

免疫チェックポイント阻害剤による1型糖尿病の臨床的特徴およびリスク因子

日本赤十字社和歌山医療センター 糖尿病・内分泌内科部¹⁾, 薬剤部²⁾

稲葉 秀文¹⁾, 海道 陽介¹⁾, 伊藤 沙耶¹⁾, 廣島 知直¹⁾, 森本奈緒美²⁾,
井上 元¹⁾

索引用語：免疫チェックポイント, 1型糖尿病, ヒト主要組織適合性遺伝子複合性 (HLA)

要 旨

- 【背景】免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は, 画期的な癌治療薬であるが, 免疫関連有害事象として1型糖尿病 (ICI-T1DM) が発症することがある. ICI-T1DM は重症疾患であるが, そのリスク因子は不明である.
- 【方法】ICI-T1DM のリスク因子を明らかにするため, 我々はその臨床経過を評価し, HLA-DR アレルおよびそのアミノ酸配列を検討した.
- 【結果】8名がICI-T1DMと診断された. 発症時に随時血糖が400 mg/dl以上に急激に悪化していた. 7名が, ケトosisあるいはケトアシドーシスを呈した. 随時血中Cペプチド値は, 全ての患者において1か月以内に測定感度以下となった. ICI-T1DM患者はコントロール患者と比較して, HLA-DRβ1鎖86位のアミノ酸(β86)がG:グリシンの頻度がV:バリンの頻度よりも有意に増加していた(P=0.042, オッズ比5.13).
- 【考察】ICI-T1DMはT1DMとF1DMの混合あるいは中間の発症様式を有し, β86GがICI-T1DMの新規リスク因子であることが明らかとなった.

研究背景

免疫チェックポイント阻害剤 (ICIs) は, 画期的ながん治療薬である¹⁾. 免疫チェックポイント分子には, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), programmed death protein 1 (PD-1) およびそのリガンドのPD-L1等がある. ICIは, それら免疫チェックポイント分子に結合することで, 抗腫瘍活性を発揮する¹⁾.

しかしながら, ICI治療の際には半数以上の症例において免疫関連有害事象 (irAE) が発症することが知られている²⁾⁻⁵⁾. 内分泌臓器においても, 下垂体, 甲状腺, 副腎, 膵臓のirAEが報告されている²⁾⁻⁵⁾. 膵臓におけるirAEは, 1型糖尿病 (ICI-T1DM) として発症する²⁾. ICI-T1DMはケトアシドーシスに進展し, 致命的な場合があるため, 迅速なインスリン療法を必要とする. しかしながら, ICI-T1DMの頻度は1%以下であるため, その原因や臨床経過の詳細の多くは明らかにされていない⁶⁾.

本研究は, ICI-T1DMの早期発見と治療, および適切なフォローアップを目的として, ICI-T1DMの臨床像を明らかにし, リスク因子を同定することを目的とした.

リスク因子に関して, 我々はこれまで, 欧米

(令和3年10月7日受付)(令和4年1月7日受理)
連絡先: (〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
糖尿病・内分泌内科部

稲葉 秀文

人のバセドウ病における HLA と甲状腺刺激ホルモン (TSH) 受容体抗体抗原ペプチドに関する検討を行い、HLA-DR におけるペプチド結合溝の9個のアミノ酸配列において、4番目がアスパラギン酸：Dあるいはグルタミン酸：Eであるときに抗原性が最大になることを見いだした⁷⁾。その知見を応用し、ICI-T1DMにおいてHLA-DR分子のペプチド結合溝の特徴について検討し、新しい知見を得た。

研究方法

対象

本研究は、日本赤十字和歌山医療センター (JRCW) および和歌山県立医科大学 (WMU) において2016-2021年にICI治療を受けた患者を対象とした。ICIは、抗PD-1抗体 (nivolumab あるいは pembrolizumab)、抗PD-L1抗体 (durvalumab)、あるいは抗CTLA-4抗体 (ipilimumab) が用いられた。それぞれの患者につき、ICI治療前からICI-T1DM発症1か月後の臨床データを評価した。研究プロトコルは、JRCW および WMU の倫理委員会におい

て承認され、全ての患者より書面によるインフォームドコンセントが得られた。

irAE の評価および ICI-T1DM の診断

irAE の評価に関しては、National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (2021年9月改訂) に準拠した。また、劇症1型糖尿病 (F1DM) の診断基準は以下に従った⁸⁾：

- 1) 高血糖症状 (口渇, 多飲, 多尿, 体重減少) に引き続く (およそ7日後) 糖尿病性ケトアシドーシスあるいはケトアシドーシスの発症。
- 2) 血糖値 ≥ 288 mg/dl かつ HbA1c $< 8.7\%$ 。
- 3) 尿中Cペプチド値 (CPR) $< 10 \mu\text{g/day}$ あるいは空腹時 CPR 値 < 0.3 ng/ml もしくは食後 < 0.5 ng/ml。

急性発症1型糖尿病 (T1DM)⁹⁾は、

- 1) 高血糖症状に引き続く糖尿病性ケトアシドーシスあるいはケトアシドーシスの発症が3か月以内に起こる。
- 2) 持続的なインスリン治療を必要とする。
- 3-A) 抗ラ氏島抗体が陽性 あるいは

【表1】ICI-T1DMの患者背景および検査結果

| 患者 | 年齢 | 性別 | 身長 (cm) | 体重 (kg) | BMI (kg/m ²) | 癌種 | ICI 種別 | ICI 治療回数 | ICI-T1DM 発症時期 (週) | 発症時 兆候 | ICI 使用開始前 HbA1c (%) | ICI 使用開始前 血糖 (mg/dl) | 発症時 HbA1c (%) |
|----|----|----|---------|---------|--------------------------|-------|--------|--------------------|-------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|---------------|
| 1 | 70 | 男性 | 152 | 46 | 19.8 | NSCLC | P | 3 | 9 | 口渇 | 5.7 | 66 | 6 |
| 2 | 80 | 男性 | 157 | 48 | 19.4 | NSCLC | P | 11 | 37 | 口渇 倦怠感 | 未検 | 108 | 7.3 |
| 3 | 79 | 男性 | 182 | 61 | 18.5 | NSCLC | P | 4 | 12 | 口渇 倦怠感 食思不振 | 5.5 | 未検 | 5.3 |
| 4 | 71 | 男性 | 166 | 50 | 18.1 | NSCLC | P | 9 | 31 | 口渇 倦怠感 食思不振 体重減少 | 5.9 | 121 | 8.7 |
| 5 | 72 | 男性 | 177 | 61 | 19.5 | SCLC | D | 2 | 6 | 口渇 | 5.7 | 110 | 6.5 |
| 6 | 80 | 女性 | 153 | 51 | 21.8 | MM | N/Ipi | N 20回, 次に Ipi 1 | N 60週, Ipi 3週 | 口渇 倦怠感 | 5.4 | 114 | 7.7 |
| 7 | 78 | 男性 | 163 | 58 | 21.6 | MM | N | 14 | 29 | 口渇 倦怠感 | 5.5 | 90 | 8.5 |
| 8 | 70 | 女性 | 149 | 71 | 32.1 | RCC | P | 4 | 40 | 口渇 倦怠感 | 6.6 | 112 | 10.6 |

(続く)

3-B) 抗ラ氏島抗体は陰性かつ内因性インスリン分泌の欠如。

さらに、急性発症 T1DM (自己免疫性) は 1, 2, 3A, 急性発症 T1DM は 1, 2, 3B として診断された。

HLA タイピング検査

末梢血から抽出された DNA を用い、次世代シーケンサーを用いて HLA-DRB1 座のジェノタイピングを行った (GenoDive Pharma, Kanagawa, Japan)。HLA-DRB1 遺伝子におけるアミノ酸配列については、EMBL website: <https://www.ebi.ac.uk/> を参照した。

統計学的検定

2 × 2 分割表に関し、ピアソンのカイ二乗検定を行った。統計処理は、JMP ソフトウェア (version 15: SAS Institute Inc., Cary, N.C., USA) を用い、P < 0.05 を統計学的有意とした。

結果

ICI-T1DM の臨床的特徴

合計 8 名が ICI-T1DM を発症した (NSCLC: 4 名, SCLC: 1 名, 腎細胞癌: 1 名, 悪性黒色腫: 2 名) (表 1)。なお、一部の患者データは、報告済みである²⁾。

ICI 治療回数は、ICI-T1DM 発症までに 2 から 21 回であった。ICI 開始前の HbA1c および血糖値はほぼ正常範囲内であったが、ICI-T1DM 発症時の血糖値は全員が 400 mg/dl 以上であり、HbA1c 値は 8.7% 以下であった。血中インスリン (IRI) 値は測定された 6 名 (患者 1, 3, 4, 5, 7, 8) において、血糖値に比して低値であった。随時血中 CPR 値は、5 名 (患者 1, 2, 5, 6, 7) において発症時低値であった。患者 4, 8 は 2 型糖尿病にて治療中であった。経過中、血中 CPR 値は、全ての患者において 1 か月以内に測定感度以下となった (表 1)。患者 2 と 7 が代謝性アシドーシス、血中総ケトン体は測定された 7 名全員 (患者 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8) において陽性であった。尿ケトン体は 6 名 (患者 2, 4, 5, 6, 7, 8) が陽性であっ

【表 1】 続き

| 患者 | 発症時 随時血糖 (mg/dl) | 発症時 IRI (μ U/ml) | 発症時 CPR (ng/ml) | 発症 1 か月後 CPR (ng/ml) | 静脈血 PH | HCO ₃ ⁻ (mmon/l) | 血中 総ケトン体 (μ mol) | 尿中 ケトン体 | GAD 抗体 インスリン抗体 | 糖尿病 既往歴 |
|----|------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------|---|-----------------------------|------------|-------------------|------------|
| 1 | 564 | 0.8 | 0.17 | <0.02 | 7.37 | 24.9 | 1270 | Negative | 陰性 / 陰性 | なし |
| 2 | 420 | 未検 | <0.02 | <0.02 | 7.31 | 19.2 | 5772 | 3+ | 陰性 / 陰性 | なし |
| 3 | 404 | 7.7 | 2.31 | <0.02 | 未検 | 未検 | 未検 | 未検 | 陰性 / 未検 | なし |
| 4 | 491 | 0.7 | 1.33 | <0.02 | 7.39 | 24.5 | 2361 | 1+ | 陰性 / 陰性 | 2 型 糖尿病 |
| 5 | 502 | <0.4 | <0.02 | <0.02 | 7.43 | 30.8 | 3958 | 4+ | 陰性 / 陰性 | なし |
| 6 | 639 | 未検 | 0.01 | <0.01 | 7.43 | 24.2 | 130.9 | 1+ | 陰性 / 陽性 | なし |
| 7 | 940 | 2.5 | 0.16 | <0.01 | 7.23 | 15 | 2100 | 1+ | 陰性 / 陰性 | なし |
| 8 | 616 | 4.1 | 1.59 | <0.01 | 7.38 | 23.1 | 2100 | ± | 陰性 / 未検 | 2 型 糖尿病 |

注: BMI, body mass index; MM, 悪性黒色腫; NSCLC, 非小細胞肺癌; SCLC, 小細胞肺癌; RCC, 腎細胞癌; P, pembrolizumab; N, nivolumab; Ipi, ipilimumab; D, durvalumab; HbA1c (正常値: 4.6–6.2%); 血糖値 (73–109 mg/dl); IRI, 血中インスリン活性 (2.2–12.4 μ U/ml); CPR, 血中 C ペプチド活性 (0.3–3.8 ng/ml); 血中総ケトン体 (28–120 μ mol); HCO₃⁻, bicarbonate (22–26 mmol/l); 異常値は太字で示した。

た。すなわち、血中あるいは尿中ケトン体を測定された7名全員が、ケトーシスあるいはケトアシドーシスと診断された。抗ラ氏島抗体に関して、患者6が抗インスリン抗体陽性であり、抗GAD抗体は全ての患者において陰性であった。

ICI-T1DM の診断

以上より、F1DMの診断基準に照らし⁸⁾、

- 1) ケトーシスあるいはケトアシドーシスは測定された7名。
- 2) 血糖値 ≥ 288 mg/dl は8名全員、HbA1c値 < 8.7 は7名。
- 3) 発症時に5名、1か月後は8名全員においてCPR < 0.3 ng/mlであった。

また、T1DMの診断に関して⁹⁾、

- 1) ケトーシスあるいはケトアシドーシスを測定された7名。
- 2) 8名全員が持続的なインスリン治療を必要。
- 3) 患者6が急性発症T1DM(自己免疫性)、それ以外は急性発症T1DMと診断された。

HLA-DR タイピングおよび HLA-DR β 1 鎖 86 位 (β 86) のアミノ酸の検討

ICI-T1DM患者：ICI-T1DM群(8名)のHLA-DRB1を同定し、その遺伝子における β 鎖86位のアミノ酸の検討を行ったところ、グリシン：Gが14アレル、バリン：Vが2アレルであった(表2A)。同様にして、ICI使用後irAE非発症コントロール患者：コントロール群(13名)⁴⁾のHLA-DRB1タイピングを行い、Gが15アレル、Vが11アレルであった(表2B)。統計学的解析を行ったところ、HLA-DRB1アレルの比較においては、両群に有意な違いを認めなかった(表は省略)。そこで、HLA-DR β 1 鎖 86 位 (β 86) に関して検討を行ったところ、ICI-T1DM群はコントロール群に対して、 β 86がG：グリシンの頻度がV：バリンの頻度よりも有意に増加していた(P=0.042, オッズ比 5.13, 感度 0.48, 特異度 0.84)(表2C)。

【表2A】ICI-T1DM患者におけるHLA-DRB1タイピングおよびHLA-DRB1鎖86位アミノ酸

| 患者 | HLA-DRB1 アリル | β 86 |
|----|---------------|------------|
| 1 | *09:01/*04:05 | G/G |
| 2 | *04:06/*04:05 | V/G |
| 3 | *09:01*14:54 | G/G |
| 4 | *08:02/*04:05 | G/G |
| 5 | *08:03/*04:05 | G/G |
| 6 | *12:01/*04:05 | V/G |
| 7 | *08:03/*08:03 | G/G |
| 8 | *11:01/*04:05 | G/G |

合計： β 86G：14アレル、 β 86V：2アレル。

【表2B】ICI使用後irAE非発症コントロール患者13名におけるHLA-DRB1タイピングおよびHLA-DRB1鎖86位アミノ酸

| | HLA-DRB1 アレル数 | β 86 | β 86G | β 86V |
|------------|------------------|------------|-------------|-------------|
| DRB1*01:01 | 2 | G | 2 | 0 |
| DRB1*04:03 | 3 | V | 0 | 3 |
| DRB1*04:05 | 4 | G | 4 | 0 |
| DRB1*04:06 | 1 | V | 0 | 1 |
| DRB1*04:10 | 1 | V | 0 | 1 |
| DRB1*08:03 | 2 | G | 2 | 0 |
| DRB1*09:01 | 3 | G | 3 | 0 |
| DRB1*11:01 | 1 | G | 1 | 0 |
| DRB1*12:01 | 1 | V | 0 | 1 |
| DRB1*13:02 | 2 | G | 2 | 0 |
| DRB1*15:01 | 5 | V | 0 | 5 |
| DRB1*15:02 | 1 | G | 1 | 0 |
| 合計 | 26 | | 15 | 11 |

合計： β 86G：15アレル、 β 86V：11アレル。

【表2C】HLA-DRB1鎖86位アミノ酸の比較

| | β 86G | β 86V | 合計 |
|----------|-------------|-------------|----|
| ICI-T1DM | 14 | 2 | 16 |
| コントロール | 15 | 11 | 26 |
| 合計 | 29 | 13 | |

P=0.042, オッズ比 5.13, 感度 0.48, 特異度 0.84

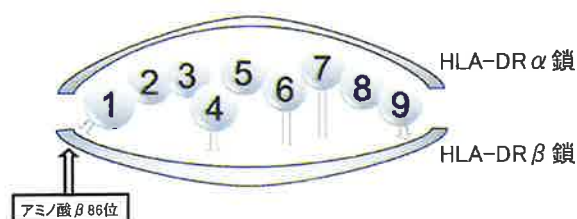
注：HLA-DRB1鎖86位アミノ酸、 β 86；コントロール、ICI使用後irAE無発症コントロール患者

考 察

本研究の主要な目的は、ICI-T1DMの臨床像を明らかにし、リスク因子を同定することである。我々は、ICI-T1DMはT1DMとF1DMの混合あるいは中間の発症様式を有し、HLA-DR β 1鎖の86位アミノ酸GがICI-T1DMのリスク因子であることを明らかにした。

全ての患者はT1DM⁹⁾と診断されたが、F1DM⁹⁾の診断基準に関しては、発症時は一部の患者が診断基準を満たしていなかったが、発症1か月後に全ての患者がその診断基準を満たした。このことから、ICI-T1DMは、T1DMとF1DMの中間あるいは混合形態を示すと考えられた。ICI-T1DM発症時にHbA1c値および随時血糖値が急激に増加していることから、高血糖症状の患者への周知と、HbA1cおよび血糖値のモニタリングがICI-T1DMの早期診断に重要であると考えられた。

我々はこれまで、下垂体irAE³⁾や、甲状腺irAE⁵⁾における疾患感受性HLAを明らかにしてきた。今回、世界で初めてICI-T1DMのHLAに関して検討した。HLA-DR分子におけるペプチド結合溝の9個のアミノ酸配列のうち、1, 4, 6, 7, 9番目はHLA分子に強く結合し、2, 3, 5, 8番目はT細胞受容体に接することが知られている。このうち、ポケット1は、ペプチド結合溝の端に位置しており、抗原ペプチドの提示に際し重要な役割を果たすことが知られている。その中でも、 β 86はHLA- α 鎖と



【図1】HLA-DR結合溝の模式図

HLA-DR分子と、そのペプチド結合溝の9個のアミノ酸配列を示した。このうち、1, 4, 6, 7, 9番目はHLA分子に強く結合する。アミノ酸 β 86位はポケット1の形成に関与し、HLA- α 鎖に近接するため、自己免疫反応において重要な役割を有すると考えられる。

近接し(図1)、自己免疫反応に密接に関わると考えられている⁷⁾。今回の検討においては、ICI-T1DM群はコントロール群に対して、 β 86Gの頻度が β 86Vの頻度よりも有意に増加しており、ICI-T1DMの危険因子として同定された。 β 86Vは、 β 86Gと比較してポケット1が小さくなるため、結合できるアミノ酸残基が限定されると推測される。このことは、 β 86Vにおいて、ICI-T1DMの免疫原性ペプチド(例えばプレプロインスリン等)の提示能が減少する可能性があるが、詳細は不明である。

Erllichらは、HLA-DRB1*03:01, DRB1*04:05, DRB1*04:01がT1DMの疾患感受性アリルであり、DRB1*15:01が疾患防御性アリルであることを報告した¹⁰⁾。このうち、HLA-DRB1*03:01およびDRB1*15:01は β 86Vであり、それ以外は β 86Gである。Kawabataらは、HLA-DRB1*04:05およびDRB1*09:01がアジア人におけるF1DMおよびT1DMに多いことを報告した¹¹⁾。本邦では、DRB1*11:01およびDRB1*13:02¹²⁾, DRB1*04:05¹³⁾, 1名がDRB1*04:05であり、1名がDRB1*09:01¹⁴⁾, DRB1*04:05およびDRB1*04:06¹⁵⁾のICI-T1DMの症例が報告されている。興味深いことに、HLA-DRB1*04:06以外の上記全てのHLA-DRアリルは全て β 86Gであった。このことは、本邦のICI-T1DMにおける β 86Gの重要性を支持すると考えられた。

ラ氏島細胞自己抗原、および腫瘍関連抗原/ネオアンチゲンは抗原提示細胞の表面においてHLA分子とともにT細胞に提示され、免疫反応が開始する^{2), 3), 5), 7)}。よって我々は、悪性疾患の治療によって腫瘍関連抗原/ネオアンチゲンを血中に遊離し、ICI-T1DMの発症に関与すると推察した。以上のことから、今後本研究がICI-T1DMの早期発見に役立つと思われる。抗ラ氏島抗体に関しては、抗GAD抗体は全例において陰性であったが、抗インスリン抗体は1例のみ陽性であった。このため、ICI-T1DMにおける特異的抗体の検出については、

今後の検討を必要とする。

リミテーションとして、

- 1) ICI-T1DM は希少疾患ではあるが、より多数の解析が望ましいこと。
- 2) HLA 遺伝子他領域 (クラス I, HLA-DP, DQ) に関する研究やハプロタイプの検討が望まれること。
- 3) 日本の他地区や日本以外における同様の研究が期待されること。

が挙げられ、今後の検討課題である。

結論として、本研究によって ICI-T1DM の臨床像が明らかになり、 $\beta 86G$ が ICI-T1DM の新規リスク因子である可能性が示された。すなわち、HbA1c および血糖値のモニタリングとともに $\beta 86G$ が ICI-T1DM のフォローアップに重要であると考えられた。

謝辞：本研究にご協力いただきました当院医師および職員の皆様に心より感謝申し上げます。本研究は科研費：21K08544 による研究補助を受けています。

参考文献

- 1) Inaba H, Ariyasu H, Okuhira H, et al. Endocrine dysfunctions during treatment of immune-checkpoint inhibitors. Trends in Immunotherapy, 2018 ; 2 :
- 2) Inaba H, Yosuke Kaido Y, Ito S, et al. Human Leukocyte Antigens and Biomarkers in Type 1 Diabetes Mellitus Induced by Immune-checkpoint Inhibitors. Endocrine and Metabolism, 2021 submitted.
- 3) Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Ueda Y, Kurimoto C, Uraki S, et al. Comparative analysis of HLA between Idiopathic and Anti-PD-1 antibody induced Isolated ACTH deficiency : A Pilot Study. Clin Endocrinol (Oxf), 91, 786-792 (2019).
- 4) Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Ueda Y, Uraki S, et al. Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. Cancer Sci, 111, 1468-1477 (2020).
- 5) Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Kurimoto C, Takeshima K, Morita S, et al. Distinct clinical features and prognosis between persistent and temporary thyroid dysfunctions by immune-checkpoint inhibitors. Endocr J, 68, 231-241 (2021).
- 6) Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, Clark PL, Kluger H, Weiss SA, et al. Collateral Damage : Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. Diabetes, 67, 1471-1480 (2018).

- 7) Inaba H, Martin W, Ardito M, De Groot AS, De Groot LJ. The role of glutamic or aspartic acid in position four of the epitope binding motif and thyrotropin receptor-extracellular domain epitope selection in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 2909-2916 (2010).
- 8) Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Osawa H, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus : New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). *J Diabetes Investig*, 3, 536-539 (2012).
- 9) Kawasaki E, Maruyama T, Imagawa A, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, et al. Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012) : Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig*, 5, 115-118 (2014).
- 10) Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al ; Type 1 Diabetes Genetics Consortium HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*, 57,1084-1092 (2008).
- 11) Kawabata Y, Ikegami H. Genetics of fulminant type 1 diabetes. *Diabetol Int*, 11, 315-322 (2020).
- 12) Miyoshi Y, Ogawa O, Oyama Y. Nivolumab, an Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody, Induces Fulminant Type 1 Diabetes. *Tohoku J Exp Med*, 239, 155-8 (2016).
- 13) Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Ozeki Y, Ando H, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy. *J Diabetes Investig*, 7, 915-918 (2016).
- 14) Usui Y, Udagawa H, Matsumoto S, Imai K, Ohashi K, Ishibashi M, et al. Association of Serum Anti-GAD Antibody and HLA Haplotypes with Type 1 Diabetes Mellitus Triggered by Nivolumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 12, e41-e43 (2017).
- 15) Ishikawa K, Shono-Saito T, Yamate T, Kai Y, Sakai T, Shimizu F, et al. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus, with a precipitous decrease in pancreatic volume, induced by nivolumab for malignant melanoma : analysis of HLA and CTLA-4 polymorphisms. *Eur J Dermatol*, 27, 184-185 (2017).

Key words ; Immune-checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, type 1 diabetes mellitus, Human histocompatibility leukocyte antigen

Clinical characteristics and risk factors of Type 1 diabetes mellitus induced by immune-checkpoint inhibitors.

Hidefumi Inaba¹⁾, Yosuke Kaido¹⁾, Saya Ito¹⁾, Tomonao Hirohata¹⁾,
Naomi Morimoto²⁾, Gen Inoue¹⁾.

1) Department of Diabetes and Endocrinology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

2) Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Abstract

Backgrounds

Immune-checkpoint inhibitor (ICI) is a novel agent for treatment of various malignancies. However, ICI may induce type 1 diabetes mellitus (ICI-T1DM) as an immune-related adverse event. ICI-T1DM is a critical disease, but the risk-factor remains unknown.

Patients and Methods

In order to elucidate the risk factor of ICI-T1DM, we have evaluated the clinical course of ICI-T1DM. HLA-DR alleles and their amino acid residues of the patients were also investigated.

Results

Eight patients with ICI-T1DM were identified. Casual plasma glucose was rapidly worsened to above 400 mg/dl at the onset. Seven patients exhibited ketosis and/or ketoacidosis. Casual serum C-peptide levels were attenuated to be undetectable levels within a month. HLA typing tests and gene analysis revealed that HLA-DR variants containing Glycine (G) at position 86 of the DR β 1 chain (β 86G) confers a strong genetic susceptibility to ICI-T1DM (P=0.042, Odds ratio, 5.13).

Discussions

ICI-T1DM has a mixed or intermediate manifestation of acute-onset T1DM and fulminant T1DM. β 86G was identified as a novel risk-factor of ICI-T1DM.