



★シリーズ 最新のがん

免疫チェックポイント阻害薬の有害事象のマネジメント

林 秀 敏

近畿大学医学部内科学腫瘍内科

Management of immune-related adverse events (irAE)

Hidetoshi Hayashi

Department of Medical Oncology, Kindai university, Faculty of Medicine

Key words : 抗 PD-1 抗体, 抗 PD-L1 抗体, 抗 CTLA-4 抗体, 免疫チェックポイント阻害剤, 免疫関連有害事象
anti PD-1 inhibitor, anti PD-L1 inhibitor, anti CTLA-4 inhibitor, immunocheckpoint inhibitor, irAE

はじめに

近年のがん治療のパラダイムシフトを引き起こした免疫チェックポイント阻害薬の開発および臨床導入は我々臨床医に新たな課題を与えている。

それは免疫を介したこれまでに類を見ない作用機序を有するこの薬剤による、免疫を介した有害事象、いわゆる免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) の存在とその対応である。

著者も含めて多くの (固形) がん診療医は細胞障害性抗がん薬による骨髄抑制からの免疫の抑制に悩まされることはあっても、免疫の暴走に対処する必要が無かった。それは腫瘍医からすると最も速いカテゴリーの一つであった。免疫チェックポイント阻害薬の作用機序は、腫瘍細胞の免疫からの逃避を阻害する事なのだが、我々も免疫の学習からの逃避が阻害されているわけである。

本稿では実地臨床で既に免疫チェックポイント阻害薬が用いられている進行非小細胞肺癌や悪性黒色腫、胃がん、頭頸部がんなどに対する、著者が所属する腫瘍内科での経験から現時点での irAE のマネジメントについて概説する。特に本稿では抗 PD-1 抗体薬製造企業より出される適正使用ガイドではカバーできない TIPS や症例の経験について概説したい。これらは異論もあるであろうが、議論の種にして頂ければ幸いである。

irAE の概略

irAE に明確な定義は存在しないが、一般的には免疫チェックポイント阻害薬により惹起される正常臓器の免疫反応によって引き起こされる有害事象と考えられる。その発症範囲は胸腹部臓器から神経、筋肉など多臓器・器官に及ぶ。(図1)

臓器特異的な irAE と別に全身の炎症を反映したのものとして疲労、インフルエンザ様症状 (臓器障害を伴わずに38度以上の発熱を一時的に呈するものがこのように称されていると考えられる)、食欲不振等が挙げられるが、概して細胞障害性抗がん薬で認められる疲労や食欲不振より軽症であり、頻度も少ない。実際に、通常使用されてきたような細胞障害性抗がん薬と免疫チェックポイント阻害薬の比較試験における QOL 評価では、免疫チェックポイント阻害薬使用患者の QOL は概して細胞障害性抗がん薬使用患者の QOL より良好であることが示されている。

過去の報告における有害事象の頻度を別表に挙げる (表1)^{1,2}。甲状腺機能障害や皮疹など比較的高頻度に生じるものもあるが、特に重症の Grade 3 以上の有害事象に関しては決して頻度は多くない。

甲状腺機能障害 (甲状腺機能低下・亢進症)

抗 PD-1 抗体における irAE の中で最も頻度が高く、なおかつ特徴的な有害事象である。

多くの場合は甲状腺機能低下症を呈するが、一部

表 1. 抗 PD-1 抗体による主な irAE の頻度

	ニボルマブ 非小細胞肺癌* ¹ (n=287)		ニボルマブ 悪性黒色腫* ² (n=576)	
	All %	G3/4 %	All %	G3/4 %
内分泌系				
甲状腺機能低下	7	0	5.2	0
甲状腺機能亢進	1	0	2.6	0.2
胃腸				
下痢	8	1	12.7	0.5
腸炎	1	<1	1.0	0.7
肝臓				
ALT 増加	3	0	2.8	0.3
AST 増加	3	<1	1.9	0.7
肺				
肺臓炎	3	1	1.7	0
皮膚				
発疹	9	<1	12.7	0.3
そう痒症	8	0	17.2	0.2
紅斑	1	0	2.4	0
その他				
倦怠感	32	3	24.8	0.3

1. Borghaei, et al. N Engl J Med. 2015; 373(17): 1627-39.
2. Jeffrey S. Weber J Clin Oncol. 2017 Mar; 35(7): 785-792

は一時的な亢進症を来してその後に低下症に移行する例が存在する。機序としては PD-1/PD-L1 経路の阻害によって惹起された細胞障害性 T リンパ球 (Cytotoxic T lymphocyte) が甲状腺を破壊する事で甲状腺ホルモンが産生されずにその機能が低下するか、一時的な甲状腺ホルモンの放出によって機能が亢進することが考えられているが、明確な機序は不明である。

検索としては抗 PD-1 抗体開始後は TSH (できれば fT4, fT3 も測定したいが、保険で査定されるリスクは高い) を月に 1 回の頻度で測定し、TSH の低下時や上昇時 (10 IU/ml 以上が目安) には亢進症や低下症に伴う症状が無いか確認する。

抗 PD-1 抗体薬に関しては症状があればいったん中止が望ましいと考えられるが、症状が無いのであれば継続も検討できる。なお、当院で発症した甲状腺機能障害で症状を呈した事は無く、基本的に抗 PD-1 抗体は休止することなく継続できている。

治療としては、甲状腺機能低下症の時はチラーヂンを補充する。チラーヂンは高用量から開始すると心不全のリスクがあるため、25~50µg/day の低用量より徐々に増量を行う。その際も TSH, fT4, fT3 を定期的にモニタリングする。

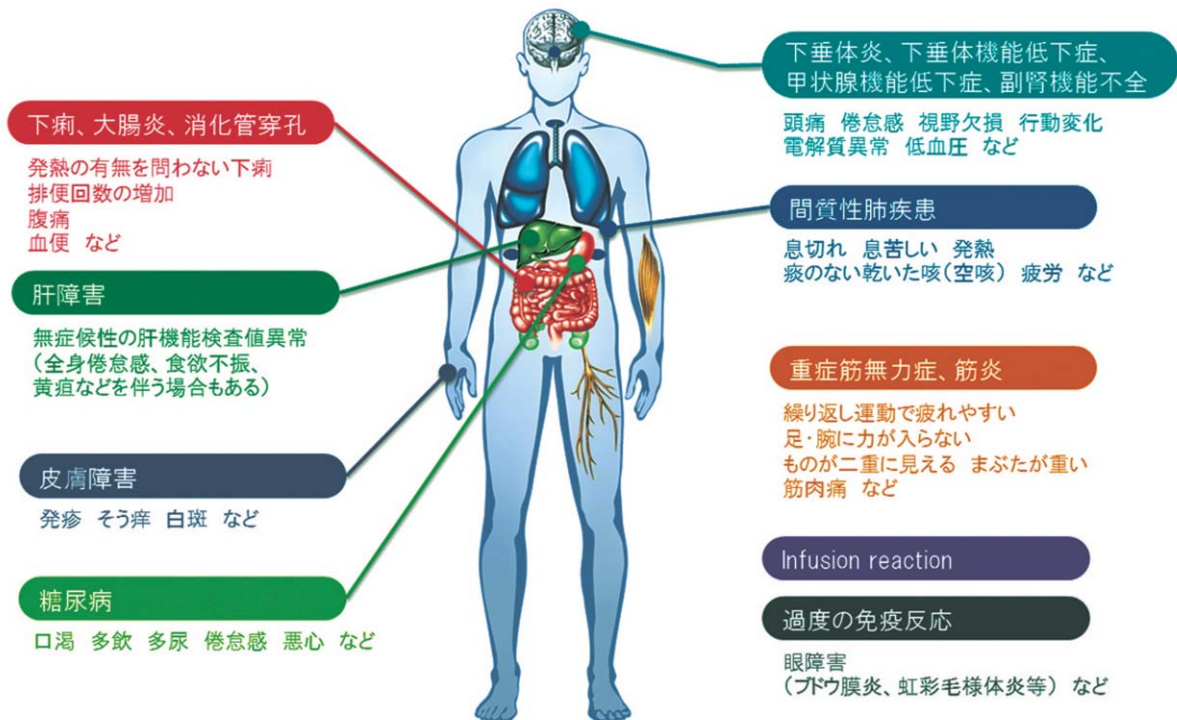


図 1. 免疫関連の特徴的な有害事象 (海外データ)

オブジーボ適正使用ガイドより引用抜粋

下垂体炎（下垂体機能低下）

抗 PD-1 抗体単剤で約 1%，抗 CTLA-4 抗体では約 4% に生じる有害事象である。作用機序は不明な部分が多いが、抗 CTLA-4 抗体により発症する下垂体炎は抗体の直接的な下垂体への結合による II 型アレルギー反応を介した炎症であることが報告されている³。また、抗 PD-1 抗体による下垂体炎は多くの場合は ACTH の単独欠損症であるが、抗 CTLA-4 抗体による下垂体炎は ACTH と TSH の欠損症であることが知られている。つまり CTLA-4 抗体使用時の甲状腺機能低下症では、前述の様に TSH はネガティブフィードバックで上昇するのではなく、直接的に抑制されるため低下する。

症状としては副腎機能不全による症状となるが、筆者の経験では倦怠感などの不定愁訴として最初の訴えが始まることが多い。検査での異常所見としては ACTH の低値が特徴的で、血中コルチゾールは教科書的には日内変動が大きい単回の測定が有用な事もある。ただし ACTH やコルチゾールは多くの施設では即日検査値が判明する事が難しいと予想され、その際は低 Na や低血糖、好酸球の増加などが傍証となる。

治療としては基本的にはこれによる副腎機能不全に伴うステロイド枯渇に対するステロイド補充であり、コートリル投与を半永続的に行うことが多い。ただしステロイド補充のもとで免疫チェックポイント阻害薬自体は使用継続可能であることが経験される。

間質性肺障害

間質性肺障害は免疫チェックポイント阻害薬の内、特に抗 PD-1/PD-L1 抗体では最も注意すべき有害事象の一つである。抗 PD-1/PD-L1 抗体では概ね 3% 程度の頻度で報告されている^{4,5}。間質性肺障害は画像的および病理学的にいくつかのパターンが存在するが、半数以上が一般的にステロイド反応性が良好とされる COP (Cryptogenic organizing pneumonia) 様の肺臓炎であるが、その他に NSIP (nonspecific idiopathic pneumonia) や過敏性肺臓炎 (HP: hypersensitivity pneumonitis) 様、また進行が急速でステロイド反応性が不良な DAD (diffuse alveolar damage) パターンなども報告されている⁵。

その他に免疫チェックポイント阻害薬に特徴的な肺障害として、Peri-tumoral pneumonitis パターンが挙げられる。これは肺転移巣周囲にすりガラス影を生じるもので呼吸不全よりむしろ発熱などの炎症亢進症状を伴うことが多い。推察としては腫瘍に浸

潤した CTL (Cytotoxic T lymphocyte) が、腫瘍周囲の正常肺に漏出することが想定されている。この Peri-tumoral パターンと前述の COP パターンではステロイドの良好な反応性や、呼吸不全が比較的軽度な事が多いことより抗 PD-1 抗体の再投与例もしばしば報告されているが、自験例も含めて肺臓炎の再発も多い⁶。

抗 PD-1 抗体による Durable response による Benefit と肺障害のリスクを慎重に測る必要がある。

腸 炎

腸炎に関しては潰瘍性大腸炎様の所見が知られている。頻度としては抗 PD-1/PD-L1 抗体ではそれほど高い頻度ではないが、抗 CTLA-4 抗体では高率に発症することが知られている。症状としては下痢で発症し、その後腹痛や粘血便、発熱などを随伴する。検査異常としては潰瘍性大腸炎と同様の所見が画像的、病理学的に認められるが、潰瘍性大腸炎とは異なり必ずしも直腸からの連続性病変ではない。また前述の症状を呈してすぐの場合は CT 画像のみならず内視鏡においても異常が認められないことは多い。それでも一見、内視鏡的に正常に見える腸粘膜を生検すると、CD4/8 陽性のリンパ球が陰窩内に浸潤している所見が得られる。

治療としては、まず早急なステロイド投与が推奨される。過去の報告では抗 CTLA-4 抗体による下痢発症時より 4 日以内のステロイド投与はそれ以降のステロイド投与症例に比較して腸炎の予後が改善する事が知られている⁷。下痢発症後に自己免疫性腸炎であるのか、感染性などのその他の原因であるかの鑑別も重要ではあり、下部消化管内視鏡検査の施行も薦められるが、その鑑別に時間を要しすぎるのは危険であり、検査による確定診断を待つことなくステロイド投与を検討することも考えられる。

また最近では一般的な潰瘍性大腸炎の標準治療である抗 TNF- α 抗体のインフリキシマブの投与を早期から行うことが提唱されている。PD-1 をノックアウトした irAE モデルマウスでは TNF- α が INF- γ とともに上昇する事が知られている⁸。当院では現状は早期のステロイド投与 (1~2 mg/kg) を施行し、症状の改善が無ければ (たとえ悪化を食い止めたとしても、改善が認められない、もしくはステロイド漸減中に症状が再燃の兆しを見せる) インフリキシマブの早期導入を心がけている。今後知見が集積されれば初回よりインフリキシマブを導入する可能性もあるかもしれない。

肝 障 害

肝障害に関しても自己免疫性肝炎様の所見が得られるが、そのパターンには複数のものが報告されている。一般的に考えられているのは肝実質に対するCTLの浸潤に伴う自己免疫性肝炎であるが、IgGは正常値であり、また抗核抗体、抗平滑筋抗体といった自己免疫性肝炎で一般に認められる検査所見を欠く点でいわゆる自己免疫線肝炎とは異なる。高度のAST/ALT上昇に加えて発熱やCRP上昇などの全身の高炎症を伴うことが多い。我々の経験上は多くの場合速やかな（時としてエンピリックな）ステロイド投与が奏効するが、ステロイドが不応時にはミコフェノール酸モフェチルを用いる。

その他として我々は自己免疫性胆管炎パターンを報告している⁹。これは画像上明らかな閉塞機転を伴わないが限局性の肝外胆管拡張を伴うものであり、ASTやALTの上昇と比して高度なALPや γ -GTPの上昇を伴い、肝生検による病理学的な所見としては胆管周囲のCD8陽性Tリンパ球の浸潤に伴うものとして特徴づけられる。ステロイドの反応性は前述の自己免疫性肝炎パターンと比較すると不良である。

irAEによる肝障害に関しても我々の施設では積極的な（たとえステロイド使用後であっても）肝生検を施行しており、今後さらなる知見の追加が望まれる。

重症筋無力症

重症筋無力症は頻度は非常に少ないものの、その疾患の特異性や重症性にて重要な有害事象である。重症筋無力症そのものの説明は成書を参考にされたいが、我々がirAEの重症筋無力症として気になっている点は以下の通りである。

①CK値上昇を伴う事が多い：一般的に筋・神経接合部の異常である重症筋無力症は筋酵素であるCK上昇は伴わないが、irAEとして報告されている重症筋無力症ではそのほとんどがCK上昇を伴う。これは筋炎や心筋炎を併発する事が多いとされている。倦怠感などの不定愁訴に加えてCKの高度の上昇で重症筋無力症として気づかれるパターンも多いと考えられ（実際にそのような経験がある）、我々は免疫チェックポイント阻害薬の使用時にはCKをルーチンの測定項目の一つとしている。

②発症時にステロイドの使用を控える：重症筋無力症ではステロイドによる初期増悪が知られている。発症時や発症を疑った際にはとにかく神経内科コンサルトとし、エンピリックなステロイド使用を控える。

自己免疫疾患を有する症例における 免疫チェックポイント阻害薬の使用

原則自己免疫疾患を合併する症例に対して、添付文書では使用に注意を要するとされているが実際にどのように注意すれば良いであろうか。

自己免疫疾患合併時の免疫チェックポイント阻害薬使用の安全性についてはレトロスペクティブは報告がいくつか存在する^{10,11}。多くの場合は乾癬や関節リウマチ、潰瘍性大腸炎など致死的になりにくい自己免疫疾患の合併例であり、これらの増悪やほかの自己免疫疾患を発症させるなどの例もあるものの、使用可能であったとの報告が散見する。基本的には注意深い使用が望ましいが、例えば自己抗体をスクリーニングで測定し、症状やほかの所見異常がないにもかかわらず陽性であることを理由として免疫チェックポイント阻害薬の使用を控える根拠は無いと考える。

免疫チェックポイント阻害薬の 有効性と有害事象の関連

irAEのマネジメントが安全性にとって重要であることは当然であるが、有効性の維持に対しても重要である。悪性黒色腫ではirAE発症の有無によって有効性が大きく異なることが複数の報告で知られている^{12,13}。特に比較的軽度であることが多い皮疹に関しては高い関連が認められるが、これは悪性黒色腫のがん抗原と皮膚の抗原性が類似しているためによる可能性が考察されている。非小細胞肺癌における報告はまだ少ないが、甲状腺機能障害と有効性の関連は既に報告されている（ただし少数例であり、lead-time biasが除かれた解析手法が用いられていない）。近畿大学および市立岸和田市民病院、和泉市立総合医療センター、国立病院機構大阪南医療センター、近畿大学付属堺病院における進行非小細胞肺癌130例余りのニボルマブ使用例に対して我々はirAEと有効性の関連を、Lead time biasを考慮したLandmark解析に検討したが、やはり高い関連が示されている¹⁴。

つまり有効症例であるほど有害事象が発現しやすい、そのマネジメントの重要性が増すのである。

免疫チェックポイント阻害薬の irAEのマネジメントのポイント

有害事象マネジメントにおいて、医師のみならず看護師、薬剤師等も含めたチームでの関わりが重要であることは言うまでもない。一方でirAEマネジメントに対してこの様な医療チームがどの様に関わ

るかは不明瞭なところがある。

従来我々が手掛けていた分子標的治療薬に関しては、チームによるマネジメントが非常に強力であった。オンターゲット効果による特定の臓器に対する有害事象（抗EGFR抗体における皮疹、VEGFRを含むマルチターゲットキナーゼ阻害薬における手足症候群など）が高頻度に出現する、しかもその予防が重要で効果的であるからである。医療チームによるマネジメントにより高頻度の有害事象の頻度が改善することは医療者にとってやりがいが高いものである。一方でirAEの場合は真逆である。どの臓器に有害事象が出現するか予想できず、しかもその頻度は少ない。何に手を付ければよいかわからないのである。問題点は何か？①低頻度で多様な有害事象をなかなか経験できない②見極められない③見逃してしまう、が挙げられる。

①に対して重要なのが情報の共有であり、ある科のある医師が経験した特定の有害事象の経験の共有がその対応策である。②に関してはどのような有害事象があるかを医師のみならず看護師薬剤師が知ることであり、その教育は重要である。医師は内科の基本である症状をベースとした診断学を鍛える必要がある。③に関しては複数の網によるirAEの捕獲である。たとえ診察室で医師が患者の症状を見逃しても、化学療法室で看護師薬剤師が症状を見つける、患者の訴えを聞いて医師にフィードバックをすることが重要である。こうした観点から、近畿大学ではがんセンターの統括の下で、irAEをマネジメントする科の専門医師、実際にかん診療において免疫チェックポイント阻害薬を使用する医師、そして通院治療センターや臨床試験管理センター等の免疫チェックポイント阻害薬に関わる人が多い看護師、薬剤師などのメディカルスタッフを中心としたチームを形成した(imNET)。月に1度の勉強会(各科のirAE担当医師による講義および事例検討)には、医師、メディカルスタッフから基礎医学系研究者まで様々な部署のスタッフが参加し議論が行われている。irAEはその疾患の専門家による対応が中心となるが、複数のirAEの合併例や、未知のirAEへの対応などでは複数の科の医師が対応する必要があり、その際にもimNETによるマネジメントが可能と考えられる。今後診療のみならず、irAEに対する研究面も含めたimNETの発展を目指したい。

まとめ

irAEのマネジメントに関して、自施設の経験を踏まえてTIPsを中心に解説した。本稿では誌面の関係ですべてのirAEについての説明は困難であり、

まずは製薬企業が作成しているマネジメントガイドラインを読むことを強く勧めるが、まだまだ今後も新たな知見が集積されると考えられ、最新の知識のアップデートが必要である。

文 献

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373: 1627-1639, 2015
2. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al: Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 35: 785-792, 2017
3. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al: Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 6: 230-245, 2014
4. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al: Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2: 1607-1616, 2016
5. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al: PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res* 22: 6051-6060, 2016
6. Kato R, Hayashi H, Tanizaki J, et al: Peritumoural ground-glass opacity associated with tumour pseudo-progression in a patient with non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *ESMO Open* 2: e000145, 2017
7. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al: Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 33: 3193-3198, 2015
8. Liu J, Blake SJ, Harjunpaa H, et al: Assessing Immune-Related Adverse Events of Efficacious Combination Immunotherapies in Preclinical Models of Cancer. *Cancer Res* 76: 5288-5301, 2016
9. Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, et al: Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs*, 2017
10. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al: Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 28: 368-376, 2017
11. Gutzmer R, Koop A, Meier F, et al: Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity. *Eur J Cancer* 75: 24-32, 2017
12. Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, et al: Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association with

- Disease Progression. *JAMA Dermatol* 151: 1206–1212, 2015
13. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al: Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res* 22: 886–894, 2016
14. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al: Association of Immune-Related Adverse Events with Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 4: 374–378, 2018