

## 肺扁平上皮癌に対する pembrolizumab 投与後に髄膜脳炎を来した 1 例

米延 友希<sup>1)\*</sup> 石島見佳子<sup>2)</sup> 豊岡 圭子<sup>1)</sup> 藤村 晴俊<sup>1)</sup>

要旨：61 歳男性。肺扁平上皮癌に対し免疫チェックポイント阻害剤 (immune-checkpoint inhibitors; ICIs) である pembrolizumab 導入後、第 26 病日に傾眠で発症した。髄液細胞数 (単核球優位) と蛋白の上昇を認め、血清プロカルシトニン陽性かつ髄液 adenosine deaminase (ADA) 上昇から、結核を含む感染性髄膜炎の治療を開始された。意識障害が増悪し、pembrolizumab による免疫関連副作用 (immune-related adverse events; irAE) の疑いで、ステロイドパルス療法開始翌日に当院へ転院した。意識障害の改善後、認知機能低下が顕在化したため、経口ステロイドを追加し後遺症なく退院した。ICIs 使用歴がある場合、原因不明の髄膜脳炎の鑑別として irAE を疑い早急に治療を開始することが重要である。

(臨床神経 2019;59:105-108)

Key words : pembrolizumab, 免疫チェックポイント阻害薬, irAE, 髄膜脳炎

## はじめに

免疫チェックポイント阻害剤 (immune-checkpoint inhibitors; ICIs) は、腫瘍細胞による免疫細胞の抑制を阻害することで、抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。免疫関連副作用 (immune-related adverse events; irAE) とされる自己免疫性の合併症を起こすことが知られている。ICIs の一つである pembrolizumab を使用後に irAE としての髄膜脳炎を生じた 1 例を経験したので、報告する。

## 症 例

症例：61 歳男性

主訴：傾眠

既往歴：なし。

現病歴：2016 年 10 月に縦隔型肺扁平上皮癌 (cTXN3M0, stage IIIB) に対し化学療法 (Nedaplatin, Docetaxel) を 2 コース実施された。CT で縦隔リンパ節の腫大が確認され、PD-L1 TPS 15% であったことから、2017 年 6 月下旬から 2nd line pembrolizumab (200 mg, 3 週間毎) を導入された。導入から 22 日目に 2 コース目を投与され、26 日目に傾眠となった。39 日目に発熱し、40 日目に前医へ入院した。42 日目に意識レベルが低下し、会話が不可能となった。髄液検査では、細胞数 79/μl (単核球 100%)、蛋白 209.2 mg/dl、糖 43 mg/dl と細胞数・蛋白が増加していた。頭部 MRI では異常信号を認めなかった。感染性髄膜炎として、tazobactam/piperacillin と aciclovir で治療

を開始された。髄液中 adenosine deaminase (ADA) が 21 IU/l と上昇していたため、結核性髄膜炎を否定できず、抗結核剤 (isoniazid; INH) 200 mg, リファンピシン (rifampicin; RFP) 450 mg, エタンブトール塩酸塩 (ethambutol; EB) 750 mg, ピラジナミド (pyrazinamide; PZA) 1 g) と methylprednisolone (mPSL) 80 mg/日 を投与された。44 日目には尿閉となった。45 日目に意識障害が増悪し Cheyne-Stokes 呼吸を認めた。Pembrolizumab による irAE が疑われ、同日からステロイドパルス療法 (mPSL 1,000 mg/day, 3 day) を開始された。46 日目に当院へ転院した。

一般理学所見：体温 37.9°C, 脈拍 109 回/分, 血圧 120/70 mmHg, 呼吸数 6~20 回/分 (Cheyne-Stokes 様呼吸)。胸腹部に異常所見なし。表在リンパ節の腫脹なし。

神経学的所見：意識レベル JCS II-20。見当識障害があり、質問を繰り返すと氏名は正答した。脳神経系に異常は認めず、四肢に麻痺はなく、腱反射は正常で病的反射は陰性であった。不随意運動はなかった。尿閉のため、尿道カテーテルが留置されていた。髄膜刺激徴候は陰性。

検査所見：血清 Na 値が 150 mEq/l と上昇していた。肝、腎、甲状腺機能に異常はなかった。ビタミン B1, B12 は正常であったが、葉酸は 2.9 ng/ml と軽度低下していた。抗核抗体、抗 SS-A/B 抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗神経抗体 (amphiphysin, CV2, PNMA2, Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1, titin, zic4, GAD65, Tr) は陰性だった。髄液検査では、細胞数 403/μl (単核球 98%, 多形核球 2%)、蛋白 84.8 mg/dl と細胞数および蛋白が上昇していたが、髄液糖は 59.9 mg/dl と低下していなかった。髄液

\*Corresponding author: 国立病院機構刀根山病院神経内科 [〒560-8552 大阪府豊中市刀根山 5 丁目 1 番 1 号]

<sup>1)</sup> 国立病院機構刀根山病院神経内科<sup>2)</sup> 国立病院機構刀根山病院呼吸器腫瘍内科

(Received August 24, 2018; Accepted December 19, 2018; Published online in J-STAGE on January 31, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001218

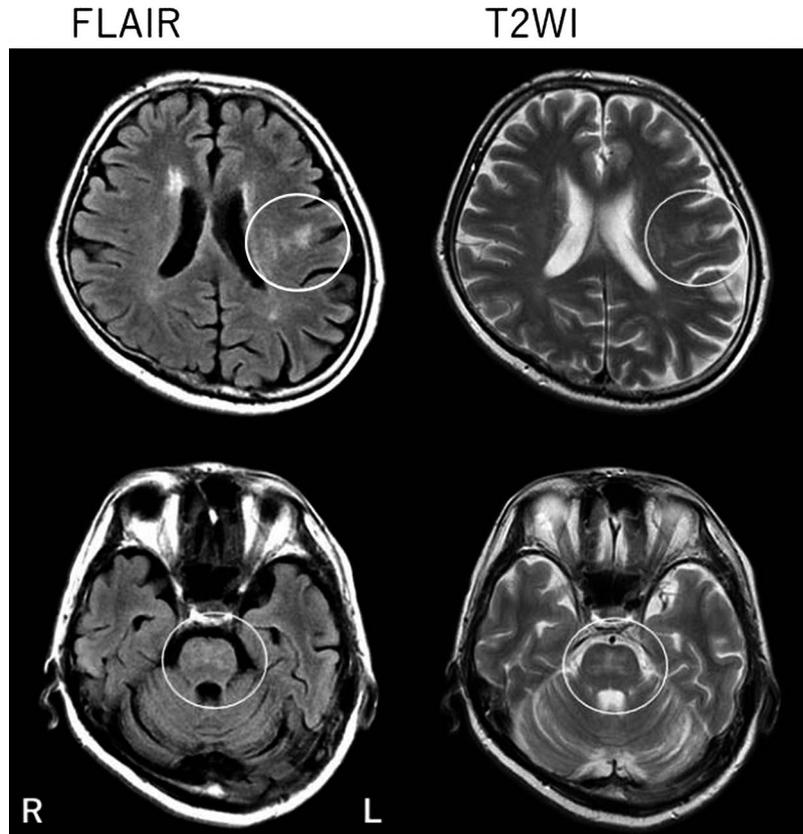


Fig. 1 Brain MRI.

FLAIR and T<sub>2</sub>-weighted images on day 67. FLAIR and T<sub>2</sub>-weighted images show high signal intensity lesions in left frontal lobe and pons.

培養は抗酸菌を含め陰性で、Tb-PCRもHSV-PCRも陰性であった。頭部MRIでは明らかな異常を認めなかった。脳波検査では5 Hz程度の徐波が全般性に出現していた。

臨床経過：前医からのステロイドパルス療法を継続し行った。プロカルシトニンが陽性で髄液中ADAが上昇していたため、抗生剤、抗結核剤、aciclovirも継続したが、56日目にHSV-PCRおよび髄液培養が陰性と判明し終了した。感染性髄膜炎は否定的と考え、irAE (grade 4)と診断した。ステロイドパルス療法後から意識障害は改善し、56日目の髄液検査では細胞数135/ $\mu$ l (単核球92%，多形核球8%)，蛋白101.3 mg/dlと細胞数が低下していた。傾眠が残存したため、57日目よりステロイドパルス療法 (mPSL 1,000 mg/day, 3 days) 2クール目を行ったところ、傾眠・尿閉は消失した。ふらつきの訴えはあったが、深部感覚障害や失調は認めなかった。67日目の頭部MRIでは、FLAIR像で橋や左前頭葉に新たな高信号を認めた (Fig. 1)。ステロイドパルス療法後、prednisolone内服 (1 mg/kg/日)を開始して漸減し、149日目に後遺症のない状態で自宅へ退院した。(Fig. 2)経過中、皮膚障害、内分泌障害、消化器障害は認めなかった。また、腫瘍の増大も認めなかった。

意識障害の消失後、67日目にMontreal Cognitive Assessment (MoCA-J)を行ったところ、30点中20点と認知機能低下を認めた。147日目の再評価では、29点まで改善した。

## 考 察

ICIsは、がんに対する免疫療法の一つである。T細胞の表面には免疫チェックポイント受容体の1種であるprogrammed cell death-1 (PD-1)が発現しており、腫瘍細胞に発現するリガンド (PD-L1, PD-L2)が結合すると、T細胞は抑制される。Pembrolizumabなどヒト化モノクローナル抗体である抗PD-1抗体阻害剤はこの結合を阻害し、T細胞を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。リガンドは免疫系細胞以外にも発現し、末梢レベルでの免疫寛容の維持に関与するとされる<sup>1)</sup>。自己免疫性の合併症を多臓器に生じるが、詳細な機序は不明である。自己免疫疾患の既往がなくても自己抗体が陽性となる場合はhigh risk群であり、使用前にスクリーニングを行うことが望ましい<sup>2)</sup>。半減期が長く、投与中止後も抗腫瘍効果・副作用が長期持続する点で注意が必要である。治療としては、ICIsを中止しステロイドパルス療法を行う。後療法としてPSL 1 mg/kg/dayを経口で開始し漸減するが、ICIsの特性から1~3カ月程度は継続するべきとされる<sup>3,4)</sup>。神経系の合併症の報告は、末梢神経障害、筋炎、脊髄炎、重症筋無力症、Guillain-Barré症候群など多岐に亘り、稀ではあるが髄膜脳炎も報告されている<sup>5)</sup>。軽度のものを含めると、頻度は抗PD-1抗体阻害剤で6.1%だが、Grade 3~4のものは1%未満とされ

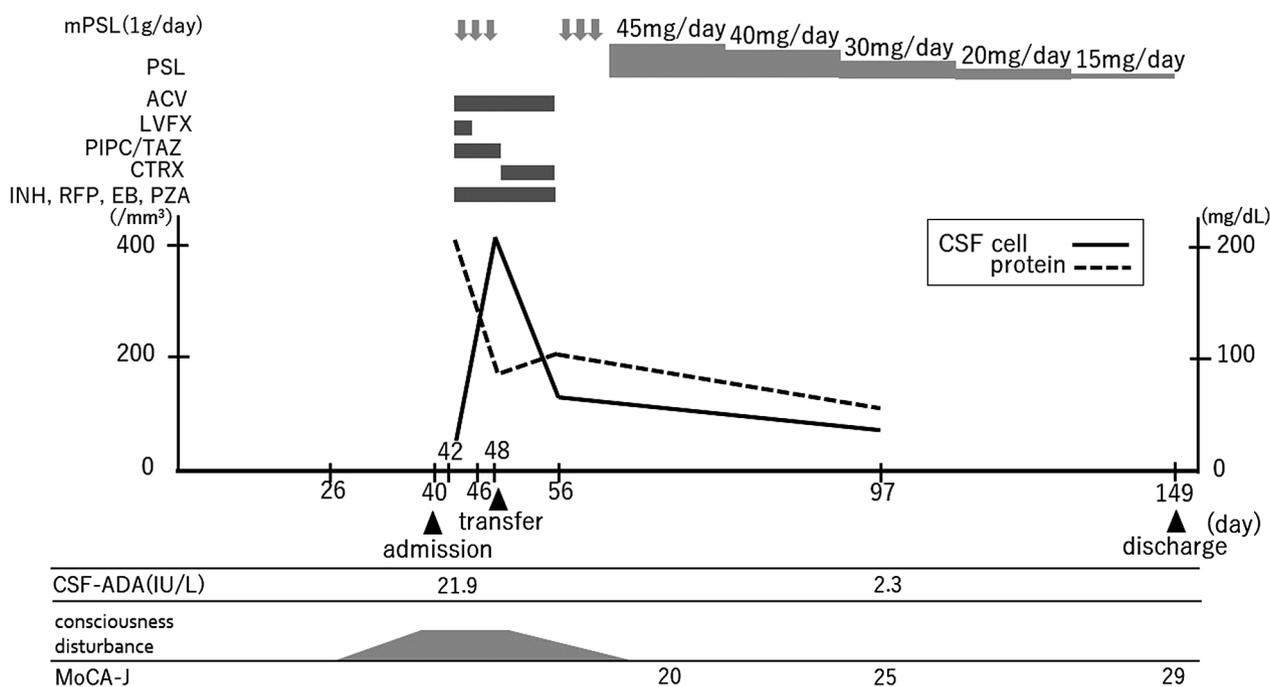


Fig. 2 Clinical Course.

The patient became somnolent 26 days after initiating the first cycle of intravenous infusion of pembrolizumab (200 mg). He was admitted to another hospital 14 days later because of deteriorating consciousness disturbance. Under a possible diagnosis of infectious meningoencephalitis, the patient was initially treated with anti-tuberculosis drugs and antibiotics, but the consciousness disturbance became worse with development of Cheyne-Stokes respiration. On the 5th hospital day, the patient began to receive intravenous high-dose methylprednisolone (IVMP, 1,000 mg/day) for possible immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. Next day, he was transferred to our hospital for additional treatment. Following 2 courses of IVMP (1,000 mg/day, 3 days) and oral prednisolone, the level of consciousness, cognitive dysfunction and CSF findings rapidly improved. He was discharged without residual deficits. mPSL; methylprednisolone, PSL; prednisolone, ACV; aciclovir, LVFX; levofloxacin, PIPC/TAZ; piperacillin/tazobactam, CTRX; ceftriaxone, INH; isoniazid, RFP; rifampicin, EB; ethambutol, PZA; pyrazinamide, CSF; cerebrospinal fluid, ADA; adenosine deaminase, MoCA-J; Montreal Cognitive Assessment.

ている<sup>3)</sup>。また、他の ICI の併用で増加する<sup>3)</sup>。髄膜炎や脳炎は急性から亜急性に生じ、症状は頭痛、発熱、意識障害、記憶力障害、歩行失調など多彩な神経症状を生じ、症状のみで診断することは困難である<sup>6)</sup>。髄液検査では単核球優位の細胞数増加を示すことが多い(56%)<sup>6)</sup>。73%で頭部 MRI に異常所見を認め、辺縁系や脳梁などの DWI 高信号が報告されている<sup>6)7)</sup>。

本症例は傾眠から意識障害に進行し、髄液検査および頭部 MRI から髄膜脳炎と診断した。プロカルシトニンや髄液中 ADA が陽性であったため、感染症の治療を並行したが、ICIs を使用していたことから、irAE を念頭に早期のステロイドパルスを開始出来た。本症例の髄液検査で単核球優位の細胞増加を認めたことは、過去の症例と同様であった。しかし、これまでに髄液中 ADA が増加したという報告はなかった。髄液中 ADA は結核性髄膜炎のマーカーとして知られているが、サルコイドーシスやくも膜下出血、結核以外の感染症、多発性硬化症など様々な症例での上昇も報告されている。しかし、これらの疾患をまとめた群での髄液中 ADA の平均値は  $4.8 \pm 2.2$  IU/l と、本例のような著明な上昇はなかった<sup>8)</sup>。本症例での髄液中 ADA は治療に伴い低下したが、病的な意義については

不明である。

ICIs は、悪性黒色腫、非小細胞肺癌など様々な悪性腫瘍において使用される頻度が増えている。今後、更に合併症を診る機会も多くなると考えるが、症状や検査結果は多種多様で非特異的であるため、がん専門医との連携を密にし、病歴から irAE を疑う必要がある。また、治療により改善が見込めるため、速やかに ICI を中止し、ステロイドなどの免疫抑制治療を考慮するべきである。

謝辞：本症例の診療にご尽力くださった地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センターの高田創先生に深謝申し上げます。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Bousset VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med* 2016;375:1767-1778.
- 2) Gutzmer R, Koop A, Meier F, et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered

- autoimmunity. *Eur J Cancer* 2016;75:24-32.
- 3) Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer* 2017;73:1-8.
  - 4) Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological complications associated with anti-Programmed Death 1(PD-1) antibodies. *JAMA Neurology* 2017;74:1216-1222.
  - 5) 只野裕己, 鳥越俊彦. 免疫チェックポイント阻害剤の免疫性副作用. *日臨免疫会誌* 2017;40:102-108.
  - 6) Blackmon JT, Viator TM, Conry RM. Central nervous system toxicities of anti-cancer immune checkpoint blockade. *J Neurol Neuromedicine* 2016;1:39-45.
  - 7) Feng S, Coward J, McCaffrey E, et al. Pembrolizumab-induced encephalopathy: A review of neurological toxicities with immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Oncol* 2017;12:1626-1635.
  - 8) Chacko F, Modi M, Lal V, et al. Diagnostic efficacy of adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in patients of tubercular meningitis: A comparison with PCR for *Mycobacterium Tuberculosis*. *Ann Neurosci* 2010;17:126-130.

### Abstract

#### A case of meningoencephalitis associated with pembrolizumab treated for squamous cell lung cancer

Yuki Yonenobu, M.D.<sup>1)</sup>, Mikako Ishijima, M.D.<sup>2)</sup>, Keiko Toyooka, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>  
and Harutoshi Fujimura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Toneyama National Hospital

<sup>2)</sup>Department of Thoracic Oncology, Toneyama National Hospital

A 61-year-old man with squamous cell lung cancer was admitted to our hospital because of consciousness disturbance after treated with pembrolizumab. Cerebrospinal fluid examination revealed increased protein level (209.2 mg/dl) and lymphocytic pleocytosis (79/ $\mu$ l). He was diagnosed as a meningoencephalitis probably caused by an immune-related adverse event (irAE) of immune checkpoint inhibitors (ICIs), and was successfully treated with 1,000 mg methylprednisolone intravenously for 3 days twice and the consequent oral 1 mg/kg prednisolone. As ICIs, which activate the immune systems, are becoming important choices of the treatments against malignancies, we should keep the possibility of irAE in mind and, when needed, start the treatment as soon as possible.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:105-108)

**Key words:** pembrolizumab, immune checkpoint inhibitors, irAE, meningoencephalitis