

CASE REPORT

デュルバルマブ投与後に劇症1型糖尿病を発症した小細胞肺癌の1例

寺師直樹¹・久金 翔¹・宮寺恵希¹・加藤祐樹¹・寺嶋勇人¹・
鈴木彩奈¹・渥美健一郎¹・清家正博²・弦間昭彦²・廣瀬 敬¹

A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus After the Administration of Durvalumab for Small-cell Lung Cancer

Naoki Terashi¹; Kakeru Hisakane¹; Keiki Miyadera¹; Yuki Kato¹; Yuto Terashima¹;
Ayana Suzuki¹; Kenichiro Atsumi¹; Masahiro Seike²; Akihiko Gemma²; Takashi Hirose¹

¹Department of Pulmonary Medicine and Medical Oncology, Nippon Medical School Tamanagayama Hospital, Japan;

²Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by immune checkpoint inhibitors is a rare adverse event. In lung cancer, several cases have been reported in non-small-cell lung cancer. We herein report a patient with small-cell lung cancer who developed fulminant type 1 diabetes mellitus after administration of durvalumab. **Case.** A 71-year-old man with extensive-stage small-cell lung cancer (cT4N3M1b, stage IVA) with no history of diabetes mellitus received combination therapy of carboplatin, etoposide, and durvalumab on May 20XX. He became aware of anorexia and fatigue on day 27. He was diagnosed with fulminant type 1 diabetes mellitus caused by durvalumab with hyperglycemia of 761 mg/dl, positive urine ketones, and urinary C-peptide of 3.9 µg/day on the second course of treatment (day 30). After his blood glucose level had been stabilized with insulin therapy, an additional three cycles of chemotherapy with carboplatin and etoposide were administered. A significant response was achieved, and the patient survived without disease progression. **Conclusion.** Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by durvalumab for small-cell lung cancer is a rare but urgent immune-related adverse event that requires attention.

(JLCC. 2022;62:323-328)

KEY WORDS — Immune-related adverse event, Fulminant type 1 diabetes mellitus, Immune checkpoint inhibitor, Durvalumab, Small-cell lung cancer

Corresponding author: Kakeru Hisakane.

Received April 1, 2022; accepted April 26, 2022.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬による劇症1型糖尿病は稀な有害事象である。肺癌においては非小細胞肺癌での報告が散見される。今回、小細胞肺癌に対するデュルバルマブ投与後に劇症1型糖尿病を発症した症例を経験した。**症例.** 71歳男性、Performance Status 1。糖尿病の既往歴なし。進展型小細胞肺癌cT4N3M1b stage IVAに対して、20XX年5月よりカルボプラチン+エトポシド+デュルバルマブ併用療法が開始された。Day 27より食欲不振、倦怠感が出現し、2コース目投与日(day 30)の検査で高血糖(761 mg/dl)、

尿ケトン陽性、尿中Cペプチド3.9 µg/日を認め、デュルバルマブによる劇症1型糖尿病と診断した。インスリン治療で血糖コントロールが得られた後に、カルボプラチン+エトポシド併用療法が3コース行われた。著明な治療効果が得られ、その後病状進行はみられていない。**結論.** 小細胞肺癌に対するデュルバルマブ投与後の劇症1型糖尿病発症は稀であるが、緊急性のある免疫関連有害事象であり注意を要する。

索引用語 — 免疫関連有害事象、劇症1型糖尿病、免疫チェックポイント阻害薬、デュルバルマブ、小細胞肺癌

¹日本医科大学多摩永山病院呼吸器・腫瘍内科；²日本医科大学付属病院呼吸器内科。

論文責任者：久金 翔。

受付日：2022年4月1日、採択日：2022年4月26日。

背景

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) は癌治療において大きなパラダイムシフトをもたらしたが、時に免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) が問題となる。劇症 1 型糖尿病は稀な irAE であり、肺癌においても複数例報告されているが、それらのほとんどが非小細胞肺癌である。今回、小細胞肺癌に対するデュルバルマブ投与後に劇症 1 型糖尿病を発症し、著明な治療効果が得られた症例を経験した。

症例

71 歳男性。

主訴：口渇，食欲不振，倦怠感。

既往歴：糖尿病の既往歴なし（初診時 HbA1c 5.8%）。

家族歴：糖尿病の家族歴なし。

喫煙歴：18～71 歳 40 本/日。

現病歴：進展型小細胞肺癌 cT4N3M1b stage IVA と診断され、20XX 年 5 月よりカルボプラチン+エトポシド+デュルバルマブ併用療法が開始された。Day 27 より口渇，食欲不振，倦怠感が出現し、2 コース目投与日 (day 30) の検査で高血糖 (761 mg/dl)，尿ケトン陽性，尿中

C ペプチド 3.9 µg/日を認めたためデュルバルマブによる 1 型糖尿病が疑われ緊急入院となった。

入院時現症：Performance Status 1，意識清明，血圧 116/90 mmHg，脈拍 116/min 整，体温 36.4℃，SpO₂ 97% (室内気)，胸部聴診異常なし，腹部所見異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血糖 761 mg/dl と著明な上昇，HbA1c 7.2%，尿中・血清 C ペプチドの低下，総ケトン体の上昇，代謝性アシドーシスを認めた。抗 GAD 抗体は陽性であった。

臨床経過 (Figure 1)：劇症 1 型糖尿病と診断後、インスリン持続静脈注射が開始された。血糖安定化後に皮下インスリン療法が導入され退院した。その後、カルボプラチン+エトポシド併用療法が 3 コース行われ、初回治療開始 3 ヶ月後の CT 検査では原発巣の消失と左副腎転移の縮小を認め (Figure 2)，部分奏効と判定され、その後病状進行を認めていない。また 1 型糖尿病発症 3 ヶ月後に grade 2 の甲状腺機能低下症を併発したため、レボチロキシンナトリウムが投与され、甲状腺機能は正常化を維持している。

考察

本患者はデュルバルマブによる劇症 1 型糖尿病を発症し、その後著明な治療効果が得られた小細胞肺癌の 1 例

Table 1. Laboratory Data on Admission

Cell blood count		Glucose		Tumor markers	
WBC	11100/µl	Glucose	761 mg/dl	ProGRP	113.3 pg/ml
Neutro	84.2%	HbA1c	7.2%	NSE	9.1 ng/ml
Lympho	11%	CPR	0.4 ng/ml		
Mono	4.5%	TSH	0.342 µIU/ml		
Eosino	0%	Free-T3	2.05 pg/ml	<u>Arterial blood gas analysis (room air)</u>	
Baso	0.3%	Free-T4	1.4 ng/dl	pH	7.344
Hb	13.4 g/dl	Ketone body fraction		pCO ₂	25.6 mmHg
Plt	36.5×10 ⁴ /µl	Total ketone body level	256 µmol/l	pO ₂	98.9 mmHg
<u>Biochemistry</u>		Acetoacetate	69 µmol/l	HCO ₃ ⁻	13.6 mmol/l
AST	24 U/l	3-hydroxybutric acid	187 µmol/l	Base excess	-10.3 mmol/l
ALT	35 U/l	Anti-GAD antibodies	48.2 U/ml	Anion gap	17.4 mmol/l
ALP	299 U/l	Anti-IA-2 antibodies	<0.6 U/ml	<u>Urinalysis</u>	
T-Bil	0.6 mg/dl	Anti-TPO antibodies	110 IU/ml	Occult blood	±
AMY	65 U/l	Anti-Tg antibodies	60.1 IU/ml	Protein	-
Na	143 mEq/l			Glucose	4+
K	4.4 mEq/l			Ketone bodies	3+
Cl	99 mEq/l			Urine CPR	3.9 µg/day
Ca	10.2 mg/dl				
UA	6.1 mg/dl				
BUN	29.8 mg/dl				
Cre	1.08 mg/dl				
Alb	4.5 g/dl				
CRP	0.26 mg/dl				

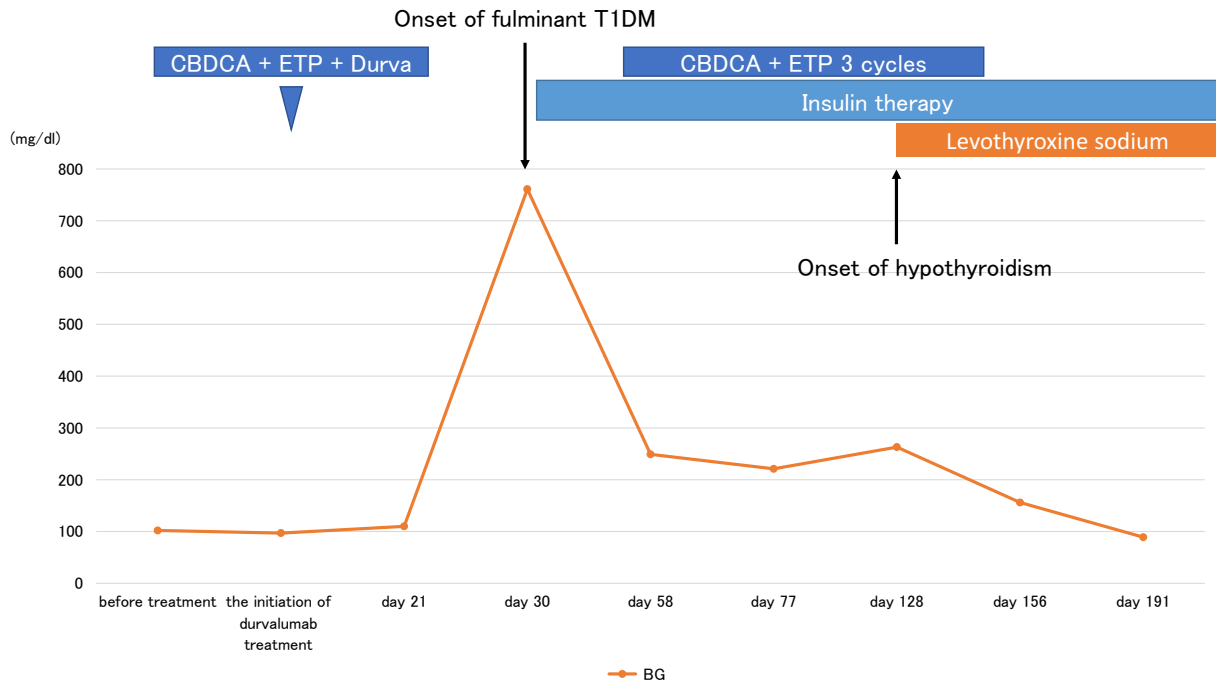


Figure 1. Clinical course. Blood glucose levels during treatment for small-cell lung cancer are shown. After the onset of fulminant T1DM, insulin therapy was initiated. T1DM: type 1 diabetes mellitus, CBDCA: carboplatin, ETP: etoposide, Durva: durvalumab, BG: blood glucose

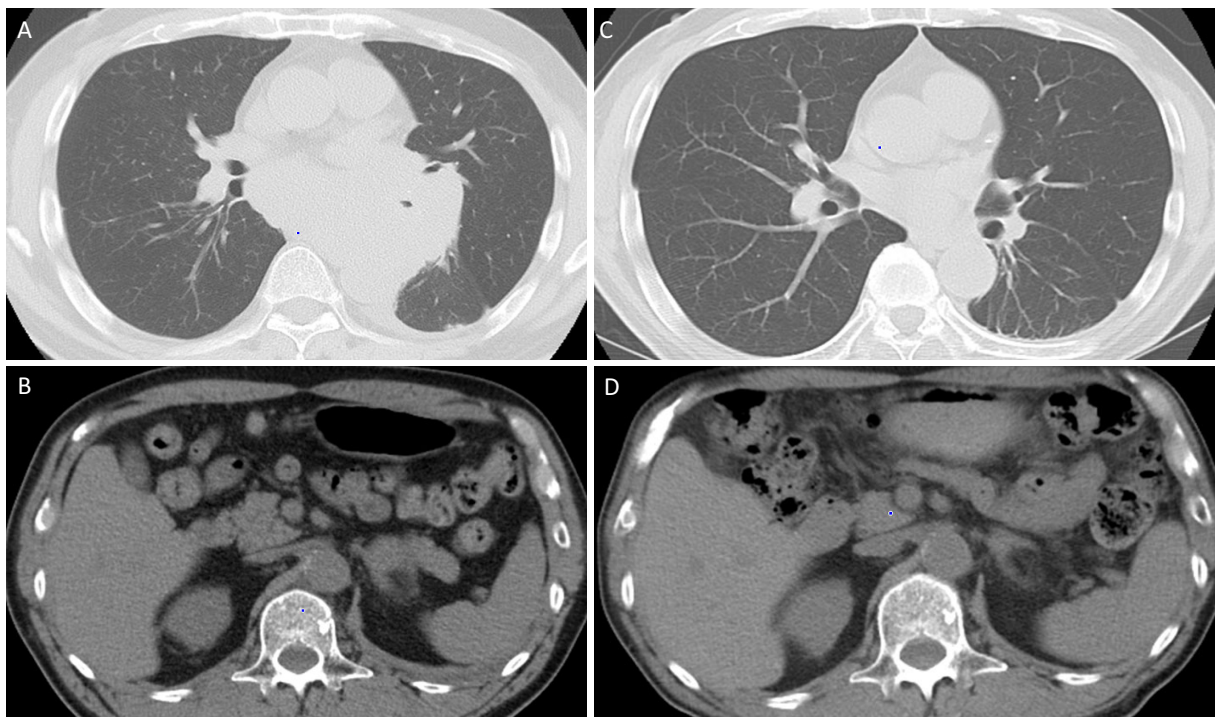


Figure 2. Chest computed tomography images. (A and B) At the initiation of carboplatin + etoposide + durvalumab treatment. (C and D) Three months after the initiation of the treatment.

Table 2. Previous Case Reports of T1DM-associated with ICI Treatment for Lung Cancer

No.	Author	Year	ICI	Age (years)	Gender	Histology	Presence of FT1DM	Other irAE	Response
1	Leonardi	2017	Pembrolizumab	66	F	Ad	NA	NA	NA
2	Godwin	2017	Nivolumab	34	M	Ad	+	Hypothyroidism	significant response
3	Chae	2017	Pembrolizumab	76	M	Ad	+	-	an overall decrease in size
4	Kumagai	2017	Nivolumab	73	M	Ad	-	Pneumonitis, Vitiligo	NA
5	Usui	2017	Nivolumab	31	F	NSCLC	+	-	Shrinkage of the metastatic lesions
6	Usui	2017	Nivolumab	62	M	NSCLC	-	-	Shrinkage of the metastatic lesions
7	Marchand	2017	Nivolumab	55	M	Pleomorphic carcinoma	+	Hypophysitis	PR
8	Li	2017	Nivolumab	63	F	Sq	-	Hypothyroidism	PD
9	Capitao	2018	Nivolumab	74	M	Ad	+	-	a good response
10	Matsumura	2018	Nivolumab	68	M	Ad	-	-	NA
11	Li	2018	Pembrolizumab	67	F	NSCLC	-	-	NA
12	Sothornwit	2019	Atezolizumab	52	F	Ad	+	-	PR
13	Edahiro	2019	Pembrolizumab	61	M	Ad	+	Hypothyroidism	the mass decreased
14	Skorpen	2019	Pembrolizumab	60	M	NSCLC	-	-	NA
15	Hatakeyama	2019	Nivolumab	60	M	NSCLC	-	NA	NA
16	Alrifai	2019	Pembrolizumab	69	M	NSCLC	-	-	NA
17	Hong	2020	Pembrolizumab	76	M	Ad	-	Adrenal Insufficiency	PR
18	Peyrony	2020	Pembrolizumab	53	M	NSCLC	+	-	NA
19	Lopes	2020	Durvalumab	75	F	Sq	NA	Hypothyroidism	NA
20	Kedzior	2021	Pembrolizumab	51	M	Ad	+	Gastroenteritis, Hepatotoxicity, Skin rash	PD
21	Huang	2021	Sintilimab	59	F	SCLC	+	Hypothyroidism	PR
22	Makiguchi	2022	Nivolumab + Ipilimumab	65	M	Ad	-	-	CR
23	This case	2022	Durvalumab	71	M	SCLC	+	Hypothyroidism	PR

T1DM: type 1 diabetes mellitus, ICI: immune checkpoint inhibitor, M: male, F: female, NSCLC: non-small-cell lung cancer, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, SCLC: small-cell lung cancer, FT1DM: fulminant type 1 diabetes mellitus, CR: complete response, PR: partial response, PD: progressive disease, NA: not available

である。

1型糖尿病は自己免疫機序により膵β細胞破壊を起こし、インスリンの絶対欠乏を生じる糖尿病と定義されている。¹ ICIによる1型糖尿病の発症機序は十分に解明されていないが、1型糖尿病のマウスモデルである non-obese diabetic マウスでは、抗 programmed cell death-1 (PD-1) 抗体/抗 programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 抗体投与により糖尿病発症が促進されたと報告されている。² また、近年 ICI 投与後に1型糖尿病を発症した患者の膵臓を免疫組織学的に分析した研究では、膵島に T リンパ球の浸潤がみられたことから、膵島への T リンパ球浸潤が ICI による1型糖尿病の発症に関与している可能性が示唆されている。³ 劇症1型糖尿病を含んだ、ICI による1型糖尿病発症は稀であり、抗 PD-1 抗体において 0.2~0.9%、抗 PD-L1 抗体では 0.1~0.3% の頻度と報告

されている。⁴ 小細胞肺癌では CASPIAN 試験において 2/265 例 (0.8%)、Impower 133 試験では認められなかった。^{5,6} PubMed, 医中誌 Web で検索した限りでは、本症例を合わせて肺癌で 23 例の1型糖尿病が報告されていた (Table 2)。ICI の内訳は、抗 PD-1 抗体が 19 例、抗 PD-L1 抗体が 3 例、抗 PD-1 抗体 + 抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 抗体併用療法が 1 例で、ほとんどが抗 PD-1 抗体による報告であった。小細胞肺癌では文献上 1 例のみ抗 PD-1 抗体による1型糖尿病の報告があるが、⁷ デュルバルマブでの報告は本症例が最初である。劇症1型糖尿病の診断基準は、下記 (1)、(2)、(3) の全ての項目を満たしたものとされる。⁸ すなわち、(1) 糖尿病症状発現後 1 週間前後以内でケトosis あるいはケトアシドーシスに陥る。(2) 初診時の随時血糖値が 288 mg/dl (16.0 mmol/l) 以上であり、かつ HbA1c

値<8.7%である。(3)発症時の尿中Cペプチド<10 μ g/day, または空腹時血清Cペプチド<0.3 ng/mlかつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血清Cペプチド<0.5 ng/mlである。本症例は本基準を満たしていた。劇症1型糖尿病の頻度は明らかでないが、今回我々が検索した23例においては47%が診断基準に当てはまった。irAEとしての1型糖尿病は稀であるが、その約半数が劇症1型糖尿病であることは留意すべきである。

本症例では治療開始3ヶ月後に著明な治療効果が得られ、その後も病状進行はみられていない。非小細胞肺癌においては以前よりirAEの発症とICIの有効性との相関が報告されているが、⁹近年では小細胞肺癌においても同様の結果が報告されている。¹⁰しかしこれらには1型糖尿病発症例は含まれていなかった。内分泌関連のirAE発症例が良好な転帰を得たとする報告においても、1型糖尿病発症例は1例しか含まれていなかった。¹¹ICIによる劇症1型糖尿病の発症自体が稀であるため、小細胞肺癌では抗腫瘍効果との関連性は現時点では結論が出ないが、非小細胞肺癌においてICI投与後に劇症1型糖尿病を発症し、著明な腫瘍縮小効果を認めた症例が報告されている。¹²少数例ではあるが、今回我々がまとめた1型糖尿病を発症した23例の内、RECISTに基づいた効果判定が行われた8例では、客観的奏効割合は75%、完全奏効割合は12.5%と高い抗腫瘍効果を認めた。ICIによる1型糖尿病は重篤ではあるが、適切な管理がなされれば、肺癌としての予後は良好となる可能性が示唆された。

また、本症例では甲状腺機能低下症も合併した。今までにデュルバルマブ投与による1型糖尿病と甲状腺機能低下症の合併は文献上3例報告されているが、¹³⁻¹⁵我々の検索した範囲内では小細胞肺癌における報告はなかった。ICIによる甲状腺機能低下症の頻度は抗PD-1抗体で2.7~7.8%、デュルバルマブで4.9~5.7%と報告されている。⁴一方、ICIにより1型糖尿病を発症した91例をまとめたレビューでは24%が甲状腺機能障害を併発していた。¹⁶また、我々のまとめた23例でも26%に甲状腺機能低下症を認めていた。通常の1型糖尿病においては、自己免疫性甲状腺疾患発症との関連が報告されており、¹⁷irAEについても同様の事象が生じている可能性が示唆される。本症例のようにICI中止3ヶ月後に甲状腺機能低下症を発症することもあり、1型糖尿病を発症した場合は、ICIを中止した場合においても、他の自己免疫疾患の併発を注意深く経過観察していくことが必要である。

結 論

小細胞肺癌に対するデュルバルマブ投与後の劇症1型糖尿病発症は稀であるが、緊急性のあるirAEであり注

意を要する。本症例のように著明な抗腫瘍効果を示す可能性もあり、長期にわたる適切な治療管理が重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：清家正博 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社, 弦間昭彦 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社, 廣瀬 敬 [日当・講演料] アストラゼネカ

REFERENCES

1. 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 門脇 孝, 柏木厚典, 荒木栄一, 他. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病*. 2010;53:450-467.
2. Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, Smith RN, Yagita H, Akiba H, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med*. 2003;198:63-69.
3. Yoneda S, Imagawa A, Hosokawa Y, Baden MY, Kimura T, Uno S, et al. T-lymphocyte infiltration to islets in the pancreas of a patient who developed type 1 diabetes after administration of immune checkpoint inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42:e116-e118.
4. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:T331-T347.
5. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:1929-1939.
6. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220-2229.
7. Huang X, Yang M, Wang L, Li L, Zhong X. Sintilimab induced diabetic ketoacidosis in a patient with small cell lung cancer: A case report and literature review. *Medicine*. 2021;100:e25795.
8. 今川彰久, 花房俊昭, 栗田卓也, 池上博司, 内湯安子, 大澤春彦, 他. 1型糖尿病調査研究委員会報告—劇症1型糖尿病の新しい診断基準(2012). *糖尿病*. 2012;55:815-820.
9. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:374-378.
10. Ricciuti B, Naqash AR, Naidoo J, Sehgal K, Miller A, Kehl K, et al. Association between immune-related adverse events and clinical outcomes to programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1 blockade in SCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2020;1:100074.
11. España S, Pérez Montes de Oca A, Marques-Pamies M, Cucurull M, Domenech M, Velarde JM, et al. Endocrine adverse events related to immune-oncology agents: retrospective experience of a single institution. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9:103-110.
12. Edahiro R, Ishijima M, Kurebe H, Nishida K, Uenami T, Kanazu M, et al. Continued administration of pembrol-

- zumab for adenocarcinoma of the lung after the onset of fulminant type 1 diabetes mellitus as an immune-related adverse effect: A case report. *Thorac Cancer*. 2019;10:1276-1279.
13. Mengíbar JL, Capel I, Bonfill T, Mazarico I, Espuña LC, Caixàs A, et al. Simultaneous onset of type 1 diabetes mellitus and silent thyroiditis under durvalumab treatment. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019:19-0045.
 14. Patel S, Chin V, Greenfield JR. Durvalumab-induced diabetic ketoacidosis followed by hypothyroidism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019:19-0098.
 15. Lopes AR, Russo A, Li AY, McCusker MG, Kroopnick JM, Scilla K, et al. Development of autoimmune diabetes with severe diabetic ketoacidosis and immune-related thyroiditis secondary to durvalumab: a case report. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9:2149-2156.
 16. de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, Van der Auwera BJ, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2019;181:363-374.
 17. Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM. Associated autoimmune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:135-144.