

症例報告

肺扁平上皮癌に対してニボルマブ治療中に生じた皮膚筋炎の1例

宮下 紘一^{1)*} 梶川 博之¹⁾ 宇都宮貴哉²⁾
保坂 誠³⁾ 内藤 寛⁴⁾ 富本 秀和²⁾

要旨：症例は74歳男性で、肺扁平上皮癌の再発に対しニボルマブを投与中であった。3回目の投与後、倦怠感、前頸部発赤、四肢の筋力低下、嚥下困難などの症状が生じた。近位筋優位の筋力低下、眼瞼、前頸部の紅斑、手指皮疹などの皮膚症状およびCK、アルドラーゼの上昇を認め皮膚筋炎と診断した。ステロイドパルス療法および免疫グロブリン大量療法など免疫療法を施行したが、肺癌進行により死亡した。免疫チェックポイント調整薬の使用増加に伴い、神経筋免疫疾患の報告が増えてきているが、肺扁平上皮癌に合併した皮膚筋炎の1例を経験したので報告する。

(臨床神経 2020;60:768-772)

Key words：ニボルマブ、皮膚筋炎、肺扁平上皮癌、抗TIF1-γ抗体

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬は、悪性黒色腫のみならず胃癌や肺癌へ保険適用が拡大され、使用頻度が増し、予後の改善が期待される。しかし、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events, 以下 irAEs と略記) を惹起する可能性がある。irAEs は、皮膚、消化器系、内分泌系、肝臓・脾臓系、中枢神経系ならびに末梢神経系となど、全臓器に起こりうる¹⁾。時には致死的な経過もたどることもあり、注意深い観察が必要である。

症 例

症例：74歳、男性

主訴：倦怠感、嚥下困難

既往歴：糖尿病、S状結腸癌（55歳）、悪性リンパ腫（62歳）、右肺癌（71歳）、腸閉塞（73歳）。

家族歴：父親が胃癌、兄が肺癌をそれぞれ発症している。

現病歴：2015年4月に肺癌と診断され、6月に右肺部分切除術を受けた。病理診断は扁平上皮癌 stage 1A であった。2017年10月、肺癌再発に対しドセタキセル単剤治療を開始されたが効果なく、2018年1月初旬にニボルマブ240 mg/回が投与された。1月下旬に2回目、2月上旬に3回目がそれ

ぞれ投与された。3月中旬より眼瞼周囲の発赤、前頸部に小発赤、歩行時の息切れ、四肢脱力および右肩痛が生じたため (Fig. 1)、当院呼吸器外科に入院し、プレドニゾロン30 mgの内服が開始された。入院後、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 2の筋力低下があり、きざみ食の固形物で嚥下困難感があり、水分でGrade 3のむせが生じるようになったため、4月上旬に精査加療目的で当科に転科した。

転科時一般身体所見：血圧106/60 mmHg。脈拍89/分・整。体温36.9°C。両側上眼瞼に浮腫を伴う紅斑、前頸部および両側手指関節に紅斑をそれぞれ認めた (Fig. 2)。

神経学的所見：脳神経系では軽度構音障害、嚥下障害を認めた。複視、眼瞼下垂の日内変動は認めなかった。徒手筋力テストでは頸部屈筋2、三角筋3/3、腸腰筋3/3、大腿四頭筋4/4、ハムストリング4/4と近位筋優位に筋力が低下していた。両側三角筋と大腿部に強い把握痛を認めた。四肢腱反射は正常で、病的反射は陰性であった。

入院時検査所見：血液検査では血算でHb 10.3 g/dlと貧血があり、一般生化学検査ではAST 148 IU/l、ALT 77 IU/l、LDH 472 IU/lと上昇しており、CK 1,511 IU/l、aldase 15.0 IU/lと筋逸脱酵素の上昇を認めた。自己抗体では、rheumatoid factor (RF)、抗acetylcholine receptor (AChR) 抗体、抗muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSk) 抗体、抗DNA抗体、

*Corresponding author: 鈴鹿回生病院神経内科 [〒515-8505 三重県鈴鹿市国府町112-1]

¹⁾ 鈴鹿回生病院神経内科

²⁾ 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

³⁾ 鈴鹿回生病院呼吸器外科

⁴⁾ 伊勢赤十字病院脳神経内科

(Received March 5, 2020; Accepted June 4, 2020; Published online in J-STAGE on October 27, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro1.cn-001443

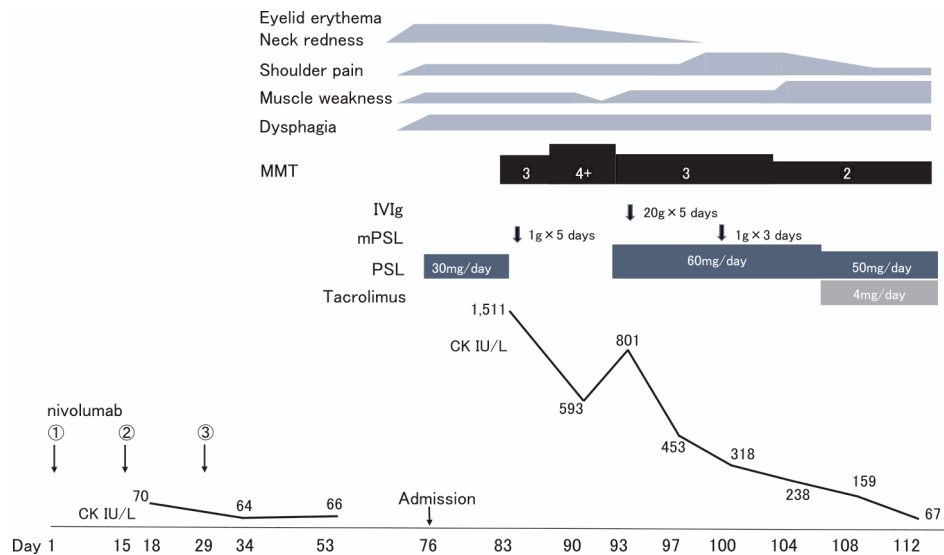


Fig. 1 Clinical course.

The patient was administrated nivolumab three times. CK level was in the normal range. Heliotrope rash, V sign, shoulder pain and muscle weakness appeared about 40 days after last nivolumab administration. We administrated initial methylprednisolone intravenously at a dose of 1 g/day for 5 days. MMT improved and CK level decreased. We added intravenous immunoglobulin therapy at a dose of 20 g/day for 5 days because the patient experienced swallowing in more difficulty and CK level increased again. In spite of second intravenous methylprednisolone therapy, his muscle weakness and difficulty of swallowing did not recover. MMT: Manual Muscle Testing. mPSL: methylprednisolone. PSL: prednisolone. IVIg: intravenous immunoglobulin.

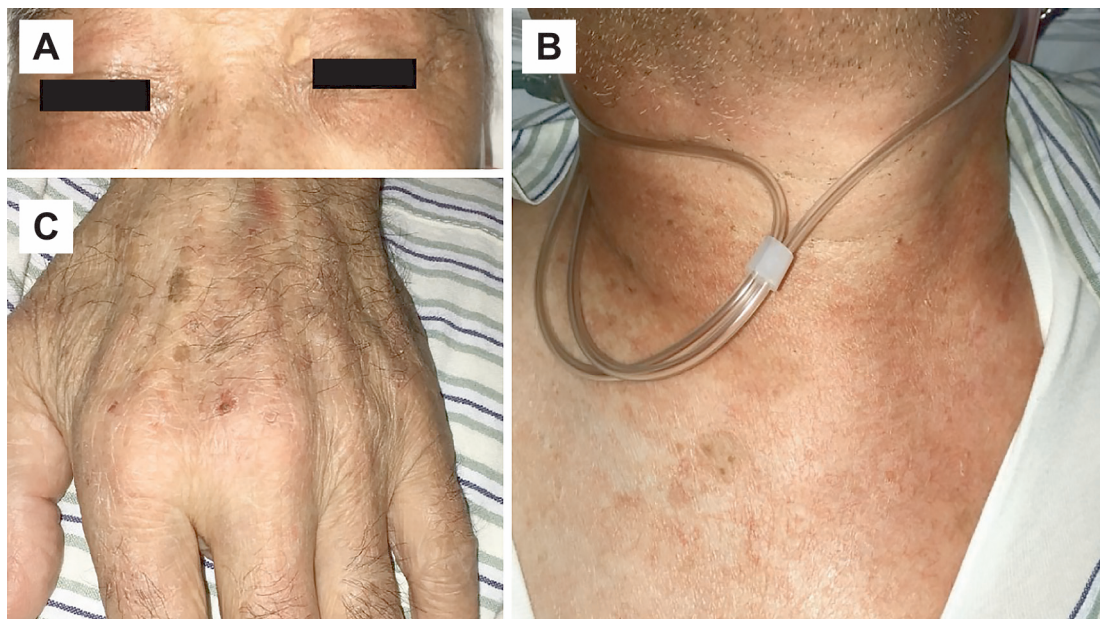


Fig. 2 Skin lesion.

A: Heliotrope rash around the eyes. B: V sign on the neck. C: Gottron's papules over the metacarpophalangeal joints.

抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 Jo-1 抗体, 抗 ARS 抗体, P-ANCA, C-ANCA はいずれも陰性であり, 抗 transcriptional intermediary factor1- γ (TIF1- γ) 抗体が陽性であった。針筋電図は最も筋痛が強い右三角筋および画像所見

が強い左大腿直筋で施行した。安静時放電は認めず, 両筋で低振幅かつ多相性の運動単位電位を認めた。内視鏡的嚥下機能評価では, 嚥下反射の遅延はないが, 嚥下圧の低下を認めた。

入院後経過 (Fig. 1): 近位筋優位の筋力低下, 筋原性酵素

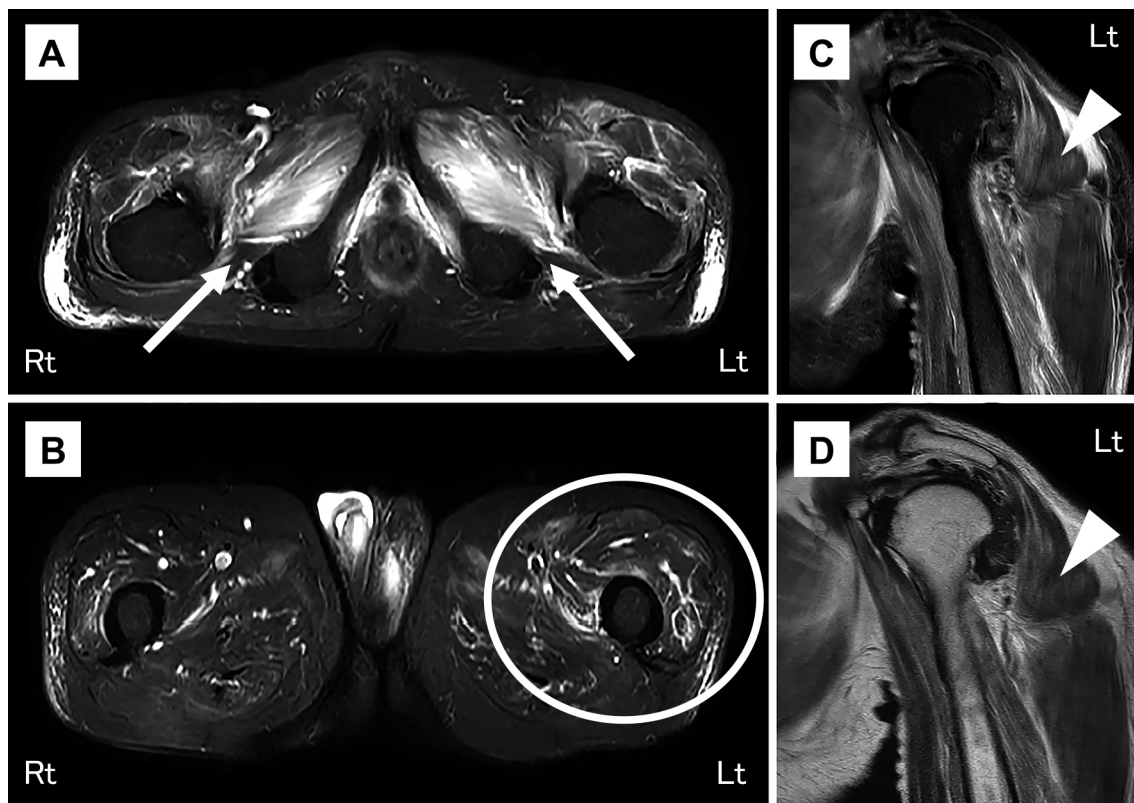


Fig. 3 Muscle MRI

MR imagings show severe bilateral muscle edema especially of the adductor muscles and quadriceps femoris. (arrows and circle) (A, B: STIR) Shoulder MR imagings also demonstrate severe muscle edema of the deltoid muscle. (arrowheads) (C: STIR, D: T₂ weighted image). STIR: Short T1 Inversion Recovery.

の上昇があり、ゴットロン徴候、ヘリオトロープ疹、Vネック徴候などの皮膚所見から皮膚筋炎と考えた。なお、筋生検は本人・家族の同意を得られず施行できなかった。ASTおよびALTは、CKとともに推移しており、ASTが優位なことから骨格筋の障害に由来すると考えられた。Day 84での大腿部MRIでは股関節周囲の筋組織に高信号を認めた。また、肩関節を構成する筋にも高信号を認めた (Fig. 3)。Day 85よりメチルプレドニゾロンパルス療法 1,000 mg/day を5日間施行した。筋痛は軽減し、四肢の徒手筋力テストは4へ改善し、CK値は593 IU/lへ低下した。しかし、嚥下障害の改善は乏しく、CK値も801 IU/lへ再上昇した。Day 95より免疫グロブリン大量療法 20 g/day を5日間施行し、プレドニゾロン 60 mg/day の内服を開始した。その後、CK値は正常範囲内となったが、嚥下障害や筋力低下は残存した。筋痛が強くなったため、day 99に2回目のメチルプレドニゾロンパルス療法 1,000 mg/day を3日間施行した。Day 105よりタクロリムス 4 mg の内服を追加し、プレドニゾロンの内服量は約1週間ごとに5~10 mg ずつ漸減した。徐々に皮膚症状、筋痛は改善しCK値も正常化した。大腿部MRIでは依然として異常高信号を認めた。嚥下障害の改善も乏しく、経鼻経管栄養としながらリハビリテーションを継続した。3回目のニボルマブ投与から9週後

の胸部CTでは、肺癌の大きさに変化は認めず、stable disease (SD) の状態であった。また、一部の無気肺は改善しており、少なくとも day 90 まではニボルマブの効果は持続していると考えられた。しかし、day 165 時点での胸腹部CTで既存の肺癌が拡大しており、縦郭リンパ節腫大、多発肝転移などを認め、同日呼吸器外科へ再転科となった。肺癌進行により徐々に衰弱し、7月に死亡した。

考 察

皮膚筋炎は、特発性炎症性筋疾患 (idiopathic inflammatory myopathy, 以下 IIM と略記) のサブグループの一つに分類され、2017 年には EULAR/ACR より IIM の国際分類基準が提唱された²⁾。評価項目は、発症年齢、筋力低下部位、皮膚症状、嚥下障害などの随伴症状、血液検査所見、筋生検の有無またはその所見からなり、合計点数にて事後確率を推定する。事後確率が 55% 以上の疑い例、あるいは 90% 以上の確実例に対して、IIM サブグループの分類樹にてサブグループの診断を行う。本症例は筋生検を施行していないが、合計 14.8 点であり、IIM 確実例であった。

Hida らの報告³⁾では、IIM 症例において抗 TIF1-γ 抗体は

約10%で陽性となり、悪性腫瘍合併例では80%以上が陽性であった。IIM発症と悪性腫瘍診断のタイミングでは、抗TIF1- γ 抗体陽性IIM36例中35例はIIM診断後1年以内に悪性腫瘍が見つかった。1例のみ悪性腫瘍診断が先行したIIMであった。腫瘍別では、胃癌(25.0%)、肺癌(22.2%)、乳癌(19.4%)に多い傾向が見られた。海外では、特に皮膚筋炎の場合、肺癌(16.5%)、卵巣癌(11.3%)、乳癌(10.4%)など、本邦とはやや傾向は違うものの肺癌は上位を占める⁴⁾。肺癌の組織型では、小細胞癌(29%)、扁平上皮癌(21%)、腺癌(8%)の順に多い⁵⁾。

ニボルマブは肺癌において、切除不能の進行・再発性の非小細胞肺癌に保険適用がある。ニボルマブはprogrammed cell death-1 (PD-1)に対する完全ヒト化抗体である。PD-1は免疫チェックポイント受容体の一つで、免疫応答において主にT細胞活性化経路を抑制するシグナルを伝達する。感染症などによる炎症シグナルによって組織内ではPD-1リガンドが誘導され、T細胞ではPD-1の発現が増加する。そのため、T細胞の過剰活性は抑制され、組織障害を軽減していると考えられている⁶⁾。腫瘍微小環境内においても、腫瘍細胞はPD-1リガンドを発現しており、過剰なPD-1シグナルによりT細胞はアナジー(anagy)や疲弊状態となり、抗腫瘍効果が減弱する。ニボルマブは、PD-1経路を阻害することで抗腫瘍効果を発揮するが、非特異的な免疫活性が起こり、irAEsを惹起する可能性がある⁷⁾。

自己免疫疾患を併存する症例は臨床治験から除外されているため、PD-1阻害薬によって併存する自己免疫疾患が増大するかどうかは明らかでない。しかし、元々合併していた橋本病、尋常性乾癬、免疫性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症など、さまざまな自己免疫疾患の増悪・再発例などが散見される^{8)~11)}。Shibataら¹²⁾は悪性腫瘍関連皮膚筋炎の増悪例を報告している。ニボルマブ投与開始前より抗TIF1- γ 抗体価が高値でありゴットロン徴候などの皮膚症状があったことなどから、ニボルマブによる有害事象としての皮膚筋炎ではないと結論付けた。一方、Kudoら¹³⁾は、進行期肺腺癌(cT2aN0M1a stage IV)症例においてニボルマブ投与数日後に倦怠感や近位筋の筋力低下が生じ、投与約1.5カ月後にヘリオトロープ疹やショール徴候が出現した皮膚筋炎を報告している。この報告では抗TIF1- γ 抗体は未測定であるが、ニボルマブ誘発性と結論付けられている。

本症例の皮膚筋炎も肺扁平上皮癌による腫瘍随伴症候群であるのか、irAEとして発症したものか鑑別が必要であった。Sekiら¹⁴⁾はirAEとして発症する筋炎では、眼瞼下垂、複視などの眼症状の頻度が高く、ゴットロン徴候やヘリオトロープ疹のような皮膚症状を欠くことが特徴的であり、抗TIF1- γ 抗体は全例で陰性であったと報告した。本症例は眼症状を欠き、皮膚所見が認められたこと、およびShibataら¹²⁾の症例と同様に悪性腫瘍との関連が高い抗TIF1- γ 抗体が陽性であった。海外では免疫チェックポイント阻害薬の使用増加により、抗Ma2抗体陽性脳炎の年間症例数が増加している。腫瘍はMa2抗原を発現しているが、免疫寛容によって傍腫瘍性神経

症候群の発症は抑制されている。しかし、免疫チェックポイント阻害薬によって免疫寛容が失われると、傍腫瘍性神経症候群を顕在化させると推測されている¹⁵⁾。本症例においても免疫寛容が失われ、潜在していた皮膚筋炎が傍腫瘍性症候群として顕在化したと考えられた。

免疫チェックポイント阻害薬の使用は今後増加することが予想され、悪性腫瘍合併例では事前に抗TIF1- γ 抗体を確認することで、皮膚筋炎の発症をあらかじめ予想できると考えられる。

本報告の要旨は、第152回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、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) Kaur A, Doberstein T, Amberker RR, et al. Immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A single-center experience. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17348.
- 2) Lundberg IE, Tjälrlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1955-1964.
- 3) Hida A, Yamashita T, Hosono Y, et al. Anti-TIF1- γ antibody and cancer-associated myositis: A clinicohistopathologic study. *Neurology* 2016;87:299-308.
- 4) Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: A population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
- 5) Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, et al. Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int* 2001;20:81-84.
- 6) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264.
- 7) Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:1974-1982.
- 8) Okiyama N, Tanaka R. Varied immuno-related adverse events induced by immune-check point inhibitors—Nivolumab-associated psoriasisiform dermatitis related with increased serum level of interleukin-6. *Jpn J Clin Immunol* 2017;40:95-101.
- 9) Lieberman TN, Adams L, Alapati U. Palmoplantar exacerbation of psoriasis after nivolumab for lung cancer. *J Community Support Oncol* 2017;2:106-108.
- 10) Bagley SJ, Kosteva JA, Evans TL, et al. Immune thrombocytopenia exacerbated by nivolumab in a patient with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Commun* 2016;6:20-23.
- 11) Kamien A, Santhosh-Kumar C. Reactivation of myasthenia gravis secondary to nivolumab: Case report and literature review. *J Hematol Oncol Pharm* 2019;9:24-29.
- 12) Shibata C, Kato J, Toda N, et al. Paraneoplastic dermatomyositis appearing after nivolumab therapy for gastric cancer: A case report. *J Med Case Rep* 2019;13:168.

- 13) Kudo F, Watanabe Y, Iwai Y, et al. Advanced lung adenocarcinoma with nivolumab-associated dermatomyositis. *Intern Med* 2018;57:2217-2221.
- 14) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun* 2019;100:105-113.
- 15) Vogrig A, Fouret M, Joubert B, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e604.

Abstract

Dermatomyositis with squamous cell carcinoma of the lungs secondary to nivolumab treatment: a case report

Koichi Miyashita, M.D.¹⁾, Hiroyuki Kajikawa, M.D.¹⁾, Takaya Utsunomiya, M.D.²⁾, Makoto Hosaka, M.D.³⁾, Yutaka Naito, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Hidekazu Tomimoto, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurology, Suzuka Kaisei Hospital

²⁾ Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

³⁾ Department of Thoracic Surgery, Suzuka Kaisei Hospital

⁴⁾ Department of Neurology, Ise Red Cross Hospital

A 74-year-old man was administered nivolumab to treat recurrent squamous cell carcinoma of the lungs. He developed fatigue, redness on the front of his neck, muscle weakness, and difficulty in swallowing after receiving the third course of nivolumab. Physical and neurological examinations showed proximal limb muscle weakness, periorbital erythema, and erythema of the front of his neck as well as fingers. Laboratory investigations revealed elevated serum CK and aldolase levels, and he was diagnosed with dermatomyositis. We initiated steroid pulse therapy and intravenous immunoglobulin therapy; however, he died of advanced lung cancer. Immune checkpoint inhibitor-induced neuromuscular disease is increasingly being observed in clinical practice. We report a rare case of dermatomyositis with squamous cell carcinoma of the lungs secondary to nivolumab treatment.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:768-772)

Key words: nivolumab, dermatomyositis, lung squamous cell carcinoma, anti-TIF1- γ antibody