

症例報告

乳癌術前Pembrolizumab投与にてACTH単独欠損症による副腎不全を来した1例

小林和貴¹, 永生高広¹, 朝賀敬將², 若松克侑¹, 鈴木崇文¹, 古賀麻希子¹, 山崎民大¹,
宇都飛鳥², 津田 均³, 岸 庸二¹

防医大誌 (2024) 49 (4) : 129 – 134

要旨：免疫チェックポイント阻害剤(ICIs)の一つであるpembrolizumabは、再発高リスクのtriple negative breast cancer (TNBC) の術前薬物療法として使用される。投与により病理学的完全奏効が期待できる反面、重篤な免疫関連有害事象(irAE)を来すことがある。我々は、pembrolizumab投与終了後2か月半でadrenocorticotrophic hormone (ACTH) 単独欠損による副腎不全を来した1例を経験したので報告する。患者は60歳女性。右乳癌cT2N3M0に対して、術前薬物療法としてKEYNOTE-522試験に準じてpembrolizumabを含む薬物療法を行い、右乳房全切除術、腋窩郭清(II)を施行した。切除検体は病理学的完全奏効と診断された。合併症なく退院となったが、術後1か月(pembrolizumab最終投与から2か月半)で意識障害を来し救急搬送された。精査の結果、ACTHは感度未満で、コルチゾール値も著明に低下しており、他に意識障害を来す疾患が否定的であったことから、pembrolizumabのirAEであるACTH単独欠損症による副腎不全と診断した。ステロイド投与により状態は速やかに安定し、入院7日目に自宅退院となった。乳癌におけるpembrolizumabはTNBC患者の術前・術後薬物療法として使用されており、重篤な経過を辿る危険性のある副腎不全を含めたirAEの診断・治療を熟知していることは重要であると考えられた。

索引用語： 乳癌 / 副腎不全 / irAE / Pembrolizumab /
術前薬物療法

緒 言

免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitors; ICIs) は、乳癌を含む様々な悪性腫瘍において有効性を示し、癌治療の状況を一変させた^{1, 2)}。Programmed cell death 1 (PD-1) 阻害薬であるpembrolizumabは、KEYNOTE-522試験の結果から、triple negative breast cancer (TNBC) に対する術前、術後薬物療法の標準治療となっている³⁾。

しかし、ICIsの重篤な有害事象として、

immune-related adverse events (irAE) があり、副腎不全はその一つである⁴⁾。乳癌術前薬物療法における副腎不全の発生頻度は1.7-2.6%と低い^{3, 5)}、重篤な経過を辿る危険性があり、迅速な診断と管理が必要である⁶⁾。

今回、乳癌術前治療におけるpembrolizumab投与に続発したadrenocorticotrophic hormone (ACTH) 単独欠損による副腎不全を来した症例を経験したので報告する。

本論文の掲載にあたって、書面にて患者本人

¹ 防衛医科大学校外科学講座
Department of Surgery, National Defense Medical College,
Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

² 防衛医科大学校病院内分泌内科
Department of Endocrinology, National Defense Medical
College Hospital, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

³ 防衛医科大学校病態病理学講座
Department of Basic Pathology, National Defense Medical
College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

令和6年4月12日受付
令和6年6月5日受理

より同意を得ている。

症 例

60歳女性。自己触診にて右乳房C区域に20 mm大の腫瘤性病変を触知し前医を受診，乳癌の疑いで当院乳腺外科紹介受診となった。針生検にてinvasive ductal carcinoma, estrogen receptor (ER) 陰性 [占拠率 0 % (0), 強度 陰性(0), Allred score: 0+0=0], progesterone receptor (PGR) 陽性 [占拠率 1-10 % (2), 強度 弱 (1), Allred score 2+1=3], HER2 score 2+ (FISH 増幅なし)と診断された。PET/CTにて右腋窩リンパ節，内胸リンパ節にFDGの集積を認めた。以上より，American Joint Committee on Cancer eighth Edition (AJCC)⁷⁾に基づき，右乳癌cT2N3M0, cStage IIICと診断した。TNBCの診断で，22C3によるcombined positive score ≥ 10 であったことから，術前薬物治療としてweekly paclitaxel + carboplatin + pembrolizumabを4コース，epirubicin + cyclophosphamide + pembrolizumabを4コース施行した。薬物治療開始前は，TSH 2.21 μ IU/ml, free T3 3.05 pg/ml, free T4 0.93 ng/dlと正常範囲内であった。生化学，血算にも異常値はなかった。薬物療法

後治療効果判定は臨床的complete response (cCR)であった。右乳房全切除術，腋窩郭清(II)を施行し，切除検体は病理学的完全奏効(pCR)と診断された。術後合併症なく6日目に退院となったが，術後から原因不明の倦怠感が持続しており経過観察していた。術後1か月(術後薬物療法導入前，pembrolizumab投与終了後から2か月半)で，突然発熱，脱力感を来し，傾眠傾向となったため当院に救急搬送された。来院時血液検査では，軽度の低ナトリウム血症(133 mEq/L)，低血糖(41 mg/dl)を認めた。血液検査結果をTable 1に示す。低血糖を補正しても意識状態は改善せず，入院となった。髄液検査，脳MRIでは意識障害の原因は認めず，下垂体の腫大も認めなかった。irAEを念頭に評価したACTH値は1.5 pg/mL未満で，コルチゾール値も1.7 μ g/dlと低下していた。内分泌代謝内科に相談の上，irAEによる副腎不全を考慮しHydrocortisone(HC) 200 mg/日を投与開始したところ速やかに意識状態が改善し，ACTH単独欠損症による副腎不全と診断した。病状が安定して以降HCは30 mgまで漸減し，入院後7日目に自宅退院となった。症状改善後の下垂体ホルモン基礎値をTable 2に示す。ACTH，コル

Table 1. 入院時血液検査所見

生化学					
T.Bil	1.01	mg/dl	BUN	14	mg/dl
AST	55	U/L	Cre	0.68	mg/dl
ALT	20	U/L	Na	133	mEq/L
LD	291	U/L	K	3.7	mEq/L
ALP	50	U/L	Cl	99	mEq/L
TP	5.2	g/dl	CRP	7.79	mg/dl
Alb	3.1	g/dl			
BS	41	mg/dl			
内分泌			血算		
TSH	0.21	μ IU/ml	WBC	8.0	$\times 10^3/\mu$ l
Free T3	5.69	pg/ml	Neutro	4688	/ μ l
Free T4	1.13	ng/dl	Lymph	2584	/ μ l
コルチゾール	1.7	μ g/dl	Eosino	1440	/ μ l
ACTH	1.5未満	pg/ml	Hb	9.8	g/dl
			Plt	180	$\times 10^3/\mu$ l

Table 2. 下垂体ホルモン基礎値

TSH	4.60	μIU/ml
Free T3	3.16	pg/ml
Free T4	0.78	ng/dl
成長ホルモン	3.12	ng/ml
黄体化ホルモン	13.71	mIU/ml
卵胞刺激ホルモン	38.46	mIU/ml
プロラクチン	9.68	ng/ml
副腎皮質刺激ホルモン	1.5未満	pg/ml
ソマトメジンC	110	ng/ml
コルチゾール	1.0以下	μg/dl
エストラジオール	10未満	pg/ml
プロゲステロン	0.1未満	ng/ml

チゾールの欠乏を認め、性ホルモンの低下は閉経後として矛盾しない。他、有意な下垂体ホルモンの欠乏はなく、内分泌代謝内科の判断で負荷試験は行わず、ACTH単独欠損症と診断した。退院後5か月経過している現在、HC15 mgの内服を継続している。

考 察

Pembrolizumab投与後に意識障害を来し、精査の結果irAEとしてACTH単独欠損による副腎不全を呈した1例を経験した。本症例は、意識障害を主症状に発熱を伴っており、脳炎や髄膜炎の鑑別を要した。irAEによる副腎不全を想定しつつ、全身評価を進め、適時に専門医へのコンサルトを行ったことで、後遺症なく退院することができた。当科では本症例の後、もう1例pembrolizumabによる副腎不全を経験しているが、症状が本症例と酷似しており、迅速に診断・治療にあたることができた。

蟹江らは、ICIsによるACTH単独欠損発症の機序を、ACTHの前駆体であるproopiomelanocortin (POMC) の異所性発現による傍腫瘍症候群の一つとして報告している⁸⁾。腫瘍細胞が異所性にPOMCを産生し、抗PD-1/PD-L1抗体が免疫応答を惹起する。結果抗POMC抗体が産生されることに加え、POMCを標的とする細胞障害性T細胞が増加し、下垂体におけるACTH産生を阻害することで、ACTH単独欠損症を呈する。

KEYNOTE-522試験に参加したアジア人のコホートでは、全体集団と比較しirAEの発症頻度に差はないことが示唆された⁹⁾。Kobayashiらは、本邦におけるICIsによる下垂体機能低下症の発症頻度は6%と報告している¹⁰⁾。一方当科では、pembrolizumabを使用した10名の患者のうち2名(20%)がGrade3以上の副腎不全を呈した。本邦では2022年9月から使用可能となっているが、学会等では副腎不全をはじめとするirAEが話題となっており、irAEの頻度は既報よりも多い可能性がある。Table 3にpembrolizumabによるACTH単独欠損症を来した症例報告を示す¹¹⁻²³⁾。本症例を含め14例の症例が報告されており、年齢の中央値は66歳、主訴は全身の倦怠感が多く、MRIで下垂体腫大を認めたのは2例(14%)のみだった。原発は肺癌が5例(36%)と最多で、乳癌は本症例含め2例(14%)だった。irAEを来すリスク因子としては、60歳未満、肥満、サルコペニア、自己免疫性疾患の既往、高好中球/リンパ球比、高アルブミンが報告されている²⁴⁻²⁶⁾。irAE早期発見のため、National Comprehensive Cancer Networkでは、内分泌系スクリーニング採血をICIs投与中は4-6週毎、投与後は12週毎の評価を推奨している²⁷⁾。我々は、本症例経験前はTSH, free T3/T4のみを1か月毎に評価していたが、本症例以降はACTH, コルチゾールを含め評価している。Table 3に示すように、ACTH単独欠損症の初期症状は倦怠

Table 3. Pembrolizumab による ACTH 単独欠損症を来した症例報告

Author year (Reference)	Age/sex	Tumor	Time from ICI administration to onset of isolated ACTH deficiency (month)	Symptom	Laboratory test	MRI findings on the pituitary gland
Yamagata, et al. 2019 (11)	59/M	Lung	3	anorexia	–	Normal
Tanaka, et al. 2020 (13)	85/F	Lung	6	general fatigue	Hyponatremia	Normal
Bekki, et al. 2020 (12)	65/F	Colon	1	general fatigue	Normal	Normal
Porntharukchareon, et al. 2020 (14)	70/M	Lung	3	general fatigue, nausea	Hyperglycemia	Normal
Doodnauth, et al. 2021 (18)	85/M	Urothelium	6	general fatigue, abdominal pain	–	Normal
Oğuz, et al. 2021 (15)	49/M	Larynx	7	fatigue, nausea	Normal	Mild glandular enlargement
Hinata, et al. 2021 (17)	78/F	Ureter	4	general fatigue, anorexia	Hyperkalemia	Normal
Nagai, et al. 2021 (16)	75/M	Renal	4	anorexia	–	Atrophy
Balti, et al. 2022 (20)	55/F	Melanoma	3	general fatigue, nausea	–	Enlargement
Tanabe, et al. 2022 (19)	58/F	Lung	12	anorexia, nausea, hypotention	Normal	Normal
Hashinokuchi, et al. 2023 (22)	66/M	Lung	4	general fatigue	Hyponatremia	Normal
Iijima, et al. 2023 (21)	80/F	Lip	10	general fatigue, nausea	Hyponatremia	Normal
Alfares, et al. 2024 (23)	44/F	Breast	3	general fatigue	Normal	Normal
Kobayashi, et al. 2024 (present case)	60/F	Breast	2	weakness	Hyponatremia, Hypoglycemia	Normal

–：本文中に記載なし

感や食思不振など非特異的であった。ACTH単独欠損による副腎不全の発症は、pembrolizumab投与開始後4-8か月と比較的長期にわたって発症すると報告されており⁶⁾、ICIs投与開始後はirAEを念頭に置き、疑った場合は速やかに検査を行うことが重要と考える。

Pembrolizumabの適応はKEYNOTE-522試験では再発高リスクのTNBC乳癌となっている。本症例ではTNBCの診断はER陰性、PGRの染色頻度・強度共に低いことから乳癌診療ガイドライン2022年版²⁸⁾に準拠しTNBCと評価した。またCPSが10以上であることからpembrolizumabを併用することによる上乗せ効果が期待された²⁹⁾。当科では、病態病理学講座と合同で実施される乳腺カンファレンスで、KEYNOTE-522試験に準じた治療の合意が得られた後に、患者本人に説明と同意を得てpembrolizumabの投与を

行っている。術後治療に関しては、irAEを懸念し、術後薬物療法としてのpembrolizumabの投与は中止とした。内胸リンパ節を含む照射領域に乳房全切除後放射線療法を実施し、術後5か月現在再発なく経過観察中である。

結 語

乳癌術前治療におけるpembrolizumab投与に続発したACTH単独欠損症による副腎不全を来した1例を経験した。

Pembrolizumab投与患者において発熱、意識障害、血圧低下を認めた場合、副腎不全の鑑別を念頭に入れる必要がある。

利 益 相 反

無

謝 辞

本論文の作成に際し、手術および入院治療経過に関してご助言いただいた、防衛医科大学校病院乳腺・内分泌外科の大野博貴先生に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 佐藤学道, Forest A, Kandaswamy V, 他: 抗EGFR(ネシットマブ)とPD-1阻害剤の併用による抗腫瘍効果の増強. 癌と化学療法 50: 1307-1310, 2023.
- 2) Kojima T, Hara H, Tsuji A, et al.: First-line pembrolizumab + chemotherapy in Japanese patients with advanced/metastatic esophageal cancer from KEYNOTE-590. *Esophagus*. 19: 683-692, 2022.
- 3) Schmid P, Cortes J, Puztai L, et al.: Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 27: 810-821, 2020.
- 4) Haanen J, Obeid M, Spain L, et al.: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 33: 1217-1238, 2022.
- 5) Zhang Y, Wang J, Hu T, et al.: Adverse Events of PD-1 or PD-L1 Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 12: 1990, 2022.
- 6) Iglesias P, Sánchez JC, Díez JJ.: Isolated ACTH deficiency induced by cancer immunotherapy: a systematic review. *Pituitary*. 24: 630-643, 2021.
- 7) Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al.: Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 67: 290-303, 2017.
- 8) Kanie K, Iguchi G, Bando H, et al.: Mechanistic insights into immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis: a form of paraneoplastic syndrome. *Cancer Immunol Immunother*. 70: 3669-3677, 2021.
- 9) Dent R, Cortes J, Puztai L, et al.: KEYNOTE-522 Asian Subgroup: Phase 3 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab (Pembro) vs Placebo (Pbo) + Chemotherapy (Chemo) Followed by Adjuvant Pembro vs Pbo for Early Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ESMO Asia Virtual Congress 2020.
- 10) Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, 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*. 8: e000779, 2020.
- 11) Yamagata S, Kageyama K, Takayasu S, et al.: Progression of Hypopituitarism and Hypothyroidism after Treatment with Pembrolizumab in a Patient with Adrenal Metastasis from Non-small-cell Lung Cancer. *Intern Med*. 58: 3557-3562, 2019.
- 12) Bekki T, Takakura Y, Kochi M, et al.: A Case of Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency Caused by Pembrolizumab. *Case Rep Oncol*. 13: 200-206, 2020.
- 13) Tanaka S, Kushimoto M, Nishizawa T, et al.: Isolated ACTH deficiency during single-agent pembrolizumab for squamous cell lung carcinoma: a case report. *Clin Diabetes Endocrinol*. 6: 1, 2020.
- 14) Porntharukchareon T, Tontivuthikul B, Sintawichai N, et al.: Pembrolizumab- and ipilimumab-induced diabetic ketoacidosis and isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency: a case report. *J Med Case Rep*. 14: 171, 2020.
- 15) Oğuz SH, Ünlütürk U, Aksoy S, et al.: Clinical course and management of pembrolizumab-associated isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency: a new case and literature review. *Immunotherapy*. 13: 1157-1163, 2021.
- 16) Nagai T, Mogami T, Takeda T, et al.: A case of secondary adrenocortical insufficiency due to isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency with empty sella syndrome after pembrolizumab treatment in a patient with metastatic renal pelvic cancer. *Urol Case Rep*. 39: 101766, 2021.
- 17) Hinata Y, Ohara N, Sakurai Y, et al.: Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency Associated with Severe Hyperkalemia During Pembrolizumab Therapy in a Patient with Ureteral Cancer and an Ileal Conduit: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*. 22: e931639, 2021.
- 18) Doodnauth AV, Klar M, Mulatu YS, et al.: Pembrolizumab-Induced Hypophysitis With Isolated Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Deficiency: A Rare Immune-Mediated Adverse Event. *Cureus*. 13: e15465, 2021.
- 19) Tanabe J, Watanabe N, Ito M, et al.: Differentiating Immune-Related Adrenal Insufficiency From Low Cardiac Output Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 14: e31349, 2022.
- 20) Balti E, Verhaeghe S, Kruse V, et al.: Exploring a New Entity of Single-Agent Pembrolizumab-Associated Hypophysitis. *Cureus*. 14: e27763, 2022.
- 21) Iijima H, Sakai A, Ebisumoto K, et al.: Metachronous immune-related adverse events involving type 1 diabetes and isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency associated with pembrolizumab monotherapy for metastatic head and neck cancer: a case report. *J Med Case Rep*. 17: 387, 2023.
- 22) Hashinokuchi A, Haro A, Minagawa R, et al.: Hypothyroidism With ACTH Deficiency During Pembrolizumab Therapy for Lung Cancer: Case Report and Literature Review. *Cancer Diagn Progn*. 3: 498-503, 2023.
- 23) Alfares K, Han HJ. Pembrolizumab-Induced Isolated Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Deficiency. *Cureus*. 16: e52235, 2024.
- 24) Chennamadhavuni A, Abushahin L, Jin N, et al.: Risk factors and biomarkers for immune-related adverse events: a practical guide to identifying high-risk patients and rechallenging immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol*. 13: 779691, 2022.
- 25) Michailidou D, Khaki AR, Morelli MP, et al.: Association of blood biomarkers and autoimmunity with immune related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Sci Rep*. 11: 9029, 2021.
- 26) Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, et al.: Predictive

- and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 111: 1468-1477, 2020.
- 27) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines[®]) Version 2.2019; 2019. NCCN.org.
- 28) 乳癌診療ガイドライン2022年版. 日本乳癌学会編, 金原出版, 東京, 2022.
- 29) Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 396: 1817-1828, 2020.

Adrenal insufficiency due to ACTH mono deficiency after preoperative pembrolizumab treatment for breast cancer: a case report

Kazuki KOBAYASHI¹, Takahiro EINAMA¹, Masataka ASAGA², Katsumi WAKAMATSU¹, Takafumi SUZUKI¹, Makiko KOGA¹, Tamio YAMASAKI¹, Asuka UTO², Hitoshi TSUDA³ and Yoji KISHI¹

J. Natl. Def. Med. Coll. (2024) 49 (4) : 129 – 134

Abstract: Pembrolizumab, an immune checkpoint inhibitor (ICI), is used as neoadjuvant therapy for high-risk recurrent triple negative breast cancer (TNBC). While it offers the potential for pathological complete response, it can also lead to severe immune-related adverse events (irAE). Here, we report a case of adrenal insufficiency due to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency occurring 2.5 months after the cessation of pembrolizumab administration. The patient, a 60-year-old female, underwent neoadjuvant therapy including pembrolizumab as per the KEYNOTE-522 trial protocol for cT2N3M0 right breast cancer, followed by right mastectomy and axillary lymph node dissection. Pathological examination revealed a pathological complete response. Although she was discharged without complications, she experienced altered consciousness one month postoperatively (2.5 months after the last pembrolizumab dose) and was admitted to the emergency department. Subsequent investigations revealed subnormal sensitivity to ACTH and markedly decreased cortisol levels, leading to a diagnosis of adrenal insufficiency due to isolated ACTH deficiency as an irAE of pembrolizumab. Prompt stabilization was achieved with steroid therapy, and she was discharged home on the 7th day of hospitalization. Pembrolizumab in breast cancer is used for neoadjuvant and adjuvant therapy in TNBC patients. Understanding the diagnosis and management of irAE, including potentially life-threatening adrenal insufficiency, is crucial.

Key words: Breast cancer / Adrenal insufficiency / irAE /
Pembrolizumab / Neoadjuvant therapy