

## 症例報告

## ニボルマブ投与後に発症した筋炎合併重症筋無力症の1剖検例

澤井 大樹<sup>1)</sup> 細川 隆史<sup>1)\*</sup> 重清 太郎<sup>1)</sup>  
 小川 将司<sup>1)</sup> 佐野 恵理<sup>1)</sup> 荒若 繁樹<sup>1)</sup>

要旨：症例は84歳女性。腎細胞癌に対しニボルマブが投与された13日後より複視、眼瞼下垂、四肢脱力、嚥下障害が出現し、高CK血症を伴った。塩酸エドロフォニウム試験及び反復刺激検査での漸減現象から重症筋無力症と診断した。抗アセチルコリン受容体抗体は陰性であった。IVIg及びステロイドの投与にてCK値は正常化した。身体症状は改善せず、呼吸不全で死亡された。剖検にて、腸腰筋と横隔膜の筋線維周囲にCD8陽性T細胞を主とした炎症細胞の浸潤が認められ、少数のCD4陽性T細胞も観察された。心筋に炎症細胞の浸潤を認めなかった。ニボルマブ投与後の筋炎合併重症筋無力症の剖検例は報告されておらず、貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2019;59:360-364)

Key words：ニボルマブ、重症筋無力症、筋炎、自己免疫関連有害事象

## はじめに

免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブは、programmed cell death-1 (PD-1) を標的としたIgG4抗体ヒトモノクローナル抗体であり、腫瘍反応性エフェクターT細胞を活性化して抗腫瘍効果を示す<sup>1)</sup>。2014年に悪性黒色腫に保険適応となって以来、進行・再発性の非小細胞性肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫に適応が拡大され、癌治療において使用される機会が多くなっている。ニボルマブを含めた免疫チェックポイント阻害剤は、皮膚炎、甲状腺炎、腸炎といった自己免疫関連有害事象 (immune-related adverse event; irAE) を引き起こすことが知られている<sup>2)</sup>。神経内科に関連するirAEとして、無菌性髄膜炎、Guillain-Barré症候群、重症筋無力症、筋炎の発症が報告されている<sup>3,4)</sup>。今回私たちは、ニボルマブ投与後に重症筋無力症と筋炎を発症した84歳女性の剖検例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：84歳、女性

主訴：複視、両側眼瞼下垂

既往歴：75歳時に脳梗塞、83歳時に左大腿骨頸部骨折。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2017年9月に右腎腫瘍の精査を目的として、当院泌尿器科を受診した。右腎細胞癌・右腎静脈浸潤 (Stage III) と診断され、術前化学療法として同年9月よりスニチニブに

よる治療が開始された。しかし、汎血球減少と尿路感染症が出現したため投与が中止となった。同年11月よりパゾパニブ塩酸塩による治療が開始された。しかし、薬剤性肝機能障害が出現したため投与中止となった。次いで、2018年2月上旬よりニボルマブ (3 mg/kg) の投与が開始された (第1病日)。第15病日に2コース目のニボルマブ投与が行われた。第32病日に複視と両側の眼瞼下垂が出現し、同日に泌尿器科に入院となった。血液検査にてCK値の上昇が認められ、ニボルマブ投与に関連した重症筋無力症と筋炎の発症が疑われ、第34病日に当科紹介となった。

初診時現症：体温36.1°C、身長151 cm、体重56.6 kg、血圧108/59 mmHg、脈拍68回/分・整。四肢や体幹の皮膚に発赤や腫脹は認められず。意識は清明であった。神経学的に高度の両側眼瞼下垂を認め、開眼が困難な状態であった。眼球運動は制限され、右眼は全方向性に-4、左眼は内転-4、外転・上転・下転-3であった。嚥下障害及び構音障害は認めず。その他の脳神経に異常所見は認めなかった。四肢や頸部筋群の筋力はすべて正常に保たれていた。腱反射はいずれも正常で、Babinski反射は陰性であった。感覚系、小脳系、自律神経系には明らかな異常所見を認めなかった。

検査所見：当科受診後の血液生化学検査ではWBC 5,820/ $\mu$ lと正常範囲であったが、CK 4,854 U/l、AST 249 U/l、LDH 962 U/lと上昇を認めた。抗アセチルコリン受容体抗体 (抗AChR抗体) 及び抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体は陰性であった。抗核抗体は40倍、抗Jo-1抗体は陰性であった。頭部MRIでは、右前頭側頭葉に陳旧性の虚血性変化が認められ

\*Corresponding author: 大阪医科大学内科学IV教室脳神経内科 [〒569-8686 大阪府高槻市大学町2番7号]

<sup>1)</sup> 大阪医科大学内科学IV教室脳神経内科

(Received February 19, 2019; Accepted April 4, 2019; Published online in J-STAGE on May 29, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001282

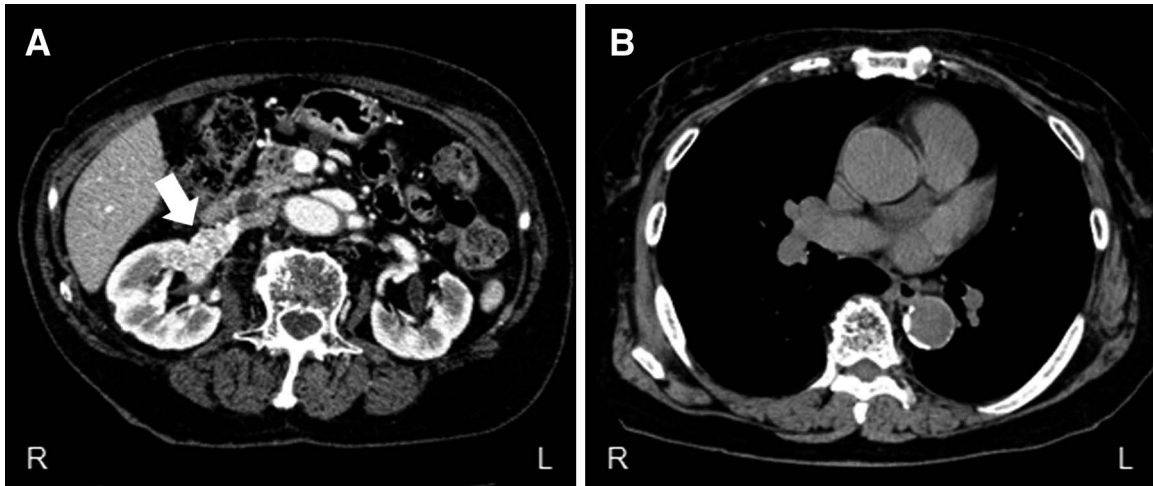


Fig. 1 Abdominal and chest CT findings.

Abdominal CT image (A) shows an enhanced tumor in the inferior pole of the right kidney (arrow). This tumor develops towards the right renal vein. In chest CT image (B), there is no finding showing mediastinal tumor.

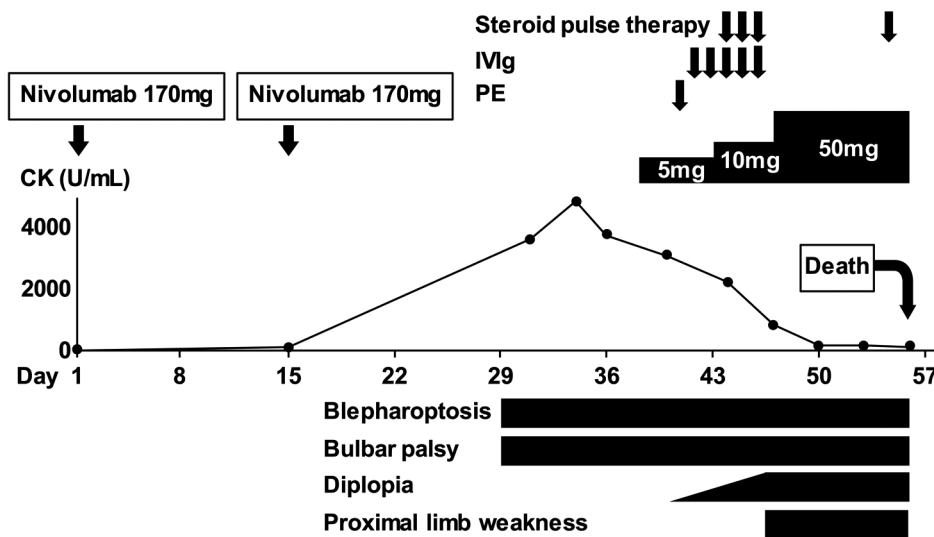


Fig. 2 Clinical course of the patient.

Day 1 indicates a first administration day of nivolumab. At 15 days after the first administration of nivolumab, she showed blepharoptosis and diplopia. Then, she showed bulbar palsy and weakness of proximal limbs. IVIg and steroid pulse therapy were performed. Although elevation of serum CK levels improved to the normal range, her respiratory function deteriorated gradually. She died at 56 days after the first administration of nivolumab. IVIg and PE show intravenous immunoglobulin and plasma exchange, respectively.

たが、海綿静脈洞及び脳幹に異常信号は観察されなかった。2017年11月に撮影された胸腹部の造影CTでは、右腎臓の尾側に突出し、動脈相～実質相にかけて強く造影される腫瘍性病変が認められた (Fig. 1)。この腫瘍は、右腎静脈近位部に進展していた。縦隔に占拠性病変は認められなかった。電気生理学検査では、3 Hzの反復刺激で右僧帽筋に漸減現象が観察された。塩酸エドロフonium試験では、右眼上転と左眼内転において-4 から-3 程度の改善を認めた。心臓超音波

検査では、心拍出量は61%と保たれ、心肥大や壁運動異常は認めなかった。心電図では、ST上昇などの異常所見は認めなかった。

経過 (Fig. 2)：臨床経過と検査結果より、ニボルマブの投与によって惹起された高CK血症を伴う重症筋無力症と考えられた。第39病日よりプレドニゾン5 mg/日の内服を開始した。眼瞼下垂と眼球運動障害は治療開始後も改善せず。さらに、嚥下障害と四肢近位部優位の筋力低下が出現したため、



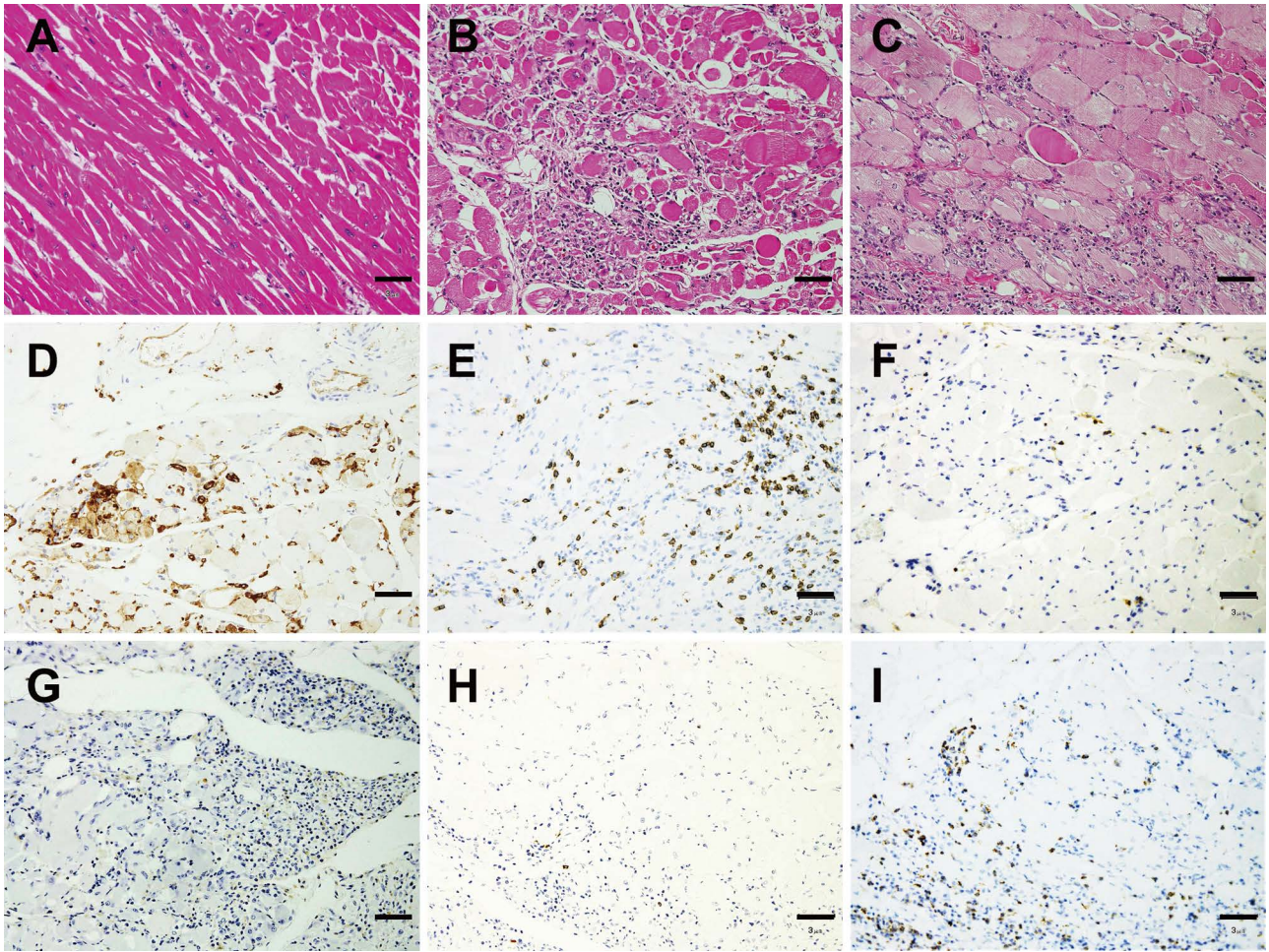


Fig. 3 Pathological findings of skeletal and cardiac muscles.

Tissues were formalin-fixed and paraffin-embedded, and the sections were used for the pathological analysis. Photomicrographs show the myocardium (A), iliopsoas muscle (B) and diaphragm (C) on hematoxylin and eosin staining. Sections of the iliopsoas muscle are immunostained with anti-major histocompatibility complex class II (D), anti-CD8 (E), anti-CD4 (F), anti-CD68 (G) and anti-CD20 antibodies (H). Section of the diaphragm is immunostained with anti-CD8 antibody (I). Scale bar = 3 µm.

第 42 病日に単純血漿交換療法を開始した。しかし、血漿交換施行後に不穏状態となり中心静脈カテーテルが自己抜去され、その後も不穏状態が持続するため血漿交換療法の継続は困難と判断された。第 43 病日より免疫グロブリン大量静注療法 (400 mg/kg/日 × 5 日間, IVIg) を行った。プレドニゾロンを 10 mg/日に増量し、第 45 病日よりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 × 3 日間) を行った。筋炎による症状の重篤化を考慮し、プレドニゾロン 50 mg/日の投与を行った。その後、CK 値は減少したが、嚥下障害及び四肢脱力の改善は乏しく、呼吸機能が徐々に悪化した。重症度は MGFA class V と考えられた。第 55 病日に 2 回目のステロイドパルス療法を行った。しかし、胸部レントゲンで左肺野に浸潤影が出現し、肺炎を併発された。本人及び家族から人工呼吸器による呼吸管理の同意を得ることができず、フェイスマスクによる酸素、抗生剤及び昇圧剤の投与を行った。第 56 病日に呼吸状態がさらに悪化し死亡された。

病理解剖所見：病理解剖の承諾が得られたため、死亡確認後 3 時間で剖検を行った。右腎臓に長径 5 cm の淡明細胞型腎細胞癌がみられ、腎静脈に進展していた。左肺に気管支肺炎が認められた。甲状腺に散在性にリンパ球の浸潤が観察された。心筋に炎症細胞の浸潤は観察されなかった (Fig. 3A)。右腸腰筋では、筋線維に壊死・再生所見が認められ、一部の筋線維の周囲にリンパ球浸潤が認められた (Fig. 3B)。横隔膜でも、筋線維の周囲にリンパ球浸潤が認められた (Fig. 3C)。腸腰筋の壊死・再生線維の細胞膜は、MHC class II 染色に陽性であり (Fig. 3D)、横隔膜においても同様の所見を認めた。右腸腰筋において、浸潤している細胞の多くは CD8 陽性 T 細胞であった (Fig. 3E)。CD4 陽性 T 細胞はより少なかった (Fig. 3F)。CD68 陽性マクロファージの筋線維周囲への浸潤が観察された (Fig. 3G)。また、軽度の CD20 陽性 B 細胞の筋線維周囲への浸潤も認められた (Fig. 3H)。横隔膜でも CD8 陽性 T 細胞を主とした炎症細胞の浸潤が観察された (Fig. 3I)。



## 考 察

本邦における抗 PD-1 抗体製剤（ニボルマブ、イピリムマブ）の投与患者を解析した Suzuki らの報告によると、ニボルマブが投与された 9,869 例中 12 例（0.12%）に重症筋無力症が認められている<sup>5)</sup>。抗 AChR 抗体陽性の重症筋無力症患者では、ニボルマブの投与後に筋無力症症状が悪化した症例が報告されている<sup>6)7)</sup>。また、ニボルマブの投与後に抗 AChR 抗体の抗体価が上昇し、重症筋無力症が発症した症例が報告され、ニボルマブ自体が抗 AChR 抗体の産生に影響を与える可能性が指摘されている<sup>8)</sup>。一方、本例のように抗 AChR 抗体が検出されない重症筋無力症の症例も報告されている<sup>4)5)9)</sup>。抗 AChR 抗体陰性例において、抗 titin 抗体や抗 Kv1.4 抗体などの抗横紋筋抗体が認めることが報告されている<sup>10)</sup>。その臨床的特徴として、筋炎や心筋炎を高率に合併し、症状が重症化しやすいことが述べられている<sup>10)</sup>。これらの報告は、ニボルマブは抗 AChR 抗体の産生修飾とは異なる作用で重症筋無力症を惹起する可能性があることを示唆すると考えられる。

Suzuki らの報告では、ニボルマブの投与後に重症筋無力症を発症した 12 例のうち 4 例に筋炎、3 例に心筋炎、1 例に筋炎と心筋炎の合併が認められている<sup>5)</sup>。筋炎の診断は、CK 値の上昇及び臨床経過から行われることが多いが、これまで 4 例の筋生検所見が報告されている<sup>11)</sup>。1 例では CD8 陽性 T 細胞優位の浸潤が筋線維周囲に観察されている<sup>11)</sup>。3 例においては CD8 陽性 T 細胞に加えて CD4 陽性 T 細胞の浸潤が観察されている<sup>12)13)</sup>。CD4 陽性 T 細胞の浸潤が観察された 2 例では、ニボルマブに加え CTLA-4 を標的とするイピリムマブが使用されていたことから、CD4 陽性 T 細胞の誘導はイピリムマブによる影響が考えられている<sup>11)</sup>。しかし、今回のケースではイピリムマブの使用歴はないことから、ニボルマブによって惹起された筋炎において、CD8 陽性 T 細胞を主として少数の CD4 陽性 T 細胞を伴う炎症細胞の浸潤がみられることを示唆していた。CD8 陽性 T 細胞の浸潤がみられる筋炎として、多発筋炎や封入体筋炎が知られている。本例では、これらの筋炎を示唆する内鞘や筋細胞内へのリンパ球浸潤及び縁取り空胞は観察されなかった。Touat らは、ニボルマブ誘発性の筋炎では、筋線維の壊死と再生に加えて、CD8 陽性 T 細胞、マクロファージ、B 細胞などを主体とした炎症細胞の局所的浸潤が認められ、抗 AChR 抗体陽性筋炎や皮膚筋炎と異なり CD20 陽性細胞の浸潤は乏しいことを報告している<sup>14)</sup>。本例でも同様の所見が認められ、ニボルマブ誘発性筋炎に矛盾しないと考えられた。なお、ニボルマブ誘発性の筋生検所見として、補体 C5b-9 の筋線維膜への沈着も報告されている<sup>14)</sup>。しかし、本症例では凍結固定がされていないため補体 C5b-9 の染色が行われておらず、このことは本報告の限界として考えられた。

本患者において、IVIg 及びステロイドの投与によって高 CK 血症は改善された。しかし、眼症状、四肢脱力、嚥下及び呼吸障害は、これらの治療に抵抗性であった。病理学的に、腸腰筋及び横隔膜に高度の炎症細胞の浸潤が観察されたことか

ら、CK 値は必ずしも筋炎の病理学的変化を反映していない可能性が考えられた。重症筋無力症による症状と筋炎による症状を区別することは難しいが、呼吸筋障害が急速に悪化し免疫抑制療法に抵抗性を示す場合、CK 値が低下した後でも呼吸筋における筋炎の発生及び残存を念頭に置いて治療に当たる必要性が示唆される。

ニボルマブが適応となる悪性腫瘍は拡大傾向であり、それに伴い irAE としての重症筋無力症の発症者数が増加すると予測される。重篤な症状を呈した患者では、ステロイドに加えて、IVIg や血液浄化療法の併用が行われている<sup>4)5)</sup>。侵襲的陽圧換気法や非侵襲的陽圧換気法による呼吸管理で改善を認めた患者も報告されている<sup>13)15)16)</sup>。治療方針については、悪性腫瘍の治療にあたっている腫瘍専門医と協議し、悪性腫瘍の予後を考えて上で、患者と家族に十分なインフォームドコンセントを行って決定することが必要である。本例では残念ながら呼吸管理を施行することができなかった。悪性腫瘍の予後が期待される状況であれば、筋炎が遷延している可能性を考慮しながら、呼吸管理をはじめとした全身管理を行い、重症筋無力症及び筋炎による症状の離脱をはかることが重要と考える。

本報告の要旨は、第 111 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Hashem OA, Samaresh S, Rami A, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front Pharmacol* 2017;8:561.
- 2) Wang PF, Chen Y, Song SY, et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis. *Front Pharmacol* 2017;8:730.
- 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) Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210-225.
- 5) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017;89:1127-1134.
- 6) Maeda O, Yokota K, Atsuta N, et al. Nivolumab for the treatment of malignant melanoma in a patient with pre-existing myasthenia gravis. *Nagoya J Med Sci* 2016;78:119-122.
- 7) Mitsune A, Yanagisawa S, Fukuhara T, et al. relapsed myasthenia gravis after nivolumab treatment. *Intern Med* 2018;57:1893-1897.
- 8) 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.
- 9) Polat P, Donofrio PD. Myasthenia gravis induced by nivolumab therapy in a patient with non-small-cell lung cancer. *Muscle Nerve* 2016;54:507.
  - 10) Takamatsu K, Nakane S, Suzuki S, et al. Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:1421-1427.
  - 11) Bourgeois-Vionnet J, Joubert B, Bernard E, et al. Nivolumab-induced myositis: a case report and a literature review. *J Neurol Sci* 2018;387:51-53.
  - 12) Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-1755.
  - 13) Kimura T, Fukushima S, Miyashita A, et al. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. *Cancer Sci* 2016;107:1055-1058.
  - 14) Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018;91:985-994.
  - 15) Hasegawa Y, Kawai S, Ota T, et al. Myasthenia gravis induced by nivolumab in patients with non-small-cell lung cancer: a case report and literature review. *Immunotherapy* 2017;9:701-707.
  - 16) 此枝史恵, 鈴木重明, 西本祥仁ら. 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. *臨床神経* 2017;57:373-377.

### Abstract

#### An autopsy case of nivolumab-induced myasthenia gravis and myositis

Taiki Sawai, M.D.<sup>1)</sup>, Takafumi Hosokawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Taro Shigekiyo, M.D.<sup>1)</sup>,  
Shoji Ogawa, M.D.<sup>1)</sup>, Eri Sano, M.D.<sup>1)</sup> and Shigeki Arawaka, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine IV, Division of Neurology, Osaka Medical College

An 84-year-old woman developed blepharoptosis, diplopia, weakness of extremities, and dysphagia with elevation of serum CK levels after treatment with nivolumab against renal cell carcinoma. 3 Hz repetitive stimulation showed waning in the trapezius muscle, leading to the diagnosis of myasthenia gravis. Laboratory examination showed that anti-acetylcholine receptor antibody was negative. We performed IVIg and steroid therapy. However, her symptoms did not improve, and she died of respiratory failure, although serum CK levels ameliorated to the normal range. The results of autopsy showed atrophy of muscle fibers and massive infiltration of inflammatory cells in the endomysium of the iliopsoas muscle and diaphragm, indicating occurrence of myositis. Immunohistochemical analysis showed that CD8-positive T cells mainly infiltrates in the endomysium with a small number of CD4-positive T cells. Here, we report an autopsy case of nivolumab-induced myasthenia gravis and myositis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:360-364)

**Key words:** nivolumab, myasthenia gravis, myositis, immune-related adverse event