



Impacts of cachexia progression in addition to serum IgG and blood lymphocyte on serum nivolumab in advanced cancer patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-01-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 阿部, 一樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003935

博士（医学） 阿部 一樹

論文題目

Impacts of cachexia progression in addition to serum IgG and blood lymphocyte on serum nivolumab in advanced cancer patients

（進行がん患者における血清免疫グロブリン G と血中リンパ球に加えて悪液質進行が血清ニボルマブに及ぼす影響）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

ニボルマブは、プログラム細胞死-1（PD-1）に対する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、非小細胞肺癌や腎細胞がんの治療に用いられる。ニボルマブは、リンパ球の抗がん免疫を促進する一方、免疫機能の活性化による免疫関連有害事象（irAEs）を引き起こす。抗腫瘍効果に関連する血清中ニボルマブ濃度には、大きな個人差が存在しており、その血中動態はリサイクリング効率や標的抗原量の影響を受ける。腫瘍関連炎症は、内因性タンパク質の異化を亢進するものの、血清中ニボルマブ濃度に及ぼすがんの進行の影響については明らかではない。

ニボルマブは、免疫グロブリン G（IgG）サブクラス 4 であり、細胞表面への非特異的な結合を介して細胞内へ取り込まれる。胎児性 Fc 受容体（FcRn）は、内因性の IgG 及びアルブミンを細胞内分解から保護し、循環血中へリサイクルする機能を有する。ニボルマブ及び IgG は、FcRn において共通の部位に結合するため、両者は競合的な結合阻害を示す可能性がある。一方、アルブミンは、FcRn においてニボルマブとは異なる部位に結合し、そのリサイクリング機能に依存した血中挙動を示す。

ニボルマブは、リンパ球表面の PD-1 に特異的に結合することで、PD-1 シグナルを阻害する。エンドサイトーシスを介したニボルマブのリンパ球内移行と、それに続く血球内分解は、PD-1 の発現量に依存した血中動態である。そのため、末梢血リンパ球の増加は、ニボルマブの分解亢進に関連する可能性がある。

がん悪液質は、全身性の炎症を伴う消耗性病態であり、免疫異常や栄養障害を引き起こす。炎症性サイトカインであるインターロイキン-6（IL-6）の増加は、悪液質の進行と関連している。炎症を起因とする悪液質は、内因性タンパク質の異化を亢進するため、血清ニボルマブの分解にも影響を及ぼすと考えられる。しかしながら、血清ニボルマブとがん悪液質との関連性については十分に解明されていない。

そこで本研究では、進行がん患者を対象に、血清 IgG 及び末梢血リンパ球に加え、悪液質の進行が及ぼす血清中ニボルマブ濃度への影響を定量的に評価した。

[患者ならびに方法]

浜松医科大学医学部附属病院において、ニボルマブ単剤による治療を受ける非小細胞肺癌患者 11 名及び腎細胞がん患者 27 名を対象とした。血液検体は、ニボルマブの血清中濃度が定常状態に到達する投与 7 回目以降の投与直前の採血を対象とした。血清中ニボルマブ濃度の測定には、申請者らが確立した LC-MS/MS 法を使用した。IgG 及び IL-6 の血清中濃度測定には、ELISA 法を使用した。悪液質の進行度は、アルブミン及び CRP の血清中濃度に基づいた Glasgow Prognostic Score (GPS) を用いて 3 段階で評価した。治療開始から 7 回目の投与までに発現した irAEs と血清中ニボルマブ濃度との関連性について、統計学的に解析した。

本研究は、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会の承認を受け実施した（研究番号：17-256、17-284）。被験者には、本研究について口頭および文書で説明した後、自由意思に基づく参加への同意を文書で得た。

[結果]

血清中ニボルマブ濃度の四分位範囲は 12–21 $\mu\text{g/mL per mg/kg}$ であり、本研究においても大きな個人差が確認された。血清中ニボルマブ濃度は、末梢血リンパ球数 ($r_s = -0.368$, $p = 0.023$) 及び血清中 IgG 濃度 ($r_s = -0.465$, $p = 0.003$) と負の相関関係を示し、血清中アルブミン濃度と正の相関関係を示した ($r_s = 0.439$, $p = 0.006$)。一方、血清中ニボルマブ濃度は、CRP 及び IL-6 の血清中濃度と相関しなかった。悪液質の進行度は、GPS 0（非悪液質、 $n = 22$ ）、GPS 1（前悪液質、 $n = 8$ ）及び GPS 2（悪液質、 $n = 8$ ）に分類された。高 CRP 血症と低アルブミン血症が進行した GPS 2 の患者における血清中ニボルマブ濃度は、GPS 0 ($p < 0.001$) 及び GPS 1 ($p = 0.008$) の患者と比較して低い値を示した。さらに、重回帰分析において、血清中ニボルマブ濃度の説明変数として末梢血リンパ球 ($p = 0.013$)、血清 IgG ($p = 0.033$) 及び GPS ($p < 0.001$) が同定された ($R^2 = 0.533$, $p < 0.001$)。これらの変数間に多重共線性は認められなかった。観察期間内において、11 名の患者に irAEs が認められたものの、その発現の有無と血清中ニボルマブ濃度との間に関連性は認められなかった。

[考察]

血清ニボルマブと末梢血リンパ球との間に負の相関が確認されたことから、リンパ球の増加はニボルマブの標的抗原特異的な消失を亢進させると考えられた。血清ニボルマブと IgG との間に見られた負の相関関係は、FcRn に対するニボルマブの結合飽和性とそれに伴う消失の増加を反映している可能性がある。一方、血清ニボルマブがアルブミンと正に相関したことから、FcRn を介したニボルマブのリサイクリング効率は、血清中アルブミン濃度によって一部説明可能であると考えられた。血清中ニボルマブ濃度は、GPS 1 の患者では低下しなかったのに対し、GPS 2 の患者において低値を示した。この結果から、血清中ニボル

マブ濃度の低下は、炎症性消耗が高度に進行した悪液質により引き起こされると考えられた。末梢血リンパ球、血清 IgG 及び GPS は、血清ニボルマブに対する独立した説明変数であり、それらを用いた重回帰モデルは、血清中ニボルマブ濃度の変動を 53%説明可能であった。

〔結論〕

がん患者における悪液質の進行は、血清中ニボルマブ濃度の低下に関連していた。血清中ニボルマブ濃度の個人差は、血清中 IgG 濃度と末梢血リンパ球数に加えて、悪液質の進行度によって説明可能であった。本研究の成果は、進行がん患者に対するニボルマブによる治療の最適化に貢献できると考える。