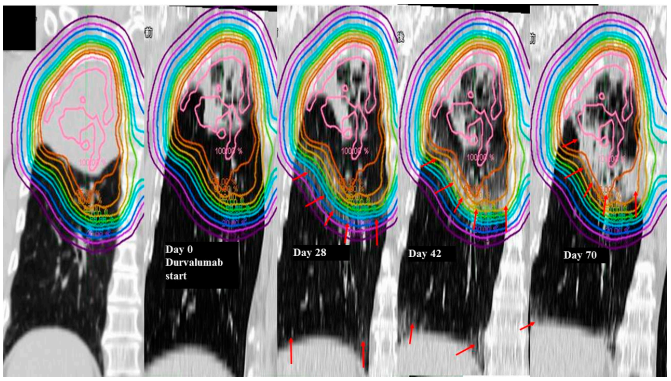
172　III期非小細胞肺癌に対する免疫陽子線治療の確立	岩田　宏満

【目的】これまで、多くの臨床試験結果より、Ⅲ期非小細胞肺癌に対する化学放射線治療は、徐々に治療成績は改善しつつあるが、2 年生存率が 50%程度と厳しいのが現状である。治療方針としては、さらに発展的で革新的な治療が必要と考えられる。現状では、Pacific trial の結果から、最も良好な予後が期待できる治療として、通常の X 線による同時併用化学放射線治療に 1 年間 durvalumab（抗 PD-L1 抗体）を継続投与する治療が世界的に行われているが、この X 線による放射線治療を、陽子線治療に置き換えることにより、1. 周辺臓器への副作用（特に肺臓炎、食道炎、心毒性、骨髄抑制など）の軽減による、抗 PD-L1 抗体の導入・維持の促進、2. より高い抗腫瘍効果による、免疫抗原提示による抗 PD-L1 抗体の増強、3. X 線治療とは異なり、正常肺リンパ節防護による免疫増強で抗 PD-L1 抗体の効能の維持、この 3 点において、さらに有望な治療が可能となると考えられ、本治療が切除不能の難治性であるⅢ期非小細胞肺癌に対して安全で治癒率のより高い革新的な治療法となるのではないか、という考えに至った。そのため、本研究において、同時併用化学陽子線治療＋抗 PD-L1 抗体の併用による、免疫陽子線治療の臨床の場における確立と、基礎的な効能等の解明を目的とした。

【方法】1. 臨床研究: 既にヒストリカルコントロールとして、同時併用化学放射線治療（X 線）とそれに durvalmab を追加したデータ (PACIFIC 試験) があり、さらに我々のグループで行った同時併用化学陽子線治療のデータ (IJROBP 2021, in press）がある。今回、新たに、Ⅲ期 NSCLC に対して、同時併用化学陽子線治療を行い、終了時の一次評価として増悪のない症例に対して、14 日以内（最長 42 日）に、抗 PD-L1 抗体（durvalmab）(10 mg/kg）を、1 年間投与し、その効果と安全性を評価した。2 項検定にて power を 80%、片側 95%CI の上限を 5%として、期待無増悪生存期間 25 ヵ月、閾値無増悪生存間 15 ヵ月、登録期間 48 ヵ月、追跡期間 36 ヵ月とした場合、(有意水準 5%、検出率 90%の場合)、必要症例数 39 例が必要となり、脱落例を見込み目標症例数を 42 例として設定し、登録を開始した。2. 基礎研究: 免疫放射線治療の鍵となる、癌細胞における PD-L1 発現および活性化キラーT 細胞による抗腫瘍活性に関して、陽子線治療がどの程度影響を与えるかについて評価を行うため、照射後の HMGB1 の放出量の違いを HeLa 細胞において検討した。

【結果】1. 臨床研究: 2021 年 3 月末時点で、現在 22 例をすでに登録しており、臨床試験継続中であり、最終評価は今後予定している。登録初期の同時併用化学陽子線治療後、14 日以内に dulvalmab を投与した 15 例中 3 例において、Grade2 の肺臓炎を認め、照射時期や陽子線治療計画図との対比から、通常の放射線肺臓炎とは異なり、免疫関連有害事象であることが判明した。Grade 3 以上への移行は認めず、安全性は X 線治療の併用より比較的保たれていると考えられた。2. 生物研究:HeLa 細胞に対して、X 線と陽子線 6 Gy をそれぞれ照射し、48、72、96 時間後の HMGB1 の放出量を検討すると、48、72 時間後において、陽子線照射の方が X 線照射より有意に放出量が上昇していることが分かった、つまり陽子線照射の方が、抗腫瘍免疫の活性化が明らかとなった。

化学陽子線治療後に抗 PD-L1 抗体を投与後 1 か月時点での免疫関連有害事象とその経過



172. Ⅲ期非小細胞肺癌に対する免疫陽子線治療の確立

岩田　宏満

*名古屋市立大学 大学院医学研究科 放射線医学分野

Key words：Ⅲ期非小細胞肺癌，抗 PD-L1 抗体，化学陽子線治療，免疫放射線治療

緒　言

本邦では肺がんの死亡数は年間 74,000 人を超え、悪性腫瘍による死因の中で第一位の癌である。中でも非小細胞肺癌（NSCLC：non-small cell lung cancer）は約 85%を占め、そのうち局所進行癌は 25%程度を占めている。Ⅲ期 NSCLC は、まだ全身に広がってはいないが、手術で取りきることができないところまで進行した状態であり、局所に対する治療は当然大切であるが、診断時には認識できなかった微小な転移がすでに存在している場合もあると考えられ、治療成績の向上のためには全身治療としての薬物療法も重要な役割を担っている。抗癌薬物療法の中には放射線治療との相乗効果が期待できる薬剤もあり、併用する化学療法剤も進化してきた。これまで、多くの臨床試験結果より、肺がん診療ガイドラインにおいても化学療法が併用可能で、根治的胸部放射線治療が可能なⅢ期 NSCLC 患者にはプラチナを含む同時併用化学放射線治療（CCRT：concurrent radiation therapy）を行うよう勧められる（グレードA）との記載がされており、徐々に治療成績は改善しつつあるが、2 年生存率が 50%程度と厳しいのが現状である。局所治療である、X 線治療に置き換わる存在として、陽子線治療が注目されている。陽子線治療は、通常の放射線治療に用いられる X 線と比較して、腫瘍前後の正常組織への線量を低減することにより毒性の軽減を、さらに選択的に腫瘍への線量を高めることにより、局所制御率を向上させることが期待されている。Ⅲ期非小細胞肺癌の治療としても従来の X 線による放射線併用化学療法にかわり、陽子線を使用し、化学療法との併用が施行されているが、世界的に陽子線治療設備を備えた施設は限られている。近年、Bayesian phase Ⅱ study の結果［1］は、陽子線併用による優位性に関しては、controversial な結果が報告されたが、我々のグループにおいて、phase Ⅱ study を行った結果では、2 年生存率 77%と非常に良好な成績であり、今後更なる発展が期待できる内容であった［2］。また 2018 年に発表された PACIFIC 試験の結果［3］では、CCRT に抗 PD-L1 抗体の一つである durvalumab を使用すると placebo と比較して無増悪生存期間や生存率を有意に延長（2 年生存 65%）することが報告され、CCRT 後に durvalumab を使用することが最も予後が期待できる治療法の一つとして現在注目されている。Ⅲ期 NSCLC への治療方針としては、上記の如く、さらに発展的で革新的な治療が必要と考えられる。現状では、最も良好な予後が期待できる治療として、通常の X 線による CCRT に 1 年間 durvalumab を継続投与する治療が世界的に行われているが、この X 線による放射線治療を、陽子線治療に置き換えることにより、1. 周辺臓器への副作用（特に肺臓炎、食道炎、心毒性、骨髄抑制など）の軽減による、抗 PD-L1 抗体の導入・維持の促進、2. より高い抗腫瘍効果による、免疫抗原提示による抗 PD-L1 抗体の増強、3. X 線治療とは異なり、正常肺リンパ節防護による免疫増強で抗 PD-L1 抗体の効能の維持、この 3 点において、さらに有望な治療が可能となると考えられ、本治療が切除不能の難治性であるⅢ期 NSCLC に対して安全で治癒率のより高い革新的な治療法となるのではないか、という考えに至った。そのため、本研究において、同時併用化学陽子線治療＋抗 PD-L1 抗体の併用による、免疫陽子線治療の臨床の場における確立と、基礎的な効能等の解明を目的とした。結果としては、臨床研究においては、前向き臨床試験を立ち上げ、2021 年 3 月末時点で、現在 22 例をすでに登録しており、臨床試験継続中であり、最終評価は今後予定している。登録初期の同時併用化学陽子線治療後、14 日以内に dulvalmab を投与した 15 例中 3 例において、Grade2 の肺臓炎を認め、照射時期や陽子線治療計画図との対比から、通常の放射線肺臓炎とは異なり、免疫関連有害事象であることが判明した。Grade 3 以上への移行は認めず、安全性は X 線治療の併用より比較的保たれていた。生物研究としては、HeLa 細胞に対して、X 線と陽子線 6 Gy をそれぞれ照射し、48、72、96 時間後

*現在の所属：名古屋市立大学 医学部附属西部医療センター

の HMGB1 の放出量を検討すると、48、72 時間後において、陽子線照射の方が X 線照射より放出量が上昇していることが分かった。つまり陽子線照射の方が、抗腫瘍免疫の活性化が明らかとなった。これらの結果から、同時併用化学陽子線治療＋抗 PD-L1 抗体の併用が有望な可能性が示唆され、トランスレーショナルリサーチの観点から、臨床と基礎研究の両者から評価をさらに行っていく予定である。

方　法

1. 臨床研究

既にヒストリカルコントロールとして、同時併用化学放射線治療（X 線）とそれに durvalmab を追加した PACIFIC 試験の結果があり［3］、さらに我々のグループで行った同時併用化学陽子線治療のデータがある［2］。今回、新たに、Ⅲ期 NSCLC に対して、同時併用化学陽子線治療（70GyRBE/35Fr、CDDP+S-1）を行い、終了時の一次評価として増悪のない症例に対して、14 日以内（最長 42 日）に、抗 PD-L1 抗体（durvalmab）（10mg/kg）を、1 年間投与し、その効果と安全性を評価し、過去のデータ［2，3］との比較検討をおこなった。臨床試験内容としては、2 項検定にて power を 80%、片側 95%CI の上限を 5%として、期待無増悪生存期間 25 ヵ月、閾値無増悪生存間 15 ヵ月、登録期間 48 ヵ月、追跡期間 36 ヵ月とした場合、（有意水準 5%、検出率 90%の場合）、必要症例数 39 例が必要となり、脱落例を見込み目標症例数を 42 例として設定し、登録を開始した。

2. 基礎研究

免疫放射線治療の鍵となる、癌細胞における PD-L1 発現および活性化キラーT 細胞による抗腫瘍活性に関して、陽子線治療がどの程度影響を与えるかについて評価を行うため、照射後の HMGB1 の放出量の違いを HeLa 細胞において検討した。HeLa 細胞に対して、Control、X 線 6 Gy、陽子線 6 GyE をそれぞれ照射し、48 時間後、72 時間後、96 時間後の細胞上積み液を回収し、サンドウィッチ酵素免疫測定法（ELISA;enzyme-linked immunosorbent assay）にて、HMGB1 放出量を測定し、比較検討を行った。

結　果

1. 臨床研究

上述のように、新規前向き臨床試験を立ち上げ、2021 年 3 月末時点で、現在 22 例をすでに登録しており、臨床試験継続中であり、最終評価は今後予定している。登録初期症例において、同時併用化学陽子線治療後 14 日以内に dulvalmab を投与した 15 例中 3 例において、有症状かつステロイド投与が必要であった、Grade2 の肺臓炎を認めた。照射時期や陽子線治療計画図との対比をおこなうと、durvalmab を投与しない、化学陽子線治療後に起こる典型的な放射線肺臓炎とは、時期や肺臓炎の出現の仕方と画像所見、またステロイド投与後の経時的な画像変化が（図 1）、それぞれ過去のデータと異なり、durvalmab 投与後の免疫関連有害事象の肺臓炎であることが判明した。ステロイド投与後は、いずれも Grade 3 以上への移行は認めず、安全性に関しては、PACIFIC 試験結果の X 線治療の併用より比較的保たれていたと考えられた。特に、この免疫関連肺臓炎は、durvalmab 投与後早期に現れ、一般的な照射後の肺臓炎の出現の時期とは異なること、炎症の出現のパターンが照射の低～中等度の線量域や照射野外に発生すること、またステロイド投与後に急速に収縮性変化、つまり線維化が進むことなどが異なるパターンの特徴であった。

2. 基礎研究

HeLa 細胞に対して、X 線と陽子線 6 Gy をそれぞれ照射した後の、48、72、96 時間後の HMGB1 の放出量の結果を表 1 に示す。照射後には、コントロールと比較して、いずれも、HMGB1 の 48、72 時間後において、陽子線照射の方が X 線照射より放出量が明らかに上昇していることが分かった、つまり陽子線照射の方が、抗腫瘍免疫の活性化が向上することが明らかとなった。

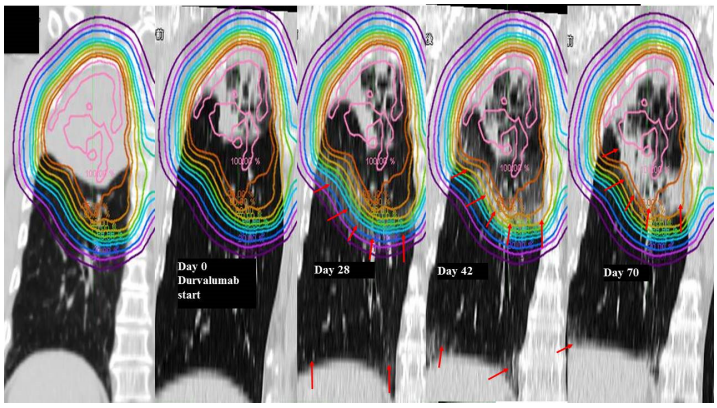


図 1. 化学陽子線治療後に抗 PD-L1 抗体を投与後 1 か月時点での免疫関連有害事象とその経過
化学陽子線線治療後に抗 PD-L1 抗体投与後 1 か月時点で、図内の矢印箇所の陰影が出現。この陰影は、照射線量の低～中等度領域と照射野外に出現。その後、時間経過とともに、急速に線維化が進み、収縮性変化が進んだ。

表 1. HeLa 細胞に対する各線種照射後の HMGB1 値（ng/ml）の推移

線種	照射後時間	HMGB1（ng/ml）
Control	48	26.4
Control	72	41.7
Control	96	71.0
X 線	48	28.5
X 線	72	72.2
X 線	96	133.1
陽子線	48	62.2
陽子線	72	89.8
陽子線	96	131.6

X 線、陽子線の照射後に HMGB1 の放出量が上昇。48、72 時間時で陽子線照射群の方が、X 線照射群より、放出量が上昇する傾向を認めた。

考　察

我々の以前の報告より［2］、同時併用化学陽子線治療は、同時併用化学放射線治療と比較して、照射後の放射線肺臓炎などの有害事象が低くなるため、その後の抗 PD-L1 抗体の導入率が上昇すると考えられる。本研究の結果からは、同時併用化学放射線と比較して、化学陽子線治療後に抗 PD-L1 抗体を加えることで、Ⅲ期 NSCLC に対して、PACIFIC 試験の結果より、下記のような有望な治療成績が期待される。生存率の改善、無増悪期間の改善、重篤な有害事象の抑制、QOL 変化の改善。HMGB1 の放出量が上昇することで、課題となる遠隔転移の抑制が期待される。有害事象としては、臨床試験がまだ途中ではあるが、現状では Grade3 の発生は認めていない。肺臓炎発生後の線維化への移行が、増大せず、免疫チェックポイント阻害剤の基礎研究で報告されている心筋障害などの増加［4，5］がみられなければ、難治癌に対する免疫陽子線治療の確立が望まれ、世界的に有望な治療として、報告ができ、今後の標準治療となる可能性が見込まれる。しかし、上記の結果のように、いわゆる免疫関連有害事象と考えられる肺臓炎の発生が認められた。抗 PD-L1 抗体を追加していない治療では認められなかったこと、また PACIFIC 試験の結果ではこのような反応の報告はなかったため、陽子線治療と抗 PD-L1 抗体特有のものなのか、それともただしっかりと検討されていない、つまり肺臓炎として一緒くたに評価されているだけなのかは不明であるが、今後世界的に実臨床のデータも

出そろえば、比較検討することができると考えられるため、本臨床試験登録を今後さらに進めていく予定である。また、同時に、化学陽子線治療＋抗 PD-L1 抗体の基礎実験をさらに行うことで、X 線治療との併用時との効能の違いなどの解明が期待され、上記の臨床結果を補完し、裏打ちすることが可能となると考えられる。今回の結果の、今後の発展として、*in vivo* での研究や、その phonotype の違いを解明するために、microarray、realtime PCR での追加の検討を予定したい。さらにそれによる有望な遺伝子発現が見いだされれば、knockout mouse などで検討することでより確信につながると考えられる。現在、肺癌に対する陽子線治療は先進医療として行われているが、本研究結果による革新的な治療効果が認められれば、保険適応への道としても、さらに非常に有望な内容にもなると考えられるため、しっかりと検討を続けていく予定である。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、名古屋市立大学大学院医学研究科放射線医学分野の芝本雄太と名古屋市立大学大学院高度医用教育研究センター、名古屋市立西部医療センター呼吸器内科の秋田憲志である。

文　献

1） Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly MS, Fossella FV, Blumenschein GR Jr, Heymach JV, Vaporciyan AA, Swisher SG, Allen PK, Choi NC, DeLaney TF, Hahn SM, Cox JD, Lu CS, Mohan R. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2018 Jun 20;36(18):1813-1822. doi: 10.1200/JCO.2017.74.0720. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29293386

2） Iwata H, Akita K, Yamaba Y, Kunii E, Takakuwa O, Yoshihara M, Hattori Y, Nakajima K, Hayashi K, Toshito T, Ogino H, Shibamoto Y. Concurrent chemo-proton therapy using adaptive planning for unresectable stage 3 non-small cell lung cancer: a phase 2 study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021 Apr 1;109(5):1359-1367. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.035. Epub 2020 Nov 21.

3） Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hiret S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885881

4） Pirozzi F, Poto R, Aran L, Cuomo A, Galdiero MR, Spadaro G, Abete P, Bonaduce D, Marone G, Tocchetti CG, Varricchi G, Mercurio V. Cardiovascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Clinical Risk Factors. Curr Oncol Rep. 2021 Jan 7;23(2):13. doi: 10.1007/s11912-020-01002-w. PMID: 33415405

5） Myers CJ, Lu B. Decreased survival after combining thoracic irradiation and an anti-PD-1 antibody correlated with increased T-cell infiltration into cardiac and lung tissues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Dec 1;99(5):1129-1136. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2452. Epub 2017 Jun 26. PMID: 29165283