待できる肺癌患者をさらに同定できる可能性を示しており、肺癌治療のさらなる発展が期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Journal of Clinical Medicine 発表媒体 ■ オンライン速報版 □ ペーパー発行 □ その他 雑誌の発行元国：スイス オンライン閲覧：可 (URL: https://www.mdpi.com/2077-0383/8/4/450) 掲載日：2019/4/3
論文情報	論文タイトル (英) : Association of sarcopenia with and efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small-cell lung cancer. 代表著者：京都府立医科大学大学院呼吸器内科学教室 西岡直哉 共同著者：有 (平井聡一、片山勇輝、吉村彰紘、大倉直子、谷村恵子、張田幸、今林達哉、千原佑介、田宮暢代、金子美子、山田忠明、内野順治、高山浩一)
研究情報	研究課題名：進行及び術後再発の非小細胞肺癌に対する免疫療法のバイオマーカー研究 代表研究者：京都府立医科大学 資金的関与 なし

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

サルコペニアとは骨格筋量の減少を指し、主に加齢によって引き起こすものを指すが、

腫瘍の進行に伴う悪液質によっても引き起こされ、それらも二次性としてサルコペニアの中に含まれている。¹⁾²⁾ サルコペニアの評価には体重変化、臨床症状、および生化学的検査を含む身体的所見が臨床指標として使用されてきたが、近年ではCT画像やMRI断層画像が筋肉量の減少を計算する方法として使用されており、客観性と正確性に関して高く評価されている。³⁾

免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor, ICI) は、その出現以来大きな注目を集めており、予後を大きく改善する可能性があるとして期待された薬剤である。しかし、期待とは反面、ICIによる治療が奏効する割合は全体の20~30%しかおらず、いまだ有用なバイオマーカーを探索しているのが現状である。⁴⁾

近年、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) が不良な患者はICIの無増悪生存期間の短縮と関連していると複数報告されていることから、われわれは、前述のサルコペニアとICI治療に着目した。⁵⁾⁶⁾ そこで、骨格筋全体を反映する指標とされるCTでの第3腰椎の大腰筋面積を用いて、初診時とICI投与前の間の骨格筋変化を評価し、それがICI治療におけるバイオマーカーとして使用できるかどうかを調査した。⁷⁾⁸⁾⁹⁾

2 研究内容・成果の要点

本研究は、京都府立医科大学附属病院にて二次治療以降に免疫チェックポイント阻害薬(ニボルマブ及びペンブロリズマブ)を使用した進行期もしくは術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にした後方視的研究である。

適格基準を満たした38名の患者(男性26名 女性12名)を対象にICI投与前のCTで大腰筋面積が初診時と比較して10%以上減少した患者をサルコペニア群と定義したうえで、サルコペニア群および非サルコペニア群に二分してICIの治療効果を評価した。全奏効率では有意にサルコペニア群が非サルコペニア群と比較して低値であった。(サルコペニア群0% 対 非サルコペニア群41% [p=0.0154]) さらに病勢制御率でも同様に、サルコペニア群のほうが有意に低い結果であった。(サルコペニア群24% 対 58% [p = 0.0458])

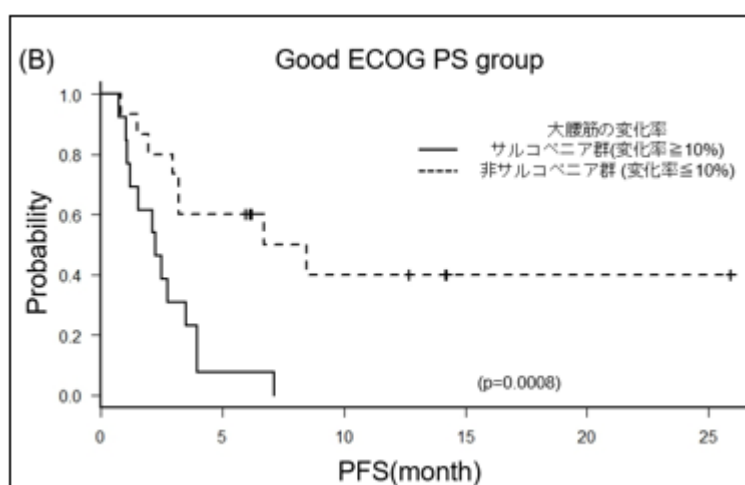
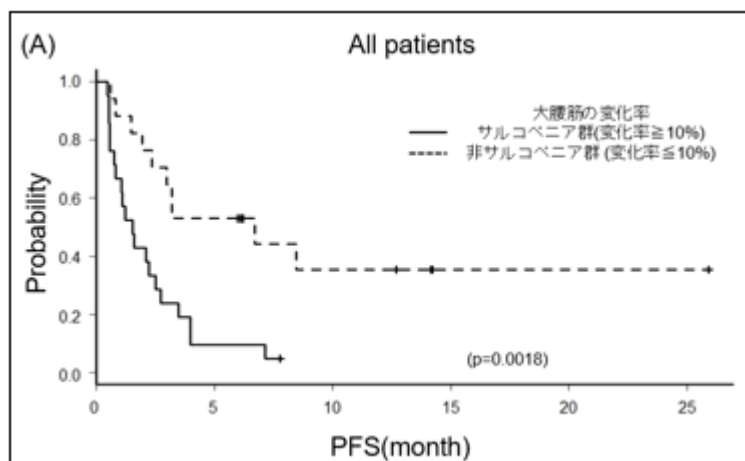
<抗腫瘍効果と奏効割合>

全奏効率と病勢制御率

	サルコペニア群	非サルコペニア群	P 値
全奏効率	0 of 21 (0 %)	7 of 17 (41 %)	0.0154
病勢制御率	5 of 21 (24 %)	10 of 17 (58 %)	0.0458

さらに本研究ではサルコペニア群と非サルコペニア群の無増悪生存期間についても評価している。こちらもサルコペニア群のほうが、非サルコペニア群よりも有意に短縮していた(中央値47日[95%CI: 23-76] 対 204日[95%CI: 59 - NA] [p=0.00186]) (図A)。さらに、サルコペニア自体がPSの交絡因子になりうるため、良好なPS群にのみ焦点を合わせて、サルコペニア群と非サルコペニア群との無増悪生存期間を評価した(図B)。こちらも全患者と評価した場合と同様に、サルコペニア群のほうが有意に短縮していた(中央値45日[95%CI: 18-NA] 対 230日[95%CI: 59-NA] [p = 0.00404])

<無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier 曲線>



3 今後の展開と社会へのアピールポイント

進行期肺癌に対して内科的治療を実施した場合、免疫療法か通常の殺細胞性抗がん剤のどちらかを選択しなければならない場面は多い。そして免疫療法を選択し、効果が得られなかった場合、全身状態の悪化で次治療に殺細胞性抗がん剤が使用できなくなる状況にしばしば遭遇する。現時点では、免疫療法の治療効果を生検組織のPD-L1発現率だけで予測して、免疫療法の使用を選択しているが、臨床の場面では限界があるのは自明であり、今後新たな免疫療法の効果予測が必要とされている。本研究ではサルコペニア評価が今後の免疫治療の効果予測の同定に貢献する可能性を示した臨床的にも重要な論文であると考えられる。

参考文献

1. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition*. 2008; 27: 793–799.
2. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics." *Clin Nutr*. 2010; 29: 154–159.
3. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia:

- an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12 :489–495.
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-39.
 5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-39.
 6. Taniguchi Y, Tamiya A, Isa SI, et al. Predictive Factors for Poor Progression-free Survival in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Anticancer Res.* 2017; 37: 5857-62.
 7. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39: 412-23.
 8. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, McCargar LJ, Pardo CM, Baracos VE. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1173-1179
 9. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31:1539-1547.

<p><研究に関すること> 呼吸器内科学教室 大学院生 西岡直哉 電 話 : 075-251-5513 E-mail : g4h4n93w@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 広報センター [事務局 : 企画・研究支援課] 土屋 電 話 : 075-251-5804 E-mail : kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	---