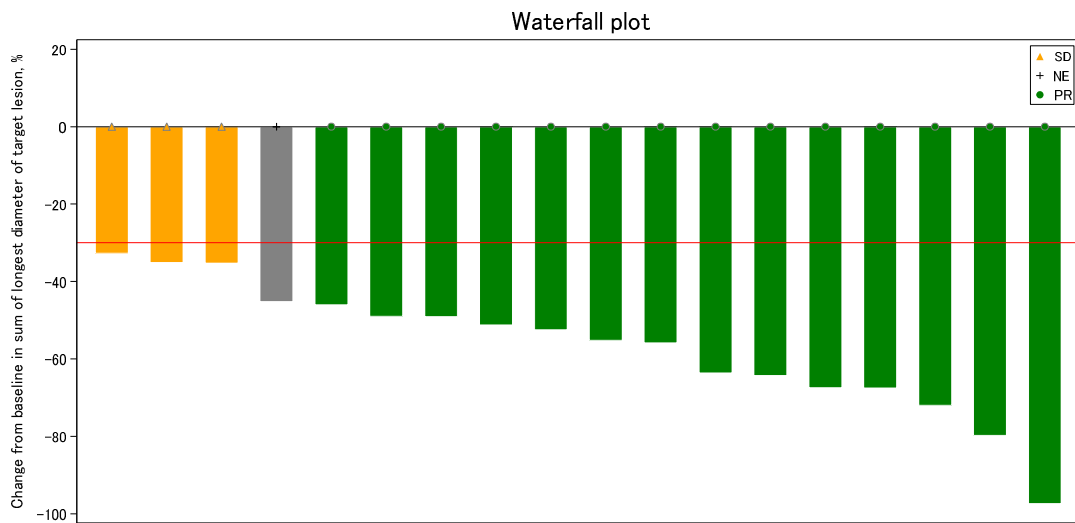


図2 最良の標的病変の腫瘍径和の変化率の waterfall plot



解析対象の18例全例に有害事象が発現し、主なものは悪心、食欲減退、しゃっくり、便秘、発疹、貧血、倦怠感、好中球数減少、上咽頭炎、不眠症、下痢、発熱、白血球数減少、末梢性ニューロパチーなどであった。有害事象により死亡した症例はなかった。

また実際にニボルマブを投与した悪性胸膜中皮腫患者から供与していただいた末梢血中の免疫担当細胞における免疫指標を解析したところ、CD4+ Th, CD8+ CTLの何れにおいても、SD+PR群とPD群の群間の差異および治療前後で共通して変化する指標は確認できなかったが、PRを示した1例では、CD4+ ThにおけるCD25 (%) が治療前、1週間後、3ヶ月後の何れにおいても他の症例の何れの測定値よりも高値であった。また、CD4+ Th上のCTLA-4 (%) も継続して高い傾向であった。

2種のペメトレキセド耐性化細胞株のセルライゼートを作成しウェスタンブロットを行ったところ、いずれの細胞株でも親株に比べてペメトレキセド耐性化株の方がTYMSの発現が増加していた(図3)。次に、TYMSの発現が増加しているペメトレキセド耐性化株を用いて、siRNAを用いてTYMSをノックダウンしたところ、薬剤耐性が有意に減少していた(図4)。

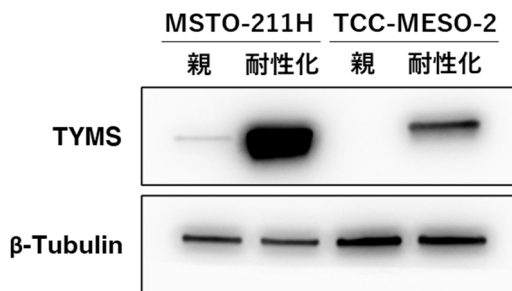


図3. 薬剤耐性化によるタンパク質発現の変化

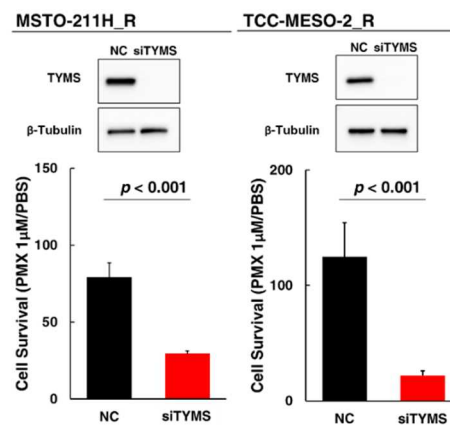


図4. TYMSのKDによる薬剤耐性の変化

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚に関する研究では、研究期間中に12名から研究参加同意を得た。12名全員が男性であり、検査時年齢の中央値は76.5歳(67~87歳)であった。12名中10名が%VC < 60%で呼吸機能障害の基準を満たしていた。SpO₂について、検査中の最低値は86.2%(95%信頼区間 82-90%)であった。総歩行距離/予測値は77.3%(95%信頼区間 63-91%)であった。また、P-ADLによるアンケート調査では、「階段」(24点満点中、20.8点)、「屋外歩行」(20点満点中、17.5点)の項目で、他の項目と比較して点数が低かった。

4. 結論

切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第2相試験」を医師主導治験として実施した。主要評価項目である Modified RECIST criteria による奏効率（中央判定）の評価を行ったところ、14例において部分奏効が確認された（奏効率 77.8%）。化学療法あるいはニボルマブによると思われる消化器毒性、皮膚障害などの有害事象が認められたが既知の頻度、重症度と同等であり、コントロール可能であった。

ニボルマブ治療前後の包括的免疫機能解析の結果、治療奏効と関わる特徴として、1) NK の IFN- γ 産生誘導能が高く、2) 活性化 CTL が多く、3) Treg 細胞が多いことが捉えられた。ペメトレキセド耐性化細胞株を樹立し、ペメトレキセド耐性化に伴い TYMS の発現が増加していることを確認した。

びまん性胸膜肥厚患者の6分間歩行試験において、「経皮的酸素飽和度の最低値が90%以下、あるいは歩行距離が予測値の90%以下であること」は、著しい呼吸機能障害の基準となりうると考えられた。

5. 今後の展望

シスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法は、胸膜中皮腫の初回化学療法における新たな選択肢の1つとなりうる。

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚における著しい呼吸機能障害の基準として、「6分間歩行試験において経皮的酸素飽和度の最低値が90%以下、あるいは歩行距離が予測値の90%以下であること」を提唱する。