

CASE REPORT

ニボルマブによる治療後に ACTH 欠損による
二次性副腎皮質機能低下症を発症した 1 症例西條天基¹・田中彰彦¹・伊藤哲思²・池田徳彦³A Case of Secondary Adrenocortical Insufficiency Developed
due to ACTH Deficiency After Nivolumab TreatmentTakamoto Saijo¹; Akihiko Tanaka¹; Tetsushi Ito²; Norihiko Ikeda³¹Department of Internal Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, Toda Central General Hospital, Japan; ³Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Nivolumab, an anti-programmed death-1 specific monoclonal antibody, has become a standard second-line chemotherapy agent for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Nivolumab induces several autoimmune adverse events, defined as immune-related adverse events (irAEs). Two cases of adrenocortical insufficiency have been experienced in Japanese investigational drug trials against NSCLC, but the details have not yet been published. No such cases have been reported in global clinical trials. This is the first case report of ACTH deficiency associated with secondary adrenocortical insufficiency induced by nivolumab in practical use for metastatic NSCLC. **Case.** A 65-year-old man with stage IIIB lung squamous cell carcinoma was treated with nivolumab as second-line therapy. After 12 cycles of nivolumab, the patient developed appetite loss, general fatigue, low blood pressure and body weight loss. These symptoms were strongly suggested to be related to adrenocortical insufficiency. Endocrinological examinations suggested isolated ACTH deficiency. The symptoms of appetite loss and general fatigue were improved, and the blood pressure was normalized soon after the initiation of treatment with prednisolone. Two weeks later, the performance status (PS) dramatically improved when the patient was discharged. **Conclusion.** This is the first report of nivolumab-induced ACTH deficiency associated with secondary adrenocortical insufficiency demonstrated by endocrinological tests in practical use for metastatic NSCLC. irAEs, which are associated with immune checkpoint inhibitors, vary in presentation and can be difficult to diagnose. Such events should be carefully checked for in order to ensure their timely management. It may be wise to perform blood biochemical examinations at baseline and before the administration of each nivolumab dose.

(JLCC. 2017;57:226-231)

KEY WORDS — Nivolumab, Non-small cell lung cancer, Immune-related adverse events, ACTH deficiency, Adrenocortical insufficiency

Corresponding author: Takamoto Saijo.

Received February 22, 2017; accepted April 10, 2017.

要旨 — **背景.** ニボルマブは免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体であり、進行再発非小細胞肺癌に対する二次治療の標準治療の一つと考えられている。抗 PD-1 抗体による治療成績向上が期待される一方、自己免疫関連有害事象 (irAE) が経験されている。ニボルマブ治療後に ACTH 欠損による二次性副腎皮質機能低下症を発症した症例を経験したので、報告する。**症例.**

65 歳男性、喫煙者。肺扁平上皮癌、IIIB 期。二次治療としてニボルマブによる治療を開始。腫瘍縮小効果は良好であった。12 コース実施後から食欲不振、全身倦怠感、低血圧 (収縮期血圧 90 mmHg 台)、1 か月で約 8 kg の体重減少を認めたため精査開始。血清コルチゾール値低値、ACTH 低値であったため、ACTH 欠損による副腎皮質機能不全と診断された。ステロイド補充療法開始後、収

戸田中央総合病院¹一般内科、²呼吸器外科；³東京医科大学病院呼吸器・甲状腺外科学分野。

論文責任者：西條天基。

受付日：2017 年 2 月 22 日、採択日：2017 年 4 月 10 日。

縮期血圧は 120 mmHg 台に改善, 経口摂取良好となり全身倦怠感は消失した. **結論.** 非小細胞肺癌に対するニボルマブ治療後に発症した ACTH 欠損による二次性副腎皮質機能低下症の報告は, 国際的にも初である. 免疫

チェックポイント阻害薬に伴う irAE は多様で予測が困難であるため, 安全管理と早期発見が重要である.

索引用語——ニボルマブ, 非小細胞肺癌, 自己免疫関連有害事象, ACTH 欠損症, 副腎皮質機能低下症

背景

免疫チェックポイント阻害薬の一つである抗 PD-1 抗体は, リンパ球および腫瘍細胞表面にそれぞれ存在する PD-1 および PD-L1 の結合を阻害することにより免疫寛容を解除し, がんに対する免疫応答を賦活する. ニボルマブはわが国で開発された抗 PD-1 抗体であり悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎がん, 頭頸部がん, ホジキン病, 大腸がんなど, 多くの悪性腫瘍で抗腫瘍効果が認められている. CheckMate-017 試験¹ および CheckMate-057 試験² の結果に基づき, ニボルマブは進行再発非小細胞肺癌に対する二次治療として標準的治療の一つと考えられている. また同じ抗 PD-1 抗体のペムブロリズマブは, PD-L1 強陽性の非小細胞肺癌に対する一次治療としても有効性が証明されている.³ このように抗 PD-1 抗体による治療成績向上が期待される一方, 皮膚障害, 肺障害, 肝・胆・膵障害, 消化管障害, 腎障害, 神経筋障害, 内分泌障害などの自己免疫関連有害事象 (irAE) が経験されている. 免疫チェックポイント阻害薬投与により免疫の調節が正常に機能せず, 免疫寛容が破綻して自己免疫疾患様の副作用が発生すると考えられている. 本稿で

は, ニボルマブ投与によって ACTH 欠損症から二次性副腎皮質機能低下症を発症した非小細胞肺癌症例を経験したので報告する.

症例

症例: 65 歳, 男性.

主訴: 食欲不振, 全身倦怠感.

既往歴: 特記事項なし.

生活歴: 喫煙 20 本/日×45 年.

現病歴: 咳嗽を主訴に 2015 年 11 月当院内科外来受診. 胸部単純写真で左中肺野に異常陰影を指摘された. 胸部 CT で左肺下葉に長径 6.4 cm 大の腫瘤影と縦隔リンパ節腫大, 対側肺門リンパ節腫大を認めた. 全身精査の結果, 肺扁平上皮癌 (cT3N3M0, stage IIIB) と診断された. 同年 12 月から初回治療としてカルボプラチン (CBDCA) (AUC=5 mg・min/ml) + アルブミン結合パクリタキセル (nab-PTX) (100 mg/m²) による外来化学療法を開始した. 2 コース実施後に原発巣は縮小して効果は部分奏効であったが, 4 コース実施後に胸部 CT (Figure 1A) で原発巣の再増大を認めたため病勢増悪と判断した. 2016 年 4 月から二次治療としてニボルマブによる

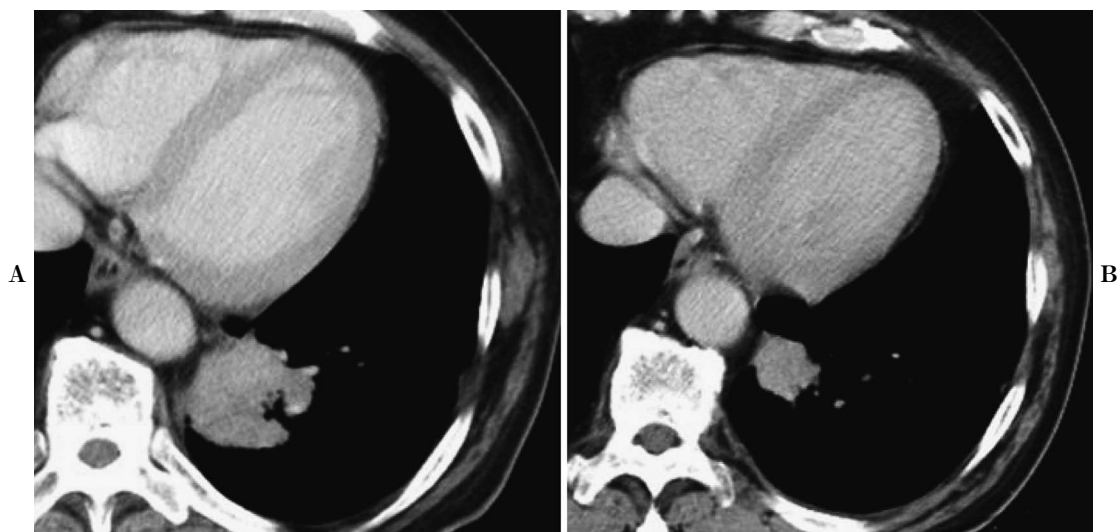


Figure 1. Changes in the tumor size by treatment with nivolumab. (A) Progressive disease of a lung tumor after four cycles of CBDCA and nab-PTX (April 2016). (B) Decrease in the size of the lung tumor after eight cycles of nivolumab (August 2016).

Table 1. Laboratory Findings on the Date of Admission (Nov. 2016)

Biochemistry		Hematology	
TP	7.5 g/dl	WBC	6490/ μ l
ALB	4.0 g/dl	Neutro	55%
UA	10.9 mg/dl	Eosino	6%
BUN	38.0 mg/dl	Baso	1%
Cre	1.63 mg/dl	Mono	8%
T-Bil	0.6 mg/dl	Lympho	30%
AST	27 IU/l	RBC	$376 \times 10^4/\mu$ l
ALT	15 IU/l	Hb	12.4 g/dl
γ -GTP	26 IU/l	Ht	36.7%
CPK	110 U/l	Plt	$16.7 \times 10^4/\mu$ l
ALP	208 U/l		
LDH	229 U/l	Tumor marker	
Na	135 mEq/l	CEA	1.4 ng/ml (≤ 5.0)
K	5.2 mEq/l	SCC	3.3 ng/ml (≤ 2.0)
Cl	101 mEq/l	CYFRA	12.2 ng/ml (≤ 3.5)
Ca	9.5 mEq/l		
CRP	1.4 mEq/l		

Table 2. Endocrinological Findings on the Date of Admission (Nov. 2016)

GH	0.7 ng/ml (≤ 0.13)
PRL	14.9 ng/ml (3.6-12.8)
LH	4.7 mIU/ml (1.2-7.1)
FSH	6.2 mIU/ml (2.0-8.3)
ACTH	6.0 pg/ml (7.2-63.3)
TSH	7.14 ng/ml (0.46-3.5)
F T3	4.2 pg/ml (2.2-4.1)
F T4	1.0 ng/dl (0.9-1.8)
cortisol	0.4 μ g/dl (4.5-21.1)

外来治療を開始した。ニボルマブは3 mg/kgを2週間毎に1回投与とした。4コース実施後に原発巣は著明に縮小したためPRと判断、ニボルマブ投与を継続した。ニボルマブ8コースを実施した時点の胸部CT (Figure 1B)で腫瘍縮小効果は良好であった。同年10月、ニボルマブ計12コース実施後から食欲不振、経口摂取低下を自覚していたため、ニボルマブを休薬した。11月初旬から全身倦怠感を自覚、収縮期血圧90 mmHg台に低下、1か月で8.3 kgの体重減少も認められた。副腎皮質機能不全を疑い、ACTH値、コルチゾール値の採血をした。ACTH 7.2 pg/ml (基準値：7.2~63.3)、コルチゾール値0.2 μ g/dl (4.5~21.1)といずれも低値であったため、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0でGrade 3の副腎皮質機能不全の診断で、同年11月に緊急入院となった。

入院時現症：身長172 cm、体重70.7 kg (1か月で8.3 kg減少)、体温37.2°C、脈拍87/分・整、血圧90/58

mmHg、SpO₂ 98% (室内気)、意識清明、表在リンパ節触知なし、心音正常、呼吸音異常なし。色素沈着なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では血算はHb値12.4 g/dlと軽度貧血を認めた。また、好酸球数は6%と軽度増加を認めた。一般生化学所見ではNa 135 mEq/l、K 5.2 mEq/lと低Na血症、高K血症を認めた。UA 10.9 mg/dl、BUN 38.0 mg/dl、Cre 1.63 mg/dlと高値であった。内分泌生化学所見 (Table 2)ではTSH 7.14 ng/ml (0.46~3.5)、F T3 4.2 pg/ml (2.2~4.1)、F T4 1.0 ng/dl (0.9~1.8)、ACTH 6.0 pg/ml、コルチゾール値0.4 μ g/dlであった。

入院時画像所見：胸部単純写真：特記すべき異常所見を認めない。胸部CT：左肺下葉縦隔側に長径3.7 cm大の腫瘍と短径2 cm大の縦隔リンパ節腫大を認める。脳MRI (Figure 2)：下垂体、視床下部、脳実質内に転移を含め特記すべき異常所見を認めない。

治療経過：治療アルゴリズム⁴に沿ってステロイド補充療法を行った。メチルプレドニゾロン125 mg/日を点滴で8日間投与の後、ヒドロコルチゾン10 mg/日 (朝：7.5 mg、夕：2.5 mg)内服で継続した (Figure 3)。CRH試験を行った結果、ACTH値は前/15分/30分/60分/90分/120分：5.5/2.8/4.6/5.2/4.9/5.3 pg/ml (Table 3)であった。ステロイド補充療法を始めてから2日目で収縮期血圧は120 mmHg台に回復、また経口摂取量、全身倦怠感の症状も著明に改善した。全身状態は改善したと考えて入院後11日目にヒドロコルチゾン10 mg/日の内服を継続したまま退院した。11月下旬、胸部CTで原発巣の増大を認めたため三次治療としてドセタキセル (60 mg/m²) + ラムシルマブ (10 mg/kg)を2コース実施。現

在, 新たな再発・転移を認めていない. 現在もヒドロコルチゾン 10 mg/日の内服を継続している.

考 察

本症例はニボルマブによる治療計12コース後にACTH単独欠損症を発症して入院を要するGrade3の

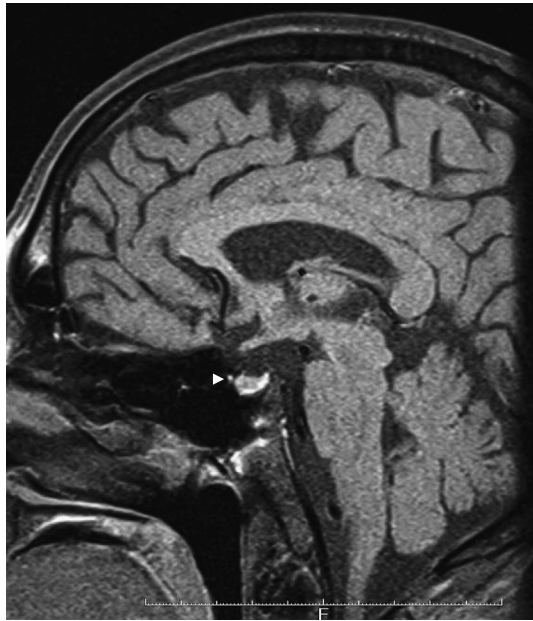


Figure 2. Brain MRI shows no abnormal finding. The arrowhead shows the normal pituitary gland (November 2016).

副腎皮質機能不全を来した. これまでに悪性黒色腫にニボルマブ治療後にACTH単独欠損症を発症して二次性副腎皮質機能低下症を来した報告が, Ishikawaら⁵やOkanoら⁶により報告されている. 非小細胞肺癌に対するニボルマブの国内第II相試験(ONO-4538-05, -067)では副腎皮質機能不全は2例(1.8%; Grade1およびGrade2がそれぞれ1例)経験されているが, 副腎皮質機能不全に対する治療内容やその後の経過に関する情報は得られていない. 海外第III相試験(CheckMate-017,¹ CheckMate-057²)では0例であった. 実地診療において非小細胞肺癌に対するニボルマブの治療後に副腎皮質機能不全を発症した症例の報告はこれまでに1例もない. 本症例はニボルマブ投与中の発症であること, 全身倦怠感, 食欲不振, 体重減少, 血圧低下などの糖質コルチコイド欠乏によると考えられる症状が認められたことから, 我々は薬剤性のirAEを積極的に疑った. 画像上は頭部MRIで下垂体の腫瘍や腫大は認められず, 下垂体腺

Table 3. CRH Test (Nov. 2016)

Time	ACTH value
pre	5.5 pg/ml
15 minutes	2.8 pg/ml
30 minutes	4.6 pg/ml
60 minutes	5.2 pg/ml
90 minutes	4.9 pg/ml
120 minutes	5.3 pg/ml

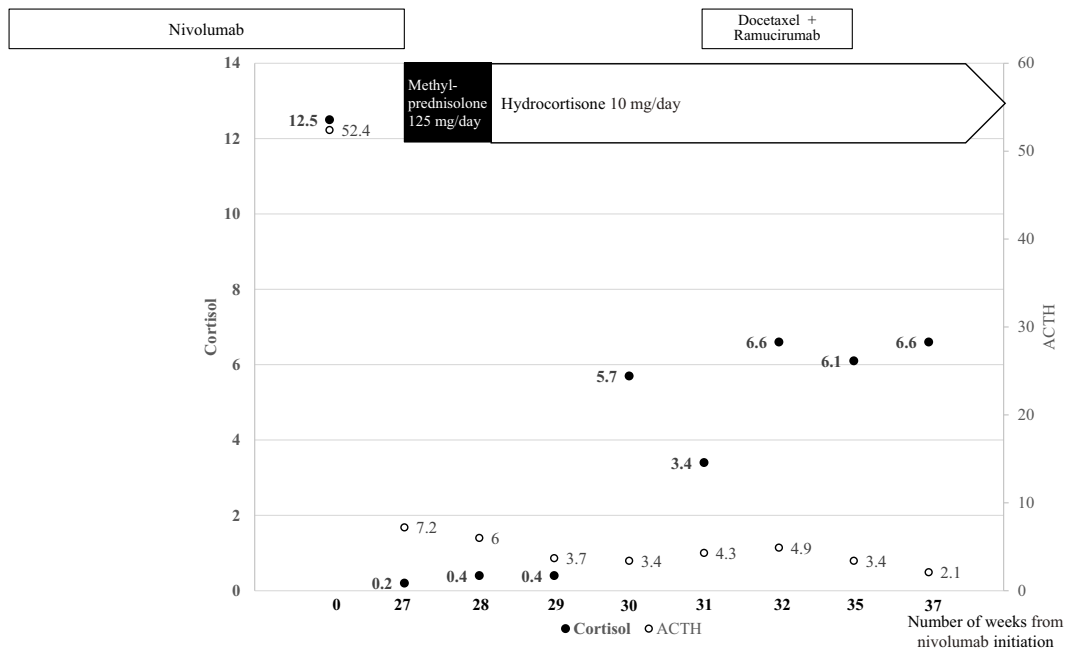


Figure 3. Steroid replacement and changes in the cortisol and ACTH values.

腫や下垂体低形成, empty sella は否定的であった。本症例の検査所見で BUN, Cre, UA 値の上昇は脱水の所見と思われた。ホルモンの検査所見は, ACTH 低値, コルチゾール値低値であった。本症例では CRH 刺激に対する ACTH 分泌反応を欠くこと, GH, TSH, LH, FSH, プロラクチン (PRL) の分泌が保たれていることから, ACTH 単独欠損症と診断した。健常人における 1 日のコルチゾールの分泌量は 5~10 mg/m² とされている。^{8,11} 1 日のコルチゾール分泌量に相当するヒドロコルチゾン は 10~20 mg/日である。本症例では, 生理的グルココルチコイドであるヒドロコルチゾンの生理的な分泌量 10 mg/日を, 生理的な分泌パターンに基づき 2 回に分けて (朝: 7.5 mg, 夕: 2.5 mg) 補充した。そのためステロイド補充療法後に CRH 試験を行っているが, ステロイド補充療法により下垂体前葉細胞に対する ACTH 分泌抑制の影響はないと考える。ステロイド補充療法を速やかに行うことにより自覚症状と全身状態は改善した。前治療の CBDCA + nab-PTX の投与は発症の 6 か月以上前であり, 原因薬剤である可能性は低いと考えられた。ニボルマブによる ACTH 産生細胞に対する特異的な自己免疫機序により ACTH 単独欠損症が引き起こされて, 続発性副腎皮質機能不全を発症したと推定された。ニボルマブやベムプロリズマブのような抗 PD-1 抗体に伴う irAE には, 本症例のような副腎皮質機能不全の他に甲状腺機能障害, 1 型糖尿病, 肝機能障害, 腎障害, 大腸炎, 間質性肺疾患などが報告されている。非小細胞肺癌では肺障害を発症した患者で免疫チェックポイント阻害薬の効果が高いという報告¹²もあるが, irAE の発症と治療効果との相関については不詳である。KEYNOTE-001,¹³ KEYNOTE-010¹⁴ および KEYNOTE-024³ での安全プロファイルは一貫しており, 忍容性も同等であった。すなわち腫瘍細胞の PD-L1 発現レベルと irAE には関係がないと考えられる。CheckMate-017 試験¹ および CheckMate-057 試験² では, ニボルマブ投与に伴う irAE は投与開始後 3 か月以内に概ね発現することが報告されている。¹⁵ 本症例では治療開始 6 か月後の発症であった。免疫チェックポイント阻害薬に伴う irAE の発現頻度は高くないが, 発現部位や種類, 発現時期は多様で予測が困難であることから, 安全管理は重要である。早期発見のために血液検査など, 実施可能な検査を行っておくことが望ましいと考えられる。実際に発現した場合は患者の状態を把握し, 治療アルゴリズム⁴ に沿って対応することが irAE の安全管理の基本となる。食欲不振, 体重減少, 全身倦怠感の自覚症状の訴えが認められた場合は, 常に副腎皮質機能不全を念頭に置き, ACTH, コルチゾール値の測定を速やかに行い, ステロイド補充療法を行うことが重要であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反: 池田徳彦[寄付金]小野薬品工業 (株)

REFERENCES

1. Brahmer J, Reckamp K, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
4. 小野薬品工業. 非小細胞肺癌の適正使用ガイド. 2016.
5. Ishikawa M, Oashi K. Case of hypophysitis caused by nivolumab. *J Dermatol*. 2017;44:109-110.
6. Okano Y, Satoh T, Horiguchi K, Toyoda M, Osaki A, Matsumoto S, et al. Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J*. 2016;63:905-912.
7. Nishio M, Hida T, Atagi S, Sakai H, Nakagawa K, Takahashi T, et al. Multicentre phase II study of nivolumab in Japanese patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer. *ESMO Open*. 2016;2(Suppl 1):e000108.
8. Esteban NV, Yergey AL. Cortisol production rates measured by liquid chromatography/mass spectrometry. *Steroids*. 1990;55:152-158.
9. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1505-1510.
10. Kraan GP, Dullaart RP, Pratt JJ, Wolthers BG, Drayer NM, De Bruin R. The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1247-1252.
11. Brandon DD, Isabelle LM, Samuels MH, Kendall JW, Loriaux DL. Cortisol production rate measurement by stable isotope dilution using gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry. *Steroids*. 1999;64:372-378.
12. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:709-717.
13. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian A, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-2028.
14. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-1550.
15. Reckamp K, Brahmer JR, Spigel DR, Rizvi NA, Poddubskaya E, West H, et al. Phase 3, Randomized

Trial (CheckMate 017) of Nivolumab (NIVO) vs Docetaxel in Advanced Squamous (SQ) Cell Non-Small Cell

Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2015;10(Suppl 2): Oral 02.01.