

## 症例報告

## ペムブロリズマブ投与中に重症筋無力症を発症し、 興奮収縮連関障害が示唆された 1 例

深沢 良輔<sup>1)\*</sup> 武澤 秀理<sup>1)</sup> 辻 有希子<sup>2)</sup>  
能登 祐一<sup>2)</sup> 馬場 雅人<sup>3)</sup> 藤井 明弘<sup>1)</sup>

要旨：50 代女性。膀胱癌再発に対し、ペムブロリズマブの投与を行い、2 回目投与翌日より眼瞼下垂、複視、眼球運動制限、筋力低下、易疲労性、高クレアチンキナーゼ（CK）血症、筋痛が出現した。抗 acetylcholine receptor（AChR）抗体や抗 muscle specific kinase（MuSK）抗体は陰性で、神経筋接合部の電気生理学的検査所見は陰性だった。筋電図で筋原性変化を認めなかった。免疫チェックポイント阻害薬に関連した神経筋障害と考え、ステロイドや血漿交換療法などの免疫療法を行い症状は徐々に改善した。本例では、抗横紋筋抗体の抗 titin 抗体陽性であり、神経筋接合部ではなく、シナプス後膜の興奮収縮連関の障害により筋無力症様症状、高 CK 血症を来した可能性を考えた。

（臨床神経 2020;60:37-40）

Key words：重症筋無力症、ペムブロリズマブ、筋炎、興奮収縮連関障害

### はじめに

免疫チェックポイント阻害薬に関連した神経・筋障害が多数報告されており、その症候は極めて多彩である。これまでの報告では脳炎、末梢神経障害、重症筋無力症、筋炎が報告されているが、いずれも既存の疾患概念と少しずつ異なった特徴を有している。血液検査所見や画像検査の所見、電気生理学的所見が診断に寄与しない症例もあり、診断や治療に苦慮することが少なくないとされている。重症筋無力症と筋炎が overlap した病態を呈している可能性が考えられる症例において、抗横紋筋抗体の関与が疑われたため、報告する。

### 症 例

50 代、女性

主訴：眼瞼下垂、複視

既往歴：膀胱癌 T3bN0M0、妊娠中毒症。

生活歴、家族歴：特記事項なし。

現病歴：2017 年 12 月、膀胱癌 T3bN0M0 を指摘され、経尿道的膀胱腫瘍切除術（transurethral resection of the bladder tumor; TUR-Bt）、ゲムシタピンとカルボプラチン（GEM +

CBDCA）による術前化学療法、膀胱全摘除術を実施された。後腹膜リンパ節に再発転移を認め、2018 年 6 月にペムブロリズマブを開始された（Day 1）。ペムブロリズマブの 2 回目投与の翌日（Day 23）から肝機能障害、高クレアチンキナーゼ（CK）血症、筋痛が出現した。その後約 1 週間で（Day 30）、眼瞼下垂、複視、眼球運動制限、呼吸苦、近位筋筋力低下、易疲労性が出現したため、2019 年 7 月に当科に紹介受診した。

入院時現症：身長 160 cm、体重 56 kg、BMI 21.9 kg/m<sup>2</sup>。

呼吸数 16 回/分、酸素飽和度 97 %（室内気）、血圧 126/87 mmHg、脈拍 96 回/分、整、体温 36.7°C。表在リンパ節の腫脹を含め一般身体所見に異常はみられなかった。

入院時神経学的所見：意識は清明。眼球運動は両眼ともに外転・内転・上転制限があり、眼瞼下垂を認めた。眼瞼下垂は上方視負荷による増悪がみられた。瞳孔 3.0 mm 大で、左右正円同大であった。対光反射は両側迅速であった。側方視、上方視で複視出現がみられた。開鼻声であったが、嚥下障害や構音障害はなかった。その他の脳神経所見に異常はみられなかった。運動系では四肢近位筋に筋痛を自覚し、徒手筋力検査（manual muscle testing; MMT）では両肘屈曲 4、両肩屈曲 3、両股関節屈曲 3、両膝伸展 4 と近位筋の筋力低下がみられた。深部腱反射や感覚系、自律神経系には異常はみられな

\*Corresponding author: 済生会滋賀県病院脳神経内科〔〒 520-3046 滋賀県栗東市大橋二丁目 4 番 1 号〕

<sup>1)</sup> 済生会滋賀県病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

<sup>3)</sup> 済生会滋賀県病院泌尿器科

（Received June 2, 2019; Accepted September 30, 2019; Published online in J-STAGE on December 17, 2019）

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001323

かった。いずれの症状も日内変動があり、夕方に増悪がみられた。QMG Scoreは19点、MGFA clinical classificationはclass IIIaであった。

検査所見：血液検査所見ではCKは2,036 IU/lと上昇していた。CK-MBは70 IU/l、トロポニンTは弱陽性であった。AST 81 IU/l、ALT 229 IU/lと肝逸脱酵素の上昇がみられた。HbA1c(J) 5.4%であり、耐糖能異常を示唆する所見はみられなかった。自己抗体では抗 acetylcholine receptor (AChR) 抗体、抗 muscle specific kinase (MuSK) 抗体、抗 GQ1b 抗体は陰性であった。抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 TIF-1 $\gamma$  抗体、抗 RNP 抗体、抗 Jo-1 抗体は陰性であった。抗 titin 抗体(Western blotting 法)、抗 Kv1.4 抗体(cell-based assay 法)は陽性であった。髄液検査では細胞数増多や蛋白上昇はなく、病理細胞診で悪性細胞の出現はみられなかった。12誘導心電図でST-T変化や陰性T波はみられず、心臓超音波検査では壁運動異常や輝度亢進はみられなかった。呼吸機能検査では、%VC 75%、FEV1.0%-Gは89%と拘束性換気障害がみられた。電気生理学的検査では反復刺激試験を両側尺骨神経、副神経、顔面神経の3神経で行い、いずれも刺激頻度3 Hzで減衰現象はみられなかった。また、単線維筋電図ではstimulated SFEMGを右前頭筋21線維で、voluntary SFEMGを右前頭筋1線維で行った。Stimulated SFEMGではmean MCD 16.4  $\mu$ s、max MCD 24.3  $\mu$ s、voluntary SFEMGではMCDは24.1  $\mu$ sであり、いずれもMCD > 40  $\mu$ sとなる筋線維やblockingを有する筋線維はみられなかった。テンシロンテスト、アイスパックテストは陰性であった。呼吸機能検査の前後でもアンチレクスの投与を行うも、改善はみられなかった。

画像所見：胸腹部CTでは、膀胱全摘後以外に有意な所見はみられず、ペムプロリズマブ投与前にみられた後腹膜リンパ節腫脹はめだたなかった。脂肪肝など肝逸脱酵素の上昇を説明できる肝病変もみられなかった。頭部造影MRIでは、責任病巣や造影効果はみられなかった。硬膜肥厚や外眼筋の肥厚もみられなかった。

臨床経過：検体検査や生理学的検査では神経筋接合部疾患を示唆する所見はみられなかったが、臨床所見、経過から薬剤性筋炎と重症筋無力症がoverlapした病態と考えた。泌尿器科でプレドニゾロン1 mg/kg/日の内服による加療が開始されていた (Day 37)。プレドニゾロン内服後より高CK血症、筋痛は速やかに改善したが、眼瞼下垂、複視、呼吸苦、筋力低下の改善が乏しく、%VCは46%まで低下していた。当科転科時のQMG Scoreは22点であった。当科転科後にステロイドパルスを追加した (Day 50~52)。ステロイドパルス施行後の症状改善がわずかであったため、単純血漿交換 (Day 65)、免疫グロブリン静注療法 (Day 86~90)を追加した。当科転科時は近位筋優位の筋力低下があり、しゃがみ立ちや階段昇降に支障が出ていたが、単純血漿交換実施期間中より徐々に改善し、退院時 (Day 91)にはしゃがみ立ち、階段昇降も可能となった。眼球運動については上転制限は残存したものの外転、内転についてはほぼ改善し、複視の頻度も大幅に減少した。眼瞼下垂についても概ね改善した。肺活量についても同様に改善を認め、当科退院時には%VC 71%まで改善した。自覚的な呼吸苦はほぼみられなくなった。退院時のQMG Scoreは7点まで改善した (Fig. 1)。

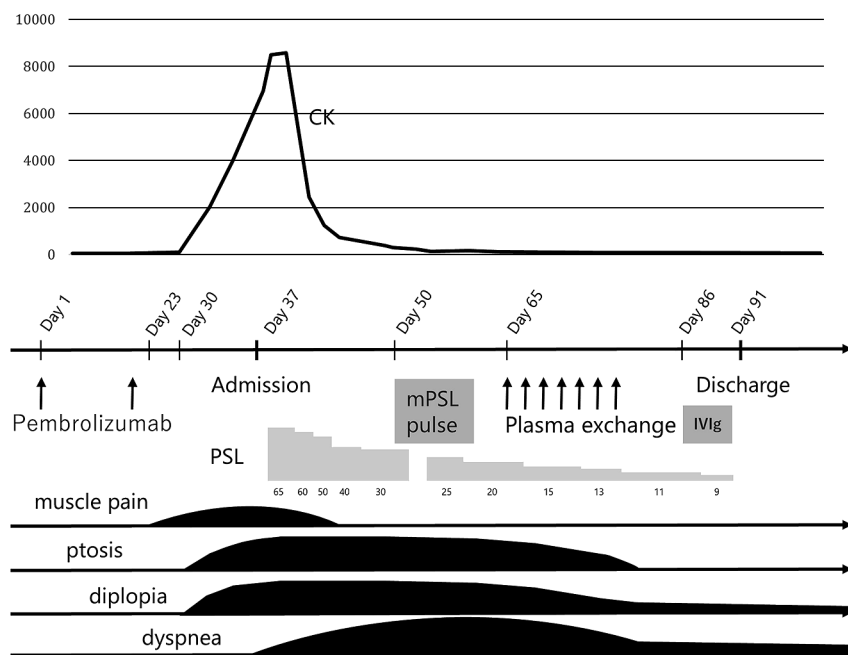


Fig. 1 Clinical course.

After treatment with steroids, serum CK levels were normalized, but the symptoms remained. IVIg, plasma exchange was performed and the symptoms gradually improved. CK, creatine kinase; PSL, prednisolone; mPSL, methylprednisolone; IVIg, intravenous immunoglobulin.

## 考 察

免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連有害事象として発症する神経・筋障害は低頻度であるが、多彩である。その一つに重症筋無力症、筋炎（心筋炎）を単独、もしくは同時に発症する症例が集積報告されており、これらの症例の一部に抗 titin 抗体、抗 Kv1.4 抗体の抗横紋筋抗体の存在が確認されている。

これらの抗横紋筋抗体は、抗 AChR 抗体陽性の重症筋無力症例の 0.8% で検出されており<sup>1)</sup>、抗横紋筋抗体陽性例は、心筋炎・筋炎を合併したり、クリーゼや球症状など重篤な症状を有するなど疾患修飾因子として関連性を示唆する報告がこれまでに存在した<sup>2)</sup>。

免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症 (immune related adverse events; irAE-MG) の既報告としてはニボルマブ単独投与例 9,869 例で薬剤性重症筋無力症は 12 例 0.12% で発症がみられた。発症時期は初回投与から 6 日～106 日で少量投与例でも発症がみられた。ニボルマブにより MG を発症した 12 例の中には、過去に眼筋型 MG と診断され寛解していた 1 例が含まれていた。この症例を含めて 3 例ではニボルマブの投与前に抗 AChR 抗体が陽性であった。irAE-MG の既報告では、臨床症状は通常の MG と異なり、全身倦怠感、易疲労感、食欲低下、筋痛などの非特異的な症状で始まり、比較的急速な経過で進行する。構音障害、嚥下障害、顔面筋力低下の頻度が高く、特に呼吸困難は高頻度にもみられる。本症例においても筋痛、全身倦怠感が眼球運動制限に先行していた。抗 AChR 抗体陽性例の頻度は通常の MG と同程度だが、抗体価は陰性との境界値程度の症例が多い。また MG の既往があり、発症前に抗 AChR 抗体が陽性であったが、irAE-MG 発症後に抗体価が陰転化した症例報告も存在し、抗 AChR 抗体は irAE-MG の病因論的抗体ではない可能性が示唆される<sup>3)</sup>。CK 値は著明な高値を示すことが多く、12 例中 4 例で筋炎、3 例で心筋炎の合併がみられた。また、irAE-MG の一部で抗横紋筋抗体が検出されたという報告もみられた。電気生理学的検査については実施されていない症例も多いが、反復刺激試験での減衰現象や単線維筋電図での jitter の増大については陽性率が低いと報告されている<sup>4)</sup>。神経筋接合部障害の証明が非常に困難であることから、従来の MG と異なる病態の可能性が考えられる。

本例の特徴は、易疲労性の臨床症状であり、易疲労性の存在から MG を疑ったが、神経筋接合部の電気生理学的な異常は検出されず、抗 AChR 抗体は陰性であった。MG の易疲労性の出現部位としては神経筋接合部が一般的であるが、神経筋接合部から更に末梢の筋側の部位（興奮収縮連関）の傷害でも易疲労性が出現する。今井の報告では<sup>5)</sup>、MG の咬筋疲労にはシナプス伝達障害とシナプス後膜での興奮収縮連関の障害がそれぞれ独立して関与していると考えられている。このシナプス後膜での興奮収縮連関にリアノジン受容体 (ryanodine receptor; RyR) が関与している。RyR は筋小胞体膜上に存在し、T 管系膜上のジヒドロピリジン受容体 (L 型

電位依存性 Ca<sup>2+</sup> チャンネル) から刺激を受けて筋小胞体から Ca<sup>2+</sup> を放出する。また、RyR は Ca<sup>2+</sup> 誘発性 Ca<sup>2+</sup> 放出 (CICR) の性質を持っている。RyR を通じて筋小胞体から Ca イオンが放出され、トロポニンに結合するとアクチンとミオシンの滑走が起こり、筋が収縮するという興奮収縮連関を来す<sup>6)</sup>。抗 RyR 抗体陽性 MG では興奮収縮連関の障害が観察されており、抗 RyR 抗体陽性、抗 AChR 抗体陰性 MG で易疲労性が確認されている<sup>7)</sup>。つまり、興奮収縮連関の障害では、反復刺激試験や単線維筋電図や抗 AChR 抗体はいずれも陰性であるが、易疲労性が観察される。本例では抗 RyR 抗体は測定できていない。現在、抗 RyR 抗体は施設により測定方法が異なり、標準とされる測定方法は存在しない。また、抗 RyR 抗体は MG 以外の筋炎や健康人でも検出されており<sup>8)</sup>、その評価には慎重な判断を要する。一方で、抗 titin (コネクチン) 抗体、抗 Kv1.4 抗体は 2018 年 2 月 CBA 法の開発により従来よりも高感度に測定することが可能となった。Titin はアクチン、ミオシンを束ねる蛋白質であり、titin が障害され、興奮収縮連関の障害が引き起こされ、興奮収縮連関障害、抗 RyR 抗体と同様の易疲労性が起こる可能性が想定される。Kv1.4 は muscular VGKC-complex を構成する抗原蛋白の中心とされており、MG に特異的な自己抗体である<sup>9)</sup>。抗 VGKC 抗体は、VGKC の総数を減じ、総和として VGKC の機能を抑制することで、補体非存在下に神経細胞の K<sup>+</sup> 電流を抑制する。K<sup>+</sup> 電流の抑制により末梢神経の過剰興奮が惹起され、筋症状を呈するとされる。抗 Kv1.4 抗体での筋痛について論じた報告についてはみられないが、本邦の抗 VGKC 複合体抗体陽性例の報告<sup>10)</sup>では、半数以上の症例で異常感覚や痛みをともなっており、本症例の全身性の筋痛・疼痛については抗 Kv1.4 抗体の存在による可能性が推測される。

免疫チェックポイント阻害薬投与後に筋炎・心筋炎を呈した症例 (irAE-Myositis) が報告されている。CK・トロポニン T は上昇を示し、筋電図にて筋原性変化を示し、筋生検にて壊死性筋炎所見が得られている。本症例では筋電図での筋原性変化は軽度であったため、治療を優先し、筋生検・筋 MRI は実施していない。これらの症例では、通常の筋炎ではみられにくい眼球運動障害や眼瞼下垂を多く認めている。また、治療により CK が正常化した後も筋力低下や眼瞼下垂が残存している症例がみられ、従来の筋炎とも異なる病態が予想される。CK 値の推移と臨床経過が必ずしもパラレルな推移を辿らないという点において本症例と合致していた<sup>11)</sup>。Seki ら<sup>12)</sup>の報告では irAE-Myositis の症例の 68% で抗横紋筋抗体が陽性であり、筋炎発症の免疫学的機序について、PD-1 の阻害により自己反応性 T 細胞が活性化され、細胞障害性 CD8 陽性 T 細胞により筋が障害される可能性、CD4 陽性 T 細胞により B 細胞より抗横紋筋抗体が誘導され、筋が障害される可能性を挙げている。

本例は、著明な CK 上昇を認めたが、筋電図にて筋原性変化を認めなかった。本例の CK 上昇については、興奮収縮連関障害により CK 上昇を呈する悪性高熱症の例が存在する<sup>13)</sup>ことを考えると筋炎の合併と考えずとも、興奮収縮連関障害

による CK 上昇を来しうると考えられる。

本症例は、既存の重症筋無力症や筋炎と類似した特徴を持ちつつも、いずれとしても非典型的であった。易疲労性がみられるも、抗 AChR 抗体や電気生理学的検査所見が陰性であった。また高 CK 血症を認めるが電気生理学的にて筋原性変化を認めず、高 CK 血症とパラレルな推移を呈さない臨床症状を認めた。本例では、抗横紋筋抗体である抗 titin 抗体が陽性であり、興奮収縮連関の障害により筋無力症様症状、高 CK 血症を来した可能性が考えられた。免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症・筋炎では、神経筋接合部の伝達、それに続くシナプス後膜での興奮収縮連関、筋細胞のいずれか、またはこれらが同時に免疫異常の標的に成り得、その標的に応じた症状・検査所見の差異が出現すると考える。このような症例の集積が、将来の病態解明および診断技術の向上に役立てればと願う。

本論文の要旨は第 112 回神経学会近畿地方会 (2018 年 12 月 8 日) で口演発表した。

※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) Suzuki S. New clinical entity of myasthenia gravis with auto-immune targets of heart and skeletal muscles. *Clin Neurol* 2012;52:1312-1314.
- 2) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis* 2011;740583.
- 3) Zhu J, Li Y. Myasthenia gravis exacerbation associated with pembrolizumab. *Muscle Nerve* 2016;54:507-509.
- 4) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myo carditis in Japan. *Neurology* 2017;89:1127-1134.
- 5) 今井富裕. 興奮収縮連関を標的とした重症筋無力症の新たな病態. *Clin Neurol* 2012;52:1309-1311.
- 6) 山本大輔. 重症筋無力症における興奮収縮連関障害. *臨床神経生理学* 2018;46:85-94.
- 7) Imai T, Tsuda E, Toyoshima T, et al. Anti-ryanodine receptor-positive acetylcholine receptor-negative myasthenia gravis: evidence of impaired excitation-contraction coupling. *Muscle Nerve* 2011;43:294-295.
- 8) Kuhukihara K, Watanabe Y, Inagaki T, et al. Cytometric cell-based assays for anti-striational antibodies in myasthenia gravis with myositis and/or myocarditis. *Scientific Reports* 2019;9:5284.
- 9) Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H, et al. Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2005;170:141-149.
- 10) 有村公良, 渡邊 修. 免疫介在性ニューロミオトニア (Isaacs 症候群). *Brain Nerve* 2010;62:401-410.
- 11) Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018;91:e985-e994.
- 12) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, et al. Inflammatory myopathy with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun* 2019;100:105-113.
- 13) 尾方克久. 悪性高熱症とセントラルコア病: リアノジン受容体チャネルパッチ. *神経進歩* 2003;47:305-314.

## Abstract

### A case of myasthenia gravis developed during pembrolizumab administration, suggesting an excitation-contraction connection disorder

Ryosuke Fukazawa, M.D.<sup>1)</sup>, Hidesato Takezawa, M.D.<sup>1)</sup>, Yukiko Tsuji, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Yuichi Noto, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Masato Banba, M.D.<sup>3)</sup> and Akihiro Fujii, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

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

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Urology, Saiseikai Shiga Hospital

The patient was a 50-year-old woman. Pembrolizumab was started for bladder cancer recurrence. From the day after the second administration, ptosis, diplopia, restriction of eye movement, muscle weakness, fatigue resistance, increase in serum creatine kinase (CK) level, and muscle pain were observed. Tests for anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody and anti-muscle specific kinase (MuSK) antibody were negative. Electrophysiological examination of the neuromuscular junction showed negative results, and electromyography revealed no myogenic changes. We considered that the immune checkpoint inhibitor caused neuromuscular damage. The patient's symptoms were gradually improved by immunotherapy, such as steroid and plasma exchange. In this case, tests for the anti-titin antibody, an anti-striational antibody, were positive. We considered that myasthenia gravis-like symptoms and serum CK level elevation might have been caused by impairment of excitation-contraction coupling, and not the neuromuscular junction.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:37-40)

**Key words:** myasthenia gravis, pembrolizumab, myositis, excitation-contraction connection