

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

|           |  |
|-----------|--|
| タイトル      | Pre existing diabetes limits survival rate after immune checkpoint inhibitor treatment for advanced lung cancer: A retrospective study in Japan  |
| 別タイトル     | 本邦において、糖尿病の存在は進行肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の効果を減弱する  |
| 作成者（著者）   | 久永 香織  |
| 公開者       | 東邦大学   |
| 発行日       | 2021.07.15   |
| 掲載情報      | 東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 7.   |
| 資料種別      | 学位論文   |
| 内容記述      | 主査：上芝元 / タイトル：Pre existing diabetes limits survival rate after immune checkpoint inhibitor treatment for advanced lung cancer: A retrospective study in Japan / 著者：Kaori Hisanaga, Hiroshi Uchino, Naoko Kakisu, Masahiko Miyagi, Fukumi Yoshikawa, Genki Sato, Kazutoshi Isobe, Kazuma Kishi, Sakae Homma, Takahisa Hirose / 掲載誌：Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy / 巻号・発行年等：14: 773 781,2021 / |
| 著者版フラグ    | none   |
| 報告番号      | 32661乙第2947号   |
| 学位記番号     | 乙第2786号  |
| 学位授与年月日   | 2021.07.15   |
| 学位授与機関    | 東邦大学   |
| メタデータのURL | <a href="https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD34967345">https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD34967345</a>  |

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

久永香織より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2786 号

学位申請者 : ひさ なが か おり  
久 永 香 織

学位論文 : Pre-existing diabetes limits survival rate after immune checkpoint inhibitor treatment for advanced lung cancer: A retrospective study in Japan

(本邦において、糖尿病の存在は進行肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の効果を減弱する)

著者 : Kaori Hisanaga, Hiroshi Uchino, Naoko Kakisu, Masahiko Miyagi, Fukumi Yoshikawa, Genki Sato, Kazutoshi Isobe, Kazuma Kishi, Sakae Homma, Takahisa Hirose

公表誌 : Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 14: 773–781, 2021

論文内容の要旨 :

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は、がん治療において欠かすことができないものになっている。抗PD-1抗体であるニボルマブやペンブロリズマブは、転移性非小細胞肺癌(NSCLC)の治療薬として2015年から承認されている。NSCLC患者を対象とした癌アジュバントの無作為化比較試験では、奏効期間と全生存期間はニボルマブの方がドセタキセルよりも長く、ニボルマブの優れた効果はNSCLCをはじめとする固形がん治療のガイドラインに反映されるなど一躍脚光を浴びている。一方で、ICIの使用により免疫関連有害事象(irAEs)が一定の割合で生じ、その発症は生存率と正の相関があることが報告されている。IrAEsの発生に関連する因子として年齢、性別、遺伝子変異、喫煙状況などが世界的に調査されているものの明らかになっていない。この因子がわかれば、どのような患者において生存率の延長が期待できるか手掛かりになる可能性が高く、本研究ではirAEs発症に関連する因子として糖尿病を含めて検討した。

糖尿病に着目した理由としては、ICIを使用するとT細胞を活性化することで免疫系に影響を与えるが、糖尿病では慢性的な炎症反応が生じており、免疫関連分子の発現や活性化に変化が出ていると考えられているからである。具体的にはT細胞は特定

の刺激を受けることや外的なエネルギー基質の違いからさまざまなタイプのT細胞に分化していくが、糖尿病ではその分化にも変化が生じる。またT細胞表面のPD-1の発現も減弱することが知られている。このような状況で糖尿病が進行がん治療におけるICIに与える影響はよくわかっていない。

本研究は、東邦大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌学分野(大森)で実施した。対象は、2015年1月から2019年2月までの期間に東邦大学医療センター大森病院の呼吸器内科でニボルマブまたはペンブロリズマブによる治療を受けた肺癌または縦隔腫瘍の患者88人である。88人の患者のうち、25% (n=24)がICI治療前に糖尿病を有しており、75% (n=64)が糖尿病を有していなかった。糖尿病患者の4.5% (n=1)、糖尿病を持たない患者の10.6% (n=7)がirAEsを発症した。フォローアップ終了時には、irAEsの発生頻度は2群間で有意差はなかった。 Kaplan-Meier曲線でirAEs発症群と非発症群の全生存期間(OS)と無増悪生存期間(PFS)が比較され、irAEs発症群でのOS、PFSはともに有意に延長していた。また、糖尿病の有無で比較すると、糖尿病がある群ではPFSは有意差を認めなかったものの低下、OSは有意に低下していた。糖尿病と悪性腫瘍はいくつかの内在的危険因子(肥満、貧弱な食生活、高齢化)を共有しており、今回の結果は、糖尿病はirAEsの発現にかかわらず、OSとPFSの悪化と関連していたことを示している。本研究は症例数が少なかつたため、共変量を調整するためプロペンシティスコアマッチング法を用いて、1:1(糖尿病/非糖尿病)マッチド・ケースコントロール解析を行い、糖尿病患者と非糖尿病患者の肺癌転帰に影響を与える因子を包括的に比較した。多重ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比(OR)を算出し、進行肺癌の糖尿病患者とそうでない患者のOSとPFSを比較した。単変量解析でも多変量解析でも糖尿病はOSやPFSに影響を与えなかったが、プロペンシティスコアマッチング法で割り付けた場合に、糖尿病があることでOSの短縮が有意に認められた。

糖尿病があることでOSが低下する生物学的機序は不明であるが、いくつかの仮説が示唆されている。第一に、糖尿病に伴う高インスリン血症と高血糖は、腫瘍細胞の増殖と転移を増加させる可能性がある。また、インスリン抵抗性は炎症性サイトカインの産生をさらに促進し、免疫系を変化させる可能性がある。第二に、糖尿病患者は化学療法中に副作用を発現する可能性が高く、そのような治療の有効性を低下させることも言われている。

ICIは進行肺癌患者の転帰を明らかに改善するが、コストが高いことが懸念事項である。現在の医療環境において、適正な患者選択を行うためにもICIの有効性に影響を及ぼす可能性のある因子を検討すべきであると考えられる。不適切なICI治療は、効果が乏しいと考えられる患者に投与することで患者に有害なリスクをもたらすだけでなく、コスト面でも不利益となる。我々の結果は、ICI治療前に糖尿病を発症していない患者において、ICI治療がOSおよびPFSに及ぼすプラスの効果をもたらした。

1. 学位審査の要旨および担当者

|               |     |         |
|---------------|-----|---------|
| 学位番号乙第 2786 号 | 氏 名 | 久 永 香 織 |
| 学位審査担当者       | 主 査 | 上 芝 元   |
|               | 副 査 | 中 野 裕 康 |
|               | 副 査 | 伊 豫 田 明 |
|               | 副 査 | 内 藤 篤 彦 |
|               | 副 査 | 廣 井 直 樹 |

学位論文の審査結果の要旨 :

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は、がん治療において不可欠なものになってきているが、ICI の使用により免疫関連有害事象(irAEs)が一定の割合で生じ、その発症は生存率と正の相関があることが報告されている。ここで irAEs 発症に関与する因子として糖尿病に注目して、糖尿病の有無が ICI 治療効果に影響を与えるか検討した。本研究は、単施設による後ろ向き研究である。ニボルマブまたはペンブロリズマブによる治療を受けた肺がんまたは縦隔腫瘍の患者 88 人を対象とした。88 人の患者のうち、25% (n=24) が ICI 治療前に糖尿病を有しており、75% (n=64) が糖尿病を有していなかった。糖尿病患者の 4.5% (n=1)、糖尿病を持たない患者の 10.6%(n=7)が irAEs を発症した。フォローアップ終了時には、irAEs の発生頻度は 2 群間で有意差はなかった。 Kaplan-Meier 曲線で irAEs 発症群と非発症群の全生存期間(OS)と無増悪生存期間(PFS)が比較され、 irAEs 発症群での OS、PFS はともに有意に延長していた。また、糖尿病の有無で比較すると、糖尿病がある群では PFS は有意差を認めなかったものの低下、OS は有意に低下していた。糖尿病と悪性腫瘍はいくつかの内在的危険因子(肥満、貧弱な食生活、高齢化)を共有しており、今回の結果は、糖尿病は irAEs の発現にかかわらず、OS と PFS の悪化と関連していた。本研究は症例数が少なかったため、共変量を調整するためプロペンシティスコアマッチング法を用いて、1:1 (糖尿病/非糖尿病) マッチド・ケースコントロール解析を行い、糖尿病があることで OS の短縮が有意に認められた。本研究の結果から、ICI 治療前に糖尿病を発症していない患者において、ICI 治療の OS および PFS に及ぼすプラス効果が明らかになった。

学位審査会は 2021 年 5 月 24 日 17 時 30 分から医学部 3 号館 2 階の多目的室 4 で、審査委員 5 名の出席のもとで開催された。研究要旨発表の後、審査委員との質疑応答がなされた。基礎医学的及び臨床医学的な多数の質問がなされたが、それらすべての質問に対して申請者は適切かつ明確な回答を行った。さらに本研究の課題点も挙げて、今後のさらなる研究の指針も示した。本論文は免疫チェックポイント阻害薬の治療前に糖尿病を発症していない症例において、免疫チェックポイント阻害薬の治療が全生存期間および無増悪生存期間に及ぼすプラスの効果を明らかにした貴重な研究であり、審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。