薬剤起因性障害の病態と治療戦略

4) 免疫チェックポイント阻害薬による合併症とその対策

中島 貴子

Key words 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI), 免疫関連有害事象 (irAE), 合併症, 副作用

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) による免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) は全身の臓器に発現し得る。重篤なirAEの頻度は、ICI単剤では10～15%程度と高くはないが、これまで多くのがん種で標準的に行われてきた殺細胞性抗がん薬や分子標的治療薬による治療では認められなかったものが多いため、主治医、チーム、施設ならびに地域での対策が重要であり、患者教育も必要である。

本稿では、ICIの種類、irAE発症のメカニズムと特徴、irAE対策の実際について解説する。

1. ICIの種類

腫瘍が免疫から逃避する過程には、いくつかの要素があると考えられている。腫瘍における

抗原提示の減少、制御性T細胞やMDSC (myeloid-derived suppressor cells) といった免疫抑制細胞の漸増、TGF (transforming growth factor)- β 、IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) ならびにIL (interleukin)-10等の免疫抑制因子の遊離、そして、CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) やPD-1 (programmed cell death 1) 等の免疫チェックポイント分子による免疫抑制である¹⁾。ICIとは、この免疫チェックポイント分子と呼ばれる免疫抑制分子を阻害する薬剤である。既に承認されているものとしては、CTLA-4に対するモノクローナル抗体であるイピリムマブ、PD-1に対するニボルマブ及びペンブロリズマブ、PD-L1 (programmed death-ligand 1) に対するアテゾリムマブ、デュルバルマブならびにアベルマブ等が挙げられる。

代表的な抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体について、違いを概略する。まず、CTLA-4は制御性T

京都大学医学部附属病院次世代医療・iPS細胞治療研究センター (Ki-CONNECT), 聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座

117th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Symposium: 2. Pathology and treatment strategy for drug-induced damage; 4) Immune-related adverse event and its management.

Takako Eguchi Nakajima: Kyoto Innovation Center for Next Generation Clinical Trials and iPS Cell Therapy (Ki-CONNECT), Kyoto University Hospital, Japan and Department of Clinical Oncology, St. Marianna University School of Medicine, Japan.

本講演は、令和2年8月8日 (土) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

表1 聖マリアンナ医科大学におけるICI投与例における検査項目

観察事項	検査項目	導入時	毎月
肺障害	KL-6, SP-D	●	
	胸部X線写真	●	●
甲状腺機能障害	FT ₃ , FT ₄ , TSH	●	●
	抗サイログロブリン抗体	●	
下垂体機能障害・副腎機能障害	ACTH, コルチゾール	●	●
糖尿病	HbA1c, 血糖	●	●
	尿一般（尿ケトン体）	●	●
	インスリン, 抗GAD抗体	●	
神経障害・筋障害	CK	●	●
	抗アセチルコリンレセプター抗体	●	
肝障害	AST, ALT	●	●
	総ビリルビン, γ -GTP	●	●
	ALP, LD	●	●
腎障害	クレアチニン, 尿素窒素	●	●
その他	血液一般	●	●
	総蛋白, アルブミン	●	●
	Cl, Na, K, Ca	●	●
	CRP	●	●
	尿酸, 無機リン	●	●

KL-6 : Krebs von den Lungen-6, SP-D : surfactant protein D, TSH : thyroid stimulating hormone, ACTH : adrenocorticotrophic hormone, GAD : glutamic acid decarboxylase, CK : creatine kinase, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, γ -GTP : γ -glutamyl transpeptidase, ALP : alkaline phosphatase, LD : lactate dehydrogenase, CRP : C-reactive protein

細胞, 活性化T細胞に発現しているが, PD-1はそれらに加えて濾胞ヘルパーT細胞, B細胞, NKT細胞ならびに骨髄系細胞にも発現している。抗CTLA-4抗体は, リンパ組織におけるT細胞の活性化, 腫瘍反応性T細胞の活性化を維持し, 抗PD-1抗体は, 腫瘍反応性T細胞の活性化, 疲弊T細胞の再活性化, リンパ組織でのT細胞活性化を維持する。前者はIgG (immunoglobulin G) 1, 後者はIgG4というサブクラスの違いもある。このような違いから, irAE発症のメカニズムと特徴も異なるのである。

2. irAE発症のメカニズムと特徴

irAE発症のメカニズムとして, 以下のような

ものが報告されている: ①正常組織が有する共通抗原に対するT細胞の反応による (例: 悪性黒色腫における白斑); ②炎症性サイトカインの増加による (例: 腸炎); ③元々存在する自己反応性リンパ球の増加による (例: 甲状腺炎); ④正常組織に発現するCTLA-4と抗CTLA-4抗体との結合による補体を介した炎症による (例: 下垂体炎)²⁾。

川畑らは, irAEの特徴として以下の5点を挙げている³⁾: ①多様性 (多臓器に亘り発症し, 多彩な症状を呈する); ②独自性 (自然発症の自己免疫疾患とは異なる臨床像を有する場合がある: 例: 下垂体炎, 重症筋無力症等); ③多発性 (時間的・空間的に多発し得る); ④持続性 (治療効果と同様にirAEも持続する場合がある); ⑤相関

性(腫瘍免疫と自己免疫は共通の分子が関与しているため、治療効果とirAEの相関がみられる)⁴⁾。

また、前述したICIの種類により、発症頻度の

異なるirAEもある。抗CTLA-4抗体は、CTLA-4発現臓器である下垂体に作用するため、下垂体炎の発生頻度が高いが、抗PD-1抗体は、1型糖尿病、重症筋無力症ならびに間質性肺炎等の発生頻度が高い。

表2 聖マリアンナ医科大学におけるICI投与例の患者背景

N=143		
年齢	中央値 (範囲)	67 (43~87)
性別	男/女	97/44
PS	0~1/2/3≤	128/11/2
癌種	非小細胞肺癌	88
	胃癌	14
	悪性黒色腫	13
	腎癌	11
	頭頸部癌	11
	尿路上皮癌	3
	悪性中皮腫	1
ICI	nivolumab	109
	pembrolizumab	26
	atezolizumab	6
ICI治療ライン	median (range)	2 (1~10)
内分泌疾患合併症	甲状腺機能異常	4
	副腎機能異常	0

PS : Performance Status

3. irAE対策の実際

irAEとして頻度の高いものには、皮疹、下痢、倦怠感ならびに食欲不振等、非特異的な症状が多い。そのため、irAEの知識をしっかりと持ち、症状からirAEを疑う習慣を持つことが大切である。一方で、検査で発見し得るirAEに対しては、投与前や投与中の検査項目を設定しておくことも重要である。なかでも、内分泌関連irAE(糖尿病、副腎機能不全ならびに甲状腺機能異常等)は、血糖、HbA1c (hemoglobin A1c)、尿糖、FT₃/FT₄ (free triiodothyronine/free thyroxine)、甲状腺刺激ホルモン、コルチゾールならびに副腎皮質刺激ホルモン等を定期的に検査することにより発見できることもある。

irAEが発生した場合の治療については、ステ

表3 聖マリアンナ医科大学におけるICI投与例における副腎機能不全例

No	Gr	コンサルト理由	治療内容	ICI治療継続 (理由)
①	1	コルチゾール低下	ヒドロコルチゾン 10 mg/日	継続
②	2	コルチゾール低下	ヒドロコルチゾン 15 mg/日	21日後に再開
③	4	倦怠感、食欲不振 コルチゾール低下、ACTH低下	ヒドロコルチゾン 50 mg iv (ショックバイタルのため) 15 mg/日	35日後に再開
④	3	倦怠感、食欲不振 コルチゾール低下、ACTH低下、 Na低下	ヒドロコルチゾン 25 mg iv→ ヒドロコルチゾン 15 mg/日	28日後に再開
⑤	3	倦怠感、食欲不振 コルチゾール低下、ACTH低下	ヒドロコルチゾン 15 mg/日	56日後に再開
⑥	2	倦怠感 コルチゾール低下、ACTH低下	ヒドロコルチゾン 15 mg/日	中止 (PD)
⑦	3	倦怠感、食欲不振、浮腫 コルチゾール低下、Na低下	ヒドロコルチゾン 12.5 mg/日	発症前に中止 (PD)
⑧	2	倦怠感、食欲不振、関節痛	ヒドロコルチゾン 15 mg/日	中断 (病勢コントロール良好)
⑨	4	倦怠感、食欲不振、発熱、 低血圧 (90 mmHg台)	ヒドロコルチゾン 15 mg/日	中止 (間質性肺炎のため)

ACTH : adrenocorticotrophic hormone, PD : progressive disease

表4 聖マリアンナ医科大学におけるICI投与例における甲状腺機能異常例

No	Gr	コンサルト理由	治療内容	ICI治療継続 (理由)
①	1	TSH上昇, T ₃ 低下, T ₄ 低下	経過観察	継続
②	2	TSH低下, 抗サイログロブリン抗体上昇 →TSH上昇, T ₃ 低下, T ₄ 低下	レボチロキシン 12.5 μg/日	継続
③	1	TSH上昇, T ₃ 低下, T ₄ 低下	レボチロキシン 25 μg/日	継続
④	1→2	抗サイログロブリン抗体上昇 →TSH上昇, T ₃ 低下, T ₄ 低下	経過観察→レボチロキシン 50 μg/日	継続
⑤	1→2	TSH低下, T ₃ 上昇, T ₄ 正常 →TSH上昇, T ₃ 低下, T ₄ 低下	経過観察→レボチロキシン 25 μg/日	継続
⑥	1→2	抗サイログロブリン抗体上昇	経過観察→レボチロキシン 25 μg/日	継続
⑦	2	TSH上昇, T ₃ 正常, T ₄ 低下	経過観察→レボチロキシン 12.5 μg/日	継続
⑧	2	TSH上昇, T ₃ 低下, T ₄ 低下	レボチロキシン 25 μg/日	42日後に再開
⑨	1→2	TSH低下, T ₃ 上昇, T ₄ 正常	経過観察→ヨウ化カリウム 50 mg/日	中止 (PD)
⑩	1	食欲不振 TSH低下, T ₃ 上昇, T ₄ 上昇	経過観察	継続
⑪	2	TSH低下, T ₃ 上昇, T ₄ 上昇 →下肢浮腫 TSH上昇, T ₃ 低下, T ₄ 低下	レボチロキシン 25 μg/日	継続
⑫	2	両下腿浮腫 TSH上昇, T ₃ 低下, T ₄ 低下	レボチロキシン 12.5 μg/日	継続
⑬	2	倦怠感 TSH上昇, 抗サイログロブリン抗体上昇	レボチロキシン 50 μg→75 μgへ増量	28日後に再開
⑭	1	倦怠感 TSH上昇, T ₃ 低下, T ₄ 低下	レボチロキシン 50 μg	中止
⑮	2	眼瞼浮腫, 両下肢浮腫 TSH上昇, T ₃ 低下, T ₄ 低下	レボチロキシン 25 μg/日	中止 (PD)
⑯	1	抗サイログロブリン抗体上昇 →食欲不振 TSH上昇, T ₃ 低下, T ₄ 低下	レボチロキシン 25 μg/日	中止 (PD)

TSH : thyroid stimulating hormone, PD : progressive disease

ロイド治療, infliximab等が推奨されている。治療により改善した場合のICIの再開は, 一般的にirAEがグレード1に回復すれば可能であるが, 内分泌関連irAEについては, グレード3以上であっても再開が可能な場合がある⁵⁾。

聖マリアンナ医科大学病院では, 腫瘍内科を中心とし, 消化器・肝臓内科, 呼吸器内科・外科, 脳神経内科, リウマチ・膠原病・アレルギー内科, 代謝・内分泌内科, 皮膚科, 腎泌尿器外科, 耳鼻咽喉科, 乳腺・内分泌外科, 血液内科ならびに眼科の医師に加え, 腫瘍センター薬剤師・看護師で, マリアンナ免疫治療サポート

チームを結成し, 活動している。活動内容としては, ICI投与前・投与中チェックリストの作成, 検査項目のセット登録 (表1), 有害事象対策ファイルの作成, 投与例リストの作成とカンファレンスでのアップデート, チームメンバーリングリストによる情報共有ならびに院内勉強会の開催等である。2018年9月までにICIを投与された患者162名のうち, 治験登録患者及び転院患者を除外した143名における有害事象発生状況は, 全グレードで64.3%, グレード3以上で11.9%であり, 有害事象の種類も既報と矛盾しないものであった (表2)。副腎機能不全

表5 聖マリアンナ医科大学におけるICI投与例における間質性肺炎例

	開始前 Gr	コンサルト理由	コンサル ト時Gr	ICI投与 回数	治療内容	ICI 休薬	ICI 再開	中止 期間
①	0	呼吸困難	3	6	経過観察→画像上増悪し治療開始 メチルプレドニゾロン125 mg/日	あり	中止	
②	0	呼吸困難	3	9	メチルプレドニゾロン500 mg/日から漸減	あり	中止	
③	0	呼吸困難	2	7	メチルプレドニゾロン125 mg/日から漸減	あり	中止	
④	0	呼吸困難	2	4	プレドニゾロン30 mg/日から漸減	あり	あり	147日
⑤	0	呼吸困難	3	1	メチルプレドニゾロン250 mg/日から漸減	あり	中止	
⑥	0	発熱	2	15	プレドニゾロン20 mg/日から漸減	あり	中止	
⑦	0	発熱, 咳	3	1	メチルプレドニゾロン1,000 mg/日から漸減	あり	中止	
⑧	0	発熱, 呼吸困難, 全身倦怠感	3	19	メチルプレドニゾロン1,000 mg/日から漸減	あり	中止	
⑨	0	CT検査	2	12	プレドニン20 mg/日から漸減	あり	中止	
⑩	0	CT検査	2	4	メチルプレドニゾロン125 mg/日から漸減	あり	中止	
⑪	1	単純X線検査	3	1	メチルプレドニゾロン1,000 mg/日から漸減	あり	中止	
⑫	0	単純X線検査	3	4	メチルプレドニゾロン500 mg/日から漸減	あり	中止	
⑬	0	CT検査	2	1	プレドニゾロン25 mg/日から漸減	あり	あり	92日

CT : computed tomography

(表3), 甲状腺機能異常(表4)ならびに間質性肺炎(表5)等は, 症状から疑われるものではなく, ルーチン検査にて発見された場合もあり, 普段からの“疑う目”だけでなく, システムとして有害事象を拾い上げることも重要であると考えられた。

り, これまでの殺細胞性抗がん薬や分子標的薬剤による有害事象と比べ, 診療科をまたいだ対応が必要となることが多い。院内・地域でのチーム医療の体制を整えながら, “疑う目”を持ちつつ, システムでスクリーニングしていくことで, 早期発見及び早期治療を達成できる可能性が高い。

おわりに

前述したように, ICIによるirAEは多彩であ

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 中島貴子; 講演料 (MSD, 小野薬品工業, ブリストル・マイヤーズ スクイブ), 研究費・助成金 (MSD, 小野薬品工業)

文献

- 1) Vesely MD, et al : Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev Immunol 29 : 235-271, 2011.
- 2) NEJM Resident 360 : Side Effects of Immune Checkpoint Blockade. <https://resident360.nejm.org/clinical-pearls/side-effects-of-immune-checkpoint-blockade>
- 3) 川畑仁人: 免疫チェックポイント阻害薬の有害事象対策. 腫瘍内科 23 : 318-325, 2019.
- 4) Weber JS, et al : Safety profile of nivolumab monotherapy : a pooled analysis of patients with advanced melanoma. J Clin Oncol 35 : 785-792, 2017.
- 5) Brahmer JR, et al : Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 36 : 1714-1768, 2018.