

11

特集 糖尿病診療のピットフォール～二次性糖尿病の診断と治療～

免疫チェックポイント
阻害薬と糖尿病橋 恵¹⁾，今川彰久²⁾

1) 大阪医科大学 医学部 内科学 I 教室

2) 大阪医科大学 医学部 内科学 I 教室 教授

がん治療薬である免疫チェックポイント阻害薬では、副作用として1型糖尿病の発症が報告されている。発症頻度は0.3%程度とされているが、劇症1型糖尿病に似た臨床経過をとることが多く、早急な診断と治療を必要とする。口渇・多飲・多尿といった高血糖症状を自覚してから約2週間以内にケトアシドーシスやケトosisを伴って発症することが多い。内因性インスリン分泌は初期から低下しているものから、発症時にはまだ保たれていても、発症後2～3週間以内に低下する症例まで多様である。膵島関連自己抗体が陽性であることは比較的少なく、軽度の膵外分泌酵素の上昇を伴うことが多い。治療はケトアシドーシス/ケトosisを合併していれば、輸液と少量のインスリン持続点滴を行い、その後強化インスリン療法を継続する。

床経過をとることが多く、致命的となることもあり、早急な診断と治療を必要とする。本稿では抗PD-1/PD-L1抗体投与後に発症する1型糖尿病について概説する。

免疫チェックポイント阻害薬とは

生体内での免疫反応では、T細胞が異物を排除するにあたり、異物(抗原)を認識する主シグナル以外に、T細胞機能を決定するのに免疫補助シグナルが働く。免疫補助シグナルには促進型と抑制型があり、抑制型が働くことで過剰な免疫応答を抑制するなど、免疫反応のバランスを保っている。抑制型の免疫補助シグナルが免疫チェックポイント分子であり、これまでにCytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) やProgrammed cell death-1 (PD-1)

/PD-1リガンド(PD-L1)が同定され、研究されてきた¹⁾。腫瘍免疫においては、がん細胞が免疫監視から逃れ、増殖し、顕在化してくる過程において、B7/CTLA-4経路やPD-1/PD-L1経路の関与が明らかとなり^{2,3)}、抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体製剤が抗がん薬として開発されてきた。

一方で、PD-1欠損マウスはSLEや心筋炎、糖尿病などの多彩な自己免疫疾患を発症するが、マウスの系統により発症する自己免疫疾患が異なることから、自己免疫疾患発症の背景に遺伝的背景が関与していることが示唆されてきた⁴⁾。1型糖尿病のモデルマウスであるNODマウスでは、PD-1を欠損させると1型糖尿病の発症が促進されたことが報告されている⁵⁾。また、1型糖尿病のモデルマウスであるNODマウスにおいては、PD-1/PD-L1の阻害薬の投与により、1型糖尿病の発症が促進されたことが報告されている⁶⁾。ヒトにおいては、PD-1をコードするPDCDI遺伝子が自己免疫性1型糖尿病と関連していること⁷⁾や、自己免疫性1型糖尿病では、末梢血中のCD4陽性T細胞におけるPD-1の発現が健常者に比し有意に低いことが報告されている⁸⁾。これらのことより、PD-1の発現低下が1型糖尿病の発症に寄与することが示唆されている。

抗PD-1/PD-L1抗体投与後に発症する1型糖尿病

原因薬剤と発症頻度

現在使用されている免疫チェックポイント阻害薬には抗CTLA-4抗体(イピリムマブ、トレメリムマブ)、抗PD-1抗体(ニボルマブ、ペムプロリズマブ)、抗PD-L1抗体(アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリブマブ)がある。これらの免疫チェックポイント阻害薬は悪性黒色腫や肺がん、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がんや進行性胃がんなどの治療に用いられている。これらのうち、抗CTLA-4抗体の単独使用のみで1型糖尿病を発症したという副作用

報告は少なく、抗PD-1抗体との併用療法にて1型糖尿病の発症が報告されている。抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体投与では単剤もしくは併用療法にて1型糖尿病を発症した報告が散見される。

日本におけるニボルマブ、ペムプロリズマブ投与での劇症1型糖尿病を含めた1型糖尿病の発症率はそれぞれ0.33%、0.14%と報告されている⁹⁾。抗PD-L1抗体投与による1型糖尿病も報告されている。

臨床像的特徴

日本糖尿病学会では、抗PD-1抗体投与後に発症した1型糖尿病の22症例で臨床的特徴についての検討を行い、報告している⁹⁾。

患者背景は、男性13人、女性9人で、平均年齢は63±12(mean±SD)歳、BMIは20.7±3.8 kg/m²であった。原発巣は、肺がん10例、悪性黒色腫8例、腎細胞がん2例、ホジキンリンパ腫1例、乳がん1例であった。いずれの症例においても膵転移は認めていなかった。抗PD-1抗体投与後から1型糖尿病発症までの期間は平均155日であった。1型糖尿病発症は、投与後13日から504日と多様であったが、初回投与から約2～3ヵ月で発症している症例が多かった。口渇・多飲・多尿といった高血糖症状を認めることが多く、高血糖症状を認めてから糖尿病診断までの期間は約2週間であった。発症時に38.9%でケトアシドーシスを、85.0%でケトosisを合併し、発症時のpHは7.26±0.14であった。感冒様症状は27.8%に、上腹部痛は31.6%に、意識障害は16.7%に認めた。発症時の平均血糖は617±248 mg/dl、HbA1cは8.1±1.3%であった。発症時の血清Cペプチドは0.63±0.79 ng/mlであった。また、約半数の症例で、アミラーゼやリパーゼ、エラスターゼ1といった膵外分泌酵素の上昇を認めたが、腹部エコーやCTなどで膵腫大や萎縮などを認めるものは少数であった。膵外分泌酵素の上昇は糖尿病発症前より認める症例もあった。

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬は、がん治療領域において、従来のがん治療では治療困難であった進行がんに対する優れた治療効果を示すなど、大きな変革をもたらした。一方、免疫チェックポイント阻害薬の副作用として、甲状腺や下垂体などの内分泌臓器障害や大腸炎、間質性肺障害などが報告されており、免疫関連有害事象(immune-related adverse event; irAE)と総称されている。免疫チェックポイント阻害薬のなかでも、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体投与後に発症する1型糖尿病がirAEの1つとして国内外から報告されている。抗PD-1/PD-L1抗体投与後に発症する1型糖尿病では、高頻度にケトアシドーシスもしくはケトosisを合併し、劇症1型糖尿病に似た臨