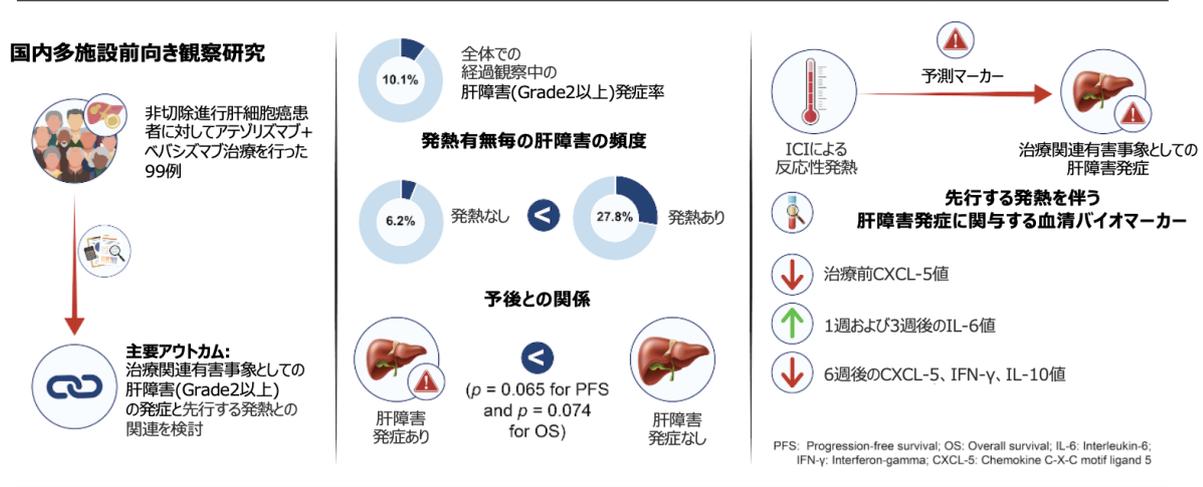


# 非切除進行肝細胞癌患者における免疫チェックポイント阻害薬による肝障害発症の予兆が明らかに！ ～アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法における副作用予測マーカーとしての発熱と液性因子の役割～

非切除進行肝細胞癌に対するアテゾリズマブ+ベバシズマブ投与後の発熱は治療関連有害事象としての肝障害発症予測に有用である：国内多施設前向き観察研究



Ito T, et al. *Liver Cancer* 2025

## 【本研究のポイント】

- 非切除進行肝細胞癌(unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC)に対してアテゾリズマブ+ベバシズマブ(Atez/Bev)療法を受けた患者において、治療中の発熱がその後の治療関連肝障害(liver-treatment related adverse events, liver-TRAEs)の発症と有意に関連することが、国内6施設による多施設前向き観察研究(n=99)で明らかになりました。
- 発熱があった患者では、発熱がなかった患者と比較して、その後のCTCAE Grade2以上の肝障害発症率が約4.5倍(27.8% vs 6.2%)に上昇しており、発熱は有意な独立したリスクファクター(オッズ比 7.57, 95%信頼区間: 1.83-33.89,  $P=0.006$ )でありました。
- 発熱を呈した肝障害発症例では、治療前のCXCL5低値、治療後1週・3週のIL-6上昇、6週のCXCL5、IFN- $\gamma$ 、IL-10の低下といった特徴的なサイトカイン変動が観察されました。
- さらに、予後予測バイオマーカーとして、治療前のMCP-1(CCL2)が無増悪生存期間(PFS)・全生存期間(OS)の両方と有意に関連し、予後層別化にも有用であることが示唆されました。

## 【研究概要】

名古屋大学医学部附属病院消化器内科 伊藤隆徳助教(筆頭著者、責任著者)、同大学大学院医学系研究科消化器内科学 川嶋啓揮教授、同大学医学部附属病院化学療法部 安藤雄一教授、先端医療開発部 西田一貴 病院助教(現、京都大学大学院 医学研究科 医療統計学)らの研究グループは、国内 6 施設における非切除進行肝細胞癌 (uHCC) 患者の情報・検体を用いて、国立健康危機管理研究機構・国立国際医療研究 所・免疫病態研究部の由雄祥代テニュアトラック部長(共同責任著者)とともに、免疫チ ェックポイント阻害薬(ICI)であるアテゾリズマブ(Atez)、分子標的治療薬であるベバ シズマブ(Bev)の併用療法(Atez+Bev)において、免疫関連有害事象(irAE)を含む 肝障害(治療関連有害事象:TRAE)の予測因子について検討しました。TRAE 肝障害 の重症例では予後不良となり得ることが知られていますが、irAE の発症前の予兆とし て報告されている、ICIによる反応性発熱に注目し、その発症がその後の肝障害発症と 関連するかを解析しました。その結果、ICI による発熱が起こった患者群は起こらなか った患者群に比較して、有意に肝障害の発症率が高いことを見出しました。特に発熱が 起こった患者群は Atez/Bev 投与前や治療中、IL-6 を含む特定の液性因子に変化が 見られることも明らかとなりました。以上より、uHCC に対する Atez/Bev 使用中に 発熱が起こった場合は、重篤な肝障害が発症するリスクが高まる可能性があり、発熱発 症後の肝機能モニタリングや慎重な経過観察が重要であることが示されました。本研 究成果は 2025 年 6 月 14 日の科学雑誌「Liver Cancer」(電子版)に掲載されまし た。

## 1. 背景

肝細胞癌(HCC)は日本におけるがん関連死亡の上位を占めており、特に切除不能進 行例に対する全身薬物療法は、生命予後を左右する重要な治療選択肢です。近年、免疫 チェックポイント阻害薬(ICI)\*<sup>1</sup>であるアテゾリズマブ(Atez)と血管内皮増殖因子 (VEGF)に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブ(Bev)\*<sup>2</sup>の併用療法 (Atez/Bev)は、進行 HCC に対する標準治療として確立され、良好な抗腫瘍効果が報 告されています。一方で、ICI を含む治療では、免疫関連有害事象(irAE)が一定の頻度 で発生し、治療中断や予後悪化の要因となることが懸念されています。しかし、肝障害が どのような患者に発生しやすいのかを治療初期に予測する指標は確立されておらず、臨 床的に簡便かつ早期に肝障害を察知するマーカーの同定が強く求められていました。

## 2. 研究成果

本研究は、名古屋大学医学部附属病院 消化器内科を中心とする 6 施設共同の前向き 観察研究として、2020 年 12 月～2023 年 12 月にかけて非切除進行 HCC 患者 99 名を対象に実施されました。患者には Atez/Bev 療法が施行され、治療中の発熱とその

後の肝障害発症の有無、ならびに治療前後に採取した血清中のサイトカイン・ケモカイン\*<sup>3</sup>の変動を詳細に解析しました。

主な成果は以下:

・ **発熱と肝障害の関連性**

治療後に発熱を認めた 18 例のうち、5 例(27.8%)で CTCAE ver.5 にて Grade 2 以上の続発する治療関連有害事象としての肝障害(liver-TRAE)\*<sup>4</sup>を発症。一方、発熱がなかった 81 例では肝障害の発症率は 6.2%(5 例)にとどまった。→ 発熱は liver-TRAE の有意なリスク因子となり得る(オッズ比 7.57,  $P=0.006$ )。

・ **血中サイトカイン・ケモカインの変動解析**

発熱を伴った liver-TRAE 発症例では:①治療前の CXCL5 値が有意に低値、②治療後 1 週および 3 週の上昇、③6 週時点での CXCL5、IFN- $\gamma$ 、IL-10 の有意な低下が観察された(いずれも  $P<0.05$ )。

全体集団においても、IL-6 の 1 週および 3 週での上昇、6 週での IL-16、CXCL5、CCL22 の変化が liver-TRAE と関連していた。

・ **予後予測マーカーの同定**

治療前の MCP-1(CCL2)値が PFS および OS と有意に関連し、治療効果の予測因子としての有用性も確認された(PFS: ハザード比 1.008, OS: ハザード比 1.013,  $P=0.02$ )。一方で、MCP-1 は liver-TRAE とは関連しなかった。

### 3. 今後の展開

本研究は、発熱という一見軽微な症状が、ICI による肝障害の予兆である可能性を、臨床的かつ分子生物学的レベルの両面から明らかにした初めての多施設前向き解析です。特に、治療早期にみられる IL-6 の上昇や CXCL5 の低下といった液性因子の動態は、免疫関連肝障害の病態理解を進めるとともに、個別化医療への展開の可能性を示唆しています。

本成果により、今後は以下の臨床応用が期待されます:

- ・ 発熱を契機とした早期肝機能検査の実施と肝障害への迅速な対応
- ・ サイトカインプロファイルを活用した肝障害発症リスク層別化
- ・ 発熱+バイオマーカーに基づく ICI 治療中の安全性モニタリング指針の構築

### 4. 支援・謝辞

本研究は中外製薬株式会社からの支援のもとに行われました。また研究の遂行にあたり、名古屋大学大学医学部附属病院関係者の皆様に深く感謝申し上げます。さらに、データ収集や解析に協力いただいたすべての研究者・医療スタッフの皆様に心より御礼申し上げます。本研究に参加いただいたすべての患者様、関係スタッフの皆様に深く感謝申し上げます。

## 【用語説明】

\*1 免疫チェックポイント阻害薬(ICI):がん細胞による免疫抑制を解除する新しいタイプのがん治療薬。アテゾリズマブはPD-L1を標的とするICIである。

\*2 ベバシズマブ(Bev):腫瘍血管新生を抑制する分子標的治療薬で、Atezとの併用により治療効果が増強される。

\*3 サイトカイン・ケモカイン:炎症や免疫応答に関与する液性因子で、バイオマーカーとして副作用や予後の予測に利用される。

\*4 治療関連有害事象としての肝障害(liver-TRAEs):ICIや抗がん剤などの治療によって引き起こされる肝障害であり、ステロイド治療が必要となる免疫関連有害事象(irAE)もここに含まれる。

## 【論文情報】

雑誌名:Liver Cancer (Karger Publishers)

論文タイトル:Fever Following Treatment with Atezolizumab Plus Bevacizumab Predicts Liver Injury in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Observational Analysis

著者:Takanori Ito<sup>a\*</sup>, Takafumi Yamamoto<sup>a\*</sup>, Kazuki Nishida<sup>b</sup>, Yumiko Kobayashi<sup>b</sup>, Kazuyuki Mizuno<sup>a,c</sup>, Takaya Suzuki<sup>a</sup>, Shinya Yokoyama<sup>a</sup>, Kenta Yamamoto<sup>a</sup>, Norihiro Imai<sup>a</sup>, Yoji Ishizu<sup>a</sup>, Takashi Honda<sup>a</sup>, Masatoshi Ishigami<sup>a</sup>, Toshinari Koya<sup>d</sup>, Sayori Nakashima<sup>e</sup>, Takehito Naito<sup>f</sup>, Satoshi Yasuda<sup>g</sup>, Teiji Kuzuya<sup>h</sup>, Hidenori Toyoda<sup>g</sup>, Yuichi Ando<sup>c</sup>, Sachiyo Yoshio<sup>i</sup>, Hiroki Kawashima<sup>a</sup>

所属:

<sup>a</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>b</sup> Division of Biostatistics, Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

<sup>c</sup> Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

<sup>d</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Tosei General Hospital, Seto, Japan

<sup>e</sup> Department of Gastroenterology, Kariya Toyota General Hospital, Kariya, Japan

<sup>f</sup> Department of Gastroenterology, Toyohashi Municipal Hospital, Toyohashi, Japan

<sup>g</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Japan

<sup>h</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan

<sup>i</sup> Department of Liver Diseases, The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Ichikawa, Japan

DOI: [10.1159/000546967](https://doi.org/10.1159/000546967)

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medicalE/research/pdf/Liv\\_250619en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medicalE/research/pdf/Liv_250619en.pdf)