



2021年6月7日放送

「免疫チェックポイント阻害薬と感染症」

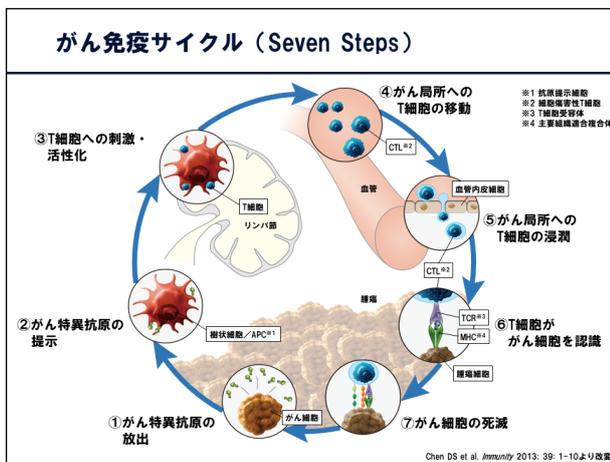
弘前大学大学院 呼吸器内科学教授 田坂 定智

本日は、免疫チェックポイント阻害薬と感染症についてお話しします。

免疫チェックポイント阻害薬

はじめに本日のお話のテーマである免疫チェックポイント阻害薬について解説します。免疫チェックポイント阻害薬はがん免疫療法に用いられる薬剤です。手術や放射線療法など、これまでのがん治療はがん細胞をターゲットにしたものであったのに対し、がん免疫療法は患者さんの免疫システムを賦活化し、がん細胞を攻撃させるものです。

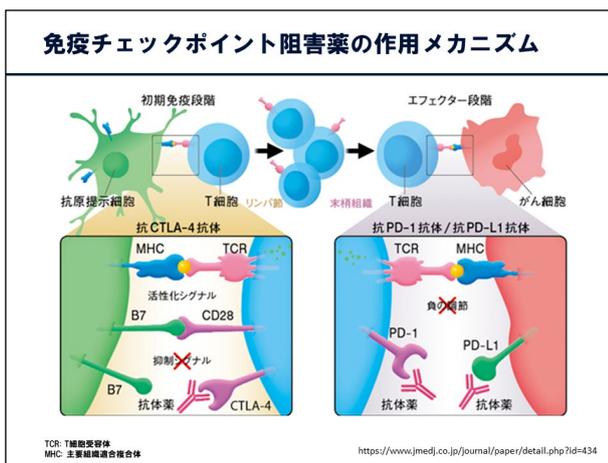
がん細胞は、がん細胞に特異的な抗原（ネオアンチゲンともいいます）を発現、放出しています。免疫の司令塔である樹状細胞ががん細胞を見つけると、このがん特異抗原を細胞の表面に提示し、その結果リンパ節などに存在するT細胞に認識されます。活性化されたT細胞はがん局所に移動、浸潤し、がん細胞を認識、攻撃し、死滅させます。しかしがん細胞は様々な方法で、



このがん免疫から逃げかくれをします。これを免疫逃避と呼びます。

免疫逃避のメカニズムには、がん特異抗原の発現低下やがんによる免疫抑制サイトカインの産生、免疫制御細胞の存在などがありますが、最も知られているものがT細胞の表面に発現するCTLA-4やPD-1といった免疫チェックポイント分子を介するものです。T細胞が活性化してがん細胞を攻撃する過程では、T細胞表面に存在するT細胞受容体が重要な役割を果たします。T細胞受容体が抗原提示細胞のMHCと結合することで、T細胞は活性化シグナルを受け取ります。一方でT細胞にはPD-1やCTLA-4という分子があり、Tリンパ球の活性化を抑制したり、がん細胞への攻撃を弱めたりしています。

とくにがん細胞が発現するPD-L1とPD-1が結合するとがん細胞への攻撃にブレーキがかかり、これが免疫逃避に関与していることが明らかになりました。京都大学の本庶先生がこのメカニズムを明らかにし、ノーベル賞を受賞されたのは記憶に新しいところです。



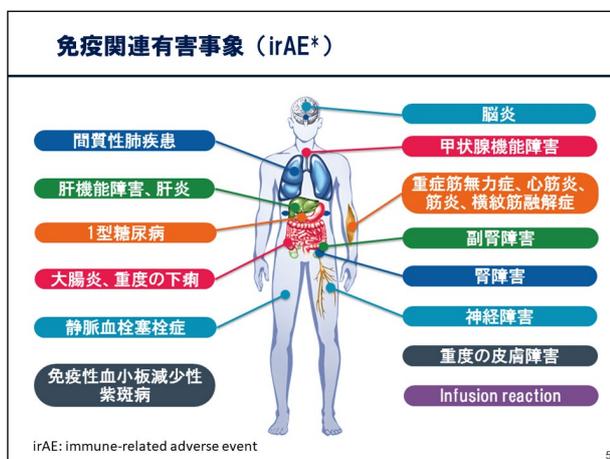
このPD-1やCTLA-4の働きを阻害して、がん免疫にブレーキがかからないようにする目的で開発されたのが免疫チェックポイント阻害薬です。現在国内では6つの免疫チェックポイント阻害薬が承認・販売されています。PD-1に対する抗体として、ニボルマブ、ペムブロリズマブの2剤、PD-L1に対する抗体としてアテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブの3剤、CTLA-4に対する抗体であるイピリムマブです。適応となるがん種は、肺癌の他、悪性黒色腫や腎細胞がん、頭頸部がん、胃がん、尿路上皮癌などで年々増えています。

| 国内で承認されている免疫チェックポイント阻害薬 | | | |
|-------------------------|--------|----------|----------------|
| ターゲット | 製品名 | 一般名 | 製造販売元 |
| PD-1 | オプジーボ | ニボルマブ | 小野薬品工業 |
| | キイトルーダ | ペムブロリズマブ | MSD |
| PD-L1 | バベンチオ | アベルマブ | メルクセロノ |
| | テセントリク | アテゾリズマブ | 中外製薬 |
| | イミフィンジ | デュルバルマブ | アストラゼネカ |
| CTLA-4 | ヤーボイ | イピリムマブ | プリストル・マイヤースクイブ |

免疫関連有害事象

免疫チェックポイント阻害剤は、宿主のT細胞免疫を増強するため、免疫系の調節不全につながる可能性が指摘されています。がん免疫療法に伴う免疫系の調節不全による有害事象を免疫関連有害事象(irAE)と呼び、一般的な抗がん剤の副作用とは大きく異なります。irAEsは皮膚障害、重度の下痢、間質性肺炎、1型糖尿病、下垂体炎などが

知られており、様々な臓器で多様な症状を呈します。CTLA-4 阻害薬と PD-1/PD-L1 阻害薬とでは少し異なっており、CTLA-4 阻害薬では下垂体炎や腸炎、皮疹などが多いのに対し、PD-1/PD-L1 阻害薬では肺臓炎や筋肉痛、関節痛が多く見られます。一般的な抗がん剤の副作用マネジメントとは異なり、irAE が発現した場合は副腎皮質ステロイドが治療の中心になります。例を挙げると、細胞傷害性抗がん剤や分子標的薬による下痢では止痢剤が用いられますが、irAE の下痢に対してはステロイド治療を行います。



免疫チェックポイント阻害薬と感染症

免疫チェックポイント阻害薬と感染症については、これまでほとんど懸念されていませんでした。細胞傷害性の化学療法と異なり骨髄抑制が起きませんので「好中球減少」は問題となりません。また免疫チェックポイント阻害薬による液性免疫低下や細胞性免疫低下は起こらないと考えられており、いわゆる日和見感染のリスクが上がるわけではありません。

非小細胞肺癌に対するオプジーボでは、国内の使用成績調査として全例調査が行われましたが、約 4%で副作用として感染症が見られました。米国からの報告では、免疫チェックポイント阻害薬による治療を受けた 740 人のうち重症感染症が 54 人 (7.3%) に見られました。とくに irAEs を起こしてステロイド投与を受けた患者では有意に重症感染症が多いことがわかっています。また興味深いことですが、CTLA-4 阻害薬と PD-1 阻害薬を併用した患者でも有意に重症感染症が見られています。この免疫チェックポイント阻害薬の併用療法は最近我が国でも行われるようになってきているため注意が必要です。また国内では京都大学のグループによれば、非小細胞肺癌に対してニボルマブを投与した 167 名のうち、33 名 (20%) が感染症を合併し、そのうち 18 名 (11%) が重篤であったと報告されています。肺癌患者ということもあり、感染部位としては肺炎、肺膿瘍が多く、血流感染もみら

免疫チェックポイント阻害薬投与中の感染症

非小細胞肺癌に対してニボルマブを投与した167名のうち、33名が感染症を合併

| | N | CTCAE grade | |
|---------------------------------|----|-------------|----------------|
| | | 2 | 3 _≤ |
| 細菌性肺炎 | 17 | 6 | 11 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 3 | | 3 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1 | 1 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | | 1 |
| MRSA | 1 | | 1 |
| 不明 | 11 | 5 | 6 |
| 肺膿瘍 | 2 | | 2 |
| 血流感染 | 3 | | 3 |
| 皮膚感染 | 2 | | 2 |
| 肺結核 | 1 | 1 | |
| 侵襲性肺アスペルギルス症 | 1 | 1 | |
| カンジダ食道炎 | 1 | 1 | |
| 帯状疱疹 | 2 | 2 | |
| インフルエンザ | 4 | 3 | 1 |

糖尿病合併が感染症のリスク

Fujita K. et al. *Respir Med* 146: 66, 2019

れました。肺炎の原因微生物としては、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌、クレブシエラなど通常の原因菌と同様でした。また糖尿病合併が感染症のリスクであり、糖尿病患者に投与する際には注意を要すると考えられます。

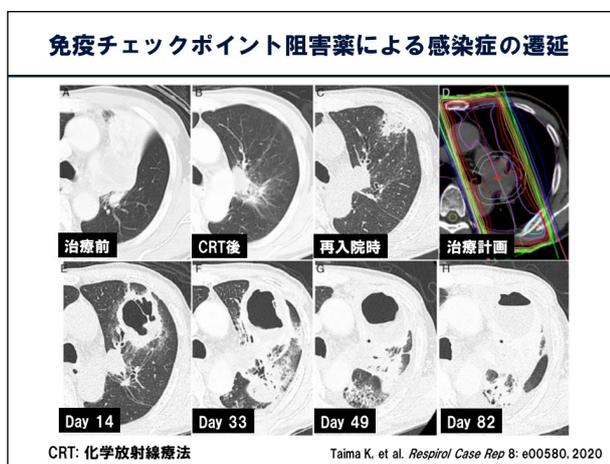
免疫再構築症候群

近年我が国の研究者から、免疫チェックポイント阻害薬投与後の感染症をある種の免疫再構築症候群とする考える方が提唱されています。免疫再構築症候群とは従来 AIDS の患者さんで用いられてきた概念で、英語では immune reconstitution inflammatory syndrome といい、頭文字をとって IRIS と呼ばれます。一般的に、HIV 感染により細胞性免疫不全に陥っていた患者に対して HIV に対する抗レトロウイルス療法を開始した後に、宿主免疫の回復（免疫再構築）が急速におこった結果、体内の病原微生物などに対する過剰な免疫応答が誘導されて強い炎症反応や臓器障害を生じるものとされています。免疫再構築症候群については、その発症時期・症状・転帰など明らかでない点が多く、また明確な診断基準も確立していません。

この IRS と同様の現象が HIV 患者以外でも報告されています。副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤、TNF 阻害薬などの生物学的製剤の減量や中止に伴って、日和見感染の発症や悪化、薬剤性過敏症候群などを呈した事例が相次いで報告され、HIV 患者にみられる IRIS 類似の炎症反応がみられることから、非 HIV 患者の IRIS、non-HIV IRIS と呼ぶことが提唱されています。HIV 感染のない患者で、免疫低下状態からの回復、または免疫を賦活する治療によって、既に存在していた病原微生物や抗原に対する炎症性病態が顕在化する、もしくは治療中の炎症性病態が増悪した場合には non-HIV IRIS を考えます。代表的なものとして、サイトメガロウイルス感染症の顕在化、ニューモシスチス肺炎の発症、結核の顕在化や重症化などが知られています。

免疫チェックポイント阻害薬の投与でも、免疫の状態が変化し、感染症の顕在化や増悪をきたすことがあり、これも non-HIV IRIS と考えられます。私どもが経験した症例を簡単にご紹介しますが、60 歳代の男性の患者さんで、左上葉原発の肺扁平上皮癌に対し、化学放射線療法を行いました。

放射線照射終了後に抗 PD-L1 抗体のデュルバルマブを投与したところ、約 3 週間後から発熱、左上葉の浸潤影が出現しました。当初は放射線照射に伴う放射線肺臓炎を疑いましたが、陰影が照射野の外であったため、感染症を考え、気管支鏡を行ったところ、アスペルギルスが分離されました。そこで各種抗真菌薬を投与しましたが、炎症が



制御できず、左下葉まで組織破壊が拡大しました。左肺の機能が廃絶したと考え、3か月後に左肺全摘術を行いました。摘出肺の病理では腫瘍細胞はみられず、真菌もごくわずかに認めるのみでした。一方、内部に壊死物質を有する空洞性病変を認め、周囲にも凝固壊死がみられるなど、制御不能の炎症が遷延していたと考えられました。術後は発熱もなくなり、術後2年以上経った現在も肺癌の再発なく、順調に経過しています。

免疫再構築症候群（IRIS）に対しては副腎皮質ステロイドの内服がもっとも頻繁に使用されますが、ステロイドの投与量や投与期間に関する明確なガイドラインはありません。軽症であれば病原微生物に対する特定の治療単独で十分ですが、重症の場合は抗微生物薬に加えて抗炎症療法が必要になります。ステロイド治療でも制御困難な場合には、私どもの症例のように外科的切除も選択肢に挙がるかも知れません。

| 非HIV感染患者における免疫再構築症候群 (non-HIV IRIS) の診断基準 (案) |
|--|
| <p>主要項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HIV陰性である 2. 免疫低下状態からの回復に伴う病態である 3. ①免疫回復前から存在か想定される抗原(薬物を含む)や病原微生物に対する炎症性病態の顕在化(unmasking)、②すでに発症していたあるいは治療していた炎症性病態の増悪(paradoxical)、の一方もしくは両方が認められる。 <p>除外項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 基礎疾患に対し適切な治療を行った上での基礎疾患の想定内の増悪 2. 基礎疾患に対する有効な治療の中止による基礎疾患の再燃・増悪 3. 免疫低下状態回復後に新たに摂取された抗原や病原微生物による炎症性病態 <p>診断: 主要項目すべてに該当し、除外項目のいずれにも該当しない場合、non-HIV IRISと診断する。</p> <p style="text-align: right;"><small>Sueki H, et al. J Dermatol 2018 Jan;45(1):3-9.</small></p> |

まとめ

まとめますと、免疫チェックポイント阻害薬はがん細胞による免疫逃避を妨害することでがん免疫にブレーキがかからないようにする薬剤で、多くの癌種に対して用いられています。免疫チェックポイント阻害薬では、一般的な抗がん剤による骨髄抑制は起こらず、いわゆる日和見感染のリスクが上がるわけではありません。しかしHIV患者における免疫再構築症候群のように感染を合併すると炎症が増強、遷延する危険性があるため、投与の際には十分注意することが必要です。

| まとめ |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 免疫チェックポイント阻害薬はがん細胞による免疫逃避を妨害することでがん免疫にブレーキがかからないようにする薬剤で、多くの癌種に対して用いられている。 • 免疫チェックポイント阻害薬では、一般的な抗がん剤のような骨髄抑制は起こらず、いわゆる日和見感染のリスクが上がるわけではない。 • HIV患者における免疫再構築症候群のように感染を合併すると炎症が増強、遷延する危険性があるため、投与の際には十分注意することが必要である。 |