

質問 1)

当科での二ボルマブ投与時に一型糖尿病を発症した患者さんがおられましたが、早急に糖尿病内科の先生に対応をお願いしたのですが、採血時に1型か2型の区別ができるような血液マーカーなどはあるでしょうか？

1_回答) : 国立がん研究センター中央病院 総合内科 大橋健先生

残念ながらありません。

1型か2型の鑑別は糖尿病担当医にお任せ下さい。とにかく血糖上昇があればお知らせいただくと幸いです。強いて申し上げるなら、インスリンをまだ投与していない状態なら血糖値といっしょに血中インスリンもオーダーして下さい。血糖値に対して明らかに低いようなら、より1型らしいと判断する参考情報になることがあります。

もちろん膵島関連自己抗体（抗GAD抗体など）を測定し、陽性であれば1型と判断できますが、すぐに結果が出る検査ではなく、また、irAEによる1型糖尿病では約半数はこれらの自己抗体は陰性です。1型かどうかは、尿中Cペプチド排泄量による内因性インスリン分泌能の評価と膵島関連自己抗体の有無などをもとに総合的に判断しています。

質問 2)

大橋先生にご質問させていただきます。

甲状腺中毒症→甲状腺機能低下が生じた場合のICI投与について、

- A. activeな中毒症症状がなければ中毒症時期でも投与可能、
 - B. 中毒症時期がすぎれば再開可能、
 - C. 低下症でホルモン補充を開始し安定してから再開すべき、
- のいずれとすべきか、当院の内分泌内科の先生方の中でもご意見が異なる場合があり、悩むことがあります。大橋先生のご意見はいかがでしょうか？

2_回答) : 国立がん研究センター中央病院 総合内科 大橋健先生

ご質問ありがとうございます。

甲状腺中毒症についてがん免疫療法ガイドライン第2版ではGrade 1では「投与継続」、Grade 2および3では「症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止を検討」となっています。ほとんどはGrade 1ないし2かと思います。

個人的には自覚症状が軽微であれば継続可能と考えます。当院各科でも継続されていることが多いようです。fT4が7以上だったりすると躊躇されますが、心配なら1回投与を延期し、中毒症のピークアウトが確認できたら再開というのが現実的かもしれません。

今のところ、甲状腺中毒症が出現した時点でICIを中止することで甲状腺の機能予後が改善するというエビデンスはありません。ICIの作用機序からして直ちに中止しても甲状腺の破壊がすぐに収まることはなく、そのまま継続しても休止しても甲状腺機能障害の経過は変わらないのではないかと思います。

頂戴した3択であれば、AからBというところでしょうか。低下症に移行してホルモン補充を開始し安定するまでには2~3ヶ月を要することもありますので、がん治療の観点からはCの判断で休薬期間が長くなることは好ましくありません。内分泌内科の先生方のirAEのご経験の多寡によっても判断が変わるかもしれません。一度、内分泌内科の中でもご検討いただくようご提案されてはいかがでしょうか。

質問3)

倉田先生に質問です。

HAM を活用されていると言われてましたが、耳鼻科領域でICIs使用時にも呼吸器機能を事前に測定したほうがいいのでしょうか？CTで間質影やKL6上昇がなければ不要でしょうか？

3_回答) : 関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内 倉田宝保先生

和医大の藤本先生らが仰っているHAV criteriaはICIによる薬剤性肺障害を防ぐための有効な患者選択基準と考えてます。関西医大でも活用したいと思っておりますが、実際はA(自己抗体の測定)はできていない状況です。

基本にご質問にあるように、CTで間質影やKL6の上昇が無ければ不要と考えておりますが、間質影やKL6の上昇があればH(Honeycomb 蜂巢肺) V(%肺活量)の検査も考慮しても良いと考えてます。

質問4)

irAEでの肝炎症例について質問があります。

肝炎が生じ再投与を断念せざるを得ない症例で2nd line 二度のタイミングで移行したらよろしいでしょうか？

肝機能の改善をまっている間に腫瘍の増大を認めてしまう症例を経験しておりもう少し早くPTX+Cmabを開始できなかったかと反省しています。

4_回答) : 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科 渡邊綱正先生

2nd lineはICIを含まないレジメンを想定していると思います。ICI含む場合にはGrade1への改善かつPSL 10mg以下が1つの目安です。ICI含まない2nd lineの投与開始に関する明らかなevidenceは無いと思います。個人的な見解ですが、肝機能が正常化に至るまで待つ時間的猶予が無い場合には、1つの目安としてT.Bil上昇が改善していることが条件だと思います。具体的には、T.Bil値が基準値上限の1.5倍未満(2.5mg/dL未満)程度で、可能であればALT<100~200IU/mL位が望ましいと思います。さらに肝合成能であるPT値>80%は必須だと思います。2nd lineの殺細胞性抗がん剤や分子標的薬による薬剤性肝障害の場合は、irAEのように休薬後にも悪化をきたすケースは少なく、定期採血を確認しながら十分に対応できると思います。ただし、モニタリングの頻度は短期間としていただいたほうが良いと思います。

質問 5)

副腎不全におけるコートリルの永久内服となる際に PCP 予防としての ST 合剤や骨粗鬆症に対するビスホスホネート製剤は不要なのでしょうか？

5_回答) : 国立がん研究センター中央病院 総合内科 大橋健先生

海外のガイドライン (ASCO や ESMO) においては、G2 以下の irAE 下痢・大腸炎に対して、発熱などの感染兆候が無く、腸炎が示唆されなければロペラミド投与が対症療法として記載されていますが、症状や重症度をマスクしてしまう可能性については常に意識し、症状が継続する場合は専門医へのコンサルテーションが推奨されます。一方、止痢薬は潰瘍性大腸炎における中毒性巨大結腸症の危険因子としても認識されており、irAE 腸炎においても同様であるかは未確定ですが、重症化に寄与する可能性があり注意が必要です。

irAE 腸炎に対するステロイドパルス療法 (通常は PSL 1,000mg/day を指す) の有用性は証明されておらず、PSL(0.5-)1mg/kg/day 投与開始後 3 日以内に改善がなければ治療強化として、infliximab 投与を検討します。

質問 6)

初回治療から受診の間隔が長い患者様もいます。下痢 G2 以下に対して腹痛などの他の症状がないことの確認は当然行いますが、ロペラミドの対処を勧めるべきではないでしょうか。

やむを得ず、外来でパルス療法を行わなければいけない状況では、感染注意について注意喚起は行っておりますが、それ以外高血糖などに関しては数日後の受診でフォローできれば対応可能でしょうか。

6_回答) : 高知大学 腫瘍内科学講 佐竹悠良先生

海外のガイドライン (ASCO や ESMO) においては、G2 以下の irAE 下痢・大腸炎に対して、発熱などの感染兆候が無く、腸炎が示唆されなければロペラミド投与が対症療法として記載されていますが、症状や重症度をマスクしてしまう可能性については常に意識し、症状が継続する場合は専門医へのコンサルテーションが推奨されます。一方、止痢薬は潰瘍性大腸炎における中毒性巨大結腸症の危険因子としても認識されており、irAE 腸炎においても同様であるかは未確定ですが、重症化に寄与する可能性があり注意が必要です。

irAE 腸炎に対するステロイドパルス療法 (通常は PSL 1,000mg/day を指す) の有用性は証明されておらず、PSL(0.5-)1mg/kg/day 投与開始後 3 日以内に改善がなければ治療強化として、infliximab 投与を検討します。