

●症 例

アテゾリズマブ投与中に Addison 病を発症した両側副腎転移を伴う肺腺癌の1例

近藤 梓 田中駿ノ介 滝澤 秀典
吉池 文明 平井 一也

要旨：症例は71歳，男性．左上葉肺腺癌4期に対して化学療法施行中，2年前から両側副腎転移が出現した．6次治療アテゾリズマブ (atezolizumab) 投与中，下腹部痛，下痢，倦怠感，食欲不振，口唇・舌の色素沈着が出現した．コルチゾール低値，ACTH高値で，Addison病と診断した．ヒドロコルチゾン (hydrocortisone) 補充療法にて症状は速やかに改善した．Addison病の原因として，肺癌の両側副腎転移あるいはアテゾリズマブの可能性を考えたが，本症例ではヒドロコルチゾン補充療法後も副腎の縮小を認めなかったことから，副腎転移が原因と診断した．

キーワード：肺癌，原発性副腎皮質機能低下症，副腎転移，アテゾリズマブ

Lung cancer, Primary adrenalcortical insufficiency, Adrenal metastasis, Atezolizumab

緒 言

肺癌の副腎転移は高頻度¹⁾²⁾であるが，Addison病の合併は稀である³⁾．また，免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) のうち原発性副腎皮質機能低下症の報告はまだ少ないが，今後遭遇する機会が増加することが予想される．今回，我々は免疫チェックポイント阻害薬投与中に肺癌の両側副腎転移によって Addison 病を発症し，鑑別に苦慮した症例を経験したので報告する．

症 例

患者：71歳，男性．

主訴：下腹部痛，下痢，倦怠感，食欲不振．

既往歴：大腸憩室炎，高血圧症．

喫煙歴：30本/日×45年間．

現病歴：20XX-5年12月，CTで偶発的に左肺舌区の結節影を指摘された．精査の結果，左上葉肺腺癌 [cT1bN3M1b (BRA) Stage IV, epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陰性，anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陰性，c-ros oncogene 1 (ROSI) 遺伝子変異陰性，programmed cell death-ligand 1 tumor proportion

score (PD-L1 TPS) 0%] と診断され，20XX-4年2月から，1次治療カルボプラチン (carboplatin)，ペメトレキセド (pemetrexed)，ベバシズマブ (bevacizumab)，2次治療カルボプラチン，ナブパクリタキセル (nab-paclitaxel)，3次治療ドセタキセル (docetaxel) で治療された．無治療経過観察中の20XX-3年12月に両側副腎転移 (左2cm，右1.5cm大) が認められ，20XX-2年1月から4次治療テガフル，ギメラシル，オテラシルカリウム (tegafur, gimeracil, oteracil potassium : S-1) が開始された．しかし原発巣の増大を認め，20XX-2年5月から5次治療ビノレルビン (vinorelbine) を4コース，20XX-2年11月から，6次治療のアテゾリズマブ (atezolizumab) が開始された．20XX-1年7月頃より原発巣の増大を認め，beyond PDとして同治療を継続されていたが，20XX-1年11月末から下腹部痛が出現した．¹⁸F-FDG-PET/CTでは腹膜に高集積が認められ，癌性腹膜炎が疑われた．20XX年1月初旬から下痢が出現したが，下部消化管内視鏡検査では異常所見は認められなかった．20XX年1月中旬から徐々に食欲不振，倦怠感，口唇・舌の色素沈着が出現し，精査加療目的で入院した．

入院時現症：身長175cm，体重63.2kg，体温37.0℃，血圧104/55mmHg，脈拍98/分，呼吸回数20/分，SpO₂ 96% (室内気)．口唇・舌の色素沈着を認める．左鎖骨上窩に3cm大の可動性のない硬いリンパ節を触知する．心音整，心雑音なし．呼吸音清．副雑音聴取せず．腹部平坦・軟，圧痛なし．下肢に浮腫はない．

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では白血球上昇を認めた．一般生化学検査所見ではNa 135mmol/L，K

連絡先：近藤 梓

〒381-8551 長野県長野市大字富竹1333-1

長野市民病院呼吸器内科

(E-mail: azusa.kondo.224@gmail.com)

(Received 12 Jun 2020/Accepted 5 Oct 2020)

Table 1 Laboratory data on admission

Complete blood count		Blood chemistry (reference range)			
WBC	9,080/ μ L	TP	6.7 g/dL	Cortisol	(7.1-19.6) 2.2 μ g/dL
Neu	62.6%	Alb	3.6 g/dL	ACTH	(7.2-63.3) 529.2 pg/mL
Lym	24.3%	BUN	40 mg/dL	TSH	1.71 μ IU/mL
Mon	9.8%	Cre	1.4 mg/dL	FT ₃	2.93 pg/mL
Eos	3%	UA	10.1 mg/dL	FT ₄	1.42 ng/dL
Bas	0.1%	AST	19 U/L	LH	(0.3-13.8) 15.6 mIU/mL
RBC	435 \times 10 ⁴ / μ L	ALT	8 U/L	FSH	(2.0-8.3) 2.93 mIU/mL
Hb	13.7 g/dl	LDH	193 U/L	GH	(0.0-2.47) 1.44 ng/mL
Ht	41%	γ -GTP	25 U/L	DHEA-S	(5-253) 488 ng/mL
Plt	32.9 \times 10 ⁴ / μ L	T-bil	0.5 mg/dL	Aldosterone	(<240) 16.2 pg/mL
		CK	40 U/L	Glu	151 mg/dL
Tumor marker		Na	135 mmol/L	HbA1c	5.5%
CEA	151 ng/mL	K	6.2 mmol/L		
		Cl	104 mmol/L		
		Ca	9.8 mg/dL		
		CRP	9.68 mg/dL		

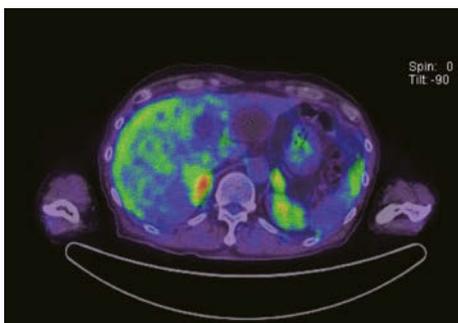


Fig. 1 ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (¹⁸F-FDG-PET/CT) imaging showing bilateral adrenal glands with intense FDG uptake.



Fig. 2 Thoracic CT scan at admission showing the left upper lobe nodule measuring 2.5 cm.

6.2 mmol/Lと低Na血症，高K血症を認めた。UA 10.1 mg/dL，BUN 40 mg/dL，Cre 1.4 mg/dL，CRP 9.68 mg/dLと高値であった。内分泌生化学所見ではコルチゾール2.2 μ g/dL（基準値7.1~19.6 μ g/dL），ACTH 529.2 pg/mL（基準値7.2~63.3 pg/mL）であった。

画像所見：20XX-1年12月の¹⁸F-FDG-PET/CTで両側副腎にFDG高集積を認め，大きさは左3 cm，右2.4 cm大であった（Fig. 1），胸腹部CTでは，左肺上葉に長径2.5 cm大の結節影を認め（Fig. 2），両側副腎腫大を認めた（Fig. 3a）。頭部MRIでは，下垂体腫大や萎縮，転移を疑うような腫瘍性病変は認めなかった。

入院後経過：アテゾリズマブ投与前に測定したコルチゾール，ACTHはそれぞれ17.1 μ g/dL，8.0 pg/mLと基準値内であり，アテゾリズマブ投与開始後にコルチゾールは低下し，ACTHは上昇したと考えた。ACTH高値，色素沈着を認めたことから，両側副腎転移あるいはアテゾ

リズマブによるAddison病を疑った。

ヒドロコルチゾン（hydrocortisone）150 mg/日の点滴投与を開始し，腹痛，倦怠感，食欲不振，下痢，電解質異常は速やかに改善した。第10病日にACTH 7.8 pg/mL，コルチゾール16.7 μ g/dLと基準値内へと改善した。ヒドロコルチゾンを漸減し，最終的に20 mg/日内服とした。退院後，ヒドロコルチゾン20 mg/日を補充しながら，アテゾリズマブを継続している。ステロイド治療後に撮影した腹部CTでは，副腎の大きさに変化はなかった（Fig. 3b）。

考 察

Addison病の原因として，自己免疫性副腎皮質炎（特発性）が80~90%，結核性が9%を占め，その他，感染症，転移性副腎腫瘍，悪性リンパ腫，薬物などがある⁴⁾。肺癌の副腎転移は35~42%¹⁾²⁾と高頻度であるが，その多くが無症候性である。両側副腎転移症例のうち，副腎皮質機能低下症をきたすのは約3~8%と稀である³⁾が，そ

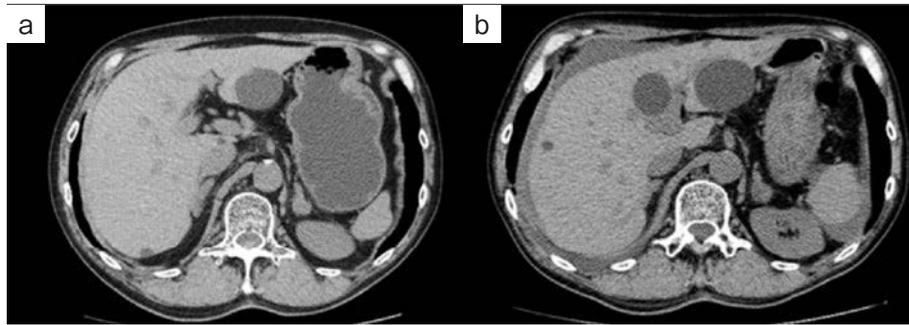


Fig. 3 Abdominal CT findings. (a) Abdominal CT scan showing bilateral adrenal masses. The left adrenal mass measured 24mm, and the right adrenal mass measured 30mm. (b) Abdominal CT scan after hydrocortisone replacement therapy. The size of the bilateral adrenal masses was unchanged.

の理由として、副腎皮質の90%以上が破壊されない限り、ホルモンの欠落症状が出現しない⁵⁾ため、症候性となる前に全身状態が悪化し死亡してしまうことによると推察される。また、近年は免疫チェックポイント阻害薬によって肺癌の治療成績向上が期待される一方、irAEによる内分泌障害の報告が増加している。irAEによる副腎皮質機能低下症は、下垂体炎あるいはACTH単独欠損症による続発性の報告が多く、原発性副腎皮質機能不全の頻度は0.7%⁶⁾と稀である。OAK試験⁷⁾、IMpower132試験⁸⁾では、アテゾリズマブ投与に伴う原発性副腎皮質機能低下症はそれぞれ3例、2例と報告例は少なく、発現時期は初回治療後96~569日であった。

副腎皮質機能低下症をきたした副腎転移の画像所見の特徴として、Tallisら³⁾は25例中全例が両側で、副腎の大きさの中央値は、左が 5.5 ± 2.8 cm、右が 5.5 ± 3.1 cmであるが、コルチゾールおよびACTH値と副腎の大きさに有意な相関はないと報告している。本症例の原因が副腎転移である場合、副腎転移出現から副腎皮質機能低下症の出現まで約2年経過している。その間に副腎の増大を認めているが、増大の有無にかかわらず、肺癌の進行とともに徐々に副腎皮質が90%以上破壊³⁾されたことが原因と推測される。

また、irAEによる画像所見の特徴として、イピリムマブ (ipilimumab) やペムブロリズマブ (pembrolizumab) による原発性副腎皮質機能低下症を発症した例では、CTや¹⁸F-FDG-PET/CTで両側副腎腫大・取り込み亢進を認めた後、副腎不全治療後に縮小・取り込み低下を認めた^{9)~11)}と報告されている。本症例は、副腎不全発症時のCTで両側の副腎腫大と¹⁸F-FDG-PET/CTで取り込み亢進を認めている。副腎不全の治療後、¹⁸F-FDG-PET/CTの再評価は行っていないが、CTで副腎の縮小は認められず、副腎転移がAddison病の原因と診断した。また、irAEによる副腎不全を示唆する指標の一つとして、自己免疫性副

腎不全で検索する抗副腎皮質抗体が陽性となったとの報告もある¹⁰⁾が、本症例の抗副腎皮質抗体は陰性であった。しかし、いずれも報告例は少なく、副腎腫大の大きさの変化や抗副腎皮質抗体の有無のみでは、アテゾリズマブが原因であることを完全には否定できず、今後の症例蓄積が必要と考える。

副腎転移による副腎不全も内分泌関連irAEのいずれにおいても、内分泌腺の障害は不可逆的であり¹²⁾、永続的なホルモン補充が必要であるが、ホルモン補充をしながら免疫チェックポイント阻害薬の継続は可能である。しかし、免疫チェックポイント阻害薬に続発する内分泌障害の発生機序や危険因子は不明なことが多く、他の内分泌疾患を合併する可能性もあるため、両者の鑑別をすすめることが重要と考える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Bulbul BY, et al. Case with metastatic lung cancer who developed adrenal insufficiency. *Endocrine Abstracts* 2017; 49: EP118.
- 2) Noguchi S, et al. Adrenal insufficiency associated with small cell lung cancer: a case report and literature review. *J UOEH* 2016; 38: 155-62.
- 3) Tallis PH, et al. Adrenal insufficiency due to bilateral adrenal metastases — a systematic review and meta-analysis. *Heliyon* 2019; 5: e01783.
- 4) Charmandari E, et al. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383: 2152-67.
- 5) Vieweg WVR, et al. Addison's disease secondary to metastatic carcinoma: an example of adrenocortical and adrenomedullary insufficiency. *Cancer* 1973; 31:

- 1240-3.
- 6) Barroso-Sousa R, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens. *JAMA Oncol* 2018; 4: 173-82.
 - 7) Rittmeyer A, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255-65.
 - 8) Socinski MA, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378: 2288-301.
 - 9) Min L, et al. Ipilimumab immunotherapy for advanced melanoma induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: e15.
 - 10) Paepagaey AC, et al. Polyendocrinopathy resulting from pembrolizumab in a patient with a malignant melanoma. *J Endocr Soc* 2017; 1: 646-9.
 - 11) Bacanovic S, et al. Ipilimumab-induced adrenalitis: a possible pitfall in ¹⁸F-FDG-PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015; 40: e518-9.
 - 12) González-Rodríguez E, et al. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist* 2016; 21: 804-16.

Abstract

A case of pulmonary adenocarcinoma with bilateral adrenal metastasis in which Addison's disease developed during treatment with immune checkpoint inhibitors

Azusa Kondo, Shunosuke Tanaka, Hidenori Takizawa,
Humiaki Yoshiike and Kazuya Hirai

Department of Respiratory Medicine, Nagano Municipal Hospital

A 71-year-old man with primary adenocarcinoma of the lung in the left upper lobe (clinical stage IV) was undergoing chemotherapy when bilateral adrenal metastases appeared 2 years ago. During treatment with atezolizumab, he was hospitalized with lower abdominal pain, diarrhea, and oral mucosal pigmentation. We diagnosed him with Addison's disease due to low cortisol levels and high ACTH levels. We considered the cause of the Addison's disease to be either bilateral adrenal metastasis of lung cancer or atezolizumab. Dynamic adrenal size changes after treatment for primary adrenalcortical insufficiency can be a characteristic of Addison's disease caused by immune checkpoint inhibitors. In this case, no adrenal contractions were observed after hydrocortisone replacement therapy, and the cause was determined to be adrenal metastasis. Immune checkpoint inhibitors can be continued with hormone replacement in both adrenal metastasis and immune-related adverse events. However, the mechanism and risk factors for endocrine disorders secondary to immune checkpoint inhibitors are unknown. In many cases, it may be complicated by other endocrine diseases, so it is important to distinguish between the two causes of the Addison's disease.