

免疫関連有害事象(irAE)について②

兵庫医科大学病院 薬剤部

山下典子

本日の内容

- *大腸炎
- *肝障害
- *皮膚障害
- *間質性肺炎
- *兵庫医科大学病院におけるirAE対策チームについて

大腸炎

ICIによる大腸炎

- *30~40%と比較的高頻度で発生し、Grade3以上のものは10%前後と比較的頻度が高い。
- *抗CTLA-4抗体で発生が多く、抗PD-1抗体との併用で頻度が高まる。
- *危険因子:高用量の抗CTLA-4抗体、NSAIDs併用、炎症性腸疾患の既往などの報告がある。
- *主な自覚症状:下痢、粘血便、血便、排便回数の増加、腹痛、発熱など

がん化学療法別下痢における病態の特徴

薬物療法の種類	化学療法/分子標的薬		ICI
	早発性	遅発性	
下痢の種類	一過性:多くは投与当日～翌日まで消失	抗がん剤投与後、数日～14日ほど経過してから発現。発現頻度は頻回で、その期間は数日以上に及ぶ	投与直後から数か月後まで様々であり、最も多い時期は10週前後
発現時期、頻度	抗がん剤によるコリン様症状により消化管の副交感神経が刺激され、腸管蠕動が亢進するため	抗がん剤やその代謝物により腸管粘膜上皮の絨毛が萎縮、脱落するため	腸管免疫システムのバランスが崩れることにより炎症性サイトカインの活性が上昇するため
原因	発現強度は重篤ではないが、患者にとっては不快	重篤な感染症を合併し、致死性となる場合がある	ICI投与終了後から数か月経過後に発現し、死亡に至った例もある
注意点	水様便	多量の水様便、24時間以内に7回以上の水様便を認める場合は、脱水や腸管粘膜の傷害を合併していることが多い	水様便、粘膜便、血便を伴うことあり
便性状	アトロピン硫酸塩を予防投与	ロペラミド、アヘンチンキなど	ステロイド、免疫抑制剤(インフリキシマブなど)
対処法	小野薬品工業「ブリストル・マイヤーズ」スタイブ®、AEアトラスより		

小野薬品工業「ブリストル・マイヤーズ」スタイブ®、AEアトラスより

早期発見のポイント

- * 腹痛や便性状(血便、黒色便、粘血便)、便回数の変化などの訴えは、軽微であっても注意
- * 粘血便、血便、腹痛、発熱を伴う下痢は大腸炎を疑う
- * 炎症反応(WBC、CRP、ESR)や腸管粘膜からの出血(血便、貧血)、体重、栄養状態の程度について確認
- * 患者への指導

診断に必要となる検査

- * 便・血液培養による感染症の確認
- * 内視鏡検査や病理組織検査などによる炎症所見の確認
- * 内視鏡検査:
 - irAE腸炎の場合、腸壁が脆弱となっているため、内視鏡検査による穿孔のリスクがある。
- * CT検査:
 - 腸管浮腫による腸肥厚が見られることがある。腹部CT検査で腸管壁の肥厚を確認。

消化器専門医にコンサルトするタイミング

- * ICI投与開始前に、下痢や腹痛などの消化器症状や検査結果で異常が認められる場合は、投与開始の可否について消化器専門医にコンサルト
- * ICI治療中に、Grade2以上の消化器症状を認めた場合や大腸炎が疑われた場合は、速やかにコンサルト
- * irAE大腸炎は、数日単位で急速に重篤化することがある。

治療①

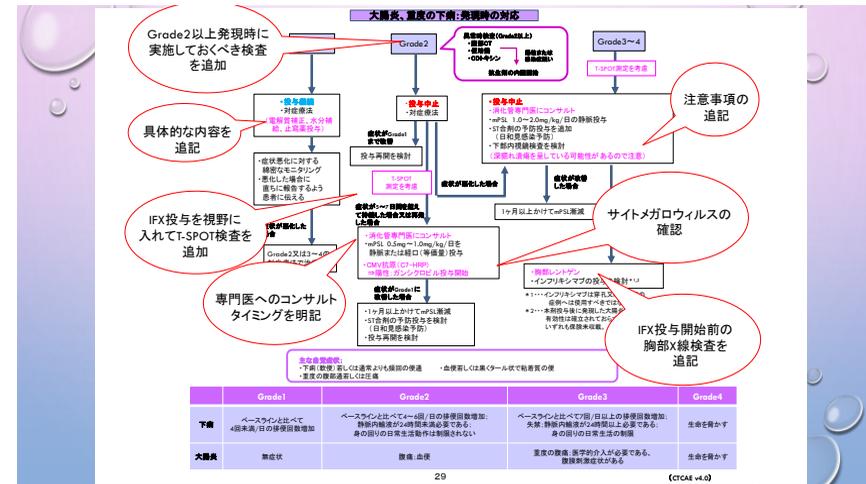
- *従来の抗がん剤治療でみられる下痢とは対処方法が異なる。ロペラミド塩酸塩のような止瀉薬で対処すると、適切な治療開始が遅れて重症化することがあるため、止瀉薬の使用には注意が必要。
- *Grade1であれば、注意深く経過観察を行いながら投与を継続。
- *Grade2以上の下痢や大腸炎がみられた場合は、ICIを休業または中止し、速やかに全身性ステロイドの経口投与を検討する。
 - ▶投与しても悪化した場合、3～5日以内に改善しない場合は、Grade3として取り扱う。

治療②

- *Grade3では、全身性ステロイドの経静脈投与が推奨される。
- *症状が急激に増悪することがあるため、ステロイドは躊躇せず投与し、症状が改善したら1か月以上かけて漸減する。
- *症状の改善が認められない場合や症状改善後に再増悪した場合はインフリキシマブ投与を検討する。ただし、敗血症、感染症がある場合はインフリキシマブ投与不可。
- *ステロイドの初回投与量で改善せず投与量を増量した場合は、漸減期間が長期になるため、糖尿病合併例では漫然とステロイドを使用せず、早期にインフリキシマブの投与を考慮する。

治療③

- *インフリキシマブ抵抗性症例に対して、ベドリズマブが有効であったとの報告があるが、症例ごとの判断が必要である。
- *インフリキシマブ、ベドリズマブは、ともに保険適応外。
- *下痢の状態のみで判断するのではなく、CTや内視鏡検査で腸の炎症状態も確認したうえで、ステロイドの継続や中止を検討する。



肝障害

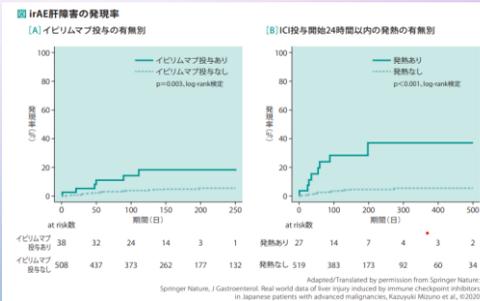
ICIによる肝障害①

- ※ 3～5%前後で認められ、Grade3以上は約1%で認められる。
- ※ 抗CTLA-4抗体は抗PD-1/PD-L1抗体よりも発現頻度が高い傾向がある。
- ※ 単剤と比較して、抗PD-1抗体・抗CTLA-4抗体の併用療法では発現頻度が著しく高まる傾向あり。
- ※ 定期的な肝機能検査値のモニタリングが重要。
- ※ 通常、無症候性の肝機能検査値異常が特徴である(疲労や発熱などの臨床症状がみられることもあり)。

ICIによる肝障害②

※ 治療を受けた進行癌患者を対象に後ろ向きにirAE肝障害に関連する因子を検討した報告より(Mizuno K, et al. J Gastroenterol. 2020; 55: 653-661)

※ irAE肝障害の発現率に関連するリスク因子としてイピリムマブの使用とICI投与開始24時間以内の発熱を報告。またirAE肝障害のパターンは、肝細胞型ではなく胆汁うっ滞型が過半数を占めた。



小野薬品工業 プリストリニマイアース スクイブ irAEアトラスより

治療①

- ※ Grade1であれば、肝機能を慎重に観察しながら投与を継続。
- ※ Grade2以上の場合、ICIを休薬または中止。5～7日をこえても改善しない場合や増悪した場合は、速やかに全身性ステロイドの経口投与を検討する。
- ※ 硬化性胆管炎の場合、ステロイドの反応は良好でない。
- ※ Grade3以上の症状が持続、重篤化する場合は免疫抑制剤(ミコフェノール酸モフェチル:保険適用外)の使用を検討する。

インフリキシマブは肝毒性があるため使用を避ける

ICIによる皮膚障害②

- * 化学療法に比べてICIでは皮疹が出現しやすい
- * 抗PD-1抗体で10~25%程度みられ、投与から発現までの中央値は抗PD-1抗体で約5週、抗CTLA-4抗体では2~3週後に発現することが多いと報告されている。
- * 抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体では約2週間後に発現することが多く、併用療法ではより早期に出現する可能性がある。
- * 報告が限られているが、抗PD-L1抗体は、抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体に比べて頻度や重症度は低い可能性がある。

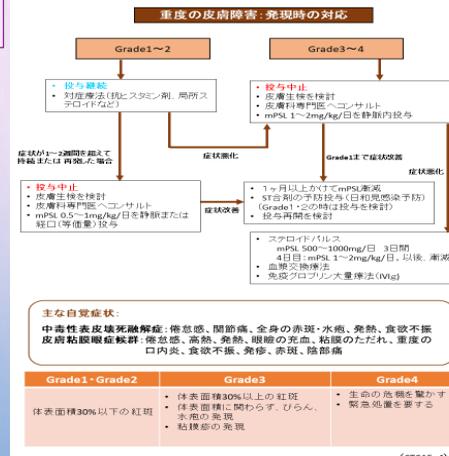
ICIによる皮膚障害③

- * ICI単剤と化学療法では、Grade3以上の皮膚障害の発現頻度に差はなかったが、Grade1~2はICI群で優位に高かった(KEYNOTE-024、-042、CheckMate-017、057試験)
- * 化学療法におけるICIの上乗せ効果を検証した試験のいずれにおいてもICI併用群が化学療法群に比べて皮膚障害の発現頻度が高かった(KEYNOTE-189、-407、IMpower150)。
- * 悪性黒色腫においては、皮疹、特に白斑の出現が予後と相関していることが報告されている。

治療

- * Grade1・2の皮疹では支持療法併用(ステロイド外用剤、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬)のもとICIを継続。
- * Grade3以上の場合、ICIを休薬または中止し、ステロイド投与。
- * 症状が軽快せず、2週間以上継続する場合は、Grade4として取り扱い、必要に応じてステロイドパルス療法、免疫グロブリン製剤の大量療法(IVIG療法)、血漿交換療法などを検討する。

当院におけるアルゴリズム



間質性肺炎

ICIによる間質性肺炎①

- * ICIに関連した肺障害の頻度は報告により様々であるが、メタ解析の結果では約3%と報告がある。
- * 抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体では抗PD-1抗体の方が高いという報告があるが、がん種により発生頻度が異なることも報告されている。
- * また抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用時には発現が増加することが示されている。

初回投与開始から間質性肺疾患発現までの時期 (ニボルマブ非小細胞肺癌 国内市販後調査 2015.12.17~2017.3.15)

- * 13418例中673例(5.0%)の報告あり。
- * 発現時期: 1~331日(中央値: 43日)
- * 投与早期に多く発現する傾向が認められている。
- * 投与早期に限らず発現するため、投与中および投与終了後も注意が必要



治療

- * Grade1であれば、投与を中止し経過観察を行う。
- * Grade2以上の場合、ICIを休薬または中止し、全身性ステロイドの経口投与する。抗菌薬の予防投与を検討する。
- * Grade3以上の場合、ICIを休薬または中止し、全身性ステロイドの静脈投与を行い、抗菌薬の予防投与を行う。
- * 症状が48時間以上、改善しないまたは悪化した場合は、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤(インフリキシマブ、シクロホスファミド、静注免疫グロブリン、ミコフェノール酸モフェテル: 保険適用外)の併用を検討する。

治療日誌 看護師から患者に指導して交付⇒投与毎に持参してもらう

体重、体温、血圧、脈拍

自覚症状のチェック欄

電話対応表 支援診療科への緊急連絡先一覧

症状

来院目安

すぐに来院すべき症状

支援診療科連絡先

職種間だけでなく、診療科同士の連携を強化

連携充実加算での症例

71歳 男性 悪性胸膜中皮腫

2000年0月0日からニボルマブ360+イピリムマブ開始

5クール目 Day1 連携充実加算 初回実施

治療情報提供書(兵庫医大病院⇒保険薬局)

2000年0月0日 Nivo360+Ipi 5クール目 day1

- *「咳・息切れ」「下痢」「その他、皮膚障害」:Grade1
- *その他は「症状なし」
- *コメント欄「皮膚障害について、右胸部に湿疹・市販の保湿剤で対応していること」

特に気になる副作用は出ていなかった

治療情報提供書(保険薬局⇒兵庫医大病院)

20〇年〇月〇日 返書あり(5クール目 Day7)

*血便、黒色便:「あり」にチェック

*コメント欄:「先週より粘血便が続いているようです(Grade2)。
下痢は1日3回以下。それ以外は問題ないようです」

irAEの可能性を疑い、すぐに主治医に電話連絡

その後の対応

*主治医の方から患者さんに直接連絡

*翌日には呼吸器内科受診 → 消化管内科へコンサルト

*6日後、消化管内科にてCF実施 → irAE大腸炎と診断

*CFから9日後、主治医から結果説明。Nivo・Ipiは中止となる。

本来の受診日には結果が出ていた。
irAEへの早期発見、早期対応が可能となった。

最後に

*irAEを発症しなかった患者群に比べ、発症した患者の方が予後がよいという結果が多数報告されている。

*ICIの効果を最大限に引き出すためにはirAEをただ恐れるだけでなく、正しくマネジメントしながらICI治療を行うことが重要！

*連携充実加算は、irAEの早期発見に有益である。

ご清聴ありがとうございました。