

●症 例

ペムブロリズマブ単回投与後に甲状腺障害をきたし 半年後に下垂体障害を発症した1例

橋本みどり 高橋 晴香 石川 立 西山 薫

要旨：66歳男性。右肺尖部肺腺癌にて化学放射線治療施行後、ペムブロリズマブ (pembrolizumab) 初回投与2週間後に甲状腺中毒症をきたした。その後甲状腺機能低下症となり、レボチロキシン (levothyroxine) 内服を開始、ペムブロリズマブは中止のままとしていたが、半年後に下垂体障害を発症した。免疫チェックポイント阻害薬による下垂体障害発症までの期間は中央値5ヶ月という報告はあるが、投与継続中がほとんどであり、本症例は1回のみでの投与から半年後に発症した。最終投与から期間をおいて発症することもあり、注意が必要である。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬, 肺癌, 免疫関連有害事象, 下垂体障害, 甲状腺機能低下症
Immune checkpoint inhibitor (ICI), Lung cancer, Immune-related adverse event (irAE),
Pituitary dysfunction, Hypothyroidism

緒 言

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICIs) による免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAEs) のうち、抗programmed cell death (PD)-1抗体による甲状腺機能障害の頻度は10%程度であるが、下垂体障害の頻度は1%程度であり、下垂体障害はほとんどがadrenocorticotrophic hormone (ACTH) 分泌低下症である¹⁾。下垂体障害発症までの期間の中央値は5ヶ月²⁾であり、抗PD-1抗体を3ヶ月以上継続中の報告が多い^{2)~5)}。抗PD-1抗体であるペムブロリズマブ (pembrolizumab) 1回のみでの投与で甲状腺障害をきたし、半年後に下垂体障害 ACTH分泌不全を発症した症例を経験した。甲状腺機能障害とICIs単回最終投与から半年後に ACTH分泌不全を同一症例で発症した報告はなく、報告する。

症 例

患者：66歳，男性。
主訴：食欲不振，倦怠感。
既往歴：63歳時 狭心症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴10本/日 (20~65歳)。飲酒歴なし。

現病歴：20XX年2月右肩痛が持続し、当院麻酔科を受診した。胸部単純X線写真、造影CTで右肺尖に溶骨性変化を伴う腫瘤陰影を認め当科紹介となった。肺腺癌、胸壁転移があり、cT3N0M1a stage IV A, EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合蛋白陰性、ROSI 融合遺伝子陰性、PD-L1 発現率5%であった。化学療法カルボプラチン (carboplatin) + パクリタキセル (paclitaxel) 2コースと、胸壁転移も同一照射野内に含めることが可能であり、放射線治療 (60Gy/30Fr) を施行し、部分奏効が得られたが、疼痛が持続し、フェンタニル (fentanyl) 貼付剤4mg とメサドン (methadone) 15mg を継続していた。化学療法による倦怠感が強く治療変更を希望され、6月にペムブロリズマブ200mg/bodyが投与された。3週間後に2回目の投与を予定していたが、TSH 0.03μIU/mL, FT₄ 7.62ng/dL と Grade 1 の甲状腺機能亢進症、破壊性甲状腺炎を認め、本人の希望もありペムブロリズマブは中止した。9月 (初回投与から3ヶ月後) に Grade 2 の甲状腺機能低下症となり、レボチロキシン (levothyroxine) を開始した (図1)。12月 (初回投与から6ヶ月後) に食欲不振、倦怠感が強くなり、当科入院となった。

入院時現症：身長171cm, 体重47kg, 体温36.5℃, 血圧84/49mmHg, 脈拍41回/min・整, SpO₂ 98% (室内気)。胸部聴診上は副雑音を聴取せず。腹部平坦・軟。浮腫なし。

入院時検査所見 (表1)：血液検査所見では、好酸球分

連絡先：橋本 みどり
〒060-0061 北海道札幌市中央区南1条西15丁目
NTT東日本札幌病院呼吸器内科
(E-mail: midori_hashimoto@east.ntt.co.jp)
(Received 4 Mar 2019/Accepted 15 May 2019)

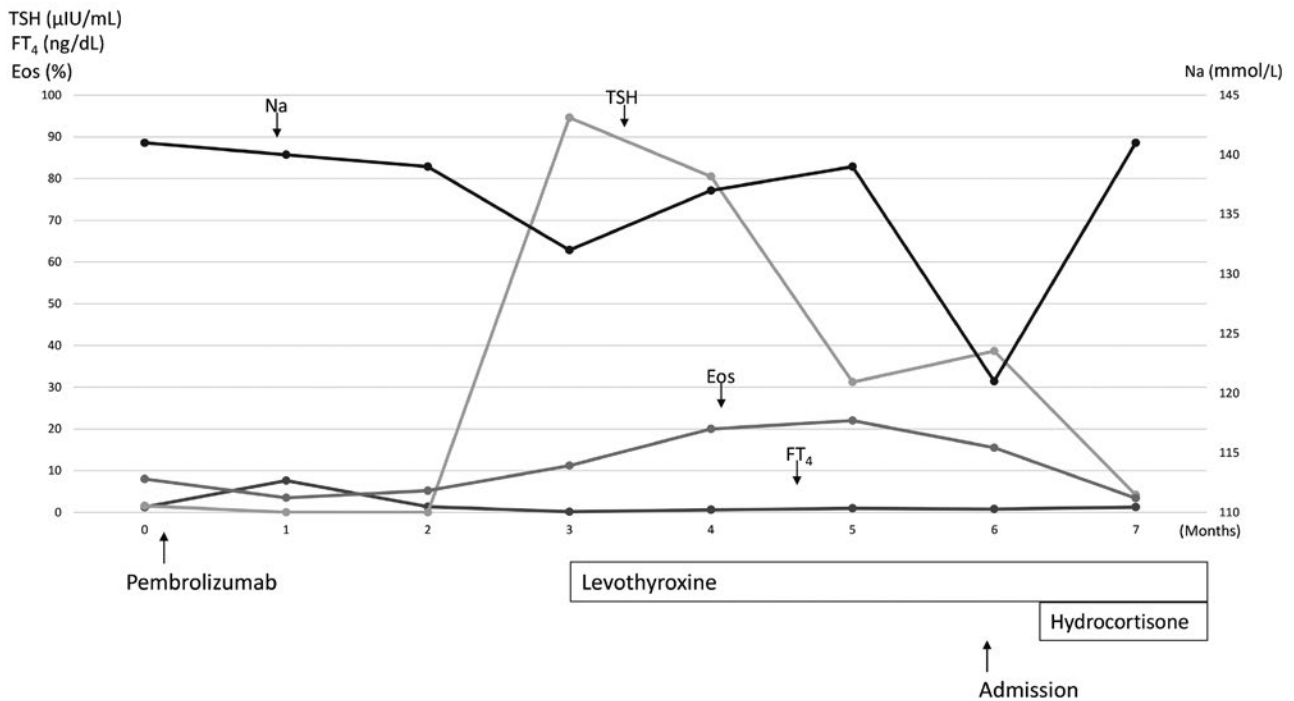


図1 臨床経過. 血清Na, TSH, FT₄, 末梢血好酸球数の推移と治療経過を示す. 下垂体障害発症時(ペムプロリズマブ投与開始から6ヶ月後)には血清Naの低下を認めた.

表1 入院時検査所見

血算		生化学		内分泌	
WBC	2,700/μL	Glu	133 mg/dL	FT ₄	0.80 ng/dL
Neut	40.00 %	AST	63 U/L	TSH	38.66 μIU/mL
Lymp	36.50 %	ALT	11 U/L	浸透圧	258 mOsm/kgH ₂ O
Mono	7.50 %	T-bil	0.6 mg/dL	Cortisol	0.87 μg/dL
Eos	15.50 %	LDH	338 U/L	DHEA-S	11 μg/dL
Baso	0.50 %	ALP	280 U/L	ACTH	2.9 pg/mL
RBC	395 × 10 ⁴ /μL	Cre	1.09 mg/dL	腫瘍マーカー	
Hb	11.1 g/dL	BUN	13 mg/dL	CEA	12.6 ng/mL
Plt	19.3 × 10 ⁴ /μL	CRP	1.38 mg/dL	CA19-9	7 U/mL
尿		Na	121 mmol/L	SCC	4.0 ng/mL
尿蛋白	(-)	K	4.1 mmol/L	CYFRA	1.1 ng/mL
尿糖	(-)	Cl	91 mmol/L		
尿潜血	(-)	CK	1,453 U/L		
尿浸透圧	262 mOsm/kgH ₂ O				
尿Na	54 mmol/L				

画とCRP上昇, 筋原性酵素の上昇, 血清ナトリウム (Na) の低下, TSHの上昇とFT₄低値を認めた. 後日 ACTHとコルチゾール基礎値の低下が判明した.

入院時12誘導心電図(図2): 心拍数41回/minの洞性徐脈を認めた.

入院後経過: 肺癌の増悪はなく, オピオイド過量の可能性を考え, 疼痛増悪がないことを確認しながらフェンタニル貼付剤を1mg, メサドンを5mgへ漸減するも全身

状態の変化を認めなかった. 好酸球分画の上昇と血清Naの低下から副腎不全を疑い, 第9病日にACTHとコルチゾール基礎値の低下が判明し, ヒドロコルチゾン (hydrocortisone) 100mgを投与し(図1), 全身状態, 心電図所見は改善した. 第10病日50mg, 第11病日から30mg, 第16病日から15mgとした. 視床下部ホルモン負荷試験(図3A), 迅速ACTH負荷試験(図3B)では, ACTH, コルチゾールは無反応であったが, 他系統の下

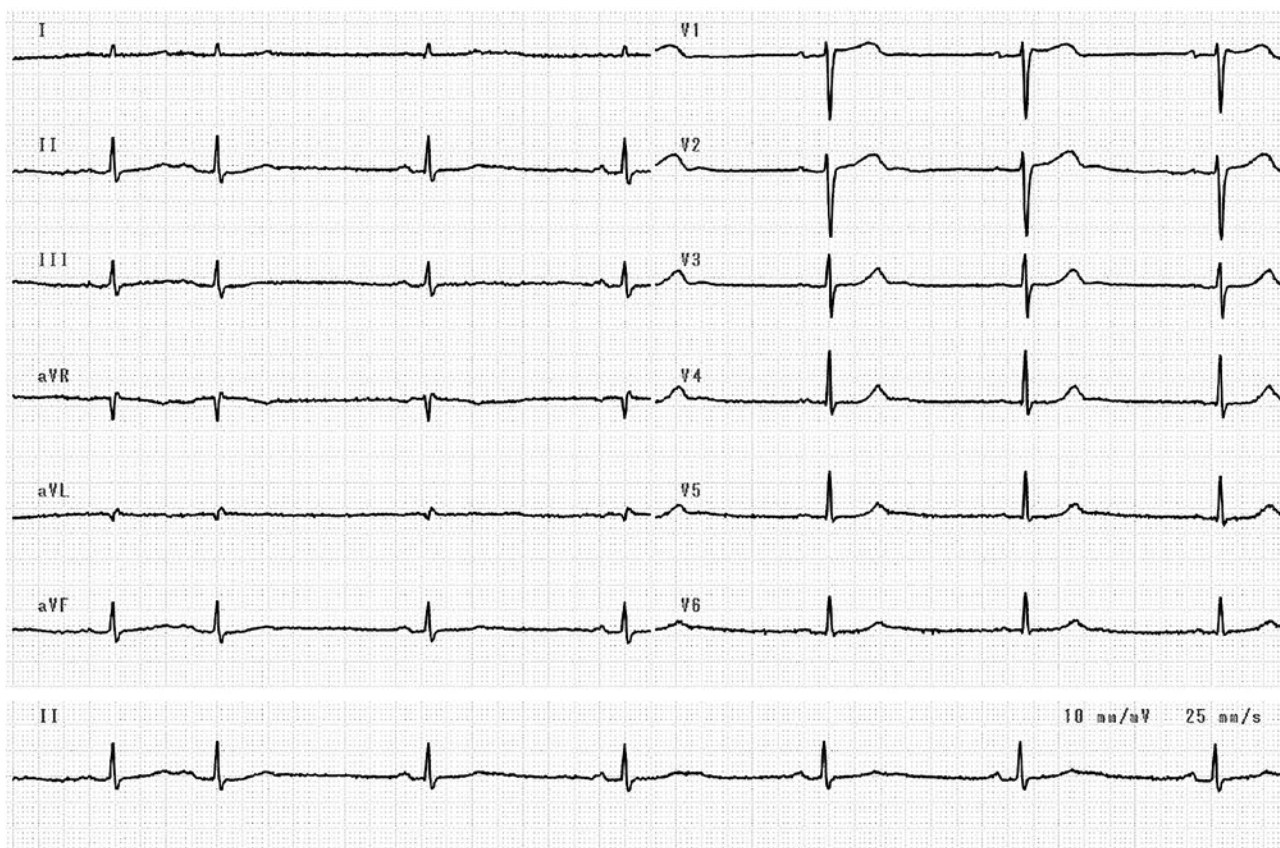


図2 入院時12誘導心電図。心拍数41回/minの洞性徐脈と上室性期外収縮を認めた。

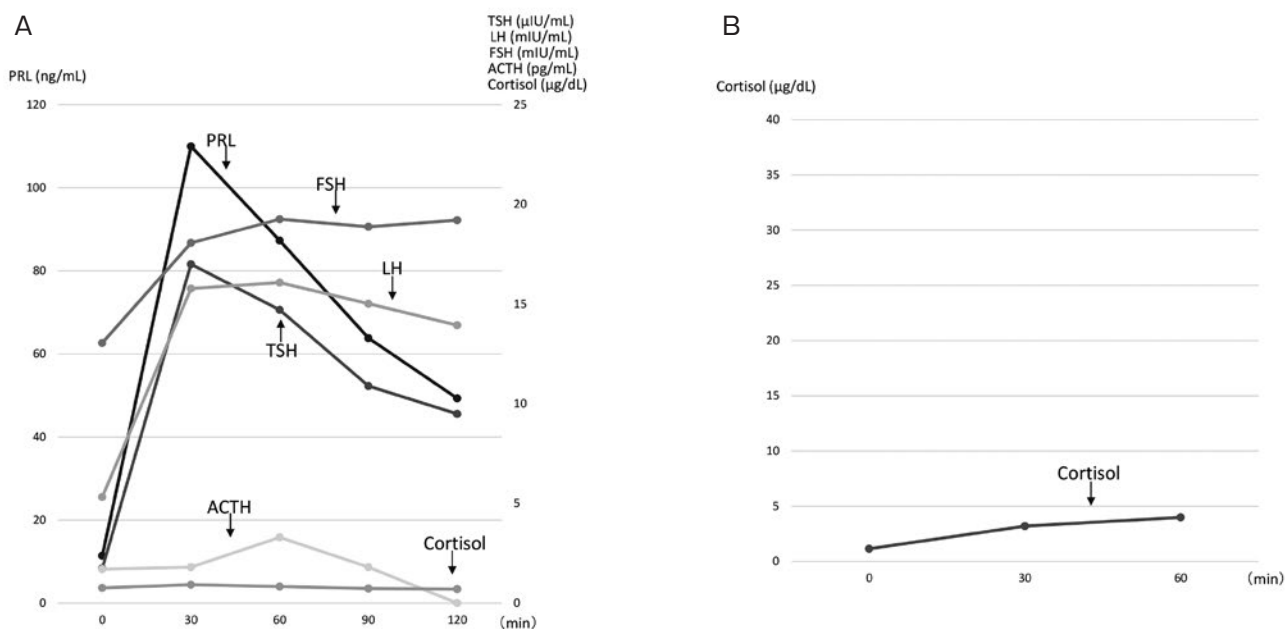


図3 負荷試験所見。(A) 視床下部ホルモン luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH), corticotropin-releasing hormone (CRH), thyrotropin-releasing hormone (TRH) 3者負荷試験。ACTH, コルチゾールは無反応であったが、他系統の下垂体前葉機能は保たれていた。(B) 迅速ACTH負荷試験。コルチゾールは基礎値低値、無反応であった。

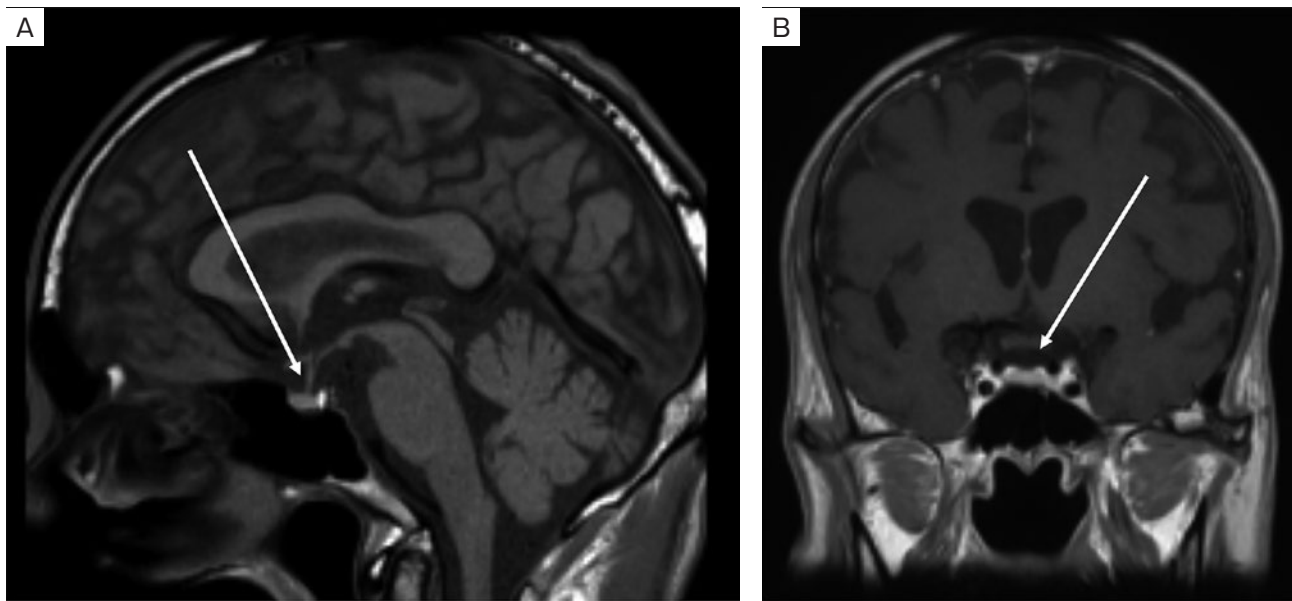


図4 下垂体MRI (T1強調画像)。(A) 造影前矢状断。下垂体の形態は正常で後葉の高信号が保たれている (矢印)。(B) 造影後冠状断。下垂体内に腫瘤性病変を疑わせるような異常増強像は認めない (矢印)。

垂体前葉機能は保たれており、ペムプロリズマブによる下垂体機能障害 (ACTH単独障害) と診断した。下垂体MRI (図4) では明らかな腫大や腫瘤性病変を認めなかった。

考 察

ペムプロリズマブによる内分泌障害の頻度、発症までの中央値は、甲状腺12%、64 (16~457) 日、下垂体0.4%、197 (106~278) 日と報告されている⁶⁾。本症例では、甲状腺障害はペムプロリズマブ投与開始から21日後、下垂体障害は6ヶ月後に判明し既報と同様の時期ではあったが、甲状腺以外の内分泌の項目がフォローされておらず、ACTH分泌低下の発見が遅れてしまった点は反省すべきであった。抗PD-1抗体であるニボルマブ (nivolumab) による下垂体障害は、頻度1%程度¹⁾であり、6回以上投与中に発症し、ACTH単独障害が多い^{1)3)~5)}が、単回投与10ヶ月後に顕在化した報告⁷⁾もあり注意が必要である。血清Naの低下が急性ACTH欠損を予測するとの提言³⁾があり、ACTH欠損による副腎不全は致命的となりうること、副腎不全に気づかずに甲状腺ホルモン補充を行うと急激に副腎クリーゼを発症する場合⁸⁾があり、好酸球数とともに注意すべきである。本症例のように抗PD-1抗体による甲状腺障害発症後に下垂体障害を発症した報告はなく、貴重な症例と考えられた。

ICIsによる下垂体障害は、抗細胞傷害性T細胞抗原 (cytotoxic T-lymphocyte antigen : CTLA)-4抗体では4~10%に発症し、60%に頭痛、70%に下垂体腫大を認め、ACTH分泌低下症が最も高頻度で、次いでTSH分泌低下

症、ゴナドトロピン分泌低下症の頻度が高い。一方抗PD-1抗体ではほとんどがACTH分泌低下症単独で下垂体腫大も認めない¹⁾。下垂体自体がCTLA-4を発現しており抗CTLA-4抗体の標的になりうるが、PD-1、PD-L1の発現は認められておらず抗PD-1抗体での下垂体障害の頻度が少ないことと一致するとされる⁹⁾。

ペムプロリズマブで治療された肺癌患者において、甲状腺障害発症者は非発症者と比較して全生存期間の有意な延長が認められ、無増悪生存期間も発症者8ヶ月、非発症者2ヶ月と発症者が長い傾向にあったとの報告¹⁰⁾がある。投与終了から10ヶ月以上経過後も甲状腺、下垂体機能を含めたirAEsの管理を適切に行い、ICIsにより長期生存が得られる肺癌患者が確実にその恩恵を受けられるよう注意すべきである。

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) 岩間信太郎, 他. 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害. 最新医 2018 ; 73 : 693-700.
- 2) 岩間信太郎, 他. 免疫チェックポイント阻害薬による下垂体障害・下垂体炎. 医のあゆみ 2017 ; 263 : 109-13.
- 3) 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.
- 4) 大川雄太, 他. ニボルマブ投与中に下垂体機能低下症を発症した2例. 日内分泌会誌 2018; 94: 54-6.
 - 5) Okano Y, et al. Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J* 2016; 63: 905-12.
 - 6) Reck M, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
 - 7) 久保田 豊, 他. 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. 肺癌 2018; 58: 980-3.
 - 8) 谷 長行, 他. 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌代謝分野有害事象とその対策. 新潟がんセンター病医誌 2017; 56: 1-7.
 - 9) Joshi MN, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85: 331-9.
 - 10) Osorio JC, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 583-9.

Abstract

A case of single-dose pembrolizumab-induced pituitary dysfunction six months subsequent to thyroid dysfunction

Midori Hashimoto, Haruka Takahashi,
Tatsuru Ishikawa and Kaoru Nishiyama

Department of Pulmonary Diseases, NTT Medical Center Sapporo

A 66-year-old man who had undergone chemoradiotherapy for non-small lung cancer was treated with levothyroxine sodium because he developed thyrotoxicosis and thyroid dysfunction two weeks after receiving one dose of pembrolizumab. He developed hypophysitis six months later. A recent review pointed out that the median time to onset of pituitary damage secondary to ongoing treatment with PD-1 antibody is five months. However, the present case involved hypophysitis six months after a single administration of pembrolizumab, therefore the potential of immune-related adverse events (irAEs) even after the expected period should be kept in mind.