

MITO RISING | Scientific & Clinical Review

ICI 治療中、なぜ好酸球が増加するのか？ — 抗腫瘍免疫・IL-5・免疫関連有害事象(irAE)をつなぐ新しい免疫学 —

Shigeki Takemoto, MD, PhD.

MitoQure(ミトキュア) mitoquire.org

聚楽内科クリニック院長

2026 年 10 月 20 日 | 論文に基づく医学レビュー

ICI(免疫チェックポイント阻害薬)治療中の好酸球増加は、単なる薬剤アレルギーとは異なる、非常に興味深い免疫現象です。

今回の論文群から見えてくる重要なポイントは、ICI によって活性化された T 細胞が IL-5 などのサイトカインを産生し、骨髄での好酸球産生と組織への動員を促進するという機序です。

さらに、増加した好酸球には二面性があります。

- 抗腫瘍作用: CD8 陽性 T 細胞の腫瘍浸潤を促し、がん免疫を支援する。
- 組織障害作用: 過剰な活性化によって肺、心臓、皮膚、消化管などの irAE に関与する。
- 内分泌異常のサイン: ICI による ACTH 分泌低下・副腎不全では、コルチゾール不足そのものが好酸球増加を引き起こす。

つまり、ICI 治療中の好酸球増加は、抗腫瘍免疫の活性化を反映する可能性がある一方、臓器障害や副腎不全を知らせる警告にもなり得るのです。

1. 好酸球が増える基本的な分子機構



特に重要なのは、IL-5 は好酸球を増やす主要な因子ですが、好酸球がどの組織へ移動するかは別のシグナルにも依存することです。

IL-33、IL-4、IL-13、eotaxin (CCL11、CCL24、CCL26) などが組織への遊走・活性化を促します。

また、好酸球は MBP、ECP、EDN、eosinophil peroxidase などの顆粒蛋白を持ち、抗腫瘍作用にも組織障害にも関わり得ます。

この基本機構は Sibille らの 2022 年レビューで詳しく整理されています。

2. 好酸球は ICI の治療効果を高めるのか？

ここで注目したいのが、2023 年の Cancer Cell 論文です。

Blomberg et al. — IL-5-producing CD4+ T cells and eosinophils cooperate to enhance response to immune checkpoint blockade in breast cancer.

この研究は、IL-5 産生 CD4 陽性 T 細胞と好酸球が協働し、ICI に対する抗腫瘍応答を高める仕組みを示しました。

つまり、好酸球は単に T 細胞活性化に伴って増える細胞ではなく、T 細胞と協働して抗腫瘍免疫に寄与する細胞として位置づけられます。

添付の名古屋市立大学研究報告書でも、この研究を基礎として、腎細胞がんにおける腫瘍浸潤好酸球と CD4・CD8 陽性 T 細胞の関係が検討されています。

ただし、好酸球増加が常に治療効果を意味するわけではありません。腫瘍の種類、好酸球の活性状態、腫瘍微小環境によって、抗腫瘍的にも腫瘍促進的にも働く可能性があります。

3. 2025 年の研究：好酸球と T 細胞の活性化は関連している

2025 年 10 月 7 日公開の Frontiers in Immunology 論文は、この問題を理解するうえで重要です。

Uchida et al. — Eosinophils as predictive biomarkers in anti-programmed cell death 1 monotherapy for non-small cell lung cancer.

非小細胞肺癌 204 例のニボルマブ単独療法を解析し、44 例で末梢血 T 細胞サブセットを調べています。

治療前好酸球割合とエフェクターメモリーT細胞の相関

CD4+ エフェクターメモリー

r = 0.43

p = 0.0045

CD8+ エフェクターメモリー

r = 0.35

p = 0.020

治療前好酸球割合が1.7%以上の群では、1.7%未満の群よりPFS・OSが有意に長いという結果でした。後ろ向き研究であり、1.7%は研究内で導出されたカットオフです。臨床的に確立された治療判断基準ではありません。

ここから考えられるのは、好酸球が単独で抗腫瘍免疫を決定するのではなく、T細胞の機能的な免疫状態を反映する指標の一つである可能性です。

4. 一方、好酸球増加は重症 irAE の予測因子にもなる

名古屋市立大学の 2025 年多施設共同研究では、腎細胞癌 161 例を解析しています。

治療開始2週間後の好酸球割合が3.0%を超えた群

注意すべき関連

約6倍

重症irAE発症との調整後関連の大きさ（約6倍のオッズ）

腎細胞癌に対するニボルマブ+イピリマブ併用療法の後ろ向き解析。全ICI治療にそのまま適用できる基準ではありません。

出典：名古屋市立大学、2025 年 1 月 14 日研究発表。

この結果は、ICIによる免疫活性化には、抗腫瘍効果と正常組織への炎症という二面性があることを示唆します。ただし、好酸球が irAE の直接原因であることまで証明した研究ではありません。

5. 臨床で最も見逃してはいけないのは副腎不全

ICI 治療中の好酸球増加を認めた場合、私はまず ACTH 分泌低下症による続発性副腎皮質機能低下症を鑑別に入れることが重要だと考えます。

コルチゾールには好酸球の生存や血中分布を抑える作用があります。ICIによる下垂体障害でコルチゾールが不足すると、その抑制が外れ、好酸球が増加します。

特に、好酸球増加とともに倦怠感、食欲低下、低 Na 血症、低血圧があれば、ACTH とコルチゾールを速やかに確認します。

添付の天理医学紀要の 7 例では、新規の好酸球増加は 2 例にとどまりました。好酸球が増えない副腎不全も多いことが重要です。

副腎クリーゼが疑われる場合は、可能なら治療前に採血しますが、結果を待たずヒドロコルチゾンによる緊急治療を開始します。

6. ICI 治療中の好酸球増加：実践的な鑑別

原因	手掛かり	優先検査
ICI関連の免疫活性化	無症状、軽度増加	AEC推移、症状確認
ACTH分泌低下・副腎不全	倦怠感、食欲低下、Na低下	ACTH、コルチゾール
好酸球性肺炎	咳嗽、呼吸困難、GGO	胸部CT、必要に応じBAL
好酸球性心筋炎	胸痛、息切れ、動悸	ECG、トロポニン、心エコー
薬剤過敏症・DRESS	皮疹、発熱、肝障害	肝腎機能、薬歴
寄生虫感染	曝露歴、腹部症状	糞線虫抗体など
腫瘍随伴性好酸球増加	ICI開始前から高値、病勢進行	画像・腫瘍評価

なお、糞線虫感染は特に重要です。Cancer Reports 2022 年症例では、デュルバルマブ治療中の著明な好酸球増加の原因が糞線虫感染でした。ステロイド投与前に、曝露リスクに応じて確認する必要があります。

好酸球絶対数(AEC)は、 $500/\mu\text{L}$ 以上で増加、 $1,500/\mu\text{L}$ 以上で高度増加として扱います。高度増加が持続する場合や臓器症状がある場合は、好酸球関連臓器障害を積極的に評価します。血中 AEC が低くても組織浸潤が起きることがあります。

7. 好酸球性 irAE に対する治療の新しい方向

2024 年の Journal for ImmunoTherapy of Cancer では、ICI 関連の好酸球性有害事象 3 例に対して、抗 IL-5 抗体メポリズマブまたは抗 IL-5R α 抗体ベンラリズマブを用いた症例報告があります。

好酸球数と症状の改善が認められ、抗腫瘍免疫を可能な限り維持しながら、好酸球性炎症を選択的に抑制するという治療戦略の可能性を示しました。

ただし、3例の症例報告であり、ICI 関連好酸球増加への標準治療ではありません。適応外使用、安全性、がん治療への影響について専門チームによる判断が必要です。

8. MITO RISING Perspective : 好酸球増加をどう理解するか

Recovery Capacity Theory との接点を考えると、興味深いのは、免疫を強く活性化することと、炎症を適切に終結させることは別の能力だという点です。

ICI は T 細胞の抗腫瘍応答を回復させます。しかし、その免疫応答が正常組織へ波及したとき、炎症の制御と終結が不十分であれば irAE につながり得ます。

この観点から、次の研究仮説が考えられます。

ICI による好酸球増加は、免疫活性化の強さだけでなく、その免疫応答をどれだけ適切に制御・終結できるかを研究するための指標にもなり得る。

ただし、これは Recovery Capacity Theory に基づく解釈であり、好酸球数から回復力を直接測定できると実証されたわけではありません。

臨床的な結論

ICI 治療中に好酸球が増加した場合、好酸球を減らすこと自体を治療目標にするのではなく、増加の原因と臓器障害の有無を判断することが重要です。

無症状の軽度増加なら経過観察できる場合があります。一方、著明な増加、急速な上昇、倦怠感、呼吸器症状、胸痛、皮疹などがあれば、irAE を含めて速やかに精査します。ICI の継続・休薬は好酸球数だけでなく、臓器障害と重症度によって判断します。

参考文献 | References

ICI 治療中の好酸球増加：分子機構・抗腫瘍免疫・ irAE・臨床管理

今回のレビューで引用・参照した主要文献を、医学論文や MITO RISING Perspective の記事にそのまま使用できる形式で整理しました。原著論文、総説、症例報告、国内の研究資料に分類しています。

I . 好酸球増加の分子機構と抗腫瘍免疫

1. Blomberg OS, et al. IL-5-producing CD4+ T cells and eosinophils cooperate to enhance response to immune checkpoint blockade in breast cancer. Cancer Cell. 2023;41:106–123.e10. DOI: [10.1016/j.ccell.2022.11.014](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.11.014)
2. Sibille A, Corhay JL, Louis R, Ninane V, Jerusalem G, Duysinx B. Eosinophils and lung cancer: From bench to bedside. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(9):5066. DOI: [10.3390/ijms23095066](https://doi.org/10.3390/ijms23095066)
3. Uchida T, et al. Eosinophils as predictive biomarkers in anti-programmed cell death 1 monotherapy for non-small cell lung cancer. Frontiers in Immunology. 2025;16:1574314. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1574314](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1574314)
4. Carretero R, et al. Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8+ T cells. Nature Immunology. 2015;16:609–617. DOI: [10.1038/ni.3159](https://doi.org/10.1038/ni.3159)

II . 好酸球増加と免疫関連有害事象(irAE)

5. Tasaki Y, et al. Eosinophil is a predictor of severe immune-related adverse events induced by ipilimumab plus nivolumab therapy in patients with renal cell carcinoma: A retrospective multicenter cohort study. Frontiers in Immunology. 2025;15:1483956. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1483956](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1483956)

6. Tasaki Y, et al. Elevated eosinophils as predictor of immune-related adverse events after ipilimumab and nivolumab treatment of advanced and metastatic renal cell carcinoma. *International Journal of Urology*. 2023;30(10):866–874. DOI:

[10.1111/iju.15220](https://doi.org/10.1111/iju.15220)

7. Tasaki Y, et al. Eosinophil may be a predictor of immune-related adverse events induced by different immune checkpoint inhibitor types: A retrospective multidisciplinary study. *Cancer Medicine*. 2023;12(24):21666–21679. DOI:

[10.1002/cam4.6724](https://doi.org/10.1002/cam4.6724)

8. Rubin L, et al. Targeted inhibition of the IL5 axis for immune checkpoint inhibitors eosinophilic-induced adverse events. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*.

2024;12:e009658. DOI: [10.1136/jitc-2024-009658](https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009658)

Ⅲ. 好酸球性肺炎・臓器障害の症例報告

9. Hara K, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced eosinophilic pneumonia: A case report. *Thoracic Cancer*. 2021;12:720–724. DOI: [10.1111/1759-7714.13848](https://doi.org/10.1111/1759-7714.13848)

10. Suzuki Y, et al. Successful management of chronic eosinophilic pneumonia triggered by immune checkpoint inhibitor: A case report and literature review. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1615531. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1615531](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1615531)

11. Mouri A, et al. 化学放射線同時併用療法後のデュルバルマブ投与後に好酸球性肺炎をきたした1例. *気管支学*. 2022;44(5):342–347.

12. Valente M, et al. 化学放射線同時併用療法後のデュルバルマブ投与後に好酸球性肺炎をきたした1例. *気管支学*. 2022;44(5):342–347.

12. Valente M, et al. A multidisciplinary approach to improve the management of immune-checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *OncoTargets and Therapy*.

2024;17:673–681. DOI: [10.2147/OTT.S470892](https://doi.org/10.2147/OTT.S470892)

13. Betz Y, Zayed S, Moroni F, LeGallo R, Abbate A. A case report of fulminant eosinophilic myo-pericarditis related to checkpoint inhibitors complicated by acute heart failure and cardiac tamponade. *European Heart Journal – Case Reports*.

2025;9:ytaf400. DOI: [10.1093/ehjcr/ytaf400](https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaf400)

IV. ICI 関連副腎不全・好酸球増加の鑑別

14. Nakagami C, et al. Pituitary hypoadrenocorticism and hypothyroidism after immunochemotherapy followed by salvage surgery for lung cancer: A case report. General Thoracic and Cardiovascular Surgery Cases. 2023;2:7. DOI: [10.1186/s44215-022-00019-w](https://doi.org/10.1186/s44215-022-00019-w)

15. 岡村真太郎, 林野泰明. 免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連有害事象として発生する ACTH 分泌低下症に如何にして気づくか. 天理医学紀要. 2019;22(2):94-100. DOI: [10.12936/tenrikiyo.22-011](https://doi.org/10.12936/tenrikiyo.22-011)

16. Quah GT, Blanchard G, Miller N, Wilson P, Nordman I. Strongyloides—An uncommon cause of eosinophilia whilst on durvalumab. Cancer Reports. 2022;5:e1682. DOI: [10.1002/cnr2.1682](https://doi.org/10.1002/cnr2.1682)

V. 国内の関連研究・臨床資料

17. 松尾美央子. 免疫チェックポイント阻害剤長期投与後に血中好酸球増多と好酸球性中耳炎に至った症例. 耳鼻と臨床. 2025;71:50-54.

18. 名古屋市立大学. 腎細胞がんに対する免疫チェックポイント阻害剤による重症の免疫関連有害事象(irAE)発症を予測するバイオマーカーを発見. 研究成果プレスリリース, 2025 年 1 月 14 日. ※原著論文は文献 5。

19. 田崎慶彦ほか. 好酸球に着目した免疫チェックポイント阻害剤による免疫関連有害事象(irAE)の発症機序解明と irAE を予防する新規支持療法の開発. 名古屋市立大学研究実績報告書.

20. 成田赤十字病院 がん薬物療法チーム. 免疫チェックポイント阻害薬関連有害事象(irAE)に対する当院の対策 1 例:irAE 逆引きマニュアル. 2021 年 10 月 1 日, 第 1 版.

特に重要な 5 文献

今回のレビューの科学的根拠を代表するものとして、次の 5 報を中心文献に位置づけるのが適切です。

文献

研究上の位置づけ

Blomberg et al., Cancer Cell 2023	IL-5 産生 CD4 陽性 T 細胞と好酸球の抗腫瘍免疫への協働
Uchida et al., Front Immunol 2025	好酸球と T 細胞サブセット、ICI 治療効果の関連
Tasaki et al., Front Immunol 2025	好酸球増加と重症 irAE リスク
Rubin et al., JITC 2024	抗 IL-5・抗 IL-5R α 治療による好酸球性 irAE 制御の可能性
Sibille et al., IJMS 2022	好酸球の基礎生物学、腫瘍微小環境、ICI との関係を統合した総説

これらを組み合わせることで、「ICI → T 細胞活性化 → IL-5 → 好酸球増加 → 抗腫瘍免疫／irAE」というレビューの中心的な論理を、基礎研究から臨床研究まで支えることができます。

なお、文献 18～20 は原著論文ではなく、研究発表・報告書・臨床資料です。学術論文として投稿する場合は、対応する原著論文を優先して引用することを推奨します。

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure