

## 症例報告

## ニボルマブ投与後に筋炎合併重症筋無力症を発症した1例

此枝 史恵<sup>1)\*</sup> 鈴木 重明<sup>2)</sup> 西本 祥仁<sup>1)</sup> 星野 晴彦<sup>1)</sup> 高木 誠<sup>1)</sup>

要旨：症例は74歳女性。2014年に進行直腸癌を指摘され直腸離断術を受けたが、残存病変に対する化学療法が副作用のため継続困難となり放射線療法のみで経過観察となっていた。2016年4月に他院で通常より低用量のニボルマブが開始された。ニボルマブの最終投与から約2週間の経過で近位筋優位の筋力低下・筋痛、眼瞼下垂、嚥下障害、呼吸苦が出現した。ニボルマブによる筋炎合併重症筋無力症と考え各種免疫療法を行い症状の改善がみられた。ニボルマブ投与開始から短期間のうちに発症し、従来知られているものとは違い急速に呼吸筋障害をきたすなど重症化する傾向があり、コンサルテーションをうける神経内科医には迅速な対応が求められる。

(臨床神経 2017;57:373-377)

Key words：ニボルマブ、免疫チェックポイント阻害薬、重症筋無力症、筋炎

## はじめに

ニボルマブ(商品名 オプジーボ)はわが国で開発されたPD-1(programmed cell death-1)に対するIgG4モノクローナル抗体で免疫チェックポイント阻害薬の一つとして2014年に保険収載となった抗がん剤である。治験段階より副作用として間質性肺疾患のほか重症筋無力症をはじめとした様々な自己免疫疾患を発症することが報告されていた<sup>1)2)</sup>。しかし、ニボルマブ投与後に発症した重症筋無力症の臨床像の詳細は知られていない。

今回ニボルマブ投与後に筋炎を合併した重症筋無力症を経験したので報告する。

## 症 例

症例：74歳、女性

主訴：四肢近位筋の筋痛・筋力低下、左眼瞼下垂、安静時呼吸苦

既往歴：60歳時に子宮頸癌手術、スタチン内服の既往なし。

家族歴：特になし。

現病歴：2014年便秘を主訴に近医で下部消化管内視鏡を施行され、直腸癌と診断された。同年6月A病院を受診し直腸切断術、リンパ節郭清術を受けた。8月よりカペシタジン+オキサリプラチン+ペバシズマブで化学療法が開始となった。しびれが強かったため2015年2月からはカペシタジン+ペバシズマブに変更し4月までに計4回施行したが5月

に施行した体部CTで骨盤内腫瘍が増大していた。そのため別のレジメに変更して化学療法を継続することを勧められたが本人が拒否し、経過観察となった。このころよりB病院を受診し、漢方薬の処方を受けている。9月に施行した体部CTで骨盤内腫瘍がさらに増大し血尿を認めたため12月から2016年2月まで放射線療法を受けた。

2016年4月下旬から5月中旬まで患者希望の上B病院でニボルマブ20mgと10mgを計2回静注投与された(保険適応外であり保険で認められている用量は後述の適応疾患にもよるが1回3mg/kgまたは1回2mg/kg)。最終投与5日目から眼瞼の痙攣、8日目から頸部と上肢帯・肩甲部の脱力を認め、12日目にプレドニゾン(prednisolone; PSL)20mg静注を受け、以後経口PSL10mg/日で内服開始となった。14日目に階段昇降が困難となり、嚥下困難感が出現、17日目に呼吸困難を主訴にA病院に救急搬送された。

A病院入院時、室内気でSpO<sub>2</sub>92~93%、左優位の眼瞼下垂、近位筋優位の筋力低下と筋痛を認め血液検査でCK5,331IU/lと高値であった。このことからニボルマブに関連する重症筋無力症と筋炎が疑われ、入院日より3日間ステロイドパルス療法を行い、後療法として経口PSL50mg/dayが開始された。A病院には神経内科医が不在であったためニボルマブ最終投与から20日目に当院に転院搬送となった。

当院転院時現症：意識清明、血圧157/76mmHg、脈拍63回/分・整、SpO<sub>2</sub>97%(酸素カヌラ2l/分)、体温37.2°C、心音は整で雑音なし、肺野も清であった。腹部は平坦かつ軟で圧痛はなく腫瘍は触知しなかった。神経学的所見では、意

\*Corresponding author: 東京都済生会中央病院神経内科〔〒108-0073 東京都港区三田1-4-17〕

<sup>1)</sup> 東京都済生会中央病院神経内科<sup>2)</sup> 慶應義塾大学医学部神経内科

(Received December 28, 2016; Accepted April 21, 2017; Published online in J-STAGE on June 30, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000991

識清明で、脳神経では左優位の両側性眼瞼下垂、注視時の複視、両側軟口蓋の挙上不全を認めた。両側四肢近位筋でMMT 3~4 程度、頸部屈曲でMMT2 の筋力低下と四肢の腱反射消失を認めたが、病的反射は認めなかった。温痛覚、触覚、振動覚に異常はなく、便秘や排尿障害などの自律神経症状も認めなかった。食事などで長時間座位を保てないなど易疲労性はあったが、症状の日内変動は明らかでなかった。また quantitative myasthenia gravis (QMG) score は 18 点であった。

検査所見：血液検査所見では前医からのステロイド投与を反映しWBC 白血球  $22.8 \times 10^3/\mu\text{l}$  と高値だったがCK は 867 IU/l と低下傾向であった。血清アミラーゼ 228 U/l、トリプシン 748 ng/ml、エラスターゼ 1,585 ng/dl と膵酵素の上昇を認めたが、抗 GAD (glutamic acid decarboxylase) 抗体は陰性、空腹時血糖 101 mg/dl、HbA1c (J) 5.8% であり耐糖能異常を示唆する所見はなかった。自己抗体では抗 AChR (acetylcholine receptor) 抗体は 0.3 nmol/l で陽性だったが(正常値 0.2 nmol/l 未満)、抗 MuSK (muscle specific kinase) 抗体は陰性で、抗 Jo-1 抗体を含む抗 aminoacyl tRNA synthetase 抗体や抗 signal recognition particle 抗体といった筋炎関連自己抗体は陰性だった。

電気生理学的検査では、反復刺激検査を正中神経、尺骨神経、橈骨神経、腋窩神経、副神経、顔面神経の 6 神経で行いいずれも刺激頻度 3 Hz で 5% 以上の減衰現象はみられなかった。また針筋電図は左上腕二頭筋、大腿直筋で施行し、2 筋とも線維自発電位や陽性鋭波といった安静時の脱神経電位を伴い随意収縮では筋力低下があるにもかかわらず正常干渉パ

ターンもしくは rapid recruitment がみられ筋原性変化であった。これらの所見は筋ジストロフィーや横紋筋融解症などでもみられる所見であるが、発症形式やCK 値の遷延、免疫療法での改善があったことから筋炎の存在が示唆された。心電図は洞調律であったが、右脚ブロックのほか I, II, aVL, V2-6 にかけて negative T を認めたため心筋炎の合併を疑った。しかし心エコー検査では軽度の心嚢液貯留を認めたが、壁運動障害、輝度亢進など所見はなく正常範囲と判断した。また A 病院で施行した胸腹骨盤単純 CT では胸腺腫は認めず、腓腫大などの画像的な筋炎の所見はみられなかった。

経過 (Fig. 1)：ニボルマブの最終投与から約 1 週間後に筋炎と重症筋無力症を発症し、約 2 週間の経過急速に進行した。免疫治療の効果が不十分であると考え、転院第 3 病日から intravenous injection of immunoglobulin (IVIg) 400 mg/kg/日 を 5 日間投与した。しかし低酸素血症が進んだ上 CO<sub>2</sub> ナルコーシスになり QMG score は 26 点まで悪化したため、同第 9 病日から単純血漿交換 (1 回血漿処理量 2,330 ml、5% アルブミン製剤で置換) を計 5 回施行した。また CO<sub>2</sub> ナルコーシスに対しては挿管、人工呼吸器管理はせず、noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) を装着した。同第 12 病日ごろより低酸素血症や CO<sub>2</sub> ナルコーシスは速やかに改善した。経口 PSL は約 1 か月間 50 mg/日 を継続しその後は 2 週ごとに 10 mg/day ずつ漸減し、2016 年 9 月時点で 20 mg/日 を維持量として、QMG score 15 点程度まで改善している。

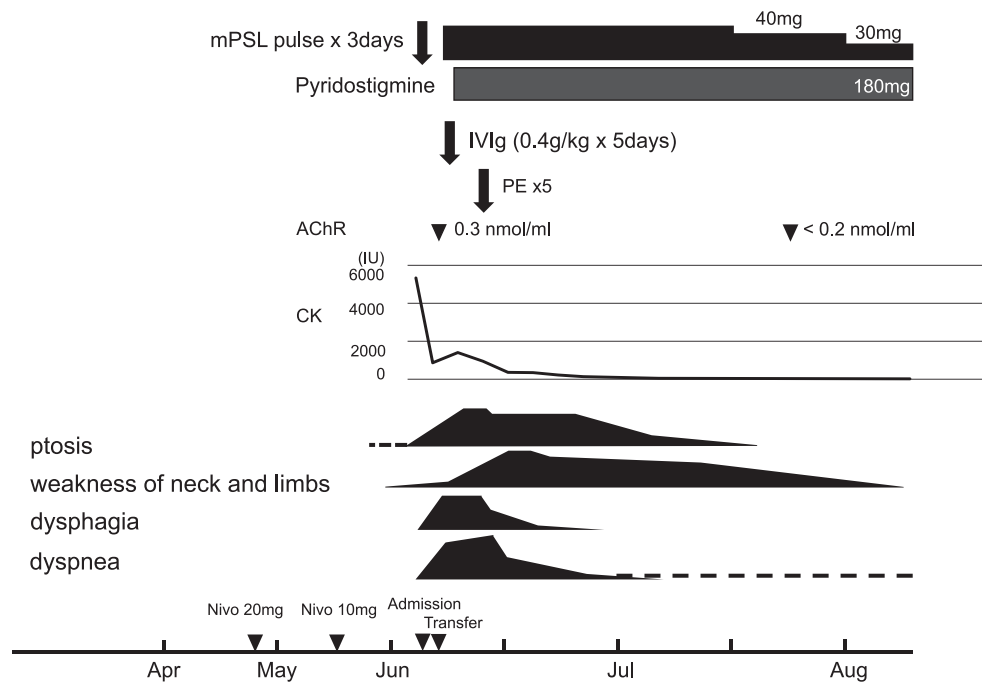


Fig. 1 Clinical course of this case.

Her symptoms rapidly progressed to generalized manifestations including limb and neck weakness, dyspnea, and myalgia within the following two weeks. The combination immunotherapy including oral prednisolone, intravenous immunoglobulin, and plasma exchange improved successfully. mPSL: methylprednisolone, IVIg: intravenous injection of immunoglobulin, PE: plasma exchange, AChR: acetylcholine receptor, Nivo: nivolumab.

## 考 察

腫瘍細胞にはPD-1に対するリガンドであるPD-L1またはPD-L2が発現しており、抗原標識細胞が抗原提示を行った際にPD-L1またはPD-L2があることによってT細胞やNK細胞、樹状細胞から腫瘍細胞自身が直接攻撃を受けることを免れている。ニボルマブはこれを阻害することによりT細胞などが腫瘍細胞を攻撃できるようになることで抗がん作用を発揮する薬<sup>1)~5)</sup>である。一方でPD-1を阻害することにより制御性T細胞やIL-10を産生するような免疫寛容に働く細胞を抑制する可能性もあり、過度な免疫応答を起し様々な自己免疫疾患を引き起こすと考えられる。このような免疫チェックポイント阻害薬にはニボルマブ以外にも抗PD-L1抗体であるペムプロリズマブ、抗CTLA-4抗体であるイピリムマブなどが新たに使われるようになっており、これらもニボルマブと同様に重症筋無力症を含む様々な自己免疫疾患を発症することがあることが知られている<sup>6)~8)</sup>。

2016年11月の時点でニボルマブの保険適応は①根治切除不能な悪性黒色腫、②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、③根治切除不能又は転移性の腎細胞がんのみである。ニボルマブ投与後に約10%で様々な自己免疫疾患を発症することが知られているため製薬会社から厳格な施設要件や医師要件が設定されている。しかし本症例のように適応外使用例が散

見され製薬会社や日本臨床腫瘍学会から注意喚起が出されている<sup>9)10)</sup>。

ニボルマブ投与後に重症筋無力症を発症した既報告との比較をTable 1<sup>11)~16)</sup>に示す。これまで報告されたすべての症例が初回投与から3回以内かつ最終投与から1か月以内に発症している。臨床症状の特徴はいずれも眼瞼下垂や複視といった眼筋症状を伴い、急激にクリーゼに陥ることである。また筋炎を合併したものは中等症以上の全身型であり、筋炎と重症筋無力症が混在するため重症となる場合が多い。抗AChR抗体は1例を除き陽性だが、抗体価は0.4~28.0 nmol/lとそれほど高値ではなく、胸腺腫は伴わない。重症筋無力症の中には0.8%と低頻度であるが筋炎や心筋炎を合併した症例があることが報告されている<sup>17)</sup>。本症例はニボルマブ投与から発症までの期間や臨床症状がニボルマブ関連の既報告例と同様であった。治療はピリドスチグミンのみで軽快した例もあるが、クリーゼを伴う重症例が多くステロイドを中心としてIVIgや血漿交換など複数の免疫療法を組み合わせている。

既報告例のうち死亡例は2例あり、いずれもクリーゼとなったが、担癌患者であることから人工呼吸器管理を選択していない。本症例も呼吸障害を起したが担癌患者であるため、気管内挿管や人工呼吸器管理には特別な配慮が必要であった。我々はNIPPV装着で呼吸補助を行い、血漿交換など複数の免疫療法を早期から組み合わせることで人工

Table 1 Clinical features of patients with MG induced by nivolumab.

Age/Sex	80/male <sup>11)</sup>	81/female <sup>12)</sup>	70s/female <sup>13)</sup>	70/male <sup>14)</sup>	65/male <sup>15)</sup>	81/female <sup>16)</sup>	Present case
Nivolumab	Once	Once	ND	Once	Two cycles	Three cycles	Two cycles (20 mg, 10 mg)
Duration between the last use and MG onset	2 weeks	13 days	ND	16 days	10 days	ND	5 days
Symptoms	limb and neck weakness, dyspnea	myalgia, weakness, ptosis, diplopia, dyspnea	ptosis, diplopia	ptosis, diplopia, dyspnea	ptosis, diplopia	ptosis nasal voice weakness	diplopia, dysphagia, dyspnea, weakness, myalgia
Autoantibodies	AChR + ANA - ARS -	AChR + TPO + ANA - ARS -	AChR + ANA +	AChR +	AChR - MuSK -	AChR +	AChR + ANA + TG + MuSK - ARS - SRP -
Anti AChR-antibody	28 nmol/l	12.4 nmol/l	ND	1.64 nmol/l		0.40 nmol/l	0.30 nmol/l
Myositis	Yes	Yes	No	No	Yes?	Yes	Yes
Creatine kinase	9,536 IU/l	8,729 IU/l	654 IU/l	ND	ND	ND	5,331 IU/l
Therapy	PSL pulse IA IVIg PE	PSL IVIg	ChEI PSL	PSL PP IVIg	ChEI	PSL	PE > PSL pulse > IVIg ChEI
Outcome	improvement	death	improvement	death	remission	remission	improvement

AChR: acetylcholine receptor, ANA: anti-nuclear antibody, ARS: aminoacyl-tRNA synthetases, TPO: anti-thyroid peroxidase, MG: myasthenia gravis, MuSK: muscle specific kinase, TG: anti-thyroglobulin, SRP: signal recognition particle, PSL: prednisolone, IA: immunoadsorption, IVIg: intravenous injection of immunoglobulin, PE: plasma exchange, PP: plasmapheresis, ChEI: cholinesterase inhibitors, ND: no data

呼吸器管理を回避することができた。本症例をふくむ既報告例の重症例においてIVIgや免疫吸着療法は有効ではなく血漿交換が奏功している。このことは免疫チェックポイント阻害薬が原因となる重症筋無力症では抗AChR抗体以外の免疫異常が関与している可能性を示唆すると考えられる。また本症例ではニボルマブの投与量が通常の1/10以下の量で筋炎と重症筋無力症を発症した点が特徴的であり少量でも発症する可能性も示唆される。

ニボルマブは今後多くの悪性腫瘍への適応拡大が期待されている。ニボルマブ投与後に発症する重症筋無力症は今後も増加することが予想され、コンサルテーションをうける神経内科医に迅速な対応が求められる。本症例を含めこれまでに報告された症例から得られた特徴は①ニボルマブ初回投与から3回以内かつ最終投与から1か月以内に発症すること、②急速に進行しクリーゼをきたす可能性があること、③重症筋無力症に加えて筋炎・心筋炎を合併する症例があり血清CK高値を伴うことである。このような症例に対して積極的に免疫療法を行い、特に呼吸筋障害がみられる例では血漿交換を早期から行うことで人工呼吸器装着を回避できる可能性がある。

本報告の要旨は、第218回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関するCOIは以下の通りである。鈴木重明：小野薬品工業、プリストル・マイヤーズスクイブ社によるImmuno-Oncology副作用対策委員として副作用対策の見解ならびに適正使用に有効な対策に関する助言・提言を行っている。

## 文 献

- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-330.
- Weber JS, D'Angel SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-384.
- Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* 2014; 2:846-856.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-2454.
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32:1020-1030.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-723.
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908-918.
- 日本臨床腫瘍学会. ニボルマブの適正使用に関するステートメント [Internet]. 東京;日本臨床腫瘍学会;2016 Jan 21. [cited 2016 Sep 3]. Available from: <http://www.jsmo.or.jp/>. Japanese.
- 日本肺癌学会. 抗PD-1阻害薬ニボルマブ (オプジーボ®) についてのお願い [Internet]. 東京;日本肺癌学会;2015 Dec 11. [cited 2016 Sep 3]. Available from: <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/1078.pdf>.
- Kimura T, Fukusima S, Miyashita A, et al. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. *Cancer Sci* 2016; 107:1055-1058.
- Shirai T, Sano T, Kamijo F, et al. Acetylcholine receptor binding antibody-associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis induced by nivolumab in a patient with melanoma. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:86-88.
- 適正使用ガイドオプジーボ2. 注意すべき副作用とその対策2. 重症筋無力症, 筋炎 [Internet]. 東京;小野薬品工業株式会社;2016 May. [cited 2016 Sep 3]. Available from: <https://www.opdivo.jp/contents/pdf/open/guide.pdf>.
- Loochtan A, Nickolich M, Hobson-Webb LD. Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer. *Muscle Nerve* 2015;52:307-308.
- Polat P, Donofrio PD. Myasthenia gravis induced by nivolumab therapy in a patient with non-small-cell lung cancer. *Muscle Nerve* 2016;54:507.
- Sciaccia G, Nicoletti A, Rampello L, et al. Benign form of myasthenia gravis after nivolumab treatment. *Muscle Nerve* 2016;54:507-509.
- Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66:1334-1338.

**Abstract****A case of myasthenia gravis and myositis induced by nivolumab**

Fumie Konoeda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Shigeaki Suzuki, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Yoshinori Nishimoto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Haruhiko Hoshino, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Makoto Takagi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Saiseikai Central Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Keio University School of Medicine

A 74-year-old woman, who developed advanced colon cancer with focal recurrence, received two courses of a low dose of nivolumab. Five days after the second course she noticed bilateral ptosis. Her symptoms rapidly progressed to generalized manifestations including limb and neck weakness, dyspnea, and myalgia within the following two weeks. Neurological and laboratory findings supported the diagnosis of myasthenia gravis and myositis induced by nivolumab. The combination immunotherapy including oral prednisolone, intravenous immunoglobulin and plasma exchange with noninvasive positive-pressure ventilation successfully avoid tracheal intubation. Nivolumab, one of the immune checkpoint inhibitors, is the anti-programmed cell death-1 (PD-1) protein monoclonal antibody, which is effective for various cancers. Since the immune checkpoint inhibitors are going to be used widely, it is important to recognize the specific subtype of myasthenia gravis for neurologists.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:373-377)

**Key words:** nivolumab, immune checkpoint inhibitors, myasthenia gravis, myositis

---