

irAE発現時の ステロイドマネジメント

投与のタイミングと用量、漸減、注意点

監修

峯村 信嘉 先生 三井記念病院 総合内科 科長

irAEのマネジメントでは、早期発見と迅速な治療が最も重要です

ステロイド(糖質コルチコイド)は抗炎症作用と免疫抑制作用を有しています

発現したirAEごとに早期に専門医と連携し、ICIの休薬・中止に加えステロイド等による治療を開始します*

*1型糖尿病や内分泌系irAEなどステロイドを用いるべきでないirAEがあることに注意が必要です

ステロイドの初回用量はirAEの種類によって異なり、重症度評価も重要な検討要素です

ステロイドの漸減は原則4-6週間以上の期間をかけて行います

はじめに

irAEとは

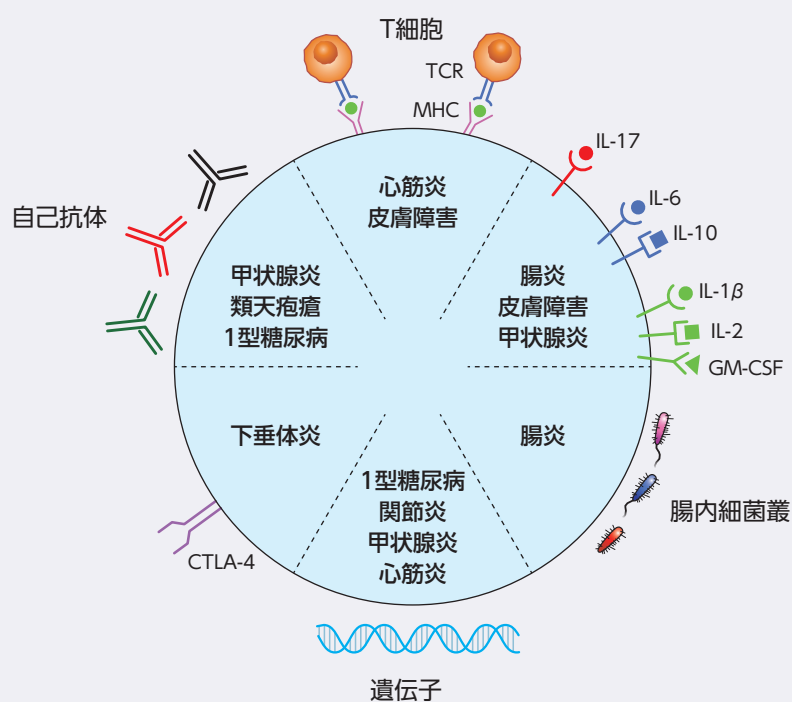
がん免疫療法の登場により、がん治療は転換点を迎え、ペムブロリズマブをはじめとする免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors : ICI) は、今後もさまざまながん種で用いられるようになると予想されています。一方で、がん治療の新たな課題として、従来の細胞傷害性抗がん薬とは異なる種類の副作用である「免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE)」が浮上してきました。

がん細胞は抗腫瘍免疫応答を担うT細胞の機能を制御することで免疫監視を逃れていますが、ICIはその制御をブロックすることで患者さん自身の免疫を再活性化し、がんに対する免疫応答を高める治療薬です。しかし同時に、自己の細胞や組織を認識するT細胞が体内に存在する場合はこれらも活性化し、自己免疫疾患様・炎症性疾患様の副作用であるirAEが発現すると考えられています³⁾。すなわち、irAEは正常臓器に対する過剰な免疫反応に由来していることから、いかなる臓器にも発現する可能性があり、その発現メカニズムは多彩で(図1)、出現時期の予測も困難です^{3,4)}。

早期発見と迅速な治療が重要

irAEの治療目標は、「速やかに炎症の軽快を得て元々のがん治療の早期再開を目指す」ことにあります^{1,2)}。ICIによる治療を中断させることなくirAEの管理を行うことが望ましいですが、多くの場合、一時的な休薬や中止が必要になります^{1-3,5-8)}。早期発見と迅速な治療が可能であればirAEのほとんどはコントロール可能ですが、初発症状が疲労、発熱、悪寒など非特異的な症状のみである場合もあり、無治療のまま見過ごされてしまうと重症病態に進行してしまう恐れがあります^{9,10)}。またICIの再開が不可能な場合や致命的な結果に至る場合もあるため、モニタリングは注意深く行い、「常に備えておく」姿勢が必要です¹⁻³⁾。

図1 ICIによるirAE発現のメカニズム⁴⁾



irAEの発現には、細胞性自己免疫、自己抗体、補体活性化、サイトカイン/ケモカイン放出、遺伝子および腸内細菌叢の変化など複数の免疫の関与が示唆されます。(心臓や骨格筋、甲状腺などに対する)自己抗原により、臓器特異的自己免疫を担うT細胞が活性化され、また免疫細胞から放出されるサイトカイン/ケモカインは、免疫介在性の組織損傷を引き起こす可能性があります。irAEの遺伝的要因については、マウスでその重要性が指摘されていましたが、関節炎、糖尿病、そう痒症で確認されています。

ステロイドを用いる理由

ステロイドの特徴

プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンなどのステロイド(糖質コルチコイド)は、抗炎症作用と免疫抑制作用を有しています^{1,2,12-14)}。

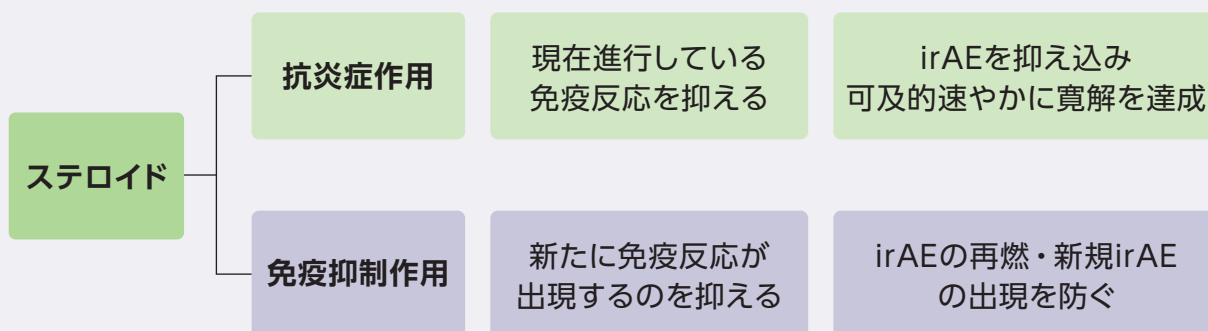
- ステロイドは糖質コルチコイド受容体(GR)に結合して抗炎症作用・免疫抑制作用を発現します¹²⁾。
- ステロイドは用量依存的にGRの飽和度を増加させます¹³⁾。
- ステロイドによる免疫抑制作用を得るためには、一定量を一定期間以上用いることが必要です^{1,12)}。

irAE治療にステロイドを用いる理由

ステロイドを用いることで、抗炎症作用によりirAEの炎症を抑えて速やかに軽快を得て、免疫抑制作用によりirAEの再燃や新規出現を防ぐことが可能です(図2)^{1,2,12-14)}。ステロイドを投与すると、まず用量依存的に抗炎症作用が発現し、その後適切な期間ステロイドを継続することで免疫抑制作用が発現すると考えられます^{3,4)}。投与が短期間(数日間程度)である場合、抗炎症作用によりirAEの症状は緩和されますが、その時点でステロイドの中止や漸減をしてしまうと免疫抑制作用が不十分であり、irAEの再燃を招いてしまいます。したがって、irAEの再燃を回避するためにはステロイドの適切な初期用量、投与期間と慎重な漸減が重要と考えられます¹⁾。

また、がん免疫療法に対するステロイドの影響に関して、米国のNCCNガイドラインには、“Importantly, short-term use of corticosteroids to treat irAEs has not been shown to reduce anti-tumor efficacy.(irAE治療のために短期間投与するステロイドが抗腫瘍効果を低下させるという報告は、これまで示されていない)”と記載されています⁸⁾。

図2 ステロイドはirAEの治療に必要な特徴を備えている^{1,2)}



※高GradeのirAEでは抗炎症作用に加えて免疫抑制作用が必要

峯村信嘉先生監修

ステロイド投与のタイミング

ステロイドを投与する前に

ICI治療中またはICIによる治療歴のある患者さんにおいて、新規に出現した症状や悪化傾向にある何らかの症状を認めたら、irAEの可能性を念頭に評価や治療開始前の探索を進めます^{3,5-8)}。

- irAEに対する治療は原則的に適正使用ガイドや各ガイドライン(NCCN、ASCO、ESMOおよびがん免疫療法ガイドライン等)のアルゴリズムに沿って行います。
- irAEはさまざまな臓器に出現することから速やかに専門医にコンサルトし、他科と連携して横断的に対応します¹¹⁾。

ステロイド投与のタイミング

irAEを疑ってからステロイド治療を開始するまでどれくらいの猶予があるかは、irAEによって異なると考えられます。関節痛、軽度の皮疹、そう痒などは、生命を脅かす性質ではない、あるいは進行が緩徐であるなどの理由から、鑑別に1週間前後の時間をかけても対応可能とされる一方、心筋炎、切迫する呼吸不全を伴う肺臓炎、重症筋無力症などが疑われる場合は、重症化すると致死的な可能性があるため、迅速な治療介入が望ましいと考えられます(表1)^{1-3,15,16)}。

致死的なirAE以外にも、ICI使用時に症状や検査値で異常が認められた場合は、ステロイド投与のタイミングを逃さないことを重視すべきケースがあることに留意します^{1,17,18)}。鑑別が困難な状況に対しては、いくつかの病態を想定して治療を開始するという選択肢も考えられ、治療開始後にその治療反応性や判明してくる検索結果に基づいて、随時方針の修正を行います。irAEに対する介入の遅れはirAEの進行につながり、その後の経過が難渋する場合があることに注意が必要です¹⁾。

表1 ステロイドによる治療開始の適切なタイミングに基づいたirAEの分類^{1,2)}

症状	irAE	タイミング	備考
検査値異常のみ			
関節痛	関節炎、内分泌障害	数週以内 症状の推移を注意深く観察する	・ 関節痛・関節炎に対してNSAIDsで治療開始、骨転移などの有無を鑑別し除外
乾燥症状	シェーグレン症候群(SS)		
軽度の皮疹、そう痒	皮膚炎など		・ 経口抗ヒスタミン剤+外用剤(局所ステロイドなど)*
下痢	腸炎など		
腹痛	胃炎など	数日以内 他の原因の除外を行う。 (鑑別が尽くされているとステロイド不応に際して速やかに治療強化可能 ⇒鑑別に不適切に時間をかけすぎない)	・ 3日より長く続くGrade 2の下痢・大腸炎に対してはステロイドの全身投与
肝胆道系酵素上昇	肝炎		
血清Cr上昇	腎炎		
胸部異常影のみ(無症状)	肺臓炎		・ 無症状の肺臓炎では症状の発現および画像の変化を注意深く観察
息切れ	肺臓炎、心筋炎など	24時間以内 (早ければ早いほど良い) 受診当日に方針決定、治療介入開始 症状が軽度であることを理由に介入を遅らせない	・ 鑑別診断のための精密検査を並行して進める
眼瞼下垂、筋力低下、筋肉痛など	重症筋無力症(MG)、筋炎、ギラン・バレー症候群など		
発熱、頭痛、意識障害など	脳炎・髄膜炎などの中枢神経系障害		
発熱、無力症、頭痛、低血圧、悪心など	サイトカイン放出症候群(CRS)	即座 帰宅させない	・ 初期症状はインフルエンザ様の症状
息切れ・呼吸困難、倦怠感、CK上昇、心電図異常、心筋トロポニン上昇など	心筋炎を含む血管障害		・ 急速に状態が変化する場合には、緊急措置を行う
呼吸が切迫している	高度の症状がある肺臓炎、重症筋無力症(MG)		・ 重症の肺臓炎ではパルス療法を検討 ・ MGでは呼吸困難が急速に進行し、挿管が必要になる場合あり
表皮壊死(紅斑、紫斑、表皮や粘膜の剥離)など	皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群、SJS)、中毒性表皮壊死融解症(TEN)		・ 症状の推移を注意深く観察する

* 強いそう痒に対してはプレガバリンによる治療を検討⁷⁾

幸村信嘉先生監修

ステロイドの初回用量

ステロイドの初回用量をどう設定するか

irAEでは治療の第一選択薬としてステロイドが用いられますが、ステロイドの推奨投与量は病変臓器と重症度により異なることから、各ガイドラインを参照して初回用量を決定します(表2)。1型糖尿病や下垂体炎などの内分泌系irAEではホルモン補充が中心であって、治療量のステロイドを用いるべきでないことに注意が必要です^{3,5,19)}。

またステロイドを投与する際は、適切な投与経路を選択します。経口投与が可能であればプレドニゾロンを用いることが多く、経口投与が難しい場合はメチルプレドニゾロンの点滴静注などが用いられます。

ステロイドは、病変臓器の炎症の程度に十分見合った量を用いることが原則です。膠原病の治療では、プレドニゾロンの初回用量は0.5-1mg/kg/日といわれていますが²⁰⁾、一般的にirAEで使用されるステロイド量は、プレドニゾロン(1mg/kg〜)と考えられています^{1,21)}。適切な量のステロイドが適切なタイミングで用いられているにもかかわらず治療反応性を認めない場合(ステロイド抵抗性)は他の機序の免疫抑制薬を追加することも検討します^{1,3,5-8)}。初期治療が不十分であった場合、irAEの制御が不完全なままステロイド投与が長期化し、結果としてステロイドの投与総量のみ増えてしまう、というリスクについて十分考慮する必要があります。

表2 ペムブロリズマブの臨床試験時に規定されていた対処法(一部改変)におけるステロイドの初回用量⁵⁾

免疫関連有害事象[Grade,CTCAE v4.0]	規定されていたステロイド用量
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎[肝機能検査値:2]	プレドニゾロン換算0.5~1mg/kg/日
間質性肺疾患[肺臓炎:2-4]* ¹⁾ 、大腸炎・小腸炎・重度の下痢[腸炎又は下痢:2-4]、重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)[3-4]、神経障害(ギラン・バレー症候群等)[末梢性運動ニューロパチー:2-4]* ²⁾ 、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎[肝機能検査値:3-4]、腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)[クレアチニン増加:2-4]、脾炎・脾外分泌機能不全[2-4]* ²⁾ 、筋炎・横紋筋融解症[2-4]* ²⁾ 、重症筋無力症[末梢性運動ニューロパチー:2-4]* ²⁾ 、心筋炎[1-4]* ²⁾ 、脳炎・髄膜炎・脊髄炎[2-4]* ²⁾ 、重篤な血液障害[2-4]* ³⁾ 、重度の胃炎[2-4]* ^{2,4)} 、ぶどう膜炎[3-4]* ^{2,5)}	プレドニゾロン換算1~2mg/kg/日

Grade 2のぶどう膜炎では、局所副腎皮質ホルモン剤治療を行う。副腎皮質ホルモン剤の全身投与も検討する⁵⁾

*1 重症例の場合には、ステロイドの点滴静注(メチルプレドニゾロン500mg~1g/日、3日間:ステロイドパルス療法)を検討

*2 重症度により投与

*3 重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等)[3-4]、の場合、ステロイドの点滴静注(メチルプレドニゾロン125mg)の選択肢も規定されていた

*4 大腸炎と同様な対処法で管理することも可能

*5 局所副腎皮質ホルモン剤の投与も検討する⁵⁾

キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイドより作成

ステロイドの漸減は4-6週間以上の期間をかけて

日米欧いずれのガイドラインにおいても、高GradeのirAEに対してステロイドで治療開始した場合、ステロイド漸減は原則4-6週間以上の期間をかけて行い量を緩やかに減らすことを推奨しています^{3,6-8)}。これは、「ステロイドの抗炎症効果によって抑えられたirAEの炎症が漸減中に再燃するのを、適切な期間ステロイドを継続することで加わった免疫抑制作用によって防ぐ」ということを意図していると考えられます¹⁾。

しかし、免疫抑制作用を期待して必要量以上のステロイドを使用する、あるいは漸減中のirAE再燃を恐れてステロイドを長期継続するなどした場合、ステロイドによる有害事象のリスクが上昇するため注意が必要です^{11,13,20)}。

またステロイド漸減中のirAEの再燃やステロイド抵抗性のirAEに対しては、診断を再検討の上、ステロイドの増量やステロイド以外の免疫抑制薬(インフリキシマブ^{*1,*2}、ミコフェノール酸モフェチル^{*1}など)による治療強化を検討します。

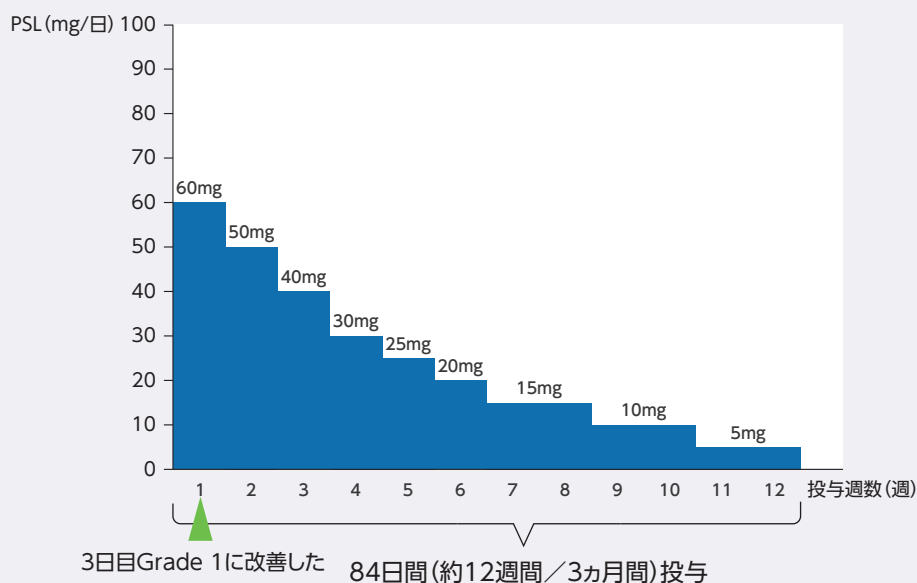
^{*1} 本邦効能効果外

^{*2} 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎に対して、インフリキシマブは肝毒性を引き起こす可能性があるため、推奨しない¹⁵⁾。

日和見感染症について

- 免疫抑制薬(高用量のステロイドやステロイド以外の免疫抑制薬)による治療を長期間継続した場合、日和見感染症のリスクが上昇するため、ニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*, PCP)、ウイルス感染症(带状疱疹、サイトメガロウイルス(CMV)、B型肝炎ウイルス(HBV))、結核等に対する対策が重要です^{1,5,8)}。
- Prednisone 20mg/日以上×4週間以上が、ニューモシスチス肺炎発症の危険因子とされています^{8,22)}。また他の免疫抑制治療の併用、付随する肺疾患の有無、悪性腫瘍の進行状態などによりリスクは上昇します^{1,22)}。
- 日和見感染症のリスクが予想される場合は、ステロイド治療開始時から予防対策を行います^{3,8,20)}。
 - ☑ **PCP** : ST合剤の投与を検討^{1,23)}
 - ☑ **CMV感染症** : CMV-IgGを測定し、陽性であればCMV抗原血症のモニタリング
 - ☑ **B型肝炎** : 事前にHBsAg/HBsAb/HBcAb確認
 - ☑ **結核** : 結核検査を行い事前にスクリーニング

図3 irAEに対してプレドニゾン60mgで治療を行った場合の投与計画の例(12週で行う場合)¹⁾



高GradeのirAEに対してプレドニゾンを60mgで治療を行ったところ、3日目にGrade 1に改善し、その後ステロイドの漸減を行った。プレドニゾンの漸減を開始し、30mg/日までは10mg/週ずつ²⁴⁾、その後15mg/日までは5mg/週ずつ、15mgからは5mg/2週ずつ漸減し、84日間でステロイド投与を終了した。

峯村信嘉先生監修

ステロイド等を用いてirAEに立ち向かうために —ステロイドを処方する機会の多い膠原病科医の視点から—^{1,2)}

ICI治療中あるいは治療歴のある患者さんにおいては、新規に出現した症状や悪化傾向にある何らかの症状を認めたら、irAEの可能性を鑑み、発現したirAEごとに専門医と連携の上、ICI休薬または中止を検討し、迅速に治療を開始します。治療の柱はステロイドであり*、適切な用量および投与法を用います。またステロイド漸減中のirAEの再燃やステロイド抵抗性irAEに対しては、治療強化を検討します。その際、ステロイド以外の免疫抑制薬の導入を躊躇わないことも重要です。

irAEの診療では、同時または異時多発的に複数臓器にわたって出現した炎症性病態に対し、その炎症がirAE由来なのか、原病由来なのか、または感染症由来なのかといった鑑別を行いながら適切に治療介入を行うことが求められます。その際、膠原病専門医の、自己免疫疾患および慢性炎症の制御を目的としてステロイドを用いる中で得られた「知見」と「視点」は極めて有用と考えられます。

irAEでは十分量のステロイドを用いて遅滞なく治療を開始し、副作用の正確な知識を持ちつつ、使うときはしっかり使うことが大切です。

*下垂体や甲状腺のirAE、1型糖尿病などの内分泌系irAEの治療においては他のirAEと異なりステロイドは有効ではなく、不足したホルモンの補充療法が中心となります。

図4 irAE病態を例えると…(イメージ図)



irAE病態を火事に例えると、irAE治療は消火作業です。

出火原因の追究よりもまずは早期の消火作業が大事！

消火には十分な水(ステロイド)を一気にかけることが求められます。また消火法が適切でも、火が燃え広がってから・焼け落ちてからではリカバリが難しくなってしまいます。

峯村信嘉先生監修

Reference

- 1 峯村信嘉, 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から, 金芳堂, 2021
- 2 峯村信嘉, 乳癌の臨床 36, 189-198, 篠原出版社, 2021
- 3 日本臨床腫瘍学会編, がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版, 2023
- 4 Poto R et al. *Front Immunol* 2022; 13: 804597
- 5 キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド
- 6 Schneider BJ et al. *J Clin Oncol* 2021; 39: 4073-4126 (ASCOGL)
- 7 Haanen J et al. *Ann Oncol* 2022; 33: 1217-1238 (ESMOGL)
- 8 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2025-December 20, 2024
- 9 Naidoo J et al. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375-2391
- 10 Peyrony O et al. *Emerg Med J* 2019; 36: 306-309
- 11 山口央ら編, チームで取り組む免疫チェックポイント阻害薬治療, 中外医学社, 2019
- 12 Buttgereit F et al. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 718-722
- 13 田中廣壽ら編, 一冊でわかるステロイド診療ガイド, 文光堂, 2015
- 14 Libert C et al. *Cell Rep* 2014; 7: 938-939
- 15 Cappelli LC et al. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 553-557
- 16 Zhang L et al. *Circulation* 2020; 141: 2031-2034
- 17 Gutgarts V et al. *Kidney360* 2020; 1: 162-165
- 18 Samaan NA et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 222-234
- 19 日本内分泌学会編, 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: Supple 2018, p.1-2
- 20 三森明夫, 膠原病診療ノート(第5版), 日本医事新報社, 2024
- 21 Martins F et al. *Lancet Oncol* 2019; 20: e54-e64
- 22 Ghembaza A et al. *Chest* 2020; 158: 2323-2332
- 23 Utsunomiya M et al. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 7
- 24 Khan S et al. *Semin Cancer Biol* 2020; 64: 93-101



製造販売元

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>

2025年8月作成
KEY23PH0138A