

●症 例

ペムブロリズマブによる長期のICI投与中にACTH単独欠損症を発症した1例

眞水 飛翔 櫻井 祐貴 吉岡 大志 石田 卓士

要旨：肺腺癌に対してペムブロリズマブ (pembrolizumab) による4年以上の免疫チェックポイント阻害薬投与中の73歳男性が食欲低下、全身倦怠感のため受診した。血液検査で低Na血症、好酸球数の増加を認めた。精査を行い、ACTH単独欠損症と診断した。その経過からペムブロリズマブの免疫有害事象によるものと考えられた。免疫チェックポイント阻害薬を長期に投与している状況においてもACTH単独欠損症は起こりえるため、常に免疫有害事象を疑って必要な内分泌検査を行うことが重要である。

キーワード：ACTH単独欠損症、免疫チェックポイント阻害薬、ペムブロリズマブ、免疫有害事象

Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency (IAD), Immune checkpoint inhibitor (ICI), Pembrolizumab, Immune-related adverse event (irAE)

緒 言

下垂体前葉には5種類の内分泌細胞が存在し、ACTH、GH、TSH、LH、FSH、プロラクチンの6種類の下垂体ホルモンを分泌する。このうち1種類のホルモンのみが障害されたものを単独欠損症と呼ぶ。ACTHのみが障害された場合、ACTH単独欠損症 (isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency : IAD) と呼ばれる。症状としてはACTH欠損に伴うコルチゾール欠乏による全身倦怠感、食欲不振、意識障害、低血糖症状などの副腎不全症状が主体である¹⁾。今回我々は肺腺癌に対してペムブロリズマブ (pembrolizumab) による長期の免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) 投与中に発症したIADの1例を経験した。その経過からICIの免疫有害事象 (immune-related adverse events : irAEs) によるものと考えられた。ACTH欠損による副腎不全は致命的となりうるため、早期発見が重要である。しかし、IADの主な症状は治療中の担癌患者でみられる非特異的な症状でもある。ICIを長期投与中でも稀ではあるがIADは起こりえるため、常にirAEsを疑って必要な内分泌検査を行うことが重要である。

症 例

患者：73歳、男性。

連絡先：眞水 飛翔
〒943-0192 新潟県上越市新南町205
新潟県立中央病院内科
(E-mail: albirex_mami@yahoo.co.jp)

(Received 9 Jun 2023/ Accepted 17 Aug 2023)

主訴：食欲低下、全身倦怠感。

既往歴：高血圧、脂質異常症。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：20本/日×48年 (20~68歳)。

現病歴：20XX-6年7月に検診異常で当院を受診した。CTで左肺上葉に20mm大の結節を認め、気管支鏡検査を施行したが確定診断はつかなかった。しかし、経過から肺腺癌が強く疑われ、画像上明らかな転移病変を指摘できなかったため、同年9月に左上葉切除術を行った。手術検体の病理診断は肺腺癌であった。リンパ節郭清で複数 (#5, 6) のリンパ節転移を認め、病期はpT2aN2M0, Stage IIIAであった。同年10月のPET-CTで手術時に郭清していない新たなリンパ節 (#7, 8) に集積を認めた。経過から腫瘍の残存が明らかであり、画像上は根治照射の範囲内であったため、同年11月より化学放射線療法 [シスプラチン (cisplatin) + ドセタキセル (docetaxel) + 放射線照射 (総線量60Gy/30fr)] を施行した。その後も画像評価を続けていたが、20XX-5年10月のPET-CTで右鎖骨上と上縦隔リンパ節に高集積を認め、再発と判断した。手術検体ではEGFR遺伝子変異陰性、ALK融合蛋白陰性、ROSI融合遺伝子陰性、programmed cell death-1 (PD-L1) 免疫染色が低発現 (tumor proportion score : 40~50%) であり、同年11月よりペムブロリズマブ (200mg, 3週ごと) による治療を開始した。治療開始時のECOGパフォーマンスステータスは0であった。その後、多発リンパ節転移は縮小を維持できていた。20XX-4年6月に潜在性甲状腺機能低下症を認めたため、レボチロキシン (levothyroxine) の投与を開始した。他には有害事象なく経過し、治療も奏効していた。しかし、20XX年4月10日頃より食欲低下を認め、全身倦怠感も出現したた

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Serology	
WBC	6,300/μL	CRP	1 mg/dL
Neu	39.3%	KL-6	521 U/mL
Lym	39.7%		
Eos	5.3%	Urinalysis	
Baso	0.3%	Protein	(-)
Mono	15.4%	Occult blood	(-)
RBC	447×10 ⁴ /μL	Glucose	(-)
Hb	13.1 g/dL	Na	109 mmol/L
Plt	27.0×10 ⁴ /μL	Osmolality	706 mOsm/kgH ₂ O
Biochemistry		Endocrine markers	
TP	6.9 g/dL	FT ₄	0.95 ng/dL
Alb	3.6 g/dL	TSH	3.36 μIU/mL
BUN	6.5 mg/dL	Osmolality	279 mOsm/kgH ₂ O
Cre	0.74 mg/dL	Cortisol	1.56 μg/dL
AST	18 U/L	DHEA-S	27.9 μg/dL
ALT	15 U/L	ACTH	<1.5 pg/mL
ALP	68 U/L	PRL	12.3 ng/mL
LDH	105 U/L	LH	4.6 mIU/mL
Na	122 mmol/L	FSH	7.5 mIU/mL
K	4.2 mmol/L	GH	0.54 ng/mL
Cl	88 mmol/L		
		Tumor markers	
		CEA	1.6 ng/mL
		SLX	26.6 U/mL

め、4月27日に当院を受診した。

来院時現症：身長165cm，体重75kg，体温36.6℃，血圧105/67mmHg，脈拍79回/分・整，SpO₂ 98%（室内気），胸部聴診異常なし。ほか特記すべき身体所見を認めなかった。

検査所見（Table 1）：血液検査で好酸球数の増加とCRPの上昇，血清ナトリウム（Na）の低下を認めた。コルチゾールの基礎値の低下も認めた。

経過：20XX年3月中旬の時点では，好酸球数180/μL，血清Na 139mmol/Lであり，20XX-5年のペムプロリズマブ投与開始後からおおむね同程度で推移していた。食欲低下や全身倦怠感といった自覚症状を認め，好酸球数の増加や血清Naの低下を認めたことから副腎不全が強く疑われた。症状が強いことからヒドロコルチゾン（hydrocortisone）100mgの投与を先行して行った。ヒドロコルチゾンは翌日より30mgに減量した。食欲低下，全身倦怠感の改善に伴い，投与開始の2週間後より15mgを維持量とした。症状の改善後に行った視床下部ホルモン負荷試験（Fig. 1）ではACTH，コルチゾールは無反応であったが，他系統の下垂体前葉機能は保たれていた。また，迅速ACTH負荷試験（Fig. 2）でもコルチゾール分泌増加反応は低反応であった。下垂体MRI（Fig. 3A, B）では明らかな腫大や腫瘍性病変を認めなかった。これらの

結果とこれまでの経過を併せて，ペムプロリズマブのirAEsによるIADと診断した。現在，ペムプロリズマブ投与開始から5年半が経過しているが，新規の有害事象や肺癌の増大は認めていない。

考 察

本症例では肺腺癌に対してペムプロリズマブによる長期のICI投与中にIADを発症した点が特徴であった。腫瘍細胞はPD-1やprogrammed cell death-ligand 1, cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)といった免疫チェックポイント機構を利用し，T細胞を不活性化して免疫機構から逃避している。抗PD-1抗体であるペムプロリズマブをはじめとしたICIは腫瘍細胞によるT細胞の不活性化を抑制し，抗腫瘍効果を発揮する²⁾。しかし，免疫機構が活性化することでirAEsが起こりうる。

irAEsのなかで内分泌傷害の頻度は比較的高く，内分泌臓器に対する自己免疫の活性化により下垂体機能低下症，甲状腺機能障害，副腎皮質機能不全，1型糖尿病などを発症すると考えられている³⁾。下垂体機能低下症は甲状腺機能障害に次いで頻度が高く，なかでもIADが多い。Iglesiasら⁴⁾はICIによるIADの頻度は0.8%であり，その中央値は7（5～12）か月であると報告している。本邦における報告⁵⁾⁶⁾でもICI投与開始からIAD発症までの期間

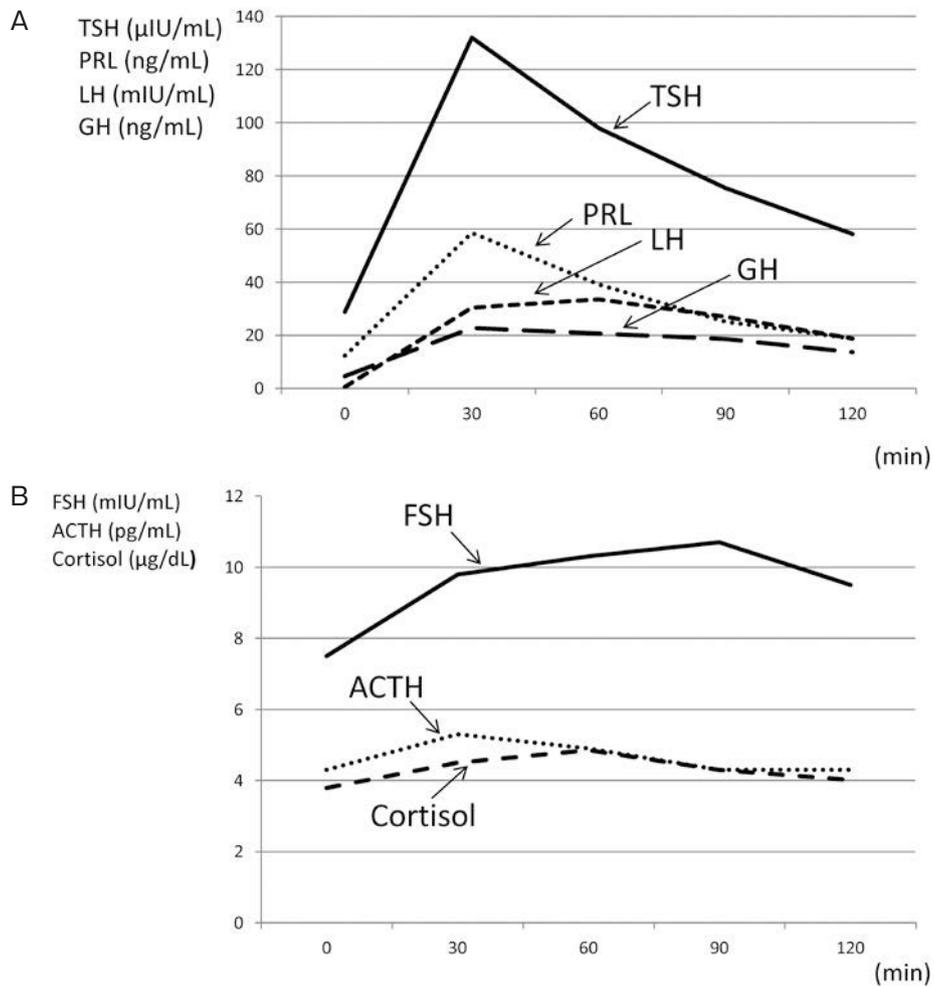


Fig. 1 (A) The hypothalamic hormone tolerance test result showing responses to thyroid-stimulating hormone (TSH), prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), and growth hormone (GH). (B) The hypothalamic hormone tolerance test showed a response to follicle-stimulating hormone (FSH), while a lack of response was observed to adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisol.

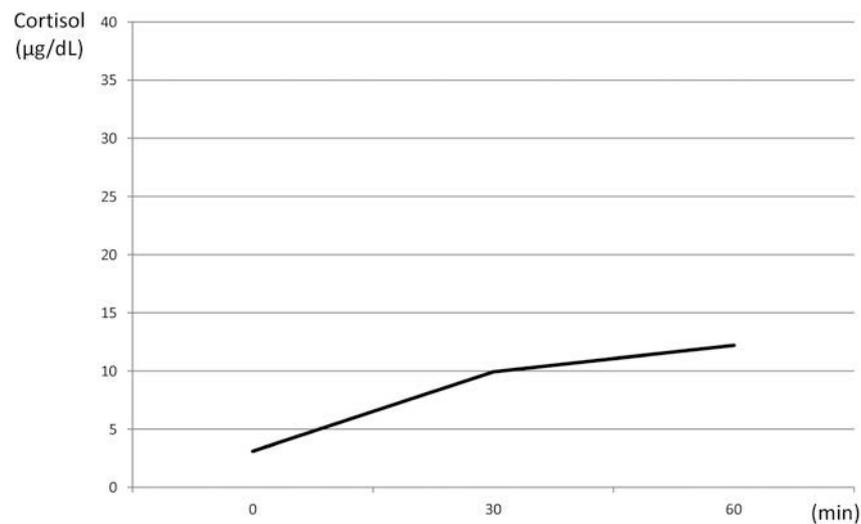


Fig. 2 The rapid adrenocorticotropic hormone tolerance test result showed a limited response to increased cortisol secretion.



Fig. 3 Magnetic resonance imaging of the pituitary gland showed no swelling or mass lesions. (A) Sagittal section, (B) coronal section.

は8 (3.8~15.2) か月, または162 (\pm 108) 日とおおむね同様であった. 検索した限りでICI投与開始からIAD発症までの最長期間はBoudjemaaら⁷⁾の報告による39ヶ月であり, 本症例のIAD発症までの53ヶ月という期間はきわめて遅発性のものであった.

ACTH欠損による副腎不全は致命的となりうるがIADの発症を予測するバイオマーカーは未だ確立されていない. しかし, Choら⁸⁾はニボルマブ (nivolumab) 投与中にIADを発症した患者において, 全身倦怠感などの自覚症状はニボルマブの最終投与から6日以内出現するが, 低Na血症は最終投与日の時点で認めていたと報告している. また, Ariyasuら⁹⁾は抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体による治療中にIADを発症した5例中4例 (80%) において自覚症状を認めた時点で好酸球数の増加を認めたと報告している. さらにそのうち3例 (60%) では自覚症状を認める1ヶ月以上前より好酸球数の増加を認めていた. このように, 血清Naの低下や好酸球数の増加はIADの早期の指標になりうるとされる. また, ICIのなかでも抗CTLA-4抗体ではACTH以外にTSH, LH, FSHの分泌低下をしばしば認める. このような複数の下垂体前葉ホルモンの分泌が低下する際には造影MRIで強い造影効果を伴う下垂体茎の肥厚および下垂体の腫大が認められることが多い. 一方, 抗PD-1抗体ではACTH分泌低下症のみをきたすことがほとんどであり, その場合は造影MRIで下垂体に明らかな異常を認めないことが多い³⁾. また, 特発性IADでは造影MRIで何らかの原因によりトルコ鞍が脳脊髄液に置き換わる解剖学的異常であるempty sellaを呈することがある. 続発性のempty sellaはSheehan症候群や薬物療法による下垂体腺腫の容積変化, 内分泌機能低下症の治療による下垂体過形成の改善, 感

染性もしくは自己免疫性下垂体炎, トルコ鞍内・鞍上部の腫瘍の外科的治療や放射線治療などの下垂体容積の減少, などが原因で生じるとされる¹⁰⁾. 本症例では自覚症状の出現より前の血清Naの低下や好酸球数の増加を証明することはできなかったが, 血清Naの低下や好酸球数の増加をきっかけにIADの診断に至った. また, 本症例の造影MRIではempty sellaを認めなかったことから特発性IADは否定的であった. 本症例の造影MRI所見はペムプロリズマブによるIADであることを支持するものであった.

進行非小細胞肺癌の治療において, ICIの臨床応用が可能になったことで長期生存が期待できるようになってきている. それに伴い, 本症例のようにICIの長期投与中にirAEsを発症する症例も増えてくることが予想される. IADの主な症状であるコルチゾール欠乏による全身倦怠感, 食欲不振は治療中の担癌患者で見られる非特異的な症状でもある. そのため, ICIを長期に投与している状況においても常にirAEsを疑って必要な内分泌検査を行うことが重要である.

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) Andrioli M, et al. Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary* 2006; 9: 289-95.
- 2) Iwai Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 99: 12293-7.

- 3) 岩間信太郎, 他. 免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の臨床とそのメカニズム. 日臨免疫会誌 2017; 40: 90-4.
- 4) Iglesias P, et al. Immunotherapy-induced isolated ACTH deficiency in cancer therapy. *Endocr Relat Cancer* 2021; 28: 783-92.
- 5) Kurokawa K, et al. Clinical characteristics of adrenal insufficiency induced by pembrolizumab in non-small-cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2023; 14: 442-9.
- 6) Kobayashi T, et al. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000779.
- 7) Boudjemaa A, et al. Late-onset adrenal insufficiency more than 1 year after stopping pembrolizumab. *J Thorac Oncol* 2018; 13: e39-40.
- 8) Cho KY, et al. Hyponatremia can be a powerful predictor of the development of isolated ACTH deficiency associated with nivolumab treatment. *Endocr J* 2017; 64: 235-6.
- 9) Ariyasu R, et al. Adrenal insufficiency related to anti-programmed death-1 therapy. *Anticancer Res* 2017; 37: 4229-32.
- 10) Lenz AM, et al. Empty sella syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9: 710-5.

Abstract

A case of isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency during long-term treatment with an immune checkpoint inhibitor (pembrolizumab)

Hikaru Mamizu, Yuhki Sakurai, Taishi Yoshioka and Takashi Ishida
Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Center Hospital

A 73-year-old man who had been undergoing pembrolizumab treatment for lung adenocarcinoma for more than four years was referred to our hospital due to loss of appetite and fatigue. Blood test results revealed hyponatremia and increased peripheral blood eosinophil counts. A thorough examination led to a diagnosis of isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency (IAD). Based on the progression of the disease, the IAD was likely a consequence of immune-related adverse events from the pembrolizumab. This highlights the need to always suspect IAD and perform the necessary endocrine evaluations, because IAD may occur even in cases where long-term treatment with immune checkpoint inhibitors appears successful.