



研修医のための教育講座

免疫チェックポイント阻害薬使用患者が ER を受診したら

林 秀 敏

近畿大学医学部 内科学腫瘍内科

Department of Medical Oncology, Kindai university, Faculty of Medicine

Hidetoshi Hayashi

Department of Orthopaedic Surgery, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan

抄 録

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は多くのがん種で標準治療となっているが、免疫関連有害事象 (irAE) という特有の副作用が問題となる。irAE は皮膚、消化管、内分泌、肺、肝臓、神経、心臓など全身のあらゆる臓器に発症し、時に重篤化しうるため、救急外来 (ER) での迅速かつ適切な対応が不可欠である。本総説では、ICI 治療中に ER を受診した患者に対し、ER 医が irAE を疑い、初期対応を行うための要点を解説する。irAE の発症時期、臓器別の特徴、鑑別診断、および特に注意すべき irAE (間質性肺障害、大腸炎、下垂体炎、心筋炎など) への具体的な救急対応について、文献やガイドライン、自験例に基づき概説する。

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

1. はじめに

近年、固形癌治療において免疫チェックポイント阻害薬 (Immune Checkpoint Inhibitors: ICI) 療法は、従来の治療パラダイムを大きく転換させ、その有効性と安全性に関する報告が数多くなされている。ICI 療法は、がん細胞が免疫細胞からの攻撃を回避するために利用する免疫チェックポイント分子を阻害することで、患者自身の免疫系を賦活化し、がん細胞を特異的に攻撃する画期的な治療戦略である。

しかしながら、ICI 療法は、従来の抗がん剤治療とは異なり、自己免疫反応を惹起する可能性があり、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAEs) という特有の副作用を引き起こすことが知られている。irAEs は、その臨床症状が軽微なものから生命を脅かす重篤なものまで多岐にわたり、そ

の発症部位も皮膚、消化管、内分泌臓器、肺、肝臓、腎臓、神経、心臓など全身のあらゆる臓器に及ぶ可能性がある。

このような背景から、ICI 療法を受けている患者が irAEs の発症を疑って救急外来 (ER) を受診する頻度は増加の一途を辿っており、ER 診療を担当する医師は、irAEs に関する十分な知識と理解、そして迅速かつ適切な初期対応を行うための臨床スキルを習得することが喫緊の課題となっている。本総説では、特に固形癌に対する ICI 療法中に ER を受診した患者さんを対象に、ER 診療医が irAEs を迅速かつ適切に診断し、初期対応を行うための具体的なポイントについて、既存の文献や診療ガイドライン、そして筆者らの施設の臨床経験に基づいて詳細に解説する。

2. 免疫チェックポイント阻害薬とは？

免疫チェックポイント阻害薬 (Immune Checkpoint Inhibitors: ICI) は、近年がん治療のパラダイムシフトを牽引している画期的な薬剤群である。従来の抗がん剤は、がん細胞を直接攻撃する治療法が主体であった。一方、ICI 療法は、患者自身の免疫系を活性化し、がん細胞を攻撃させるという、全く新しいアプローチをとる。

免疫系は、異物や異常細胞を認識し、攻撃する機能を持つ。しかし、がん細胞は、免疫細胞からの攻撃を逃れるために、様々な巧妙なメカニズムを獲得する。その一つが、免疫チェックポイント分子を利用する戦略である。免疫チェックポイント分子とは、免疫細胞の表面に発現するタンパク質であり、免疫応答を抑制的に制御する役割を持つ。がん細胞は、これらの免疫チェックポイント分子に結合することで、免疫細胞の活性化を抑制し、攻撃から逃れる。

ICI は、この免疫チェックポイント分子の働きを阻害することで、免疫細胞ががん細胞に対する攻撃能力を取り戻すことを目的とする。現在、臨床で使用されている ICI は、主に CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte (associated) antigen 4) と PD-1 (Programmed cell death 1)/PD-L1 (Programmed cell Death ligand 1) という 2 種類の免疫チェックポイント分子を標的とする。

抗 CTLA-4 抗体 (イピリムマブ、トレメリムマブ) は T 細胞の活性化初期段階を抑制する CTLA-4 を阻害することで、抗腫瘍免疫応答を増強する。主に PD-1 抗体と併用で用いられることが多く、併用時にはその副作用は増強される。PD-1 阻害薬もしくは PD-L1 抗体 (ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ) や PD-L1 抗体 (アテゾリズマブ、デュルバルマブ) は活性化された T 細胞の機能を抑制する PD-1 と、がん細胞に発現する PD-L1 との結合を阻害することで、がん細胞に対する免疫攻撃を促進する。

様々ながん腫で適用が得られており、さらに近年では術前、術後などの周術期治療でも用いられたり、細胞傷害性抗がん剤や分子標的治療薬との併用療法としても用いられる。進行期の癌の約 20% で 5 年以上の生存や無増悪が得られるなど、抗がん剤ではこれまで得られなかった長期奏効が得られることがある一方で、自己免疫反応を惹起する可能性があり、免疫関連有害事象 (irAEs) という特有の副作用を引き起こすことが知られている。irAEs は、軽微なものから生命を脅かす重篤なものまで多岐にわたり、その発症部位も全身のあらゆる臓器に及ぶ。

3. ER 診療における irAE 発症の特徴と鑑別診断

ER を受診する ICI 療法中の患者に対応するにあたり、irAEs の特徴、発症時期、発症臓器、臨床症状、そして鑑別診断について、以下のような特徴を理解しておくことが非常に重要である。

3.1. 発症時期

irAEs は、ICI 療法開始後、数週間から数ヶ月を経て発症することが一般的だが、実際には治療開始 2～3 か月以内が最も頻度が多い一方で、治療終了後数ヶ月から数年を経て発症する遅発性の irAEs も存在する。そのため、ER を受診した患者さんに対しては、ICI 療法の開始時期、投与スケジュール、投与間隔、そして過去の治療歴や治療中断の有無なども詳細に確認することが重要である。

3.2. 発症臓器

irAEs は、皮膚、消化管、内分泌臓器、肺、肝臓、腎臓、神経、心臓、眼、血液、筋肉など、全身のあらゆる臓器に発症する可能性がある。ER では、特定の臓器に限らず、患者さんの訴えるあらゆる症状に対して irAEs の可能性を考慮する必要がある。特に、複数の臓器に同時に irAEs が発症するケースや、稀な臓器に irAEs が発症するケースも存在するため、常に幅広い視野を持って診療にあたる必要がある。

3.3. 臨床症状

irAEs の臨床症状は、発症臓器によって異なる。例えば、皮膚炎では皮疹や掻痒感、大腸炎では下痢や腹痛、肺臓炎では呼吸困難や咳嗽、肝炎では黄疸や全身倦怠感などが見られる。しかし、発熱や倦怠感、食欲不振、筋肉痛、関節痛といった非特異的な症状が irAEs の初期症状として現れることが多い。これらの非特異的な症状は、感染症や悪性腫瘍の進行など、他の疾患でも見られるため、ER では、患者さんの訴える症状を詳細に聴取し、身体所見を注意深く観察することが重要である。

3.4. 鑑別診断

irAEs の診断は除外診断であり、感染症、悪性腫瘍の進行、薬剤性など、他の疾患の可能性を常に考慮する必要がある。特に、発熱や呼吸困難、腹痛などの症状は、感染症と irAEs の鑑別が難しい場合がある。一般論として irAEs は頻度が多いわけではないため (多くて数%、少ないと 1 万人に 1 人)、骨髓抑制を来す抗がん剤による発熱性好中球減少症

を中心とした感染症やそのほかの薬剤性、腫瘍の進行による症状の方が確率的には多い。一方で頻度は低くとも見逃しやすいもしくは対応が遅れると致死となる irAE がいくつか存在するため、それらを意識することは重要である。

4. irAE の種類

4.1. 甲状腺機能障害

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、一部は一時的な亢進症を来してその後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。

検査としては抗 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 (10IU/ml 以上が目安) には亢進症や低下症に伴う症状が無いかを確認するのが通常であるが、ER で甲状腺機能の評価を行うことは難しいと考えられる。ただし、治療の遅れが致命的となることは少ない。

4.2. 下垂体炎、副腎機能不全

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が、救急外来で最も見逃されやすい irAE である¹。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²。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、抗 PD-1 抗体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。一方で抗 CTLA-4 抗体では敗血症様の所見 (発熱、血圧低下など) を伴う激しい症状を来すことがあり、化学療法と ICI の併用時には感染症なのか irAE 下垂体炎なのかその両者なのか鑑別が困難なこともしばしばある。ER であっても ICI 使用中の患者が血圧低下を伴う高度な発熱を呈した場合はエンピリックなステロイド補充は試すべき治療である (その際は血清保存を行い後日 ACTH を測定する)。

4.3. 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^{3, 4}。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⁴。

4.4. 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⁵。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も一般化されている。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⁶。

ICI 治療中に高頻度の下痢に加えて腹痛や、発熱、血便などを認める場合は積極的に irAE 腸炎が疑われるべきであり、消化器内科への紹介を行うようにする。

4.5. 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。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。

その他として自己免疫性胆管炎パターンも知られている⁷。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。

ER で肝障害が認められ、さらに発熱など随伴症状を示す場合は、ウィルス性肝炎などの病態も鑑別しないといけないが、rAE による肝障害を積極的に疑う必要がある。

4.6. 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。irAE の重症筋無力症として気にしている点は以下の通りである。

- ① CK 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ためとされている。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る。少なくとも ER に免疫チェックポイント阻害薬使用中の患者が筋力低下や倦怠感などの症状を示した場合は CK の測定が望ましく、さらに CK 上昇が認められた場合は神経内科への相談が勧められる。

- ② 一般的な重症筋無力症ではステロイド投与は初期増悪を引き起こすため行われなことが通常であるが、irAE では初期より呼吸筋の筋力低下など重篤な経過をたどることが多いためステロイドを早急に使用することが多い。

4.7. 心筋炎

近年取り上げられることが多い有害事象であり、もともと 1 万人に 1 人程度の有病率とされてきたが、それよりも多く発生している可能性も考えられている。心筋炎としての左心不全症状に加えて心室細動などの致死的不整脈で発症することも知られており、CTLA-4 抗体の使用や使用 1～2 ヶ月以内での有病率が多い。CK 上昇の他にトロポニンの上昇が鑑別に有用である。通常の感染や薬剤性などの心筋炎では心筋生検を行うことで病理診断が試みられることもあるが、irAE 心筋炎は時間帯で症状が激烈に増悪するため疑った場合は循環器内科へのコンサルトの元、心不全や重篤な不整脈をサポートする循環器内科的処置を行うほか、早急な大量ステロイド投与を要する。過去の研究では発症からステロイド投与までの期間が短い事や（24時間以内 vs 72 時間以上）、高容量のステロイド投与（mPSL 500-1000mg/day 相当 vs 60mg/day 相当）による予後改善が示されている⁸。

4.8. サイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome: CRS）は、過剰な免疫反応にともない細胞から多量のサイトカインが放出され、血中のサイトカイン濃度が高度に上昇することを原因として引き起こされる。多くの患者さんで軽度ないし中等度のインフルエンザ様症状（発熱、悪心・悪寒、筋肉痛等）を呈する。しかし、一部の患者さんでは重度の低血圧、頻脈、呼吸困難などが誘発され症状が急激に進展し、死亡に至ることがある。固形癌において免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor, ICI）を使用した後の CRS の頻度については 0.10%（北米）、0.14%（オーストラリア）、4.6%（シンガポール）と報告されており、他の免疫関連有害事象（immune-related adverse event: irAE）と

比べると頻度は少ない。また PD-(L) 1 抗体, CTLA-4 抗体の単剤療法, 併用療法の間で発症頻度に差があるという報告も現時点ではない。現時点では頻度は低い今後 ICI の適応が様々な癌種, 治療ラインでさらに広がり, ICI 投与に伴う CRS に遭遇する機会も出てくる予想される。

特異的な症状（特に発熱）がある鑑別診断として想定されるものとして以下のものが挙げられる。

- ・血球貪食症候群（自己免疫疾患に伴うものをマクロファージ活性化症候群）
- ・腫瘍崩壊症候群
- ・irAE 下垂体炎があるところに他の irAE や感染が合併したことによる副腎クリーゼ
- ・irAE に対する免疫抑制治療中の感染（敗血症または日和見感染）
- ・ICI と併用していた化学療法に関連した発熱性好中球減少症
- ・敗血症性ショック（ICI とは無関係に肺炎, 尿路

感染症などを契機に発症）

特に CRS, 血球貪食症候群, 敗血症は全身性高炎症症候群とも言われており, いずれも高サイトカイン血症＋炎症所見＋2 次的臓器不全が特徴であり鑑別が難しい確定診断の検査に時間をかけることによって治療開始が遅れてしまうことによるデメリットが大きいと考えられる。そのため臨床症状（発熱, 倦怠感, 食思不振, 血圧低下, 多臓器不全, DIC など多彩), 高い炎症所見（CRP 高値, フェリチン高値), 臓器障害から CRS を疑ったら治療開始することが重要である。

5. ま と め

ER で診療を行う医師に知ってほしい irAE について概説した。米国の NCCN ガイドラインに ICI 使用中に進められる診察や検査フォローがあるので参考にされたい（表 1）。今後免疫チェックポイント阻害薬以外にもさまざまな免疫療法が腫瘍領域の

表 1. ICI 導入前に必要な診察・検査・フォローの目安についての概要

(NCCN ガイドライン, ver1. 2025より筆者作成, ※は筆者追記, 修正)

ベースライン評価	定期的なフォローの検査	異常所見や症状発現時の評価
臨床所見 ・身体所見 ・患者と家族の自己免疫 ・臓器特異疾患 ・内分泌疾患 ・感染症の既往歴	受診時に自覚症状や身体所見を評価し, 副作用発現かの評価を行う。	所見や症状に基づいたフォローアップ検査。
画像評価 ・CT ・適応があれば頭部 MRI	定期的に施行（※ CT は約 2 ～ 3 か月が望ましい）。	画像結果に基づき, フォローアップの検査を行う。
一般的な血液検査 ・血算と白血球分画 ・生化学検査	治療中は 4 週毎に検査を行い, 治療後は 6 ～ 12 週毎にフォロー。 （※抗 CTLA-4 抗体使用時は当初数ヵ月はトロポニンを追加）。	血糖上昇時に HbA1c を評価。
皮膚 ・免疫関連疾患の既往がある場合は皮膚及び粘膜の検査。	皮膚所見の確認（※必要に応じて口腔粘膜など粘膜も視診）。	皮膚科紹介を考慮。 皮疹のタイプを診察し, 写真に記録する。必要時皮膚生検。
脾臓 ・ベースラインの検査は不必要	無症状の場合はルーチンの検査は不要	脾炎が疑われる場合はアミラーゼ・リパーゼ・腹部 CT・MRCP を考慮する。
甲状腺 ・TSH, fT4	免疫治療中は 4 ～ 6 週毎に検査し, その後は 12 週ごとにフォロー。	甲状腺機能異常を疑う場合は総 T3, TSH 高値の場合は TPO 抗体, TSH 低値の場合は TRAb を測定。
下垂体 / 副腎 ・副腎：早朝コルチゾール ・下垂体：TSH, fT4	免疫治療中は 4 ～ 6 週毎に検査を考慮し, その後は 12 週毎にフォローを行う。 コルチゾールは必要に応じて検討（※原文は Consider serum cortisol）。	早朝コルチゾール・ACTH・TSH・fT4
肺 ・酸素飽和度（安静時・歩行時） ・画像上間質性肺疾患や COPD がある高リスクの患者には肺機能検査を考慮。	症状に合わせて, 酸素飽和度を評価。	肺炎や他の原因を除外するための肺生検・胸部 CT 検査・気管支鏡検査（BAL）。
心臓 ・基準の心電図検査 ・高感度トロポニンや NT-proBNP 測定を検討。 ・個々に合わせて循環器にコンサルトする。	異常な心電図所見や症状がある人には定期的に検査フォロー（※抗 CTLA-4 抗体使用時は当初数ヵ月ではトロポニンを追加）。	個々にあわせて循環器でのフォローを行う。
筋骨格系 ・併存疾患がある患者には関節の診察と機能評価。	CK をルーチンにてフォロー（※NCCN ガイドラインでは無症状時にルーチンの検査は不要とあり）。	リウマチ科に紹介を考慮。臨床症状に合わせて, CRP や ESR, CK を計測する。

治療として登場することが予想される。これらの有害事象に一般の診療医が遭遇する際の一助となることを期待する。

参 考 文 献

1. Peyrony O, Tieghem Y, Franchitti J, et al. (2019) Immune checkpoint blockade toxicity among patients with cancer presenting to the emergency department. *Emerg Med J* 36: 306-309
2. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. (2014) Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 6: 230ra45
3. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. (2016) 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
4. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. (2016) PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res* 22: 6051-6060
5. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. (2015) 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
6. Liu J, Blake SJ, Harjunpaa H, et al. (2016) Assessing Immune-Related Adverse Events of Efficacious Combination Immunotherapies in Preclinical Models of Cancer. *Cancer Res* 76: 5288-5301
7. Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, et al. (2017) Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs*
8. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. (2020) Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Circulation* 141: 2031-2034