

—日本内分泌学会臨床重要課題—

免疫チェックポイント阻害薬による 内分泌障害の診療ガイドライン

作成 一般社団法人 日本内分泌学会

—日本内分泌学会臨床重要課題—

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン

ワーキンググループ 委員名簿

名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学 教授 有馬寛(委員長)

和歌山県立医科大学糖尿病・内分泌代謝内科 教授 赤水尚史(副委員長)

大阪医科大学内科学Ⅰ 教授 今川彰久

弘前大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学講座 准教授 蔭山和則

大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学 講師 大月道夫

和歌山県立医科大学糖尿病・内分泌代謝内科 講師 有安宏之

和歌山県立医科大学糖尿病・内分泌代謝内科 講師 稲葉秀文

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 講師 槇田紀子

名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科 病院講師 岩間信太郎

序文

近年、免疫チェックポイント阻害薬が種々の悪性腫瘍に適用となり、その使用が拡大しています。我が国では 2018 年 8 月現在、抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブ(ヤーボイ)が悪性黒色腫に、抗 PD-1 抗体のニボルマブ(オプジーボ)が悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌に、抗 PD-1 抗体のペムブロリズマブ(キイトルーダ)が悪性黒色腫、非小細胞肺癌、尿路上皮癌に、抗 PD-L1 抗体のアベルマブ(バベンチオ)がメルケル細胞癌に、抗 PD-L1 抗体のアテゾリズマブ(テセントリク)が非小細胞肺癌にそれぞれ保険適用となっています。そして、今後さらに新たな免疫チェックポイント阻害薬が承認される見込みです。

これらの薬剤は免疫反応活性化により抗腫瘍効果を示しますが、その作用機序から自己免疫疾患を惹起する可能性が考えられており、様々な免疫関連有害事象の発生が報告されています。その一つに内分泌障害があり、これまでに下垂体機能低下症、副腎皮質機能低下症、甲状腺機能異常症、副甲状腺機能低下症、1 型糖尿病が報告されています。内分泌障害によって生じる倦怠感等の症状は原疾患(癌)によるものと誤認される可能性もあり、免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療に際しては同薬によって内分泌障害が生じ得ることを予め認識しておくことが大切です。また、内分泌障害に対して適切な診断、治療がなされなければ重大な転帰を辿ることもあり得ます。

こうした事情に鑑み、日本内分泌学会では「免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン」を発表することに致しました。本学会員が本ガイドラインを参考にしてがん治療担当医と密に連携することで、免疫チェックポイント阻害薬を用いたがん免疫療法が適切に行われることを切に希望します。

目次

(1)	下垂体機能低下症	p 1
(2)	副腎皮質機能低下症	p 3
(3)	甲状腺機能異常症	p 5
(4)	副甲状腺機能低下症	p 7
(5)	1型糖尿病	p 9
	利益相反	p 11

下垂体機能低下症

概要

免疫チェックポイント阻害薬を用いたがん免疫療法の有害事象として下垂体機能低下症が認められる。臨床的特徴が自己免疫性視床下部下垂体炎に類似していることと薬剤の作用機序から、免疫機序を介した下垂体における炎症が原因と推測される。免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症では副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌低下症の頻度が最も高いが、抗 CTLA-4 抗体では ACTH 分泌低下症に加えて甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌低下症、ゴナドトロピン分泌低下症などを合併することがある。一方、抗 PD-1 抗体および抗 PD-L1 抗体では ACTH 分泌低下症のみを認めることが多い。中枢性尿崩症の発症はまれである。

症状

易疲労性、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状、血圧低下、精神障害、発熱、低血糖症状、関節痛、頭痛、視野障害

検査所見

下垂体ホルモン値およびその標的臓器ホルモン値の低下

参考所見

下垂体 MRI において下垂体および下垂体茎の腫大、同部位における造影効果の増強を認めることがある。

診断

下垂体ホルモンおよびその標的臓器ホルモンの基礎値の低下、または各種分泌刺激試験における反応性の低下を認める場合に、免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能低下症と診断される。

治療

ACTH 分泌低下症に対してはヒドロコルチゾン 10-20 mg/日を投与する。

薬理量のグルココルチコイド投与は免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されない。ただし、下垂体の腫大が著明で圧迫症状(視力や視野の障害、頭痛)を早期に改善する必要がある場合は、薬理量のグルココルチコイド投与を検討する。投与量については自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引きを参照して決定する。

ACTH 分泌低下症による副腎クリーゼの場合には副腎クリーゼの治療指針を参照する。

ACTH 分泌低下症と TSH 分泌低下症が合併する場合は、必ずレボチロキシンの補充開始より先にヒドロコルチゾンの補充を開始する。ヒドロコルチゾン補充開始 5～7 日後にレボチロキシンを少量(12.5-25 $\mu\text{g}/\text{日}$)から開始し、FT4 値を指標に投与量を調整する。

ホルモン補充療法によって全身状態が安定するまでは免疫チェックポイント阻害薬の休薬を検討する。

参考資料

- 1) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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 2018; 36(17): 1714-1768.
- 2) Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al., Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. Clin Cancer Res 2015; 21(4): 749-755.

副腎皮質機能低下症

概要

免疫チェックポイント阻害薬を用いたがん免疫療法の有害事象として、稀に原発性副腎皮質機能低下症が認められる。薬剤の作用機序から、免疫機序を介した副腎における炎症が原因と推測されるが、報告例が少なく、組織学的な証拠はない。画像所見として両側副腎腫大、FDG-PET で両側副腎の取り込み亢進が報告されている。システマティックレビューでは 5,871 例中 43 例 (0.7%) で認められたと報告されているが、がん治療に伴うグルコルチコイド使用や続発性副腎皮質機能低下症 (下垂体障害) の合併により、過少評価されている可能性もある。

症状

全身倦怠感、易疲労感、脱力感、筋力低下、体重減少、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状、精神症状 (無気力、不安、うつ)、意識障害、低血圧

検査所見

ACTH 値正常～上昇を伴ったコルチゾールの低下、レニン活性 (レニン濃度) の上昇、低 Na 血症、高 K 血症、低血糖

参考所見

腹部 CT において両側副腎腫大、 ^{18}F -FDG-PET において取り込み亢進を認めることが報告されている (原発癌の副腎転移との鑑別が必要)。

診断

免疫チェックポイント阻害薬投与中に ACTH 値正常～上昇を伴ったコルチゾールの低下、迅速 ACTH 負荷試験におけるコルチゾール反応性低下、CRH 負荷試験における ACTH の増加反応を認める場合、免疫チェックポイント阻害薬関連原発性副腎皮質機能低下症と診断される。

治療

コルチゾール分泌低下症に対してはヒドロコルチゾン 10-20 mg/日を投与する。

薬理量のグルコルチコイド投与は免疫チェックポイント阻害薬関連副腎皮質機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されない。

コルチゾール分泌低下症による副腎クリーゼの場合には副腎クリーゼの治療指針を参照する。

低 Na 血症、低血圧等、塩喪失症状を認める際にはフルドロコルチゾン 0.05-0.2 mg/日を併

用補充する。

ホルモン補充療法によって全身状態が安定するまでは免疫チェックポイント阻害薬の休薬を検討する。

参考資料

- 1) Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al., Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens. JAMA Oncol 2018; 4(2): 173-182.
- 2) Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: Clinical behavior and therapeutic approach. Eur J Intern Med 2018; 47: 6-13.
- 3) Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1(3): e15.
- 4) 柳瀬敏彦, 笠山宗正, 岩崎泰正ら. 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針. 日本内分泌学会雑誌. 2015;91:Suppl.1-78.

甲状腺機能異常症

概要

免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象として甲状腺機能異常症が認められる。甲状腺機能異常症は、1) 甲状腺中毒症と2) 甲状腺機能低下症に分類され、それらの頻度はほぼ同様である。甲状腺中毒症は投与開始 2-6 週後と早期に発症する例が多く、甲状腺機能低下症の発症はそれにひき続いて起こることが多い。免疫チェックポイント阻害薬による甲状腺自己免疫の活性化の結果、甲状腺炎が発症することが主病態と考えられる。免疫チェックポイント阻害薬投与前に TPOAb あるいは TgAb 陽性の場合には甲状腺機能異常症の発症率が増加する傾向があり、また発症後はしばしば TPOAb あるいは TgAb 陽性を示す。免疫チェックポイント阻害薬による甲状腺機能異常症は抗 CTLA-4 抗体よりも抗 PD-1 抗体による場合が多い。抗 PD-L1 抗体の使用時にも発症する。なお、全身状態を反映した低 T3 症候群(悪性腫瘍の末期等に見られる)の影響を受ける可能性に留意する。

症状

1) 甲状腺中毒症

動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感

2) 甲状腺機能低下症

倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加

診断・検査所見

1) 甲状腺中毒症

血清 TSH 低値、遊離 T3 高値、遊離 T4 高値、TRAb 増加(まれ)

2) 甲状腺機能低下症

血清 TSH 高値、遊離 T3 低値、遊離 T4 低値

1)2)ともに、甲状腺超音波検査において、びまん性甲状腺腫大、内部血流の低下、実質低信号領域の出現が特徴的である。甲状腺シンチにおいて摂取率の低下を認める。

治療

1) 甲状腺中毒症

β 遮断薬(例:プロプラノロール 30 mg/日)が症状緩和に有効である。バセドウ病の場合は、抗甲状腺薬等による加療を考慮する。甲状腺機能低下症に移行する場合はしばしばあるため留意する。

2) 甲状腺機能低下症

レボチロキシン(25-50 μ g/日、高齢者あるいは心疾患を有する場合は 12.5 μ g/日)の投与を行い、血中 TSH 値を指標に調整を行う。なお、甲状腺機能異常症に対する薬理量のグルココ

ルチコイド投与の効果は明らかではない。

治療によって甲状腺機能が安定化するまでは免疫チェックポイント阻害薬の休薬を検討する。

参考資料

- 1) Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al., Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: a prospective study. J Endocr Soc 2018; 2(3): 241–251.
- 2) Inaba H, Ariyasu H, Okuhira H, et al., Endocrine dysfunctions during treatment of immune-checkpoint inhibitors. Trends in Immunotherapy 2018; 2(2): 1–9.
- 3) Gan EH, Mitchell AL, Plummer R, et al., Tremelimumab-induced Graves hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2017; 6(3): 167–170.

副甲状腺機能低下症

概要

免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象として副甲状腺機能低下症が認められる。薬剤の作用機序から、免疫機序を介した副甲状腺における炎症が原因と推測されるが、報告例が少なく、組織学的な証拠はない。原因薬剤として抗 CTLA-4 抗体と抗 PD-1 抗体の併用例および抗 PD-1 抗体単独使用例で報告があり、いずれも治療開始 1～1.5 カ月後に発症している。血清 Ca 値の異常は原疾患や治療に伴って生じることがあるため、免疫チェックポイント阻害薬に伴う副甲状腺機能低下症と診断するには、血清 Ca 値に加え、intact PTH、25-水酸化ビタミン D、1,25-水酸化ビタミン D、血清 P、Mg 値、尿中 Ca、Mg 排泄率の測定が必要である。

症状

急性の低 Ca 血症に伴う症状：神経筋症状（手足のしびれ、テタニー）、重症では全身痙攣、徐脈

診断・検査所見

intact PTH の低値、低 Ca 血症、高 P 血症

参考所見

低 Mg 血症に伴う低 Ca 血症を除外する。

免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象として甲状腺中毒症が合併すると、骨吸収の亢進により低 Ca 血症がマスクされる可能性がある。

治療

有症状の低 Ca 血症で緊急を要する場合は、グルコン酸カルシウムの経静脈投与（例：カルチコール 10-20 ml を 10～20 分かけて静注、その後カルチコール 2-4 ml/時）を行う。緊急を要さない場合は、活性型ビタミンD製剤（例：アルファロール 1-3 µg/日）の補充を開始する。慢性期は、尿路結石の予防、腎機能保持を目的として尿中 Ca/Cre を 0.3 未満に抑えつつ、症状をきたさない最低限の血清 Ca 濃度（7.5-8.5 mg/dl）を目標として活性型ビタミン D 製剤の投与量を調整する。原則 Ca 製剤の併用は行わない。

治療によって全身状態が安定するまでは免疫チェックポイント阻害薬の休薬を検討する。

参考資料

- 1) Win MA, Thein KZ, Qdaisat A, et al., Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. Am J Emerg Med 2017; 35(7): 1039.e5–1039.e7.
- 2) Umeguchi H, Takenoshita H, Inoue H, et al., Autoimmune-related primary hypoparathyroidism possibly induced by the administration of pembrolizumab: a case report. J Oncol Pract 2018; 14(7): 449–451.

1型糖尿病

概要

免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象として1型糖尿病が認められる。発症頻度は1%未満であり、他の免疫関連有害事象に比べ高頻度とはいえない。しかし1型糖尿病は膵β細胞機能廃絶が不可逆的であること、また急激に血糖が上昇し、適切な治療を行わなければ生命予後に影響することから、早期診断と早期の治療(インスリン治療)開始が必要である。免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病は抗CTLA-4抗体よりも、抗PD-1抗体による場合が多い。

症状

口渇、多飲、多尿などの高血糖症状を認め、さらに進行すると全身倦怠感、意識障害、昏睡などのケトosis・ケトアシドーシスによる症状を呈する。

診断・検査所見

血糖は高値を示し、1000 mg/dl 近くになる例も報告されている。200–300 mg/dl で発見される場合もある。尿糖も陽性となる。

尿ケトン体・血中ケトン体は上昇し、ケトosis、さらに進行するとケトアシドーシスを示す。

HbA1c は高値である場合が多いが、高血糖の程度に比較して上昇が軽度である場合もある。血中Cペプチドは経時的に低下する。GAD抗体は陰性のことが多い。

治療

インスリン治療を行う。中等症以上ではケトosis・ケトアシドーシスを合併することが多く、インスリン少量持続静脈内投与および生理食塩水の輸液による脱水、高浸透圧の補正と電解質管理が必要となる。ケトosis・ケトアシドーシス改善後は皮下注射による強化インスリン療法に移行する。軽症例では皮下注射による治療が可能な場合もある。

さらに、軽症・中等症の時点で1型糖尿病と診断することが重要である。免疫チェックポイント阻害薬投与開始前、及び投与開始後来院日毎に、高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定する。測定値は当日主治医(腫瘍治療担当医)が確認し、高血糖症状を認めるか検査に異常値(空腹時126 mg/dl以上、あるいは随時200 mg/dl以上)を認めた場合は、可及的速やかに糖尿病を専門とする医師(不在の場合は担当内科医)にコンサルトし、糖尿病の確定診断を行う。また、患者には、1型糖尿病発症の可能性や、注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿)を自覚したら予定来院日でなくても受診または直ちに治療担当医に連絡するよう指導しておく。

また、薬理量のグルココルチコイド投与は、免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険がある。また、他の

副作用抑制のために薬理量のグルコルチコイドを投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意を払う。

インスリン治療によって血糖コントロールが改善するまでは免疫チェックポイント阻害薬の休薬を検討する。

参考資料

- 1) Ikegami H, Kawabata Y, Noso S. Immune checkpoint therapy and type 1 diabetes. *Diabetol Int* 2016; 7(3): 221–227.
- 2) Baden MY, Imagawa A, Abiru N, et al., Characteristics and clinical course of type 1 diabetes mellitus related to anti-programmed cell death-1 therapy. *Diabetol Int* 2018, *in press*.

日本内分泌学会「医学系研究の利益相反(COI)に関する共通指針の細則」第2条に則り、本ガイドライン(あるいは本指針)の内容に関連し、各策定参加者が開示すべきCOI関係にある企業・組織や団体を以下にまとめた。

申告事項	策定参加者氏名	COI 関係にある企業・組織、団体の名称
役員・顧問		
株保有・利益		
特許使用料		
講演料	有馬寛 今川彰久	MSD 株式会社 小野薬品工業株式会社
原稿料		
治験・受託研究・ 共同研究費	有馬寛 今川彰久	小野薬品工業株式会社 ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社 中外製薬株式会社
奨学寄付金	有馬寛	MSD 株式会社 ファイザー株式会社 小野薬品工業株式会社
寄付講座所属		
贈答品などの 報酬		