

ウイルス肝炎治療の要点 ーガイドラインのUpdateを中心に



国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター

考藤 達哉 (KANTO TATSUYA)



World Hepatitis Day • 28 July

Find out more at www.worldhepatitisday.org



NOhep

ELIMINATE HEPATITIS

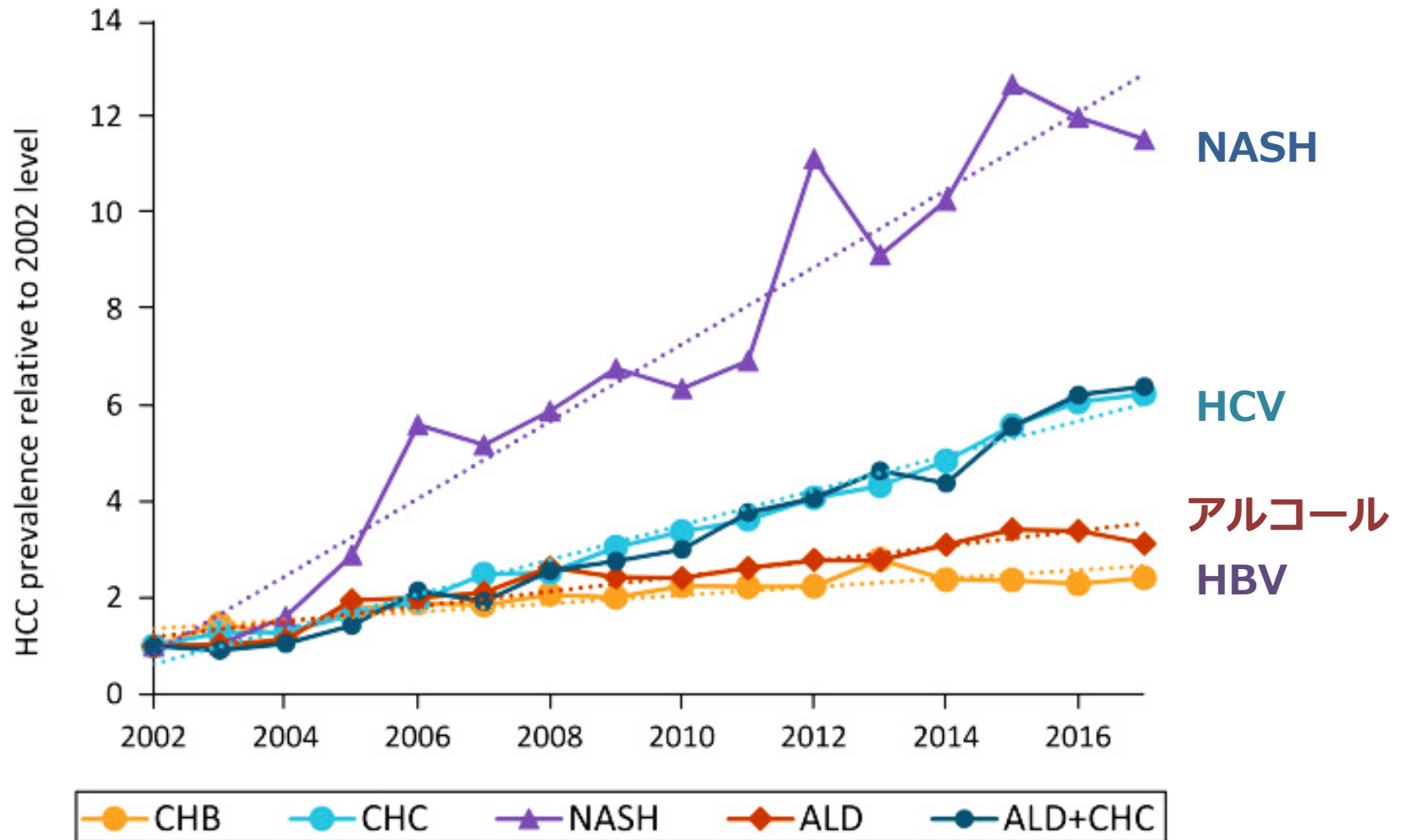
Find The Missing Millions

本配布資料のHPへの掲載, 印刷物としての配布はご遠慮ください.

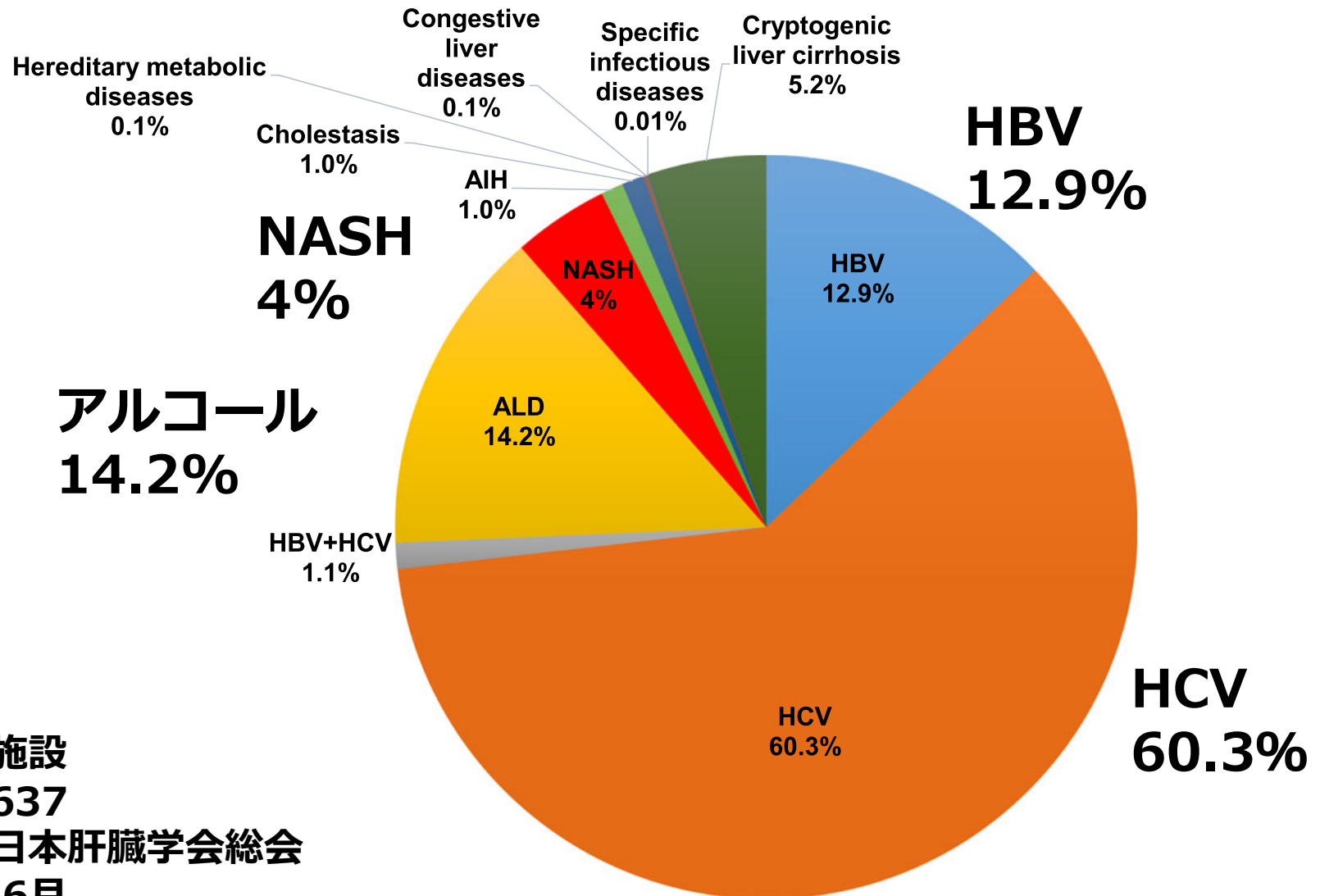
拠点病院事業に必要な資料があれば, 個別にご相談ください.

世界中で増加するNASH肝がん

肝がん罹患率の経年変化（2002年からの変化）



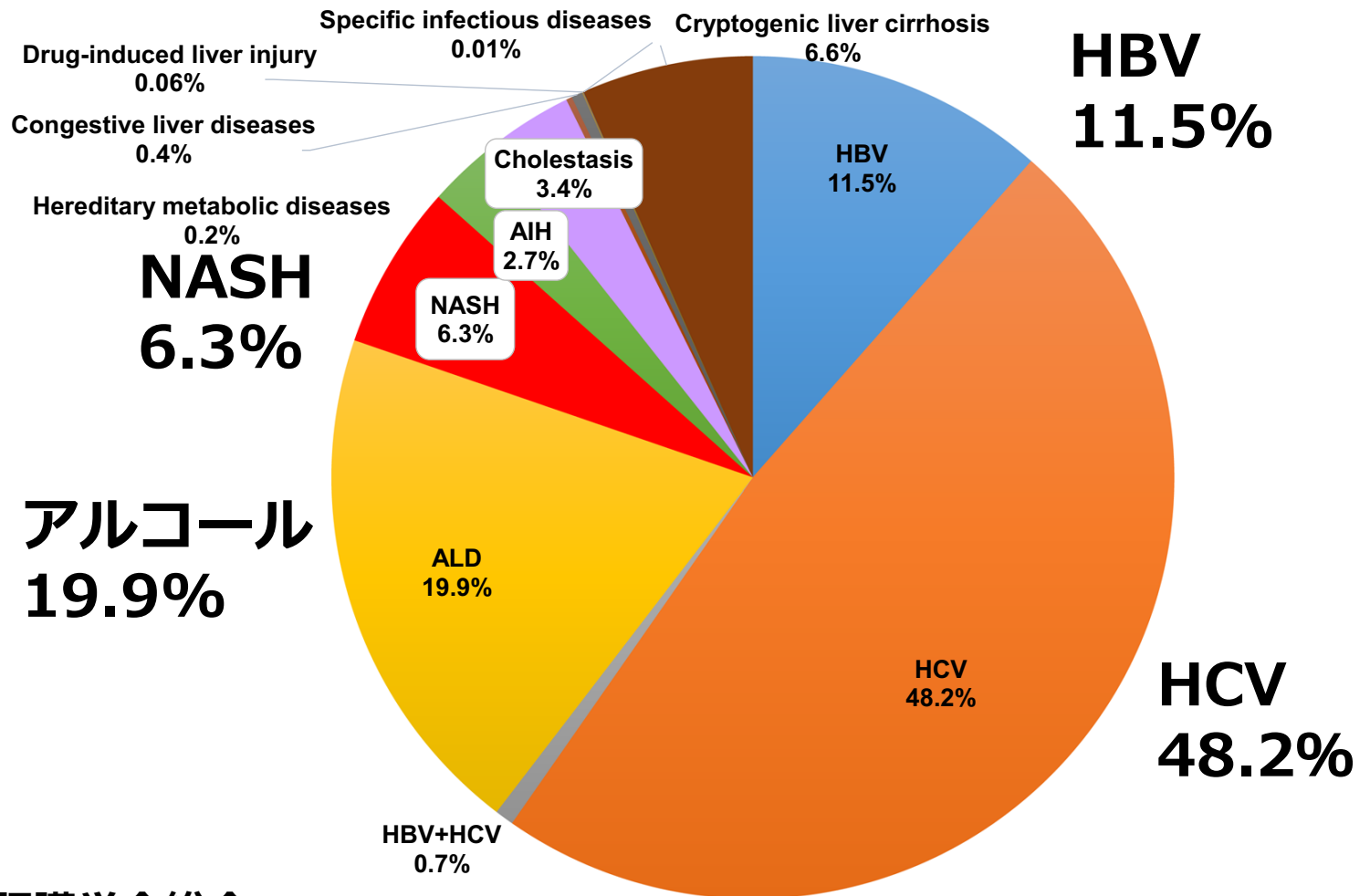
肝がんの成因別頻度（2018年）



全国79施設
N=23,637
第54回日本肝臓学会総会
2018年6月

Enomoto H, et al. J Gastroenterol 2021

肝硬変の成因別頻度（2018年）



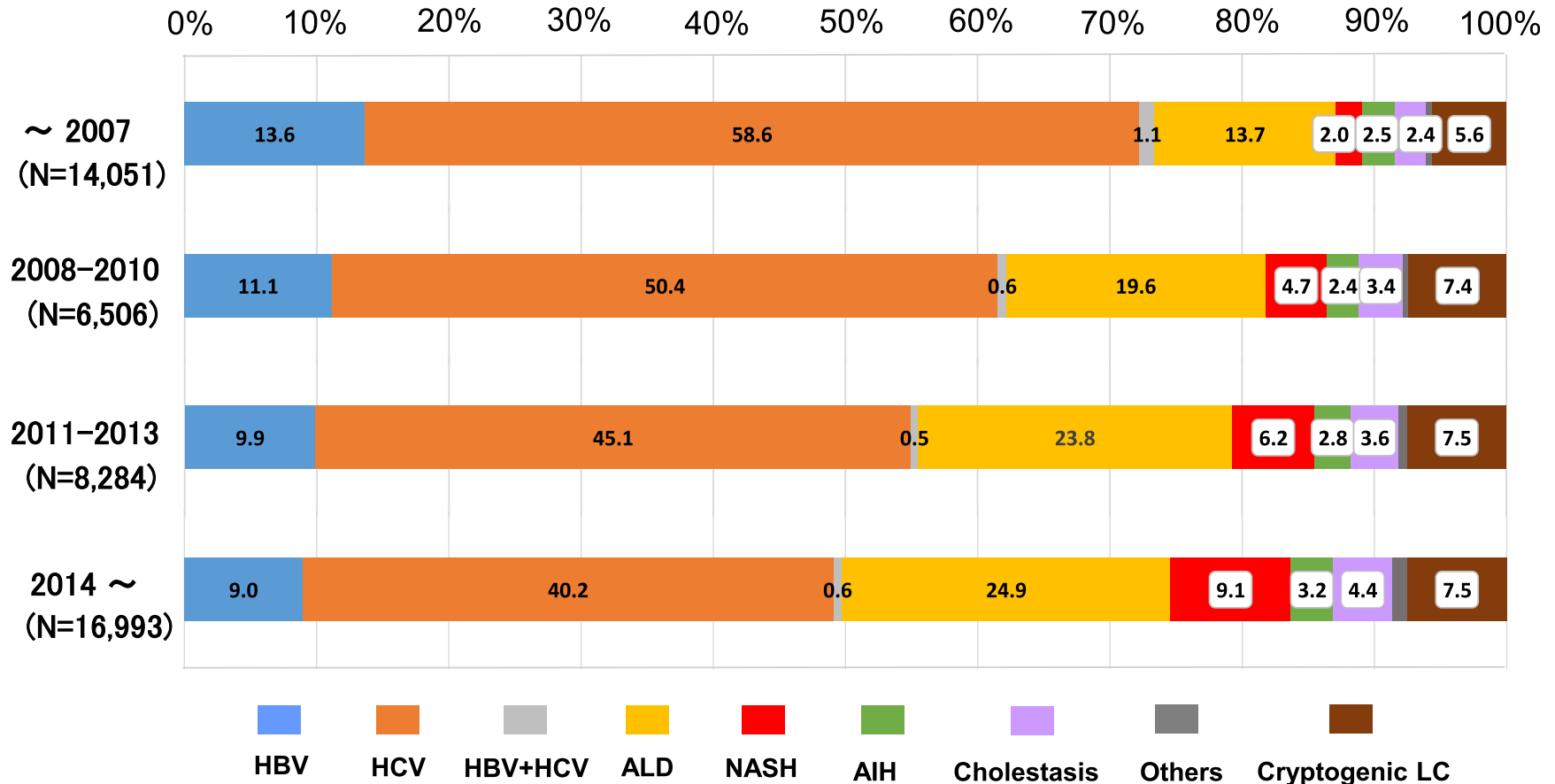
全国79施設

N=48,621

第54回日本肝臓学会総会

2018年6月

肝硬変の成因別頻度の推移



- B型, C型の減少
- アルコール, NASHの増加
- 非B非C型の50%以上はアルコール

肝硬変の治療方針

肝硬変/ 肝線維化の治療	原因の治療	ウイルス性肝硬変：抗ウイルス療法 アルコール性肝硬変：断酒 自己免疫性肝硬変：免疫抑制療法
	抗炎症療法	
栄養療法	食事療法 肝不全用経口栄養製剤	
合併症の治療	肝性脳症 腹水・浮腫 カルニチン欠乏症 皮膚掻痒症 門脈圧亢進症 消化管出血	
発癌対策	早期発見（スクリーニング） 治療（「肝癌診療ガイドライン」※参照）	
肝移植		

肝硬変診療ガイドライン2020（改訂第3版）

肝硬変 診療ガイドライン 2020 改訂第3版

編集 日本消化器病学会・日本肝臓学会



肝硬変の合併症に関するCQs

- 1 消化管出血・門脈圧亢進症
BQ4-1 上部内視鏡検査での発赤所見（RC sign）は、食道・胃静脈瘤出血の危険因子か？
BQ4-2 腹部超音波、腹部造影CT、MRI検査は門脈圧亢進症の診断に有用か？
CQ4-1 食道・胃静脈瘤出血予防に有用な薬物療法は何か？
CQ4-2 食道・胃静脈瘤出血時に血管作動性薬の投与は有用か？
CQ4-3 門脈圧亢進症性胃症（PHG）に対して薬物療法は有用か？
CQ4-4 酸分泌抑制薬は肝硬変患者の消化管出血予防に有用か？
CQ4-5 食道静脈瘤に対する予防的内視鏡的食道静脈瘤結紮術（EVL）と内視鏡的食道静脈瘤硬化療法（EIS）は再発防止に有用か？
CQ4-6 胃静脈瘤や脳症に対してバルーン下逆行性経静脈的静脈瘤塞栓術（BRTO）は有用か？
CQ4-7 胃穹隆部静脈瘤に対する出血予防治療において、cyanoacrylate系薬剤注入法は予後を改善するか？
2 腹水
BQ4-3 肝性腹水や特発性細菌性腹膜炎（SBP）の有用な診断方法は何か？
BQ4-4 肝硬変に伴う腹水に対して減塩食は有用か？
BQ4-5 肝硬変に伴う腹水に対してアルブミン投与は有効か？
BQ4-6 肝硬変の腹水に対してスピロラクソン、ループ利尿薬の有用な投与法は？
BQ4-7 肝硬変に伴う腹水に対してバソプレシン V₂ 受容体拮抗薬は有用か？
BQ4-8 難治性腹水に対して大量腹水穿刺排液は有用か？
BQ4-9 肝硬変に伴う難治性腹水に対して、腹膜・頸静脈シャント（P-V シャント）は有用か？
BQ4-10 肝硬変に特発性細菌性腹膜炎（SBP）や感染が合併すると予後は悪化するか？
CQ4-8 腹水に伴う重症肝硬変症例に対して予防的抗菌薬投与は有用か？
CQ4-9 肝硬変に伴う難治性腹水に対して、腹水濾過濃縮再静注法（CART）は有用か？
CQ4-10 肝硬変に伴う腹水に対してバソプレシン V₂ 受容体拮抗薬の推奨される投与時期は？
FRQ4-1 肝硬変に伴う腹水に対するバソプレシン V₂ 受容体拮抗薬の効果予測因子はあるか？
FRQ4-2 肝硬変に伴う難治性腹水に対して、経頸静脈肝内門脈大循環シャント術（TIPS）は有用か？
3 肝腎症候群
BQ4-11 腎障害は肝硬変患者の予後に影響するか？
BQ4-12 肝移植は肝腎症候群の予後を改善するか？
CQ4-11 肝腎症候群に対して、有用な薬剤はあるか？
FRQ4-3 肝腎症候群に対して超音波検査は有用か？
FRQ4-4 肝腎症候群に対して経頸静脈肝内門脈大循環シャント術（TIPS）は有用か？
4 肝性脳症
BQ4-13 肝性脳症に対して非吸収性合成二糖類は有用か？
BQ4-14 肝性脳症に対して分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤は有用か？
CQ4-12 不顕性肝性脳症に対して治療は必要か？
CQ4-13 肝性脳症に対して腸管非吸収性抗菌薬は有用か？
CQ4-14 肝性脳症に対して亜鉛製剤は有用か？
CQ4-15 肝性脳症に対してカルニチンは有用か？
CQ4-16 肝性脳症に対してプロバイオティクスは有用か？
5 門脈血栓症
BQ4-15 肝硬変に生じた門脈血栓症の病態・予後はどのようなものか？
CQ4-17 肝硬変に生じた門脈血栓症に対して有用な治療は何か？
6 サルコペニア・筋痙攣
CQ4-18 サルコペニアは肝硬変患者の病態・予後に影響するか？
CQ4-19 肝硬変に合併するサルコペニアに有用な治療はあるか？
CQ4-20 肝硬変に合併する筋痙攣に有用な治療はあるか？
7 その他
CQ4-21 肝硬変に伴う血小板減少症に対して、トロンボポエチン受容体作動薬は有用か？
CQ4-22 肝硬変に伴う癢症に対して、経口癢症改善薬（ナルフラフィン塩酸塩）は有用か？
FRQ4-5 脾摘、部分的脾塞栓術（PSE）は肝硬変の病態改善に有用か？
FRQ4-6 肝肺症候群はどのようなものか？
FRQ4-7 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症（portopulmonary hypertension; PoPH）はどのようなものか？
FRQ4-8 ビタミンD欠乏は肝硬変患者の病態・予後に影響するか？

肝硬変の合併症に対する新薬

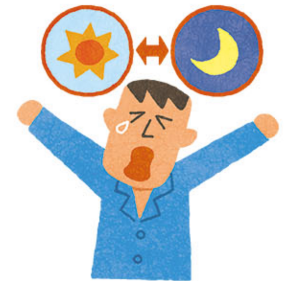
●利尿薬

- － トルバプタン（サムスカ®）



●肝性脳症治療薬

- － リファキシミン（リフキシマ®）
- － 亜鉛（ノベルジン®）
- － L-カルニチン（エルカルチン®）



そう痒症治療薬

- － ナルフラフィン（レミッチ®）

C型肝炎治療ガイドラインの改訂点

非代償肝硬変：SOF/VEL
DAA不成功：SOF/VEL+RBV

第7版（2019年6月）

C型肝炎治療ガイドライン

（第8版）

2020年7月

日本肝臓学会

肝炎診療ガイドライン作成委員会 編



- 非代償性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠国内第3相試験の結果を追加
- これに伴いC型肝炎に対する抗ウイルス治療の対象についての記述、および非代償性肝硬変に対する推奨を変更
- シメプレビルの販売中止に伴いIFNベース治療についての推奨を削除
- ジメンシーの販売中止に伴い治療推奨からジメンシーの記載を削除
- DAA前治療不成功例に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠国内第3相試験の結果を追加
- この結果、およびグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の市販後成績の報告に伴いDAA前治療不成功例に対する推奨についての記載を変更
- 「SVR後の肝発癌」「special populationに対する治療戦略－肝発癌後症例」を「抗ウイルス治療による肝発癌抑制効果」へ統合
- 「special populationに対する治療戦略－肝移植後再発例」をアップデート

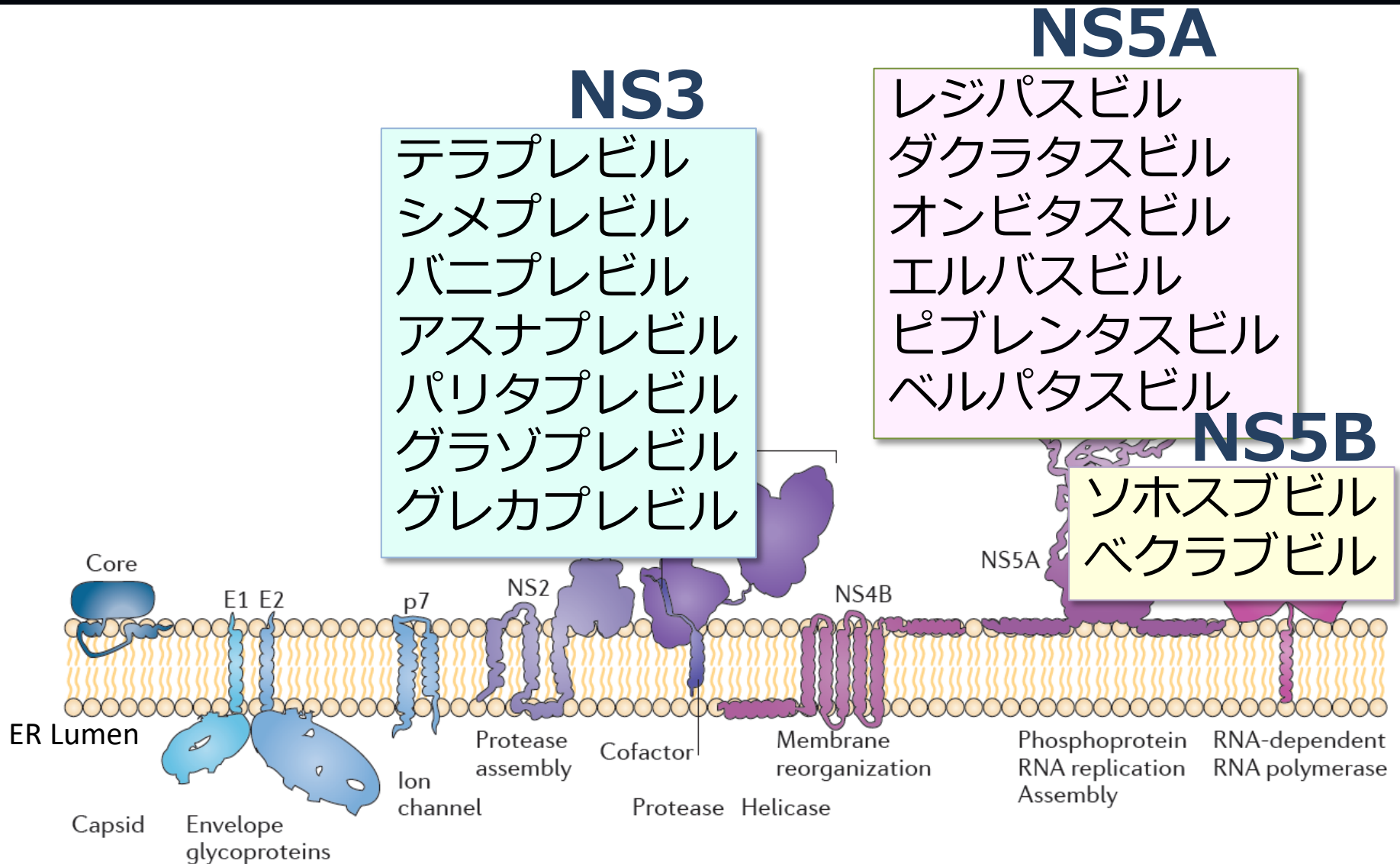
第8版（2020年7月）

小児例：GLE/PIB

- Special population（小児例）についての記載を追加
- 小児に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の臨床試験結果を記載
- 小児HCVに関する海外ガイドラインおよびAMED研究班による「C型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン」の要点を記載

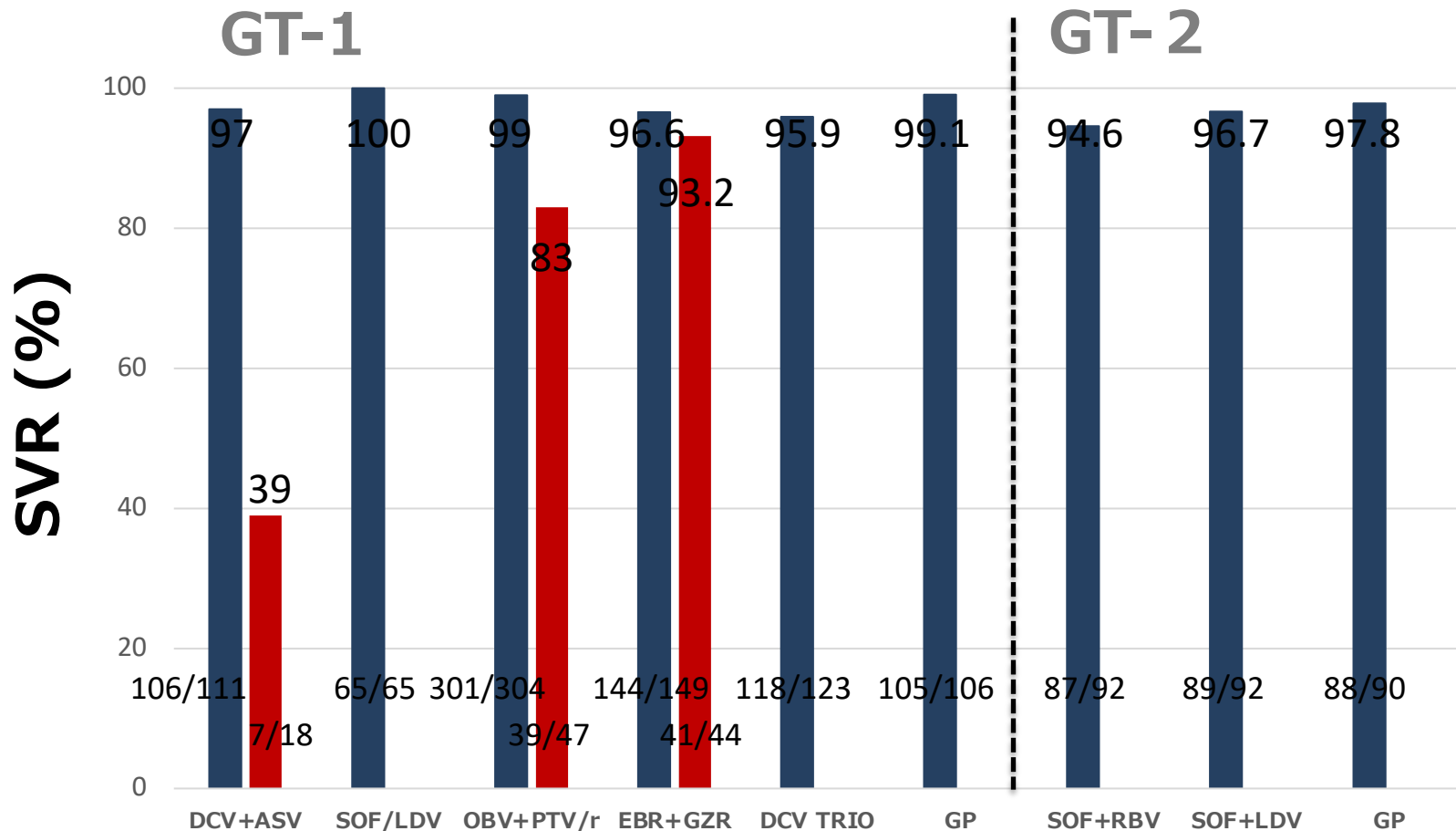
日本肝臓学会：C型肝炎治療ガイドライン第8版, 2020年7月

本邦で承認されたC型肝炎経口治療薬 (2/2021現在)



慢性肝炎・代償性肝硬変に対するDAA治験成績

治療期間（初回）：DCV+ASV24週, GP8週, 他は全て12週



■ NS5A Y93変異なし

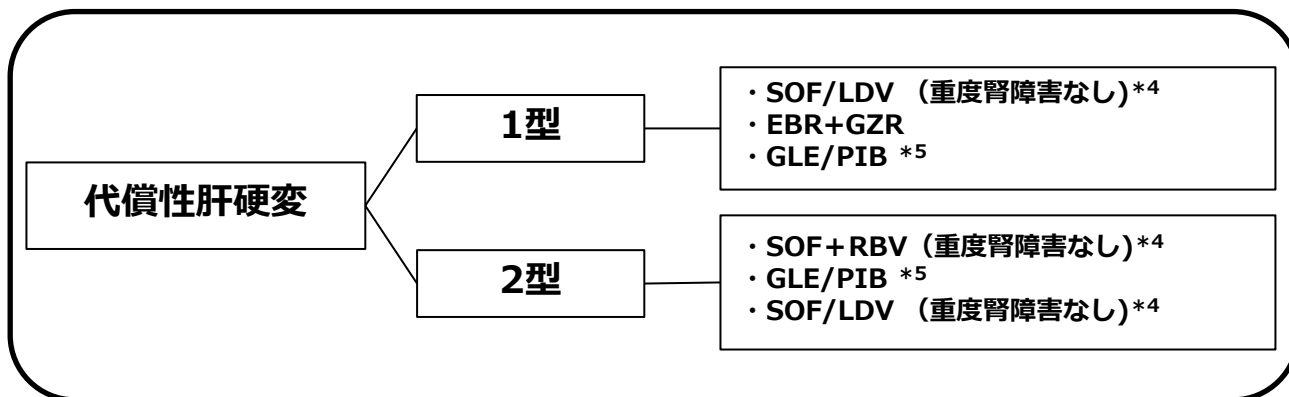
■ NS5A Y93変異あり

注意：各薬剤添付文書より作成
異なる集団に対する治験成績を纏めたもの
治療法によるSVRの差を比較することはできません

C型代償性肝硬変（DAA治療歴なし）

治療期間は全て12週

2. 代償性肝硬変（DAA治療歴なし） *1 *2 *3



ハーボニー
エレルサ+グラジナ
マヴィレット

ソバルディ+リバビリン
ハーボニー
マヴィレット

※1 ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠以外のIFNフリーレジメンはChild-Pugh分類grade BまたはCの症例には禁忌、ないし使用すべきではない。DAA治療歴のない代償性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の保険適用はない。

※2 治療前のNS5A変異測定が推奨されていない治療レジメンにおいても、同変異が及ぼす治療効果への影響については、市販後十分に検討される必要がある。

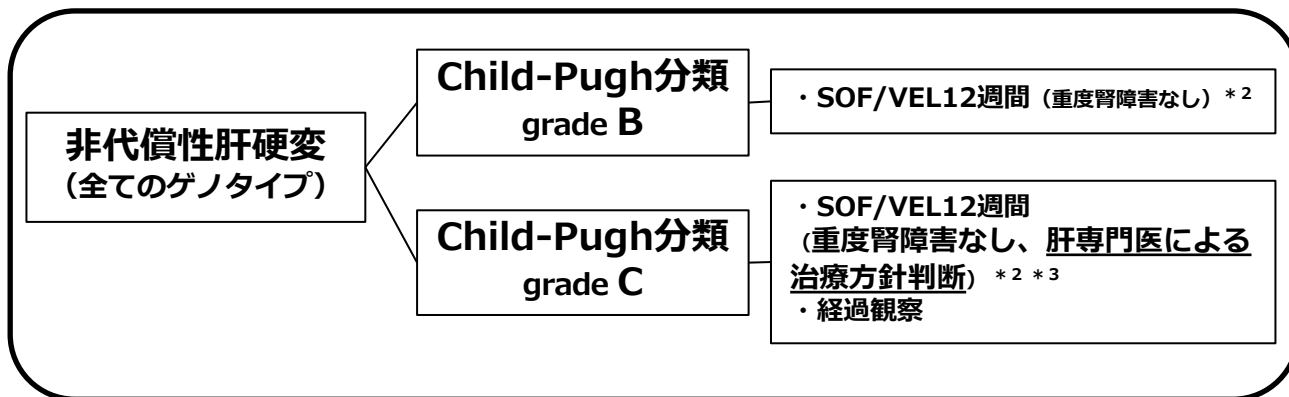
※3 1型と2型の混合感染に対してはすべてのゲノタイプに有効なGLE/PIBないしSOF/LDVで治療する。

※4 重度の腎機能障害（eGFR<30mL/分/1.73m²）または透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である。

※5 国内臨床試験におけるGLE/PIBの投与期間は、代償性肝硬変では12週間である。

C型非代償性肝硬変

5. C型非代償性肝硬変*1



エプクルーサ12週
(重度腎障害なし)

エプクルーサ12週
(肝臓専門医による治療方針判断)
経過観察

※1 DAA治療不成功例への再治療の場合、SOF/VEL+RBV24週間投与は施行すべきではなく、肝臓専門医の判断においてSOF/VEL12週間投与を選択肢とする。

※2 重度の腎機能障害 (eGFR <30mL/分/1.73m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である。

※3 Child-Pugh分類grade C (とくにChild-Pughスコア13~15点) 症例に対する同薬剤の安全性は十分に検証されていない。

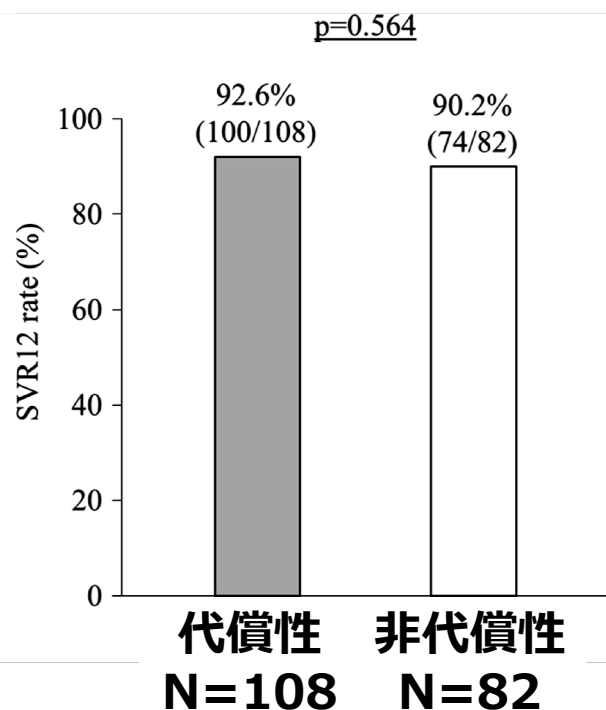
したがって、SOF/VEL投与については、肝臓専門医によって治療方針が決定されるべきであり、投与の場合には極めて慎重な経過観察が望ましい。

- ・ 非代償性肝硬変に対する2回目のDAA治療の場合、エプクルーサ12週を選択
- ・ エプクルーサ+リバビリン24週は投与すべきでない
- ・ 肝臓専門医が治療方針判断
- ・ CP13~15点症例に対する安全性は検証されていない

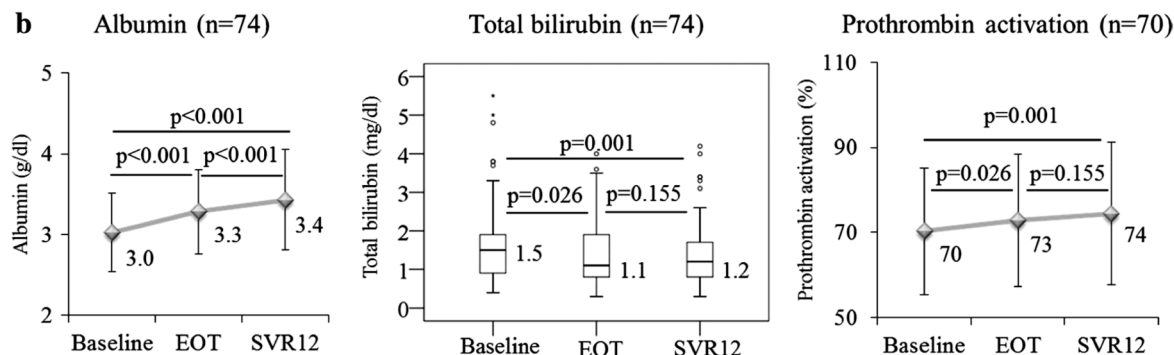
非代償性肝硬変に対するSOF/VEL実臨床成績

全国26施設共同研究

SVR12



非代償性SVR群の肝機能変化



非代償性SVR群のCP変化

(D) Baseline vs. SVR12 (decompensated)

Child-Pugh class at SVR12 % (n/n)	Child-Pugh class at baseline		
	Class A (5, 6) N = 6	Class B (7-9) N = 55 ^a	Class C (10-15) N = 13 ^b
Class A (5, 6)	100% (6/6)	50% (26/52)	9% (1/11)
Class B (7-9)	0% (0/6)	44% (23/52)	27% (3/11)
Class C (10-15)	0% (0/6)	6% (3/52)	64% (7/11)

CP-B : 50%がCP-A
CP-C : 27%がCP-Bに改善

使用DAAの内訳

代償性肝硬変 : LDV/SOF, EBR/GZR, GLE/PIB, SOF/RBV, SOF/VEL/RBV

非代償性肝硬変 : SOF/VEL

Tahata Y, et al. JG 2021, 56:67-77

慢性肝炎・代償性肝硬変（IFNフリーDAA前治療不成功例）

4. 慢性肝炎・代償性肝硬変 *1*2（IFNフリーDAA前治療不成功例）

1型

- ・プロテアーゼ阻害剤+NS5A阻害剤の不成功例
- ・NS5A阻害剤+NS5B阻害剤の不成功例

2型

- ・NS5B阻害剤+リバビリンの不成功例

- ・GLE/PIB 12週 *3*4
- ・SOF/VEL+RBV 24週*4

マヴィレット12週
エプクルーサ+リバビリン24週

※1 IFNフリーDAAによる前治療（ダクラタスビル+アスナプレビル併用、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合錠、ソホスブビル/レジパスビル配合錠、エルバスビル+グラソプレビル併用、ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル配合錠）を行い不成功となった例ではL31やY93以外にP32欠失やA92など多彩な変異が出現する。ことにP32欠失はNS5A阻害薬に対して強い耐性を示し、P32欠失以外の変異も治療効果低下に関与する可能性がある。従って、DAA前治療不成功例に対する再治療を検討する際には、NS3/4AならびにNS5A領域の薬剤耐性変異、ことにP32欠失の有無を測定した上で、肝臓専門医により慎重な治療薬選択がなされることを推奨する。

※2 非代償性肝硬変に対するGLE/PIB治療の安全性と有効性は確認されていない。RBV投与は禁忌であることからSOF/VEL+RBVも投与すべきではない。

※3 国内臨床試験におけるNS3阻害剤+NS5A阻害剤治療不成功例に対するGLE/PIB治療の著効率は約9割であったが、少数例であったため、治療前の薬剤耐性変異が及ぼす治療効果への影響については、今後、市販後の治療成績が十分に検討される必要がある。

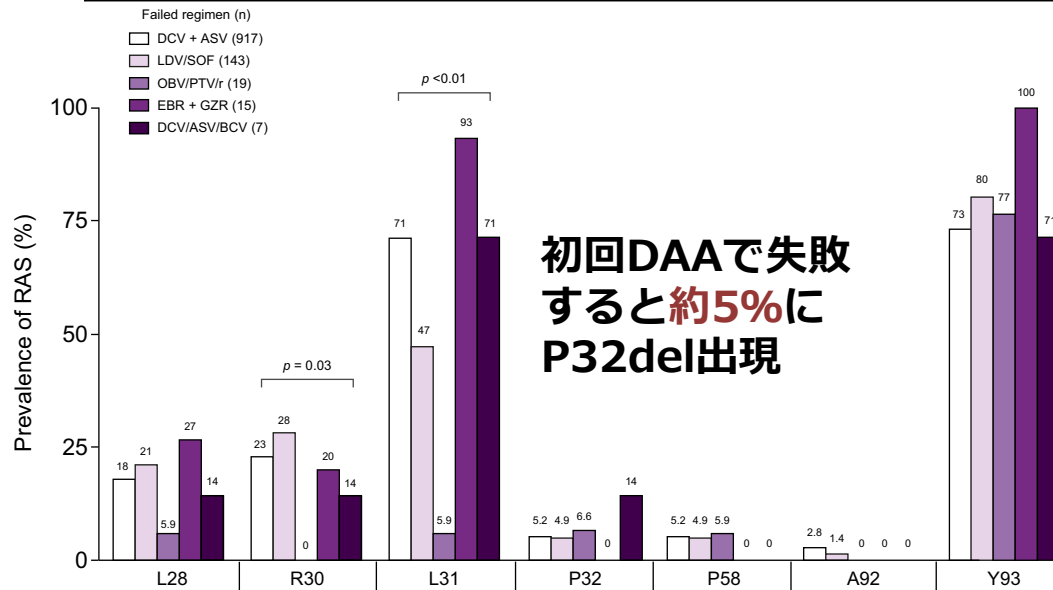
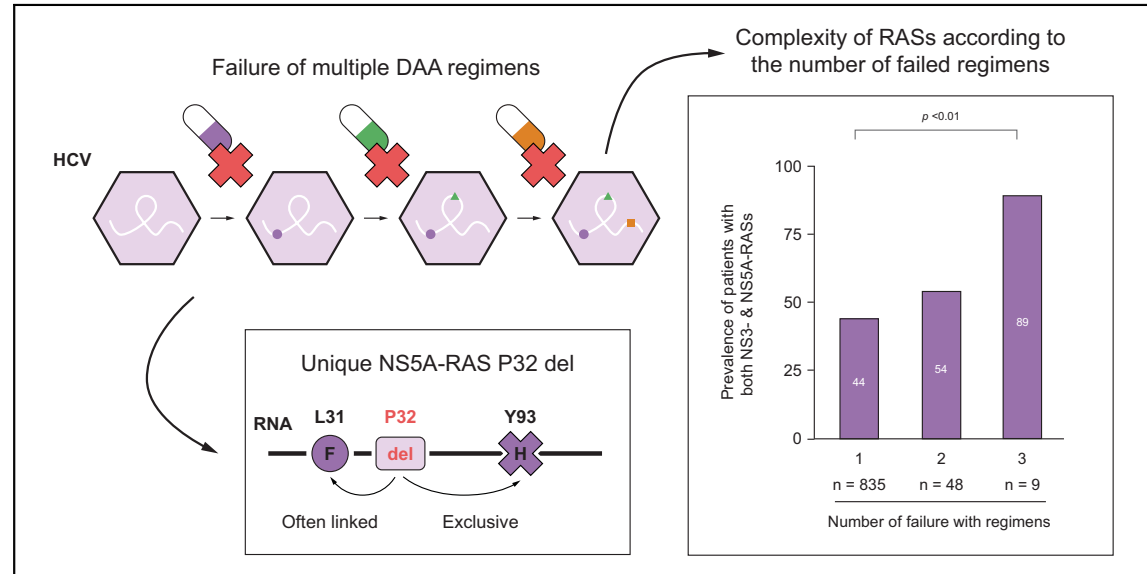
※4 GLE/PIB 12週 治療不成功例に対してはSOF/VEL+RBV 24週、SOF/VEL+RBV 24週不成功例に対してはGLE/PIB 12週 が治療選択肢となるが、臨床試験においても実臨床においてもその有効性は確認されておらず、肝臓専門医により慎重な治療薬選択がなされることを推奨する。

- ・ 2回目のDAA治療の前には耐性変異検査必要
- ・ 肝臓専門医が治療薬選択

DAA治療失敗例における薬剤耐性変異の実態

DAA治療で複数回失敗すると複雑な薬剤耐性出現率が増加する

失敗しないDAA治療戦略が重要



肝炎医療指標の評価（R1）

- H30調査との比較

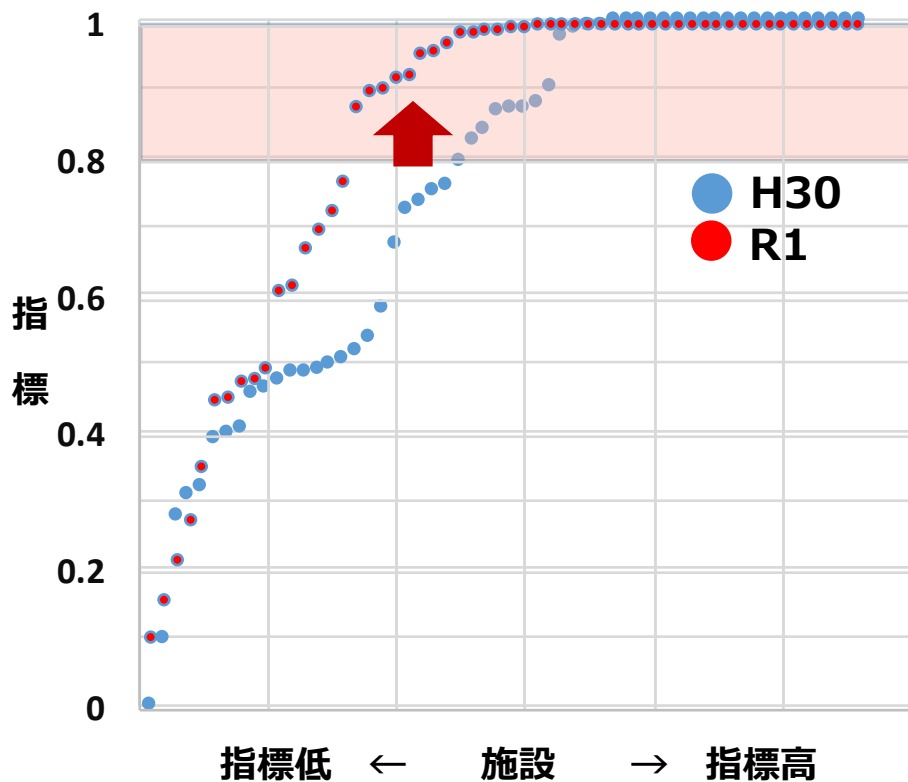
調査対象：肝疾患診療連携拠点病院

調査期間：令和元年9月1日～11月30日

調査票回収率：57施設/71拠点病院（80%）

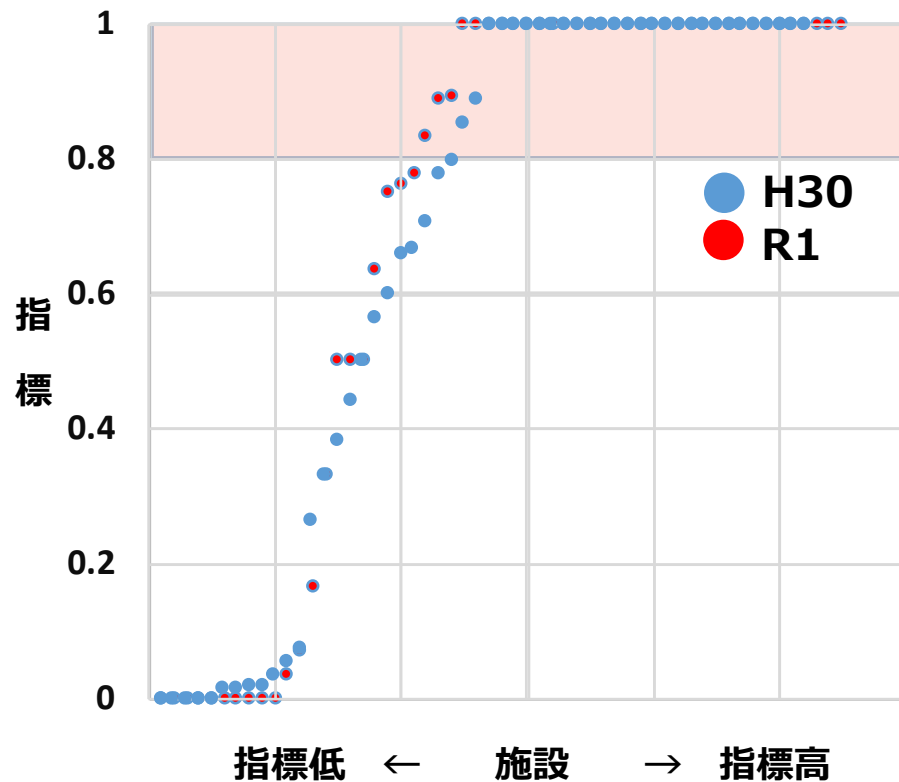
日常診療に肝線維化指標（APRI,
FIB-4等）を用いている

肝炎-1



2回目以降DAA治療前のRAS検査を
実施している

肝炎-9



C型肝炎母子感染小児の診療ガイドラインのステートメント

CQ	ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンスレベル
CQ1	母体のウイルス量が多いと母子感染率が高くなる。		A
CQ2	C型肝炎キャリア妊婦に対して、選択的帝王切開により母子感染率は低下せず、母子感染予防目的として帝王切開をしないことを推奨する。ただし、HCV RNA量高値群のキャリア妊婦に対しては、わが国の分娩様式別母子感染率を示し、分娩様式について妊婦・家族の意思を尊重する。	強い推奨 (76.5%)	C
CQ3	C型肝炎キャリア妊婦から出生した児に対して、母乳栄養でも母子感染率は上昇しないため、母子感染予防の目的で人工栄養を行わないことを推奨する。	強い推奨 (82.4%)	C
CQ4	C型肝炎母子感染の診断のためには、HCV RNA検査を生後3か月から12か月までの間に3か月以上あけて少なくとも2回行う。HCV抗体検査は、生後18か月以降に行う。	強い推奨 (76.5%)	C
CQ5	C型肝炎ウイルス母子感染が成立した小児においては、その後20-30%の割合でウイルスが自然消失する。		C
CQ6	C型肝炎母子感染の小児に年1回以上の肝機能検査(AST/ALT)を行うことを推奨する。	強い推奨 (88.2%)	C
CQ7	12歳以上の小児では、C型慢性肝炎は治療の適応がある。	強い推奨 (88.2%)	C
	12歳未満の小児では、慢性肝炎例(ALT値の持続高値)、または線維化が強い症例(F2以上)では、適宜治療を考慮してもよい。	弱い推奨 (76.5%)	C
CQ8	C型肝炎ウイルスによる小児期から若年成人期の肝発癌は極めてまれであるが、基礎疾患を有する症例において発症の報告がある。小児期の肝発癌抑制をアウトカムとしたRCTはなく、小児期の抗ウイルス治療の肝発癌抑制効果は不明であるものの、白血病などの基礎疾患を有する症例では小児期の抗ウイルス治療を考慮してもよい。	弱い推奨 (94.1%)	D

Recommendation

- 欧米では、SOFならびにLEV/SOFの12歳以上での使用が承認されているが、わが国では未承認
- わが国では、**12歳以上**のC型慢性肝炎症例に対して**GLE/PIB**が承認
- 12歳以上の小児C型慢性肝炎では、GLE/PIBによる治療を考慮
- 12歳未満の小児では、ALT値の持続高値例、または線維化が強い症例では、抗ウイルス治療を考慮してもよい

B型肝炎治療ガイドラインの改訂点



B型肝炎治療ガイドライン

(第3.3版)

2021年1月

日本肝臓学会

肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

第3.2版 (2020年7月)

第3.3版 (2021年1月)

2020年7月 第3.2版

- 免疫抑制・化学療法前のHBVキャリアおよび既往感染者スクリーニング方法を改訂

2021年1月 第3.3版 (改訂箇所を青字で記載)

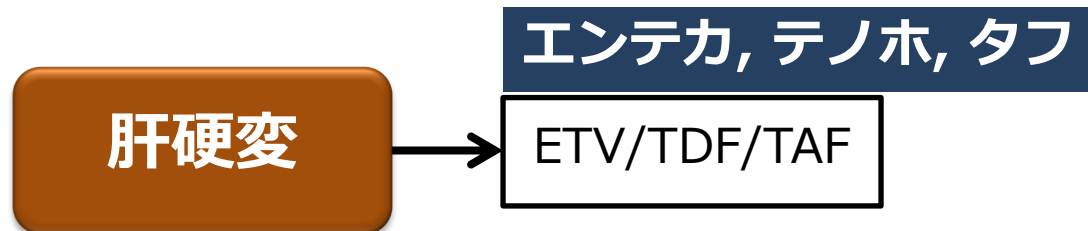
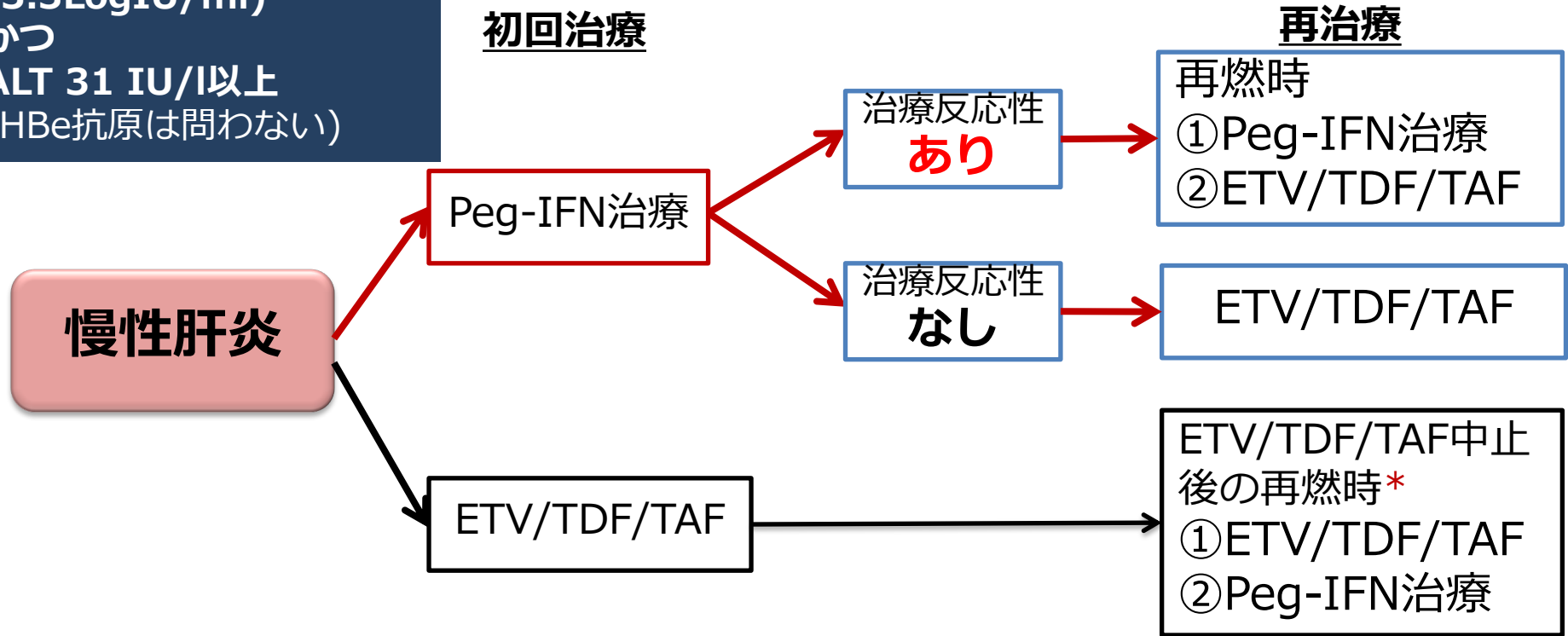
- HBV再活性化の項に免疫チェックポイント阻害薬、突発性難聴、顔面神経麻痺等のステロイド治療についての記載を追記
- 表25「添付文書上B型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤」に新規薬剤を追加

HBV再活性化対策についての改訂・追記

- 免疫チェックポイント阻害剤, 耳鼻科領域でのステロイド使用について

B型肝炎 抗ウイルス治療の基本指針

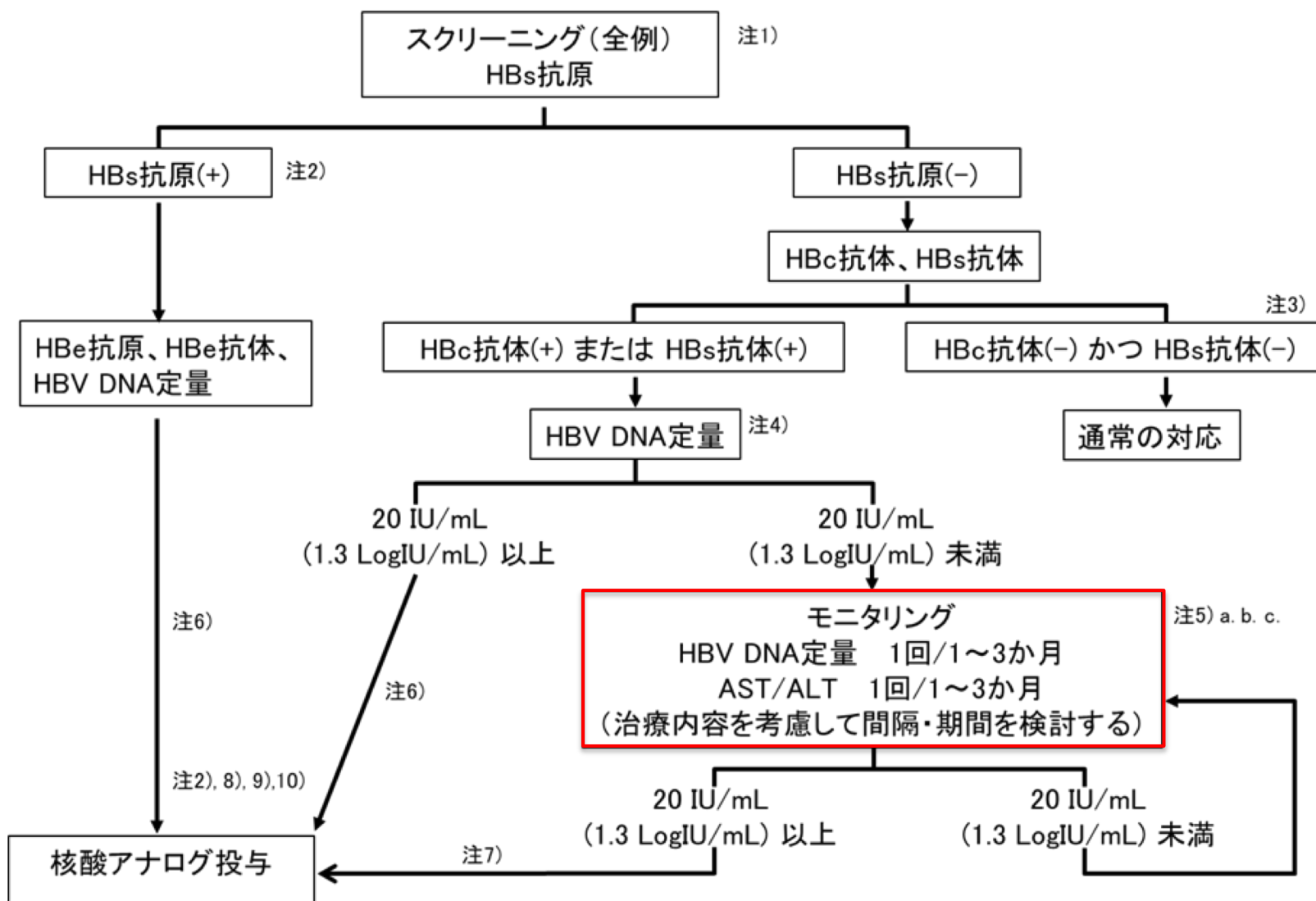
HBVDNA 2,000 IU/ml
(3.3LogIU/ml)
かつ
ALT 31 IU/l以上
(HBe抗原は問わない)



*再燃時の再治療基準
HBVDNA 10,000IU/ml(5LogIU/ml)
以上またはALT 80 U/L以上

HBVDNA 陽性
(ALT, HBe抗原は問わない)

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



耳鼻科領域でのステロイド使用と免疫チェックポイント阻害剤使用について（抜粋）

6-3-10. 突発性難聴、顔面神経麻痺等のステロイド治療

日本耳鼻咽喉科学会から「突発性難聴、顔面神経麻痺等のステロイド治療における HBV 再活性化防止に関する指針」が提案された⁴⁰⁰⁾。突発性難聴や顔面神経麻痺、あるいは低音障害型感音難聴、自己免疫疾患などの患者に対し全身ステロイド治療を行う場合、ステロイド投与と同時に HBs 抗原・HBs 抗体・HBc 抗体の検査を行ない、HBs 抗原が陽性の場合は B 型肝炎を発症する可能性があるため、治療を継続しつつ肝臓専門医に紹介すること、また HBs 抗原が陰性でも HBs 抗体・HBc 抗体のいずれかが陽性かつステロイド投与が 2 週間を超える場合は、HBs 抗原陽性例と同様に B 型肝炎を発症する可能性があるため、治療を継続しつつ肝臓専門医に紹介することが望ましいと記載された。

突発性難聴、顔面神経麻痺等のステロイド治療

治療開始時に HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体の検査

- HBs 抗原陽性例
 - HBs 抗体・HBc 抗体いずれか陽性かつステロイド投与 2 週間以上
- 肝臓専門医に紹介

耳鼻科領域でのステロイド使用と免疫チェックポイント阻害剤使用について（抜粋）

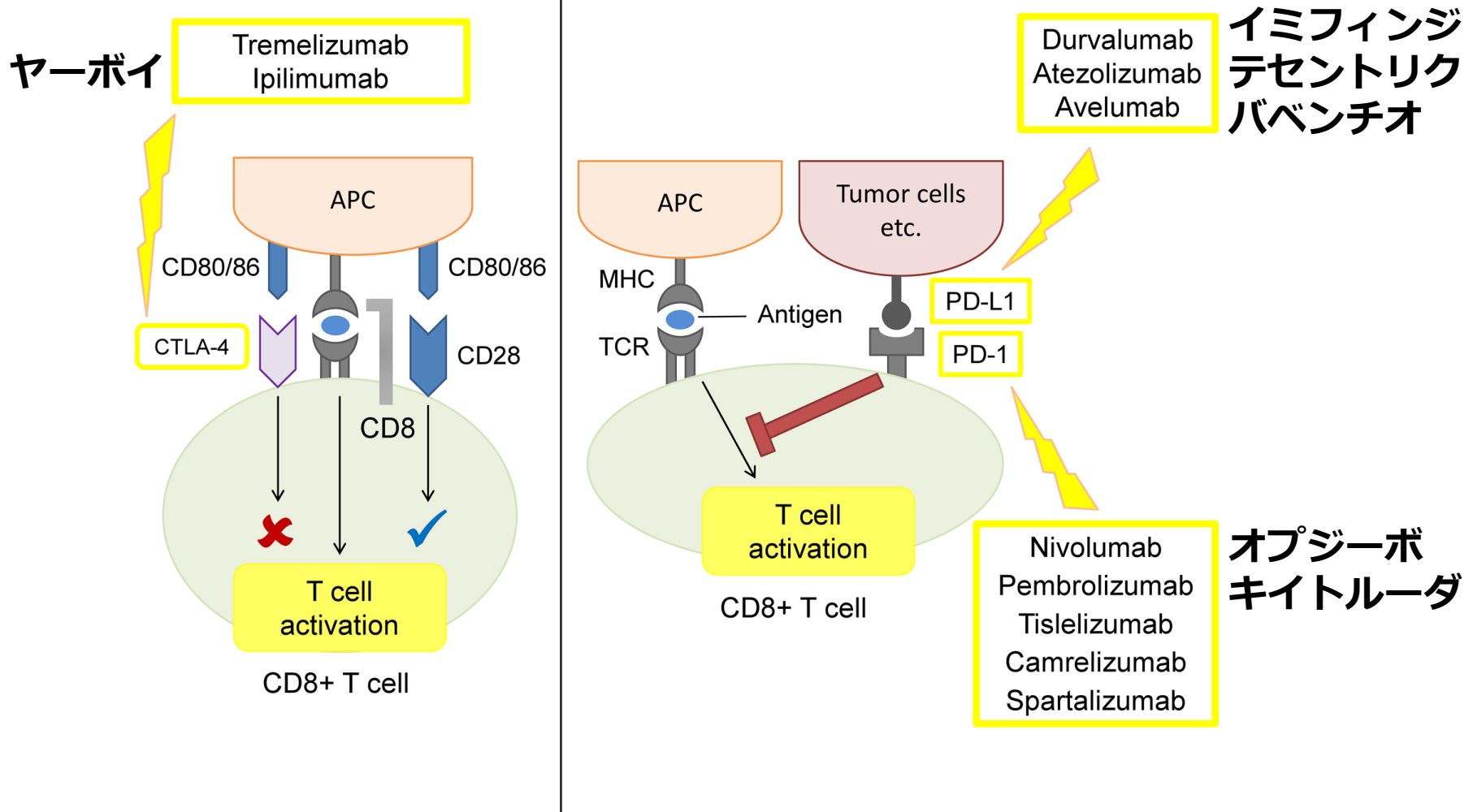
- 免疫チェックポイント阻害薬治療においては、免疫チェックポイント阻害薬そのものによる再活性化の可能性が報告されていること、および免疫関連副作用に対してステロイドを投与する可能性があるので、治療前に HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体を測定し、免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドラインのフローチャートに基づいて対応することを推奨する（レベル 5、グレード A）。
- HBs 抗原陽性例に対して免疫チェックポイント阻害薬治療を行う際には、肝疾患の病期、HBV DNA 量などから、肝炎発症のリスクがあると考えられる場合は核酸アナログを予防投与することが望ましい（レベル 5、グレード B）。
- 核酸アナログを投与しない症例では、HBV DNA のモニタリングを行い、上昇が見られた場合に核酸アナログを投与する。免疫関連副作用に対して副腎皮質ステロイドを投与する場合には、直ちに核酸アナログを投与することを推奨する（レベル 5、グレード A）。

免疫チェックポイント阻害剤治療

治療前に HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体の検査→ガイドライン遵守

- HBs 抗原陽性例→核酸アナログ投与が望ましい
- HBV DNA モニタリング→増加したら核酸アナログ投与
- irAE 発症例→ステロイド投与の場合, 直ちに核酸アナログ投与

免疫チェックポイント阻害剤



HBs抗原陽性患者に対する抗PD-1/PD-L1抗体治療

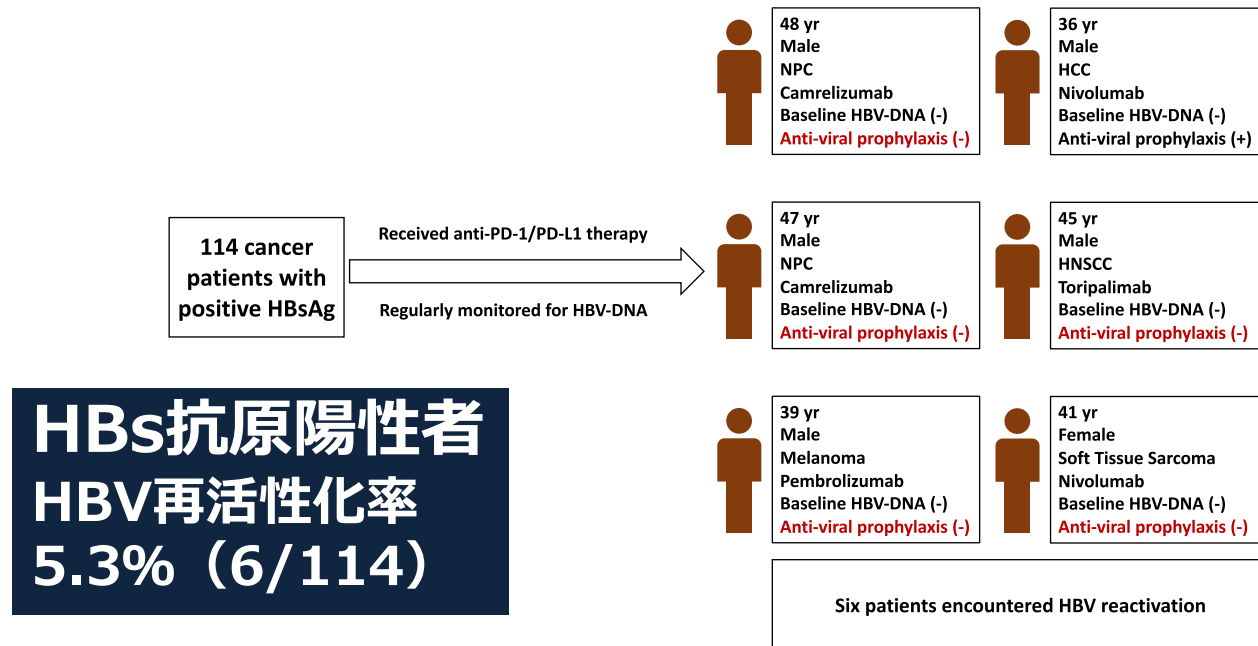


Table 2 Details of the 6 Patients with HBV reactivation

Patients Characteristics				Baseline			At reactivation						
Patient	Age (years)	Gender	Cancer type	Anti-tumor therapy	HBV DNA (IU/mL)	Antiviral prophylaxis	Weeks from start of immunotherapy	HBV DNA (IU/mL)	Peak ALT (U/L)	Anti-PD-1/PD-L1 therapy disruption	Antiviral treatment	Time for achieving HBV-DNA undetectable (weeks)	Time for ALT recovery (weeks)
1	48	M	NPC	Camrelizumab	Undetectable	Nil	3	7.81×10^3	191.4	Delayed	Entecavir	1	2
2	47	M	NPC	Camrelizumab	Undetectable	Nil	16	6.98×10^4	203.0	Delayed	Entecavir	4	4
3	39	M	Melanoma	Pembrolizumab	Undetectable	Nil	28	2.10×10^3	27.6	No	Nil	5	NA
4	36	M	HCC	Nivolumab	Undetectable	Entecavir	12	1.80×10^3	298	Discontinued	Entecavir plus tenofovir	1	3
5	45	M	HNSCC	Toripalimab	Undetectable	Nil	35	4.04×10^6	281.2	Delay	Entecavir	3	6
6 ^a	41	F	Soft Tissue Sarcoma	Nivolumab	Undetectable	Nil	20	6.00×10^7	465.1	NA	Entecavir	8	4

^aHBV reactivation in this patient occurred 6 weeks after immunotherapy was discontinued; other HBV reactivation occurred during anti-PD-1/PD-L1 therapy

Abbreviations: M male, F female, HBV hepatitis B virus, NPC nasopharyngeal carcinoma, HCC hepatocellular carcinoma, HNSCC head and neck squamous cell cancer, ALT alanine aminotransferase, NA not applicable

免疫チェックポイント阻害剤によるirAE

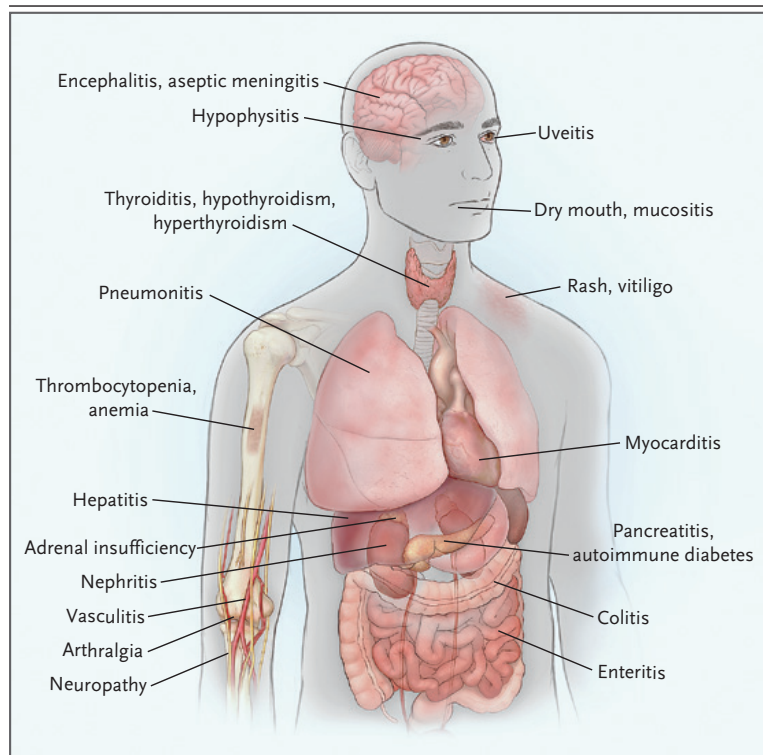


Figure 1. Organs Affected by Immune Checkpoint Blockade.

Immune checkpoint blockade can result in inflammation of any organ. Shown are the most common immune-related adverse events that clinicians encounter in patients treated with immune checkpoint blockade.

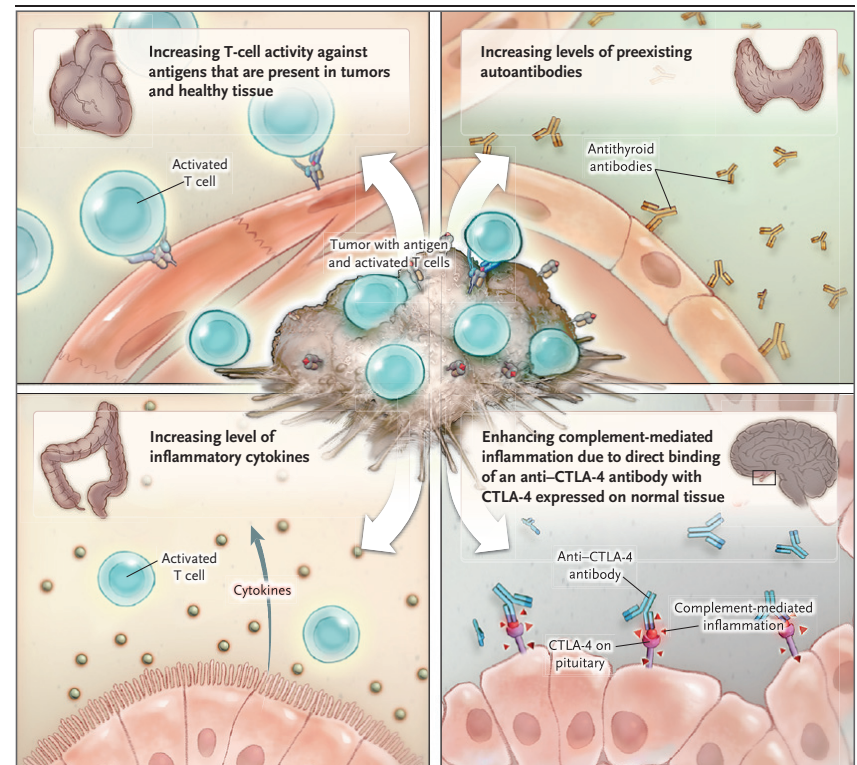


Figure 2. Possible Mechanisms Underlying Immune-Related Adverse Events.

The mechanisms that result in immune-related adverse events are still being elucidated. Some potential mechanisms include increasing T-cell activity against antigens that are present in tumors and healthy tissue, increasing levels of preexisting autoantibodies, an increase in the level of inflammatory cytokines, and enhanced complement-mediated inflammation due to direct binding of an antibody against cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) with CTLA-4 expressed on normal tissue, such as the pituitary gland.

irAE：どの臓器にも起こり得る

- 消化管, 内分泌器官, 皮膚, 肝臓が多い
- 4つの発症メカニズムが想定されている