

肺がんに対する抗 PD-1 抗体の治療効果と筋肉量の関係

～治療開始時点の筋肉量は治療効果に影響あり～

キーワード：肺がん、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、サルコペニア、筋肉量

【研究成果のポイント】

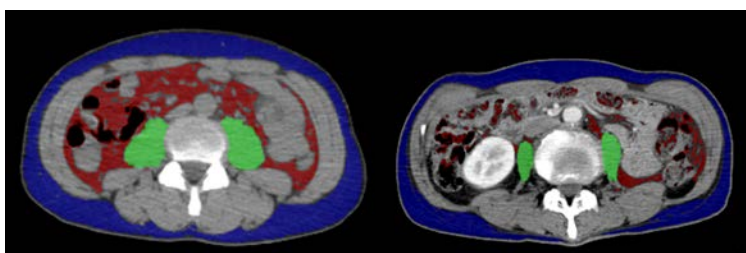
- ◆ 抗 PD-1 抗体(ニボルマブまたはペムブロリズマブ)の治療効果と治療開始時点の筋肉量の関連性を調査した。
- ◆ 治療開始時点で筋肉量低下を認める場合、抗 PD-1 抗体の治療効果が有意に低下した。
- ◆ 抗 PD-1 抗体の治療効果に関して、治療開始時点の筋肉量が重要な要素であることが示され、患者さんの筋肉量を維持するための取り組みが治療効果の向上に重要となる可能性が示唆された。

❖ 概要

大阪大学医学部附属病院オンコロジーセンターの白山敬之特任助教、同大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学の熊ノ郷淳教授(IFReC 兼任)らの研究グループは、抗 PD-1 抗体^{※1}(ニボルマブまたはペムブロリズマブ)治療の効果が、治療開始時点の筋肉量に影響を受ける可能性を見出しました。

肺がんにおいて、免疫チェックポイント阻害薬(抗 PD-1 抗体)は日常臨床で用いられており、服用している患者さんの中には、かなり長期にわたり効果が持続するケースが見受けられます。現在、治療効果の予測因子に関する研究が世界中で進められていますが、現在のところ、高い治療効果を認める患者さんを事前に予測することは困難な状況です。近年、筋肉は運動器官としてだけでなく、内分泌器官としての機能も注目されており、筋肉から分泌されるマイオカイン^{※2}は抗腫瘍効果をもつことが報告されています。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果と患者さんの筋肉量の関係については、これまで明らかになっていませんでした。

今回、研究グループは、後ろ向き観察研究^{※3}として、肺がんにおける抗 PD-1 抗体の治療効果と患者さんの筋肉量の関係を調査し(図)、両者に相関があることを見出しました。治療開始時点で筋肉量の低下を認める患者群では、筋肉量低下を認めない患者群と比較して、抗 PD-1 抗体治療中の病勢進行のリスクが 2.83 倍となることが示されました。これにより、抗 PD-1 治療における効果予測において、治療開始時点の筋肉量が重要な因子となる可能性が示唆されました。今後、筋肉量を維持するための取り組みが、治療効果を上げるために重要になってくるかもしれません。



図：腹部 CT における筋肉量評価

大腰筋を緑色で示す。左図は筋肉量が十分であると判断されるが、右図では筋肉量低下と判断される。

研究の背景

肺がん治療において、免疫チェックポイント阻害薬(抗 PD-1 抗体)は日常臨床で用いられており、その中にはかなり長期にわたり効果が持続する患者さんがいることがわかっています。これは従来の治療薬ではあまりみられなかった現象です。治療効果を予測するための因子に関する研究が世界中で進められていますが、現在のところ、高い治療効果を認める患者さんを事前に予測することは困難な状況です。近年、筋肉は運動器官としてだけでなく、内分泌器官としての機能も注目されており、筋肉から分泌される生理活性物質であるマイオカインは抗腫瘍効果をもつことが報告されています。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果と患者さんの筋肉量の関係については、これまで明らかになっていませんでした。

❖ 本研究の成果

本研究グループは後ろ向き観察研究として、肺がんにおける抗 PD-1 抗体(ニボルマブまたはペムブロリズマブ)の治療効果と治療開始時点の筋肉量との関係を調査しました。筋肉量の評価には、腹部 CT での第 3 腰椎レベルにおける大腰筋の断面積を採用しています。この患者さんの腹部の筋肉量を、アジア人の筋肉量データの基準値に照らし合わせ、治療開始時点の筋肉量低下の有無を判定しました(図)。その結果、治療開始時点で筋肉量低下を認めた群では、筋肉量低下を認めなかった患者群と比較して、抗 PD-1 治療薬中の病勢進行のリスクが 2.83 倍となることが示されました。また、全身状態に問題がないとされるパフォーマンスステータス^{※4} が良好な群の中でも、筋肉量の低下の有無で治療成績に同様の差がみられました。さらに、少数例の検討ですが、1 年以上の長期効果を認めた群は、男性・女性ともに筋肉量が高い集団であることが示唆されました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果により、治療開始時点の筋肉量と抗 PD-1 抗体の治療効果との関連性が示され、治療開始時点の筋肉量低下は効果不良因子である可能性が示唆されました。現在、抗 PD-1 抗体の治療効果を予測するためのバイオマーカー研究がすすめられておりますが、今回の研究で得られた筋肉量というマーカーは、既存のマーカーと異なり様々な取り組みによって改善し得る指標です。今後、抗 PD-1 抗体の治療効果を上げるために、筋肉量を維持するための取り組みが重要となってくるかもしれません。

❖ 用語説明

※1 抗 PD-1 抗体

がんを攻撃する役割を持つ活性化した T リンパ球上に発現する PD-1 という分子が、がん細胞に発現している PD-L1 や PD-L2 という分子と結合することにより、T リンパ球の活性化が抑制されます(がんの免疫回避機構)。抗 PD-1 抗体は、この活性化した T リンパ球上の PD-1 と結合することにより、がん細胞上の PD-L1 や PD-L2 と T リンパ球上の PD-1 が結合するのを阻害します。つまり、がん細胞からの T リンパ球への抑制シグナルを阻害し、T リンパ球が活性化したままの状態を維持することにより、抗腫瘍効果を発揮する薬剤であり、さまざまながん腫において、その治療の有効性が証明されています。

※2 マイオカイン

筋肉から分泌される生理活性物質の総称。生活習慣病の予防や抗腫瘍効果をもつことが知られています。

※3 後ろ向き観察研究

過去の診療データなど、既存情報のみを用いて実施される研究のことをいいます。

※4 パフォーマンスステータス

全身状態の指標の一つで、患者さんの日常生活の制限の程度を示します。

❖ 掲載情報

【掲載誌】 *Scientific Reports* online (2019 年 2 月 21 日)

【タイトル】 “Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study”

【著者名】 Takayuki Shiroyama*, Izumi Nagatomo, Shohei Koyama, Haruhiko Hirata, Sumiyuki Nishida, Kotaro, Miyake, Kiyoharu Fukushima, Yuya Shirai, Yuichi Mitsui, So Takata, Kentaro Masuhiro, Moto Yaga, Kota Iwahori, Yoshito Takeda, Hiroshi Kida and Atsushi Kumanogoh (*責任著者)