

免疫関連有害事象 irAEについて①

兵庫医科大学病院
薬剤部 板東純子

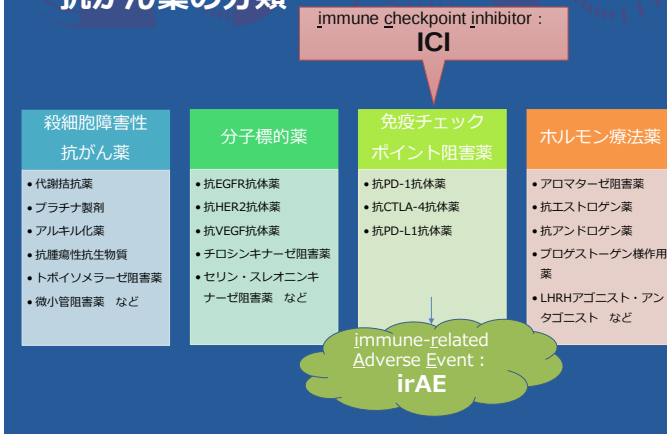
本日の内容

- 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）について
- 免疫関連有害事象（irAE）の特徴
- 各irAEとその対策
 - ・甲状腺機能障害
 - ・下垂体機能障害
 - ・副腎皮質機能低下症
 - ・1型糖尿病

本日の内容

- 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）について
- 免疫関連有害事象（irAE）の特徴
- 各irAEとその対策
 - ・甲状腺機能障害
 - ・下垂体機能障害
 - ・副腎皮質機能低下症
 - ・1型糖尿病

抗がん薬の分類



現在使用されているICIと適応疾患

分類	商品名 (一般名)	適応疾患 (拡大中)
抗PD-1 抗体薬	オプジーボ (ニボルマブ®)	・悪性黒色腫 ・非小細胞肺癌がん ・腎細胞がん ・ホジキンリンパ腫 ・食道がん ・胃癌 ・悪性胸膜中皮腫 ・大腸がん (MSI-High)
	キイトルーダ (ペムブロリズマブ®)	・悪性黒色腫 ・非小細胞肺癌がん ・ホジキンリンパ腫 ・尿路上皮がん ・固形がん (MSI-High) ・腎細胞がん ・頭頸部がん ・食道がん ・大腸がん (MSI-High)
抗PD-L1 抗体薬	バベンチオ (アベルマブ®)	・メラノーマ細胞がん ・腎細胞がん ・尿路上皮がん
	テセントリク (アテゾリズマブ®)	・非小細胞肺癌がん ・小細胞肺癌がん ・肝細胞がん ・乳がん
	イミフィンジ (デュルバルムマブ®)	・非小細胞肺癌がん ・小細胞肺癌がん
抗CTLA-4 抗体薬	ヤーボイ (イビリムマブ®)	・悪性黒色腫 ・腎細胞がん ・大腸がん (MSI-High) ・非小細胞肺癌がん ・悪性胸膜中皮腫 ・食道がん

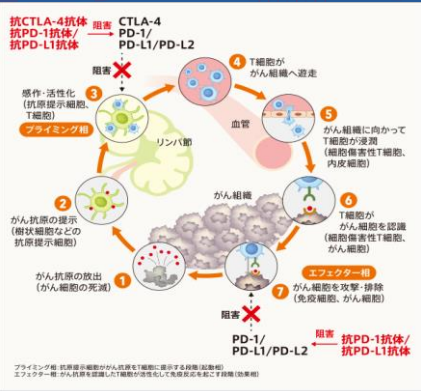
がん免疫チェックポイント

- 生体には免疫系を介してがん細胞を排除する役割が備わっている。
(**がん免疫監視機構**：cancer immunosurveillance)
- その一方で過剰な炎症反応を抑制したり、自己に対する不適切な免疫応答を制御したりするために、**免疫細胞を食に制御する機構** (免疫チェックポイント、免疫抑制細胞) も同時に備わっている。
- 免疫チェックポイントとは過剰な免疫を抑制するための分子群であり、代表的なものに **T細胞に発現するCTLA-4、PD-1** などがある。
- がん細胞のなかには、免疫チェックポイント分子のリガンドであるPD-L1・PD-L2を発現して、活性化されたT細胞に発現するPD-1と結合することでT細胞の働きにブレーキをかけ、T細胞からの攻撃を逃れる能力 (**免疫逃避機構**) を獲得し、増殖を繰り返すものがある。これらが一定以上の塊にまで増殖することで、がんが発生する。

ICIの作用機序

- 免疫チェックポイントとよばれているブレーキ役の部分 (CTLA4とCD80/86の結合、PD-1とPD-L1の結合) を阻害し、**がん細胞による活性化T細胞の抑制を阻害する**。

がん免疫サイクルとICI



がん免疫.jp 小野薬品工業株式会社 Bristol-Myers Squibb K.K. HPより引用

本日の内容

- 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）について
- 免疫関連有害事象（irAE）の特徴
- 各irAEとその対策
 - ・甲状腺機能障害
 - ・下垂体機能障害
 - ・副腎皮質機能低下症
 - ・1型糖尿病

免疫関連有害事象（irAE）の発生機序

免疫活性化による正常細胞の障害

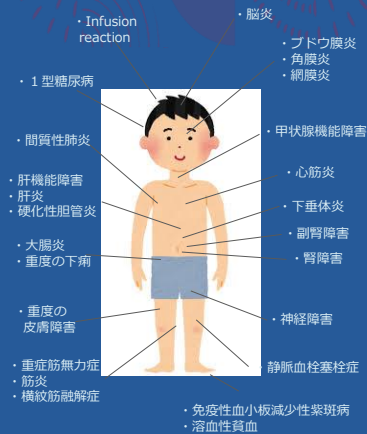
自己免疫性の炎症

irAEの発症

irAEの特徴

がん免疫療法は、がんに対する免疫力を高める一方で、正常な組織に対して過剰な免疫応答として作用する。それが副作用として出現し、**体中のどの組織にも生じる可能性がある。**

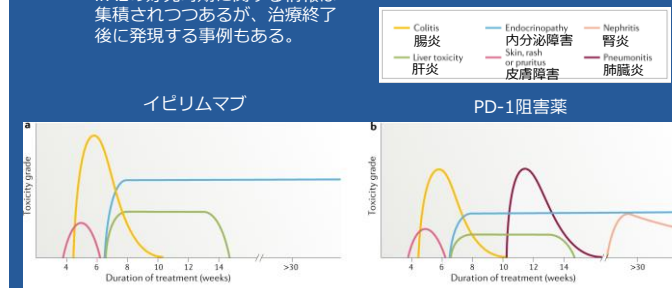
副作用の頻度は従来の抗がん剤や分子標的薬と比べるととても少なく、9割の患者さんは有意な副作用として感じないことが多いと言われている。しかし、**頻度は少ないものの、ときに重篤な副作用が起こることがある。**発症時期に関しては、どの症状も比較的起こりやすいのは開始後1-2ヶ月前後だが、使用している間はいつでも起こり得る。



兵庫医科大学がんセンター がん免疫療法説明書 免疫チェックポイント阻害薬適正使用ガイド

発現時期の予測は困難

irAEの好発時期に関する情報は集積されつつあるが、治療終了後に発現する事例もある。



Martins F, et al. Nat Rev Clin Oncol.16(9):563-580,2019

主なirAEとその症状

●主な副作用（発症頻度：5-30%）

- ・皮膚、皮膚そう痒、白斑、倦怠感、微熱、関節痛、
- ・甲状腺機能障害：むくみ、脱力感、動機、発汗、手のふるえ、体重減少

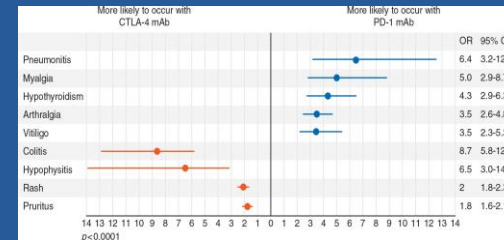
●重症な副作用（発症頻度：1-5%）：入院などの集中的加療が必要になる

- ・間質性肺炎：乾いた咳、息切れ、呼吸困難感
- ・下痢・大腸炎：4回以上続く下痢、排便に無関係の腹痛、血便、黒色便
- ・下垂体機能低下：常生活に支障が出るほどの倦怠感、脱力感、手の震え
- ・1型糖尿病：口渇、多飲、多尿 → 継続的なインスリン治療が必須
- ・肝機能障害：いつもよりひどい倦怠感
- ・脳炎：頭痛、嘔吐、発熱、異常行動
- ・腎機能障害：尿量減少、血尿、むくみ
- ・心筋炎、心不全：胸痛、動悸、呼吸困難、下腿浮腫
- ・神経障害：手足のしびれ・痛み・筋力低下、感覚麻痺、嚥下困難
- ・重度の皮膚障害：目や口の粘膜のただれ、陰部の湿疹、皮膚の水疱
- ・免疫性血小板減少性紫斑病・溶血性貧血：
 - 出血症状（歯肉出血、鼻出血、下血、血尿など）、
 - 皮下出血（点状出血、紫斑）、倦怠感
- ・関節炎・関節痛：身の置き所のない関節の痛みやこわばり、腫脹

兵庫医科大学がんセンター がん免疫療法説明書

抗CTLA-4抗体薬と 抗PD-1/PD-L1抗体薬のirAEの比較

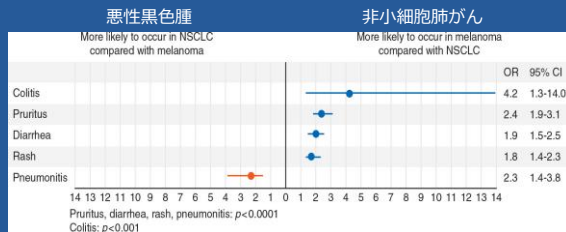
- ・抗CTLA-4抗体薬では大腸炎、下垂体炎、発疹、そう痒症が多い
- ・抗PD-1/PD-L1抗体薬では肺炎、筋肉痛、甲状腺機能低下症、関節痛、白斑などが多い



Khoja L, et al. Ann Oncol. 2017; 28: 2377-2385

がん種によるirAEの比較

- ・同じ抗PD-1抗体薬でもがん種によって出現しやすいirAEが異なる



Khoja L, et al. Ann Oncol. 2017; 28: 2377-2385

irAE発現時の対処ポイント

- ① 基本的にはステロイドを用いて対処
- ② 下垂体機能低下症、副腎機能障害のirAEに対するステロイド投与量は、薬理量ではなく補充量
- ③ ステロイドで対処しないirAE：1型糖尿病、甲状腺機能異常症
- ④ ステロイド不応時は、抗TNFα抗体インフリキシマブや免疫抑制剤の使用が考慮されることがある（保険適用外）
- ⑤ ICIの継続可否：一般にGrade 2の毒性の大半はICIを休薬。Grade 4の毒性では、ホルモン補充でコントロールされている内分泌障害を除き、ICIを永続的に中止

⇒Gradeに応じた薬剤の中止・休薬とステロイドの投与が基本

irAE対処法アルゴリズム

- 必要に応じて各疾患の専門医と連携し、薬剤投与を中止するなど、適正使用ガイドの「有害事象の対処法アルゴリズム」を参考にして適切な処置を行う。

④ 投与中止基準:有害事象の対処法アルゴリズム

肺関連有害事象	Grade 1以上	神経関連有害事象	Grade 2以上
心臓関連有害事象	Grade 2以上	腎関連有害事象	Grade 2以上
胃腸関連有害事象	Grade 2以上	皮膚関連有害事象	Grade 3以上
肝関連有害事象	Grade 2以上		
甲状腺機能障害	・症候性の甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症が発現した場合		
下垂体障害・副腎障害	・症候性の下垂体障害・副腎障害が発現した場合 ・副腎クリーゼの疑いがある場合		

オブザーバーガイド適正使用ガイドより抜粋

本日の内容

- 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）について
- 免疫関連有害事象（irAE）の特徴
- 各irAEとその対策
 - ・甲状腺機能障害
 - ・下垂体機能障害
 - ・副腎皮質機能低下症
 - ・1型糖尿病

甲状腺機能障害

甲状腺中毒症

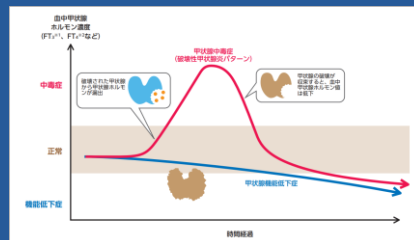
動悸、息切れ、発汗、下痢など
TSH↓、FT3↑、FT4↑

甲状腺機能低下症

倦怠感、浮腫、寒がり、便秘、抑うつなど

TSH↑、FT3↓、FT4↓

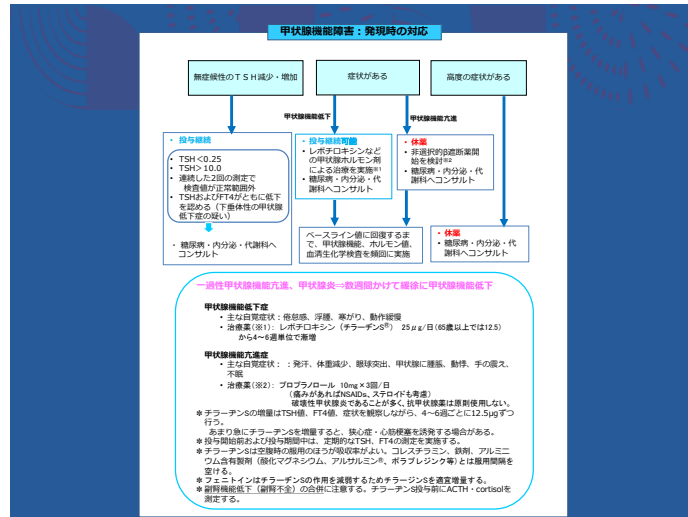
irAEのなかでは発症率6.1～27.8%と比較的多い



甲状腺機能障害における血中甲状腺ホルモン値の推移イメージ

甲状腺機能障害に対して

- ICI治療前、治療中
 - TSH、FT4、（またはFT3）を投与前および定期的（月1回程度）に測定
 - 甲状腺自己抗体（抗TPO抗体、抗Tg抗体、抗TR抗体）を投与前および発症疑い時に測定し、陽性例は慎重にフォロー
 - ⇒発症疑いあれば専門医へコンサルト
- 発症後
 - 甲状腺機能亢進（TSH↓、FT4↑）は基本は経過観察、症状が強ければβブロッカーを
 - 甲状腺機能低下→TSH10以上が補充の目安⇒チラーヂンS25～50μg/日から開始（高齢者は12.5μg～）ただし、開始の際には副腎皮質機能の評価を（副腎クリーゼを誘発する可能性があるため）



下垂体機能障害

- 下垂体前葉ホルモンの分泌低下が生じ、下垂体前葉ホルモンの標的臓器から分泌されるホルモンの欠乏症状が現れる



下垂体機能障害に対して①

- ICI治療前、治療中
 - ACTH、コルチゾール、TSH、FT3、FT4のベースラインを確認しておく
 - 倦怠感、食欲低下、低血圧、低血糖、低Na血症、好酸球増多がみられたら発症を疑い、ACTH、コルチゾールを測定
 - ⇒ ICI投与休業、専門医へコンサルト
- 発症後
 - ACTH分泌低下による続発性副腎不全（疑いでも可）⇒ ヒドロコルチゾン（コートリル®）15～20mg/日を補充
 - 副腎クリーゼ（重度の脱水、ショック、低血圧など）の場合は高用量ヒドロコルチゾン注（ソル・コーテフ®）を投与

下垂体機能障害に対して②

- 抗CTLA-4抗体薬による下垂体機能低下症→下垂体肥大→頭痛が特徴的な症状
- 肥大による圧迫症状（視力・視野障害、頭痛など）があればグルココルチコイド（プレドニゾロン1mg/kg/日経口）を
- 発生頻度は10%、投与開始後早期～10週後に注意
- 抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体薬による下垂体機能低下症の発生頻度は1%未満、投与開始後数か月～1年の報告あり、投与終了後も注意を

内分泌障害：発現時の対応

症候性の内分泌障害

専門医にコンサルトすべき主な自覚症状：

★**下垂体機能低下症・下垂体炎**：頭痛、視力障害、筋力低下、骨密度低下、体脂肪の増加、気力・活動性低下
（男性） 性欲低下、勃起不全、精子形成不全、不妊
（女性） 稀発ないし無月経、不妊

★**重度の倦怠感・食欲不振、低血圧などが出現した場合**
 →ACTH、コルチゾール、電解質、血糖、白血球分画を測定する
 ※ステロイド投与中は投与前に測定。

低Na血症、好酸球増多、低血糖

投与中止

内分泌内科専門医へコンサルト

検査項目
 ・ACTH ・PRL ・血中ACTH ・血中コルチゾール
 ・尿中遊離コルチゾール（24時間尿） ・TSH ・FT₃ ・FT₄
 ・血中GH ・IGF-1 ・LH ・FSH ・テストステロン
 ・血中エストロゲン ・腹部MRI ・負荷試験 など

副腎皮質機能低下症

- ・**原発性副腎皮質機能低下症**→両側副腎が破壊されるため副腎皮質から分泌されるホルモンが欠乏（CRH↑、ACTH↑、コルチゾール↓、アルドステロン↓、副腎アンドロゲン↓）抗PD-1抗体薬と抗CTLA-4抗体薬併用で4.2%とやや頻度が上昇
- ・**続発性副腎機能低下症**→視床下部または下垂体機能障害によるACTH↓に続く（コルチゾール↓、アルドステロン→、アンドロゲン↓）
- ・症例は少ないが、進行に伴う副腎クリーゼでは重篤な病態に至ることがあり、倦怠感、低血糖、低ナトリウム血症といった初期の臨床徴候を見逃さないように

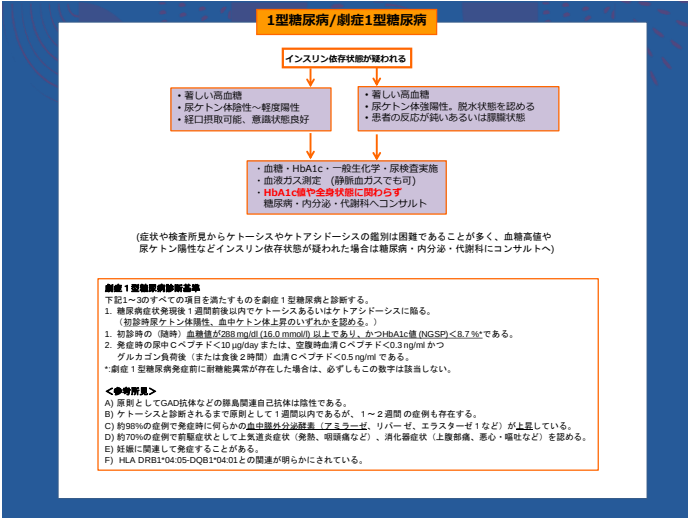
⇒異常あれば専門医へコンサルト

1型糖尿病

- ・発生頻度は少ない（併用投与時0.4%）が、急激に重篤化し放置すれば致死的となるirAE
- ・ICI投与前に糖尿病の既往や血糖上昇をきたす内分泌疾患を検査し、ベースラインの血糖値・HbA1cを測定しておく
- ・ICI投与後は、検査値（血糖値、尿糖、尿ケトンなど）および症状を注意深く観察する
- ・既存の2型糖尿病における血糖コントロールを悪化させることもあり注意が必要→専門医へあらかじめ相談
 - ⇒**1型糖尿病（インスリン依存状態）が疑われる場合は速やかに専門医へコンサルト**

糖尿病ケトアシドーシス

- ・劇症1型糖尿病の場合、数日の経過で急激に悪化し、重篤なケトアシドーシスに陥り、致死的となる可能性がある
 - ⇒**発症後直ちに治療開始**
- ・主な自覚症状…激しい倦怠感、消化器症状（上腹部痛、悪心・嘔吐など）手足の震え、思考散乱
- ・臨床症状…意識障害、脱水、アセトン臭、深く大きい呼吸、血圧低下、循環虚脱、脈拍頻かつ浅
- ・臨床検査値異常…血糖上昇、血中ケトン体上昇、尿糖および尿ケトン体陽性、7.30未満の動脈pHなど



対応のポイント→患者さんへの説明

- ・ 劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病が発現する可能性があること
- ・ 1型糖尿病によるインスリン分泌能の低下は不可逆と考えられており、発症した場合、生涯にわたりインスリン治療が必要となること
- ・ 劇症1型糖尿病、ケトosisあるいは糖尿病ケトアシドーシス（DKA）に陥った場合、発症後直ちに治療を開始しなければ致命的な転帰をたどる可能性があること

⇒上記に加え、注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿）を自覚した場合は予定来院日でなくても受診する、あるいは直ちに治療担当医に連絡するように指導することが重要

治療

- ・ 原則入院し、脱水の補正、電解質の補正と共にインスリン治療を行う
- ・ ステロイドはICIによる1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスがなく、血糖値を著しく上昇させる危険があるため推奨されない
- ・ 血糖値が改善するまではICIの休薬を検討する（血糖値が安定すればICI再開可能）

前半は以上で終了です。
ご清聴ありがとうございました。
演者交代し、後半に続きます。