

免疫チェックポイント阻害剤と結核

はじめに

今回は、免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor, ICI) と総称される抗がん剤の重大な副作用として「結核」が報告されたことについて解説します。

ICI 抗がん剤治療における結核副作用報告

免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor, ICI) と総称される画期的な抗がん剤である オプジーボ® (ニボルマブ) とキイトルーダ® (ペムブロリズマブ) が日本で販売され、使用されている。その効能としては、悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫などである。最近になりこれらの抗がん剤において、新たに「結核」が重大な副作用として判明したため、厚生労働省は 2019 年 6 月 4 日、「『使用上の注意』の改訂について」を発出し、これらの抗がん剤の製薬会社に対して添付文書の改訂を指示した¹⁾。これに対応して、製造会社ではその添付文書を改訂した^{2,3)}。

結核関連症例として、オプジーボ 10 例、キイトルーダ 4 例の副作用が報告された⁴⁾。PMDA のデータベースで検索すると、オプジーボでは結核の副作用は 11 例となっており⁵⁾、50 歳代 1 例、60 歳代 4 例、70 歳代 6 例で、治療対象年齢は不明であるものの、結核の発病者は高齢者に多い傾向であった。

ICI 抗がん剤の作用機序⁶⁾

これらICI抗がん剤の作用機序について説明する。ICI抗がん剤とは、PD-1 (PD-1=programmed cell death-1) に対するヒトモノクローナル抗体であり、活性化 T 細胞上のPD-1に結合することにより、がん細胞上のPD-L1 (PD-L1=programmed cell death-ligand 1) およびPD-L2 (PD-L2=programmed cell death-ligand 2) との結合を阻害することで、がん細胞による活性化 T 細胞の抑制を阻害する。その結果、抑制されていた T 細胞が再度がん抗原を認識した際に、再活性化され、がん細胞を排除できるようになる⁶⁾。他にも、CTLA-4という分子は、活性化 T 細胞や制御性 T 細胞 (Regulatory T cell : Treg) 上に発現し、抗原提示細胞上の B7 (CD80/CD86) と結合することで、T 細胞の活性化を抑制する。ヒト化抗 CTLA-4 抗体も同様にICI抗がん剤であり、CTLA-4 と B7 (CD80/CD86) との結合を阻害することで、T 細胞上の共刺激分子である CD28とB7 (CD80/CD86) の結合を可能にし、T 細胞を再活性化する⁶⁾。言い換えれば、がん細胞は、宿主の自己に対する免疫寛容状態の維持を担うこれら分子と結合して、免疫監視機構から逃れている。これらの分子との結合を阻害することにより、がん細胞をアポトーシスの除去へと導くのである。

ICI 治療による結核発病機序

一般的に、治療薬による潜在性結核症 (LTBI) からの結核の発病は、治療薬による宿主の免疫機能の低下により発病に導かれることが考えられている。例えば、抗リウマチ剤である生物学的製剤やステロイドなどの免疫抑制剤を用いた治療の結果、LTBI のリウマチ患者が発病することはその例になろう^{7, 8)}。

しかし、ICI 抗がん剤は、がん細胞に対する免疫機能を増強する一方で、正常組織への自己免疫作用も刺激してしまうことにより、従来の殺細胞性抗がん薬や分子標的薬とは異なる様々な有害事象がみられている。これは免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Event (irAE) とよばれ、皮膚、肺、消化管、肝臓、内分泌器官等さまざまな臓器に自己免疫疾患様の障害が起こり、まれに重症化、致命的になると報告されている⁹⁾。

また、ICI 治療と irAE は、呼吸器領域の専門家の中で重要なトピックとして注目されている。2019 年の第 94 回日本結核病学会総会でもシンポジウムの一つのトピックとして、副作用としての結核について、数人の日本人ドクターからの発表があり、討議された。例えば、ICI 治療によるニューモシスティス肺炎に対する免疫再構築症候群 (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: IRIS) が生じたことから、肺結核においても IRIS による顕在化が生じている可能性が提示された。また、がん細胞においても、ICI 治療による hyperprogression という現象が知られており、PD-1 抑制による腫瘍関連マクロファージや抑制性 T リンパ球 (Treg) の脱抑制による機序を示唆する報告も紹介された¹⁰⁾。しかし、いずれにしても現在のところ、ICI 治療による結核発病機序は不明である。

ICI 治療と IGRA による LTBI 検出

IGRA が ICI 治療中の被験者に対して LTBI を正確に検出できるかを検討した報告もいまのところない。しかしながら、結核感染において T 細胞の関与は必然であり、IGRA による結核感染の有無を知ることは可能であると思われる。

現在、これら画期的な抗がん剤と他の既存抗がん剤とを併用することも臨床評価されているという¹¹⁾。いままで想像もしなかったほど、がん患者の余命が延長される¹²⁾ ようになると、また新たに様々な副作用も生じ、それに対処する必要もでてくるであろう。結核もその中の一つと考えられる。院内感染対策をも含めた ICI 治療前に被験者の結核の感染の有無を知ることは重要であろう。

Mr. QFT



参考文献

1. 厚生労働省. (2019) 「使用上の注意」の改定について. www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T190605I0020.pdf
2. 小野薬品工業株式会社. (2019) オブジーボ点滴静注 20mg、100mg、240mg 添付書類. www.ononavi1717.jp/drug_info_files/drug_info/opdivo/pi/10010017/OPD_Pl.pdf
3. MSD 株式会社. (2019) キイトルーダ点滴静注 20mg、100mg 添付文書. www.msconnect.jp/static/mcijapan/images/pi_keytruda_inf.pdf
4. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. (2019) 抗 PD-1 抗体医薬品の「使用上の注意」の改訂について www.pmda.go.jp/files/000229827.pdf
5. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 副作用症例一覧. www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&plD=4291427&name=%A5%AA%A5%D7%A5%B8%A1%BC%A5%DC&fuku=%B7%EB%B3%CB&root=3&srtendo=2&drugKbn=1&rdoMatch=false&page_max=100&page_no=0
6. Ribas, A., (2012) Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med.* 366, 2517-2519.
7. 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. (2013) 潜在性結核感染症治療指針. *結核* vol.88, No.5: 497-512.
8. 一般社団法人 日本呼吸器学会. (2014) 生物学的製剤と呼吸疾患・診療の手引き.
9. Kadono T. (2017) Immune-related adverse events by immune checkpoint inhibitors, *Jpn. J. Clin. Immunol.*, 40 (2) 83-89.
10. 磯部ら. (2019) 免疫チェックポイント阻害剤使用中に発症する抗酸菌感染症, *結核* Vol. 94, No. 3,180-183.
11. Dafni U, et. al. (2019) Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer* 134: 127 -140. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.05.029.
12. Topalian SL., et. al. (2019) Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab, *JAMA Oncology* Published online July.

記載の情報は、弊社の体外診断用医薬品に関する情報を医療関係者（医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師等）の方へ情報提供することを目的として作成されています。一般の方への情報提供を目的としていないことをご了承下さい。

QuantiFERON TB ゴールド プラス (QFT-Plus) は体外診断の補助試薬で結核菌感染（結核症を含む）の間接的検査であり、リスク評価、X線撮影その他の医学的・診断的評価と併せて使用することを目的としています。QFT-Plus の検査結果のみで潜在性結核と活動性結核を区別することはできません。

QFT の添付文書および最新のライセンス情報、製品ごとの免責事項に関しては www.QuantiFERON.com をご覧ください。詳細につきましては、下記カスタマーサポートまたは弊社コマーシャルパートナーにお問い合わせください。

Trademarks: QIAGEN®, Sample to Insight®, QFT®, QuantiFERON® (QIAGEN Group); オブディーボ® (Bristol-Myers Squibb Company); キイトルーダ® (Merck Sharp & Dohme Corp).
本文に記載の会社名および商品名は、各社の商標または登録商標です。 2400955 09/2019 © 2019 QIAGEN, all rights reserved.

インターフェロナーγ遊離試験キット
QuantiFERON TB ゴールド プラス

保険適用 体外診断用医薬品
製造販売承認番号：23000EZK00004000

真空密封型採血管
QuantiFERON TB ゴールド プラス チューブ

管理医療機器
認証番号：229AFBZX00040000

【製造販売業者】
株式会社 キアゲン

【お問い合わせ先】
株式会社 キアゲン カスタマーサポート

〒104-0054 | 東京都中央区勝どき3-13-1 | Forefront Tower II
Tel:03-6890-7300 | Fax:03-5547-0818
www.QuantiFERON.com