

ニボルマブ・イピリムマブ併用療法により 間質性肺炎と下垂体炎を異時性に発症した 1 例

早瀬 貴徳, 鷺野 聡, 眞弓翔三朗

矢崎 海, 中村 勇貴, 大島 将

小西 鼓, 齊藤 公俊, 宮川 友明

自治医科大学附属さいたま医療センター泌尿器科

A CASE OF METACHRONOUS OCCURRENCE OF INTERSTITIAL PNEUMONITIS AND HYPOPHYSITIS FOLLOWING NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Takanori HAYASE, Satoshi WASHINO, Shozaburo MAYUMI,

Kai YAZAKI, Yuki NAKAMURA, Masashi OSHIMA,

Tsuzumi KONISHI, Kimitoshi SAITO and Tomoaki MIYAGAWA

The Department of Urology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

A 71-year-old man presented with neck pain. He was diagnosed with renal cell carcinoma of the left kidney with lung and bone metastases. After laparoscopic left nephrectomy, nivolumab plus ipilimumab was introduced as a first-line therapy for intermediate risk metastatic renal cell carcinoma based on the IMDC risk classification. After four cycles of nivolumab plus ipilimumab, he experienced dyspnea and was diagnosed with interstitial pneumonitis. Corticosteroid therapy was initiated, after which the symptoms of interstitial pneumonitis subsided. Corticosteroid therapy was tapered and discontinued after two months of treatment. The patient experienced fatigue at one week after the discontinuation of corticosteroid therapy and was diagnosed with isolated ACTH deficiency due to hypophysitis. He recovered after hydrocortisone treatment. This case involved two different immune-related adverse events (irAE), interstitial pneumonitis and hypophysitis, that occurred asynchronously following nivolumab plus ipilimumab therapy. It is important to observe the patient's condition carefully whether additional irAEs arise when corticosteroid therapy is tapered or discontinued.

(Hinyokika Kyo 67 : 239-243, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_6_239)

Key words : Nivolumab plus ipilimumab, Immune-related adverse event, Renal cell carcinoma, Metachronous occurrence

緒 言

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) は免疫抑制系を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する一方で、様々な免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) を来すことが知られている¹⁻⁴⁾。今回、左腎癌・多発肺転移・骨転移に対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法により間質性肺炎と下垂体炎を異時性に発症した症例を経験したため報告する。

症 例

患 者 : 71歳, 男性

主 訴 : 頸部痛

既往歴 : 高血圧

生活歴 : 喫煙 20本/日, 20~71歳

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 頸部痛を主訴に近医整形外科を受診した。原因検索の CT で左腎に 8 cm 大の腫瘍を認め、当院に受診となった。CT で左腎背側に早期濃染、中心部に低吸収域を含む 8 cm 大の腫瘍を認めた (Fig. 1A)。また、両側肺野には多発する結節影 (Fig. 1B, C)。MRI では頸椎 C7 に T1/T2 強調像で不均一な低信号を認めた (Fig. 2)。左腎癌・多発肺転移・骨転移 (cT3aN0M1 : stage IV) と診断した。腹腔鏡下左腎摘除術を施行し、病理結果は淡明細胞癌・pT3a, G2>G3, Fuhrman grade 4 の診断であった。

術後 1 カ月後に IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) intermediate リスクの腎癌に対して、入院下でニボルマブ・イピリムマブ併用療法を開始した。入院中は有害事象なく経過し、第 6 病日に退院となった。その後、外来で 3 週ごとに投与継続し、4 コース完遂した。しかし、4 コース目投与終了後、9 日目に呼吸困難感を主訴に当科外来を受診

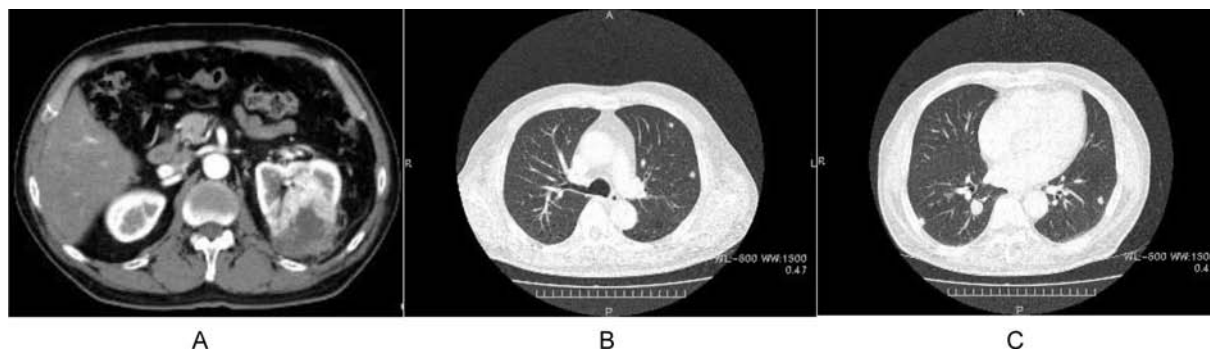


Fig. 1. Contrast-enhanced CT showed a left renal tumor (A) and multiple nodules in bilateral lungs (B and C).

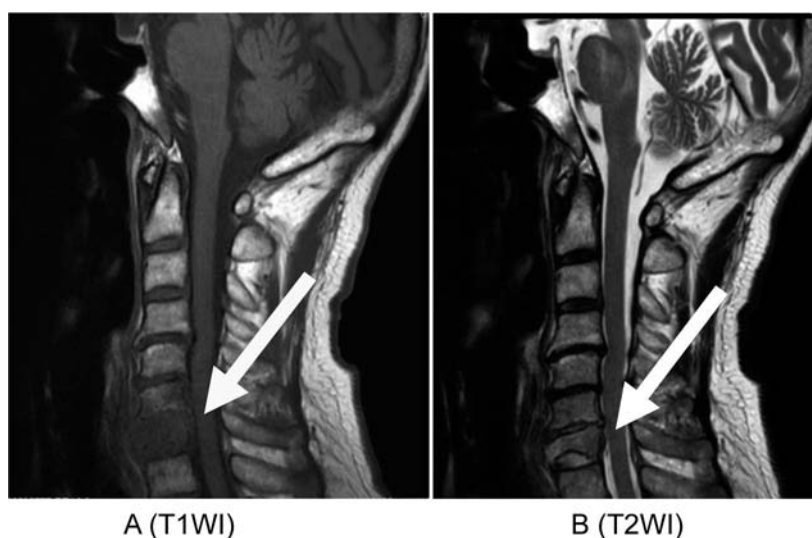


Fig. 2. MRI showed a heterogenous hypointense lesion in the 7th cervical vertebra (A: T1-weighted imaging, B: T2-weighted imaging).

し、間質性肺炎の診断で緊急入院となった。

入院時現症：意識 清明，血圧 129/72 mmHg，脈拍 72/min，整，SpO₂ 94~96% (room air)，軽労作で89%に低下，体温 38.6°C

両側下肺背側優位に吸気時 coarse crackles あり

血液検査所見：WBC 8,920/ μ l (Neut 71.4%，Lymph 10.0%，Mono 7.0%，Eosi 11.2%)，Hb 13.0 g/dl，Plt 51.2×10^4 / μ l，CRP 20.80 mg/dl，Na 129 mmol/l，

K 5.1 mmol/l，Cl 98 mmol/l，補正 Ca 9.5 mg/dl，BUN 16 mg/dl，Cre 1.21 mg/dl，KL-6 383 U/ml (基準値：105~435 U/ml)，TSH 0.091 μ IU/ml (基準値：0.38~4.31 μ IU/ml)，Free T4 1.92 ng/dl (基準値：0.82~1.63 ng/dl)，Free T3 2.26 pg/ml (基準値：2.17~3.34 pg/ml)，コルチゾール 10.50 μ g/dl (基準値：7.07~19.6 μ g/dl 〈午前6~10時に測定〉)

胸部 CT：両側上葉・下葉および中葉の一部にすり



Fig. 3. CT showed ground glass opacities and consolidations in bilateral lungs. No metastatic lesion was detected.

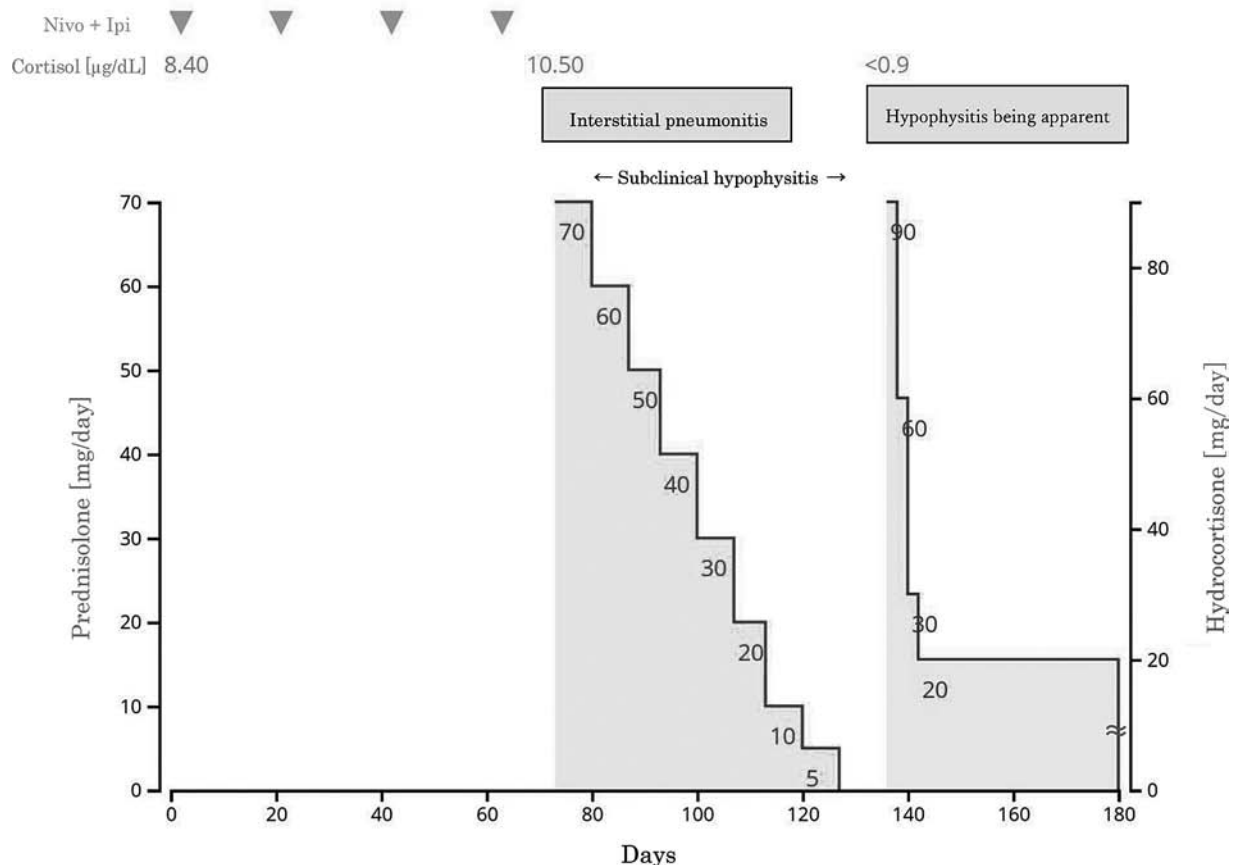


Fig. 4. Treatment course.

ガラス影を認め、下葉には浸潤影を伴う。肺転移巣は認められなかった (Fig. 3)。

治療経過：ニボルマブ・イピリムマブによる薬剤性肺障害 Grade 2 と診断し、入院下でプレドニゾロン 70 mg/日 (1 mg/kg/日) を投与開始した。その後、症状・画像所見ともに改善傾向となり、プレドニゾロンは 10 mg/週ずつ減量した。プレドニゾロン 60 mg/日に減量後も肺炎の増悪はなく退院とした。その後、外来で 10 mg/週ずつ減量し、2 カ月後にプレドニゾロンを終了した。また、同時期での CT で肺転移は CR であり、頸部痛も消失し、骨転移巣の増悪も認められなかった。

しかし、プレドニゾロン終了後 1 週間後に全身倦怠感を主訴に緊急受診した。血液検査でコルチゾールの

著明な低下 (コルチゾール：0.9 µg/dl 以下, Fig. 4) を認め、副腎不全の診断で緊急入院とした。ニボルマブ・イピリムマブ併用療法による副腎不全を疑い、内分泌代謝科にコンサルトし、ステロイドの補充は行わず、迅速 ACTH 試験, CRH 負荷試験を行った。下垂体 MRI で器質的異常所見は認めず、負荷試験の結果 (Table 1, 2) より ACTH 分泌不全の診断基準を満たすこと^{5,6)}、プロラクチンは軽度高値であるもの

Table 1. Rapid adrenocorticotrophic hormone (ACTH) test: a normal response is defined as a blood cortisol level peaking at 18 µg/dl or higher after ACTH stimulation. The peak blood cortisol level after stimulation was 2.7 µg/dl; therefore, the diagnosis of primary or secondary adrenocortical insufficiency was made.

	Pre	30 min	60 min
Cortisol (µg/dl)	≤0.9	1.90	2.70

Table 2. Corticotropin-releasing hormone (CRH) tolerance test: a normal response is defined as a condition in which the basal ACTH level is within the normal range and the peak ACTH level at 30 to 60 minutes after CRH stimulation rises to at least 2 times higher than the basal ACTH level. Pituitary adrenal insufficiency is diagnosed in patients with a low to normal basal ACTH level who show no or low response to CRH stimulation. The ACTH level was lower than the lower limit, and no response was observed after CRH stimulation; therefore, ACTH hyposecretion was diagnosed.

	Pre	30 min	60 min	90 min
ACTH (pg/ml)	<1.5	<1.5	<1.5	
Cortisol (µg/dl)	≤0.9		≤0.9	≤0.9

Table 3. Other pituitary hormone levels were in the normal range except for prolactin which was higher than the normal limit.

Pituitary hormones	Values	Normal range	Unit
GH	0.38	0.003-0.970	ng/ml
TSH	2.715	0.38-4.31	μ IU/ml
PRL	21.89	3.58-12.78	ng/ml
LH	2.40	0.79-5.72	mIU/ml
FSH	3.68	2.0-8.3	mIU/ml
ADH	2.2	≤ 2.8	pg/ml

の、その他の下垂体ホルモンの血清値が正常範囲内であること (Table 3) より下垂体炎 (ACTH 単独欠損) による副腎機能不全と診断した。

ヒドロコルチゾン 90 mg/日の内服を開始し、症状は改善した。隔日でヒドロコルチゾン 90 mg/日→60 mg/日→30 mg/日→20 mg/日と漸減し、20 mg/日で退院とした。現在、最終投与より1年半経過しているが、経過中に間質性肺炎が再燃し、プレドニゾン 60 mg/日 (1 mg/kg/日) で開始した。10 mg/週ずつ減量し、2カ月後にはヒドロコルチゾン 20 mg/日に戻り、現在も内服を継続している。ニボルマブは再開していないが、多発肺転移は CR、骨転移は SD を維持している。

考 察

本邦では2018年よりニボルマブ・イピリムマブ併用療法が進行性腎癌 IMDC リスク分類で intermediate と poor リスク症例に対して一次治療として使用が可能となった。抗 PD-1 抗体のニボルマブ、抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブのような標的の異なる複数の ICI を組み合わせることで、より強い免疫抑制シグナルの解除と T 細胞の活性化が期待されるが、irAE の頻度は高くなることが報告されている⁷⁻⁹⁾。本症例は ICI による間質性肺炎と下垂体炎を発症した。腎癌に対する薬物療法における肺障害の頻度はニボルマブ単剤で 4.4%、ニボルマブ・イピリムマブ併用で 6.2%、下垂体障害 (下垂体炎・下垂体機能低下症) の頻度はニボルマブ単剤で 0.5%、ニボルマブ・イピリムマブ併用で 4.4% と報告されている⁷⁾。また、悪性黒色腫に対するイピリムマブ単剤投与では肺障害の頻度は 1.9%、下垂体障害の頻度は 5.1% と報告されている⁹⁾。これらより下垂体炎にはイピリムマブ、肺障害にはニボルマブがより強く影響していることが示唆される。また、内分泌関連 irAE に関するメタアナリシスにおいても抗 CTLA-4 抗体における下垂体障害の頻度は抗 PD-1 抗体と比較して高いことが報告されている¹⁰⁾。イピリムマブ使用時には下垂体炎に留意する必要があると思われる。

本症例はニボルマブ・イピリムマブ併用療法による間質性肺炎を発症し、間質性肺炎に対するステロイド治療中に異時性に下垂体炎を発症したと考えられた。中等度以上の irAE に対する治療はステロイド (プレドニゾン) が一般的であり、下垂体炎の治療も同様にステロイド (ヒドロコルチゾン) の補充である¹¹⁾。本症例では間質性肺炎に対するプレドニゾン治療中に発症した下垂体炎が顕在化せず、間質性肺炎が軽快しプレドニゾンを中止した後に下垂体炎による副腎不全が顕在化したものと考えられた。副腎不全は治療開始から10週の時点では発生しておらず、20週 (ステロイド治療終了1週間後) で顕在化したため、10~20週のいずれかの時期に発症したものと考えられた (Fig. 4)。薬剤使用から下垂体障害発症までの期間 (中央値) に関しては抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブで10週、抗 PD-1 抗体のニボルマブで5カ月と、抗 CTLA-4 抗体で早期に発生すると報告されている¹²⁻¹⁴⁾。発症時期の観点からも本症例の下垂体炎はイピリムマブの寄与が強いと考えられた。

irAE 併発の本邦報告例では悪性黒色腫に対してニボルマブ投与後、セカンドラインとしてイピリムマブ使用時に間質性肺炎と下垂体炎が同時に併発した報告が存在した¹⁵⁾。しかし、腎細胞癌に対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法での irAE 併発の報告はわれわれの検索しえた範囲では存在しなかった。

irAE は早期発見が重要であるが、血液検査においてコルチゾール値は内因性コルチゾールと外因性 (糖質コルチコイド) の両者を反映するため、プレドニゾン内服下では異時性に発症した副腎不全をコルチゾール値で診断することは不可能である。また、プレドニゾン内服下では ACTH の分泌もネガティブフィードバックにより抑制されている可能性があり ACTH 値の測定も診断の助けとはならず、プレドニゾン内服下で ACTH 欠損型の下垂体炎や副腎不全を診断することは非常に困難と考えられる。ステロイド治療を終了する際には下垂体炎・副腎不全を含む irAE の顕在化を念頭に厳密な経過観察が必要であり、ステロイド治療後速やかにコルチゾール値・ACTH 値の測定を行うことにより早期の診断が可能になると考えられる。また、ICI 関連の下垂体炎、甲状腺機能低下症、1型糖尿病、副腎不全などの内分泌関連疾患の50%近くは不可逆的であり、下垂体炎の中でも本症例のような ACTH 欠損型の下垂体炎はほとんどが回復しないと報告されている^{10, 16-19)}。

下垂体炎発症機序に関しては岩間らがマウスを用いた検討を行っている²⁰⁾。下垂体ではホルモン産生細胞の一部が CTLA-4 を発現しており、抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブが下垂体に直接作用することで、補体 C4d の活性化が起こることを示した。また、抗

CTLA-4 抗体投与後に下垂体炎を発症したマウスの血中において、下垂体に対する自己抗体（抗下垂体抗体）が陽性化していた。このことはⅡ型アレルギー反応を介した初期の炎症が下垂体への自己免疫発症につながり、下垂体炎を呈していると考えられており、この仮説がヒトでも合致しえることが示唆されている²¹⁾。また、抗 CTLA-4 抗体投与により下垂体炎を発症した剖検症例において、下垂体の病理所見はリンパ球浸潤を伴う壊死像を呈しており、下垂体炎が不可逆になりえることがうかがえる¹²⁾。本症例も不可逆になりえる可能性を考慮し、今後永続的なヒドロコルチゾンの投与が必要か否かを検討していく必要がある。

結 語

左腎癌・多発肺転移・骨転移に対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法により間質性肺炎と下垂体炎を異時性に発症した症例を経験した。今後永続的なヒドロコルチゾンの投与が必要か否かを検討しつつ、厳密な経過観察が必要であると考えられた。

文 献

- Alaiwi SA, Xie W, Nassar AH, et al.: Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors after significant immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* **8**: e000144, 2020
- Hinata N, Yonese J, Masui S, et al.: A multicenter retrospective study of nivolumab monotherapy in previously treated metastatic renal cell carcinoma patients: interim analysis of Japanese real-world data. *Int J Clin Oncol* **25**: 1533-1542, 2020
- Shimozaki K, Sukawa Y, Beppu N, et al.: Multiple immune-related adverse events and anti-tumor efficacy: real-world data on various solid tumors. *Cancer Manag Res* **12**: 4585-4593, 2020
- Singh V, Chu Y, Gupta V, et al.: A tale of immune-related adverse events with sequential trials of checkpoint inhibitors in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Cureus* **12**: e8395, 2020
- 方波見卓行: 迅速 ACTH 試験, 内分泌機能検査実施マニュアル, 成瀬光栄, 平田結喜緒, 肥塚直美編, 改訂第 3 版, pp 88, 診断と治療社, 東京, 2019
- 福田いずみ, 田中 聡: 下垂体前葉機能低下症診断基準・アルゴリズム, CRH 試験, 内分泌機能検査実施マニュアル, 成瀬光栄, 平田結喜緒, 肥塚直美編, 改訂第 3 版, pp 48-49, 診断と治療社, 東京, 2019
- 小野薬品工業: 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025, ONO-4538-16/CA209214), <https://www.iraeatlas.jp/ild/not-to-miss/occurrence.html>, (accessed Jan 31st, 2021)
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al.: Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* **377**: 1345-1356, 2017
- 小野薬品工業: 海外第Ⅲ相試験 (CA209067), <https://www.iraeatlas.jp/endocrinopathy/hypopituitarism/early-detection/occurrence.html>, (accessed Jan 31st, 2021)
- Filette JD, Andreescu CE, Cools F, et al.: A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Horm Metab Res* **51**: 145-156, 2019
- 馬場英司, 勝俣範之, 中西洋一, ほか: 免疫チェックポイント阻害薬の副作用管理 総論, がん免疫療法ガイドライン, 日本臨床腫瘍学会編, 第 2 版, pp 22-24, 金原出版株式会社, 東京, 2019
- Caturegi P, Dalmazi GD, Lombardi M, et al.: Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series. *Am J Pathol* **186**: 3225-3235, 2016
- 岩間信太郎, 有馬 寛: 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. 医学のあゆみ **263**: 109-113, 2017
- 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
- 長谷川 巧, 八代 浩, 長谷川義典, ほか: Nivolumab から Ipilimumab へ変更後に下垂体炎と間質性肺炎を併発した悪性黒色腫の 1 例. *Skin Surg* **29**: 111-116, 2020
- Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, et al.: Autoimmune endocrine dysfunction associated with cancer immunotherapies. *Int J Mol Sci* **20**: 2560, 2019
- Girotra M, Hansen A, Farooki A, et al.: The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectr* **2**: pky021, 2018
- Albare 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
- Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al.: Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev* **58**: 70-76, 2017
- Iwama S, Remigis AD, 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
- 岩間信太郎, 有馬 寛: 免疫チェックポイント阻害薬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 **40**: 90-94, 2017

(Received on October 22, 2020)
(Accepted on March 2, 2021)