

免疫チェックポイント阻害薬による有害事象：知っておくべき内分泌障害

岩間信太郎[†]第73回国立病院総合医学会
(2019年11月8日 於 名古屋)

IRYO Vol. 75 No. 4 (336-339) 2021

要旨

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) を用いたがん免疫療法では、自己免疫機序の関与が示唆される有害事象の発生が問題となる。それらは免疫関連有害事象 (irAE) と総称され、肺、消化管、肝、皮膚、神経・筋、内分泌器官など全身の臓器で報告されている。内分泌irAEとして、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型糖尿病が知られており、発症した際には適切な対処が求められる。とくに、副腎クリーゼや糖尿病ケトアシドーシスは重篤な有害事象であり、迅速な対応が求められる。irAEの適切な対処法の確立に加え、ICI開始前にirAEの発症リスクを判別するバイオマーカーの開発はきわめて重要である。本稿では、内分泌irAEについて解説し、われわれが報告した甲状腺機能異常症の高リスクマーカーについて紹介する。

キーワード 下垂体機能低下症, 甲状腺機能異常症, 1型糖尿病

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 (irAE) の中で、内分泌irAEとして下垂体機能低下症、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る^{1) 2)}。

下垂体機能低下症

ICIによる下垂体機能低下症には臨床的に下垂体炎とACTH単独欠損症 (isolated ACTH deficiency : IAD) の2つのパターンがある。原因薬剤により頻度、好発時期および内分泌学的特徴が異なる。

抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体のいずれにおいても下垂体機能低下症は発生し、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌低下症必発である³⁾。われわれの検討における頻度は抗CTLA-4抗体で24%、抗PD-1抗体で6%であった³⁾。

下垂体炎では、MRIでの下垂体腫大と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。抗CTLA-4抗体が原因薬剤となる。一方、IADでは、下垂体腫大は認められず、ACTH分泌低下症のみを呈する。抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体がIADの原因薬剤となる¹⁾。ICIによる下垂体機能低下症では視床下部下垂体後葉系の障害

名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 [†]医師
著者連絡先：岩間信太郎 名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
e-mail : siwama@med.nagoya-u.ac.jp
(2020年2月6日受付, 2020年11月13日受理)

Adverse Events Induced by immune Checkpoint Inhibitors : Endocrine Dysfunction
Shintaro Iwama, Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Hospital
(Received Feb. 6, 2020, Accepted Nov. 13, 2020)

Key Words : hypopituitarism, thyroid dysfunction, type 1 diabetes

による中枢性尿崩症の発症はきわめてまれである。

ICIによる下垂体機能低下症の診断の契機となる所見として倦怠感の出現や低ナトリウム血症、好酸球増加が挙げられるが、これらは原疾患（癌）でもしばしば認められるため、ICI治療中に下垂体機能低下症の発症を疑った場合はACTHおよびコルチゾールを測定する。

ACTH分泌低下症に対する治療は生理量のヒドロコルチゾン（10-20 mg/日）を使用する¹⁾。他の重篤なirAEでは高用量のステロイド治療が施行されるが、ICIによる下垂体機能低下症に対する高用量ステロイドの有効性を示すエビデンスはない¹⁾。

抗CTLA-4抗体関連下垂体炎の発症機序

われわれは抗CTLA-4抗体の投与により下垂体炎を発症するモデルを作成し、発症機序の検討を行った。本マウスにおいて、一部の下垂体細胞がCTLA-4を発現していること、投与した抗CTLA-4抗体が下垂体のCTLA-4発現細胞に作用して補体の活性化をおこすことを明らかにした⁴⁾。すなわち、抗CTLA-4抗体投与により^{じやっき}惹起される補体の活性化が下垂体における炎症発生に関与し、その後下垂体炎発症につながる可能性が示唆された。また、本マウス血中に抗下垂体抗体が認められたことから下垂体に対する自己免疫機序の関与が示唆された。

甲状腺機能異常症

甲状腺機能異常症は頻度が高く、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体が原因となることが多い。甲状腺ホルモン値により、甲状腺中毒症と甲状腺機能低下症に大別され、甲状腺中毒症は破壊性甲状腺炎と甲状腺機能亢進症に分類される。われわれは甲状腺機能異常症の発症を解析する前向き研究を行い、ICIによる甲状腺中毒症のほとんどは破壊性甲状腺炎であることを明らかにした⁵⁾ ⁶⁾。甲状腺濾胞構造の破壊が生じて一過性に甲状腺ホルモン値が上昇し、その後甲状腺機能低下症となると考えられる。甲状腺機能亢進症はまれであるが、われわれは甲状腺シンチグラフィによる確定診断例を初めて報告した⁶⁾。本症例はバセドウ病の既往があり、抗PD-1抗体投与後に一過性の甲状腺機能亢進症が認められた。

甲状腺中毒症の症状（動悸など）改善には β 遮断薬が有効で、破壊性甲状腺炎に対する抗甲状腺薬は無効である。甲状腺機能亢進症には抗甲状腺薬の使用を考慮する。甲状腺機能低下症ではレボチロキシンを投与する¹⁾。

1型糖尿病

ICIによる1型糖尿病の頻度は1%未満で、抗PD-1抗体による報告が多い¹⁾。糖尿病ケトアシドーシス（DKA）となる可能性があり、適切な対処が求められる。

自覚症状として、口渇、多飲、多尿などが認められる。ICI投与を受ける患者に^{あらかじ}予めこのような症状が出現した際には医療機関を受診するよう指導しておく。

検査所見では、高血糖、ケトアシドーシスまたはケトアシドーシス、血中Cペプチド低値が認められる。ICI投与開始後は来院日毎に、高血糖症状および血糖値を確認することが推奨されている¹⁾。

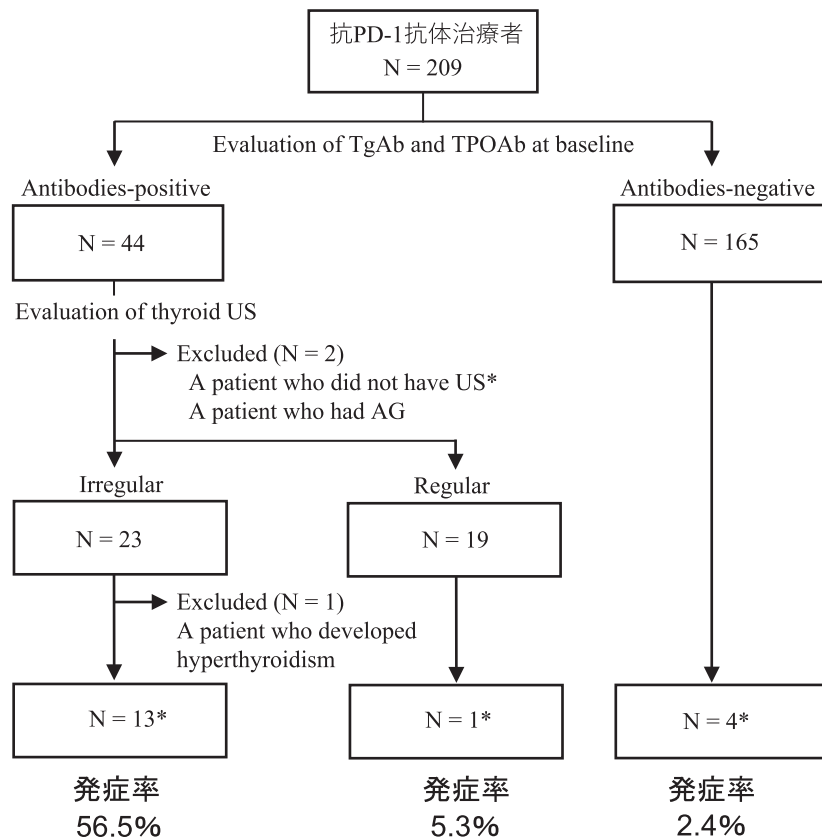
1型糖尿病と診断された場合はインスリン治療を開始する。内因性インスリン分泌は著明に低下するため、永続的なインスリン治療が必要となる。

irAEのバイオマーカー

われわれは名古屋大学医学部附属病院においてICIが投与される全例を対象に前向き研究を実施している。ICI開始前の甲状腺自己抗体（TPOAbあるいはTgAb）と甲状腺機能異常症発症との関連を解析した結果、抗PD-1抗体投与前に甲状腺自己抗体陽性であった群は、両者が陰性であった群と比較し有意に甲状腺機能異常症の発症率が高値であった⁵⁾。さらに、甲状腺自己抗体陽性者に対して甲状腺エコーを施行した結果、甲状腺内部エコー不均一群は均一群よりも有意に甲状腺機能異常症の発症頻度が高値であった [56.5% vs. 5.3%]⁶⁾。以上より、抗PD-1抗体投与前の甲状腺自己抗体と甲状腺内部エコー所見により、甲状腺機能異常症のリスクを層別化できると考えられた（図1）。

おわりに

内分泌irAE発症時は特異的な所見が認められない場合も多い。したがって、内分泌irAEの発現を



*Patients who developed destructive thyroiditis and/or hypothyroidism induced by anti-PD-1 antibodies. US, ultrasonography; AG, adenomatous goiter; TPOAb, anti-thyroid peroxidase antibodies; TgAb, anti-thyroglobulin antibodies.

図1 抗PD-1抗体関連甲状腺機能異常症の発症リスクは甲状腺自己抗体の有無および甲状腺内部エコー所見により判別される（文献6）より改変）

疑った際は積極的にホルモンを測定して鑑別することが求められる。irAEと治療効果との関連が報告されており、内分泌irAEでは非小細胞肺癌における甲状腺機能異常症³⁾、悪性黒色腫における下垂体炎^{3) 7)}においてその関連が報告されている。したがって、irAEのマネジメントは、ICIの安全使用のみならず、生命予後改善の点からもきわめて重要といえる。また、irAEの発症機序の解明は原因が明らかではない自己免疫疾患の病態解明に繋がると期待される。

〈本論文は第73回国立病院総合医学会シンポジウム「免疫チェックポイント阻害薬使用（ICI）における注意点」において「内科医の立場から 知っておくべき内分泌副作用と対処法」として発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Arima H, Iwama S, Inaba H et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocri J* 2019 ; **66** : 581-6.
- 2) 有馬 寛, 赤水尚史, 今川 久ほか. 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. *日内分泌会誌* https://doi.org/101507/endocrine94SNovember_1. 2018 ; **94** (Suppl) : i-iii, 1-11.
- 3) Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y et al. Pituitary

- dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma : a prospective study. *J Immunother Cancer* 2020 ; **8**(2) : e000779.
- 4) 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* 2014 ; **6**(230) : 230ra245.
- 5) 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** : 241-51.
- 6) Okada N, Iwama S, Okuji T et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed death-1 antibodies: A prospective study. *Br J Cancer* 2020 ; **122**(6) : 771-7.
- 7) Faje AT, Lawrence D, Flaherty K et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer* 2018 ; **124** : 3706-14.