

多施設共同による免疫チェックポイント阻害剤による内分泌障害に関する研究

【要旨】(200～400 文字程度)

免疫チェックポイント阻害剤による免疫関連有害事象(以下、irAE)として、内分泌障害がある。内分泌障害の発症頻度は 5～10%程度と報告されているが、その多くは甲状腺機能障害である。しかし、内分泌障害の中でも1型糖尿病と下垂体機能障害及び副腎皮質機能低下症は、発症頻度が1%未満と非常に稀な上に急激な発症が特徴的であり、また重篤な症状に陥った症例も経験している。各 irAE とも発症頻度が稀であることより、過去の報告は症例検討や少数でのケースシリーズ研究に留まっているのが現状であり、早期発見に繋がる探索研究が望まれている。そこで、irAE の1型糖尿病と下垂体機能障害及び副腎皮質機能低下症の発症患者の臨床的特徴と治療経過をまとめ、早期発見や患者への注意喚起のために有用な情報を探索することを目的とした。

【キーワード】(3～5 個)

免疫チェックポイント阻害剤、免疫関連有害事象(irAE)、1型糖尿病、下垂体機能低下症、副腎皮質機能低下症

【背景】

免疫チェックポイント阻害剤を用いたがん免疫療法の有害事象(immune-related Adverse Events: irAE)として、内分泌障害である甲状腺機能障害、1型糖尿病、下垂体機能障害による続発性副腎皮質機能低下症などが認められている。甲状腺機能低下症は 5～10%程度¹⁾の発症頻度の報告がある一方で、1型糖尿病は 0.4%・副腎皮質機能低下症は 2.3%²⁾と、1型糖尿病と副腎皮質機能低下症は頻度が非常に稀であることより、発症前の症状や経過についてのまとまった報告が少ない。

1型糖尿病については、日本糖尿病学会による日本人発症者 22 例に対する調査報告³⁾が発表された。また、副腎皮質機能低下症に関しては、発症前に低 Na 血症が見られる⁴⁾や好酸球数が増加する⁵⁾などの報告はあるものの、症例数 4～5 例での症例集積に留まっている。

両有害事象とも、臨床経過の詳細な報告が少ないこともあり、実臨床では早期発見できずに糖尿病ケトアシドーシスや副腎クリーゼなどの重篤な症状に陥り、緊急搬送される症例も見受けられる。

【目的】

免疫チェックポイント阻害剤使用患者における1型糖尿病と副腎皮質機能低下症の発症患者の臨床的特徴と治療経過をまとめ、早期発見や患者への注意喚起のために有用な情報を探索することを目的とした。

【方法】

2015 年 10 月から 2021 年 1 月までに、研究協力施設 5 施設で irAE1型糖尿病と副腎皮質機能低下症を発症した患者(1型糖尿病;21 例、副腎皮質機能低下症;145 例)を対象とし、患者背景・自覚症状・発症までの期間と投与回数・検査値推移などについて後方視的な記述的研究を行った。また、治験参加中の発症例は除外とした。

【結果①: 1型糖尿病】

患者背景は、年齢中央値(範囲): 63 歳(32-75)、男/女: 16/5 例、PS 0/1/3: 10/10/1 例、レジメンはニボルマブ単剤/ニボルマブ+イピリムマブ療法: 14/7 例であった。

1 型糖尿病発症までの期間の中央値(範囲)は 3.3 ヶ月(0.4-30.8)で、約 50%が 3 ヶ月以内、約 70%が 6 ヶ月以内に発症していた。1 型糖尿病発症までの投与回数中央値(範囲)は 7 回(1-57)であり、約 50%が投与 5 回以内、約 70%が投与 10 回以内に発症していた。また、1 例は投与中止後に発症していた。

診断に至った機会は、定期外来受診時が 11 例(52.4%)、患者からの電話相談が 5 例(23.8%)であり、意識障害で緊急搬送された症例は 2 例いた。

診断時の検査所見は、HbA1c の中央値(範囲)は 7.6% (5.6-10.0)、随時血糖値の中央値(範囲)は 578mg/dL (217-1802)、血中 CPR の中央値(範囲)は 0.40ng/mL (0.03-5.50)であった。GAD 抗体が陽性だったのは 3 例であり、臨床病型は 14 例が劇症型、7 例が急性発症型に相当すると思われた。糖尿病ケトアシドーシス(DKA)を呈したのは 9 例(42.8%)であり、DKA を認めた症例の動脈血 pH の中央値(範囲)は 7.190(7.019-7.373)であった。発症時の自覚症状は高血糖症状(口渇・多飲・多尿)が 14 例(66.7%)、消化器症状が 11 例(52.4%)、上気道炎症状が 6 例(28.6%)であった。

1 型糖尿病発症後の ICI 投与は再開/中止: 13/8 例であり、4 例の中止理由が 1 型糖尿病発症によるものだった。

【結果②: 副腎皮質機能低下症】

患者背景は、年齢中央値(範囲): 68 歳(30-85)、男/女: 104/41 例、PS 0/1/2-3: 62/78/5 例、治療レジメンは抗 PD-1 もしくは抗 PD-L1 抗体単剤/イピリムマブ単剤/ニボルマブ+イピリムマブ療法/ICI+殺細胞性抗がん剤: 102/3/26/14 例であった。副腎皮質機能低下症発症までの期間の中央値(範囲)は 4.7 ヶ月(0.5-34.7)で、約 70%が 6 ヶ月以内に発症していた。また、副腎皮質機能低下症発症までの投与回数中央値(範囲)は 6 回(1-60)であり、70%以上が投与 10 回以内に発症していた。

診断に至った機会は、定期外来受診時が 76 例(52.4%)、患者からの電話相談が 43 例(29.9%)であり、副腎クリーゼで緊急搬送された症例は 4 例いた。

診断時の検査所見は、コルチゾール中央値は $1.40 \mu\text{g/dL}$ (0.05-30.90)で、診断時の ACTH 中央値は 3.70pg/mL (0.5-177.0)であった。コルチゾールと ACTH 共に測定されていた 138 例のうち 99%の 136 例が下垂体機能障害による続発性副腎皮質機能低下症、1%の 2 例が原発性副腎皮質機能低下症であった。

発症時の自覚症状は食欲不振が 84 例(57.8%)、倦怠感が 78 例(53.7%)、悪心・嘔吐が 43 例(33.3%)であった。また、無症状で診断された患者が 15 例(10.9%)いた。発症時の検査値は低 Na 血症が 59 例(40.7%)、好酸球増多が 56 例(38.6%)であった。ほぼ全ての症例で副腎皮質ホルモンによる補充療法が行われており、122 例(94.6%)で症状改善を認めた。副腎皮質機能低下症発症による死亡症例はいなかったが、診断までの経過中に 8 例(5.4%)で副腎クリーゼに陥っていた。

副腎皮質機能低下症発症後の ICI 投与は再開/中止: 90/55 例であり、5 例の中止理由が副腎皮質機能低下症発症によるためだった。

【考察①: 1型糖尿病】

発症までの期間の中央値は 3 か月程度であり、約 5 割が ICI 開始 3 ヶ月以内に発症していた。一方、投与開

始1年以降の発症例や中止後の発症例も見られた。投与開始時はもちろんのこと、投与開始から時間が経過している場合や中止後も油断はできないため注意してモニタリングする必要がある。

約 6 割の症例は DKA に陥る前に1型糖尿病が診断されており、速やかにインスリン治療を開始することで DKA 発症を防ぐことができていた。また、約半数は定期外来受診時の偶発的な高血糖から診断されていた。高血糖症状や消化器症状などの自覚症状が発症した症例は 5-7 割程度であり、必ずしも全症例で発現はしていないことから定期外来受診時には必ず血糖測定を行うべきである。また、高血糖症状などの自覚症状が出現した場合は直ちに病院に連絡することなど患者への教育や注意喚起も重要であると考えられる。

【考察②:副腎皮質機能低下症】

今回の研究ではほぼ全ての症例が下垂体機能障害による続発性副腎皮質機能低下症であった。

発症までの期間の中央値は 5 か月程度であり、約 7 割が ICI 開始半年以内に発症していた。発症時の自覚症状や検査値は一般的な副腎皮質機能低下症と同様の所見を示したが、必ずしも全例に生じるわけではなかった。また、約 1 割の患者は ACTH とコルチゾールが定期的に測定されていたことによって明確な症状の出現の前に診断がされていた。このことより、特に約7割が発症した投与開始半年以内は、早期発見のために外来受診毎の定期的な ACTH とコルチゾールの測定をすることが望ましいと考える。

また、早期発見のために典型的な自覚症状出現時は直ちに病院に連絡することなど患者への教育や注意喚起も重要である。

【今後の展望】

irAE の1型糖尿病と副腎皮質機能低下症は稀少な副作用であるが、多施設が共同して症例集積をすることで非常に多くの症例数を集積することができた。本研究では両副作用の発症時期や発症時の自覚症状・検査値異常などの傾向を把握することが出来たため、早期発見への一助となる結果になったと考える。

今後の展望として、irAE1型糖尿病と副腎皮質機能低下症の非発症群データと今回集積した発症群のデータを比較してリスク因子を同定する試験を計画中である。リスク因子を明らかにすることは、リスクを持つ患者へのより注意深い副作用モニタリングに繋がり、重篤な症状に陥ることを防ぐ一助になる可能性があると考えられる。

【謝辞】

本研究にあたり、貴重なご意見を頂きました大橋健医師(国立がん研究センター中央病院 総合内科(糖尿病腫瘍科))、川崎敏克先生・松井礼子先生(国立がん研究センター東病院 薬剤部)、また、症例集積に御協力頂きました小柴郁先生(国立がん研究センター中央病院 薬剤部)、魚井みゆき先生・久松大祐先生(九州がんセンター 薬剤部)、宮田篤先生・亀岡春菜先生(四国がんセンター 薬剤部)、廣正拓也先生・高田慎也先生(北海道がんセンター 薬剤部)に謹んで厚く御礼申し上げます。

【本研究に関する成果報告(学会発表、論文報告等)】

日本臨床腫瘍学会学術大会 2022 (2022年2月 京都)

日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2022 (2022年3月 仙台)

ESMO-Asia 2022 (2022年12月)【予定】

論文投稿準備中

【参考文献】

- 1) Hiroshi Arima. et al, Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society, *Endocrine Journal*, 66-7, 2019.
- 2) David J. Byun. et al, Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies, *Nature Reviews Endocrinology*, vol13, 195-207, 2017.
- 3) 馬殿 恵. et al, 抗 PD-1 抗体投与後に発症する1型糖尿病の特徴および臨床経過に関する調査報告, *糖尿病*, 62(1):37-46, 2019.
- 4) Kyu yong Cho. et al, Hyponatremia can be a powerful predictor of the development of isolated ACTH deficiency associated with nivolumab treatment, *Endocrine Journal*, 64 (2), 235-236, 2017.
- 5) Ryo Ariyasu. et al, Adrenal Insufficiency Related to Anti-Programmed Death-1 Therapy, *ANTICANCER RESEARCH* 37:4229-4232, 2017.