

がんに伴う複合的代謝異常症候群「がん悪液質」が 複合免疫療法の治療効果に悪影響を与える

～がん悪液質と複合免疫療法の治療効果に関する論文掲載について～

本研究成果のポイント

○がんに伴う体重減少や食欲不振を特徴とする多因子性の症候群である「がん悪液質」が複合免疫療法の治療に悪影響を与える可能性があることを明らかにしました。

○がん細胞表面に存在する PD-L1 の発現率で分けて比較すると、PD-L1 発現の低い群において、がん悪液質を有する非小細胞肺癌患者では、非がん悪液質の患者と比べて、複合免疫療法の治療効果が不良である一方で、PD-L1 発現が高い群では両者に明らかな差は認められませんでした。

○複合免疫療法の治療効果にがん悪液質が与える負の影響が明らかになったことで、今後はがん悪液質を治療し、肺癌治療の発展につなげていくことが期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 客員講師 内野順治、教授 高山浩一ら研究グループは、進行期非小細胞肺癌患者に対する複合免疫療法において、がん悪液質が与える影響を調査し、本件に関する論文が、科学雑誌『OncoImmunology』に2021年7月8日付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究では、進行期非小細胞肺癌患者と非悪液質患者との比較により、複合免疫療法の治療効果にがん悪液質が悪影響を与える可能性があることを明らかにしました。本研究成果をもとに、今後は、がん悪液質を改善させ、肺癌治療のさらなる発展につなげていくことが期待されます。

【論文基礎情報】

掲載 誌情 報	雑誌名 OncoImmunology 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 米国 オンライン閲覧 可 (URL: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2021.1950411) 掲載日 2021.7.8
論文 情報	論文タイトル (英・日) Impact of cancer cachexia on the therapeutic outcome of combined chemoimmunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective study (非小細胞肺癌患者における複合免疫療法の治療効果にがん悪液質が与える影響：後方視的検討)

	<p>代表著者 所属・氏名 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 森本健司 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 内野順治 兵庫医科大学 胸部腫瘍学特定講座 横井崇 兵庫医科大学 呼吸器・血液内科学 木島貴志 藤田医科大学呼吸器内科学講座 後藤康洋 福岡大学呼吸器内科 中尾明 湘南藤沢徳洲会病院呼吸器内科 日比野真 京都第二赤十字病院呼吸器内科 竹田隆之 長崎大学病院呼吸器内科 山口博之 京都第一赤十字病院呼吸器内科 内匠千恵子 一宮西病院呼吸器内科 竹下正文 宇治徳洲会病院呼吸器内科 千原佑介 松下記念病院呼吸器内科 山田崇央 市立大津市民病院呼吸器内科 平沼修 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 森本吉恵 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 岩破將博 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 金子美子 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 山田忠明 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 高山浩一</p>
研究情報	<p>研究課題名：肺癌における化学療法の治療効果に関わる臨床的因子の同定を目指した後方視的研究 代表研究者 所属・氏名 京都府立医科大学呼吸器内科 内野順治</p> <p>共同研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 森本健司 兵庫医科大学 胸部腫瘍学特定講座 横井崇 兵庫医科大学 呼吸器・血液内科学 木島貴志 藤田医科大学呼吸器内科学講座 後藤康洋 福岡大学呼吸器内科 中尾明 湘南藤沢徳洲会病院呼吸器内科 日比野真 京都第二赤十字病院呼吸器内科 竹田隆之 長崎大学病院呼吸器内科 山口博之 京都第一赤十字病院呼吸器内科 内匠千恵子 一宮西病院呼吸器内科 竹下正文 宇治徳洲会病院呼吸器内科 千原佑介 松下記念病院呼吸器内科 山田崇央 市立大津市民病院呼吸器内科 平沼修 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 山田忠明 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 高山浩一 資金的関与（獲得資金等）なし</p>

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

“がん悪液質”とはがんの影響で通常の栄養療法では完全に回復することができず、進行性の機能障害に至る、骨格筋量の持続的な減少を特徴とする多因子性の症候群と定義されています。がん悪液質は食欲不振や倦怠感、体重減少などに加えて、化学療法の効果を減弱、副作用中止や中断率の増加、さらには生存期間にも影響を及ぼすとされており、がんの診断時、30-40%にみられ、また、治療経過を通して、60-80%のがん患者で認められます。

免疫チェックポイント阻害薬(*1)は当初、進行期の非小細胞肺癌患者において、初回治療もしくは2次治療以降で単剤療法が行われてきました。がん悪液質が免疫チェックポイント阻害薬単剤の治療効果を減弱させることは過去の研究で明らかにされていました。

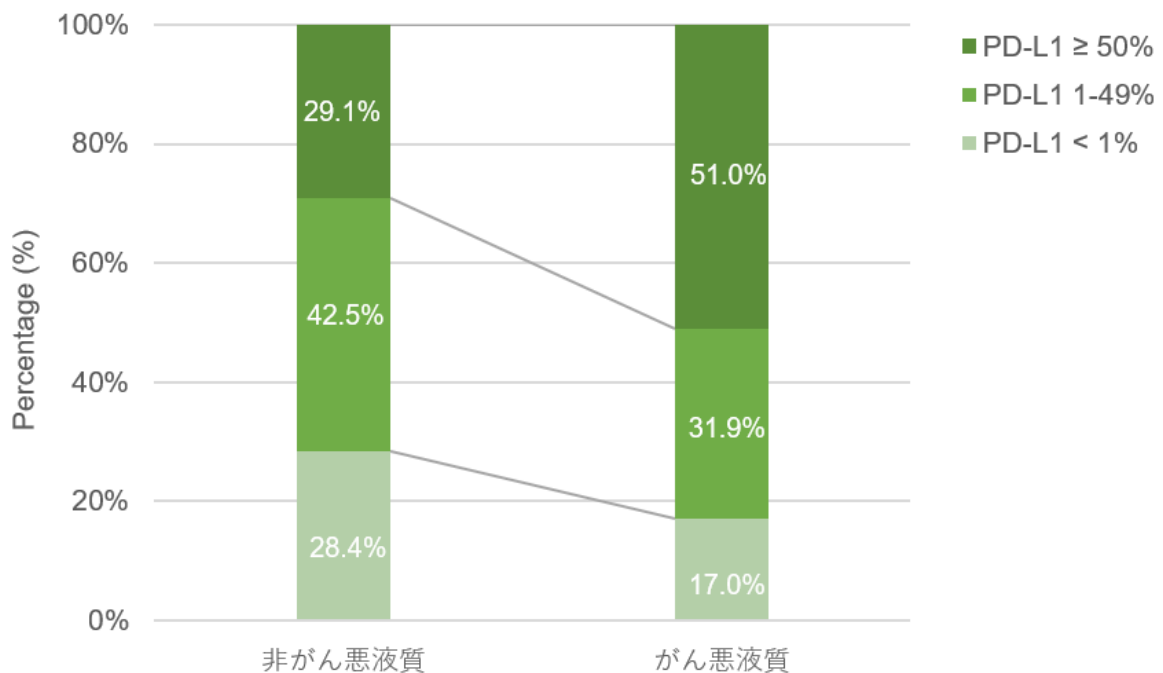
日本では2018年末に、細胞傷害性抗がん薬と免疫チェックポイント阻害薬を併用する、複合免疫療法が新たに進行期非小細胞肺癌患者の初回治療のひとつとして承認されました。複合免疫療法の登場により、細胞傷害性抗がん薬しかなかった時代と比較して、非小細胞肺癌患者の生存期間は改善しているものの、生存に負の影響を与えるとされる、がん悪液質が複合免疫療法に及ぼす影響はこれまで、明らかになっていませんでした。

2 研究内容・成果の要点

今回の研究では、国内12施設で複合免疫療法を受けた196名の非小細胞肺癌患者を、がん悪液質群と非がん悪液質群の2群に分けて、両群間で比較検討しました。EPCRCガイドラインとEvans分類を参考に、複合免疫療法開始前6か月以内に5%を超える体重減少、またはBMIが20kg/m²未満で2%を超える体重減少があり、血液検査項目を満たすもの(Hgb < 12 g/dL、CRP > 0.5 mg/dL、Alb < 3.2 g/dLのいずれか)をがん悪液質と定義しました。

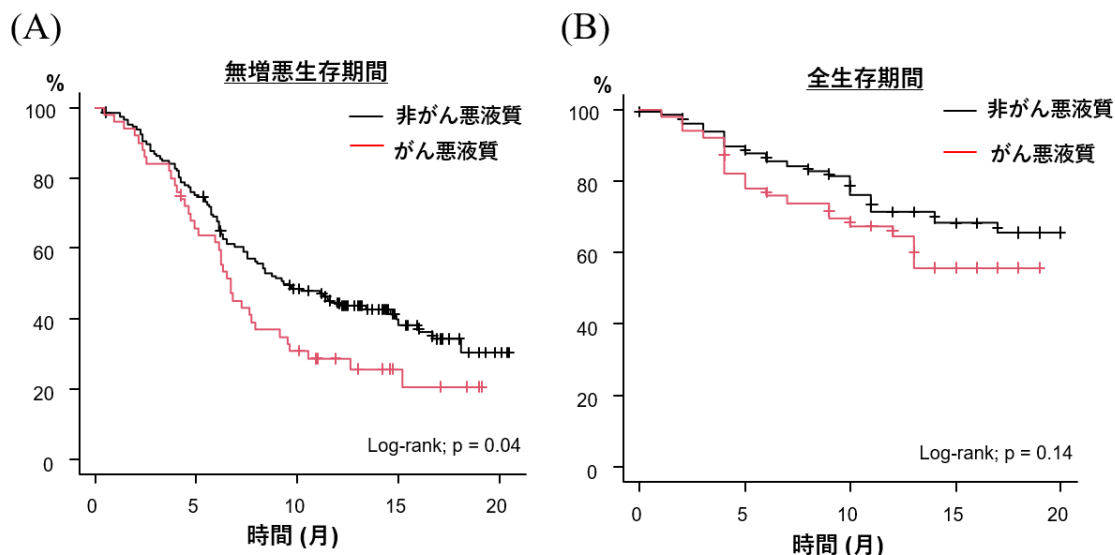
がん悪液質群の特徴として、腫瘍内のPD-L1(*2)高発現(≧50%)が多く認められました(図1)。

図1. 非がん悪液質患者とがん悪液質患者での腫瘍内PD-L1発現率の比較



無増悪生存期間(*3)についてはがん悪液質群が、非がん悪液質群と比較して、有意に短くなっていました (図 2A)。また、全生存期間(*4)についても、がん悪液質群が、非がん悪液質群と比較して短い傾向でした (図 2B)。

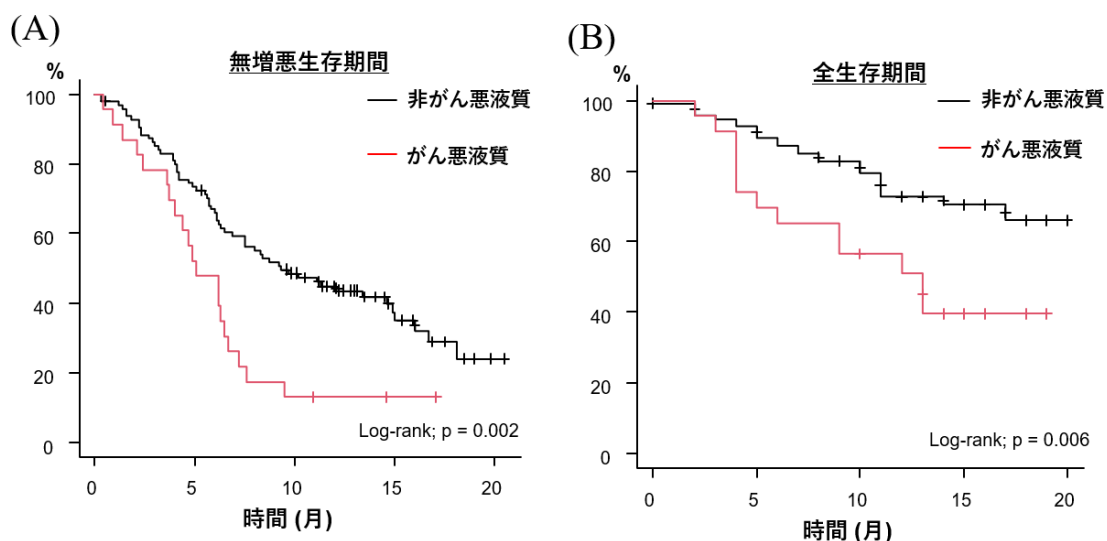
図 2. 非がん悪液質患者とがん悪液質患者での無増悪生存期間と全生存期間の比較



さらに、複合免疫療法を受けた進行期非小細胞肺癌患者を、腫瘍内 PD-L1 発現別に高発現 ($\geq 50\%$)と低発現 ($< 50\%$)の2つの集団に分け、がん悪液質の有無で比較した解析を行いました。

腫瘍内 PD-L1 低発現 ($< 50\%$)の集団においては、がん悪液質群で非がん悪液質群と比較して、無増悪生存期間、全生存期間ともに有意に不良でした (図 3A、B)。

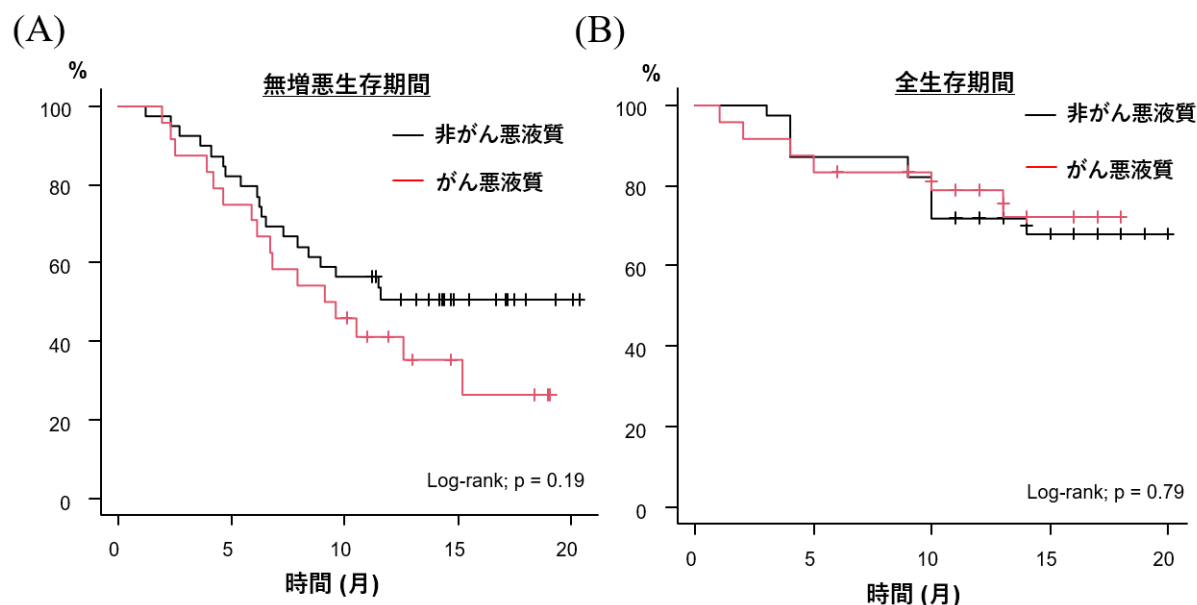
図 3. 腫瘍内 PD-L1 低発現 ($< 50\%$)の集団における、非がん悪液質患者とがん悪液質患者での無増悪生存期間と全生存期間の比較



一方で、腫瘍内 PD-L1 高発現 ($\geq 50\%$)の集団においては、がん悪液質群と非がん悪液質群で無増悪生存期間、全生存期間に有意な差は認めませんでした (図 4A、B)。PD-L1 高発現の集団の人数が少なかったこと (63 名) や両群の患者背景がやや異なることなどが結果に

影響した可能性はありますが、がん悪液質の非小細胞肺癌患者でも、PD-L1 高発現で複合免疫療法が可能な全身状態であれば、複合免疫療法を考慮してもよいかもしれません。

図 4. 腫瘍内 PD-L1 高発現 (≥50%) の集団における、非がん悪液質患者とがん悪液質患者での無増悪生存期間と全生存期間の比較



3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究でがん悪液質が、進行期非小細胞肺癌患者の複合免疫療法への治療効果に悪影響を及ぼす可能性が示されました。特に腫瘍内 PD-L1 発現が低い (<50%) 患者での治療成績は不良となっています。がん悪液質の治療については、2021 年 1 月にエドルミズ (アナモレリン) が、がん悪液質を治療する薬剤として初めて承認されました。エドルミズが進行期非小細胞肺癌患者への複合免疫療法の治療効果を高める可能性を考えて、臨床研究を現在、進めています (SPIRAL-ANA study)。これにより、がん悪液質患者の生存の改善につながることを期待されます。

【用語の解説】

- *1 免疫チェックポイント阻害薬：体内の免疫力を活かして、がんを治療する新しいタイプのがん治療薬。
- *2 PD-L1 (の発現率)：PD-L1 はがん細胞の表面に存在するタンパク質であり、PD-L1 発現率はその存在する程度を示します。非小細胞肺癌においては PD-L1 発現率の高い方が、治療効果は高いとされています。
- *3 無増悪生存期間：複合免疫療法治療中にごがんが進行せずに安定していた期間。
- *4 全生存期間：複合免疫療法開始から患者が生存していた期間。

<p><研究に関すること> 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 大学院生 森本健司 電話：075-251-5513 E-mail：m-kenji@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 事務局企画広報課 土屋 電話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	---