

第6回自治医科大学附属さいたま医療センター レジメン勉強会

ココがポイント
免疫チェックポイント阻害薬併用レジメン
～支持療法【副腎不全】を紐解く～

2023年6月6日

自治医科大学附属さいたま医療センター

薬剤部 新津京介

COI開示

発表者名：新津京介

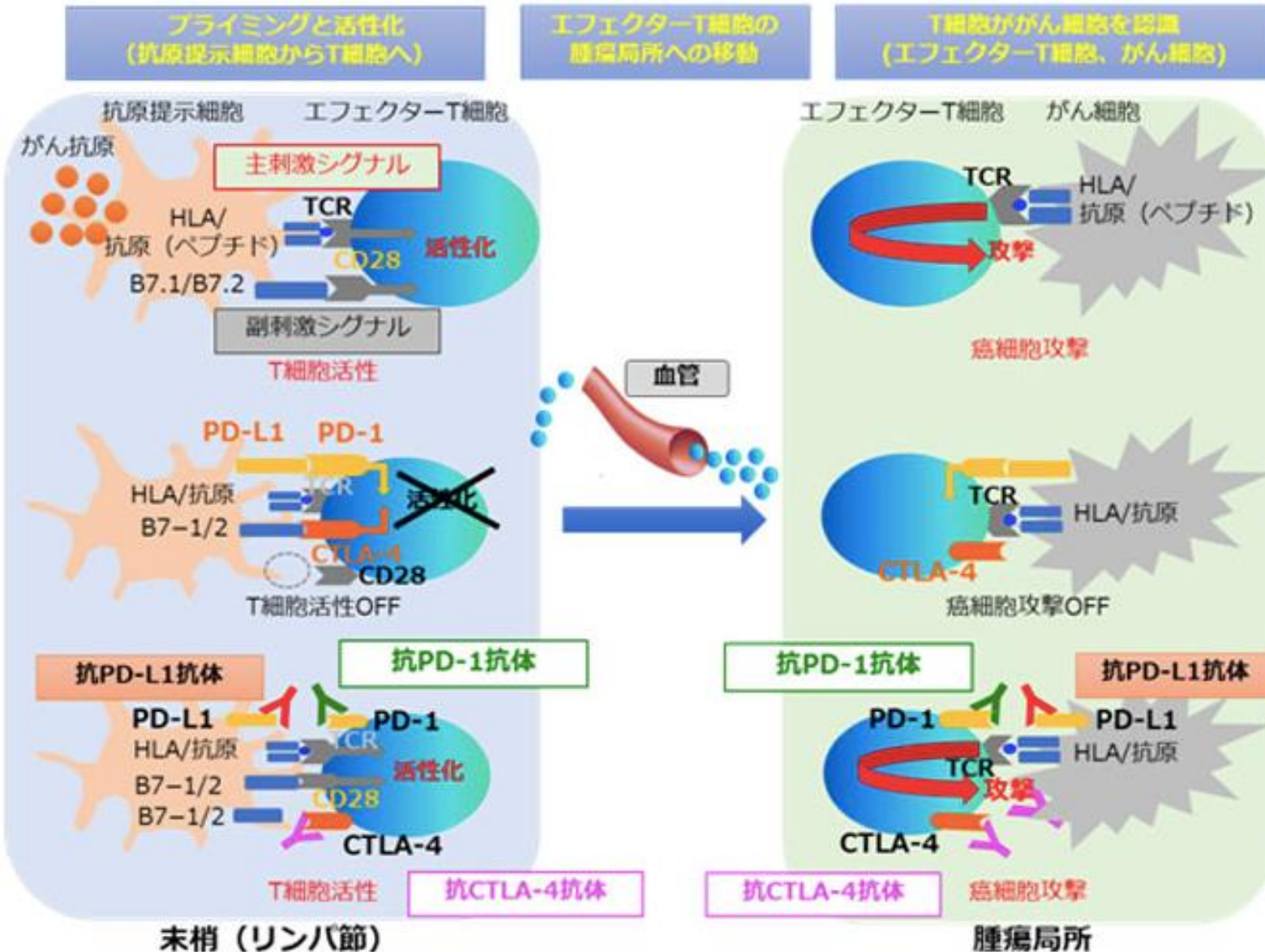
演題発表内容に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

本発表内容の無断転載はご遠慮下さい。

免疫チェックポイント阻害薬

ターゲット	一般名	商品名
PD-1	ニボルマブ	オプジーボ
	ペムブロリズマブ	キイトルーダ
	セミプリマブ	リブタヨ
PD-L1	デュルバルマブ	イミフィンジ
	アテゾリズマブ	テセントリク
	アベルマブ	バベンチオ
CTLA4	イピリムマブ	ヤーボイ
	トレメリムマブ	イジユド

免疫逃避と免疫チェックポイント阻害薬の作用機序



がん抗原ペプチド + TCR → 主刺激
B7 + CD28 → 副刺激
⇒ 活性化T細胞が腫瘍に移動し攻撃

CTLA-4 : 活性化T細胞に発現
PD-L1 : 癌細胞や抗原提示細胞に発現
PD-1 : 活性化T細胞に発現

PD-L1 + PD-1 → 主刺激off
B7 + CTLA4 → 副刺激off
⇒ T細胞活性化抑制
癌細胞上のPD-L1 + PD-1 → 癌細胞攻撃off
⇒ 免疫逃避

各薬剤適応症一覧

一般名	適応症
ニボルマブ	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○非小細胞肺癌における術前補助療法 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○食道癌における術後補助療法 ○原発不明癌 ○尿路上皮癌における術後補助療法
セミプリマブ	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

各薬剤適応症一覧

一般名	適応症
ペムブロリズマブ	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 ○がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○腎細胞癌における術後補助療法 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 ○ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 ○がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ○がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） ○進行又は再発の子宮頸癌 注）条件付き早期承認対象

各薬剤適応症一覧

一般名	適応症
デュルバルマブ	○切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○進展型小細胞肺癌 ○切除不能な肝細胞癌 ○治癒切除不能な胆道癌
アテゾリズマブ	○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 ○進展型小細胞肺癌 ○切除不能な肝細胞癌
アベルマブ	○根治切除不能なメルケル細胞癌 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法

各薬剤適応症一覧

一般名	適応症
イピリムマブ	○根治切除不能な悪性黒色腫 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌
トレメリムマブ	○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○切除不能な肝細胞癌

適応症・用法用量のポイント

- 適応症により単剤or他の悪性腫瘍薬or併用薬剤を限定、最大コース数の設定あり等に分かれるので整理しておく
- 適応症により投与量や投与間隔が異なるので整理しておく
 - アテゾリムマブ：乳がん以外（1200mg）乳がん（840mg）
 - イミフィンジ：肺がん根治的化学放射線療法後の維持療法（10mg/kg）それ以外（1500mg or 30kg以下で20mg/kg）
 - トレメリムマブ：肺がん（75mg）肝細胞がん（300mg or 30kg以下で4mg/kg）
- 投与量が「○/body」のものと「○/kg」のものがあるので注意

免疫療法併用レジメン（非小細胞肺がん）

- CBDCA + PTX + NIVO
- CBDCA + PTX + BEV + NIVO
- CDDP（CBDCA） + GEM + NIVO
- CDDP（CBDCA） + PEM + NIVO
- CBDCA + PTX + BEV + ATEZ
- CBDCA + nabPTX + ATEZ
- CDDP（CBDCA） + PEM + ATEZ
- CDDP（CBDCA） + PEM + PBR
- CBDCA + PTX（nabPTX） + PBR

Checkmate 9LA

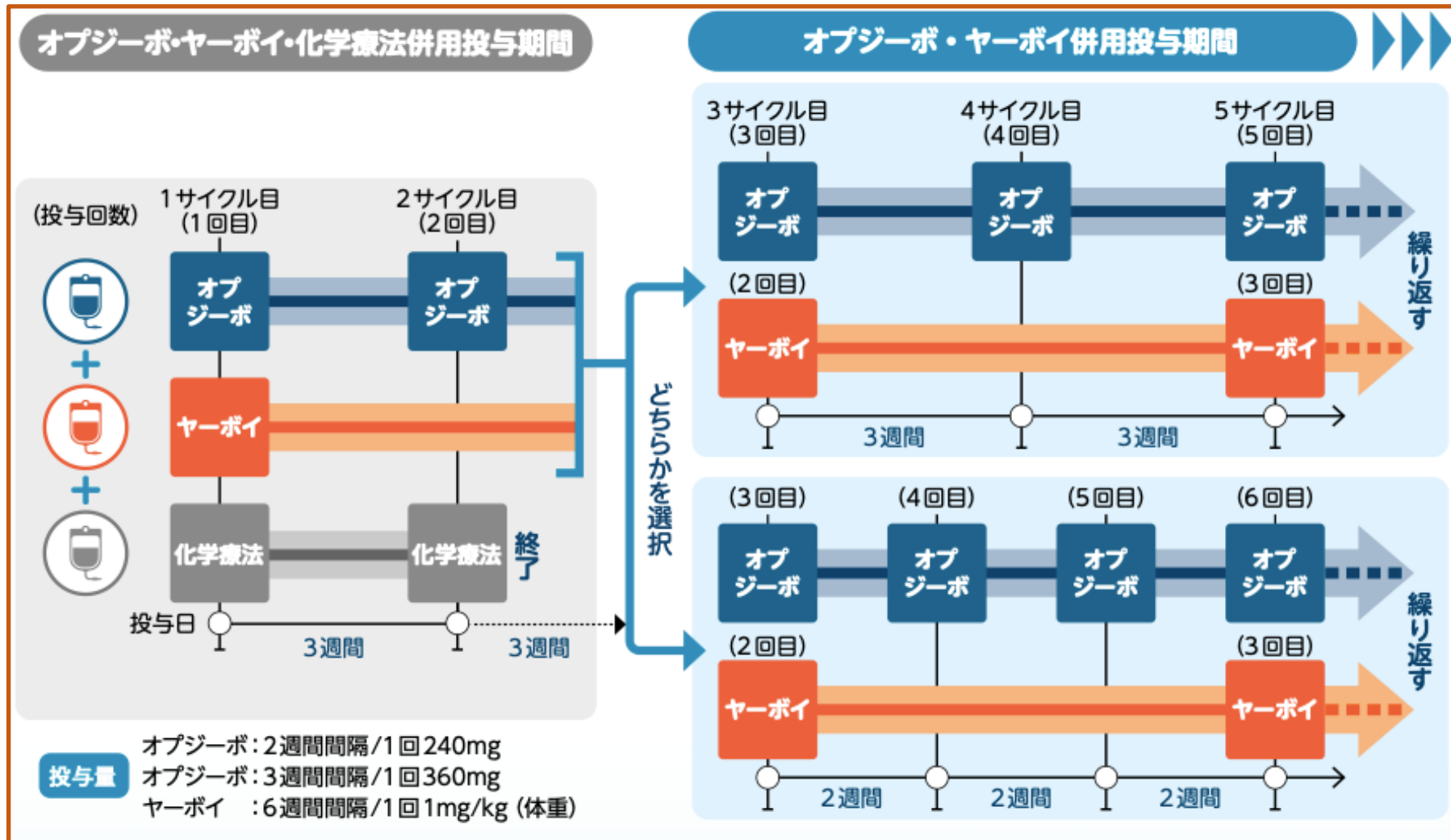
- CBDCA + PTX + **NIVO** + **IPI**
- CDDP（CBDCA） + PEM + **NIVO** + **IPI**

POSEIDON

- CBDCA + nabPTX + **DUR** + **トレメリムマブ**
- CDDP（CBDCA） + PEM + **DUR** + **トレメリムマブ**
- CDDP（CBDCA） + GEM + **DUR** + **トレメリムマブ**

Checkmate 9LA

(化学療法 vs 化学療法 + 免疫療法)

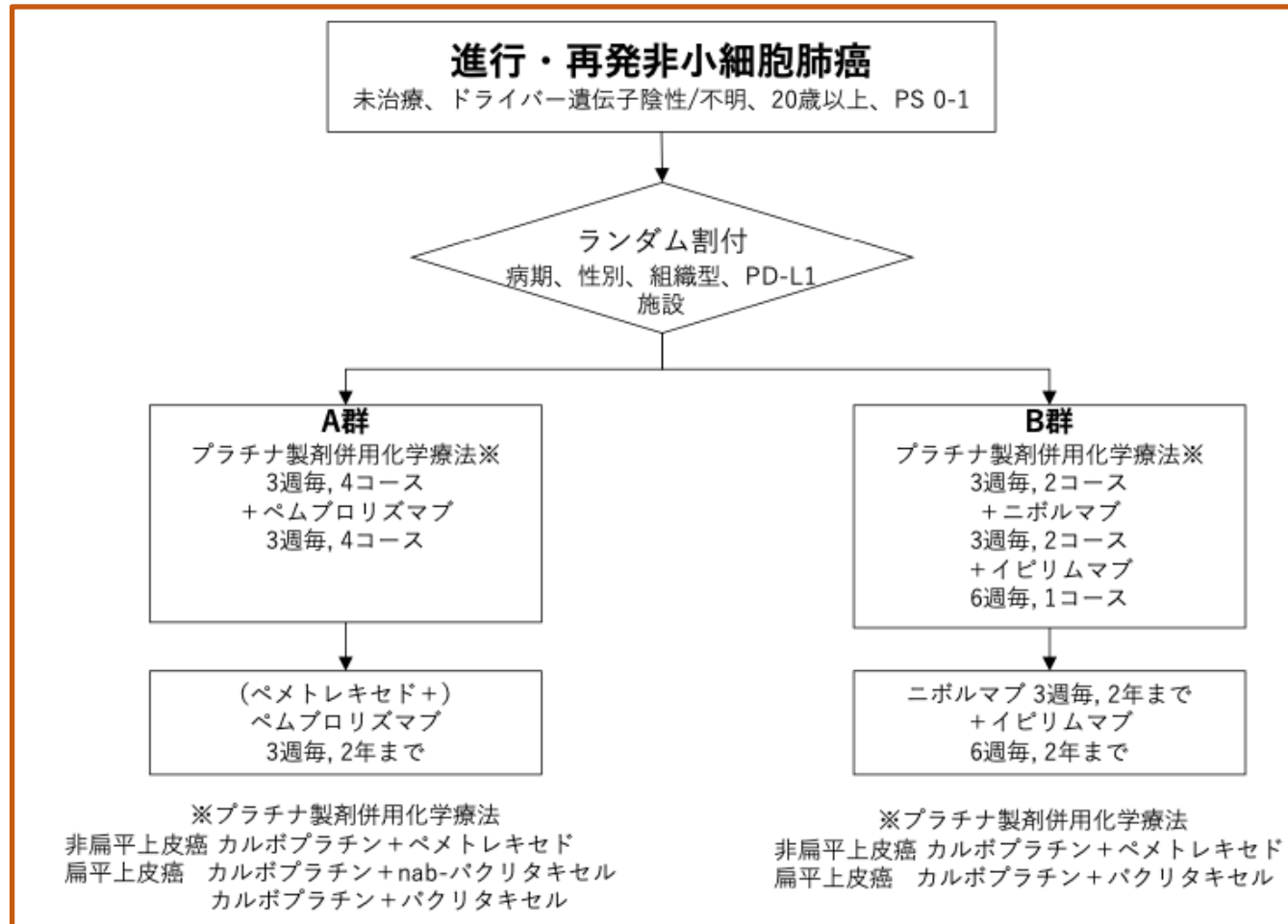


化学療法 + PBR
との比較は??

NIPPON study
(JCOG2007)

NIPPON study

(化学療法 + PBR (A群) vs 化学療法 + NIVO + IPI (B群))



Checkmate 9LAの解析結果から安全性は担保されていた
(治療関連死亡5%以内)

NIPPON study 中止

臨床ニュース

肺癌ICI併用療法で予期せぬ死亡増加、臨床試験を中止 国がん、JCOGが緊急発表

m3.com編集部 2023年4月28日 (金)配信 一般内科疾患 呼吸器疾患 一般外科疾患 癌



未治療進行・再発の非小細胞肺癌(NSCLC)に対する免疫チェックポイント阻害薬(ニボルマブ+イピリムマブ)に関する多施設共同臨床試験(JCOG2007、NIPPON試験)で、予期した範囲を超える死亡が確認されたとして、3月30日に中止されたことが分かった。両薬剤の併用療法は同試験以外でも実施されているが、「自己判断で治療を中断せ

てほしい」と呼び

(JCOG)が4月

(m3.com編集

朝日新聞デジタル > 記事

肺癌、臨床試験中止 薬併用、11人死亡 国立がんセンター

🔒 有料記事

2023年4月29日 5時00分

肺癌試験11人死亡で中止 2種の免疫治療薬併用

2023/4/28 17:26

ライフ | 科学

みんなの反応



がん治療薬「オプジーボ」

国立がん研究センターなどは28日、がん免疫治療薬の「オプジーボ」と「ヤーボイ」を使った非小細胞肺癌の臨床試験で、治療との因果関係が否定できない死者が11人確認され、臨床試験を中止したと発表した。事前に想定した死亡率を上回ったためで、中止は3月30日付。

オプジーボやヤーボイは、従来の抗がん剤

中止までの経緯

2022年4月28日 261人（目標422人）



B群（148人）の治療関連死9人（6.9%）

（肺臓炎3人、心筋炎2人、サイトカイン放出症候群2人、敗血症1人、血球貪食症候群1人）



試験登録一時中止



リスク患者の探索

登録前1週間以内の抗菌薬の使用患者

登録前14日以内の血液検査で白血球数 $8,600/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球リンパ球比(NLR) 5 以上の患者



2022年10月3日 被験者の適格基準の改訂、試験登録再開



2023年3月16日 10人目の死亡（上記適格基準に該当せず）



2023年3月30日 試験中止



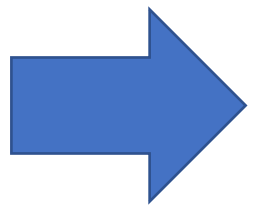
2023年4月1日 11人目の死亡（治療関連死7.4%）

治療関連死一覽

年齢	性別	事象名	転帰	既知 未知	因果 関係	治療開始から 発症までの期間	治療開始から 死亡までの期間
60 歳代 後半	女性	肺臓炎	死亡	既知	有	11 日	73 日
70 歳代 後半	男性	心筋炎	死亡	既知	有	102 日	2日104 日
60 歳代 後半	男性	肺臓炎	死亡	既知	有	43 日	63 日
70 歳代 前半	女性	サイトカイン放出症候群 (第 1 報では敗血症)	死亡	既知	有	5 日	3日8 日
60 歳代 後半	女性	敗血症	死亡	既知	有	75 日	3日78 日
50 歳代 後半	男性	死亡 NOS (心筋炎疑い) (第 1 報では死因 NOS のみ)	死亡	既知	有	184 日	当日184 日
70 歳代 前半	男性	サイトカイン放出症候群	死亡	既知	有	180 日	2日182 日
60 歳代 後半	男性	血球貪食症候群 (第 1 報では多臓器不全)	死亡	既知	有	101 日	4日105 日
60 歳代 前半	男性	肺臓炎	死亡	既知	有	40 日	62 日
70 歳代	女性	サイトカイン放出症候群	死亡	既知	有	391 日	当日391 日
60 歳代	女性	肺臓炎	死亡	既知	有	129 日	154 日

サイトカイン放出症候群

血中にさまざまな炎症を起こす液性因子（=サイトカイン）が放出され、悪寒、悪心、倦怠感、頭痛、発熱、頻脈、血圧変動等の種々の症状が起こる病態。軽症ではインフルエンザや新型コロナウイルス感染様の症状が出現し、重症の場合には高熱、頻脈、血圧低下といったことから致命的になることがある。



NIVO + IPI患者では特に「風邪用症状」の発現に注意する（解熱薬や市販薬で様子を見ることは危険な可能性あり）
常に体調の変化を見ていくことが必要
患者教育が必要

治療中の患者への対応

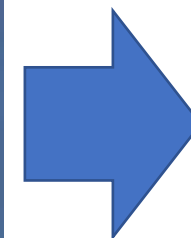
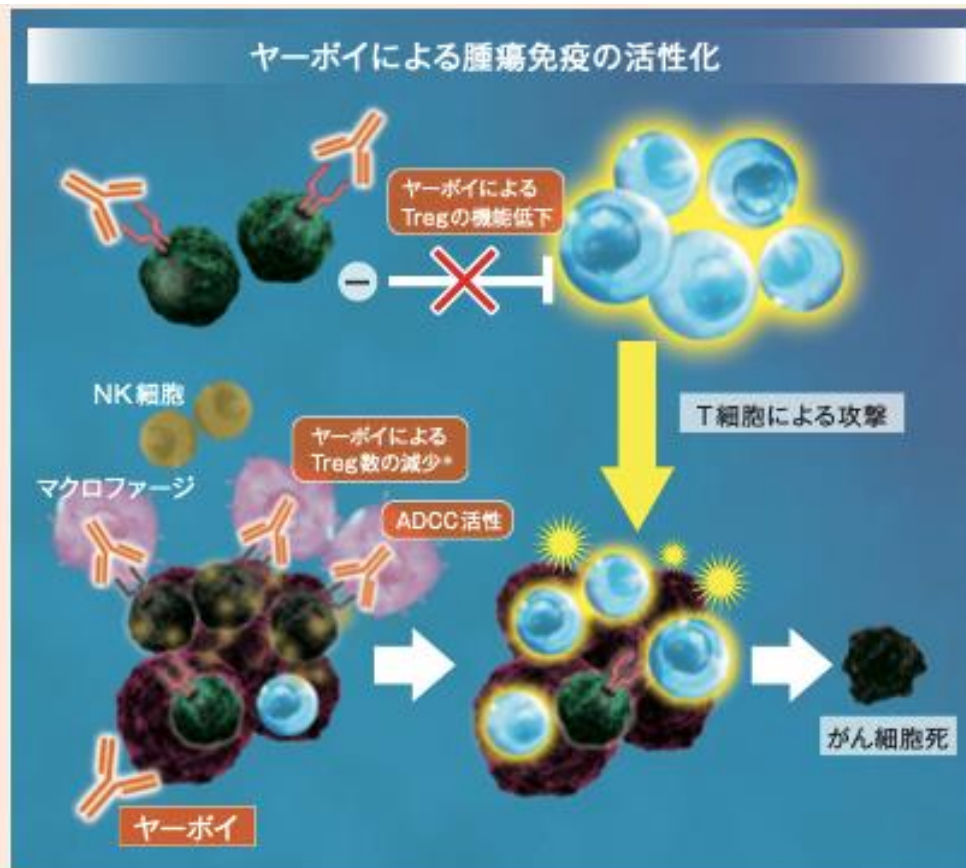
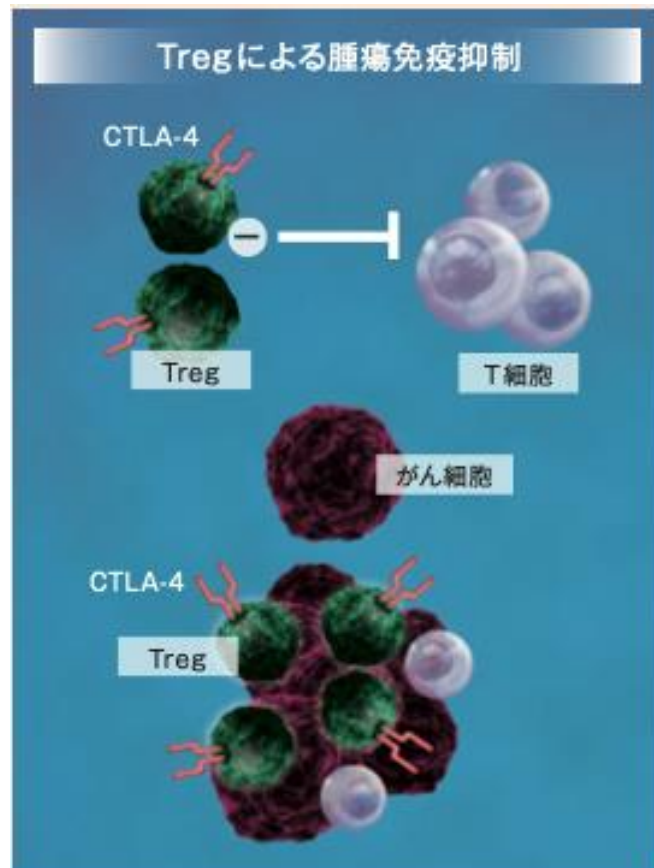
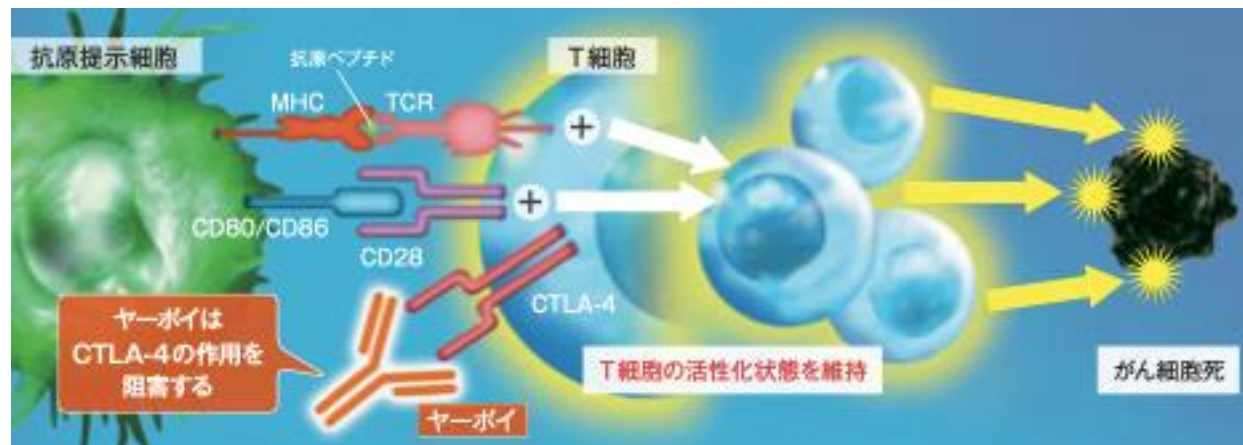
- ・ニボルマブ単剤を考慮する（イピリムマブの影響が強い）

今後の治療方針および注意事項

B群「化学療法＋ニボルマブ＋イピリムマブ療法」で治療関連死亡が予想を超えて多く発生した原因は現時点ではわかっていませんが、「イピリムマブ」の影響が強い可能性が考えられましたので、本試験でB群の治療を継続中の患者さんには「イピリムマブ」を中止して「ニボルマブのみ」を継続することをお奨めしております。ただし、これまでの一人一人の患者さんにおける治療の効果や副作用を勘案した慎重な判断が必要なため、それらを熟知している担当医と患者さんの間でよく相談して治療を行っていただくよう周知しているところです。

現在、本試験以外でニボルマブ＋イピリムマブ併用療法を受けている未治療進行・再発非小細胞肺がんの患者さんにおいても、自己判断で治療を中断せず、必ず主治医と相談してください。

イピリムマブの作用機序



CTLA-4阻害薬はヤバ
い???

新たなCTLA-4阻害薬
トレメリムマブ

トレメリムマブレジメン（非小細胞肺癌）

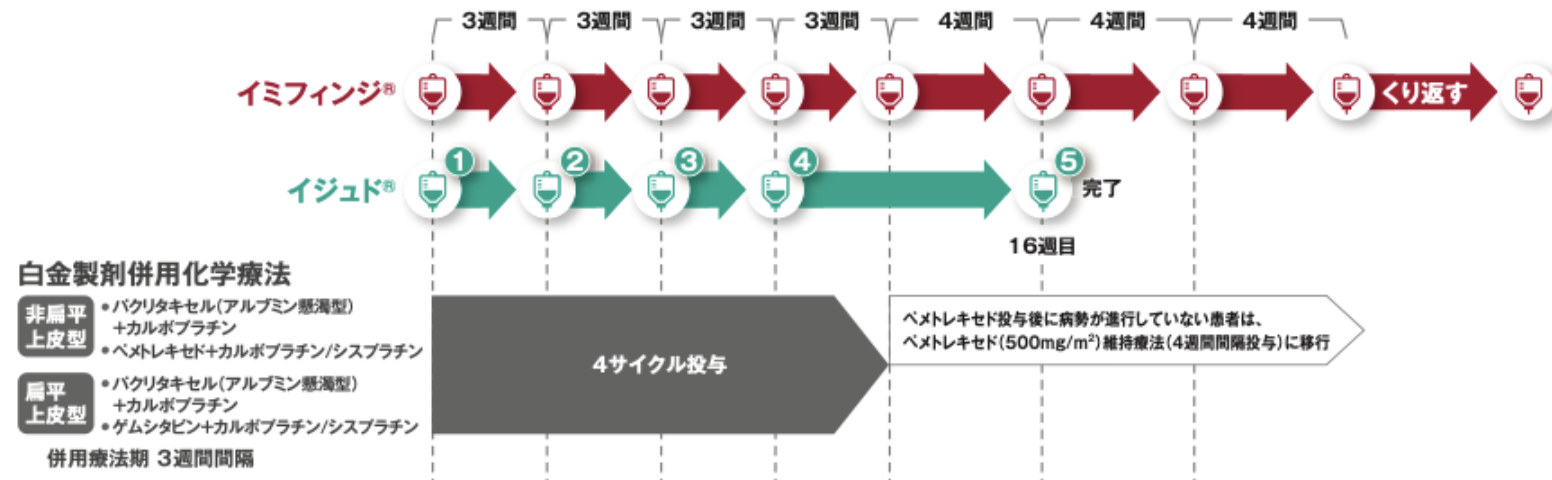
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合

イミフィンジ

トレメリムマブ（遺伝子組換え）*及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤**との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）*として、1回1500mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

イジユド

デュルバルマブ（遺伝子組換え）*及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤**との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）*として、1回75mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。



トレメリムマブレジメン（肝細胞癌）

切除不能な肝細胞癌の場合

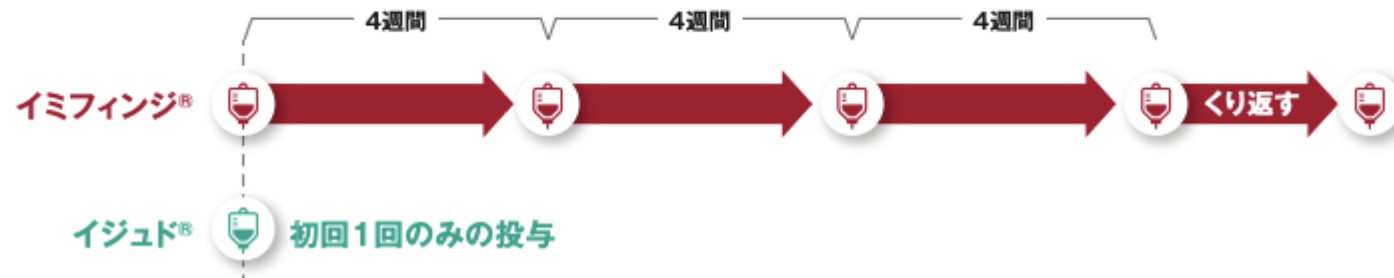
1. イミフィンジ・イジウド併用療法

イミフィンジ

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）*として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

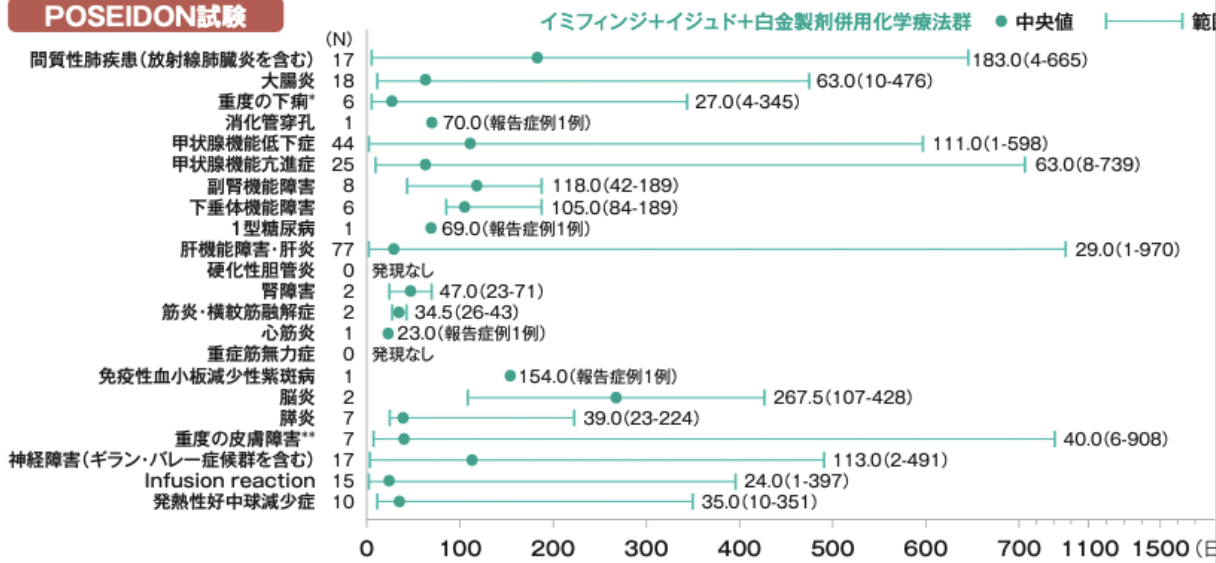
イジウド

デュルバルマブ（遺伝子組換え）*との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）*として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。

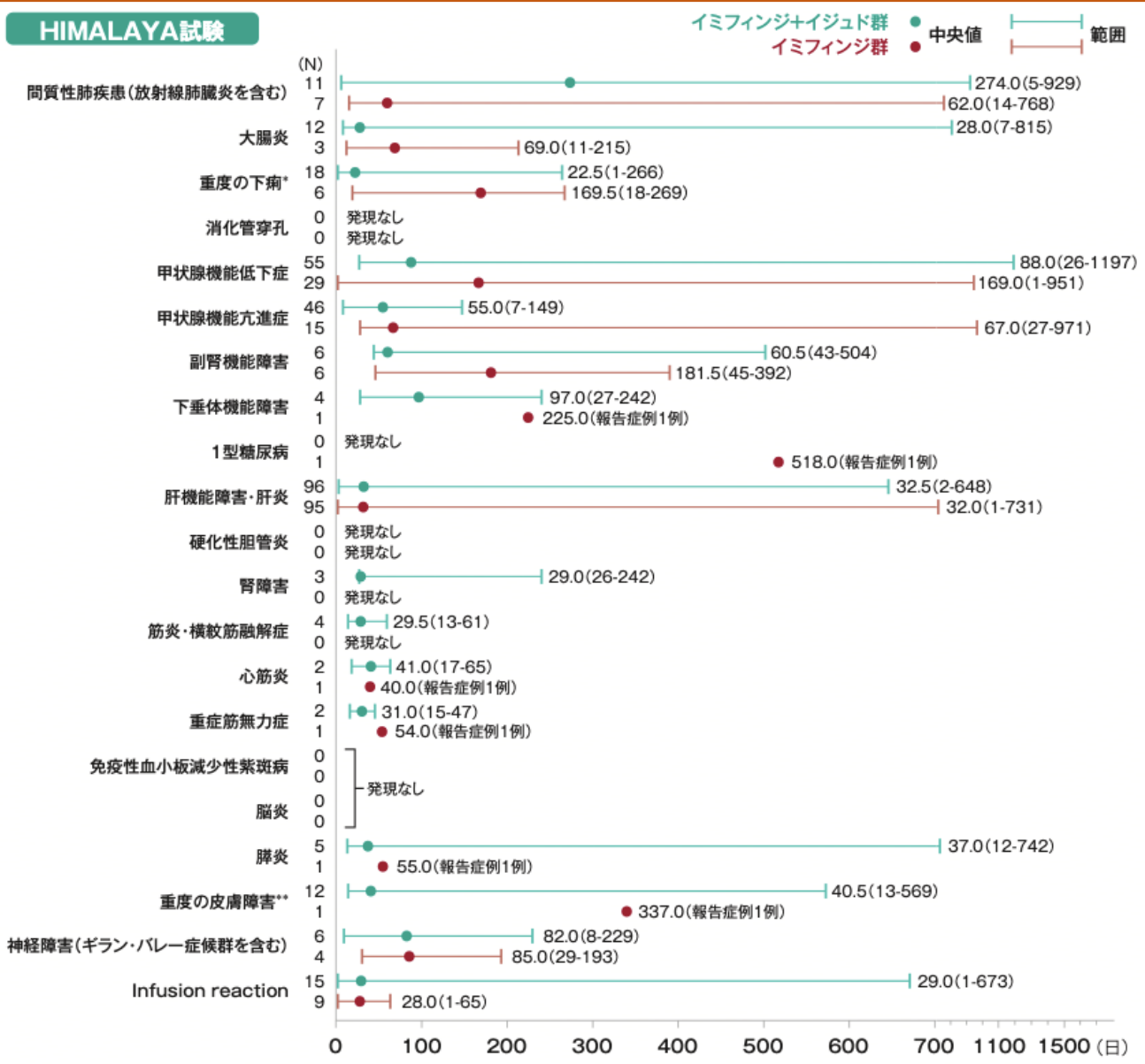


有害事象

POSEIDON試験



HIMALAYA試験



有害事象

甲状腺低下症

POSEIDON試験									
日本人集団	イミフィンジ+イジルド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)					
	全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
	2 (10.0)	0	0	1 (3.7)	0	0			
全体集団	イミフィンジ+イジルド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)					
	全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
	44 (13.3)	0	0	7 (2.1)	0	0			
HIMALAYA試験									
日本人集団	イミフィンジ+イジルド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
	全Grade* ⁵	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade* ⁵	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3 及び4	転帰死亡
	7 (20.6)	0	0	2 (4.4)	0	0	3 (10.3)	0	0
全体集団	イミフィンジ+イジルド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade* ⁶	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade* ⁶	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3 及び4	転帰死亡
	55 (14.2)	0	0	29 (7.5)	0	0	21 (5.6)	0	0

副腎機能不全

POSEIDON試験						
日本人集団	イミフィンジ+イジルド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)		
	全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	2(10.0)	2(10.0)	0	0	0	0
全体集団	イミフィンジ+イジルド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)		
	全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	8(2.4)	2(0.6)	0	0	0	0

HIMALAYA試験									
日本人集団	イミフィンジ+イジルド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
	全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	2(5.9)	0	0	1(2.2)	0	0	0	0	0
全体集団	イミフィンジ+イジルド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	6(1.5)	1(0.3)	0	6(1.5)	3(0.8)	0	0	0	0

対応

	原発性副腎不全症	続発性副腎不全症
臨床症状	<コルチゾール欠乏症状> 易疲労感、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状（悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など）、血圧低下（アルドステロンの欠乏も関与）、精神異常（無気力、嗜眠、不安、性格変化）、発熱、低血糖症状、関節痛 <アンドロゲン欠乏症状> 女性の腋毛・恥毛の脱落	
	色素沈着（歯肉、関節、手掌の皮溝、爪床、乳輪、手術痕などに顕著）	—
検査所見	・早朝コルチゾール値：低値（4 μ g/dL未満） ・血中ACTH値：正常値～高値 ・CRH負荷に対する反応：過大反応	・早朝コルチゾール値：低値（4 μ g/dL未満） ・血中ACTH値：低値～正常値 ・CRH負荷に対する反応：無～低反応
画像検査	・胸腹部X線：肺野や副腎部の石灰化陰影（結核の可能性を示唆する） ・腹部CT：副腎腫大（結核性アジソン病初期）、副腎萎縮（特発性アジソン病）	・MRI：下垂体－トルコ鞍上部－視床下部にかけて炎症及び占拠性病変の有無を確認

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	フォローアップ		
副腎機能障害*	・症状がない ・臨床所見または検査所見のみ ・治療を要さない	・中等度の症状がある ・内科的治療を要する	・高度の症状がある ・入院を要する	・生命を脅かす ・緊急処置を要する	症状の悪化 又は症状が改善しない場合	Grade2以上に悪化した場合、臨床的に症状が安定するまで 本剤を休薬	・副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する ・臨床症状に応じたホルモン補充療法を継続する*1
本剤の処置	投与継続	臨床的に症状が安定するまで 本剤を休薬			症状が改善した場合	—	Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する
対処法	—	・プレドニゾン1～2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する ・臨床症状に応じたホルモン補充療法を開始する*1			本剤の休薬後、再投与可能な条件	—	事象が安定し、かつコントロールされている

副腎不全を紐解く

76歳 男性

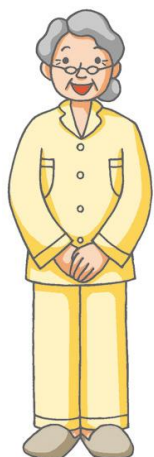
胃癌 stageⅢb 胃全摘 糖尿病→再発3次治療NIVO

NIVO3コース目day8に電話フォロー

点滴の後から食欲無くなっ
ちゃって

うん。あんまり良くなって
ないんだよね

怠さがすごくてほとんど寝
て過ごしているよ。動くと
立ちくらみかふらふらする
よ。吐き気も出てきた。



今も食べれてないですか？

他にも体調の変化あります
か？

病院に受診した方が良いか
もしれませんね。まずは私
から病院へ連絡してみま
す。



患者からの訴え

3サイクル目day8に患者より「点滴3日目位から急に食欲がなくなってきた。吐いてはいないが、今は怠さがきつく、嘔気の持続もひどくて飲食ができない。立ちくらみもある。」

【臨床症状】

陽性：倦怠感、息苦しさ、息切れ、抗がん剤点滴数日後からの食欲不振、低
血圧

陰性：嘔吐、発熱、頭痛、胸痛、腹痛、手足の痺れや麻痺、便秘、下痢、体
重の変動

3サイクル目に初めて上記症状の訴えがあった
新規性のある症状は他にはあるか
胸部X線検査より間質性肺炎は否定された

irAE対応アルゴリズム

自治医科大学附属さいたま医療センター 薬剤部

irAE対策チーム

患者主訴、症状から導く irAE 逆引きマニュアル

このツールの 特徴および メリット

- 主訴、症状からより早期に IrAE を発見するためのツール
- 薬剤師、看護師を中心とした患者情報から IrAE を事前予測可能
- ポケット版として常に症状と IrAE の兆候を確認できる
- 患者と接する機会の多いメディカルスタッフが使用することで、医師の外来診療等をサポート

チェック	症状	チェックがついた場合に疑われる IrAE
☒	動悸、息切れ、空咳、息苦しさ、胸の痛み	間質性肺炎 神経障害
☐	38 度以上の発熱 (抗生物質を内服しても熱が下がらない)	間質性肺炎 肝機能障害 皮膚障害
☐	下痢がひどい (1 日 4 回以上の便通もしくは水様便が継続し、水分が取れない)	神経障害 下痢・大腸炎 1 型糖尿病
☒	嘔吐、吐気の継続や口内炎の痛みがひどく、 24 時間水分や食事が取れない	神経障害 内分泌障害
☒	だるさがきつ、食べ物や飲み物が取れず、 日常生活に支障がある (24 時間)	神経障害 肝機能障害 皮膚障害 1 型糖尿病 内分泌障害
☐	お腹が張って我慢できない苦しさや激しい痛みがある	下痢・大腸炎
☒	血圧が高い (180/110 以上) 血圧が低い (上が 90 以下、立ちくらみ、起き上がれない)	内分泌障害
☐	いつもより喉が渇く、水分摂取・トイレの回数が増える	1 型糖尿病
☐	冷や汗、震えが止まらない	1 型糖尿病
☐	広い範囲に湿疹・発疹などの皮膚症状があらわれた	皮膚障害
	irAE 疑いの場合に入力 既往歴: [] 服用歴: []	疑われる irAE を事前予測、医師への情報提供 チェック項目に応じて検査項目等確認し、医師が確定 or 除外診断をつけていく

内分泌障害

主治医へ報告・相談・依頼(コメディカル)

主科の医師or専門医の対応

- ☐①怠さがきつく、飲食もできず、日常生活を送ることが難しい
- ☐②嘔吐、嘔気の持続がひどく、24時間水分や食事が摂れない
- ☐③血圧が低い(上が90以下で、立ちくらみがひどく起き上がれない)
- ☐④体重の減少または増加

自己抗体測定と検査値の推移を確認
(検査オーダーの確認(*依頼)&ベースラインとの比較)
(TSH、TRAb定量、抗TPO抗体、抗Tg抗体、FT4、コルチゾール、ACTH、好酸球、
電解質、血糖、尿定性/尿ケトン)

*検査もれの場合
ICI検査セットの依頼

甲状腺機能亢進症疑い
(④)

- ①自己抗体3種確認
- ②内分泌科コンサルト

甲状腺機能低下症疑い
(①④)

自己抗体-
TSH<10
投与継続

自己抗体-
TSH>10
レボチロキシンナトリウム(25
~50μg/日)補充開始し投与継続
もしくは内分泌科コンサルト

自己抗体+
TSH>10
内分泌科コンサルト

下垂体炎疑い
副腎皮質機能低下症疑い
(①②③④)

午前中ACTH、コルチゾール測定
前葉系(LH、FSH、GH、PRL)

副腎クリーゼ疑い

平日
内分泌科コンサルト

副腎皮質機能
低下症
下垂体炎

内分泌科
コンサルト

夜間休日対応

- ①生食500mL(1~2hrで点滴)
- ②ヒドロコルチゾン100~200mg+5%ブドウ糖500mL
24hr持続点滴

自己抗体	基準値
抗Tg抗体	40以下
抗TPO抗体	28以下
抗TRAb抗体(1st)	10%以下
抗TRAb抗体(3rd)	2.0以下
TSAb	120以下

ホルモン補充療法開始後、投与再開を検討

臨床検査値推移

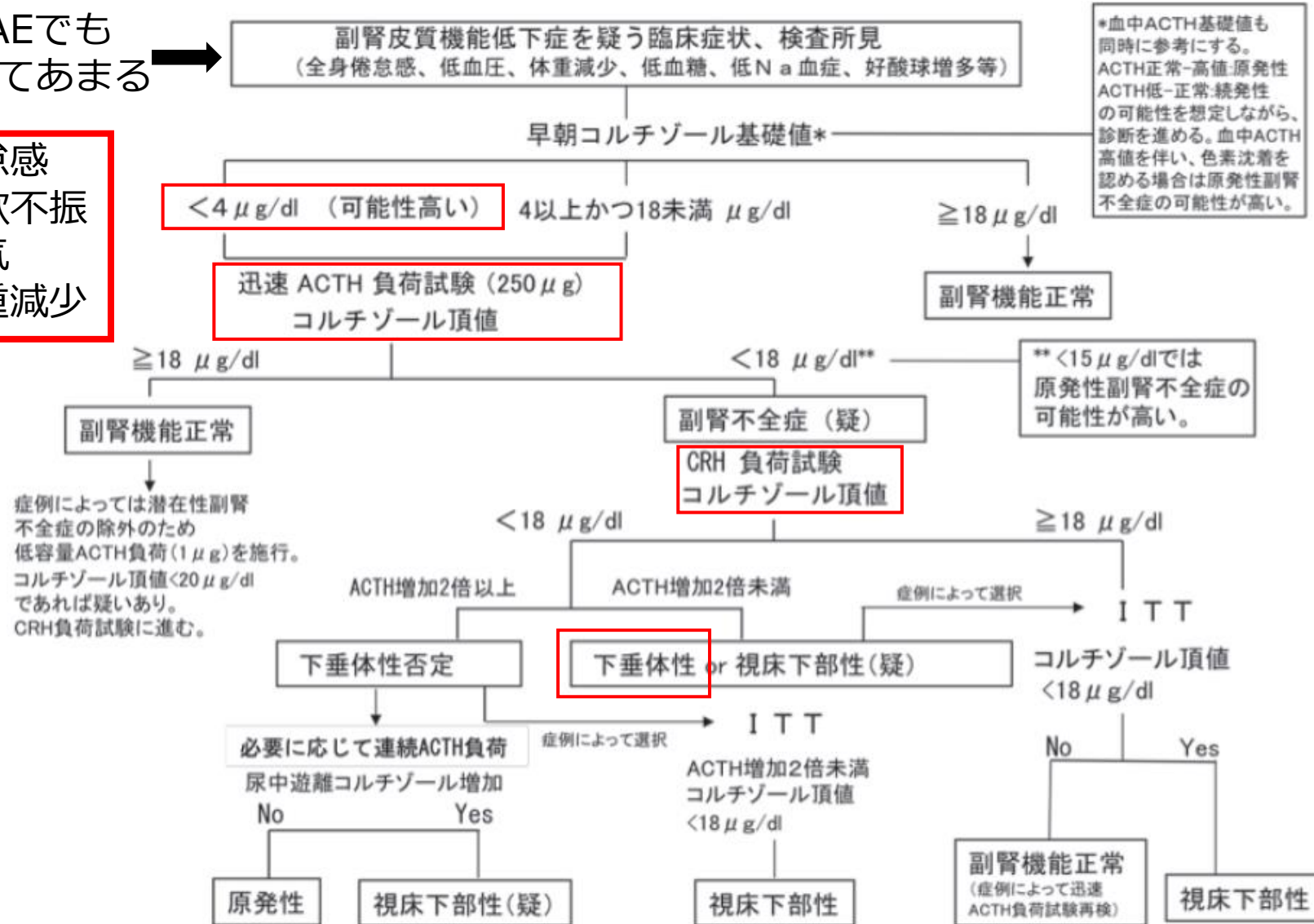
	1コース目	2コース目	3コース目	緊急受診時
T-Bil (mg/dL)	0.36	0.25	0.27	0.3
AST (IU/L)	17	18	20	20
ALT (IU/L)	19	17	21	18
CK (mU/mL)	82		95	90
BUN (mg/dL)	17	15	19	28
クレアチニン (mg/dL)	1.13	1.12	1.13	1.35
血糖 (mg/dL)	101	105	139	73
Na (mEq/L)	140	137	133	132
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.63	3.65	3.54	2.06
Hb (g/dL)	14.8	13.4	12.7	11.8
EOSI (%)	3.7	4.8	6.8	8.3
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	1.63		1.743	1.601
FT4 (ng/dL)	1.17		1.23	1.11
FT3 (pg/mL)	2.71		2.45	2.73
糖定性	-	-	-	-
アセトン体	-	-	-	-
KL-6 (U/mL)	1136			598
PT-INR	0.91		0.89	0.86
診察室血圧 (mmHg)	144/92	136/80	132/78	72/31

症状からは**内分泌系障害**を疑う
 甲状腺機能低下症➡TSH、FT4正常
下垂体炎、副腎皮質機能低下症
(原発or続発)
 ➡追加検査として
ACTH、コルチゾールの測定
 ➡下垂体造影の検討

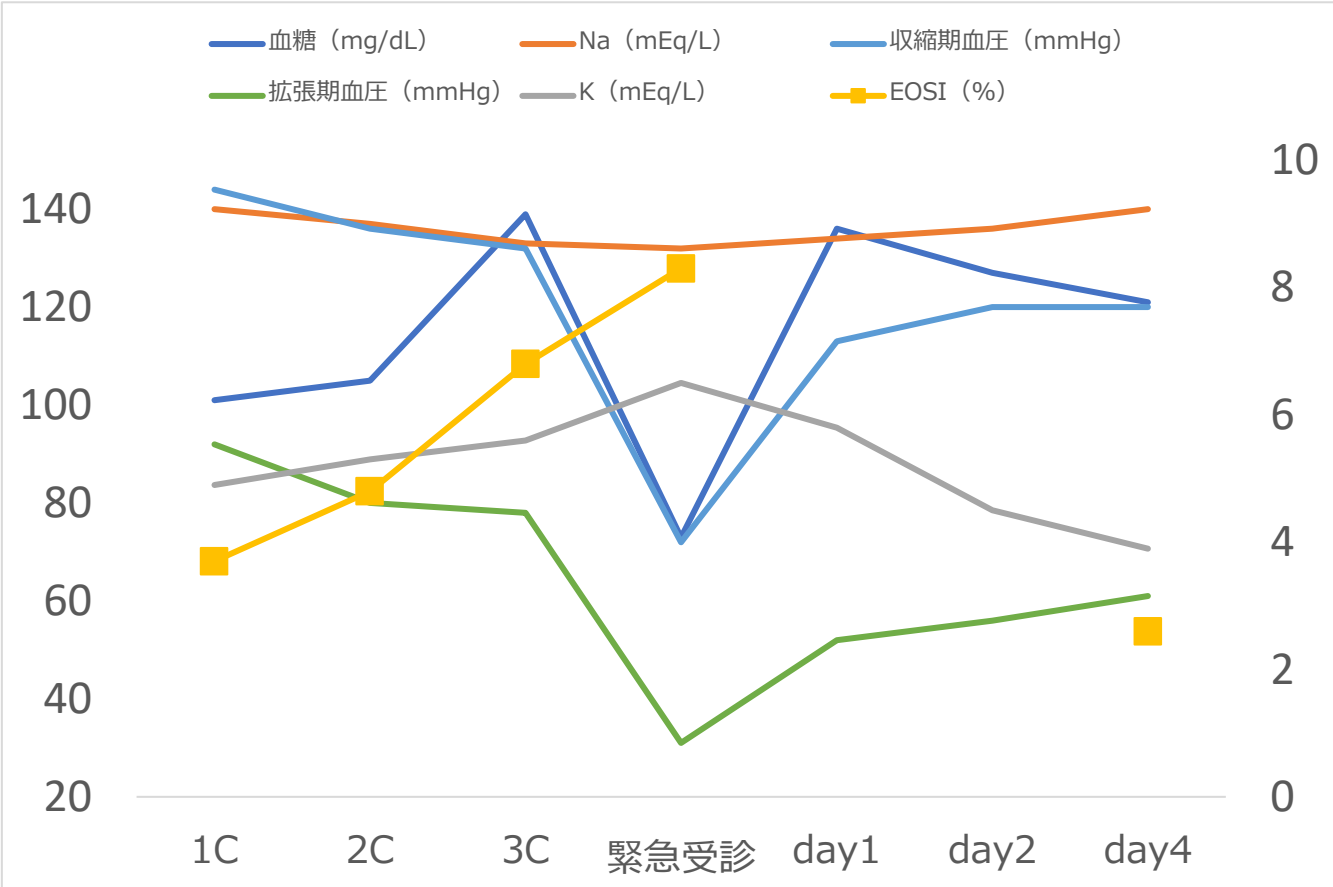
副腎皮質機能低下症の診断フロー

irAEでも
あてあまる

倦怠感
食欲不振
嘔気
体重減少

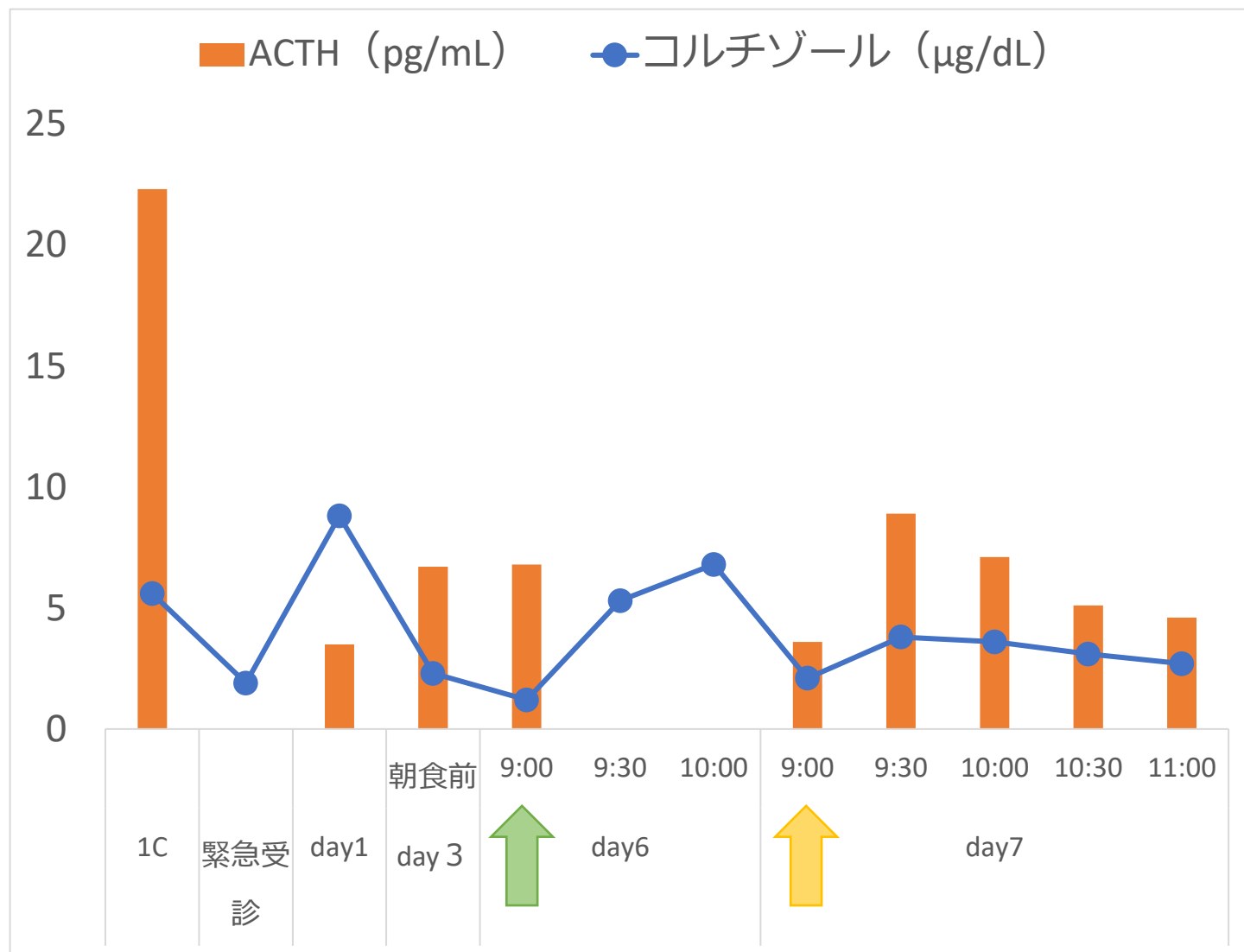


入院後のデータ推移と対応



緊急受診	Day1	Day2	Day3	Day4
ソリューゲンG 500mL	ラクテック500mL			
ソリューゲンF 500mL + 5%ブドウ糖20mL	ハイドロコートン200mg + 生食100mL 30分	ハイドロコートン100mg + 生食100mL 30分	ハイドロコートン100mg + 生食100mL 30分	ハイドロコートン100mg + 生食100mL 30分
ハイドロコートン200mg + 生食100mL 30分	ハイドロコートン100mg + 生食100mL 30分	ハイドロコートン100mg + 生食100mL 30分	ハイドロコートン100mg + 生食100mL 30分	ハイドロコートン100mg + 生食100mL 30分

ACTHおよびコルチゾール推移



↑ 迅速ACTH負荷試験
(コートロシン0.25mg)

↓
コルチゾール6.8まで上昇 <18

↓
↑ CRH負荷試験
(ヒトCRH100μg)

↓
ACTH、コルチゾール共に反応乏しい

好酸球増多も注目すべき所見

Eosinophilia was observed more than a month before onset of symptoms.

Anticancer Res. 2017 Aug;37(8):4229-4232.

本症例で副腎皮質機能低下を疑う点

✓ 新規に出現した食欲不振、嘔気

✓ 先行する好酸球の増多

✓ 低血圧、低血糖、（低Na、高K）

✓ 電話フォローにより早期発見に結び付いた

1：食欲不振、倦怠感、体重減少、嘔気（1つ以上必発）

2：随伴症状を見逃さない

（低血圧、低血糖、低Na、高K、好酸球増多）

新規に出現した症候が最も重要
irAEかirAE以外か、その重複か

ホルモン補充療法（副腎皮質）

- コルチゾールの1日基礎分泌量は9-11mg/m²/day
- グルココルチコイドである**ヒドロコルチゾン（HC）**を補充する
- コルチゾール日内変動に合わせて朝に重点配分する
コートリル（10） 1.5-0-0.5T、1-0-0.5T食後
➡朝活動量増加する場合朝食前内服
- 生涯補充が必要（irAE：下垂体前葉機能低下は**不可逆的**）
- 甲状腺機能低下も併存する場合、レボチロキシンを先行投与しない
（∵副腎クリーゼを誘発する可能性）

ホルモン補充療法（副腎皮質）

- 患者教育の必要性（Sick day rule）
 - ➡自己判断でコートリルを中断しない
 - ➡副腎クリーゼ誘因：感染症 63%、外傷 6%、手術 6%
 - ➡ステロイド需要増加時の適切な補充量増加
- Ex. インフルエンザ、発熱(> 38℃)、抜歯、強めの運動（長時間歩行）等の時は用量の1.5-3倍
- ⇒**屯用分を10T程度処方しておく**とよい
- ➡緊急時用カードの携帯

緊急時の対応と連絡先

私は **下垂体機能低下症** あるいは **副腎皮質機能低下症** のためにステロイドホルモンを服用しています。
I have Hypopituitarism or Adrenocortical Insufficiency.

もしも、意識消失やショックで倒れていたり、様がおかしい場合は、医療機関での緊急処置が必要です。下記の疾患名、服用薬剤、連絡先を確認してください。

監修：岡山大学病院総合内科 教授 大塚 文男

初期対応される先生へお願い

副腎不全が疑われる場合には、下記の治療を参考に処置いただき、担当医までご連絡ください。

成人患者における副腎不全の治療例

- ・ヒドロコルチゾン100mgを静脈内投与する。
- ・その後は、状態に応じてヒドロコルチゾン100～200mg/24時間に点滴静注する。
- ・また、必要に応じて生理食塩水あるいはブドウ糖液を補液する。

担当医記入欄（該当疾患に○、投与薬剤・投与量をご記入ください）

●私は、以下の病気で通院中です。

① **下垂体機能低下症**

☐ 下垂体腫瘍	☐ 下垂体炎
☐ 頭蓋咽頭腫	☐ シーハン症候群
☐ 手術・放射線治療後	☒ 下垂体機能低下症

② **副腎皮質機能低下症**

☐ アジソン病	☐ 腫瘍・感染
☐ 先天性副腎過形成	☐ 副腎手術後
☐ 副腎低形成	☐ その他

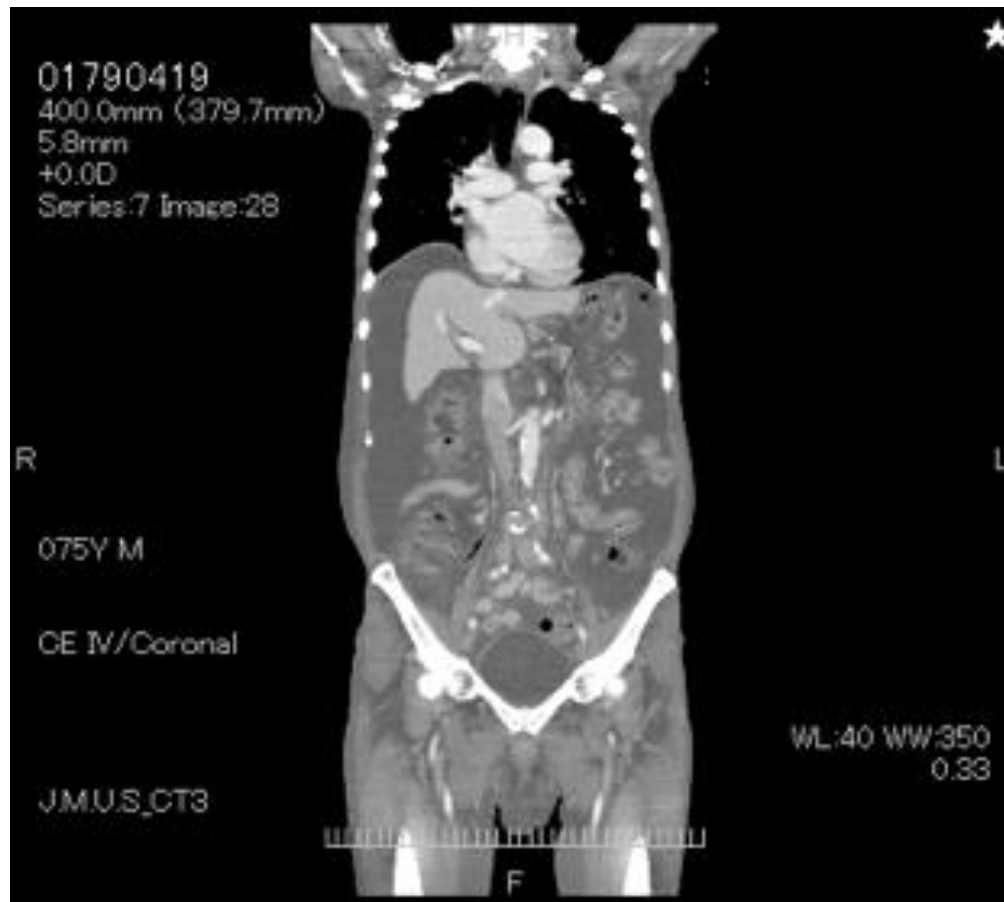
③ ☐ ステロイド治療中または治療後のために、副腎皮質機能が抑制された状態

④ ☐ その他

●ステロイドホルモンとして

(コートリル) 15 mg/日を内服中です。

StageⅣ期胃がんからの生還



導入前



Nivo C16

まとめ

1. irAE出現症例には奏功する
2. 血圧低下には要注意
3. 好酸球数増多（絶対数500以上、%上昇傾向）
4. 倦怠感は難しい（糖尿病、甲状腺機能低下、副腎皮質機能低下、下垂体機能低下etc）
5. 随伴症状をチェック＝患者教育も大事

甲状腺機能低下症：倦怠感徐々に出現

下垂体機能不全：倦怠感が**急激**に進行する

