

<特集「がん免疫療法に伴う免疫関連有害事象とその対策」>

免疫チェックポイント阻害薬関連有害事象としての 内分泌障害

中島 華子*, 福井 道明

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

Endocrine Disorders as Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors

Hanako Nakajima and Michiaki Fukui

*Department of Endocrinology and Metabolism, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICI) は、腫瘍免疫を活性化する一方で、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) を惹起する。その中でも内分泌 irAE は頻度が高く、不可逆的なホルモン欠乏を残すことが多い。主な内分泌障害として、下垂体機能低下症、副腎皮質機能低下症、甲状腺機能異常症、副甲状腺機能低下症、1型糖尿病が挙げられる。甲状腺障害は最も多く、破壊性甲状腺炎に続く、持続性の甲状腺機能低下が典型である。ICI 関連下垂体炎は抗 CTLA-4 抗体で高頻度にみられ、ACTH 単独欠損を呈することが多い。近年、内分泌 irAE の発症が治療奏効および全生存率延長と関連することが報告され、単なる副作用ではなく免疫活性化の臨床指標と捉えられている。早期診断と適切なホルモン補充、内分泌専門医と腫瘍内科医の連携が ICI 治療の安全性向上に不可欠である。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬，内分泌障害，甲状腺機能異常，副腎不全，1型糖尿病。

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized cancer therapy by restoring antitumor immunity but can induce immune-related adverse event (irAE). Among them, endocrine irAEs are common and often result in irreversible hormone deficiencies. Major entities include hypophysitis, primary adrenal insufficiency, thyroid dysfunction, hypoparathyroidism, and type 1 diabetes mellitus. Thyroid dysfunction, the most frequent endocrine irAE, typically presents as transient thyrotoxicosis followed by persistent hypothyroidism. ICI-induced hypophysitis occurs predominantly with anti-CTLA-4 antibodies, often leading to isolated ACTH deficiency. Recent studies have shown that the development of endocrine irAEs, particularly multiple endocrine events, correlates with favorable tumor response and prolonged survival. These findings suggest that endocrine irAEs may serve as biomarkers of immune activation rather than mere toxicities. Early recognition, appropriate hormone replacement, and close collaboration between endocrinologists and oncologists are essential for optimizing ICI therapy while ensuring patient safety.

令和7年12月8日受付 令和7年12月29日受理

*連絡先 中島華子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

tabahana@kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.135.02.105

Key Words: Immune-related adverse events, Hypophysitis, Thyroid dysfunction, Hypoparathyroidism, Type 1 diabetes mellitus.

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICI) は、がん免疫療法の発展において革新的な治療薬であり、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 (アテゾリズマブ, アベルマブ, デュルバルマブ) などが広く臨床応用されている¹⁾。これらは腫瘍免疫を活性化する一方で、自己免疫反応の過剰な活性化により多臓器に免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) を引き起こすことが知られている。その中でも内分泌 irAE は比較的高頻度に発症し、多彩な症状をもたらすだけではなく、不可逆的なホルモン欠乏を残すことが多いため、早期診断と長期管理が重要である。主要な内分泌 irAE としては、下垂体機能低下症、副腎皮質機能低下症、甲状腺機能異常症、副甲状腺機能低下症、1 型糖尿病が挙げられる¹⁾。

ICI 関連 irAE を発症した群は、非発症群に比して有意に全生存率が高く、特に複数内分泌障害 (multiple endocrine irAE) を併発した群では最良の予後を示しており^{2,3)}、日本人を対象とした大規模解析においても同様の結果であった⁴⁾。今回、ICI 関連内分泌障害の病態、診断、治療について概説する。

下垂体機能低下症

ICI による下垂体機能障害は内分泌 irAE の中で甲状腺に次いで頻度が高く、中でも副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) 分泌低下症が多い⁵⁾。

複数の下垂体前葉ホルモン分泌が障害される複合型下垂体機能低下症と、ACTH 単独欠損症の 2 つの病型がある⁶⁾。複合型下垂体機能低下症は抗 CTLA-4 抗体を用いた治療で発症することが多く、自己免疫性下垂体炎に類似した臨

床的特徴を呈する症例が多く報告されており、発症時に下垂体の腫大が認められる。一方の ACTH 単独欠損症はいずれの薬剤でも発症し、ほとんどの症例で下垂体腫大を認めない。いずれの病型においても ACTH 分泌低下症は必発である。その頻度は高く、抗 CTLA-4 抗体で約 24%、抗 PD-1 抗体で約 6%、併用療法で約 29%と報告されている⁷⁾。

発症機序として、抗 CTLA-4 抗体が下垂体前葉細胞表面の CTLA-4 に結合し補体依存性細胞傷害を起こす II 型アレルギー様反応が想定されている⁸⁾。組織学的には CD4 陽性 T 細胞優位のリンパ球浸潤を伴う前葉炎症で、ACTH 単独欠損または複数ホルモン分泌不全を呈する。一方で下垂体後葉炎による中枢性尿崩症の報告は稀である。

発症時期は投与 10 週前後が多く、臨床的には、倦怠感、頭痛、食欲不振など非特異的の症状で発症し、低ナトリウム血症や低血糖を伴う。MRI 検査で複合型下垂体機能低下症では一過性に下垂体腫大および下垂体茎の肥厚や不均一な造影増強パターンを認めることがあるが、ACTH 単独欠損症の場合は多くの場合下垂体腫大を伴わない。診断には早朝安静 ACTH・コルチゾール、TSH、FSH/LH の測定および、各種負荷試験が有用である^{1,9)}。

治療はヒドロコルチゾン 10~20 mg/日を基本とし、副腎クレーゼ時には十分量のヒドロコルチゾン投与を行う。薬理量のステロイドによる予後改善効果は示されておらず、低用量ステロイド治療と比べて生存期間が短縮したとする報告があり、推奨されない¹⁰⁾。ACTH 分泌低下は多くが不可逆的であり、永続的ホルモン補充が必要である。ホルモン補充により全身状態が安定すれば ICI 再開が可能である。

副腎皮質機能低下症

原発性副腎皮質機能低下症は稀であり、ICI

による直接的な副腎皮質細胞障害が報告されているものの、組織学的な報告例は少ない。血中 ACTH 上昇、コルチゾール低下、レニン上昇、アルドステロン低下が特徴であり、画像所見として両側副腎腫大または FDG-PET で取り込み亢進を示すことがある¹⁾。

治療はヒドロコルチゾン 10~20 mg/日の補充および必要に応じたフルドロコルチゾン投与である。副腎クリーゼ時には静注補充を迅速に行う。ICI 関連原発性副腎不全の報告は限られるが、稀に甲状腺 irAE との併発がみられ、免疫反応の強さが多臓器障害を誘発することが示唆されている。

がん治療に伴うグルココルチコイド使用や続発性副腎皮質機能低下症の合併により、過少評価されている可能性が考慮される。

甲状腺機能異常症

ICI 関連甲状腺機能障害は内分泌 irAE の中で最も頻度が高く、抗 PD-1/PD-L1 抗体で約 8~16%、抗 CTLA-4 抗体で約 4%、また、併用療法（ニボルマブ+イピリムマブ）では 22~37%に達すると報告されている⁶⁾⁷⁾¹¹⁾。発症は治療開始後 4~6 週と比較的早期であり、初期の破壊性甲状腺炎による一過性甲状腺中毒症に続いて、持続性甲状腺機能低下症へ移行する経過をたどることが多い³⁾¹²⁾。

病態は甲状腺自己免疫の活性化により、T 細胞依存性に甲状腺濾胞細胞が破壊されるものである。抗 TPO 抗体・抗サイログロブリン抗体陽性例や FDG-PET での甲状腺集積があると発症リスクが高く⁶⁾¹³⁾、橋本病背景を有する症例で発症率が上昇する。抗 PD-1 抗体により PD-1/PD-L1 経路が阻害されることで、甲状腺濾胞細胞への自己反応性 T 細胞が活性化されることがその機序と考えられている¹⁴⁾。

診断は血清 TSH・FT4 の定期モニタリング（月 1 回）が推奨され、機能異常時には自己抗体・超音波検査を併用する。破壊性甲状腺炎では TSH レセプター抗体陰性で甲状腺内部血流は低下していることが多い。治療はβ遮断薬による対症療法が主体であり、機能低下期にはレ

ボチロキシンによる補充療法を開始する。副腎不全を合併する場合は、必ずステロイド補充を先行する必要がある¹⁾。

甲状腺 irAE を発症した群で全生存率が有意に延長すると非小細胞肺癌において示されたが¹⁵⁾、悪性黒色腫では認められなかった。がんの種類による差はあるものの、免疫応答の活性化を反映する良好な予後マーカーかつ ICI 治療奏効の免疫的指標になる可能性がある。

尚、甲状腺ホルモンのうち血中 FT4・TSH が正常で FT3 のみ低下を認める症例の多くは、悪性腫瘍や感染症、低栄養の際にみられる lowT3 症候群であり注意を要する。この場合はレボチロキシンの投与は不要である。

副甲状腺機能低下症

副甲状腺 irAE は極めて稀であるが、抗 PD-1/PD-L1 抗体使用例での報告がある¹⁾。発症機序としては副甲状腺細胞に対する自己免疫的破壊または Ca 感受性受容体に対する自己抗体が関連していると推測される。臨床的には低 Ca 血症、手足のしびれやテタニー、QT 延長を呈し、血清 PTH 低値、Ca 低値、P 上昇により診断する。治療は活性型ビタミン D とカルシウム製剤の投与であり、重症例では一時的な静注 Ca 製剤による補正を要する。報告数は限られるが、甲状腺 irAE との合併もみられ、他の内分泌障害と同様に免疫応答の亢進を背景とする可能性が高い。

1 型糖尿病

ICI 関連 1 型糖尿病は稀であるが重要である。抗 PD-1 抗体で 0.1~0.4%に発症する¹⁾。病態は劇症 1 型糖尿病に類似し、短期間で膵β細胞が破壊されるため、膵内分泌機能障害は不可逆な経過であり、治療には速やかなインスリン導入が必要である。臨床的には高血糖、多尿、口渇、ケトアシドーシスで発症し、発症時には C ペプチドの著明な低下を認める。高血糖による上記の症状以外に、腹痛や嘔気などの非特異的症候群が主訴の症例もあるため、注意を要する¹⁶⁾。

自己抗体（GAD 抗体、IA-2 抗体）は陰性例

も多いが、HLA-DR4 保有との関連が指摘される¹⁷⁾。

この ICI 関連 1 型糖尿病の発症は極めて急速であり、定期的な血糖・尿糖モニタリングが推

奨される。近年、ICI 後の 1 型糖尿病発症例で他臓器 irAE を伴う傾向が報告されており、共通の自己免疫基盤が示唆される⁴⁾。

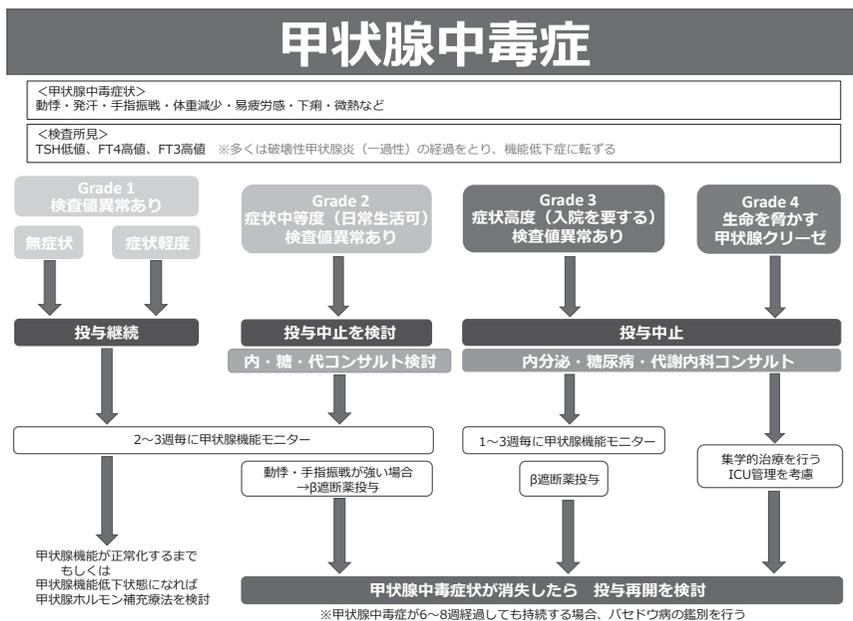


図 1 A

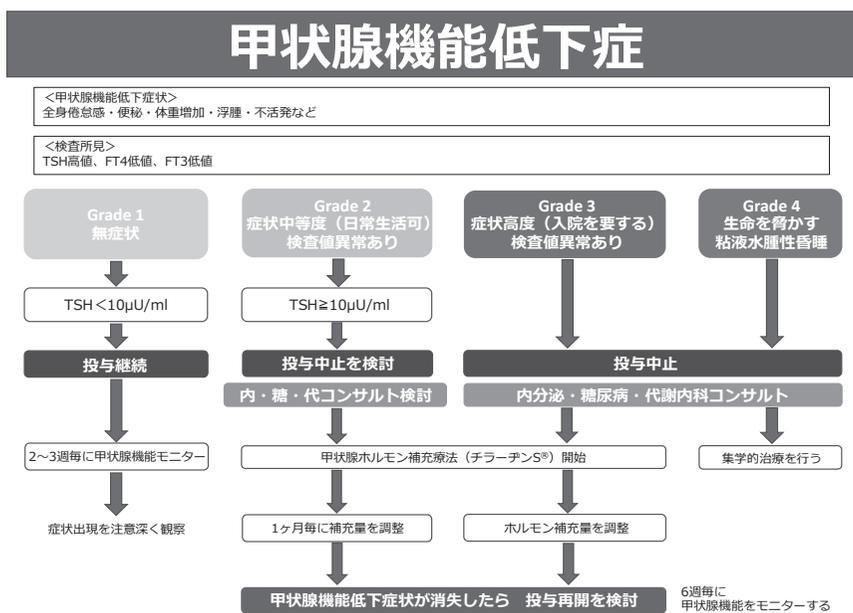


図 1 B

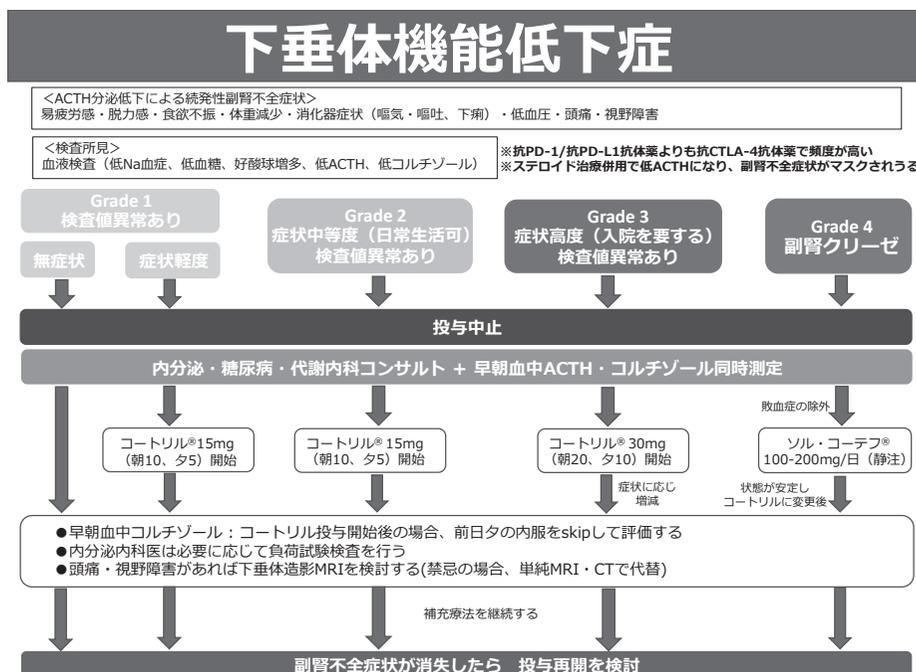


図 1 C

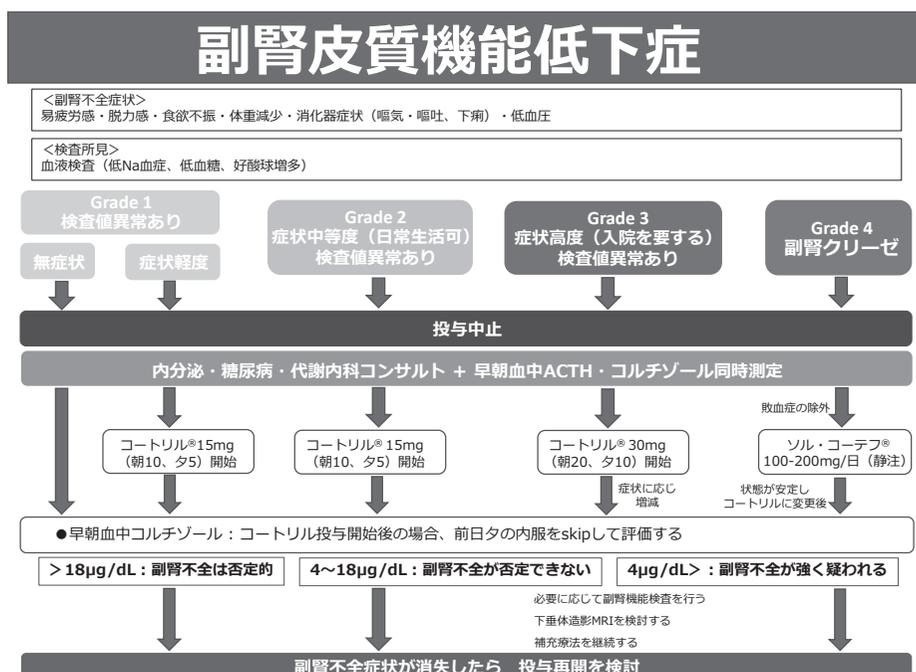


図 1 D

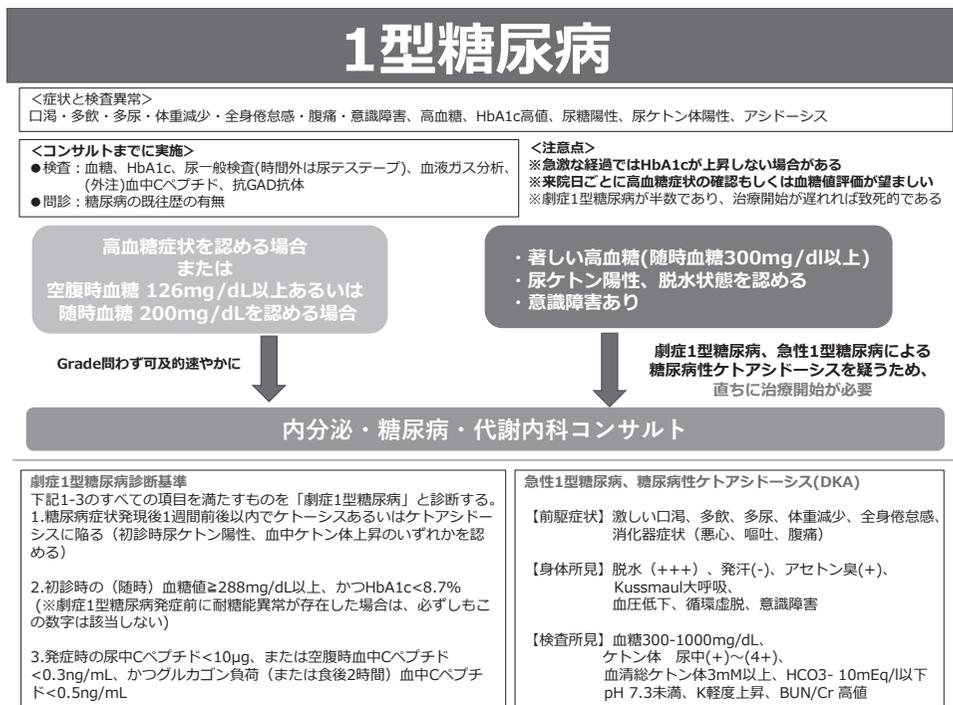


図1 E irAE 内分泌機能異常に対する対策アルゴリズム一覧

緊急時の対応

当院では迅速なirAE対応のために免疫チェックポイント阻害薬関連有害事象対策委員会が設置され、多診療科連携の上で管理体制を整備しており、電子カルテ内において様々なirAEに対する院内マニュアルが掲示されている。内分泌・糖尿病・代謝内科の領域においては甲状腺機能異常(甲状腺中毒症・甲状腺機能低下症)、下垂体機能低下症、副腎皮質機能低下症、1型糖尿病の項がある(図)。各診療科コンサルトのタイミングやICI再開時期の目安についても記載している。

結 語

ICIによる内分泌irAEは、発症機序・臨床

像・治療方針が臓器毎に異なるが、いずれも不可逆的にホルモン欠損を来すことから早期診断と適切なホルモン補充が重要である。特に、下垂体障害による副腎クリーゼ、1型糖尿病を見逃すと致命的転帰を招く可能性があるため、ICI治療中の全身倦怠感・低血圧・低Na血症・低血糖などの症状に対しては常に内分泌irAEを鑑別に挙げるべきである。

また、内分泌irAEの発症がICI治療奏効・長期生存と関連することは複数の研究で示されており、これらは免疫活性化の臨床指標ともなり得る。内分泌内科医とがん治療医が緊密に連携し、irAEの早期発見・診断・管理を安全に担える医療体制の構築に引き続き努めたい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本内分泌学会. 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌, 94: 1-45, 2018.
- 2) Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, Ettinger DS, Hann CL, Brahmer JR, Ricciuti B, Owen D, Toi Y, Walker P, Otterson GA, Patel SH, Sugawara S, Naidoo J. Multi-system immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*, 6: 1952-1956, 2020.
- 3) Muir CA, Clifton-Bligh RJ, Long GV, Scolyer RA, Lo SN, Carlino MS, Tsang VHM, Menzies AM. Thyroid immune-related adverse events following immune checkpoint inhibitor treatment. *Thyroid*, 30: 1458-1469, 2020.
- 4) Iwamoto Y, Kimura T, Dan K, Iwamoto H, Sanada J, Fushimi Y, Katakura Y, Shimoda M, Nakanishi S, Mune T, Kaku K, Kaneto H. Clinical outcomes of endocrine and other disorders induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients. *Scientific Reports*, 15: 390, 2025.
- 5) 岩間真太郎, 有馬寛. 免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の臨床とそのメカニズム. 日本臨床免疫学会会誌, 40: 90-94, 2017.
- 6) Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Okuji T, Ito M, Onoue T, Goto M, Sugiyama M, Tsunekawa T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Banno R, Yokota K, Hase T, Morise M, Hashimoto N, Ando M, Fujimoto Y, Hibi H, Sone M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Immunother Cancer*, 8: e000779, 2020.
- 7) Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer*, 4: 173-182, 2018.
- 8) Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, Benci JL, Xu B, Dada H, Odorizzi PM, Herati RS, Sharpe AH, Vogel H, Wherry EJ, Miller JS, Powers GC, Sahin U, Merghoub T, Ribas A. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*, 520: 373-377, 2015.
- 9) Manaka K, Iwama S, De Remigis A, Nakatani Y, Yoshino S, Bassett R, O'Donnell J, Caturegli P. Immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis is characterized by destructive thyroiditis with increased M1 macrophage infiltration. *Scientific Reports*, 11: 11617, 2021.
- 10) Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen JV, Sullivan RJ, Klibanski A, Nachtigall L, Tritos NA, Garcia-Unzueta M, Guo Y, Kohli N, Hua-Chen T, Lacroix A. Hypophysitis secondary to immune checkpoint inhibitor therapy: a large single-center experience and review of the literature. *Cancer*, 124: 3706-3714, 2018.
- 11) Iwama S, Kobayashi T, Yasuda Y, Okuji T, Ito M, Sugiyama D, Onoue T, Goto M, Tsunekawa T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Banno R, Hashimoto N, Ando M, Fujimoto Y, Hibi H, Sone M, Ando Y, Akiyama M, Arima H. Time course of endocrine immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*, 107: e1620-e1630, 2022.
- 12) Okada N, Iwama S, Okuji T, Kobayashi T, Yasuda Y, Wada E, Onoue T, Goto M, Sugiyama M, Tsunekawa T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Banno R, Yokota K, Hase T, Morise M, Kanda M, Nagino M, Kodera Y, Fujishiro M, Hibi H, Sone M, Kiyoi H, Gotoh M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H. Anti-PD-1 antibody therapy-induced thyroid dysfunction in patients with non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 122: 771-777, 2020.
- 13) Wang J, Yoshida T, Nakaki F, Hiai H, Okazaki T, Honjo T. Establishment of NOD-Pdcd1^{-/-} mice as an efficient animal model of type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 11823-11828, 2005.
- 14) Brancatella A, Viola N, Brogioni S, Montanelli L, Sardella C, Vitti P, Chiovato L, Latrofa F. Graves' disease induced by immune checkpoint inhibitors: a case report and review of the literature. *Eur Thyroid J*, 8: 192-195, 2019.
- 15) Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, Cambridge L, Rizvi H, Wolchok JD, Callahan MK. Antibody-mediated thy-

- roid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol*, 28: 583-589, 2017.
- 16) Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*, 17: 389-399, 2021.
- 17) Kawata S, Iwama S, Kobayashi T, Yasuda Y, Okuji T, Ito M, Sugiyama M, Tsunekawa T, Hagiwara D, Onoue T, Banno R, Fujimoto Y, Hibi H, Sone M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H. Inflammatory cell infiltration into islets without PD-L1 expression is associated with the development of immune checkpoint inhibitor-related type 1 diabetes in genetically susceptible patients. *Diabetes*, 72: 511-519, 2023.

著者プロフィール



中島 華子 Hanako Nakajima

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 病院助教

略 歴：2013年3月

京都府立医科大学医学部医学科 卒業

2013年4月～2014年3月

市立福知山市民病院 臨床研修医

2014年4月～2015年3月

京都府立医科大学附属病院 臨床研修医

2015年4月～2018年3月

京都第二赤十字病院 後期専攻医

2018年4月～2022年3月

京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程
内分泌・免疫内科

2022年4月～

京都府立医科大学 内分泌・代謝内科 病院助教
(現職)

専門分野：内分泌・糖尿病

最近興味のあること：パン

- 主な業績：1. [Nakajima H](#), Okada H, Kogure A, Osaka T, Tsutsumi T, Onishi M, Mitsuhashi K, Kitagawa N, Mogami S, Kitamura A, Ishii M, Nakamura N, Kishi A, Eiko S, Hamaguchi M, Fukui M. Multicenter, open label, randomized controlled superiority trial for availability to reduce nocturnal urination frequency: The TOP-STAR study. *J Diabetes Investig*, **12**: 1809-1817, 2024.
2. [Nakajima H](#), Okada H, Yoshimura Y, Tanaka T, Hasegawa G, Mitsuhashi K, Kitagawa N, Okamura T, Hashimoto Y, Senmaru T, Ushigome E, Nakanishi N, Yamazaki M, Hamaguchi M, Fukui M. Younger patients and low c-peptide immunoreactivity index but not nutritional states affect fasting blood ketone levels in Japanese with type 1 diabetes after sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor administration. *Diabetes Obes Metab*, **25**: 3682-3689, 2023.
3. [Nakajima H](#), Okada H, Kobayashi A, Takahashi F, Okamura T, Hashimoto Y, Nakanishi N, Senmaru T, Ushigome E, Hamaguchi M, Fukui M. Leucine and Glutamic Acid as a Biomarker of Sarcopenic Risk in Japanese People with Type 2 Diabetes. *Nutrients*, **15**: 2400, 2023.
4. [Nakajima H](#), Okada H, Hamaguchi M, Kurogi K, Murata H, Ito M, Fukui M. Low aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio is a predictor of diabetes incidence in Japanese people: Population - based Panasonic cohort study 5. *Diabetes Metab Res Rev*, **38**: e3553, 2022.
5. [Nakajima H](#), Nakanishi N, Miyoshi T, Okamura T, Hashimoto Y, Senmaru T, Majima S, Ushigome E, Asano M, Yamaguchi M, Mori J, Sakui N, Sasano R, Yamazaki M, Hamaguchi M, Fukui M. Inulin reduces visceral adipose tissue mass and improves glucose tolerance through altering gut metabolites. *Nutr Metab*, **19**: 50, 2022.
6. [Nakajima H](#), Okada H, Kogure A, Osaka T, Tsutsumi T, Tanaka T, Hasegawa G, Mogami S, Mitsuhashi K, Kitagawa N, Hashimoto Y, Yano M, Tanaka M, Kitamura A, Ishii M, Nakamura N, Kishi A, Ushigome E, Hamaguchi M, Fukui M. Multicenter, Open Label, Randomized Controlled Superiority Trial for Availability to Reduce Nocturnal Urination Frequency: Study Protocol for a TOP-STAR Study. *Diabetology*, **3**: 620-633, 2022.
7. [Nakajima H](#), Hashimoto Y, Kaji A, Sakai R, Takahashi F, Yoshimura Y, Bamba R, Okamura T, Kitagawa N, Majima S, Senmaru T, Okada H, Nakanishi N, Ushigome E, Asano M, Hamaguchi M, Yamazaki M, Fukui M. Impact of extracellular-to-intracellular fluid volume ratio on albuminuria in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional and longitudinal cohort study. *J Diabetes Investig*, **12**: 1202-1211, 2021.
8. [Nakajima H](#), Takewaki F, Hashimoto Y, Kajiyama S, Majima S, Okada H, Senmaru T, Ushigome E, Nakanishi N, Hamaguchi M, Yamazaki M, Tanaka Y, Oikawa Y, Nakajima S, Ohno H, Fukui M. The Effects of Metformin on the Gut Microbiota of Patients with Type 2 Diabetes: A Two-Center, Quasi-Experimental Study. *Life (Basel)*, **10**: 195, 2020.
9. [Nakajima H](#), Hashimoto Y, Okamura T, Obora A, Kojima T, Hamaguchi M, Fukui M. Association between Sleep Duration and Incident Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Analysis of the NAGALA Study. *Kidney Blood Press Res*, **45**: 339-349, 2020.