

症例報告

発症 1 年後の抗横紋筋抗体を追跡し得た免疫チェックポイント阻害薬に関連した筋炎合併重症筋無力症の 1 例

杉山 幸生^{1)*} 江左 佳樹¹⁾ 渡邊 彰弘¹⁾
 小林 潤也¹⁾ 鈴木 重明²⁾ 高橋 大介¹⁾

要旨：症例は 78 歳男性。腎細胞癌術後肝転移，リンパ節転移に対し，ニボルマブとイピリムマブの投与を受けた後から，複視，眼瞼下垂，嚥下障害，四肢・頸部の筋力低下，易疲労性を自覚するようになった。著明な高 creatine kinase (CK) 血症を認め，頸部 MRI で深背筋に炎症性変化を認めた。またエンドロフォニウム試験が陽性であった。免疫チェックポイント阻害薬に関連する重症筋無力症や筋炎で検出される抗横紋筋抗体の抗 titin 抗体と抗 Kv1.4 抗体が陽性であった。ステロイド治療と単純血漿交換を行い，症状は軽減，CK 値は正常化した。発症 1 年後の抗 titin 抗体，抗 Kv1.4 抗体は，いずれも抗体価は低下していたが依然として陽性であった。

(臨床神経 2021;61:630-634)

Key words：免疫チェックポイント阻害薬，免疫関連有害事象，重症筋無力症，筋炎，抗横紋筋抗体

はじめに

近年，がんの治療においてニボルマブ（商品名 オプジーボ）やイピリムマブ（商品名 ヤーボイ）を代表とする免疫チェックポイント阻害薬の進行・再発がんに対する効果が示され，その治療適応となるがん腫が増えてきている。さらに，治療効果の向上を目指し免疫チェックポイント阻害薬の併用療法も行われるようになってきている¹⁾。

ニボルマブは抗 programmed cell death-1 (PD-1) 抗体，イピリムマブは抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) 抗体で，がん抗原特異的な T 細胞を活性化することにより抗腫瘍効果を示し，その併用療法による相乗効果もみられる¹⁾²⁾。その反面，自己抗原特異的な T 細胞を活性化することが原因の一つと考えられる免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events, 以下 irAE と略記) を発現することがあり，併用療法に伴うその発現頻度増加が懸念される¹⁾³⁾。irAE は全身のあらゆる臓器に出現し，神経疾患領域では，重症筋無力症，脳脊髄炎，髄膜炎，筋炎，末梢神経障害などが生じうる⁴⁾。

今回，免疫チェックポイント阻害薬の併用療法後に重症筋無力症と筋炎を発症し抗横紋筋抗体が陽性であった症例で，1 年後の抗体価を追跡し得たので報告する。

症 例

症例：78 歳，男性

主訴：複視，両側眼瞼下垂，嚥下障害，四肢・頸部の筋力低下，易疲労性

既往歴：高血圧，脂質異常症。アムロジピン，プラバスタチン，ベザフィブラート内服。

家族歴：特になし。

現病歴：2019 年 5 月中旬に左腎細胞癌術後肝転移，リンパ節転移 (pT3aN1M1) に対して，当院泌尿器科でニボルマブ 240 mg，イピリムマブ 69.5 mg を併用した点滴静脈注射が初回投与された。投与 22 日目の血液検査で creatine kinase (CK) 値が 595 IU/l と上昇していたが無症状であった。2 回目投与を延期し経過観察していたが，29 日目より軽度の複視を自覚するようになったため，近医眼科を受診したが異常を指摘されなかった。6 月中旬 (36 日目)，CK 値が 3,056 IU/l と著明に上昇しており，複視の増悪，両側眼瞼下垂，嚥下障害，四肢・頸部の筋力低下，易疲労性の訴えがあったため，当科紹介となった。免疫チェックポイント阻害薬に関連した重症筋無力症と筋炎が疑われ，同日より精査・加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 158 cm，体重 63 kg，血圧 167/88 mmHg，脈拍 77 回/分・整，体温 36.7°C，SpO₂ 97% (室内気)，心雑

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター脳血管内科 [〒 586-8521 大阪府河内長野市木戸東町 2-1]

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター脳血管内科

²⁾ 慶應義塾大学医学部神経内科

(Received February 12, 2021; Accepted April 1, 2021; Published online in J-STAGE on August 26, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001604

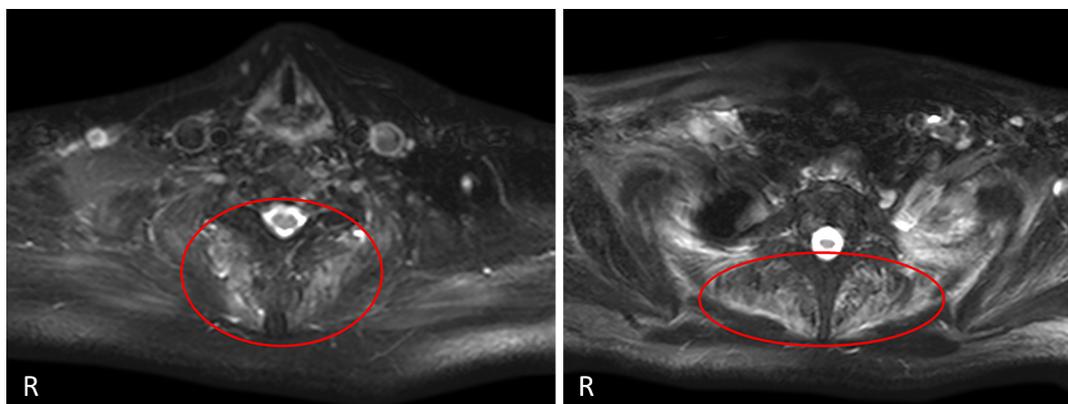


Fig. 1 Neck MRI findings.

Axial T₂-weighted spectral presaturation with inversion recovery image showing high signal intensity in the splenius cervicis and splenius capitis muscles (circled areas).

音なし、呼吸音清、腹部は平坦かつ軟、下腿浮腫はなかった。神経学的所見では、意識清明で、脳神経では両側方注視時の複視、上方視時の両側眼瞼下垂、両側軟口蓋の挙上不全、開放性鼻声、水分の嚥下障害を認め、症状の日内変動を認めた。四肢近位筋でMMT4、頸部筋でMMT3の筋力低下、易疲労性を認めたが、日内変動は明らかではなかった。筋肉の自発痛や把握痛はなく、腱反射は正常で病的反射は認めなかった。感覚系、小脳系、自律神経系に明らかな異常所見は認めなかった。Quantitative myasthenia gravis (QMG) scoreは13点であった。

検査所見：頸部単純MRI脂肪抑制T₂強調画像で頸椎後方の深背筋に高信号を認め(Fig. 1)、CK高値と合わせ筋炎が示唆された。胸腹部単純CTで胸腺腫は認めず、肝転移、リンパ節転移の増大はなかった。血液検査では、WBC 8,780/ μ l、CRP 0.20 mg/dlと軽度の全身性炎症所見を認めたが、自己抗体は、抗acetylcholine receptor (AChR)抗体、抗muscle-specific tyrosine kinase (MuSK)抗体、抗Jo-1抗体を含む抗aminoacyl tRNA synthetase (ARS)抗体はいずれも陰性であった。電気生理学的検査では、3 Hzの反復刺激検査を尺骨神経、副神経で行ったが減衰現象は認めなかった。針筋電図検査では、左腸腰筋にわずかな安静時の線維自発電位を検出し、MMT3~4の傍脊柱筋、左三角筋においても随意収縮時の完全干渉波形が得られ筋原性所見を認めた。エドロフォニウム試験では、両側方注視時の複視、両側眼瞼下垂、軟口蓋挙上不全の改善を認めたため、筋炎を合併した重症筋無力症と診断した。呼吸機能検査は異常なく、心臓超音波検査では左室肥大は認めたが壁運動異常はなく心拍出量は正常であった。

経過(Fig. 2)：入院後よりプラバスタチン、ベザフィブラートを中止し、CK値は低下傾向となったが、自覚症状や神経学的異常所見の改善はみられなかった。6月下旬(投与43日目)よりステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1,000 mg/日×3日間)を行った。CK値は412 IU/lと著明に低下したが、神経学的異常所見の改善は乏しかったため、7月

上旬(50日目)に単純血漿交換(合計血漿交換量2,980 ml、3%アルブミン製剤で開始、最終はFFP 4 Uで置換)を行った。終了間際に血圧低下、呼吸困難、体幹に発疹が出現しアナフィラキシーショックと診断、アドレナリン0.5 mgの筋肉内注射を行い症状は改善したが、1回で単純血漿交換は終了することとなった。後療法として、51日目より経口プレドニゾン(prednisolone、以下PSLと略記)20 mg/日を開始した。単純血漿交換後より自覚症状や神経学的異常所見の著明な改善がみられ、CK値は正常化した。軽度の嚥下障害と四肢近位筋の筋力低下は残存したがQMG scoreは5点となり、7月中旬(62日目)に自宅退院された。

10月よりPSL 15 mg/日、11月よりPSL 10 mg/日、12月よりPSL 5 mg/日へと漸減したが、症状の増悪はみられなかった。2020年6月外来再診時PSL 5 mg/日を継続しており、QMG scoreは4点である。血漿交換時(2019年7月)の抗横紋筋抗体は、抗titin抗体11.51(基準値<1 index)陽性、抗muscular voltage-gated potassium channel, Kv1.4抗体15.13(基準値<1 index)陽性であり、2020年6月の時点で、抗titin抗体5.00、抗Kv1.4抗体3.83と抗体価は低下していたが依然として陽性であった。PSL中止により、症状が増悪するリスクがあると考えPSL 5 mg/日で継続している。なお、腎細胞癌についてはパゾパニブ600 mg/日を服用されており、肝転移、リンパ節転移の増悪はみられていない。

考 察

免疫チェックポイント阻害薬単剤投与後に重症筋無力症を発症する頻度は0.12%と稀であるが⁵⁾、本症例のように併用療法後は、その発症頻度は格段に上昇すると考えられる⁶⁾。また、特発性重症筋無力症と比較して、高CK血症を認め、筋炎や心筋炎を合併することが多いのが特徴であり⁵⁾⁷⁾、本症例においても著明な高CK血症を伴い筋炎を示唆する所見を認めた。重症筋無力症と筋炎は本来異なる疾患で合併する頻

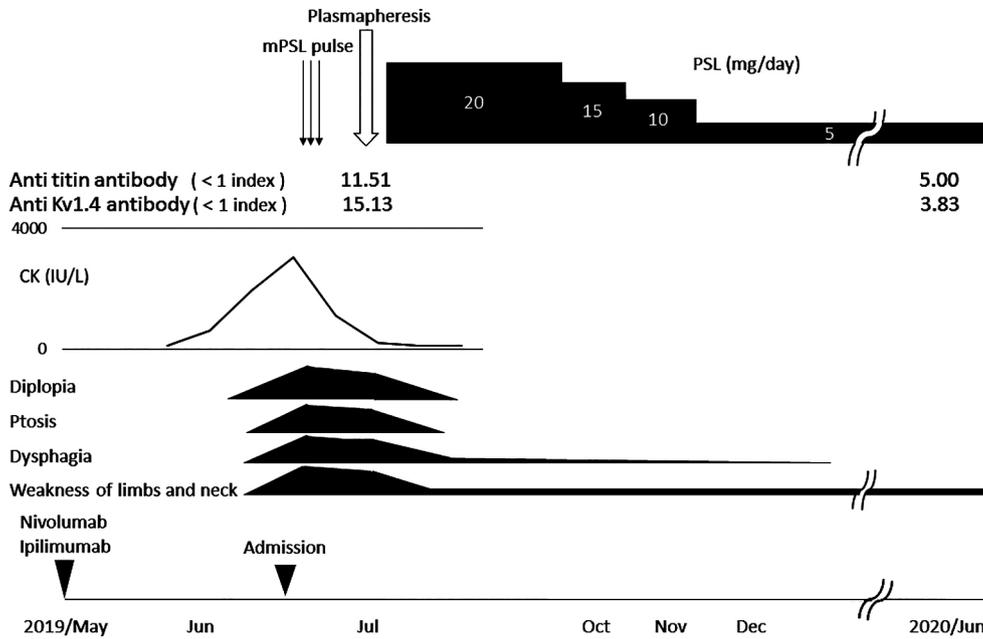


Fig. 2 Clinical course of the patient.

Serum CK levels gradually increased, and neurological dysfunction including diplopia, ptosis, dysphagia, and weakness of the limbs and neck worsened after the initial administration of nivolumab and ipilimumab. Intravenous mPSL pulse therapy (1,000 mg/day for 3 days), plasmapheresis, and oral PSL administration reduced the elevated serum CK levels and led to improvement in neurological function. The PSL dosage was tapered without any worsening of clinical signs. Cytometric cell-based assays showed that titers of anti-titin and anti-Kv 1.4 antibodies were significantly high before the treatment of plasmapheresis. Titters of both antibodies were reduced, although they remained positive one year after the initial evaluation. CK: creatine kinase, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone

度は1%以下であるが、免疫チェックポイント阻害薬によるirAEとして発症する場合には重症筋無力症、筋炎、心筋炎を合併することが多いことから、自己抗原特異的なT細胞が活性化されることに基づく単独の疾患としてとらえることが適切と考えられ⁸⁾、その病態への関与が推測されているのが抗横紋筋抗体である⁹⁾。

抗横紋筋抗体は、1960年代に重症筋無力症患者血清で初めて検出された後、胸腺腫関連重症筋無力症や筋炎・心筋炎を合併する重症筋無力症で高率に検出されることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。重症筋無力症患者で検出される抗横紋筋抗体には、抗titin抗体、抗ryanodine receptor抗体、抗Kv 1.4抗体の三つの型があり、臨床分類や治療法を検討する上で有用になると考えられている¹²⁾。本症例では、高感度のCytometric cell-based assay法で疾患感度、特異度が確立している抗titin抗体、抗Kv 1.4抗体の測定を行い¹³⁾、共に陽性であることを確認できた。免疫チェックポイント阻害薬に関連した筋炎合併重症筋無力症発症後に同抗体を追跡した報告はなく、病態の緩解した発症1年後の時点において、抗体価は低下していたものの陰性化していないことがわかった。特発性重症筋無力症で、抗AChR抗体価の増減が病勢の判定に役立つように、免疫チェックポイント阻害薬に関連した筋炎合併重症筋無力症では、抗titin抗体価や抗Kv1.4抗体価の推移が、その病勢を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

免疫チェックポイント阻害薬に関連した重症筋無力症の治療は、他のirAE同様、原因薬剤の中止・休薬とステロイドを中心とした免疫抑制療法が基本となる⁵⁾。急速に悪化したり、重篤な症例では、免疫グロブリン静注療法や免疫吸着療法は有効ではなく、単純血漿交換が奏効すると報告されており、抗AChR抗体以外の免疫異常が関与している可能性が示唆されている⁷⁾。慢性期のPSL投与量については、本症例では免疫チェックポイント阻害薬の再投与は行っていないが、10 mg/日以下であれば免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果には影響がないとする報告がある¹⁴⁾。またPSLの長期服用による副作用の観点から、重症筋無力症の治療目標として日常生活に支障のない軽微症状(minimal manifestations, 以下MMと略記)までの改善と少ないステロイド使用量(MM or better with PSL 5 mg/day)を意識した診療が求められている¹⁵⁾。本症例において、症状の増悪なくPSLを漸減することができたが、抗横紋筋抗体が陰性化していないことからPSLは中止するのではなく5 mg/日の継続が必要であると考えられた。

謝辞：本症例の診療にご協力いただいた当院神経内科 狭間敬憲先生、三原登紀先生、多田智先生、三輪隆志先生、脳血管内科 小川敦史先生に深謝いたします。

※本論文に関連し開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体

○開示すべき COI 状態がある者

鈴木 重明：講演料：アレクシオン ファーマ, コスミックコーポレーション

○開示すべき COI 状態がない者

杉山 幸生, 江左 佳樹, 渡邊 彰弘, 小林 潤也, 高橋 大介
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) 北野滋久. がん免疫療法の現状と今後の展望. *がん免疫療法* 2020;4:49-58.
- 2) Ito A, Kondo S, Tada K, et al. Clinical development of immune checkpoint inhibitors. *Biomed Res Int* 2015;2015:605478.
- 3) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264.
- 4) Fan S, Ren H, Zhao L, et al. Neurological immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Asia Pac J Clin Oncol* 2020;16:291-298.
- 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) Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3815-3822.
- 7) 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.
- 8) 鈴木重明. 重症筋無力症と筋炎 (PD-1 ミオパチー). *癌と化学療法* 2020;47:219-223.
- 9) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun* 2019;100:105-113.
- 10) Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, et al. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. *Arch Neurol* 2005;62:442-446.
- 11) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66:1334-1338.
- 12) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis* 2011;2011:740583.
- 13) Kufukihara K, Watanabe Y, Inagaki T, et al. Cytometric cell-based assays for anti-striational antibodies in myasthenia gravis with myositis and/or myocarditis. *Sci Rep* 2019;9:5284.
- 14) Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer* 2017;123:1904-1911.
- 15) 日本神経学会. 「重症筋無力症ガイドライン」作成委員会. 重症筋無力症ガイドライン 2014. 東京:南江堂;2014. p. 26-29.

Abstract

**Immune checkpoint inhibitor-induced anti-striational antibodies
in myasthenia gravis and myositis: a case report**

Yukio Sugiyama, M.D., Ph.D.¹⁾, Yoshiki Esa, M.D.¹⁾, Akihiro Watanabe, M.D., Ph.D.¹⁾,
Junya Kobayashi, M.D.¹⁾, Shigeaki Suzuki, M.D., Ph.D.²⁾ and Daisuke Takahashi, M.D.¹⁾

¹⁾ Department of Cerebrovascular Medicine, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center

²⁾ Department of Neurology, Keio University School of Medicine

A 78-year-old man was treated with ipilimumab and nivolumab for advanced renal cell carcinoma with liver and lymph node metastasis. He developed diplopia, ptosis, dysphagia, and weakness of the limbs and neck, 1 month after treatment. Serum creatine kinase (CK) levels were elevated, and neck MRI revealed inflammation of the deep trunk muscles. Although anti-acetylcholine receptor antibody was negative, the edrophonium test was positive. Anti-striational antibodies such as the anti-titin and the anti-muscular voltage-gated potassium channel (Kv 1.4) antibodies (which serve as biomarkers of immune checkpoint inhibitors associated with myasthenia gravis and myositis) were positive (anti-titin antibody titer 11.51, normal <1 index; anti-Kv 1.4 antibody titer 15.13, normal <1 index). Intravenous methylprednisolone pulse therapy (1,000 mg/day for 3 days), plasmapheresis, and oral prednisolone (PSL) (20 mg/day) administration improved the patient's neurological function and normalized the serum CK levels. The PSL dosage was tapered without any worsening of clinical signs. The antibody titers decreased but remained positive (anti-titin antibody 5.00, anti-Kv 1.4 antibody 3.83) one year after the initial evaluation. Therefore, low-dose PSL (5 mg/day) administration was continued, and the patient was in remission.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:630-634)

Key words: immune checkpoint inhibitor, immune-related adverse events, myasthenia gravis, myositis,
anti-striational antibody
