

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

肝がん・重度肝硬変の医療水準と患者のQOL向上等に資する研究

黒崎 雅之 武藏野赤十字病院 院長  
(研究協力者)  
安井 豊 武藏野赤十字病院 消化器内科 副部長

切除不能肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害薬治療における免疫関連有害事象は、治療前の IgG 高値がリスク因子である。irAE に対する治療介入が遅れないために、注意深い観察と院内環境の整備が重要である。

A 研究目的

切除不能肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害薬治療における免疫関連有害事象の臨床的意義について検討する。

B 研究方法

単施設コホートの後ろ向き研究として、アテゾリズマブ・ベバシズマブ投与を行った 151 例を対象とした。また抗 CTLA-4 抗体を含む新規レジメン(デュルバルマブ・トレメリムマブ治療)投与 33 例を対象とした。有害事象は CTCAE ver 5.0 にて判定し、irAE 発現例のベースライン時のデータについて解析した。irAE 発現例の免疫チェックポイント阻害薬治療後の予後・治療選択について検討した。

C 研究結果

アテゾリズマブ・ベバシズマブ治療において、免疫関連有害事象は 41 例(27%)に発現し、発現例では治療前の IgG が有意に高値であった (1723 vs 1406 mg/dl, p=0.02)。治療前

IgG>1370mg/dl の患者は IgG≤1370mg/dl の患者と比較して免疫関連有害事象発症率が高率であった(33% vs 13%, p=0.009)。切除不能肝細胞癌に対するデュルバルマブ・トレメリムマブにおいて、1-3 次治療導入例は 4 次治療以降導入例と比し OS・PFS が有意に良好であった。後治療として薬物療法を継続可能であった逐次治療移行率は病勢増悪までデュルバルマブ・トレメリムマブを投与した例で 65%、irAE 中止となった例で 42% であった。Grade 3 以上の irAE は 9 例に認め、全例でステロイド治療を要し、腸炎の 3 例ではインフリキシマブの投与でのコントロールが必要であった。

D 考察

irAE は免疫チェックポイント阻害薬治療の治療経過中に注意すべき有害事象であり、注意深い観察と遅滞無い介入が重要である。irAE 治療が遅れないために院内環境の整備(インフリキシマブの院内倫理審査など)が重要である。

## E 結論

免疫関連有害事象のマネジメントにおいて注意深い観察と遅滞無い介入が重要である。

2.学会発表  
なし

## F 健康危険情報

特になし

H 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## G 研究発表

## 1.論文発表

1. Suzuki K, Yasui Y, Tsuchiya K, Matsumoto H, Yamazaki Y, Uchihara N, Tanaka Y, Miyamoto H, Yamada-Shimizu M, Keitoku T, Okada R, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Nakanishi H, Takahashi Y, Asahina Y, Okamoto R, Kurosaki M, Izumi N. Impact of immune-related adverse events in patients with hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab. *J Gastroenterol Hepatol* 2024;39:1183-1189.
2. Mori N, Tamaki N, Takaki S, Tsuji K, Tada T, Nakamura S, Ochi H, Mashiba T, Doisaki M, Marusawa H, Kobashi H, Fujii H, Ogawa C, Nonogi M, Arai H, Uchida Y, Urawa N, Narita R, Akahane T, Kondo M, Yasui Y, Tsuchiya K, Izumi N, Kurosaki M. Treatment response to durvalumab plus tremelimumab after progression with previous immune checkpoint inhibitor in unresectable hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs* 2024;42(5):559-565.
3. Tamaki N, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Tada T, Nakamura S, Ochi H, Mashiba T, Doisaki M, Marusawa H, Kobashi H, Fujii H, Ogawa C, Nonogi M, Arai H, Uchida Y, Urawa N, Narita R, Akahane T, Kondo M, Yasui Y, Tsuchiya K, Izumi N, Kurosaki M. Change in Liver Function in Durvalumab Plus Tremelimumab Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res* 2024;44:3913-