

症例報告

ニボルマブ投与後に重症筋無力症を発症した1例

森本雅美, 石川正志, 田代善彦, 武知浩和, 松山和男,
宮内隆行, 北川哲也

公立学校共済組合四国中央病院外科

(令和4年4月1日受付) (令和4年4月25日受理)

症例は70歳代女性。胃癌再発に対してニボルマブが投与された16日後に高CK血症をきたし、30日後に眼瞼下垂、嚙下障害、下肢・頸部筋力低下が出現した。ニボルマブによって惹起された重症筋無力症と診断した。抗アセチルコリン受容体抗体および筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体は陰性であった。ステロイド治療で速やかにCK値は正常化し、重症筋無力症状は軽減した。ニボルマブ投与後の重症筋無力症は急速に重症化して致死的となる場合があり、迅速な対応が望まれる。

ニボルマブは抗programmed cell death-1 (PD-1)抗体で、がん抗原特異的なT細胞を活性化することにより抗腫瘍効果を示す免疫チェックポイント阻害薬である。一方、自己抗原特異的なT細胞を活性化することが原因の一つと言われている免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) を、全身のあらゆる臓器に惹起することがある。神経領域では、irAEは中枢神経から末梢神経に至るあらゆる部位に出現し、重篤なものとして重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG)、筋炎、自己免疫性脳炎、ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性ニューロパチーが知られている¹⁾。われわれは、ニボルマブ投与後に高CK血症を伴うirAE-MGを発症し、ステロイド治療で寛解を得た症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：70歳代、女性

主 訴：両側眼瞼下垂、嚙下障害、下肢・頸部筋力低下、易疲労性

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

アレルギー：アルコール

現病歴：近医で施行した癌検診で胃癌と診断を受け、大学病院へ紹介された。術前PET-CTで大動脈周囲リンパ節転移を指摘され、S-1+オキサリプラチン (SOX) 療法を開始した。SOX療法12コース後に大動脈周囲リンパ節腫大が消失したため、腹腔鏡下胃全摘術、D2郭清、大動脈周囲リンパ節郭清術を施行した。術後にも骨髄抑制が遷延しており、補助化学療法は行わず経過観察の方針とした。術後1年9ヵ月からCA19-9が上昇し始めたが、画像上再発病変はみられず経過観察を継続した。術後2年3ヵ月に施行したPET-CTで左副腎にFDG集積を認め左副腎転移が疑われ、術後再発治療目的に当院に紹介となった。

オキサリプラチンの蓄積毒性、アルコールアレルギーを考慮し、nab-パクリタキセル+ラムシルマブで加療を開始した。2コース終了した時点で、高度の倦怠感および食思不振による食事摂取不良が遷延し継続困難と判断した。次治療としてニボルマブを選択した。Day15に2コース目の投与を受け、Day31に自覚症状はないものの高CK血症を認めたため3回目の投与を延期した。Day45受診時に、左側優位の眼瞼下垂、頸部筋力低下を認めた。さらに、下肢脱力感、強い倦怠感および嚙下困難感を訴えた。ニボルマブ投与に関連したMGの発症が疑われ入院となった。

入院時現症：体温 38.6℃、身長 144.8cm、体重 38.6kg、血圧 154/89mmHg、脈拍 103回/分・整。意識清明。四肢・体幹の皮膚に湿潤・発赤・皮疹は認めなかった。甲状腺腫大なし。高度の眼瞼下垂 (左>右) を認め、左は開眼困難、眼球運動は不明瞭であった。複視なし。嚙下障害、構音障害を認め、その他の脳神経症状はみられ

なかった。頸部は屈曲し自力での伸展はできなかった。検査所見：血液性化学検査では WBC 7100/ μ l と正常値であったが、CKは2579U/lと高値であった。抗アセチルコリン受容体抗体（抗 AChR 抗体）および筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体（Musk 抗体）は陰性であった。甲状腺機能は正常範囲内であった。心電図は陳旧性の下壁梗塞の可能性を指摘されたが、心臓超音波検査で心拍出量は60%と保たれており、心肥大や壁運動異常はみられなかった。胸部造影 CT で胸腺腫はみられず、左副腎腫大を認めるのであった。脳 MRI では明らかな梗塞巣や転移巣は指摘できなかった。

経過（図1）：臨床所見と検査結果から、ニボルマブ投与によって惹起された高CK血症を伴うMG（CTCAE² Grade3と判断した。入院当日より3日間ステロイドミニパルス療法（メチル・プレドニゾロン：mPSL 500 mg/day）を行った。CK値は279U/lまで低下したが、嚥下障害の改善が乏しく mPSL 40mg/day を継続した。Day53には立ち上がり動作、立位保持、車椅子移乗には介助が必要であるものの、2時間以上の坐位保持が可能となった。自力開眼不可能であった左眼瞼下垂は、Day55に行ったアイステストでは4mm開眼可能となった（図2a, b）。Day56からPSL 5 mg/dayとし、Day59にADL動作の改善を目的にリハビリを開始した。Day65には歩行器歩行が可能となった。食事摂取に約2時間、内服に10分間を要するが自覚的な嚥下障害や構音障害の増悪はなかった。眼瞼下垂や頸部筋力低下は日内変動を認め残存するものの、退院希望が強くDay66に自宅退院された。

退院後4週間はPSL 5 mgを継続し、頸部筋力低下は改善し左眼瞼下垂は軽度残存するまでとなった（図2c）。

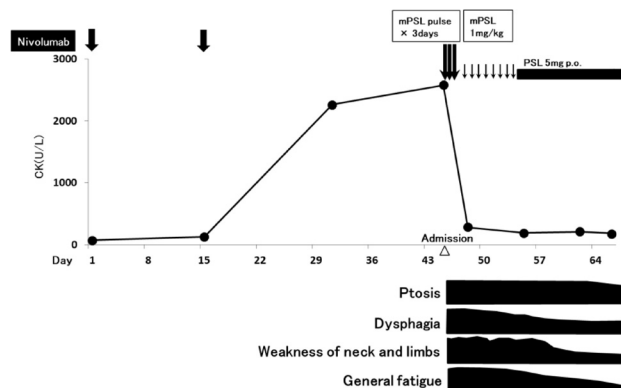


図1 臨床経過

mPSL：メチル・プレドニゾロン，PSL：プレドニゾロン

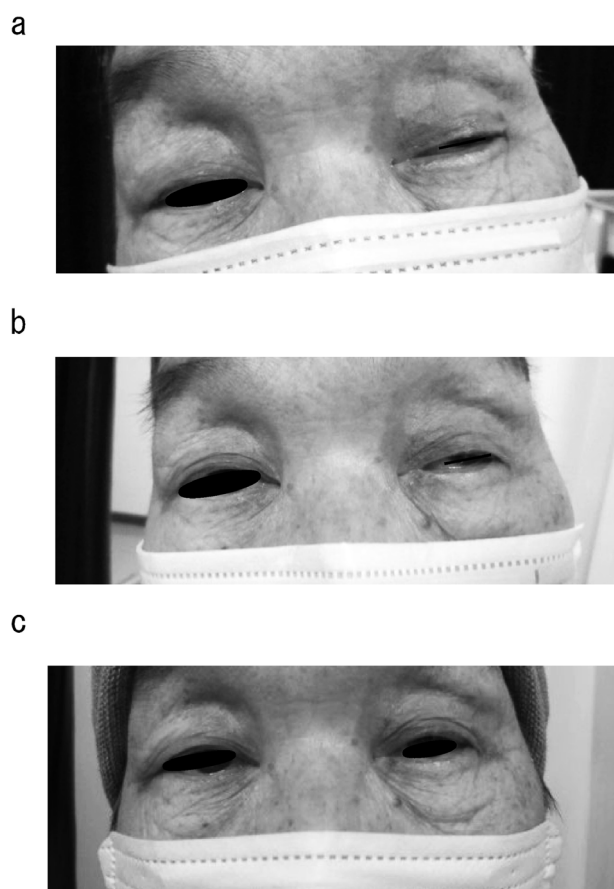


図2 左眼瞼下垂の経過写真

- Day55 アイステスト前：自力開眼不可能
- Day55 アイステスト後：2分で4mm開眼可能
- Day104 眼瞼下垂は改善

PSL 終了後に症状の増悪は認めていない。現在、胃癌再発治療として nab-パクリタキセル+ラムシルマブで加療を再開している。

考 察

自己への不適切な免疫応答を抑制する免疫チェックポイント分子として、T細胞上にPD-1や cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)、腫瘍細胞上にprogrammed cell death-ligand 1 (PD-L1) などの受容体が存在する。国内で承認されている免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitors: ICIs）には、抗PD-1抗体であるニボルマブとペンブロリズマブ、抗CTLA-4抗体であるイピリムマブ、抗PD-L1抗体であるアベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブがあり、免疫チェックポイント機構を阻害することで抗腫瘍効果を発

揮する³⁾。2022年2月の時点で、ICIsの適応疾患は、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中脾腫、MSI-highの結腸・直腸癌、食道癌へと広がっている。一方で、ICIsは免疫寛容を抑制することで過度な免疫応答を引き起こし、全身のさまざまな臓器にirAEを引き起こす^{4,5)}。ICIsの神経系有害事象の頻度に関して59の臨床試験を含むメタ解析がされており、抗PD-1抗体で6.1%、抗CTLA-4抗体で3.8%、両者の併用で12%と報告されている^{6,7)}。CTCAE²⁾に基づくGrade1あるいは2レベルの有害事象では、頭痛、めまい、感覚障害などの非特異的症状が多く、臨床上問題となるCTCAE²⁾ Grade3、4レベルの有害事象は1%以下であった^{6,7)}。鈴木らによると、本症例のようにニボルマブ単剤投与後に発症するirAE-MGは0.12%でありごく低頻度であった⁸⁻¹⁰⁾。またニボルマブの投与量が通常の1/10以下でirAE-MGを発症した報告があり、少量でもirAEを発症する可能性が示唆される¹¹⁾。MG以外の神経系のirAE発症の頻度は、自己免疫性脳炎が0.1-0.2%、無菌性髄膜炎が約0.1-0.2%、末梢神経障害が約3%、ギランバレー症候群が0.1-0.2%と報告されている¹²⁾。脱髄性ニューロパチーのなかでも慢性炎症性脱髄性ニューロパチーの報告は少ない。神経系のirAEは頻度は少ないが病変が多彩で、一般的な病態と比較し進行が早く重症化しやすい点に注意が必要である。病態機序を速やかに見極め、適切な対応をとることが重要である。

本症例は、ニボルマブ投与後に先行する高CK血症に続いてMG症状が出現したirAE症例で、抗AChR抗体およびMusk抗体は陰性であった。ニボルマブ投与後に発症するMGの特徴として①初回投与から3回以内かつ最終投与から1ヵ月以内に発症すること、②眼瞼下垂や複視など眼筋症状を伴い、急速に増悪してクリーゼに陥ること、③MGに加えて筋炎・心筋炎を合併する症例があり高CK血症を伴うことが報告されている¹¹⁾。本症例は2回目投与後1ヵ月以内にMG症状を発症し、眼筋症状を伴っていた。ニボルマブ投与後に抗AChR抗体価が上昇しMGを発症した症例においては、ニボルマブが抗AChR抗体産生に影響している可能性が示唆されている¹³⁾。その一方、抗AChR抗体が陰性が極めて低値である症例が多く、重症化は抗AChR抗体価とは必ずしも相関しないことが指摘されている^{8,14,15)}。抗titin抗体や抗Kv1.4抗体などの抗横紋筋抗体を認める症例では、高率に筋炎や心筋炎を合併し、症状が重症

化しやすく、抗AChR抗体陰性かつ抗横紋筋抗体陽性症例では、ニボルマブが抗AChR抗体の産生修飾とは異なる機序でMGを惹起する可能性があることが述べられている¹⁶⁾。本症例は抗AChR抗体陰性であることは確認できたが、抗横紋筋抗体は未測定である。筋線維の病理学的評価を実施していないため、筋炎の合併については言及できていない。MGによる症状と筋炎による症状を区別することは非常に難しいが、神経系のirAEは急速に重症化し致命的になる症例があるため、早期から濃密な治療介入が望ましい¹⁷⁻²⁰⁾。

irAEによるMGや筋炎に対して確立した治療はないが、原因薬剤の中止・休止とステロイドを中心とした免疫抑制療法が基本となる⁸⁾。がん免疫療法ガイドラインによるとCTCAE²⁾ Grade3の免疫関連神経・筋障害に対しては、原因薬剤を永続的に中止し、入院のうえ直ちに全身性ステロイド投与(PSL 1-2mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤)を開始することが明記されている。全身性ステロイド投与にも関わらず改善がみられない場合あるいは悪化した場合には、免疫抑制治療(免疫グロブリン静注療法、ステロイドパルス療法、血液浄化療法、カルシニューリン阻害薬)の追加・併用を要する²¹⁾。われわれは急速な重症化を懸念しステロイドパルス療法を選択して治療を開始した。その後症状の増悪は認めず、PSL内服へと移行した。慢性期の投与量については、PSL 10mg/日以下であればICIsの抗腫瘍効果に影響はないと報告はあるが、本症例では再投与の予定はない²²⁾。PSLの長期服用については、日常生活に支障のない軽微症状までの改善を治療目標として、少ないステロイド使用(PSL 5mg/日)が求められている²³⁾。重篤な症例では、血液浄化療法の中でも免疫グロブリン静注療法や免疫吸着療法は有効ではなく、単純血漿交換療法が奏効するとの報告がある¹¹⁾。また担癌患者が呼吸障害を起こした場合の人工呼吸器管理には、悪性腫瘍の予後を考えたうえで特別な配慮が必要となる。本症例ではステロイドパルス療法後にMG症状が増悪した場合、速やかに単純血漿交換療法を導入すること、呼吸障害出現時にはまずはNIPPVでの呼吸補助を施行することを、患者および家族と話し合っていた。

今後ICIsの適応病変の拡大にしたがい、ICIsを使用する患者の増加、irAE発症者の増加が予想される。各医療機関に多科横断的なirAE対策チームをつくることが望ましいが、コンサルトを受ける側の専門医が常勤していない場合もあり、全irAEに対応可能な医療機関は

限られていると思われる。そのためにはあらかじめ近隣医療機関との連携を強化させることが重要である。患者に対しては、irAE症状を早期発見するために、十分な患者教育を行う必要がある。

文 献

- 1) Siyuan, F., Haitao, R., Luo, Z., Jian, Y., *et al.* : Neurological immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors : a review of the literature. *Asia Pac J Clin Oncol.*, **16** : 291-298, 2020
- 2) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0
- 3) Sharma, P., Allison, J. P. : The future of immune checkpoint therapy. *Science.*, **348** : 56-61, 2015
- 4) Naidoo, J., Page, D. B., Li, B. T., Connell, L. C., *et al.* : Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.*, **26** : 2375-2391, 2015
- 5) Weber, J. S., Postow, M., Lao, C. D., Schadendorf, D. : Management of adverse events following treatment with anti-programmed death-1 agents. *Oncologist.*, **21** : 1230-1240, 2016
- 6) Cuzzubbo, S., Javeri, F., Tissier, M., Roumi, A., *et al.* : Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors : Review of the literature. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990).*, **73** : 1-8, 2017
- 7) Haanen, J. B. a. G., Carbone, F., Robert, C., Kerr, K. M., *et al.* : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology.*, **28** : iv119-iv142, 2017
- 8) Suzuki, S., Ishikawa, N., Konoeda, F., Seki, N., *et al.* : Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology.*, **89** : 1127-1134, 2017
- 9) 鈴木重明 : 【「重症筋無力症Up to date」】免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症. *臨床神経生理学*, **46** : 101-104, 2018
- 10) 鈴木重明 : 重症筋無力症と筋炎 (PD-1ミオパチー). *癌と化学療法*, **47** : 219-223, 2020
- 11) Fumie, K., Shigeaki, S., Yoshinori, N., Haruhiko, H., *et al.* : A case of myasthenia gravis and myositis induced by nivolumab. *Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol).*, **57** : 373-377, 2017
- 12) Astaras Christophoros, de Micheli Rita, Moura Bianca, Hundesberger Thomas, *et al.* : Neurological Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors : Diagnosis and Management. *Current Neurology and Neuroscience Reports.*, **18** : 3, 2018
- 13) Takushi, S., Tasuku, S., Fuminao, K., Nana, S., *et al.* : Acetylcholine receptor binding antibody-associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis induced by nivolumab in a patient with melanoma. *Jpn J Clin Oncol.*, **46** : 86-88, 2016
- 14) Zimmer, L., Goldinger, S. M., Hofmann, L., Loquai, C., *et al.* : Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.*, **60** : 210-225, 2016
- 15) Polat, P., Donofrio, P. D. : Myasthenia gravis induced by nivolumab therapy in a patient with non-small-cell lung cancer. *Muscle Nerve.*, **54** : 507, 2016
- 16) Takamatsu, K., Nakane, S., Suzuki, S., Kosaka, T., *et al.* : Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia. *Ann Clin Transl Neurol.*, **5** : 1421-1427, 2018
- 17) Isami, A., Uchiyama, A., Shimaoka, Y., Suzuki, S., *et al.* : A case of anti-titin antibody positive nivolumab-related necrotizing myopathy with myasthenia gravis. *Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol).*, **59** : 431-435, 2019
- 18) Kao, J. C., Liao, B., Markovic, S. N., Klein, C. J., *et al.* : Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol.*, **74** : 1216-1222, 2017
- 19) Touat, M., Talmassov, D., Ricard, D., Psimaras, D. : Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol.*, **30** : 659-668, 2017
- 20) Psimaras, D. : Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitors. *Presse Med.*, **47** : e253-e259, 2018
- 21) 日本臨床腫瘍学会. *がん免疫療法ガイドライン 第2版* 金原出版株式会社, 東京, 2019, pp. 43-46
- 22) Johnson, D. B., Sullivan, R. J., Menzies, A. M. : Immune

checkpoint inhibitors in challenging populations.
Cancer, 123 : 1904-1911, 2017

委員会：重症筋無力症ガイドライン. 南江堂, 東京, 2014, pp. 26-29

23) 日本神経学会. 「重症筋無力症ガイドライン」作成

A case of myasthenia gravis induced by nivolumab

Masami Morimoto, Masashi Ishikawa, Yoshihiko Tashiro, Hirokazu Takechi, Kazuo Matsuyama, Takayuki Miyauchi, and Tetsuya Kitagawa

Department of surgery, Shikoku Central Hospital of the Mutual aid Association of Public School teachers

SUMMARY

A 70s female suffering from recurrent gastric cancer presented with ptosis, dysphagia and lower limb and neck muscles weakness with elevation of serum CK levels after second treatment with the immune checkpoint inhibitor nivolumab. The symptoms suggested myasthenia gravis (MG), although anti-acetylcholine receptor antibody and muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody were negative. Steroid treatment quickly normalized CK levels and relieved MG symptoms. Nivolumab-induced MG can rapidly become severe and potentially fatal, and a prompt and accurate response is desirable.

Key words : nivolumab, immune-related adverse events, myasthenia gravis