

担当 I

eClinical Medicine. 2024 Mar 22;70:102536. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102536 Title :  
Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade—a  
worldwide perspective

### アブストラクト

背景 免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は、免疫システムを利用することで癌治療に革命をもたらす一方、様々な臓器に影響を及ぼし、生命を脅かす免疫関連有害事象 (irAE) を誘発する可能性がある。

方法 国際的なファーマコビジランス (: 医薬品安全監視) のデータベースである VigiBase から irAE を抽出し、2008 年から 2023 年 1 月までの irAE の報告傾向、臨床的特徴、危険因子、転帰を明らかにした。

結果 25 種類の irAE (n = 50,347 症例、84.9%は irAE 単発/症例) が報告され、抗 PD1 (programmed-death-1) 単剤療法が 62.4%、男性 61.7%、年齢 64.3±12.6 歳であった。2020 年以降と 2016 年以前の比較では、抗 CTLA4 (Cytotoxic-T-Lymphocyte-Antigen-4) 単剤療法の処方割合は、ほぼなくなった (それぞれ 1.6%対 47%)。対照的に抗 PDL1 単剤療法 (18%対 0.9%) および抗 CTLA4+抗 PD(L)1 併用療法 (20%対 8.9%) の使用が増加した。抗 LAG3 (Lymphocyte-Activation-Gene-3) の処方は限定的であった。(1%未満) 2016 年以前はメラノーマと肺癌のみであったが、2020 年以降 14 種類以上のがんが治療された。全体として、最も多く報告された irAE は皮膚反応 (22.9%)、肺炎 (18.5%)、腸炎 (14.4%)、甲状腺炎 (12.1%) であった。ICI-筋毒性 (6.6%) は筋炎、心筋炎、筋無力症様症候群が含まれ、最も重複した irAE であった (30%)。特定の irAE に関連する因子 (オッズ比>5) の上位は、ICI-筋毒性または肝炎に対する胸腺癌の存在、白斑、ぶどう膜炎またはサルコイドーシスに対する黒色腫の存在、ICI レジメンの特定のタイプ (抗 LAG3 での髄膜炎、抗 CTLA-4 での下垂体炎) であった。発症までの期間中央値は 31~273 日であり、筋毒性が最も短く、皮膚-水疱性自己免疫反応が最も遅かった。全体的な致死率は、心筋炎=27.6%、筋無力症=23.1%、重症皮膚副反応 (SCAR) =22.1%、筋炎=21.9%、肺炎=21%、脳脊髄炎=18%であった。重症筋無力症と SCAR を除いて、2020 年以降は一般的に減少していた。再チャレンジ後の irAE 再発率は 28.9% (n=275/951) であった。

解釈 この最新の包括的な国際的ファーマコビジランス研究は、10 年以上にわたる irAE 報告の範囲、特徴および進化を定義している。複数の危険因子と特定の irAE に対する臨床的特異性は、臨床診療と将来の研究の指針となるであろう。

### 感想

最近 irAE 心筋炎症例を経験し、まとまった irAE のデータベース報告を選びました。irAE の中で心筋炎は最も致死率 (27.6%) が高く、リチャレンジ後の再発率 (37.5%) も高い irAE であり、確率は低いですが注意すべき irAE の一つだと思います。irAE の早期発見、対処により治療関連死は減らすことが出来る為、トロポニン T や CK、心電図のスクリーニングは、症

状が無くても必要だと感じました。筋毒性は重複率が高いため、筋炎があれば、重症筋無力症や心筋炎がないかのチェックも必要だと思いました。また、原発臓器に応じた irAE の頻度の違いも非常に興味深い解析だと感じました。