

<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関節炎および筋炎： 臨床像・リスク因子・治療戦略の最新知見

藤岡 数記^{*}，川人 豊

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学

Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Arthritis and Myositis: Clinical Features, Risk Factors, and Current Management

Kazuki Fujioka and Yutaka Kawahito

*Inflammation and Immunology, 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（ICI）の導入によりがん治療成績は大きく向上した一方、免疫関連有害事象（irAE）の発現が問題となっている。中でも関節炎や筋炎といったリウマチ性 irAE は、従来の臨床試験では十分な評価がされていなかったが、近年その発症頻度や臨床像、管理戦略が明らかになりつつある。ICI 関連関節炎の頻度は滑膜炎を伴う炎症性関節炎としては2~4%、関節痛まで含めると40%以上に達するとの報告もあり、発症時期は比較的遅く、ICI 中止後も長期に持続しやすい。一方、ICI 関連筋炎は0.4~1%と稀だが重篤化しやすく、重症筋無力症様症状や心筋炎を高率に合併し致死率も高い。治療は重症度に応じた段階的アプローチが推奨され、関節炎では NSAIDs やグルココルチコイド、必要に応じ csDMARDs や生物学的製剤が、筋炎では心筋炎など致命的病態を合併する場合早期の高用量グルココルチコイド、免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換、免疫抑制薬が用いられる。本稿では最新のエビデンスに基づき、ICI 関連関節炎および筋炎の臨床像、治療戦略を概説する。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬，関節炎，筋炎。

Abstract

While the introduction of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has markedly improved outcomes in cancer therapy, the emergence of immune-related adverse events (irAEs) has become a significant clinical problem. Among irAEs, rheumatic manifestations such as inflammatory arthritis and myositis were not adequately evaluated in earlier clinical trials; however, accumulating evidence has recently clarified their incidence, clinical phenotypes, and management strategies. The reported incidence of ICI-associated inflammatory arthritis with objective synovitis is approximately 2-4%, whereas inclusion of arthralgia increases the prevalence to over 40%. Disease onset is often delayed, and symptoms frequently persist long after ICI discontinuation. In contrast, ICI-associated myositis is relatively rare, with an incidence of 0.4-1%, but is prone to severe manifestations, including frequent overlap with myasthenia gravis-like symptoms and myocarditis, resulting in a high mortality rate.

令和7年12月17日受付 令和7年12月29日受理

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

k-fjok@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.135.02.149

Current management relies on a stepwise approach based on disease severity: nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids, with escalation to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs or biologic agents as needed, are commonly used for arthritis, whereas myositis complicated by life-threatening conditions such as myocarditis requires early initiation of high-dose glucocorticoids, intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and additional immunosuppressive therapies. In this review, we summarize the clinical features and therapeutic strategies for ICI-associated arthritis and myositis based on the latest available evidence.

Key Words: Immune checkpoint inhibitors, Arthritis, Myositis.

はじめに

免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor: ICI) の出現は癌治療に革命をもたらした。しかし、ICI 治療を受けた患者の 80% 以上に、免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events: irAE) と呼ばれる毒性が発生し、一部の患者ではこれらを制御するために免疫調節療法や免疫抑制療法が必要となる¹⁾。こうした irAE の中で炎症性関節炎や筋炎といった筋骨格毒性は、近年その臨床的重要性が急速に認識されつつある。従来の ICI 関連の臨床試験では、こうした筋骨格系症状は関節痛や筋痛として一括管理され、炎症性筋骨格系障害としての厳密な評価が行われないことが多かった。そのため、これらの真の発症頻度は長らく評価が不十分であったと考えられる²⁾。近年、リウマチ専門医が介入し、腫脹関節の有無や、超音波・MRI による滑膜炎評価などの客観的な炎症性所見の有無を関節炎の証拠として定義したコホートでは、対象や使用薬剤にもよるが概ね炎症性関節炎は全 ICI 投与患者の 2~4% 程度との報告が多く、滑膜炎を伴わない関節痛を含めると、その頻度は 40% 以上に達するとの報告もあり、多くの患者が潜在的なリウマチ性症状に苦しんでいる現状が浮き彫りになっている^{3,5)}。一方、ICI 誘発性筋炎の頻度は比較的 low、全 ICI 治療患者の約 0.4%~1% 未満と報告されている。しかし、メタ解析によるデータは ICI 治療群における筋炎のリスクが対照群と比較して有意に高いこと (OR 1.96 95% CI: 1.02-3.75) を示しており、ICI 関連筋炎は発症頻度こそ関節炎に比較すると稀ではあるが

無視できない合併症であり、さらに重篤化しやすい有害事象でもあることから注意を要する⁶⁾。本稿では ICI 関連関節炎および筋炎の特徴や治療戦略について概説する。

発症に寄与する因子

ICI 関連関節炎や筋炎の発生や臨床像は、種々の背景因子により左右されることが報告されている。抗 PD-1 (Programmed cell death-1)/PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) 抗体単独療法と比較した抗 CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) 抗体と抗 PD-1 抗体の併用療法では、関節炎や筋炎を含むリウマチ性 irAE のオッズ比は 2.35 (95% CI: 1.48-3.74) と上昇し、また症状の発生も早まる傾向がある^{7,8)}。一方単独療法同士の比較では抗 PD-1/PD-L1 製剤を投与された患者では、抗 CTLA-4 製剤を投与された患者と比較してリウマチ性 irAE の発生が多いという報告が多い^{9,10)}。しかし差がないとするメタアナリシスもあり、どのクラスが高リスクかを定量的に結論づけるにはデータが不十分な状態であろう^{6,7)}。

また癌種別では米国の単施設における症例対照研究において悪性黒色腫 (OR 4.06, 95% CI 2.54-6.51) および泌尿器癌 (OR 2.22, 95% CI 1.39-3.54) は、肺癌と比較してリウマチ性 irAE のオッズ上昇と関連しているという報告があり、他の施設からも同様の報告がある^{7,11)}。これは癌種自体の免疫原性や抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法の使用頻度の高さなどが、影響している可能性が推定されている¹²⁾。

治療開始前の自己抗体の存在もリウマチ性

irAE のリスクとなるとの報告が多い。たとえば自己免疫疾患を有していない集団においても ICI 開始前のリウマチ因子 (RF) や anti-cyclic citrullinated peptide antibody (抗 CCP 抗体) 陽性例はリウマチ性 irAE の発症率が有意に高く, ICI 導入前の RF 陽性でオッズ比 25.00 (95% CI: 1.52-410.86) とする報告もある¹³⁾。ただし注意しなければならないのは ICI 導入前の RF や抗 CCP 抗体が陽性であっても ICI 関節炎の有病率としては 10% 程度であり, 全 ICI 導入例における ICI 関節炎の有病率と比較して著しく高いわけではない。すなわちこれらの自己抗体はリスク評価の補助となるものの, 陽性だからといって ICI を避けるべきではないことに留意すべきである¹³⁾。

なお, これまでに触れたりウマチ性 irAE は ICI による新規誘発例, すなわち de novo のリウマチ性 irAE を対象としているが, 基礎疾患として自己免疫疾患を有している場合は ICI 治療中に de novo 関節炎の出現のみならず背景の自己免疫疾患が悪化するリスクが高い。これらについては別項で改めて解説する。

ICI 関連関節炎の臨床的表現型

ICI 関連関節炎の発症時期は ICI 開始から数週間以内の早期発症例から治療終了後の遅発例まで様々であるが, 中央値は治療開始後約 5 ヶ月と皮膚や消化管の irAE に比べて遅い傾向がある¹⁴⁾。特筆すべきは ICI の中止後も関節炎が持続する「慢性化」の傾向である。免疫療法中止から 9 ヶ月が経過しても約 50% の患者で関節炎が持続しており, 長期的な治療を要するケースが少なくない¹⁵⁾。臨床症状は患者間で多様であるが, 半数は関節リウマチ (RA) 様の多関節炎として発症する。血清学的には RF や抗 CCP 抗体が陽性である患者の割合は 9% 程度と RA で見られる割合よりもはるかに低く, 典型的な RA とは異なり自己抗体の関与は少ないと想定されている¹⁶⁾。一方で, 関節炎の滑膜組織学的所見は RA と鑑別することは困難なほど酷似しているとの報告もあり, 現象論的には共通の表現型に至っていることが推定される¹⁷⁾。

なお, RA 様の症状のほかには 21% がリウマチ性多発筋痛症様, 17% は少関節炎, 3% は単関節炎であったと報告されている。また, これらのうちの一部では多発付着部炎や仙腸関節炎を含む脊椎関節炎様の炎症分布が MRI や関節エコー検査により認められており, ICI 関連関節炎においては RF や抗 CCP 抗体陰性の seronegative 例が大半を占めることを鑑みると, 脊椎関節炎様のフェノタイプは報告以上に多い可能性がある¹⁸⁾¹⁹⁾。

ICI 関連筋炎の臨床的表現型

関節炎と比較して ICI 誘発性筋炎は稀ではあるが, 死亡率は最大 24% と高く臨床的重要性は高い²⁰⁾。ICI 開始から筋炎発症までの平均期間は約 4~5 週間であり, 関節炎と比較し筋炎は比較的治療初期に発症することが多い⁶⁾²¹⁾。ICI 関連筋炎も通常の皮膚筋炎に代表される特発性炎症性筋疾患と同様に高 CK 血症や筋電図での筋原性変化, MRI での病変部 STIR 高信号といった筋組織の傷害を示唆する典型的な所見を有する²¹⁾。しかし, ICI 誘発性筋炎はこれら炎症性筋疾患とは異なる側面もある。すなわち, ICI 誘発性筋炎では炎症性筋疾患特異的/関連抗体は陰性であることが多く, 典型的な皮膚の発疹も見られないことが多い⁶⁾。また, 間質性肺疾患は患者の約 2% とごく一部にしか検出されない⁶⁾。さらに特徴的かつ重要であるのは, ICI 関連筋炎ではしばしば重症筋無力症様症状 (眼瞼下垂や複視, 嚥下困難など) や心筋炎を合併する点である。ICI 関連筋炎患者の 20~30% 前後で心筋炎や呼吸筋麻痺を伴うとの報告もあり, 特に眼瞼下垂などの症状を呈する例では心筋炎を合併するリスクが高い (眼瞼下垂のある症例は心筋炎併発オッズ比 3.81)⁶⁾。このような筋炎・重症筋無力症・心筋炎の三重の合併は致死的な転帰をたどることが多く, ICI 関連心筋炎を合併した場合の死亡率は約 50% との報告もある²⁰⁾。ゆえに ICI 治療中に筋力低下や眼瞼下垂・嚥下障害などが出現した場合は早急な精査と対応が求められる。

既存の自己免疫疾患と リウマチ性 irAE のリスク

自己免疫疾患を背景に有する患者に ICI を導入した場合、irAE の発現率は有意に上昇することが複数のコホートで示されている。既存の自己免疫疾患を有する 123 名の患者に ICI を投与したところ、50% が背景の自己免疫疾患の増悪、34% が de novo の irAE を発症、16% は自己免疫症状なしという結果であり、他のレジストリでも同様の傾向であった²²⁾。また発症した irAE の 55% は既存の自己免疫疾患と同じ臓器・病態に関連したもので、45% は新規の別疾患の症状を有する irAE であった²²⁾。また背景疾患の種類によっても増悪リスクは異なり、リウマチ性多発筋痛症や RA、乾癬性関節炎、重症筋無力症や筋炎といった筋骨格系炎症を基本とする疾患群では再燃率は 50~70% 程度と高値であり、一方 ANCA 関連血管炎や全身性エリテマトーデス (SLE) などでは 10 数% 程度と比較的低値とされている²²⁾。さらにこれらの発生頻度は背景の自己免疫疾患の活動性が高い場合は非活動的な場合と比較し増加する傾向にある²³⁾。

また自己免疫疾患を有する患者に ICI を導入した場合、irAE の発症頻度と共に重症度が問題となるが、興味深いことに irAE の出現率や再燃率は増加するものの Grade3 以上の重症再燃と irAE に限って言えば自己免疫疾患の存在による増加は認められないとされる²⁴⁾。すなわち再燃にしろ de novo irAE にしろ、発現頻度は高いもののその多くは Grade1-2 の軽~中等症でありグルココルチコイドや一般的な従来型合成抗リウマチ薬 (Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs: csDMARDs) の使用でコントロール可能である。ただし、これは ICI の製剤間でやや差があり、抗 PD-1/PD-L1 抗体製剤であればこの通りなのであるが、抗 CTLA-4 抗体製剤の場合は Grade3 以上が 30~50% との報告もあり、必要性を吟味したうえで十分な注意をもって経過観察をする必要がある²⁵⁾。

なお、本稿の主旨とはややずれるが自己免疫疾患に対して用いている治療薬が ICI による治療に影響を与え得るかについてここで少し触れておきたい。というのも ICI は抗腫瘍免疫を賦活化することにより腫瘍細胞毒性を増強させる薬剤であるが、免疫抑制剤は原理的に T 細胞機能の抑制などを介し抗腫瘍免疫にも影響を及ぼすことが懸念されるからである。実際 ICI 開始時にプレドニゾロンを 10 mg/日以上服用していた 90 人を含む肺癌患者 640 人を対象とした研究では、ベースラインのプレドニゾロン使用量が無増悪生存率、全生存率、および全奏効率の低下と関連していることが示されており²⁶⁾、複数のガイドラインでも出来る限りプレドニゾロンは 10 mg/日以下へ減量することが推奨されている²⁷⁾²⁸⁾。一方 Methotrexate などの csDMARDs が与える影響については、cdDMARDs+グルココルチコイドで一纏めとして評価を行っている研究が多く、csDMARDs のみの影響については評価が定まっていない。しかし csDMARDs 使用者を多く含むコホートでもベースラインの免疫抑制治療は独立して短い Progression-Free Survival (PFS) と関連している²⁹⁾。ゆえに主に筋骨格系に症状が限定され、臓器や生命を脅かす可能性が低い RA などの関節炎疾患では csDMARDs の段階的減量が推奨されている²⁷⁾。一方 TNF- α 阻害薬や IL-6 阻害薬などターゲット選択的な生物学的製剤による治療はいずれも小規模の観察研究に留まるが、ICI の効果を減じるとの報告はなされていない²⁵⁾。したがって ICI 導入前には出来るだけ非選択的な免疫抑制剤を減量し、必要であれば生物学的製剤などの選択的免疫抑制剤への切り替えが望ましいとの意見もある²⁵⁾。ただし CTLA-4 アナログであるアバタセプトを使用している患者は、その免疫抑制メカニズムが ICI の免疫活性化作用に直接拮抗し、ICI の有効性を低下させる可能性があるため ICI 開始前に中止し代替治療に切り替えるべきと推奨されている²⁷⁾。ただし、当然のことながら背景の自己免疫疾患が活動的である場合、治療の変更、減量は自己免疫疾患の増悪を招くリスクがある。し

たがって患者個々の状況に応じた治療方針の決定が重要であり、リウマチ専門医と腫瘍専門医の緊密な連携のもと患者の意見も取り入れた shared decision making が不可欠であることが強調されている²⁸⁾。一方臓器障害を伴うような全身性の自己免疫疾患（SLE、血管炎、筋炎など）の場合は免疫抑制治療の減量・中止による重篤な再燃リスクが、ICI 効果への理論的な悪影響のリスクを上回ると判断され原則的には免疫抑制剤の継続が推奨されている³⁰⁾。

治療法および管理戦略

irAE としての関節炎と筋炎の治療法および管理戦略に関する推奨事項の多くは、質の高いエビデンスが不足しており、専門家のコンセンサスに基づいて作成されている点に注意が必要であるが、腫瘍専門医側からはアメリカ臨床腫瘍学会（ASCO）や欧州臨床腫瘍学会（ESMO）、全米総合がんセンターネットワーク（NCCN）が、リウマチ専門医側としては欧州リウマチ学会（EULAR）などが管理ガイドラインを策定している²⁸⁾³¹⁾³³⁾。いずれも基本的推奨としては重症度に応じた段階的対処戦略となっており、概要としては「Grade 1 は経過観察，Grade 2 以上でグルココルチコイドによる介入，Grade 3 以上で ICI 休止，Grade 4 で ICI は永続的な中止」という大枠で一致している。なお EULAR は、症状が Grade2 以上の場合、グルココルチコイド治療を開始する前にリウマチ専門医の診察を受けるための迅速なアクセスを提供すべきであると推奨している。

1. 関節炎の治療・管理戦略

Grade1 の関節痛・関節炎で機能障害が軽微な場合は ICI を継続し、NSAIDs やアセトアミノフェンによる鎮痛を図る。Grade2 で日常生活に支障が出るような場合には、一時的に ICI 投与を保留し（症状改善後の再開を検討）、プレドニゾロン換算で 10~20 mg/日程度を開始する。なお、単または少関節炎の場合関節内注射も検討できる。関節炎症状としての Grade3/4 は稀ではあるが ICI 投与を中止し、プレドニゾロン 0.5~1.0 mg/kg/日を開始す

る。なお ICI 関連関節炎の多くはグルココルチコイド治療に良好に反応するとされており、関節炎を発症した患者の約 60% がグルココルチコイドを必要としたものの、治療 1 年後には平均投与量がプレドニゾロン換算で 4.4 mg/日程度まで漸減されており、大半は低用量で維持可能である⁸⁾。また約 30% の患者は NSAIDs のみで症状コントロール可能でありグルココルチコイドによる治療が奏功しない難治例は少数とされている⁸⁾。ただし関節炎が長期化・再燃しプレドニゾロン 10 mg/日以下までの減量が困難な一部の症例では、リウマチ専門医の介入のもと Methotrexate などの csDMARD、あるいは TNF α 阻害薬や IL-6 阻害薬といった生物学的製剤の使用が好ましい²⁸⁾³¹⁾。ただし前述の通り CTLA4-Ig であるアバタセプトは作用機序が ICI の抗腫瘍応答を妨げる可能性があるため、irAE としての関節炎の治療には考慮すべきではないとされている²⁸⁾。また、IL-17 阻害薬もデータが限られており、ICI 効果への懸念があるため推奨されていない²⁸⁾。

2. 筋炎の治療・管理戦略

ICI 関連筋炎はしばしば重篤になり得るため、早期診断と積極的治療が極めて重要である。球麻痺症状（嚥下障害、構音障害、発声障害）、呼吸筋障害、または心筋炎といった生命を脅かす可能性のある状態の出現を速やかにスクリーニングし、これらの徴候があるようであればただちに ICI は中止し、高用量グルココルチコイド（パルス療法を含む）に加えて免疫グロブリン大量静注療法や血漿交換が考慮される²⁸⁾³¹⁾³²⁾。反応が乏しい難治例ではさらに Mycophenolate mofetil や Methotrexate などの追加、リツキシマブ、TNF α 阻害薬、または IL-6 阻害薬などの投与が考慮される²⁸⁾³¹⁾。近年ではアバタセプトが ICI に拮抗する薬剤であるとの考えからグルココルチコイド抵抗性の ICI 関連心筋炎に探索的に用いられており、現在用量設定第 II 相試験（ACHLYS 試験）が進行中である³⁴⁾。また、JAK 阻害薬であるルキソリチニブとアバタセプトの併用試験では既存のガイドラインに基づく治療群と比べ 60% vs

3.4% ($p < 0.0001$) と少数例での試験 ($n = 30$) ながら圧倒的な筋毒性関連死亡率の改善効果を示しており、今後早期の追試が望まれる³⁵⁾。一方こうした重篤な症状を発現しない場合 (Grade2)、プレドニゾロン 0.5~1.0 mg/kg/日を開始し、症状改善後漸減する。症状の制御が得られれば、ICI の一時中断後に再開を考慮できる³¹⁾³²⁾。

おわりに

ICI 関連関節炎および筋炎について臨床的特

徴や管理方法について概説した。これらは発症頻度や重症度、持続性において通常の自己免疫疾患とは異なる特性を有し、適切な診断と迅速な治療介入が患者の予後を左右する。治療にあたっては関係各科の連携のもと、ICI の抗腫瘍効果を損なわない範囲での免疫調整が求められる。今後は発症リスクの層別化、バイオマーカーの確立、治療選択の最適化に向けた研究が期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L, Bai L, Bian Y. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol*, 14: 1167975, 2023.
- 2) Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford)*, 58: vii40-vii48, 2019.
- 3) Richter MD, Crowson C, Kottschade LA, Finnes HD, Markovic SN, Thanarajasingam U. Rheumatic syndromes associated with immune checkpoint inhibitors: a single-center cohort of sixty-one patients. *Arthritis Rheumatol*, 71: 468-475, 2019.
- 4) Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, Dousset L, Pham-Ledard A, Prey S, Beylot-Barry M, Daste A, Gross-Goupil M, Lallier J, Ravaud A, Forcade E, Bannwarth B, Truchetet ME, Richez C, Mehse N, Schaeverbeke T, FHU ACRONIM. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*, 77: 393-398, 2018.
- 5) Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 69: 1751-1763, 2017.
- 6) Hamada N, Maeda A, Takase-Minegishi K, Kirino Y, Sugiyama Y, Namkoong H, Horita N, Yoshimi R, Nakajima H, YCU irAE Working Group. Incidence and distinct features of immune checkpoint inhibitor related myositis from idiopathic inflammatory myositis: a single-center experience with systematic literature review and meta-analysis. *Front Immunol*, 12: 803410, 2021.
- 7) Cunningham-Bussel A, Wang J, Prisco LC, Martin LW, Vanni KMM, Zaccardelli A, Nasrallah M, Gedmintas L, MacFarlane LA, Shadick NA, Awad MM, Rahma O, LeBoeuf NR, Gravalles EM, Sparks JA. Predictors of rheumatic immune-related adverse events and de novo inflammatory arthritis after immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. *Arthritis Rheumatol*, 74: 527-540, 2022.
- 8) Gómez-Puerta JA, Lobo-Prat D, Perez-García C, Ponce A, Frade-Sosa B, Millán Arciniegas AM, Ojeda F, Ruiz-Esquide V, Corominas H. Clinical patterns and follow-up of inflammatory arthritis and other immune-related adverse events induced by checkpoint inhibitors: a multicenter study. *Front Med (Lausanne)*, 9: 888377, 2022.
- 9) Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*, 28: 2377-2385, 2017.
- 10) Nguyễn T, Maria ATJ, Ladhari C, Palassin P, Quantin X, Lesage C, Taïeb G, Ayrygnac X, Rullier P, Hillaire-Buys D, Lambotte O, Guilpain P, Faillie JL. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors: what about myositis? An analysis of the WHO adverse drug reactions database. *Ann Rheum Dis*, 81: e32, 2022.
- 11) Tran SD, Lin J, Galvez C, Rasmussen LV, Pacheco

- J, Perottino GM, Rahbari KJ, Miller CD, John JD, Theros J, Vogel K, Dinh PV, Malik S, Ramzan U, Tegtmeier K, Mohindra N, Johnson JL, Luo Y, Kho A, Sosman J, Walunas TL. Rapid identification of inflammatory arthritis and associated adverse events following immune checkpoint therapy: a machine learning approach. *Front Immunol*, 15: 1331959, 2024.
- 12) Xu Q, Hu J, Wang Y, Wang Z. The role of tumor types in immune-related adverse events. *Clin Transl Oncol*, 27: 3247-3260, 2025.
- 13) Mathias K, Rouhani S, Olson D, Bass AR, Gajewski TF, Reid P. Association between rheumatic autoantibodies and immune-related adverse events. *Oncologist*, 28: 440-448, 2023.
- 14) Fisher BA, Allard A, Dubey S, Mankia K, Pratt AG, Pallan L. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Clin Med (Lond)*, 25: 100496, 2025.
- 15) Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, Le D, Lipson EJ, Naidoo J, Schollenberger M, Zheng L, Bingham CO, Shah AA, Cappelli LC. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis*, 79: 332-338, 2020.
- 16) Ghosh N, Tiongson MD, Stewart C, Chan KK, Jivanelli B, Cappelli L, Bass AR. Checkpoint inhibitor-associated arthritis: a systematic review of case reports and case series. *J Clin Rheumatol*, 27: e317-e322, 2021.
- 17) Meric de Bellefon L, Natalucci F, Nzeusseu Toukap A, Sokolova T, Galant C, Aboubakar F, Baurain JF, Cornélis F, Borbath I, Durez P. Immune checkpoint-induced arthritis: a comprehensive single-cohort descriptive analysis from clinical evaluation to histology. *Front Med (Lausanne)*, 12: 1638139, 2025.
- 18) von Eckstaedt HV, Weng K, Sacksen I, Stovall R, Grivas P, Bhatia S, Hall E, Pollock S, Singh N. Sonographic signatures of immune checkpoint inhibitor-associated musculoskeletal adverse events. *Cancers (Basel)*, 17: 2344, 2025.
- 19) Harnden K, Sidhu N, Rowbotham E, Duquenne L, Sharrack S, Howell K, Bertham D, Abacar K, Emery P, McGonagle D, Mankia K. Whole-body MRI in patients with arthralgia or inflammatory arthritis after exposure to immune checkpoint inhibitors: a single-centre prospective imaging study. *Lancet Rheumatol*, 7: e697-e707, 2025.
- 20) Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, Benveniste O, Lambotte O, Lebrun-Vignes B, Spano JP, Ederhy S, Klatzmann D, Rosenzweig M, Fautrel B, Cadranet J, Johnson DB, Moslehi JJ, Salem JE. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. *Autoimmun Rev*, 19: 102586, 2020.
- 21) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, Kamada S, Noda T, Onda A, Ohira M, Isami A, Hiramatsu S, Hibino M, Nakane S, Noda S, Yutani S, Hanazono A, Yaguchi H, Takao M, Shiina T, Katsuno M, Nakahara J, Matsubara S, Nishino I, Suzuki S. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun*, 100: 105-113, 2019.
- 22) Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, Lambotte O, Mariette X, Prat A, Suárez-Almazor ME. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*, 6: 38, 2020.
- 23) Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, McQuade JL, Shoushtari AN, Tsai KK, Eroglu Z, Klein O, Hassel JC, Sosman JA, Guminski A, Sullivan RJ, Ribas A, Carlino MS, Davies MA, Sandhu SK, Long GV. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*, 28: 368-376, 2017.
- 24) McCarter KR, Wolfgang T, Arabelovic S, Wang X, Yoshida K, Banasiak EP, Qian G, Kowalski EN, Vanni KMM, LeBoeuf NR, Buchbinder EI, Gedmintas L, MacFarlane LA, Rao DA, Shadick NA, Gravalles EM, Sparks JA. Mortality and immune-related adverse events after immune checkpoint inhibitor initiation for cancer among patients with pre-existing rheumatoid arthritis: a retrospective, comparative, cohort study. *Lancet Rheumatol*, 5: e274-e283, 2023.
- 25) Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P, Larkin J, Peters S, Thompson JA, Obeid M. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. *Ann Oncol*, 31: 724-744, 2020.
- 26) Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, Martínez-Bernal G, Ferrara R, Lai WVV, Hendriks LEL, Sabari JK, Caramella C, Plodkowski AJ, Halpenny D, Chaft JE, Planchard D, Riely GJ, Besse B, Hellmann MD. Impact of baseline steroids

- on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 36: 2872-2878, 2018.
- 27) Ye C, Nikolic RPA, Choi M, Fifi-Mah AV, Graham J, O'Neil LJ, Kobza A, Lau KCK, Arreola LG, Pardo JP, Ladouceur A, Saltman A, Velthuizen D, Khokhar F, Colmegna I, Pope JE, Roberts J, Hudson M, Himmel M, Maltez N, Hoa S, Hazlewood GS, Jamal S. Canadian Rheumatology Association/Canadian Research Group of Rheumatology in Immunology living guidelines for baseline immunosuppression in individuals with preexisting rheumatic diseases initiating immune checkpoint inhibitors. Part 1: Preexisting inflammatory arthritides. *J Rheumatol*, 52: 1207-1217, 2025.
- 28) Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, Choy EH, Benesova K, Radstake TRDJ, Cope AP, Lambotte O, Gottenberg JE, Allenbach Y, Visser M, Rusthoven C, Thomasen L, Jamal S, Marabelle A, Larkin J, Haanen JBAG, Calabrese LH, Mariette X, Schaeferbeke T. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*, 80: 36-48, 2021.
- 29) Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos FX, Routier E, Robert C, Loriot Y, Lambotte O, Bonniaud B, Scalbert C, Maanaoui S, Lesimple T, Martinez S, Marcq M, Chouaid C, Dubos C, Brunet-Possenti F, Stavris C, Chiche L, Beneton N, Mansard S, Guisier F, Doubre H, Skowron F, Aubin F, Zehou O, Roge C, Lambert M, Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Veillon R, Kramkimel N, Giacchero D, De Quatrebarbes J, Michel C, Auliac JB, Gonzales G, Decroisette C, Le Garff G, Carpiuc I, Vallerand H, Nowak E, Cornec D, Kostine M. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a nationwide, multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 71: 2100-2111, 2019.
- 30) Ye C, Nikolic RPA, Choi M, Fifi-Mah AV, Graham J, O'Neil LJ, Kobza A, Lau KCK, Arreola LG, Pardo JP, Ladouceur A, Saltman A, Velthuizen D, Khokhar F, Colmegna I, Pope JE, Roberts J, Hudson M, Himmel M, Maltez N, Hoa S, Hazlewood GS, Jamal S. Canadian Rheumatology Association/Canadian Research Group of Rheumatology in Immunology living guidelines for baseline immunosuppression in individuals with preexisting rheumatic diseases initiating immune checkpoint inhibitors. Part 2: Preexisting systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*, 52: 1218-1230, 2025.
- 31) Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Davies MJ, Ernstoff MS, Fecher L, Ghosh M, Jaiyesimi I, Mammen JS, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Reichner CA, Seigel C, Song JM, Spira A, Suarez-Almazor M, Swami U, Thompson JA, Vikas P, Wang Y, Weber JS, Funchain P, Bollin K. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*, 39: 4073-4126, 2021.
- 32) Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 33: 1217-1238, 2022.
- 33) Schneider BJ, Lechner MG, Davies M, Lyons M, Awotiwo A, Hang L. Management of immunotherapy-related toxicities. *J Natl Compr Canc Netw*, 22:, 2024.
- 34) Salem JE, Ederhy S, Belin L, Zahr N, Tubach F, Procureur A, Allenbach Y, Rosenzweig M, Bretagne M. Abatacept dose-finding phase II trial for immune checkpoint inhibitor myocarditis (ACHLYS): trial design. *Arch Cardiovasc Dis*, 118: 106-115, 2025.
- 35) Salem JE, Bretagne M, Abbar B, Leonard-Louis S, Ederhy S, Redheuil A, Boussouar S, Nguyen LS, Procureur A, Stein F, Fenioux C, Devos P, Gougis P, Dres M, Demoule A, Psimaras D, Lenglet T, Maisonobe T, De Chambrun MP, Hekimian G, Straus C, Gonzalez-Bermejo J, Klatzmann D, Rigolet A, Guillaume-Jugnot P, Champtiaux N, Benveniste O, Weiss N, Saheb S, Rouvier P, Plu I, Gandjbakhch E, Kerneis M, Hammoudi N, Zahr N, Llantop C, Morelot-Panzini C, Lehmann L, Qin J, Moslehi JJ, Rosenzweig M, Similowski T, Allenbach Y. Abatacept/ruxolitinib and screening for concomitant respiratory muscle failure to mitigate fatality of immune-checkpoint inhibitor myocarditis. *Cancer Discov*, 13: 1100-1115, 2023.

著者プロフィール



藤岡 数記 Kazuki Fujioka

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学・病院助教

略 歴：2007年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2007年4月 京都府立医科大学附属病院臨床研修医

2009年4月 京都府立医科大学附属病院 膠原病リウマチアレルギー科
前期専攻医

2015年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程 卒業

2015年4月 京都府立医科大学附属病院 膠原病リウマチアレルギー科
後期専攻医

2016年4月～現職

専門分野：自己免疫疾患・アレルギー

- 主な業績：1. Omura S, Kida T, Noma H, Inoue H, Sofue H, Sakashita A, Kadoya M, Nakagomi D, Abe Y, Takizawa N, Nomura A, Kukida Y, Kondo N, Yamano Y, Yanagida T, Endo K, Hirata S, Matsui K, Takeuchi T, Ichinose K, Kato M, Yanai R, Matsuo Y, Shimojima Y, Nishioka R, Okazaki R, Takata T, Ito T, Moriyama M, Takatani A, Miyawaki Y, Ito-Ihara T, Yajima N, Kawaguchi T, Hirano A, [Fujioka K](#), Fujii W, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Effectiveness of intravenous methylprednisolone pulse in patients with severe microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, **63**: 2484-2493, 2024.
2. Sofue H, Kida T, Hirano A, Omura S, Kadoya M, Nakagomi D, Abe Y, Takizawa N, Nomura A, Kukida Y, Kondo N, Yamano Y, Yanagida T, Endo K, Hirata S, Matsui K, Takeuchi T, Ichinose K, Kato M, Yanai R, Matsuo Y, Shimojima Y, Nishioka R, Okazaki R, Takata T, Ito T, Moriyama M, Takatani A, Miyawaki Y, Ito-Ihara T, Yajima N, Kawaguchi T, [Fujioka K](#), Fujii W, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Optimal dose of intravenous cyclophosphamide during remission induction therapy in ANCA-associated vasculitis: A retrospective cohort study of J-CANVAS. *Mod Rheumatol*, **34**: 767-774, 2024.
3. Hirano A, [Fujioka K](#), Kida T, Omura S, Sofue H, Sakashita A, Sagawa T, Isoda Y, Kasahara A, Sagawa R, Fujii W, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Association between early immunophenotypic changes and therapeutic response of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, **32**: 63-73, 2023.
4. [Fujioka K](#), Kasahara A, Kida T, Fujii W, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in patients with allergic rhinitis complicated by rheumatic autoimmune diseases: a case series study. *Allergy Asthma Clin Immunol*, **18**: 63, 2022.
5. Kaneshita S, Kida T, Yoshioka M, Nishioka K, Raje M, Sakashita A, Hirano A, Sagawa T, Kasahara A, Inoue T, [Fujioka K](#), Nagahara H, Wada M, Kohno M, Strovel JW, Fletcher S, Ashihara E, Kawahito Y. CG223, a novel BET inhibitor, exerts TGF- β 1-mediated antifibrotic effects in a murine model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*, **70**: 102057, 2021.
6. Kida T, Tanaka T, Yokota I, Tamagaki K, Sagawa T, Kadoya M, Yamada T, [Fujioka K](#), Wada M, Kohno M, Hiraoka N, Omoto A, Fukuda W, Kawahito Y. Association between preexisting lung involvements and the risk of diffuse alveolar hemorrhage in patients with microscopic polyangiitis: A multi-center retrospective cohort study. *Mod Rheumatol*, **30**: 338-344, 2020.