

呼吸困難を主訴としたニボルマブによる ACTH 単独欠損症の 1 例

伊藤 克弘, 内田 稔大, 真鍋 由美, 宮崎 有
伊東 晴喜, 三品 陸輝, 奥野 博
国立病院機構京都医療センター泌尿器科

A CASE OF NIVOLUMAB-INDUCED ISOLATED ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE DEFICIENCY PRESENTING DYSPNEA

Katsuhiro ITO, Toshihiro UCHIDA, Yumi MANABE, Yu MIYAZAKI,
Haruki ITOH, Mutsuki MISHINA and Hiroshi OKUNO

The Department of Urology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

A 66-year-old man had undergone multiple treatments for metastatic renal cell carcinoma, including 11 cycles of nivolumab, which was discontinued because of disease progression. About three weeks after discontinuing nivolumab, he reported suffering from worsening of dyspnea. Pulse oximetry showed no desaturation. His cardiovascular and pulmonary functions were normal. His dyspnea slowly worsened with no underlying diagnosis. Two months after symptoms developed, he was diagnosed with isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency. His dyspnea disappeared soon after receiving hydrocortisone. Nivolumab-induced isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency may not present with typical symptoms, and can occur even after discontinuing nivolumab. Cortisol levels should be routinely monitored in patients who receive nivolumab.

(Hinyokika Kiyo 64 : 391-395, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_10_391)

Key words : Nivolumab, Isolated-ACTH deficiency, Adrenal insufficiency, Renal cell carcinoma

緒 言 症 例

ニボルマブを含む免疫チェックポイント阻害薬は、腫瘍に対するT細胞性の免疫応答を増強することで、腎細胞癌や複数の癌腫に対し治療効果を示し、近年注目されている治療法である¹⁾。その一方で、これらの薬剤には特有の自己免疫関連有害事象 (Immune-Related Adverse Events, IRAE) があり、使用頻度が増えるに従い、われわれ泌尿器科医が遭遇する機会も増加している。

ACTH 単独欠損症は、下垂体での ACTH 低下に伴い副腎でのコルチゾール分泌が低下し、二次性副腎不全を来す疾患である。外傷性以外に下垂体炎後に起こることがあり、その原因として自己免疫性の機序が考えられている²⁾。近年免疫チェックポイント阻害薬による ACTH 単独欠損症が注目されている。しかしながらニボルマブによる ACTH 単独欠損症の報告はまだ少なく、また腎癌治療時の報告は 2 編のみであり、特に泌尿器科医の認知度は低いものと思われる。

今回われわれは、非特異的な症状と検査所見から 2 カ月の間診断がつかなかった ACTH 単独欠損症の 1 例を経験したので報告する。

患 者 : 66 歳, 男性
既往歴 : 心筋梗塞, COPD, 肺線維症, 甲状腺機能低下症, 糖尿病。

アレルギー歴 : なし。

現病歴 : 2005 年 10 月, 54 歳時に左腎細胞癌の診断で根治的左腎摘除術が施行された。病理診断は clear cell type, grade 1 > grade 2, pT1bN0M0, stage I であった。2010 年, 術後 5 年目の CT で多発肺転移, 対側腎転移を指摘され, インターフェロン α の投与が開始された。しかし 2011 年に脾転移が出現したため, スニチニブ投与が開始された。2014 年, 肺転移の増大を認めたためアキシチニブに切り替え 2016 年 11 月まで継続された。2016 年 11 月に対側腎転移の増大を認めたため, アキシチニブは中止された。2017 年 2 月より, 4th line の治療としてニボルマブ (3 mg/kg, 2 週間ごと) 投与が開始された。

ニボルマブによる有害事象として, 8 クール目 (16 週) より好酸球増多 (10%, 基準値 : 1 ~ 6 %) を認めた。また同時期より 37°C 台前半の発熱と, 軽度の労作時の息切れがあったものの, ADL を障害する程

ではなく、ニボルマブは継続された。11クール（22週）投与後より、労作時の息切れが増悪した。また効果判定のCTでは既往の肺線維症のごくわずかな悪化と、対側腎転移の増大を認めたため、ニボルマブは中止された。SpO₂低下を認めず、肺線維症の悪化に対するステロイド投与は行われなかった。

中止後3週間目に、右中心前回の脳梗塞を発症した。その際の頭部MRIで、脳転移や下垂体炎は認めなかった。t-PA静注療法が行われ、右顔面と右手の軽度麻痺を残すのみで症状は改善した。脳梗塞治療後からさらに呼吸困難感が増悪し、歩行に杖が必要となった。同時期より食思不振、不眠も出現した。この時点でもSpO₂の低下は認めなかった。再度施行したCT検査で肺線維症の悪化はなく、KL-6、Sp-Dの上昇も認めないことから、肺疾患による呼吸苦の可能性は低いと判断された。また胸部レントゲン写真・心電図に変化を認めず、N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチドの上昇も認めないことから、心疾患による呼吸苦も否定された。神経学的診察で脳梗塞による呼吸筋麻痺は否定された。腎癌増悪による全身状態悪化の一症状と考え経過観察となり、best supportive careの方針となった。経過観察中も徐々に呼吸困難感は悪化し、もともとは休憩せずに50m程度の歩行可能であったものが、20mを歩くのに数回の休憩を要する程となった。症状発現より2カ月後、高Ca血症が発現し加療のため入院となった。

現 症：身長166cm、体重72kg、体温36.0°C、血圧79/40mmHg（本患者の2カ月前の血圧は134/77mmHgであった）、脈拍数80bpm、SpO₂98%、Karnofsky Performance Status 60%、皮膚の色素沈着、浮腫を認めない。

検査所見：WBC 6,100/ml、白血球分画：好中球43.3%、リンパ球26.6%、単球15.1%、好酸球14.1%（基準値：1～6%）、Hb 10.1g/dl、Plt 24.3×10⁴/ml、Na 138mEq/l、K 4.0mEq/l、Cl 104mEq/l、Ca 11.1mEq/l、TP 6.2g/dl、Alb 3.2g/dl、BUN 40mg/dl、Cr 2.69mg/dl、Glu 97mg/dl、intact PTH 2ng/ml（基準値：9～65ng/ml）、PTH-related protein 2.0pmol/l（基準値：<1.1pmol/l）、活性型 vitamin D 40pg/ml（基準値：20～60pg/ml）、ACTH 7.7pg/ml（基準値：7.2～63.3pg/ml）、コルチゾール 1.08mg/dl（基準値：7.07～19.6mg/dl）、TSH 7.693mU/ml（基準値：0.350～4.940mU/ml）、free T4 0.99ng/dl（基準値：0.70～1.48ng/dl）

臨床経過：高Ca血症に対し、カルシトニン、デノスマブ、生理食塩水投与が行われ、血清Ca値は8.8mEq/lまで低下した。高Ca血症の精査で測定されたコルチゾールが著明に低値を示し、ACTHが比較的

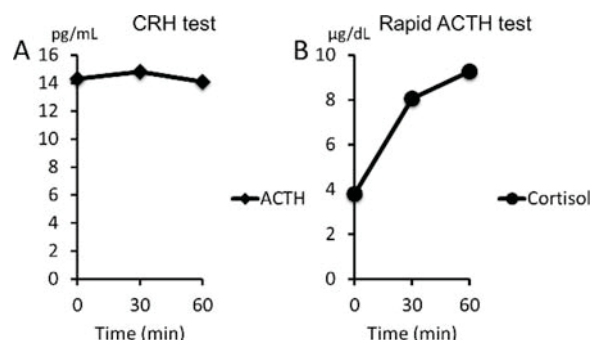


Fig. 1. Results of CRH test (A) and rapid ACTH test (B).

ACTH 負荷試験、CRH 負荷試験が行われた。

内分泌学的検査：迅速 ACTH 負荷試験で負荷前コルチゾール値 3.81 mg/dl、60分後コルチゾール値 9.27 mg/dl と低反応を認めた (Fig. 1)。CRH 負荷試験で負荷前 ACTH 値 14.3 pg/ml、60分後 ACTH 値 14.1 pg/ml と無反応であった。

下垂体ホルモン検査を行い、プロラクチン 23.2 ng/ml（基準値 3.58～12.78 ng/ml）と上昇を認めたが、他のホルモン値は正常範囲であった。

診断後経過：負荷試験の結果から ACTH 単独欠損症と診断し、原因としてニボルマブによる薬剤性が考えられた。ヒドロコルチゾン 15 mg/日の補充療法を開始し、呼吸困難感は投与後1日で急速に改善した。不眠のためヒドロコルチゾンを 5 mg/日まで減量し退院した。ACTH 単独欠損症治療後6カ月目の現在、対側腎転移および肺転移の緩徐な増大を認めるものの、本人の希望で best supportive care を継続中である。また現在まで呼吸苦症状の再発を認めていない。

考 察

ニボルマブによる ACTH 単独欠損症は内分泌関連 IRAE の一種であり、各癌腫に対する臨床試験での発生頻度は1%以下の稀な合併症と報告されている³⁾。しかしながら本邦ではニボルマブ投与患者の3%に発症したとの報告もあり、実臨床で遭遇する機会は予想より多い可能性がある⁴⁾。症例報告としてはこれまでに11例が報告されている⁵⁻¹⁵⁾。本症例も含めた過去の報告とその特徴を Table 1 に示す。ほとんどの症例報告が日本人であり、ニボルマブが日本で最も早く承認されたことも影響していると考えられるが、本邦と他国の頻度の差を考えると、発現に人種差がある可能性は否定できない。

ACTH 単独欠損症は二次性副腎不全により食欲不振、倦怠感、脱力といった症状を来す。これらの症状は癌患者では一般的であり、特に典型的な訴えない場合、症状からの診断は困難な場合がある。筋力低下を主訴とし重症筋無力症と誤認され診断が遅れた

Table 1. Clinical characteristics of nivolumab-induced isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency reported until March 2018

No	Authors	Age/ Gender	Target cancer	Time to onset (months)	Major symptoms	Laboratory findings	Treatment
1	Ishikawa, et al. ⁵⁾	55/M	Melanoma	3	Anorexia, malaise, myalgia	Hypotension	Not described
2	Fujimura, et al. ⁶⁾	68/M	Melanoma	7	None	Not described	Not described
3	Narahira, et al. ⁷⁾	76/F	Melanoma	5	Anorexia, bradykinesia	Hyponatremia	Not described
4	Okano, et al. ⁸⁾	50/M	Melanoma	3.5	Anorexia, fatigue, weakness	Hyponatremia, eosinophilia	High-dose hydrocortisone (100 mg)
5	Kitajima, et al. ⁹⁾	39/M	Melanoma	9	General malaise	Eosinophilia	Replacement dose hydrocortisone
6	Takaya, et al. ¹⁰⁾	75/M	Lung	6	Fatigue, appetite loss	Hypotension, hyponatremia	High-dose hydrocortisone (150 mg)
7	Saijo, et al. ¹¹⁾	65/M	Lung	6	Appetite loss, general fatigue, weight loss	Eosinophilia	High-dose hydrocortisone (125 mg)
8	Seki, et al. ¹²⁾	74/F	Kidney	2.5	General fatigue, appetite loss, nausea	Hyponatremia, eosinophilia	Replacement dose hydrocortisone
9	Zeng, et al. ¹³⁾	54/M	Kidney	6	General fatigue	Hypoglycemia	Replacement dose hydrocortisone
10	Ohara, et al. ¹⁴⁾	63/F	Lung	8	Anorexia, fatigue, myalgia, weakness	Hyponatremia, hypotension	Replacement dose hydrocortisone
11	Takebayashi, et al. ¹⁵⁾	58/M	Melanoma	8	Fatigue, weakness	Hypercalcemia	Replacement dose hydrocortisone
12	Current case	70/M	Kidney	3	Dyspnea	Hypercalcemia, eosinophilia	Replacement dose hydrocortisone

例も報告されている¹⁵⁾。本症例では呼吸困難を主訴としたため、呼吸器疾患と誤認され診断が遅れる原因となった。同様に呼吸困難を主訴とした報告は認めなかったが、急性副腎不全における呼吸困難の頻度は約30%と高い¹⁶⁾。本症例では心不全、肺線維症といった合併症を抱えており、呼吸器症状が前面に出た可能性がある。呼吸困難は心疾患、肺疾患が原因となることが多いが、これらの原因が明らかでない場合、副腎不全を含む内分泌学的な原因精査が必要であるとされている¹⁷⁾。ニボルマブによる下垂体機能低下症は症状が軽度であり診断までに時間がかかったという報告もある¹⁸⁾。このように ACTH 単独欠損症の症状からの診断は難しく、ニボルマブ投与患者には定期的な下垂体・副腎機能のモニタリングが必要であると考えられる。

ACTH 単独欠損症を疑う検査所見としては、低 Na 血症、低血糖、好酸球増多があげられる。症状発現より前に低 Na 血症が出現し診断に有用という報告¹⁹⁾もあるが、過去の症例報告では低 Na 血症を認めた例は半数程度であった。好酸球増多は副腎不全の約 2 割に出現し、グルココルチコイドの好酸球抑制作用が失われることが原因とされている²⁰⁾。ニボルマブによる ACTH 単独欠損症においては本症例を含む12例中 5 例に出現しており、やや頻度が高かった。また本症例と同様に高 Ca 血症を呈した症例を 1 例認めた¹⁵⁾。ACTH 単独欠損症による高 Ca 血症は、機序は不明だが稀な合併症として報告されている²¹⁾。他に原因が明らかでない好酸球増多や高 Ca 血症の出現時には本

疾患も想起する必要がある。また本症例のように利尿薬投与や糖尿病の既往症がある場合、低ナトリウム血症や低血糖といった検査所見は偽陰性となりえることにも注意が必要である。

内分泌関連の IRAE のモニタリングについては、当院では本症例を経験するまでは TSH, free T3, free T4 の測定のみを行っていた。しかしながら本症例の経験から下垂体・副腎機能のモニタリングにはそれだけでは不十分であり、ACTH, コルチゾール、特に病態を直接反映する後者の測定は必須と考え、これらについても月に 1 回の測定を行うことにしている。また IRAE の院内勉強会を開催し、各科で経験した有害事象の共有を行うとともに、スムーズな連携が可能な体制を現在構築中である。

前述の症状があり、早朝のコルチゾール値が低値～正常下限の場合副腎機能低下症を疑う。原発性では ACTH は高値を、二次性の場合は正常～低値を示す。迅速 ACTH 負荷試験でコルチゾール値が無～低反応、CRH 試験で ACTH 値が無～低反応であれば、ACTH 分泌低下症と診断可能である²²⁾。他の下垂体ホルモンの分泌が保たれていれば、ACTH 単独欠損症と診断できる。

ニボルマブによる ACTH 単独欠損症の治療としては、他の免疫関連有害事象に準じて高用量のステロイド投与が行われた症例と、補充療法のみが行われた症例がみられた。内分泌関連 IRAE の場合、通常分泌腺の障害は不可逆的であり、永続的なホルモンの補充が必要とされている²³⁾。他の免疫チェックポイント阻

害薬であるイピリムマブによる下垂体炎の場合には、高用量ステロイドを投与しても最終的なホルモン分泌能に差がなかったという報告がある²⁴⁾。ニボルマブによる ACTH 単独欠損症の場合も、高用量のステロイド投与が行われた症例で全例が治療後に補充療法を継続しており^{8,10,11)}、下垂体炎の症状が強い場合や重篤な副腎不全を来たしていない限り、高用量のステロイド投与は不要であると考えられる。

ニボルマブにより ACTH 単独欠損症が起こった患者の下垂体に対する組織学的な検討がなされた報告がないため、その機序は明らかになっていない。同じく免疫チェックポイント阻害薬であるイピリムマブ（抗 CTLA-4 抗体）では比較的高頻度で下垂体炎を来すことが知られており、下垂体における CTLA-4 の発現により II 型アレルギーを来している可能性が報告されている²⁵⁾。ニボルマブでも同様な機序で発生している可能性があるが、頻度や症状の差を考えるとまったく別の機序である可能性もあり、今後の報告が待たれる。またニボルマブによる ACTH 以外の下垂体ホルモン分泌低下の報告はほとんど認めない。免疫チェックポイント阻害薬以外の自己免疫性下垂体炎の場合でも、ACTH 分泌低下症の頻度が最も高いことから²⁶⁾、ACTH 分泌細胞の脆弱性が理由の可能性はあるが、この点についても今後の検討が必要である。

本症例では明確な症状発現がニボルマブ投与終了後であり、診断に約 2 カ月を要した。ニボルマブ投与終了後には、IRAE のスクリーニングを目的とした血液検査は中止され、泌尿器科医が単独でフォローすることも考えられる。しかしながら近年、免疫チェックポイント阻害薬投与終了後に発生した IRAE の報告が散見される^{27,28)}。治療終了後にも ACTH 単独欠損症を含む内分泌関連の有害事象が起こることを主治医は十分に知っており、その徴候を見逃さないことが重要である。

結 語

呼吸困難を主訴としたニボルマブによる ACTH 単独欠損症の 1 例を経験した。ニボルマブを使用している患者には、コルチゾールの定期的な測定を行うべきと考えられた。

文 献

- 1) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **373**: 1803-1813, 2015
- 2) Andrioli M, Pecori Giralaldi F and Cavagnini F: Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary* **9**: 289-295, 2006
- 3) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al.: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* **373**: 23-34, 2015
- 4) Ariyasu R, Horiike A, Yoshizawa T, et al.: Adrenal insufficiency related to anti-programmed death-1 therapy. *Anticancer Res* **37**: 4229-4232, 2017
- 5) Ishikawa M and Oashi K: Case of hypophysitis caused by nivolumab. *J Dermatol* **44**: 109-110, 2017
- 6) Fujimura T, Kambayashi Y, Furudate S, et al.: Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency possibly caused by nivolumab in a metastatic melanoma patient. *J Dermatol* **44**: e13-e14, 2017
- 7) Narahira A, Yanagi T, Cho KY, et al.: Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency associated with nivolumab therapy. *J Dermatol* **44**: e70, 2017
- 8) Okano Y, Satoh T, Horiguchi K, et al.: Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J* **63**: 905-912, 2016
- 9) Kitajima K, Ashida K, Wada N, et al.: Isolated ACTH deficiency probably induced by autoimmune-related mechanism evoked with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol* **47**: 463-466, 2017
- 10) Takaya K, Sonoda M, Fuchigami A, et al.: Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by nivolumab in a patient with metastatic lung cancer. *Intern Med* **56**: 2463-2469, 2017
- 11) 西條天基, 田中彰彦, 伊藤哲思, ほか: ニボルマブによる治療後に ACTH 欠損による二次性副腎皮質機能低下症を発症した 1 症例. *肺癌* **57**: 226-231, 2017
- 12) Seki T, Yasuda A, Oki M, et al.: Secondary adrenal insufficiency following nivolumab therapy in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Tokai J Exp Clin Med* **42**: 115-120, 2017
- 13) Zeng MF, Chen L, Ye HY, et al.: Primary hypothyroidism and isolated ACTH deficiency induced by nivolumab therapy: case report and review. *Medicine (Baltimore)* **96**: e8426, 2017
- 14) Ohara N, Ohashi K, Fujisaki T, et al.: Isolated adrenocorticotropin deficiency due to nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced lung adenocarcinoma: a case report and literature review. *Intern Med* **57**: 527-535, 2018
- 15) Takebayashi K, Ujiie A, Kubo M, et al.: Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency and severe hypercalcemia after destructive thyroiditis in a patient on nivolumab therapy with a malignant melanoma. *J Clin Med Res* **10**: 358-362, 2018
- 16) 西川哲男, 齋藤 淳, 松澤陽子, ほか: I. 慢性副腎不全の分類, 徴候, 疫学 2. 副腎不全の臨床徴候と診断へのアプローチ. *日内会誌* **97**: 708-710, 2008
- 17) Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al.: An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* **185**: 435-452, 2012
- 18) Faje A: Immunotherapy and hypophysitis: clinical

- presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* **19** : 82–92, 2016
- 19) Asano T, Aoki A, Sasaki M, et al. : Hyponatremia is the valuable manifestation for initiating diagnosis of hypopituitarism in elderly. *Endocr J* **59** : 1015–1020, 2012
 - 20) Spry C : Eosinophilia in Addison's disease. *Yale J Biol Med* **49** : 411–413, 1976
 - 21) Wong RK, Gregory R and Lo TC : A case of isolated ACTH deficiency presenting with hypercalcaemia. *Int J Clin Pract* **54** : 623–624, 2000
 - 22) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 : ACTH 分泌低下症の診断と治療の手引き. 平成17年度総括・分担研究報告書, 2006
 - 23) Gonzalez-Rodriguez E and Rodriguez-Abreu D : Immune checkpoint inhibitors : review and management of endocrine adverse events. *Oncologist* **21** : 804–816, 2016
 - 24) Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. : Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* **172** : 195–204, 2015
 - 25) Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. : Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* **6** : 230–245, 2014
 - 26) Bellastella A, Bizzarro A, Coronella C, et al. : Lymphocytic hypophysitis : a rare or underestimated disease ? *Eur J Endocrinol* **149** : 363–376, 2003
 - 27) Diamantopoulos PT, Gaggadi M, Kassi E, et al. : Late-onset nivolumab-mediated pneumonitis in a patient with melanoma and multiple immune-related adverse events. *Melanoma Res* **27** : 391–395, 2017
 - 28) O' Kane GM, Lyons TG, Colleran GC, et al. : Late-onset paraplegia after complete response to two cycles of ipilimumab for metastatic melanoma. *Oncol Res Treat* **37** : 757–760, 2014

(Received on March 29, 2018)
(Accepted on June 15, 2018)