

免疫チェックポイント阻害薬に関連した劇症 1 型糖尿病の発症について

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会

理事長 大江 裕一郎

一般社団法人 日本糖尿病学会

理事長 門脇 孝

抗 PD-1(programmed cell death-1)抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害薬は、新たな機序による抗がん治療として注目されています。そのうち、ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体であるニボルマブ（オプジーボ®）については、従来の「根治切除不能な悪性黒色腫」に加えて 2015 年 12 月 17 日に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対しても承認されたのを契機に、2016 年 1 月 21 日付けで日本臨床腫瘍学会からその適正使用について声明が出されたところです¹⁾。その際には主に肺臓炎に関する注意喚起を行いました。

ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬による免疫反応活性化にともなう免疫学的有害事象として、甲状腺炎（甲状腺機能低下症など）、下垂体炎（下垂体機能低下症など）などとともに 1 型糖尿病の発症が見られることが報告されています²⁻⁵⁾。ニボルマブについては添付文書上も「1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）」が副作用として明記されています。

1 型糖尿病は膵β細胞の破壊により絶対的インスリン欠乏に陥る疾患です。中でも劇症 1 型糖尿病は、極めて急激な発症経過をたどり、糖尿病症状出現から早ければ数日以内にインスリン分泌が完全に枯渇して、重篤なケトアシドーシスに陥る病態です。適切に診断し、直ちにインスリン治療を開始しなければ死亡する可能性が非常に高い緊急事態です。しかし、劇症 1 型糖尿病の可能性が念頭にないと、偶発的な高血糖として経過観察とされたり、通常の 2 型糖尿病として誤った対応がなされて不幸な転帰をたどることも少なくありません。

免疫チェックポイント阻害薬使用中に急激な血糖値の上昇、もしくは口渇・多飲・多尿・全身倦怠感などの糖尿病症状の出現を見た際には、劇症 1 型糖尿病の可能性を考慮し、糖尿病専門医との緊密な連携のもと早急な対処が必要です。患者に対しても、劇症 1 型糖尿病の可能性や、注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明しておくことが求められます。

劇症 1 型糖尿病は我が国で確立された疾患概念であり⁶⁾、患者は日本を中心とする東アジア

ア諸国に多く見られますが、これまで欧米ではほとんど報告がありませんでした。したがって、日本では欧米よりも高率に劇症1型糖尿病を併発する可能性も想定されます。また、すでに承認されたニボルマブのみでなく、現在我が国でも治験が進められている抗PD-1抗体のペンブロリズマブについても劇症1型糖尿病の発症が報告されています^{2,5)}。

今後、こうした免疫チェックポイント阻害薬を臨床もしくは治験の現場で使用されるがん薬物療法の専門家の皆様には、劇症1型糖尿病についても熟知していただき、本疾患による死亡例が出ることをないよう、これら薬剤の適正かつ安全な使用にご配慮いただきたく存じます。また、糖尿病専門医の皆様には、免疫チェックポイント阻害薬が劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病の原因となりうることをご承知いただき、各施設のがん薬物療法専門医などとの連携や劇症1型糖尿病に関する啓発に一層努めて頂きたいと思っております。各位のご理解とご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

【参 考】 劇症1型糖尿病診断基準(2012)

下記1～3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る（初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める。）
2. 初診時の(随時)血糖値が288 mg/dl (16.0 mmol/l) 以上であり、かつHbA1c値 (NGSP) <8.7 %*である。
3. 発症時の尿中Cペプチド<10 µg/day、または、空腹時血清Cペプチド<0.3 ng/ml かつ グルカゴン負荷後（または食後2時間）血清Cペプチド<0.5 ng/ml である。

*:劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。

<参考所見>

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトosisと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1～2週間の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素（アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など）が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状（発熱、咽頭痛など）、消化器症状（上腹部痛、悪心・嘔吐など）を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01 との関連が明らかにされている。

文献：

- 1) <https://www.jsmo.or.jp/file/dl/newsj/1610.pdf>
- 2) Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care* 2015;38:e55-e57.
- 3) Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64:765-767.
- 4) Mellati M, Eaton KD, Brooks-Warrell BM, et al. Anti-PD-1 and anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:e137-138.
- 5) Gaudy C, Clévy C, Moestier S, et al. Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:e182-e183.
- 6) Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al. Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care*. 2003;26:2345-52..