

子宮体癌に Pembrolizumab を使用し著効したが免疫関連副作用と思われる下垂体機能不全を契機に死亡した1例

日本赤十字社和歌山医療センター 産婦人科部

松本 彩, 日野 麻世, 濱口 史香, 春日 摩耶, 山西 恵, 山西優紀夫,
横山 玲子, 山村 省吾, 坂田 晴美, 豊福 彩, 吉田 隆昭

索引用語：Pembrolizumab, MSI-High 固形がん, pseudo-progression, 子宮体癌, 免疫関連副作用

要 旨

子宮体癌, 高頻度マイクロサテライト不安定性に対して Pembrolizumab を使用し偽増悪後に著効したが, 免疫関連副作用のため死亡したと思われる1例を経験したため報告する. 症例は56歳, 歩行障害を主訴に受診し, 重症貧血およびCTにて骨盤内腫瘍と十二指腸穿孔をみとめた. MRIで筋層浸潤のある子宮内腫瘍をみとめ, 腔内の白色腫瘍を生検したところ Adenocarcinoma であり子宮体癌の診断にて手術を施行した. 術後病理組織診断は High-grade carcinoma であった. 化学療法は奏効せず Pembrolizumab 投与を開始した. 3回投与後腫瘍径の増減にばらつきがあったが, 腫瘍マーカーは漸減した. 6回投与後にはいずれの腫瘍も著明に縮小した. 8回投与時に全身倦怠感や食思不振が出現し, 3週間後に傾眠傾向, 脱水, 心房細動などをみとめて入院となった. Pembrolizumab による下垂体機能不全と診断しステロイド治療を行うも入院後5日に心不全のため永眠された. 婦人科領域において Pembrolizumab に関する報告は少なく他科の知見を交えながら考察する.

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体は, がん化学療法後に増悪した進行・再発の Microsatellite instability (MSI)-High を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)に対して2018年12月から承認された新しい薬剤である. 子宮体癌においては約20~30%でMSI-Highに起因するDNA mismatch repair pathwayの異常が報告されている¹⁾.

Pembrolizumabは非小細胞性肺がんで多く

使用されており症例の蓄積が進んでいるが, 婦人科領域における投与症例はまだ少なく, その効果や副作用について未だ不明な部分も多い.

これまで再発・進行例の子宮体癌の生存率は低く高い奏効率を呈する治療法はなかったが, Pembrolizumabの奏効率が34.4%と比較的高く報告されており注目されている. またその特徴的な抗腫瘍効果のため殺細胞性抗がん剤や分子標的治療薬とは全く異なった反応が現れることがあり, 特に免疫関連副作用が特徴的である.

奏効例で一時的な腫瘍増大をみる現象はpseudo-progression(偽増悪)と呼ばれており, 腫瘍組織周囲にTリンパ球が集積し炎症・壊死組織ができることに起因すると考えられている.

MSI-High 婦人科がんでのpseudo-progressionはPubMedで調べる限り報告例はなかった. 子宮体癌にPembrolizumabを使用し著効

(令和2年11月18日受付)(令和2年12月23日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
産婦人科部

松本 彩

したが、免疫関連副作用のため死亡したと思われる 1 例を経験したため報告する。

症 例

症例は初診時 56 歳未婚女性。既往歴に腰椎椎間板ヘルニアがあり、家族歴に父 大腸がん、母 胆のうがん、母方祖母 子宮がん（詳細不明）がある。12 歳で初経発来したが以降の月経周期は不規則で妊娠歴はない。検診で 5 年前から貧血を指摘されていたが受診はなかった。X 年 1 月に歩行障害のため前医を受診したところ、重症貧血 (Hb 4.5 g/dl) をみとめた。CT にて骨盤内腫瘍と十二指腸穿孔をみとめ骨盤内腫瘍に対する精査のため当科紹介となった。

初診時、腔分泌物は血性中等量、腔内に白色腫瘍をみとめた。経腔超音波断層法で子宮内にモザイクエコーを呈する腫瘍をみとめた。CT にて左閉鎖リンパ節や傍大動脈リンパ節の腫大をみとめたが、他臓器への転移を疑う所見はなかった。骨盤単純 MRI にて子宮内腔および腔内に充満する拡散制限を伴う腫瘍をみとめ、子宮筋層 1/2 以上の浸潤が示唆された。

腔内の白色腫瘍を生検したところ Adenocarcinoma であった。CEA 5.5 ng/ml, CA125 111.3 U/ml, CA19-9 114.3 U/ml と腫瘍マーカーの上昇をみとめた。MSSA による敗血症を合併したためセフメタゾールナトリウム 1 g*3/日を投与し軽快した。

十二指腸穿孔に対しては絶食・補液にて保存

的に加療し、2 週間後全身状態が安定したため腹式単純子宮全摘術／両側付属器摘出術／十二指腸穿孔修復術を施行した。術中出血量は 3,234g (腹水 1,500ml を含む)、術中に RBC 10 単位、FFP 12 単位を輸血した。

術後病理組織診断は High-grade carcinoma, pT2 であり脈管侵襲はあきらかではなかった。周術期の輸血による心不全・肺水腫となり、精査したところたこつぼ型心筋症と診断された。利尿薬、電解質管理にて症状は改善し、発症後 1 ヶ月で心機能は正常化した。

術後パクリタキセル／カルボプラチン療法を 6 回投与したが、リンパ節の増大をみとめ CA19-9 は 43.8 U/ml と上昇し病勢進行と判断した。ドキシソルビシン／シスプラチン療法を 3 回投与したがさらにリンパ節が増大し、CA19-9 は 393 U/ml と上昇した。MSI-High であり術後 11 ヶ月より Pembrolizumab 200 mg 3 週毎投与に変更した。

Pembrolizumab 2 回投与後より好酸球分画が 11.7% と上昇し、以後 10% 台前半を推移した。3 回投与後の CT にて左内腸骨リンパ節は短径 27 mm から 52 mm へ、傍大動脈リンパ節は短径 22 mm から 15 mm へと増減のばらつきがみられたが、CA19-9 は 54.4 U/ml と一貫して低下傾向を示した。

Pseudo-progression である可能性を考え Pembrolizumab 投与を 6 回継続した。腫瘍マーカーは基準値内まで低下し、左内腸骨リンパは 52 mm から 18 mm (図 1)、傍大動脈リンパ節

【図 1】治療による内腸骨リンパ節短径の推移



A. Pembrolizumab 開始前 27 mm

B. Pembrolizumab 3 回投与後 52 mm

C. Pembrolizumab 6 回投与後 18 mm

は短径 10 mm 未満と縮小を得たため、以後も Pembrolizumab の投与を継続した。

Pembrolizumab 7 回投与時に FT4 0.75 ng/dl, TSH 3.4 μ IU/ml と FT4 のみ低下をみとめたが、自覚症状は伴わず糖尿病・内分泌内科と併診し慎重な経過観察とした。

Pembrolizumab 8 回投与時に全身倦怠感や食思不振を訴え、ヘマトクリットが 49.9%、尿定性検査でケトン 3+ と脱水、飢餓所見をみとめた。好酸球分画が 16.9% と上昇していたが、血清 Na 値 141 mmol/L、血糖 99 mg/dL と正常範囲内であった。FT4 0.90 ng/dl, TSH 5.44 μ IU/ml と TSH のみ上昇をみとめた。十分な飲水／食事摂取を促し Pembrolizumab を投与した。

以後も食思不振が続き、3 週間後の受診には傾眠傾向、脱力、脱水、腎機能低下、低 K 血症 (K 2.8 mmol/L)、120-160 bpm (脈不整) をみとめたため入院管理とした。電解質管理・補液にて脱水・低 K 血症は補正したが意識障害は改善しなかった。

心機能は維持できており心房細動に対してビソプロロール 8 mg/日の貼付を開始した。入院翌日に ACTH 1.5 pg/ml、コルチゾール 0.2 μ g/dl といずれも低下していたが、頭部単純 MRI では下垂体を含め異常所見はみとめなかった。Pembrolizumab による下垂体機能不全と診断し、同日よりヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム 100 mg/日 (1.33 mg/kg) の点滴静注を入院後 4 日まで継続した。

しかし意識状態は改善せず、入院 5 日後に呼吸困難、SpO₂ 低下、胸部レントゲン写真での心拡大・肺水腫をみとめたため ICU に入室し循環・呼吸管理を行ったが、治療は奏功せず同日に永眠された。剖検は希望されなかった。病悩期間は 1 年 5 ヶ月であった。

考 察

免疫チェックポイント阻害剤では、一般的な抗癌剤治療と異なり特有の副作用や治療経過をみとめることがある。今回の症例では、Pembrolizumab を 3 回投与後に腫大リンパ節が増大するものと縮小するものが混在したが、6 回投与後にはいずれの腫瘍も縮小し奏功を得た。

このように奏効例で一時的な腫瘍増大をみとめる現象は pseudo-progression (偽増悪) と呼ばれており、免疫チェックポイント阻害剤の 1.5~17% でみられると報告されている²⁾。われわれの症例では治療開始後 12 週の CT にて pseudo-progression を確認しており、pseudo-progression の発現時期として 12 週以内が 62.5% という既報と一致する²⁾。

現在、免疫チェックポイント阻害剤特有の経過を反映した immune-related-RECIST (ir-RECIST) が提示されているが³⁾、進行か pseudo-progression かの鑑別法は経過観察のみであり、効果的な鑑別法は未だ見つかっていない。

本症例では縮小しているリンパ節もみとめられたこと、腫瘍マーカーは経時的に低下していたため pseudo-progression を疑い治療を継続した。12 週後の CT にてすべてのリンパ節が縮小したため pseudo-progression の診断に至った。腫瘍マーカーが低下していれば pseudo-progression の可能性が高まると報告があるが、腫瘍免疫効果による炎症反応の過程で腫瘍マーカーが上昇することも報告されており上昇していた場合は鑑別が困難である²⁾。インターロイキン 8 が腫瘍マーカーに代わって鑑別の一助となるという報告もある⁴⁾。

本症例では、Pembrolizumab による免疫関連副作用がみられた。Pembrolizumab 2 回投与後より好酸球分画が 11.7% と上昇し、以後 10% 台前半を推移した。また、Pembrolizumab 7 回投与時から無症候性甲状腺機能低下症をみとめた。Pembrolizumab 8 回投与時に全身倦怠感や食思不振をみとめ、好酸球分画が 16.9

%と10%台後半へ上昇したが血清 Na 低値や低血糖はみとめなかった。

後方視的に考察すると下垂体機能不全がこの頃より出現したと考える。食思不振や全身倦怠感などの出現があれば受診するように説明していたが、症状出現後も本人からの連絡はなく、定期受診時に発見され早期の介入ができなかった。好酸球の上昇、食思不振や疲労感が出現した時点で ACTH/コルチゾールを測定すれば、早期介入でき重症化を防げた可能性がある。

入院時から心房細動が継続したが心臓超音波検査では心機能異常をみとめず、ピソプロロール 8 mg/日の貼付にて治療を開始した。しかし治療は奏功せず入院5日目に心不全のため永眠された。死因として、輸液負荷によるたこつぼ型心筋症の再燃や心房細動による心不全、Pembrolizumab による免疫関連副作用の1つである心筋炎などが鑑別として考えられるが、明確な死因は不明である。

本症例は、Pembrolizumab 著効例での免疫関連副作用をみとめたが、MSI-High 固形がんに対する抗 PD-1 抗体の奏功と免疫関連副作用の出現についての報告はほとんどない。非小細胞性肺癌では免疫関連副作用がみられる症例で奏効率上昇と無増悪期間延長が有意差をもって示されているという報告は複数ある^{5, 6, 7)}。今後症例の蓄積が期待されるが、非小細胞肺癌での結果を踏まえると奏功したときには特に免疫関連副作用の出現に留意すべきである。

結 論

子宮体癌に Pembrolizumab を使用し著効したが、免疫関連副作用と思われる下垂体機能不全を契機に死亡した1例を経験した。免疫チェックポイント阻害剤では、pseudo-progression が起こりうること、特に奏効例では免疫関連副作用の出現に留意し診療を行うべきと考えられた。

引用文献

- 1) Le Gallo M, Bell DW. The emerging genomic landscape of endometrial cancer. *Clin Chem.* 2014 ; 60 : 98-110
- 2) Passler M, Taube ET, Sehouli J, et al. Pseudo - or real progression? An ovarian cancer patient under nivolumab : A case report. *World J Clin Oncol.* 2019 ; 10 : 247-255
- 3) Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors : immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009 ; 15 : 7412-7420
- 4) Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2017 ; 28 : 1988-1995
- 5) Komiya K, Nakamura T, Abe T, et al. Discontinuation due to immune-related adverse events is a possible predictive factor for immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2019 ; 10 : 1798-1804
- 6) Fujii T, Colen RR, Bilen MA, et al. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes : the MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs.* 2018 ; 36 : 638-646
- 7) Cortellini A, Chiari R, Ricciuti B, et al. Correlations Between the Immune-related Adverse Events Spectrum and Efficacy of Anti-PD1 Immunotherapy in NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer.* 2019 ; 20 : 237-247

Key words ; Pembrolizumab, MSI-High, Pseudo-progression, Corpus cancer, Immuno-Related Adverse Event

Death from hypopituitarism thought to be caused by immune-related adverse events in a patient with corpus cancer treated effectively with pembrolizumab

Aya Matsumoto, Mayo Hino, Fumika Hamaguchi, Maya Kasuga, Megumi Yamanishi,
Yukio Yamanishi, Reiko Yokoyama, Shougo Yamamura, Harumi Sakata,
Aya Toyofuku, Takaaki Yoshida

Department of Gynecology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Abstract

We report a case of death from hypopituitarism thought to be caused by immune-related adverse events in a patient with corpus cancer who showed pseudoprogression and was treated effectively with pembrolizumab. The patient was a 56-year-old woman with difficulty walking who was found to have severe anemia at our hospital. A computed tomography scan showed a mass in the pelvis and a duodenal perforation. A magnetic resonance imaging examination revealed an invasive intrauterine tumor. Histology revealed adenocarcinoma. She was diagnosed with corpus cancer and underwent surgery with abdominal total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. The postoperative histopathological diagnosis was corpus cancer and high-grade carcinoma. Chemotherapy was not effective, and she received pembrolizumab. After 3 cycles of pembrolizumab, one tumor increased in size, and the other decreased in size; the tumor marker levels were consistently reduced. After 6 cycles of pembrolizumab, all of the tumors were markedly reduced. After 8 cycles of pembrolizumab, she suffered from physical exhaustion and anorexia. Three weeks later, she presented with somnolence, dehydration and atrial fibrillation, causing her to be admitted to the hospital. She was diagnosed with hypopituitarism, which was thought to be an immune-related adverse event of pembrolizumab, and received steroid therapy, but she died five days after hospitalization. There are few reports of pembrolizumab from gynecology departments, so we wish to share the details of this case with other departments.

