

2016年2月度キャンサーボード教育講演トピックス①

整新潟県立がんセンター
新潟病院 皮膚科 部長
竹之内 辰也 医師

免疫チェックポイント阻害薬の副作用対策 ～当院における多職種連携の取り組み～

1. 悪性黒色腫とは

皮膚の悪性黒色腫

・末端黒子型(約 50%)日本人に多い・結節型(20-25%)・表在拡大型(15-20%)・悪性黒子型(5-10%)

粘膜の悪性黒色腫

・口腔、女性外陰、尿道、直腸肛門など

5年生存率

悪性黒色腫は予後が悪いイメージがあるが、5年生存率は70%を超えており(自施設データ)、他のがん種と比較しても特別悪いわけではない。しかし、stageⅣの症例の予後は悪く、早期の診断が重要である。

治療法

これまで悪性黒色腫の治療といえば DTIC のみであったが、2014 年の抗 PD-1 抗体であるニボルマブの出現以降、BRAF 阻害剤のベムラフェニブ、抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブ、BRAF 阻害薬のダブラフェニブ、MEK 阻害薬のトラメチニブ、抗 PD-1 抗体のペンブロリズマブなどの免疫チェックポイント阻害剤や分子標的薬が開発されてきた。

2. ニボルマブとイピリムマブ

免疫機構には自然免疫と獲得免疫とがあり、それぞれががん細胞を攻撃する働きがある。これらを免疫抑制・制御するのが CTLA-4 や PD-1、PD-L1 などの免疫チェックポイント分子である。

免疫チェックポイント阻害剤は投与終了後も標的病変の縮小は維持され、また、イピリムマブの生存曲線は 3-4 年でプラトーになり、効果が長期間持続すると考えられる。

3. 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連副作用

1. 下痢、大腸炎、消化管穿孔:発熱の有無を問わない下痢、排便回数の増加、腹痛、血便など
2. 肝障害:無症候性の肝機能検査値異常(全身倦怠感、食欲不振、黄疸などを伴う場合もある)
3. 皮膚障害:発疹、掻痒など
4. 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全:頭痛、倦怠感、視野欠損、行動変化、電解質異常、低血圧など
5. 末梢神経障害:脱力感、感覚異常、知覚障害、感覚性あるいは運動性ニューロパチー、重症筋無力症様症状など
6. 腎障害 腎炎など
7. 間質性肺炎
8. Infusion reaction
9. 過度の免疫反応 ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎など

2016年2月度キャンサーボード教育講演トピックス②

ニボルマブによる免疫関連副作用

日本人では胃腸・肺障害おける重篤例の割合が高く、発現時期が早い可能性がある

皮膚・内分泌障害は長く持続する傾向がある

✓ 皮膚障害の特徴

ニボルマブ、イピリムマブでは早く発現する傾向がある

発現頻度はニボルマブで 12% (掻痒症、発疹、白斑が 2-3% ずつ)

イピリムマブで Stevens-Johnson 症候群が 1 例報告あり

皮疹と白斑の出現は予後と関連する(その他の免疫関連副作用については有意な関連なし)

✓ 胃腸障害の特徴

ニボルマブで大腸炎 0.6%、下痢 3.5%、消化管穿孔 0.3% / イピリムマブで大腸炎 7%、下痢 25%

ニボルマブにおいて大腸炎による死亡例あり

下痢・腹痛が生じた場合は CT が診断に有用、大腸内視鏡を行う場合には細心の注意が必要(穿孔のリスク)

✓ 内分泌障害の特徴

遅れて発現し、長く持続する

甲状腺: 機能低下症 8.6%、機能亢進症が 2.6% (ニボルマブ)

一時的に FT3、FT4 の上昇の後に機能低下症に移行する場合あり

下垂体: 機能低下症がニボルマブで 0.4%、イピリムマブで 2%

頭痛、倦怠感、食欲不振などの訴えが多い(がん自体の症状と紛らわしい)

✓ 肺障害の特徴

ニボルマブで 5.3% (間質性肺疾患 2.8%、4 割以上が重篤)

早期発見には患者・家族への指導が重要(発熱、咳、呼吸困難があったらすぐに連絡するように指導する)

✓ その他に注目すべき重篤な副作用(ニボルマブ)

劇症 1 型糖尿病、1 型糖尿病など(厚生労働省、各学会より通達あり)、血糖・尿糖のチェックが必要

副作用対策についての工夫

➤ 適正使用ガイドをコンピュータから確認できるようにしている

➤ 免疫チェックポイント阻害薬による治療過程と医療従事者のかかわり

医師以外に MSW、薬剤師、看護師、外来化学療法室など多職種がかかわり、患者にはわかりやすい治療の指導用シート、副作用説明のリーフレットなどを配布し、説明を行っている。外来時にはチェックシートを患者自身に持ち運んでもらい、各部署で確認できるようにしている。

➤ 夜間休日などの当直帯対応

患者が外来受診した際に、治療内容と注意すべき副作用、症状、対応方法などが電子カルテで自動的に表示されるようにしている。

4. 抗がん剤による皮膚障害のマネジメント

がん発症時から終末期にかけてみられる皮膚障害

1. がんに伴ってみられる皮膚障害(デルマドローム)
2. がんの治療に関連した皮膚障害(手術療法、放射線療法、化学療法、造血幹細胞移植)
3. がん終末期にみられる皮膚障害(褥瘡、皮膚転移、皮膚浸潤)

皮膚障害を来しやすい従来型抗がん剤:

カペシタビン: 手足症候群、フッカピリミジン系薬剤: 色素沈着、テガフル・ギラシル・オテラシルカリウム: 間擦疹や剥脱性皮膚炎、ゲムシタビン: 掻痒性紅斑、ペメトレキセド: 重症多形滲出性紅斑、ブレオマイシン: ブレオマイシン皮膚炎(鞭打ち様紅斑)、ドセタキセル: 手足症候群や顔面の凍瘡様紅斑、爪の障害など

皮膚障害を呈する主な分子標的薬

EGFR 阻害薬: ざ瘡様皮疹、脂漏性皮膚炎、乾皮症、爪囲炎、毛髪異常など
皮膚障害が原病の予後と相関する→「副作用だから中止」ではなく、治療の継続をサポートすることが必要