

免疫チェックポイント阻害薬の副作用と対策

宮 原 裕

Dysimmune toxicities and management of immune checkpoint blockade

Hiroshi MIYAHARA

要 旨

がん治療における薬物療法では従来の殺細胞性の抗がん剤には限界があり、分子標的治療薬が登場した。近年、免疫チェックポイント阻害薬が悪性黒色腫をはじめとして多くのがん腫で再発、進行がんを対象にⅢ相試験が行われ一定の効果が得られることから免疫療法として使用されるようになった。しかし、従来の抗がん剤ではみられなかった内分泌障害や消化管障害などの免疫関連有害事象が起こることが明らかとなった。それらに対しては、発症に早期に気づき対処することが求められる。悪性黒色腫に対しニボルマブやイビリムマブを投与し有害事象を来した自験例を示し考察を加えた。起こりうる免疫関連有害事象は多くの臓器に多岐にわたるので、治療科の医師のみでなく、腫瘍内科医、内分泌・代謝内科、消化器内科等の医師および、施設内の看護師、薬剤師を含めた診療連携体制が極めて重要であることを強調した。

キーワード：免疫療法、免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連有害事象、副腎皮質機能障害、ステロイド

は じ め に

がん治療には「手術療法」、「放射線療法」、そして「抗がん剤薬物療法（化学療法）」が基本的であり、症例毎にがんの種類、悪性度、進行度、患者背景に応じて治療選択される。場合によっては、2つ以上の治療を組み合わせる（集学的治療）こともある。従来の抗がん剤は殺細胞効果を目的とするために健常組織へも何らかの障害を与え、副作用として患者を苦しめることが多かった。分子生物学的研究の進歩により、がんではがん遺伝子やがん抑制遺伝子の異常、特定の遺伝子の過剰増幅、変異などが指摘されるようになり、がんは遺伝子病とまで考えられるようになった。そして、それらの遺伝子異常に対して分子標的薬が開発され、臨床応用され、一定の抗腫瘍効果が得られるものもでてきた。しかし、単剤での効果には限界があり、放射線療法との併用や他の従来の抗がん剤との併用で有意差がみられるようになった。一方、従来の抗がん剤には見られなかった皮膚症状や肺障害（間質性肺炎など）などの副作用が明らかになり、それへの対策も重要となってきた。さらに、この数年前から「免疫療法」として免疫チェックポイント阻害薬が開発され、それまでの抗がん剤や、分子標的薬で効果がみられなかった症例でもかなりの抗腫瘍効果がみられ、しかも継続投与によりその効果が一定期間続くことも明らかになった。期待の

高い薬剤ではあるが、従来の薬剤ではみられなかった免疫関連有害事象（immune-related adverse events; 以後irAEと略）が現れることがあるので注意が必要である。そこで今回、そのような有害事象を生じた一例を提示したうえで、免疫チェックポイント阻害薬の作用機序と有害事象について文献的考察をふまえ概説するとともに、それらの副作用について医療チームの一人として薬剤師が知っておくべきことと、薬剤師としての役割を果たす上での重要性について概説する。

症 例

66歳、男性、

既往歴：高血圧症、左内頸動脈狭窄症手術

嗜好歴：喫煙歴あり、飲酒歴あり、

現病歴：6年前に左鼻・副鼻腔悪性黒色腫と診断された。局所切除不能と判断され、他院で粒子線治療を受けたが、その後自己判断で医療機関に通院していなかった。2017年6月左鼻出血を来し近医を受診し、左鼻腔腫瘍を指摘され当科を紹介受診した。左鼻腔に壊死様の白苔を伴った易出血性、黒色腫瘍を認め、鼻中隔粘膜に広汎な褐色の色素沈着を認めた。

経過：病理組織生検の結果は悪性黒色腫であり、MRI検査で左鼻道に充満し、眼窩や視神経に接する、内部不均一、造影で軽度増強される腫瘍を認めた。悪性黒色腫の切除不能再発と判断し、本人および家族にIC（インフォームドコンセント）した後にニボルマブによる治療を開始した。2週間毎に3 mg/kgを点滴静注投与した。なお、間質性肺炎、免疫関連反応に注意しながら月1回血液検査でKL-6（間質性肺炎に特異度が高い検査）、甲状腺機能、HbA1c、グリコアルブミン測定、下垂体機能、副腎皮質機能検査を行うこととした。

投与開始7週目に軽度の頭痛を来した。7コース目（10週目）に頭痛がひどくなり、全身倦怠感が生じた。12週目に鼻出血を来し、身体がしんどくて仕方がないと訴えた（体温：37.4℃，脈拍：86，血圧：118/78，経皮的動脈血酸素飽和度SpO₂：95%）。当日の血清Na値は121 mmol/L（正常範囲138-145）であり、Grade 3の低Na血症を認めたためニボルマブは中断し、入院の上生理食塩液点滴によるNa負荷を開始した。甲状腺機能のTSHは5.011 μ IU/mLとやや上昇（正常範囲0.5-5.0）、FT₃は2.45pg/mL（正常範囲2.3-4.0）、FT₄は1.01 μ g/dL（正常範囲0.9-1.7）であった。さらに外注で測定したコルチゾール値の低下（1.92 μ g/dL）（正常範囲6.24-18.0）と入院3日後にACTH値の低下（7.0pg/mL）（正常範囲7.2-63.3）を認め、irAEと考えられる下垂体炎による副腎皮質機能低下（Grade 3）と判断した。甲状腺機能は正常であった。ただちに、ヒドロコルチゾン100mg注射×3回/日を開始し5日間投与した。その結果、入院7日目にNa値は140 mmol/Lと正常化したので、ヒドロコルチゾン錠（朝10mg、夕5mg）内服に変更して退院となった。しかし、退院後10日目に再び倦怠感が強いとのことで再受診あり、低Na血症を認め入院となったが、退院後にヒドロコルチゾン錠内服を忘れていたことが原因と判明し、ヒドロコルチゾン100mg注射×3回/日、4日目からヒドロコルチゾン錠内服（朝10mg、夕5mg）を開始し退院となった（図1a, b）。なお、鼻副鼻腔MRI検査ではニボルマブによる腫瘍縮小効果はなくPD（進行）であった。BRAF V600に変異は認められず、PD-1系の免疫チェックポイント阻害薬による治療が困難であったため、他院皮膚科専門医により抗CTLA-4抗体であるイピリムマブを3 mg/kg（3週間毎）で投与開始した。しかし2回目投与後下痢が増悪（Grade 3）し、大腸内視

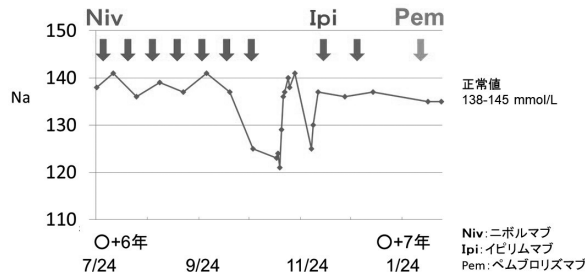


図1a 血清Na値の推移

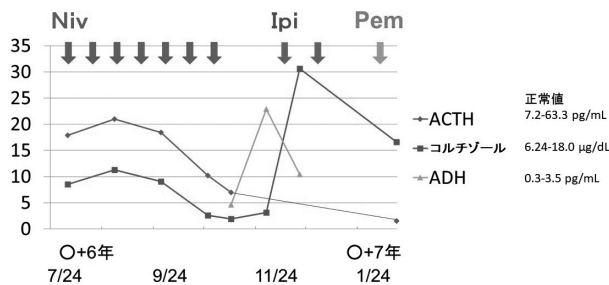


図1b ACTH, コルチゾール, ADH値の推移

鏡検査で全結腸に粘膜の浮腫状変化、直腸から上行結腸にかけて浅い潰瘍を認める大腸炎の所見があり、irAEと考えられる免疫性腸炎が生じたと判断された。ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン点滴80mg/日）を行い、下痢は軽快し、大腸内視鏡検査でも大腸炎の著明な改善が認められた。下痢は再燃なく経過したが、イピリムマブの再投与では結腸穿孔の可能性が危惧されたため投与は中止となった。

その後、抗PD-1抗体のペムブロリズマブが投与開始され、投与4回目の時点でも有害事象は生じなかったが、局所腫瘍病変には無奏功で、却って進行することにより両失明状態となったため、Best Supportive Care (BSC) で対処することとなった。

*有害事象のGradeはNCI-CTCAE（有害事象共通用語基準）v.4.03によった。

考 察

1. がん治療における薬物療法（抗がん剤、化学療法）の変遷

がんの治療法として現在では、手術療法、放射線療法と薬物療法（いわゆる抗がん剤、化学療法）が基本である。それぞれの選択は固形がんか非固形がんかによっても異なる。白血病や悪性リンパ腫などは後者であり、薬物療法が主体となり、近年は高い奏効率を示している。また、線維肉腫や横紋筋肉腫などの軟部悪性腫瘍も手術療法よりは高用量の抗がん剤の多剤併用療法により治療される。

わが国のがん罹患で患者数が多い肺がん、大腸がん、胃がん、乳がん、子宮頸がんなどではやはり手術療法が基本的であるが、病期がⅡ期、Ⅲ期となるにつれて手術のみでの治癒率は下がる

ため、術後の放射線療法や抗がん剤の投与が考えられる。喉頭がんや子宮頸がんの初期の場合には臓器温存目的も考慮に入れ、放射線治療が第1選択となり高い治癒率が得られる。したがって、従来は抗がん剤の投与はあくまでも手術療法や放射線療法で治癒できなかった場合に行われることが多かったし、それは延命を目的とすることが主目的となることが多かった。しかもいわゆる殺細胞性抗がん剤が永年にわたって使用されてきた。もちろん初期のメトトレキサートからブレオマイシン、フッ化ピリミジン系の5-FU、1980年代に入ってからでは白金製剤シスプラチンなどの薬剤が登場して、多剤療法として代表的なシスプラチン、5-FU併用療法（CF）が多用された。その後タキサン系のドセタキセル、パクリタキセルなどが開発され、それをさらに加えたシスプラチン、5-FU、ドセタキセル併用療法（CDF）が1990年代に入り術後または放射線治療後にadjuvantとして、または臓器温存を目的に導入化学療法（neoadjuvant, induction）として使用されてきた。

その後しばらくは新規の抗がん剤が開発されなかったこともあり、2000年代に入るまでは従来の薬物の色々な組み合わせ、投与方法の違いなどで、多数の第Ⅲ相試験が世界的に行われ評価されてきたが、あくまでも固形がんに対しては治癒に導くことができる薬剤、投与方法はないまま経過した。従来の殺細胞性抗がん薬は生体自体に全身投与されるわけで、健常組織（非がん組織）にも殺作用を示してしまう。そのため患者を悩ます多くの副作用、例えば消化器症状としての悪心・嘔吐、皮膚症状としての脱毛、骨髄抑制としての白血球減少、貧血、血小板数減少、さらには腎機能障害などを来することが問題となった。それぞれ制吐剤での対応や、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF: granulocyte colony stimulating factor）の投与により、投与前、中、後に対応法が改善されてきて、それなりに患者の苦痛もある程度は軽減されるようになってきたが、それでも投与期間中の患者に加わる精神的、肉体的負担はさほど改善されたとはいえなかった。

しかし、2000年代に入り、遺伝子解析が進み、多くのがん腫で種々のがん遺伝子やがん抑制遺伝子の発現や増幅、産物タンパクが調べられてきた（がんゲノム分析）。その成果をふまえ、患者のがん腫で特定の遺伝子の過剰発現が認められた場合にその発現した遺伝子異常やタンパクに効果を発揮する薬剤として分子標的治療薬が登場した¹⁾。分子標的治療薬は非常な期待をもって受け入れられてきたが、それでも従来の副作用とは異なる新たにみられる副作用（皮膚・爪症状、粘膜炎、間質性肺炎など）に注意しないといけなくなった。血液毒性や腎毒性には影響しない点がメリットである。しかし、皮膚炎や爪囲炎、インフュージョンリアクションなどある程度予測されうるものはそれなりに対応を早めにとることにより、致命的にならないようにいわゆるチーム医療で対処することが勧められてきた²⁾。その薬物として代表的なものは肺がんに対して最初にわが国で使用された抗EGFR抗体、ゲフィチニブ（イレッサ[®]）である。喉頭がんや下咽頭がんなどの進行頭頸部がんに対しては化学放射線療法（CRT）として放射線療法とセツキシマブ（アービタックス[®]）の併用が推奨されるようになった（Bonner試験^{3,4)}、TREMPIN試験⁵⁾）。化学療法後にセツキシマブをPDになるまで継続することで、全生存期間の延長が期待できるようになった（EXTREME試験⁶⁾）。

われわれの体は免疫によって発生したがん細胞を排除している。しかし、免疫が弱かったり、がん細胞が免疫にブレーキをかけたりすることにより、われわれの体のがん細胞を異物として排除しきれないことがある。以前白血球（T細胞など）と樹状細胞を中心とした免疫細胞の働きを賦活することでがんに対する免疫機能を期待していくつかの試みが提唱されたが、有効性（治療効果）が認められず実地臨床に利用されることはなかった。免疫細胞を活性化させる物質を投与

することによって、免疫細胞を活性化し、がん細胞を攻撃する治療法で、サイトカイン療法やBRM (biological response modifier) 療法、がんワクチン療法、免疫細胞療法などが該当する。2010年代に入り、新たな免疫療法として免疫チェックポイント阻害薬としてニボルマブ (オプジーボ[®]) が使用されるようになった。がんは体内の免疫に攻撃されないように免疫機能を抑制する特殊な能力を持つが、その一つ「PD-1」という分子を京都大学の本庶佑名誉教授らの研究チームが1992年に発見した。その後小野薬品工業との共同研究が進められた。ニボルマブはこのPD-1による抑制能力を解除する仕組みで、覚醒した免疫細胞によってがん細胞を攻撃させる。PD-1が免疫抑制に関わっている仕組みが分かったのは1999年で、創薬の研究開発が本格的に始まるまでにおよそ7年。実際の治療薬候補が完成し治験が始まったのは2006年で、開発から実用化までにおよそ15年かかったことになる。

2014年9月からやっと悪性黒色腫をターゲットとしてわが国で使用可能となった。かつて細胞性免疫を賦活させて行う免疫療法が色々提唱されたが実際の臨床で高い抗腫瘍効果が得られたものはなかったので一時廃れていたが、この抗PD-1抗体を初めとする免疫チェックポイント阻害薬は、高い抗腫瘍効果と持続期間の長さが特徴であり、実臨床で再発・転移、進展がんに対しての臨床効果が認められ、その後早い段階で各種がん腫に対して適応が認められた。現在ニボルマブが悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、ペンブロゾマブが悪性黒色腫、非小細胞肺癌、イピリムマブが悪性黒色腫に適応がある。さらに今後も対象がん腫の追加が予定されている。ただし、やはりこの薬剤の特徴としてのがん免疫が抑制されている状態を解除し、免疫を賦活するということで後述するような新たな副作用が注目され、投与に当たっては常にそれに注意しておかねばならないことが強調されている。

2. 免疫チェックポイント阻害薬の作用機序

われわれの体は、体内で発生しているがん細胞を免疫により異物として判別し、排除している。しかし、免疫が低下した状態であったり、がん細胞が免疫から逃れる術を身につけて免疫にブレーキをかけることで免疫が弱まったりすることにより、がん細胞を異物として排除しきれないことがある。免疫療法 (広義) は、われわれの体の免疫を強めることにより、がん細胞を排除する治療法である。免疫療法で期待できる効果については、以下の3つがある。腫瘍が縮小することにより、(1) 延命効果が期待できる、(2) 症状の緩和や生活の質 (QOL) の改善が期待できる、(3) 治癒が期待できる、などである。

図2に示すように生体の免疫担当細胞である主にT細胞と発生したがん細胞との関係では、免疫細胞は、抗原提示細胞である樹状細胞からがん抗原の提示を受けると働きが活発になり、それを目印にがん細胞を攻撃する。しかし、抗原提示を受ける際、免疫細胞のCTLA-4に樹状細胞のB7というタンパク質が結合すると、逆に免疫細胞の働きが抑制され、がん細胞を攻撃できなくなる。そこで、CTLA-4に結合してB7との結合を防ぐのが抗CTLA-4抗体である。抗CTLA-4抗体は、免疫細胞表面のCTLA-4というタンパク質を標的とした抗体医薬であり、イピリムマブ (ヤーボイ[®]) がこれにあたる。

一方、がん細胞は、免疫細胞からの攻撃を逃れるために、PD-L1というタンパク質を出し、これが免疫細胞のPD-1に結合すると、免疫細胞の働きが抑制される。抗PD-1抗体は免疫細胞のPD-1に結合し、PD-L1との結合を阻害する。また、抗PD-L1抗体は、がん細胞が出すPD-L1に結合し、免疫細胞のPD-1との結合を阻害する。つまり、抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体は対の関係にある。ニボルマブ (オプジーボ[®]) やペムブロゾマブ (キイトルーダ[®]) は抗PD-1抗体であり、

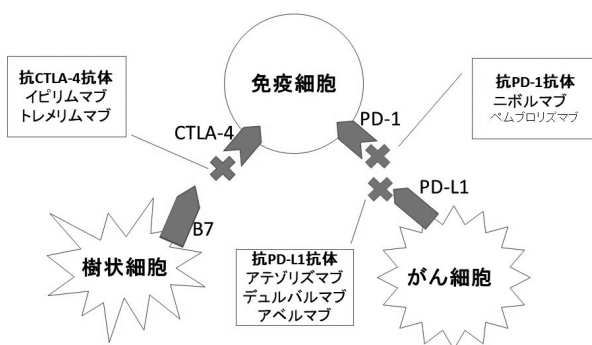


図2 免疫チェックポイント阻害薬の作用機序

アベルマブ（バベンチ[®]）と、アテゾリズマブ（テセントリク[®]）は抗PD-L1抗体である（表1）。

3. 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象（irAE）について

免疫チェックポイント阻害薬の副作用の種類は多岐にわたり、疲労、発熱、食欲不振などのほかは、免疫療法の種類によって異なる。irAEは免疫チェックポイント阻害薬による免疫活性化に伴う正常細胞への過剰反応であり、自己免疫疾患に類似した有害事象がある。罹患臓器、症状、発症時期が多様性であり、全身のあらゆる臓器に生じる可能性があり、発症時期も数年後に生じることがある。下痢、腸炎、肝機能障害、肝炎、薬剤性肺障害、内分泌障害（甲状腺・下垂体・副腎）、腎障害、神経筋障害、眼障害などがある。まれではあるが、劇症型1型糖尿病や心筋障害などの重症化、致死的なものもある（表2⁷⁾）。

免疫関連下痢、腸炎に関しては腹部所見、CT所見、さらには可能であれば下部消化管内視鏡検査をして診断する。一般的にはステロイドが効果的である。肝機能障害、肝炎に対しては肝機能の悪化は速いが、ステロイドによる改善効果はゆっくり現れるといわれる。間質性肺疾患につ

表1 国内で開発中の免疫チェックポイント阻害薬（2018年4月4日現在）

| 作用機序 | 一般名 | 製品名 | 適応症 |
|-------------|-----------------------------|----------------------|--|
| 抗 CTLA-4 抗体 | イピリムマブ トレメリムマブ | ヤーボイ — | 悪性黒色腫 |
| 抗 PD-1 抗体 | ニボルマブ ペムブロリズマブ | オプジーボ キイトルーダ | 悪性黒色腫、非小細胞肺がん、 腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、 頭頸部がん、胃がん 悪性黒色腫、非小細胞肺がん ホジキンリンパ腫*、尿路上皮がん* |
| 抗 PD-L1 抗体 | アベルマブ アテゾリズマブ デュルバルマブ | バベンチオ テセントリク — | メルケル細胞がん* 非小細胞肺がん* |

—は申請中

*は承認されているが、診療ガイドラインに記載なし

表2 免疫関連有害事象 (Immune-related adverse reaction, irAE)

- ☐ 皮疹、掻痒
- ☐ 下痢、大腸炎、吐き気、
- ☐ 肝障害、肝機能上昇、
- ☐ 倦怠感、関節炎、発熱、
- ☐ 眼症状：上強膜炎、ぶどう膜炎、
- ☐ 肺障害：間質性肺疾患、肺臓炎、
- ☐ 内分泌・外分泌障害：下垂体炎、甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、低下症、副腎不全、
1型糖尿病、膵炎、
- ☐ 心血管障害：心筋炎、心臓炎、血管炎、
- ☐ 神経障害：ギラン・バレー症候群、多発筋炎、重症筋無力症、神経症、無菌性髄膜炎、
- ☐ 腎障害：腎炎、腎機能障害、
- ☐ 自己免疫疾患

(Champiat S, et al. Annals of Oncol, 27:559-574, 2016)

いては致死的な転機につながる有害事象であり、症状として乾性咳嗽、発熱、息切れなどであるので早期発見、適切な対応が重要である。従来のEGFR-TKIによって生じた間質性肺疾患と異なった画像を呈する症例があるという。発症に関する危険因子では75歳以上、胸部CTでの異常、死亡に関する解析では男性で高い、投与前CRPが高値、早期発現例という結果であった。内分泌障害では下垂体機能障害や副腎機能不全があり、下垂体機能障害として最も頻度が高いのはACTH分泌不全症であり、次いでTSH分泌不全症である。画像検査上MRIで下垂体の肥大が認められる例が多い。下垂体機能障害や副腎機能不全では倦怠感、低Na血症、好酸球数增多などの非特異的な症状で発現することが多い。sick dayとなったときにクリーゼに移行することもあり、早期コルチゾール $<4\mu\text{g/dL}$ なら可能性が大であり、逆に $18\mu\text{g/dL}$ 以上ならほぼ否定的である。コルチゾール1日産出量は $5-10\text{mg/m}^2/\text{day}$ でコートリル $10-20\text{mg}$ 2分割の場合は朝夕2:1、3分割の場合は朝昼夕3:2:1の投与、sick dayでは通常服用量の1.5-3倍内服がすすめられる。

甲状腺炎、機能亢進症(約5%)、機能低下症(約10%)で一過性破壊性甲状腺炎後に甲状腺機能低下症に移行するパターンが多い、甲状腺機能低下症にはホルモン補充療法で対応可能である。

劇症型1型糖尿病は発症後ただちに治療を開始しないと致命的な転機をとる可能性がある。日の単位でインスリン依存になるので注意がいる。無症状でも、来院ごとに血糖値をルーチンに測定する必要がある。

ニボルマブについては、海外での第Ⅲ相臨床試験であるが、関連する有害事象の発現は全Gradeで58%と報告されている。特に注目すべきは、下痢(8%)、大腸炎(8%)、倦怠感(16%)、インフュージョンリアクション(1%)、甲状腺機能低下(4%)、下垂体炎(0.7%)、肺臓炎(5%)などであった。Grade 3以上の有害事象は7%であった。

重篤なirAEを回避する3つのルールがあり、高危険群患者(とくに間質性肺炎、自己免疫疾患、活動性感染症)への投与を避ける/注意する。早期発見と治療アルゴリズムに基づいたマネジメント、患者教育が重要である。とくに情報共有ということでは治療を行う医療スタッフへirAEの早期診断(気づくことが大切)、治療アルゴリズムに沿った対処、患者および家族への相

互連絡、かかりつけ医を含めた医療者へpatient immunotherapy cardを配布し徹底を図ることが重要である。

4. 経験例での検討

免疫チェックポイント阻害薬によるirAEの一つである副腎皮質機能異常は診断が遅れると副腎クリーゼとなり得るもので、イビリムマブでは4～10%と報告されているが、ニボルマブでは1%未満とまれである。今回提示した悪性黒色腫症例では、すでに重粒子線治療を受けていたが、抗がん剤の投与を拒否し無治療で経過した後、再発憎悪を来して治療に難渋した状態に対して免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブを投与し、副腎皮質機能異常と下垂体炎を生じ、イビリムマブ投与により免疫性腸炎を来した。そこで、この症例の経過を振り返りながらこの薬剤の使用上の注意点について検討する。

免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能障害として最も頻度が高いのはACTH分泌不全症であり、ACTH分泌不全症は診断が遅れたり、感染症などストレスが加われば副腎クリーゼを発症し致死的となりうる。抗PD-1抗体による下垂体機能障害の発症頻度（0.3%程度）は、抗CTLA-4抗体による発症頻度（4～10%程度）に比べまれである⁸⁾。抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体の併用療法では下垂体機能障害の発症頻度が高くなる⁹⁾。抗CTLA-4抗体に伴う下垂体炎は男性に多く、発症時期は投与開始後、平均10週間前後であるが、1週目から19ヶ月目と幅広い。下垂体後葉からのADH値は4.6pg/mLで正常範囲であった。

副腎機能異常の症状として現れる倦怠感、食欲不振、下痢、嘔吐などは、がん患者では非特異的に見られる症状であり見過ごされている可能性がある¹⁰⁾、発見に重要な所見として頭痛、低Na血症、低血糖、貧血、相対的好酸球増多がある¹¹⁾。なお、今回の症例では好酸球増多は認められなかった。低Na血症の発生機序としては、コルチゾールの低下に加えて、今回の症例では認められなかったが、コルチゾールによる抗利尿ホルモン（ADH）の分泌抑制作用が低コルチゾール血症で解除され、ADH分泌過剰症（SIADH）の病態を呈することも関与する。（注：ADH分泌過剰症とは、ADHが異常に産生され、低ナトリウム血症を来す疾患）

ACTH、コルチゾールは日内変動があり、コルチゾールは早朝から午前中が高く、午前採血でコルチゾールが6 μ g/dL未満であれば副腎機能低下が進行している可能性が高いので予防的にヒドロコチゾン10mg、朝の投与が勧められる。ACTH分泌能が廃絶された場合の生理的補充量は15～20mg（朝10～15、夕5）が必要で、感染などストレス時には増量が必要である¹²⁾。ACTH基礎値が低値でない場合には、CRH（corticotropin-releasing hormone）負荷試験やインスリン低血糖試験によるACTH分泌予備能の低下の確認が望ましいとされる。したがって、低Na血症を認めた場合、ACTH、コルチゾール、ADHなどの検査を提出した後、結果を待つことなくステロイド補充療法を開始すべきである¹³⁾。ACTH およびTSH 分泌障害が認められた場合は、甲状腺ホルモンの補充による副腎クリーゼ誘発を回避するために、甲状腺ホルモンの補充をする前に、十分な副腎皮質ホルモンの補充が必要である⁷⁾。今回の例ではACTHが1.5未満であり、下垂体炎により障害された下垂体機能の回復は認められなかった¹⁴⁾。なお、Weber JS は2015年のASCO で複数のニボルマブ単剤試験を用いた統合解析で、ステロイド使用の有無でニボルマブの有効性に影響はないと報告している¹⁵⁾。

一方、イビリムマブによる大腸炎については、イビリムマブ（10mg/kg q3）で生じる下痢は全体の44%、Grade 3以上では約18%で、さらには消化管穿孔が1%以下に生じたとの報告があり、ニボルマブよりは低い発生率である¹⁶⁾。イビリムマブはPD-L1抗体と比較すると下痢、大腸

炎の頻度が多く、重症度も重篤な割合が多い。このことから、イピリムマブを投与する際には下痢、大腸炎その発現は十分留意する必要がある。

提示症例について小括すると、1. 抗PD-1 抗体であるニボルマブ投与により、ACTH分泌低下によるものとする副腎皮質機能低下を認めた。2. 低ナトリウム血症を契機に副腎皮質機能低下が疑われ、ヒドロコルチゾン投与により副腎クリーゼを発症することはなかった。

3. ACTH値が回復することはなくヒドロコルチゾン補充の続行を要した。4. 抗CTLA-4 抗体投与により投与2回目で免疫性腸炎を来したが、ステロイドパルス療法により軽快した。

5. 今後の免疫チェックポイント阻害薬投与にあたっての対策

免疫療法では副作用がいつ生じるか予測がつかないため注意が必要である。投与直後に生じることや、まれには投与を終了してから数週間から数カ月後に生じることもある。また、思わぬ臓器に副作用が出ることがある。副作用が出たときには、その副作用に対して適切な治療を行う必要がある。免疫療法を受ける前に、治療を提供する医師や薬剤師、看護師などは副作用について熟知しておき、常に患者をチェックする必要がある。

前述のごとく副作用の種類は多岐にわたり、疲労、発熱、食欲不振などのほかは、免疫チェックポイント阻害薬では、皮膚障害、肺障害、肝・胆・膵障害、胃腸障害、腎障害、神経筋障害、内分泌障害、眼障害、インフュージョンリアクションなどがあげられる。しかし、患者自身は副作用を過度におそれることなく、事前に起きるかもしれない症状を知り、体調を観察して、治療中や治療後にいつもと違う症状を感じたら、医師や薬剤師、看護師にすぐに相談できる体制が必要である。

商品化されている免疫チェックポイント阻害薬では約1割程度の確率で、死に至る重篤な自己免疫疾患が発生している。そのため、現時点では、「使用を適正使用ガイドラインに適合した医療施設および医師に限定して、副作用をケアしながら、慎重に処方すべきである」との行政指導が行われている。とくに問題となるのは自己免疫疾患の誘発であり、劇症型Ⅰ型糖尿病の発現もありうる。したがって、治療に当たっては当該科と腫瘍内科との連携、さらに内分泌疾患専門医、自己免疫疾患専門医、その他関連する主に内科系専門医の協力体制が必要である。最近はそのそれぞれの病院において免疫チェックポイント阻害薬適正使用委員会などの体制作りを行っており、他職種連携の構築や患者向けの副作用確認シートを作成し、チェックシートにより日々細かい症状の変化をとらえ、早めの対応を行うことが強く望まれている。医療側がいかに迅速に、副作用、有害事象をマネジメントできるかにかかっている。われわれはそのカギとなるのが、「コミュニケーション」だと考えている。迅速に副作用対策を実現するには、がん治療を実施する診療科とirAEに対応する専門診療科の密な連携が必要である。診療科、看護師、薬剤師など職域が横断的に、さらには患者と家族までを含めた全員が、適正使用を実践するためのチームであるという意識が大切である。薬剤師にとっても薬剤について十分な知識を得た上で、患者への説明時だけでなく、その後の患者の症状や血液検査値等の把握にどのように関わり、注意しておくべきかが重要となっている。

免疫療法ではすぐに治療効果が現れることが多いが、場合によっては治療の開始からがん細胞への免疫の機能がたかまるまでに日数がかかることがある。治療を開始してから数ヶ月後にがんが小さくなる場合（遅延効果）や、一部の患者では免疫療法を終了してからも治療効果が長く続く場合があることがわかってきた。そこで、化学療法とは別の効果判定の考え方が必要とされ、免疫療法の特性にあった効果判定の基準が検討されている。現在までのところ、標準治療となっ

ている免疫療法についてもすべての患者に効果があるわけではなく、一定の割合の患者に効果があることがわかってきた。そこで、治療効果や予後を予測する診断法を開発するために、がん細胞や免疫細胞に存在するバイオマーカーと呼ばれる目印となる遺伝子やタンパク質により、がんの特性を調べる研究が進められている。

結 語

悪性黒色腫患者に対してニボルマブを投与し副腎皮質機能異常が生じた一例を経験したのでその経過を報告すると共に、免疫チェックポイント阻害薬の副作用としての免疫関連有害事象(irAE)について文献的考察をふまえ報告した。免疫チェックポイント阻害薬投与にあたっては診療連携体制下での治療が望ましいことを強調した。

謝 辞

本論文の作成にあたり、症例の臨床的検討にご協力戴いた奈良県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科岡本英之臨床教授に感謝致します。

引用文献

1. 杉田真梨絵. (2014) 頭頸部癌における抗癌剤治療の進歩. 安田女子大学薬学部卒業研究要旨集 (平成26年度), 88-89.
2. 益森啓子. (2013) 癌治療における分子標的薬による皮膚障害. 安田女子大学薬学部卒業研究要旨集 (平成25年度), 123-124.
3. Bonner JA, et al. (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N.Engl.J.Med.*, 354:567-578.
4. Bonner JA, et al. (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.*, 11(1):21-28.
5. Lefebvre JL, et al. (2013) Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: The TREMPIN randomized phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 31(7):853-859.
6. Vermorken JB, et al. (2008) Platinum-based chemotherapy plus Cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.*, 359 (11) : 1116-1127.
7. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, et al. (2016) Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann. Oncol.*, 27:559-574. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv623>
8. Topalian SL, et al. (2012) Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.*, 366: 2443 – 2454.
9. Ryder M, et al. (2014) Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr. Relat. Cancer*, 21: 371-381.
10. Villadolid J, Amin A. (2015) Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl. Lung Cancer Res.*, 4: 560 – 575.
11. Caturegli P, et al. (2016) Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: Insights into pathogenesis from an autopsy series. *Am. J. Pathol.*, 186: 3225 – 3235.

12. 谷 長行, 大山泰郎. (2017) 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌代謝分野有害事象とその対策. 県立がんセンター新潟病院医誌, 56: 1-7.
13. 岩間信太郎. (2017) 免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の臨床とそのメカニズム, 日臨免疫会誌. 40:90-94.
14. 小林朋子, 岩間信太郎. (2017) 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害 (臨床研究第一報). 日内分泌会誌, 93 (補): 70-79.
15. Weber JS, Antonia SJ, Topalian SL, et al. (2015) Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients with advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. J. Clin. Oncol., ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.9018
16. Hodi FS, et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N. Engl. J. Med., 363:711-723.

〔2018. 9. 27 受理〕

コントリビューター：亀井 千晃 教授（薬学科）

