

「肝臓内科レター第116号」発行にあたって

飯塚病院 肝臓内科部長 田中紘介

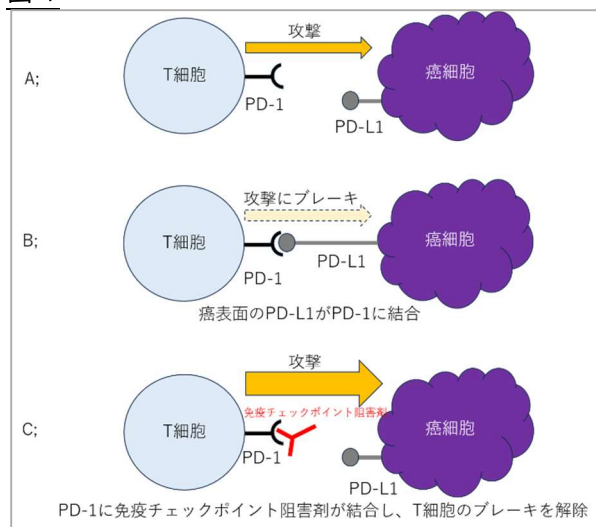
台風が過ぎ去り、暑さもずいぶん和らいできました。先生方にはいつも大変お世話になっております。前回は読書感想文でしたが、今回は免疫チェックポイント阻害剤（ICI；immune checkpoint inhibitor）の副作用である「免疫関連副作用（irAE；immune-related Adverse Events）」に関してのお話です。

近年、様々な癌に対して、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）という抗癌剤が使用されるようになり、多くの担癌患者さんの予後の改善が得られるようになりました。その反面、従来の抗癌剤とは全く異なる副作用もみられるようになり、重症な場合は死亡するケースもあるようです。

先生方のかかりつけの患者さんでも、ICI使用中の方がおられるかもしれませんので、是非 irAE に関して認知していただけますと幸いです。（すでに熟知されてある先生方には、つまらない内容となりますがご容赦ください）

免疫チェックポイント阻害剤(ICI)

図1



irAE を語る上で、まずはこの ICI の作用機序を説明する必要があります。少しややこしい話になりますが、人間の免疫機能には、免疫を活性状態にするアクセルモードと、それを抑制するブレーキモードがあり、後者はいわゆる「免疫チェックポイント」として機能し、自己への過剰な攻撃にならないよう抑制しています。代表的な免疫チェックポイント分子として、CTLA-4 や PD-1 などの抑制受容体があり、主に T 細胞上に発現しています（図 1-A）。

この受容体に、癌が持つリガンド（PD-L1）が結合すると、T 細胞の攻撃性が抑制されます（図 1-B）。癌はこの抑制機構を利用して宿主の免疫監視から逃れることができます。

ICI は、抑制受容体やそのリガンドに結合して、抑制シグナルを遮断することによって免疫系ブレーキを解除し、癌に対する攻撃性を高める抗癌剤です（図 1-C）。

現在使用されている ICI を右の表 1 に示します。肝細胞癌に対しても 2020 年からアテゾリズマブ・ベバシズマブ（テセントリク®・アバスチン®）併用療法が使用できるようになり、さらに 2023 年からデュルバルマブ・トレメリムマブ（イミフィンジ®・イジユド®）併用療法が使用できるようになりました。

分類	治療薬（製品名）	対象疾患
PD-L1阻害剤	アテゾリズマブ（テセントリク）	非小細胞肺癌、肝細胞癌
	デュルバルマブ（イミフィンジ）	非小細胞肺癌、肝細胞癌、胆道癌
	アベルマブ（バベンチオ）	メルケル細胞癌、腎細胞癌、尿路上皮癌
PD-1阻害剤	ニボルマブ（オプジーボ）	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、悪性胸膜中皮腫、原発不明癌
	ペムブロリズマブ（キイトルダ）	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、悪性胸膜中皮腫、胆道癌、子宮癌、子宮頸癌、乳癌、TMB-High固形癌
CTLA-4阻害剤	イピリムマブ（ヤーボイ）	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫、腎細胞癌、食道癌、結腸直腸癌
	トレメリムマブ（イジユド）	非小細胞肺癌、肝細胞癌

表1 癌免疫療法ガイドライン第2版から引用、一部改変

免疫関連副作用（irAE）

さて、本題の irAE に関してですが、簡単に言うと irAE は「ICI によって暴走した免疫細胞が攻撃した臓器の症状」です。攻撃の対象が消化管であれば下痢、肺であれば息切れ、腎臓であれば血尿、といったような症状が出ます（図 2 参照）。

使用する ICI の種類や組み合わせによって異なりますが、発症時期は治療開始から 1 週間～3 ヶ月と言われており、あらゆる臓器で生じ、その臨床症状も多彩です。

例えば、「息切れ」は心筋炎や甲状腺機能低下でも認められ、実際はどの臓器がやられたのかを判別することは難しいかもしれません。しかし ICI を使用している場合は irAE が隠れている可能性があり、まずは疑うことが重要と思われます。

図 3 に攻撃されうる臓器についてのイラストを提示します。この中で皮膚障害（35%）と下痢、大腸炎などの胃腸障害（30-40%）、肝胆道障害（29%）は頻度が高く、特に胃腸障害は、診断が遅れた場合は難治化しやすいため、早期の診断と治療が重要です。

次に多いのが甲状腺機能異常で 8%前後で起こります。下垂体機能不全や副腎機能不全も比較的頻度が多く、4%程度と言われており、症状としては食欲低下・倦怠感など、特徴的な症状ではありませんが、客観的に見ても「何かいつもと違う印象」を受けますので、早期に疑うことは可能です。

かかりつけの患者さんに irAE が生じた場合、発熱、皮疹、下痢、倦怠感、食欲不振、息切れなどよく見かける症状であっても「何かいつもと違う印象」に感じられるかもしれません。

その場合、病状は急激で一刻を争うこともあるため、専門病院に連絡をしていただくことが望ましいと思われます。

今回のテーマは「irAE」ですが、むしろ「ご協力のお願い」になるかと思います。先生方には irAE の初期対応をお願いする機会が増えてくるかと思いますが、何卒よろしくお願いいたします。

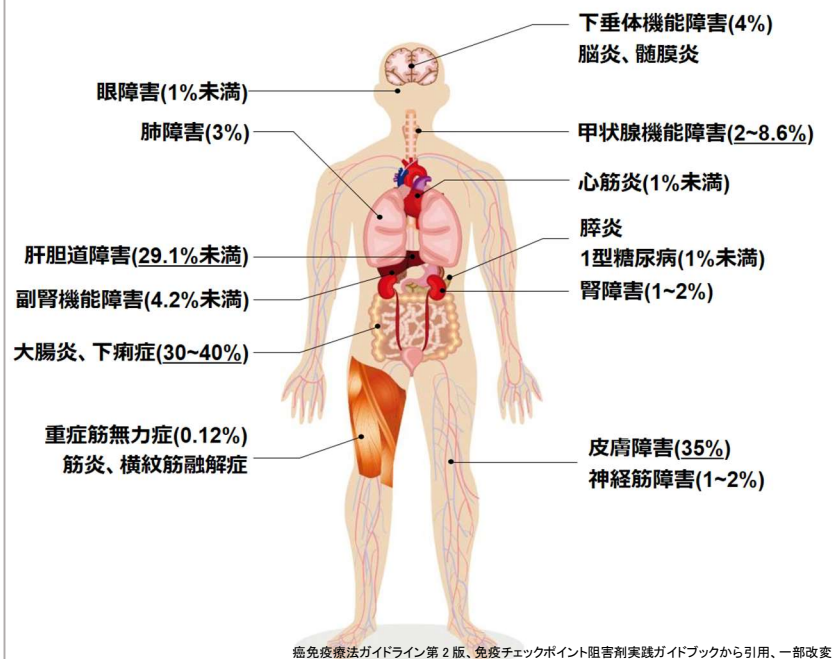
図 2.

irAEの逆引き

動悸、息切れ、空咳、呼吸苦、胸痛	➡	肺障害		
発熱	➡	肺障害	肝胆道障害	皮膚障害
下痢、水様便	➡	大腸炎	1型糖尿病	
倦怠感、食思不振、体動困難	➡	内分泌障害	肝障害	神経障害
高血圧	➡	腎障害		
口渴、頻尿、冷汗	➡	1型糖尿病		
腹部膨満、浮腫	➡	肝障害	腎障害	大腸炎
湿疹、発疹、紫斑	➡	皮膚障害	血液疾患	
霧視、視野変化、眼痛	➡	眼障害		

図 3.

irAEが起こりえる臓器(頻度%)



肝臓内科 診療実績 〈2024 年 7 月〉

■外来受診人数 1549 名 (新患 105 名 再診 1444 名)	■検査・治療件数
■入院患者数 64 名 (男 38 名 女 26 名)	経皮的ラジオ波焼灼療法 3 件
一疾患別内訳 (重複あり)	肝動注塞栓術 5 件
肝細胞癌 31 件	PTGBD、PTGBA、PTCD 4 件
肝硬変 43 件	腹水濃縮再静注法 (CART) 4 件
アルコール性肝障害、肝炎、肝硬変 15 件	ERCP (IDUS・胆道内視鏡・ERBD 留置を含む) 7 件
胆管癌 7 件	放射線治療 6 件
胆嚢癌 1 件	アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法 13 件
膵臓癌 0 件	デュルバルマブ・トレメリムマブ併用療法 7 件
胆管細胞癌 (肝内胆管癌) 4 件	レンバチニブ 12 件
急性胆嚢炎・胆管炎 8 件	GC (ゲムシタビン+シスプラチン) 療法 0 件
肝膿瘍 1 件	GC+D (デュルバルマブ) 療法 11 件
静脈瘤・消化管出血など 13 件	経口抗 C 型肝炎ウイルス薬 (DAA) 治療 2 件
	核酸アナログ製剤 (抗 B 型肝炎ウイルス) 治療 168 件

学会・研究会発表 〈2024 年 7 月〉

第 30 回 日本肝がん分子標的治療研究会
(2024. 07. 26-2024. 07. 27 JP タワーホール&カンファレンス 東京都千代田区) 一般演題 5
「治療中の NLR の変化からみた immune modulator としてのレンバチニブの可能性」
栗野哲史、高平順朗、鈴木秀生、田中紘介、増本陽秀、本村健太

第 60 回 日本肝癌研究会 (2024. 07. 12-2024. 07. 13 アクリエひめじ 姫路市) 一般口演 20
「当院における肝細胞癌に対する経皮的ラジオ波焼灼術の局所再発に関わる因子」
田中紘介、高平順朗、鈴木秀生、栗野哲史、本村健太

抄読会で紹介された論文 〈2024 年 7 月〉

「Patterns, Risk Factors, and Outcomes of Recurrence After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma with and without Microvascular Invasion」
Yang Yu, Xiao-Hui Wang, Wen-Jie Hu, et al. J Hepatocell Carcinoma. 2024; 11: 801-812

肝臓内科 外来担当医師

	月	火	水	木	金
田中 紘介	●	●	●		○/●
栗野 哲史	○/●		●		●
鈴木 秀生		○/●		●	●
高平 順朗	●			○/●	
長澤 滋裕			○/●		
本村 健太		○/●		●	

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00