

CASE REPORT

ニボルマブ単回投与 10 か月後に下垂体機能障害が顕在化した 非小細胞肺癌の 1 例

久保田豊¹・久野はるか¹・廣瀬和紀¹・
古谷 渉¹・長谷川功¹・山本千恵²

A Case of Non-Small Cell Lung Cancer with Pituitary Dysfunction Revealed 10 Months After the Single Administration of Nivolumab

Yutaka Kubota¹; Haruka Kuno¹; Kazuki Hirose¹;
Wataru Furutani¹; Isao Hasegawa¹; Chie Yamamoto²

¹Department of Pulmonary Medicine, Japanese Red Cross Society Kyoto Daini Hospital, Japan; ²Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Immune checkpoint inhibitors are used more frequently now for the treatment of non-small cell lung cancer than ever before. Various immune-related adverse events have been reported, and the management of these events is regarded to be important. **Case.** A 70-year-old man was administered nivolumab for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. However, we did not re-administer nivolumab because severe diarrhea and vomiting occurred a few days after this administration. He began to complain of general fatigue and a poor appetite, and he also suffered from hyponatremia 10 months after the administration. Despite treatment for his hyponatremia, the symptoms did not improve. The patient reported a cold sensation, and hypotension occurred. A close examination helped us to diagnose pituitary dysfunction and secondary adrenal insufficiency. After the oral administration of hydrocortisone, these symptoms disappeared quickly. **Conclusion.** We always need to be alert for the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors, even after a single administration.

(JLCC. 2018;58:980-983)

KEY WORDS — Nivolumab, Non-small cell lung cancer, Pituitary dysfunction, Secondary adrenal insufficiency

Corresponding author: Yutaka Kubota.

Received July 27, 2018; accepted September 11, 2018.

要旨 — **背景.** 非小細胞肺癌に対し免疫チェックポイント阻害剤を投与する機会が増えている。様々な免疫関連副作用が報告されており、そのマネジメントの重要性が叫ばれている。**症例.** 70歳、男性。進行期肺腺癌に対しニボルマブを投与した。投与数日後より激しい下痢、嘔吐があり、再投与は行わなかった。投与10か月後に倦怠感、食思不振、低ナトリウム血症が出現。対症療法を行っていたが、症状は遷延し寒気の訴えや低血圧が出現

した。精査の結果、下垂体機能低下症、二次性副腎不全と判明した。経口ヒドロコルチゾン補充により速やかに改善した。**結論.** たとえ単回投与で、長期間経過していても、ニボルマブによる免疫関連副作用には留意する必要がある。

索引用語 — ニボルマブ、非小細胞肺癌、下垂体機能低下症、二次性副腎不全

¹日本赤十字社京都第二赤十字病院呼吸器内科；²京都府立医科大学呼吸器内科。

論文責任者：久保田豊。

受付日：2018年7月27日，採択日：2018年9月11日。

緒言

非小細胞肺癌に対する有効性が証明され、免疫チェックポイント阻害剤を投与する機会が増えている。殺細胞性化学療法では経験することのなかった様々な免疫関連副作用が報告されており、そのマネジメントの重要性が叫ばれている。今回、抗 programmed cell death (PD)-1 抗体であるニボルマブ単回投与から 10 か月を経過して下垂体機能低下症が顕在化した症例を経験した。示唆に富む症例と考え、ここに報告する。

症例

症例：70 歳，男性。

主訴：倦怠感。

既往歴：数年前に近医にて慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を指摘され、一時的に気管支拡張薬の吸入が処方されていたが、自己中断していた。気管支喘息を指摘されたことはなかった。

生活歴：20 本/日×45 年間喫煙。3 年前に禁煙、粉塵曝露歴なし。

職業：元会社員。

現病歴：2014 年 8 月上旬より嗝声が出現。同年 9 月、近医耳鼻科を受診時に左反回神経麻痺を指摘され、同年 10 月当科を紹介受診した。胸部 CT にて左上葉縦隔側に長径 31 mm 大の結節、左肺門および大動脈下リンパ節腫大、少量の左胸水および胸膜面に微細結節をみとめ、FDG-PET にて左肺門縦隔リンパ節転移、胸膜播種を伴う肺癌が濃厚に疑われた。上部消化管超音波内視鏡下針生検にて腺癌 (cT2aN2M1a, stage IVA, EGFR 遺伝子変異陰性, ALK 融合蛋白陰性, PD-L1 発現率 1% 未満) と診断した。

直ちに初回化学療法 (カルボプラチン, ペメトレキセド, ベバシズマブ) を開始。投与直後は問題なかったが、投与 5 日目に突然喘鳴とともに重度の II 型呼吸不全の出現があり、2 日間にわたる挿管下人工呼吸管理を要した。薬剤投与に伴う重症喘息発作が疑われたため、薬剤を変更し化学療法を継続することとした。シスプラチン+ゲムシタビンにて 4 コース, ドセタキセルにて 14 コース, ビノレルビンにて 7 コース投与した。

原発巣の増大および左肺門縦隔リンパ節転移の悪化, CEA の経時的上昇をみとめたため、2016 年 7 月、ニボルマブ 220 mg の投与を行った。投与当時は、PD-L1 の発現状況を一般の医療機関で確認することができず、本症例が TPS 1% 未満であることは後日判明した。投与直後は問題なかったが、投与 4 日目より 1 日 10 回以上の水様性下痢と 3, 4 回の嘔吐が出現し、水分も摂取できない状態となったため、当院救急外来を経由し緊急入院した。ニ

ボルマブによる大腸炎と考え、補液に加えメチルプレドニゾロン (40 mg×2 回/日) 点滴静注を行った。入院後、下痢、嘔吐が再現しなかったため、ステロイドの後療法は行わず、入院 3 日間で退院としたが、投与 10 日目より再び水様性下痢と悪心が再燃したため、経口プレドニゾロン 40 mg の投与を開始した。その後、症状の再燃なく良好に経過したため、投与 24 日目よりパクリタキセル (アルブミン懸濁型) 単剤にて化学療法を開始。プレドニゾロンは投与翌週より漸減を開始し、ニボルマブ投与 3 か月後には投与を終了した。パクリタキセルは 4 コースにて無効を確認したため、2016 年 11 月よりカルボプラチン, S-1 にメニュー変更し 4 コース投与した。良好な抗腫瘍効果が得られ、S-1 単剤投与を継続したが、消化器症状出現のため 2017 年 4 月に投与を終了した。2017 年 5 月、すなわちニボルマブ単回投与 10 か月後より倦怠感、食思不振、低ナトリウム血症、末梢血好酸球増多が出現。抗利尿ホルモン分泌異常症 (SIADH) を疑い、水分制限、ナトリウム補充にて対応していたが、症状の改善は得られなかった。その後、初夏にもかかわらず、これまでに経験したことのないような寒気と低血圧をみとめるようになり入院した。

入院時現症：身長 174 cm, 体重 69.5 kg, 意識清明, 血圧 88/60 mmHg, 脈拍 80/分整, 体温 36.5°C, 経皮的酸素飽和度 98%。

結膜に貧血黄疸なし、頸部リンパ節触知せず。胸部聴打診上異常所見なし。腹部は平坦軟で圧痛なし。四肢末梢に浮腫なし。視野欠損、麻痺など神経学的異常所見なし。

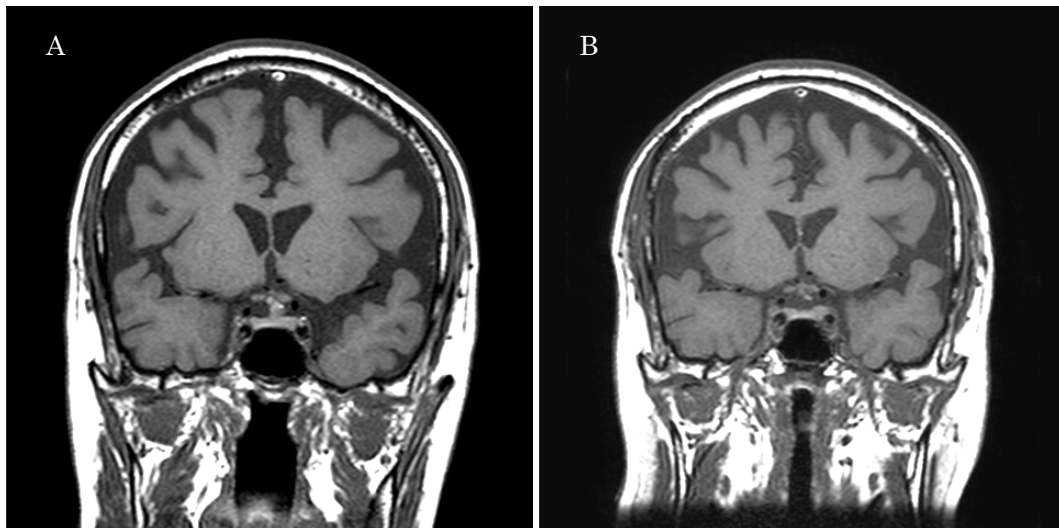
入院後経過：コルチゾール異常低値より副腎不全が確認され、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 異常低値、さらに下垂体前葉機能評価のために実施した 4 者負荷試験にて ACTH 単独欠損症、二次性副腎不全と診断した (Table 1)。2016 年 6 月、ニボルマブ投与前に測定した ACTH, コルチゾールはともに正常値 (ACTH 17.0 pg/ml, コルチゾール 4.3 μg/ml) であり、投与後の経過中に低下したことが判明した。下垂体単純 MRI では下垂体柄は腫脹し、T1WI で高信号を呈していた (Figure 1A)。経口ヒドロコルチゾン 30 mg/日開始に伴い速やかに倦怠感、食思不振などの症状や低血圧、低ナトリウム血症は改善した。治療後の下垂体 MRI では、下垂体柄の腫脹は改善していた (Figure 1B)。

考察

ニボルマブは免疫チェックポイント阻害剤の一種で、ヒト PD-1 に対するモノクローナル抗体である。PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより癌細胞により不応答となっていた抗原特異的 T 細胞を活性化

Table 1. Laboratory Data on Admission

WBC	49×10 ² /μl	BUN	8.0 mg/dl	FSH	0 min.	26.7 mIU/ml	
Neut	41.1%	Cr	0.93 mEq/l		30 min.	33.9 mIU/ml	
Eos	12.1%	Na	130 mEq/l		60 min.	38.5 mIU/ml	
Baso	0.8%	K	4.5 mEq/l		90 min.	40.1 mIU/ml	
Lymph	35.8%	Cl	97 mEq/l		120 min.	38.5 mIU/ml	
		CEA	2.0 ng/ml	TSH	0 min.	8.32 μIU/ml	
RBC	443×10 ⁴ /μl	Cortisol	0.2 μg/ml		30 min.	65.3 μIU/ml	
Hb	14.8 g/dl	ACTH	1.7 pg/ml		60 min.	49.9 μIU/ml	
Ht	41.1%				90 min.	39.6 μIU/ml	
Plt	18.7×10 ⁴ /μl	GH	0 min.	2.16 ng/ml	120 min.	30.6 μIU/ml	
			30 min.	6.15 ng/ml	ACTH	0 min.	<1.0 pg/ml
TP	6.4 g/dl		60 min.	3.88 ng/ml		30 min.	<1.0 pg/ml
Alb	3.85 g/dl		90 min.	3.12 ng/ml		60 min.	<1.0 pg/ml
CRP	0.10 mg/dl		120 min.	1.26 ng/ml		90 min.	1.2 pg/ml
T-Bil	0.7 mg/dl	LH	0 min.	11.6 mIU/ml		120 min.	1.6 pg/ml
GOT	22 U/l		30 min.	52.9 mIU/ml			
GPT	15 U/l		60 min.	55.6 mIU/ml			
LDH	196 U/l		90 min.	51.9 mIU/ml			
Glu	91 mg/dl		120 min.	48.6 mIU/ml			

**Figure 1.** (A) Brain magnetic resonance imaging revealed swelling at the pituitary stalk. (B) The swelling at the pituitary stalk disappeared.

させ、抗腫瘍効果を示す。¹ 非小細胞肺癌に対する治療選択肢として本邦では2014年より日常臨床でも投与可能となった。

免疫チェックポイント阻害剤にはその作用機序から免疫関連有害事象を発症することが知られており、対応を誤れば重篤な転帰を辿ることがある。甲状腺、副腎、下垂体、睪臓における内分泌障害、腸炎、神経筋障害、間質性肺炎など全身の諸臓器に問題を生じる可能性があり、他の診療科との密接な連携が必要である。本症例ではニボルマブ投与数日後に頻回の下痢、嘔吐の出現があ

り、ニボルマブの投与を中止したうえで経口ステロイドを3か月間投与した。発症の経過や症状の改善にステロイド投与を要したことより、ニボルマブによる大腸炎と考えられた。症状は速やかに改善したが再投与は行わず、化学療法に切り替え比較的良好に経過していた。ニボルマブ投与10か月後より倦怠感、食思不振、低ナトリウム血症、末梢血好酸球増多、さらには悪寒や低血圧をみとめるようになった。倦怠感や食思不振、低ナトリウム血症は、当初、化学療法や癌の進行に伴うSIADHを想定しており、末梢血好酸球増多は併存する喘息の影響と考え

ていた。しかし、悪寒や低血圧をみとめたことが副腎機能を精査する契機となった。

免疫チェックポイント阻害剤による下垂体障害としては、細胞障害性 T 細胞抗原 (CTLA)-4 に対するモノクローナル抗体、抗 CTLA-4 抗体治療において比較的高頻度にみられることが知られているが、抗 PD-1 抗体治療においては 0.3% と非常にまれと報告されている。² 一方、ACTH 単独欠損症は小児期には遺伝性、成人では橋本病の合併をみとめることが多いことから自己免疫性機序による疾患と考えられており、人口 100 万人当たり年間発症率 0.9 人、有病率は 19.1 人とまれな病態である³⁻⁵ ことから、薬剤投与と関係なく、偶発的に発症したとは考えにくい。3 か月にわたる経口ステロイド投与が一時期 ACTH 産生を抑制したと考えられるが、投与量や投与期間、漸減のスピードからみて 10 か月後まで ACTH 産生抑制が遷延したとは考えにくく、下垂体柄の肥厚所見より、発症当時に自己免疫学的機序による下垂体炎が ACTH 欠損の要因とみる方が自然である。ニボルマブ投与後に下垂体障害を生じた症例報告は散見されるが、本症例のように単回投与後、しかも 10 か月後と長期間において下垂体障害が判明した症例の報告はない。発現が遅れた要因としては不明であるが、大腸炎に対し投与していた経口ステロイド剤や化学療法の前投薬として投与したステロイド剤が一因と考えられた。なお、ACTH 単独欠損に対するステロイド補充療法として経口ヒドロコルチゾン 30 mg/日 で開始し、症状をみながら 4 か月かけて 20 mg/日 まで、さらに 6 か月かけて 5 mg/日 まで漸減した。化学療法時に前投薬で定期的にステロイドを投与し

ていたため 5 mg/日 を維持量としたが、前投薬でステロイドを使用しなくなれば、維持量を増量する必要があると想定している。ステロイド補充療法に際しては、感冒罹患や検査、抜歯など高ストレス時に一時的に通常量の 2, 3 倍に増量するよう、前もって指導しておく必要がある。

単回投与であっても長期にわたり免疫チェックポイント阻害剤の影響が遷延しうることは、十分肝に銘じて対応する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Wang C, Thudium KB, Han M, Wang XT, Huang H, Feingersh D, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2:846-856.
2. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-2454.
3. 橋本浩三. ACTH 単独欠損症. 内分泌・糖尿病科. 1995; 1:103-111.
4. Hashimoto K, Kurokawa H, Nishioka T, Takao T, Takeda K, Takamatsu K, et al. Four patients with polyendocrinopathy with associated pituitary hormone deficiency. *Endocr J.* 1994;41:613-621.
5. 片上秀喜, 石川恵美, 日高博之, 後田義彦, 山口秀樹, 米川忠杜, 他. ACTH 単独欠損症 (IAD) の疫学研究: 人口 100 万人あたりの発症頻度と臨床像. 日本内分泌学会雑誌. 2008;84:123-125.