



免疫チェックポイント阻害薬とirAE ～ヒドロコルチゾン内服継続の必要性について～

株式会社アインファーマシーズ
アイン薬局 さいたま新都心店
植竹 友輔

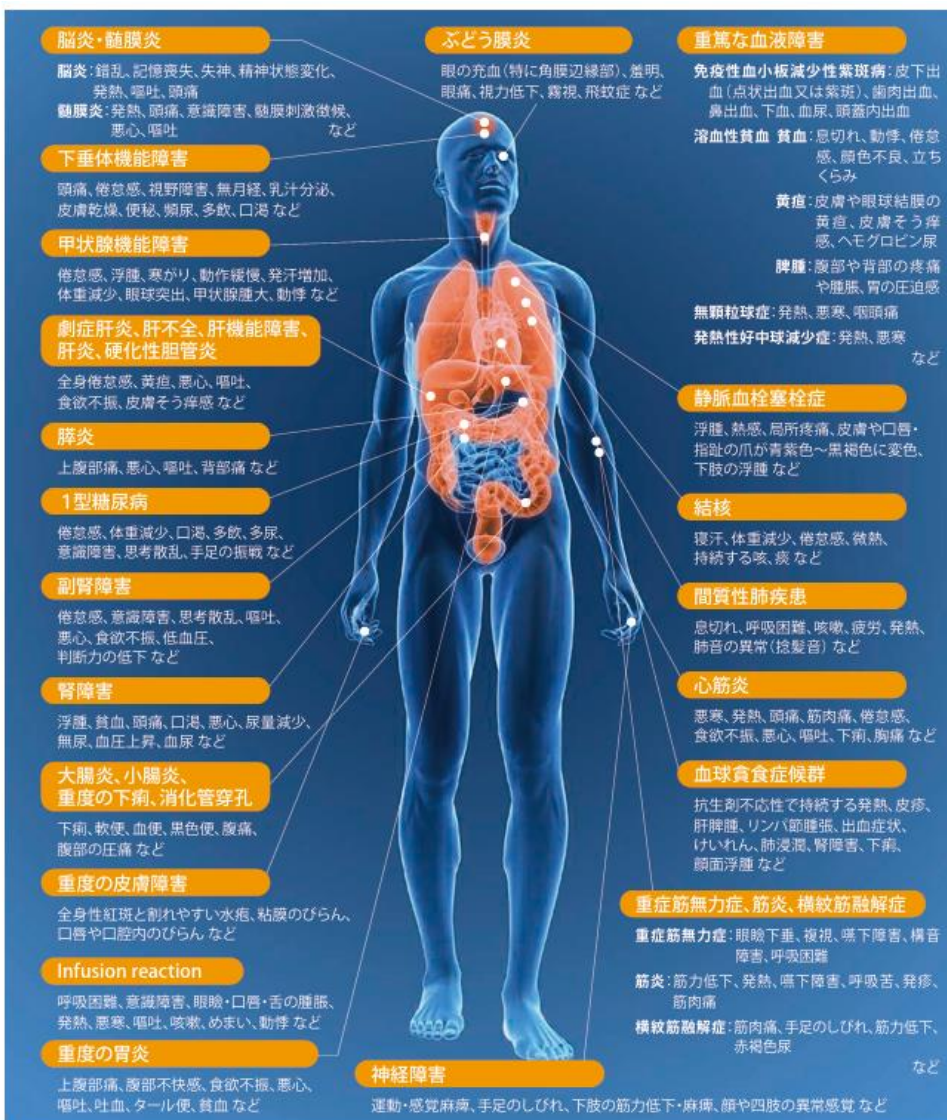
利益相反開示事項

所属：アイン薬局 さいたま新都心店
筆頭発表者：植竹 友輔

私は本演題発表に関連して、
開示すべき利益相反はありません。



店舗名	アイン薬局 さいたま新都心店
所在地	埼玉県さいたま市中央区新都心1-5 さいたま赤十字病院2F
処方箋枚数	約6,000枚/月
専門薬局	専門医療機関連携薬局、地域連携薬局
スタッフ	薬剤師15名、医療事務12名、コンシェルジュ1名 (うち、外来がん治療専門薬剤師3名、取得予定者4名 等)
主応需先	さいたま赤十字病院、埼玉県立小児医療センター

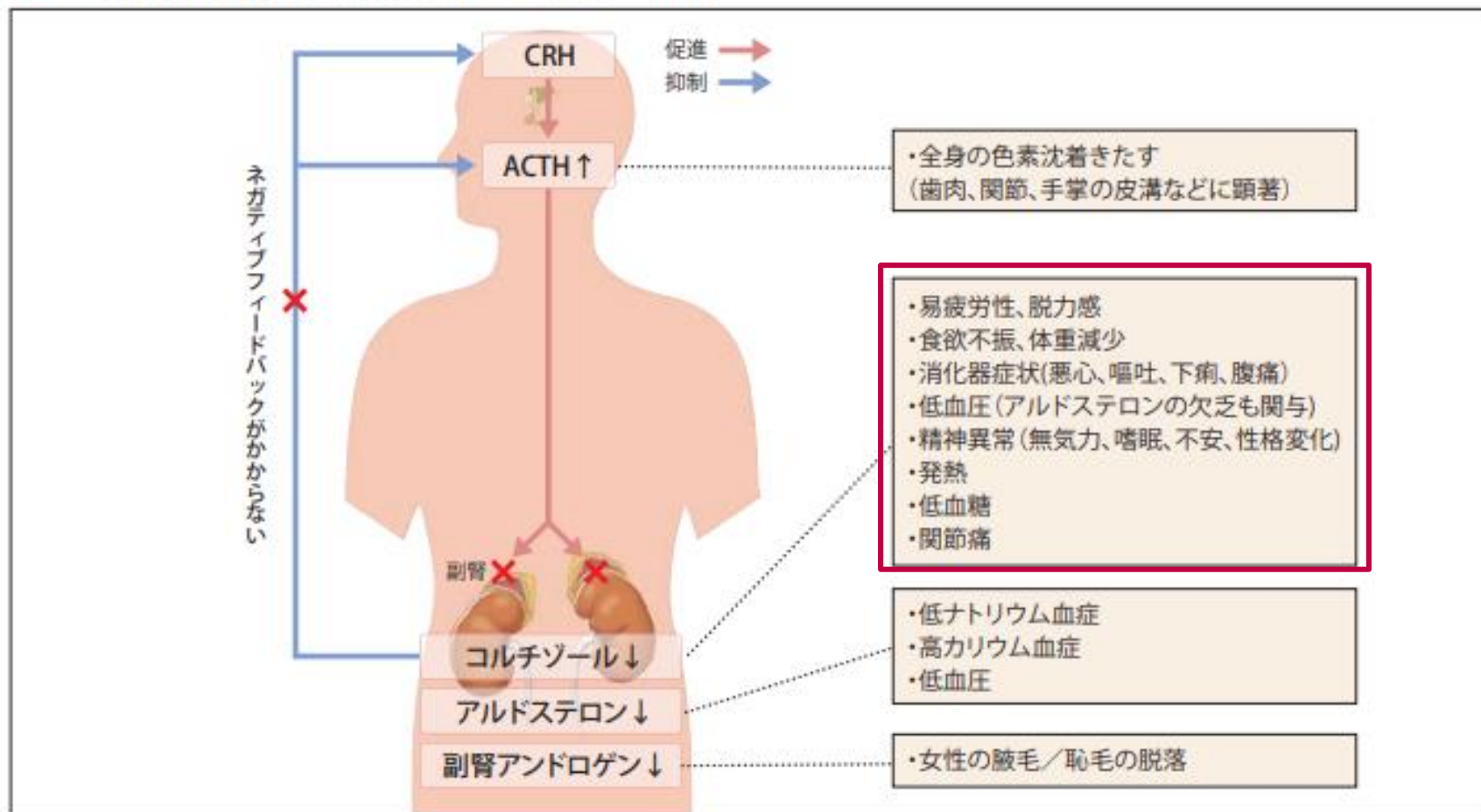


- 免疫チェックポイント阻害薬により免疫の抑制が解除される副作用(※免疫抑制ではない)
- 様々な組織で発現し、複数のirAEが併発することもある

副腎皮質機能低下症

副腎皮質機能低下症の病態と症状

図1 原発性副腎皮質機能低下症の病態と症状^{5,6)}



5) 東田俊彦, i Medicine 3, 内分泌・代謝, 2016年, 株式会社リプロ・サイエンス
6) 日本内分泌学会ほか: 日本内分泌学会雑誌, 91 (Suppl): 1-78, 2015

＜原発性副腎皮質機能低下症＞

原発性は、後天的な炎症、腫瘍、自己免疫、出血などにより両側副腎が破壊されることで発症し、副腎皮質から分泌されるすべてのホルモン(コルチゾール、アルドステロン、副腎アンドロゲン)の欠乏をきたします(図1)。

＜続発性副腎皮質機能低下症＞

続発性には、視床下部病変による副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)の合成・分泌低下に伴うもの(視床下部性)と、下垂体病変によるACTHの合成・分泌低下に伴うもの(下垂体性)があり、いずれもコルチゾール、副腎アンドロゲンの欠乏をきたします。

原発性と続発性副腎皮質機能低下症に共通する症状としては、コルチゾール欠乏による易疲労性、食欲不振、消化器症状など、副腎アンドロゲン欠乏による腋毛/恥毛の脱落がみられます。一方、原発性副腎皮質機能低下症ではACTH過剰による色素沈着もみられます。

治療の原則は、不足している副腎皮質ステロイドホルモンの補充で、生理的コルチゾールの分泌量と日内変動を考慮した補充療法が行われます。コルチゾールの1日基礎分泌量は8～15 mg/m²と報告されていますが、これは糖質コルチコイドであるヒドロコルチゾン10～20 mg/日に相当するため、患者の状態などに応じてヒドロコルチゾンの投与量を調節します。補充は2回または3回に分割服用しますが、コルチゾールの日内変動に合わせて朝に多めに投与することが推奨されています。

また、低Na血症、低血圧等、塩喪失症状を認める際には、フルドロコルチゾン0.05～0.2 mg/日を併用補充します。

ホルモン補充療法によって全身状態が安定するまでは免疫チェックポイント阻害薬の休薬を検討します。

■処方例

・2分割投与：

朝2（ないし3）：夕1の比率で投与します。

ヒドロコルチゾン 10 mg/日の場合は朝7.5 mg、夕2.5 mg

15 mg/日の場合は朝10 mg、夕5 mg

20 mg/日の場合は朝15 mg、夕5 mg

・3分割投与：

体重 (kg) × 0.12 mgで朝の投与量を決め、朝3：昼2：夕1の比率で投与すると、血中コルチゾール値が生理的変動に近似するとされています。

- コルチゾールの日内変動に合わせて、ヒドロコルチゾン朝に多めに投与する。
- ヒドロコルチゾンの内服は朝食後が一般的であるが、生活始動のためにより早期の血中コルチゾールの上昇を期待する場合には、朝食前に服用する。
- 体重換算あたりの投与設計のほうが、血中コルチゾール濃度変動の個人差は少ない。
 - ▶ Mah PM et al.:Weight-related dosing,timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. Clin Endocrinol, 2004;61:367-375.
- 感染などいわゆるシックデイ時には副腎クリーゼ予防のため、通常の2-3倍の補充療法を行う。
- 原発性副腎不全症で、ヒドロコルチゾンの補充だけでは低Na血症、低血圧等の塩喪失症状が改善されない場合は、フルドコルチゾン(フロリネフ®)を1日1回朝、併用補充する。
 - ▶ Arlt W.: The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2009;94:1059-1087.

【副腎クリーゼ(急性副腎不全)とは】

急激に糖質コルチコイドの絶対的または相対的な欠乏が生じ、放置すると致命的な状況に陥る病態をさす。

【代表的な原因】

- ① 既知・未知の慢性副腎不全症患者に種々のストレス(感染, 外傷等)が加わり、ステロイド需要が増加した場合
- ② 治療目的で長期服用中のステロイド薬が不適切に減量・中止が行われた場合

▶ 日本内分泌学会:日本内分泌学会雑誌, 2015;91(Suppl):1-78

【補足】

- ・ 慢性副腎不全症患者における副腎クリーゼの発症頻度に関しては、糖質コルチコイド補充中の既知副腎不全患者の44 %が少なくとも1回は副腎クリーゼを経験し、その頻度は6.3 件/100 人・年と推算された。

▶ Hahner S, et al.: Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. Eur J Endocrinol, 2010;162:597-602.

- ・ 我が国の疫学調査の結果によると、アジソン病患者の副腎クリーゼの誘因は感染症が過半数を占め、ついでステロイド薬の中断が多い。

▶ 柳瀬敏彦ほか:アジソン病、副腎性サブクリニカルクッシング症候群の全国における実態調査
厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成22年度研究報告書, 2011;139-146

令和5年度DPC導入の影響評価に係る調査「退院患者調査」の結果報告について

○令和5年度DPC導入の影響評価に係る調査「退院患者調査」

▶ 政策について

▶ 分野別の政策一覧

▶ 組織別の政策一覧

【その他の副腎皮質機能低下症(例:さいたま赤十字病院)】

- 件数:11件/年
- 在院日数平均:9.09日

▶ 厚生労働省:令和5年度DPC導入の影響評価に係る調査「退院患者調査」の結果報告について([R7.7.15閲覧](#))

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/newpage_00137.html

副腎皮質機能低下症の治療により、在院日数として平均9.09日分の医療資源、人件費等が消費されている。副腎皮質機能低下症に対する未然回避・早期介入は、世間に対する相応の医療経済効果を見込むことができると考えられる。

- ・ 全身倦怠感や体重減少などの症状および血液・生化学検査所見から副腎皮質機能低下症を疑い、コルチゾール値またはACTH値が異常値を示した場合、専門医に相談してください。
- ・ 意識障害などの症状があり急性副腎クリーゼ(3ページ)が疑われる場合は、早急に専門医と連携し、適切な処置を行ってください。



専門医からのメッセージ

- 専門医が負荷試験等を行い、診断を進めます。検査値に異常が認められた場合は専門医に相談してください。

【模擬症例】肝細胞がん一次治療でベバシズマブ＋アテゾリズマブ療法を開始した患者（面処方）。

- 3コース目投与数日後に疲労Grade 2、食欲不振Grade 2、悪心Grade 2など薬局へ問い合わせあり。薬剤師が受診勧奨し、受診後の検査所見より**甲状腺機能低下症、副腎皮質機能低下症を合併する状態**であった。
- このようなケースに、レボチロキシンナトリウム錠の投与を開始したほうがよいか、医師より薬局薬剤師へ電話で質問があった。

注意点^{5,6)}

- 副腎皮質機能低下症に甲状腺機能低下症を合併する場合は、レボチロキシンナトリウムを先に補充すると副腎クリーゼを起こす可能性があるため、必ず先にヒドロコルチゾンの補充を行った上で、レボチロキシンナトリウムの補充を開始します。
- 副腎クリーゼ予防のため、自己判断でステロイドの内服を中断しないこと、発熱、抜歯、運動などいつもと違うストレスがかかる時にはヒドロコルチゾンを通常服用量の1.5～3倍服用することを、必ず患者に指導する必要があります。
- QOL評価では、ヒドロコルチゾン30 mg/日以上服用では身体の機能的役割、健康観が有意に低下していると報告され、過剰投与の弊害が指摘されています。

【抗PD-1抗体療法による副腎皮質機能低下を来し その治療後に劇症1型糖尿病が顕在化した1例】

- 副腎皮質機能低下症（低血糖）と劇症1型糖尿病（高血糖）の同時発症は極めて稀であるが、両疾患が逆方向に血糖を変化させるため、診断が難しい。

▶ 熊谷ら:抗PD-1抗体療法による副腎皮質機能低下を来しその治療後に劇症1型糖尿病が顕在化した1例, 糖尿病, 2021;64(10):529-535

Table 3 免疫チェックポイント阻害薬投与後に1型糖尿病と続発性副腎不全を同時発症した症例

	年齢	性別	悪性腫瘍	使用薬剤	投与から 診断までの 期間	診断の順序	発症時 HbA1c (%)	発症時 血糖 (mg/dL)	膝島関連 自己抗体	文献
1	68	女	悪性 黒色腫	ニボルマブ→ ペムブロリズマブ	ペムブロリズマ ブから17週後	劇症1型糖尿病→ 続発性副腎皮質 機能低下症	7.6	371	陰性	12
2	81	女	腎細胞癌	ニボルマブ	11回投与後	続発性副腎皮質 機能低下症→ 劇症1型糖尿病	5.7	49	陰性	13
3	72	男	非小細胞 肺癌	ペムブロリズマブ	76週後 (24回投与後)	劇症1型糖尿病→ 続発性副腎皮質 機能低下症	6.4	468	抗インス リン抗体 陽性	14
4	82	男	腎細胞癌	イピリムマブ+ ニボルマブ	10週後 (4回投与後)	続発性副腎皮質 機能低下症→ 劇症1型糖尿病	7.1	記載なし (血糖上昇後は 671 mg/dL)	陰性	15
本例	75	男	悪性 黒色腫	ペムブロリズマブ	24週後 (8回投与後)	続発性副腎皮質 機能低下症→ 劇症1型糖尿病	7.3	203	陰性	

免疫チェックポイント阻害薬治療後に、副腎皮質機能低下症が疑われるにもかかわらず高血糖を呈した場合、劇症1型糖尿病の同時発症を疑うことが重要である。

▶ 熊谷ら:抗PD-1抗体療法による副腎皮質機能低下を来しその治療後に劇症1型糖尿病が顕在化した1例, 糖尿病, 2021;64(10):529-535

- 自己判断で糖質コルチコイドの内服を中断しない。
- 身体的ストレス時、たとえば、インフルエンザ、発熱、抜歯、強めの運動（長時間歩行など）の際には、ストレス対応のため、コートリル®を通常服用量の1.5-3倍量を服用する。
- ステロイド剤服用の自己中断やストレス時の不十分なステロイド服用量では副腎クリーゼ（急性副腎不全症）となり、**著しい全身倦怠感、吐き気、嘔吐、発熱、腹痛、低血圧等の症状を認めること、さらに症状が重くなると、意識障害をきたし、ショックに至る場合があり得ることを認識する。**

▶ 日本内分泌学会:日本内分泌学会雑誌, 2015;91(Suppl):1-78

副腎不全は稀ではあるが、**命に関わる可能性のあるirAE**である。

- ① がん患者に対して、免疫療法（ICIを含む）を受けているかどうか、具体的な薬剤名を含めて直接確認すること。
- ② ICI治療中のがん患者が、悪心・嘔吐・倦怠感・腹痛・脱水・低血圧・低ナトリウム血症・低血糖などの症状で救急受診した場合、副腎不全を鑑別診断に加えること。
- ③ 随時コルチゾール測定を考慮すること（採血時間帯や生理的ストレス状況を加味して解釈する必要がある）。

▶ Yeung SCJ, et al. : A case series of adrenal insufficiency (likely due to hypophysitis) in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors : The American Journal of Emergency Medicine, 2024;80:227.e1-227.e5

対策例(患者携帯緊急カード)

緊急時のお願い											
私は 副腎皮質機能低下症 で ステロイドを内服中です (I Have Adrenocortical Insufficiency on steroid therapy) もし、私が倒れていたり、ぐったりしているときは、 医療機関での緊急処置が必要な状態です。 救急車を呼んでください。											
■お願い(救急外来の先生へ) 私に副腎不全が疑われる場合は、下記の治療を参考に 処置をお願いします。また、お手数ですが、主治医まで ご連絡ください。											
治療例(成人の場合) ・ヒドロコルチゾン100mgを静注 ・その後、30分かけて100mgの点滴静注を4回/日、または、 20~30mg/時で持続点滴静注 ・必要に応じて、電解質輸液やブドウ糖を投与											
※主治医記入欄 (該当疾患に☑、投与量をご記入ください)											
●私は下記の疾患です <table border="0"><tr><td>☐ 先天性副腎皮質過形成症</td><td>☐ 副腎低形成症</td></tr><tr><td>☐ アジソン病</td><td>☐ 汎下垂体機能低下症</td></tr><tr><td>☐ ACTH分泌不全症</td><td>☐ ACTH不応症</td></tr><tr><td colspan="2">☐ ステロイド治療中、もしくは治療後で抑制された副腎皮質機能が未回復</td></tr><tr><td colspan="2">☐ その他 ()</td></tr></table>		☐ 先天性副腎皮質過形成症	☐ 副腎低形成症	☐ アジソン病	☐ 汎下垂体機能低下症	☐ ACTH分泌不全症	☐ ACTH不応症	☐ ステロイド治療中、もしくは治療後で抑制された副腎皮質機能が未回復		☐ その他 ()	
☐ 先天性副腎皮質過形成症	☐ 副腎低形成症										
☐ アジソン病	☐ 汎下垂体機能低下症										
☐ ACTH分泌不全症	☐ ACTH不応症										
☐ ステロイド治療中、もしくは治療後で抑制された副腎皮質機能が未回復											
☐ その他 ()											
●コートリル mg/日(分 回)を飲んでいます											
主治医連絡先											
主治医名											
私の名前											
住所・電話番号											
緊急連絡先(続柄)											

▶ 日本内分泌学会:日本内分泌学会雑誌, 2015;91(Suppl):1-78

①電話やアプリ等による服用期間中のフォローアップ(法的義務)

- 一般的な専門薬局における特管2の算定件数は月平均2件程度
▶ 長沼ら:専門医療機関連携薬局制度創設時における認定状況と専門薬局の医療連携に関する実態調査, 日本臨床腫瘍薬学会雑誌, 2025;39:1-7
- 当施設は敷地内で加算算定ができないが、**月平均40-50件程度**のフォロー
- 緊急性の高い事例は電話でケモ室等へ情報提供

②専門薬剤師の配置による指導内容の均てん化

- 外来がん治療専門薬剤師3名、取得予定者4名を配置
- 症例添削、各種講演や臨床研究参加によるアウトカムの創出
- 専門薬剤師の配置が、がん領域の指導内容の均てん化・医療経済効果の向上に寄与する報告
▶ 植竹:Poisson 回帰モデルを用いた専門医療機関連携薬局(がん)の有益性評価:日本臨床腫瘍薬学会雑誌, 2024;34:1-9

③専門医療機関連携薬局としての局内がん領域研修会の開催(月数回)

- 前回(2025.2)の講演以降、薬剤部等の皆様を通して処方箋に載せきれない検査値の提供数が増加しました。
- しかしながら、介入して終わり、提案して終わりではなく、その後の経過を観察するまでが我々の仕事です。
- 医療安全の観点から、患者の状態を継続的に確認するために、今後もirAE関連検査値のご共有をお願いいたします。

**相互に連携しながら、継続して
がん患者のirAE関連有害事象の
早期発見に努めましょう！**



AIN GROUP