

総 説

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

Endocrinological and Metabolic immune-related Adverse Events (irAE) caused by nivolumab and ipilimumab

谷 長 行¹⁾ 大 山 泰 郎¹⁾ 三 浦 理²⁾ 庄 子 聡²⁾
 小 山 建 一²⁾ 野 寄 幸 一 郎²⁾ 田 中 洋 史²⁾ 佐 々 木 俊 哉³⁾
 石 黒 卓 朗⁴⁾ 高 塚 純 子⁵⁾ 竹 之 内 辰 也⁵⁾ 小 林 和 博⁶⁾
 磯 貝 佐 知 子⁷⁾ 吉 野 真 樹⁸⁾ 津 田 美 和⁹⁾

Nagayuki TANI¹⁾, Yasuro OHYAMA¹⁾, Satoru MIURA²⁾, Satoshi SHOJI²⁾

Kenichi KOYAMA²⁾, Koichiro NOZAKI²⁾, Hiroshi TANAKA²⁾, Shunya SASAKI³⁾

Takuro ISHIGURO⁴⁾, Sumiko TAKATSUKA⁵⁾, Tatsuya TAKENOUCHI⁵⁾, Kazuhiro KOBAYASHI⁶⁾

Sachiko ISOGAI⁷⁾, Masaki YOSHINO⁸⁾ and Miwa TSUDA⁹⁾

要 旨

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌代謝分野の有害事象として、2016年秋までに劇症1型糖尿病を1例、甲状腺機能異常症と下垂体炎による副腎クリーゼをそれぞれ数例経験した。

これらの経験を基に、劇症1型糖尿病の早期発見のために尿糖テスト紙使用を、甲状腺機能異常症、下垂体炎の早期診断のために治療開始前の抗TPO抗体、抗Tg抗体検査の徹底と、毎回のTSH、FreeT4、cortisolの午前中の測定を開始した。この対策開始後、cortisol低下から補充療法を開始し、副腎クリーゼを回避できた症例を経験した。

はじめに

がん免疫療法は抗PD-1抗体薬（ニボルマブ、商品名：オプジーボ）が2014年に悪性黒色腫への保険適応が認められ、その後の2015年12月の切除不能な非小細胞性肺癌への適応拡大を機に一気に使用症例が増した。これに伴い、今までのがん治療では経験したことのない自己免疫性機序に基づく副作用を経験することになった。

今回は抗PD-1抗体薬、抗CTLA-4抗体薬（イピリムマブ、商品名：ヤーボイ）使用例のみならず当院治験症例を含め、経験した内分泌代謝関連の有害事象（劇症1型糖尿病、甲状腺機能異常症、下垂体炎による副腎クリーゼ）を集約し、その特徴と対策について述べてみたい。

I（劇症を含む）1型糖尿病

1（劇症を含む）1型糖尿病発症について 厚労省・学会関連の経緯

“劇症1型糖尿病”とは、急激に発症し通常は1週間以内（遅くとも2週間以内）にインスリン依存状態に陥り、ケトアシドーシスあるいはケトーシスを発症する糖尿病である。通常の1型糖尿病で見られる抗GAD抗体など膵島関連自己抗体は通常は陰性で、一方98%にアマラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など膵外分泌酵素上昇が見られる。この疾患概念は大阪大学の今川彰久により2000年に確立された¹⁾。日本人を含む東洋人に多く、本邦での発症頻度は10万人に1.5人程度である。図1に2012年の診断基準を示した。

2014年に悪性黒色腫でニボルマブの保険適応が認

新潟県立がんセンター新潟病院 がん免疫療法サポートチーム 1) 内分泌代謝内科, 2) 呼吸器内科, 3) 消化器内科, 4) 血液内科, 5) 皮膚科, 6) 泌尿器科, 7) 看護部, 8) 薬剤部, 9) 検査部

Key words : ニボルマブ(nivolumab), イピリムマブ(ipilimumab), 劇症1型糖尿病(fulminant type 1 diabetes mellitus), 甲状腺機能低下症(hypothyroidism), 下垂体炎(hypophysitis), 副腎クリーゼ(adrenal crisis)

下記1～3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状発症後1週間前後以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る。
2. 初診時の随時血糖値が288mg/dl以上であり、かつHbA1c値 (NGSP) <8.7%*である。
3. 発症時の尿中Cペプチド<10 μ g/day, または, 空腹時血清Cペプチド<0.3ng/mlかつグルカゴン負荷後 (または食後2時間) 血清Cペプチド<0.5ng/mlである。

*劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合には, 必ずしもこの数字は該当しない。

<参考所見>

- A) 原則として抗GAD抗体など膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトosisと診断されるまで原則として1週間以内であるが, 1~2週間の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素 (アミラーゼ, リパーゼ, エラスターゼ1など) が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状 (発熱, 咽頭痛など), 消化器症状 (上腹部痛, 悪心, 嘔吐など) を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が明らかにされている。

図1 劇症1型糖尿病診断基準 (2012) (文献1)

	随時血糖値 mg/dl	
2014年9月 (15月前)		抗PD-1抗体薬開始
23コース目day1	100	
24コース目day1	111	
25コース目day1	330	緊急入院。 就寝前血糖値 478 mg/dl
		翌朝空腹時血糖値 244 mg/dl, HbA1c 7.4%, 抗GAD抗体・抗IA-2抗体陰性
		24時間尿C-peptide 14.1 μ g/日。インスリン治療開始。
入院2週後		早朝C-peptide 0.18 ng/ml, 24時間尿C-peptide 2.5 μ g/日
入院3週後		退院

図2 <症例 I-1>の臨床経過

められたが, 2015年秋までに約1,400例中5例の劇症1型糖尿病の発症が報告され, 2015年11月24日に厚生労働省の指示で副作用報告に追加された。さらに2016年1月までに新たに2例の発症が報告されたため, 2016年1月29日には日本糖尿病学会と日本臨床腫瘍学会から, 劇症1型糖尿病についての説明と腫瘍治療医と糖尿病医の連携が必要であることについての声明が発せられた²⁾。同年5月18日には日本糖尿病学会から, ①受診毎の血糖測定を行うこと, ②糖尿病発症が確認されたら糖尿病医と直ちに連携をとり, 1型発症を疑ったら入院措置を取ること, ③ステロイド使用は推奨されないこと, のrecommendationが発せられた³⁾。

2 当院での経験例

<症例 I-1>

60歳台男性。 (図2)

肺腺癌stageIVで2014年9月から抗PD-1抗体薬 (治療薬, 3週間隔投与) による化学療法を24回受けていた。受診のたびに随時血糖値を測定しており, 24コース目投与日までは随時血糖値90~110 mg/dlであったが, 25コース目投与日, 随時血糖値 330 mg/dlであったため緊急入院した。入院時, 尿糖 (4+) であったが, 尿ケトン体は陰性であった。同日就寝前 随時血糖値478mg/dl, 翌朝 空腹時血糖値244 mg/dlであったため, この時点でインスリン頻回注射での管理を開始した。なお, 入院時HbA1c 7.4%で, 口渴感などの自覚症状はなかった。入院24時間以内の蓄尿で尿中C-peptide 14.1 μ g/日であったが, 3週後の退院時には空腹時血中C-peptide0.18 ng/ml, 1日蓄尿で尿中C-peptideは2.5 μ g/日まで減少してい

た。また経過中、アミラーゼ上昇は見られなかったが、リパーゼの軽度上昇 (84U/l) がみられた。また、腹部超音波検査、MRIで膵腫大などの変化は見られなかった。

考 案

この症例の入院時の尿C-peptide値はケトアシドーシスに陥る直前の数値で、劇症1型糖尿病の発症直前に気付かれた症例と思われる。1週ずれていたら、次回受診迄に劇症1型糖尿病を発症していた可能性が高い。体調不良を主訴に他の医療施設を受診した場合、多くの場合3号維持輸液が使用され、医療訴訟の原因ともなりかねない。

日本臨床腫瘍学会と日本糖尿病学会から各所属会員宛に一斉メールが出されたが²⁾、そもそも、全国のがんセンター病院など、“がん専門病院”にはほとんど糖尿病専門医は配置されていない。また、劇症1型糖尿病の疾患概念の確立が2000年であることから、腫瘍治療医の多くが劇症1型糖尿病を知らない状況であり、患者指導自体が不可能と思われる。

また日本糖尿病学会からは受診日に必ず血糖検査を行うことが推奨されたが、2ないし3週毎の通院では1週間以内で発症する劇症1型糖尿病に対する対策としては十分とは言えない。対策として週1回以上の尿糖テストテープによる尿糖検査を提案したい。尿糖は血糖値が概ね170mg/dl以上で出現する。耐糖能正常者では随時血糖値も140mg/dl未満であるので食後であっても尿糖陽性にはならない。但し、胃切除後の患者では食後には反応性高血糖をきたすことがあり、また糖尿病患者では食後には血糖上昇で尿糖が出現しやすいので、これらの患者では食前の尿糖測定を推奨したい。

なお、当院での治療例ではリパーゼやエラスターゼ1を測定している例が多くあるが、異常が確認された例でその後血糖上昇、さらには劇症1型糖尿病

を来した例は無く、これら膵外分泌酵素測定は劇症1型糖尿病発症の予測には有用とは判断できない。

また、抗PD-1抗体薬で劇症1型糖尿病を発症した本邦の初期7例では投与開始数か月での発症で、抗GAD抗体は陰性であった⁴⁾。一方、海外での報告例では元々糖尿病治療患者で投与1週間後に劇症1型糖尿病を発症し、抗GAD抗体が陽性であった症例が報告されている⁵⁾。詳細不明であるため断定はできないが、糖尿病として治療されている患者の中には抗GAD抗体陽性で緩徐にインスリン依存状態に進行する緩徐進行1型糖尿病 (slowly progressive insulin dependent diabetes mellitus: SPIDDM) の存在が知られており、このような患者で一気に顕性化した可能性が考えられる。

治療開始時に糖尿病の有無を確認し、糖尿病合併患者では抗GAD抗体の有無を確認する必要があると思われる。

Ⅱ 甲状腺機能異常症 (甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症を含む)

当院での経験例

<症例Ⅱ-1>

40歳台男性。(表1)

悪性黒色腫で2016年8月から抗PD-1抗体薬、抗CTLA-4抗体薬併用療法(2週間隔投与)を施行。1コース目投与後、day15に甲状腺機能亢進状態を来した。

触診でびまん性甲状腺腫を触知し、圧痛や結節性部分の確認されなかった。治療開始前の検査では抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (抗TPO抗体) は陰性であったが、day15の検査では抗サイログロブリン抗体 (抗Tg抗体) は陰性で、またTSH受容体抗体は陰性であった。慢性甲状腺炎から発症した無痛性甲状腺炎による甲状腺中毒症と判断し、βブロッカーの投与を開始した。また、翌日、甲状腺超音波検査を施行し、ドップラーでは甲状腺血流増加は見られ

表1 <症例Ⅱ-1>の検査結果

検査項目	正常値	単位	day2	day15	day22	day36	day43	day50	day57	day85
TSH	0.50 ~ 4.30	μ IU/ml	1.991	0.021	<0.005	0.006	0.442	9.658	22.23	0.256
FreeT4	0.7 ~ 1.70	ng/dl	1.07	3.87	8.41	1.32	0.55	0.43	0.6	1.47
FreeT3	2.30 ~ 4.10	pg/ml	3.31	11.23	21.71	2.68	1.73	1.42	1.91	2.88
TPO-Ab	< 16	IU/ml		11	21	31			15	
TgAb	< 28	IU/ml		33					46	17
TSH受容体抗体	<2.0	IU/L		0.7						
			抗PD-1抗体薬 + 抗CTLA4抗体薬開始	βブロッカー -開始		βブロッカー -終了	LT4 50μ	LT4 100μ	LT4 150μ	LT4 125μ

表4 <症例Ⅲ-2>の検査結果

検査項目	正常値	単位	治療前	day1	day11	day15	day22
Na	137 ~ 144	mEq/L	138		119	138	136
K	3.4 ~ 4.6	mEq/L	4.1		3.7	4	3.5
Cl	99 ~ 107	mEq/L	101		87	101	102
CRP	≤ 0.3	mg/dl			0.81	0.27	0.23
ACTH	7.2 ~ 63.3	pg/ml			<2.0		
cortisol	6.24 ~ 18.0	μg/dl			0.75		
ADH	≤ 0.28	pg/ml			5.5		<2.0
Renin 活性		ng/ml/h			2.2		
PRL		ng/ml			24.16		
TSH	0.50 ~ 4.30	μIU/ml	2.039		1.718		1.313
FreeT4	0.70 ~ 1.70	ng/dl	0.88		0.72		1.43
FreeT3	2.30 ~ 4.10	pg/ml	2.3		2.8		3.01
血糖値	70 ~ 100	mg/dl			86	88	
HbA1c	4.7 ~ 5.9	%			5.5		
			抗CTLA-4抗体薬開始		mPSL開始		

考 案

当院の経験例では倦怠感、食欲不振、下痢、嘔吐など“がん患者”であれば非特異的に見られる症状を契機に発症している。これらは副腎不全の症状であるとともに悪化要因でもあるため、症状のみで診断することは非常に困難である。また、血清Na値の低下から気付かれる例もある。しかし、副腎機能低下状態に感染症などストレスが加われば一気に発症することになる。また、今回の経験例では無かったが、一般的には低血糖を契機に診断される例も多い。

従って、Na、K、Clや血糖値の測定は必須であるが、安全に“がん免疫療法”を行うには不十分であり、ACTH、cortisol、特に後者の定期的検査は必須である。今回提示した症例<Ⅲ-1>、症例<Ⅲ-2>ともPRLが上昇していたが、他の経験例ではPRL低下例も見られている。PRLは間脳から抑制的コントロールを受けているため、PRL上昇を例では障害部位は下垂体柄部以上、PRL低下例では下垂体実質と推定される。

症例<Ⅲ-1>では抗PD-1抗体薬に抗CTLA-4抗体薬追加投与直後に発症している。一般的に抗CTLA-4抗体薬で下垂体炎発症頻度が高いと報告されている。また、下垂体炎による副腎クリーゼ発症後、ステロイド補充療法から離脱できた例は皆無であると報告されている⁶⁾。

血糖値・電解質は勿論、ACTH、cortisol、特にcortisolの定期的測定の必要性は上述した通りであるが、共に日内変動がある。cortisolの生理的変動は“早

朝から午前中が高く、夕から夜間にはピークの20%以下、かつ5μg/dl以下になる”とされている。従って該当患者ではなるべく午前中の採血として頂きたい。午前採血で6g/dl未満であれば副腎皮質機能低下症が進行している可能性が高いので予防的にハイドロコチゾン10mg（朝）の投与を開始して頂きたい。

但し、この用量はあくまで軽症の慢性副腎皮質機能低下症に対する補充量に過ぎない。ACTH分泌能が完全に廃絶された場合の生理的補充量は15~20mg（朝10~15、夕5の分割投与）であり、また感染症などストレス時には増量が必要であり、判断を誤ると容易に副腎クリーゼに陥る。

従って、予防的投与開始後もACTH、cortisolの定期的測定は必須である。ハイドロコチゾンは内服後半日で消失し、また生理的補充量以下であるので、来院時、採血後に服用して頂くように指導すればACTH-cortisol系機能の評価に支障はない。

なお、下垂体炎により副腎クリーゼを来した症例でも甲状腺系など他の下垂体機能が正常に保たれる例が多く見られる。但し、海外の報告では甲状腺系の障害も多いとされている⁶⁾。MRIでの障害部位やPRL値によりある程度推察可能かもしれないが、当面はこれらの症例でも甲状腺ホルモンの定期的測定を行うことが今後の免疫チェックポイント阻害薬治療を安全に行うため必要と思われる。

今回提示した<症例Ⅲ-1>と<症例Ⅲ-2>では診断時にACTH、cortisolの低下と同時にADH値上昇が認められた。どちらもステロイド補充療法で低Na血症など電解質異常は正常化しており、その後ADHが正常化している。副腎クリーゼによる低Na

血症時にもADHの軽度の不適切分泌の存在が知られているが、これらの症例では下垂体炎により一過性に下垂体後葉からADHが放出された可能性が考えられる。今後、非小細胞性肺癌での治療例が増加すると抗利尿ホルモン不適切分泌症候群との鑑別が困難な症例が多くなると推察されるが、低Na血症を認めた場合、ACTH, cortisol, ADH, Renin活性を提出した後、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。幸い、当院では2016年10月からcortisolが院内迅速測定可能となった。cortisol低下が認められたら直ちに補充療法を開始して頂きたい。今回は提示していないが、2016年秋のcortisol迅速検査開始後に、cortisolの低下からハイドロコチゾン投与を開始し、臨床的な副腎クリーゼ発症を未然に防げた症例を経験した。

また、現在までこれら薬物性下垂体炎による副腎クリーゼを来した症例のなかで尿崩症やSIADHを来した症例の報告はそれぞれ1例のみと非常に少ない⁶⁾。下垂体前葉が口腔粘膜由来であるのに対し、下垂体後葉が元々中枢神経細胞終末由来であるという器官発生由来の相違によるためと思われるが、一般臨床での下垂体炎では尿崩症の発症も見られることからやはり注意深い観察と症例の集積が必要である。

結 語

免疫チェックポイント阻害薬療法は今後一層適応が拡大される方向にある。今まで経験しなかった免疫異常による副作用に遭遇する機会が増加することが予想される。

劇症1型糖尿病は“がん治療”現場では認知度が低い上、治療開始タイミングを失すれば致死的であ

る。甲状腺機能異常症や下垂体炎による副腎機能低下症にしても臨床症状や一般検査結果のみでは早期発見は困難である。

従って、週1回以上の患者自身による尿糖テスト検査や、甲状腺ホルモン、cortisol測定を確実に実施し、内分泌代謝専門医でなくとも判断可能な体制を整えることが必須である。

また、内分泌代謝領域以外にも、呼吸器・消化器・神経系領域などにも免疫異常による副作用が報告されている。診療科の枠を超えた迅速な連携、情報の共有が必須であり、病院の「真の総合力」が求められている。

引用文献

- 1) 今川彰久, 房 俊昭, 栗田卓也, 他: 1型糖尿病調査研究会報告 劇症1型糖尿病の新しい診断基準(2012). 糖尿病. 55(10): 815-820. 2012.
- 2) 日本臨床腫瘍学会/日本糖尿病学会: 免疫チェックポイント阻害薬に関連した劇症1型糖尿病の発症について. [引用2017-1-31]
http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/jds_imp_nivolumab_201601.pdf
- 3) 日本糖尿病学会: 免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関する Recommendation. [引用2017-1-31]
http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_nivolumab.pdf
- 4) 小野薬品工業株式会社: 医療用薬品情報. [引用2017-1-31] http://kwn-di.com/ono_pharmaceutical/html/index.html
- 5) Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et.al: Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. Diabetes Care. 38(4):e55-e57, 2015.
- 6) Mahzari M, Liu D, Arnaout A et.al.: Immune checkpoint inhibitor therapy associated hypophysitis. Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes. 8 :21-28.2015.