

症例報告

アテゾリズマブ誘発性にギラン・バレー症候群様の急性脱髄性末梢神経障害を呈し、ステロイド併用により軽快した76歳男性例

山中菜々美¹⁾ 大石真莉子¹⁾ 清水 文崇¹⁾
古賀 道明¹⁾ 神田 隆^{1)*}

要旨：76歳男性。小細胞肺癌に対してアテゾリズマブを投与した21日後から四肢遠位優位の筋力低下と感覚障害が出現した。神経伝導検査では脱髄型末梢神経障害を認め、アテゾリズマブ誘発性の急性脱髄性ポリニューロパチーと診断した。免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下IVIgと略記)に加えてステロイドパルスと経口ステロイドを追加し、筋力低下は軽快した。免疫チェックポイント阻害薬の副作用として発症したギラン・バレー症候群様末梢神経障害では、IVIgにステロイドパルスを追加することが推奨されており、programmed cell death 1- ligand 1抗体誘発性の急性脱髄性ポリニューロパチーに対してもステロイド治療が有効であると考えられた。

(臨床神経 2021;61:653-657)

Key words：急性脱髄性末梢神経障害, 免疫関連副作用, PD-L1, アテゾリズマブ, 小細胞肺癌

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor, 以下ICIと略記)が多くの悪性腫瘍に対して適応が拡大される一方で、ICIによる免疫関連副作用 (immune-related adverse events, 以下irAEと略記)が種々報告されている。末梢神経障害を生じるICI関連irAEの重症例ではギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome, 以下GBSと略記)に類似した臨床症状を呈する^{1)~3)}。ICIとして現在、cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), programmed death receptor-1 (PD-1), programmed cell death 1- ligand 1 (PD-L1)に対する阻害抗体が臨床的に用いられている。今回我々はアテゾリズマブ (PD-L1抗体)投与後にGBSに類似した急性脱髄性ポリニューロパチーの1例を治療する機会を得た。本例はアテゾリズマブによってGBSに類似した脱髄性ポリニューロパチーをきたし、初めてその詳細な臨床所見や治療経過を報告したものである。

症 例

症例：76歳、男性

主訴：四肢の脱力とじんじん感

既往歴：胃癌 (2013年)、小細胞肺癌 (2019年)。

現病歴：2019年8月上旬に小細胞肺癌 (Stage IVa, T1cN3M1a)と診断され、10月からカルボプラチン (carboplatin, 以下CBDCAと略記)+エトポシド (etoposide, 以下ETPと略記)+アテゾリズマブ (1,200 mg)が開始された。2019年12月初旬に3コース目を施行され、CTで腫瘍の縮小を確認され自宅退院した。化学療法3コース投与から21日後 (第1病日)から、両手指と足関節以遠に左優位のじんじん感と足先の脱力感が出現した。第3病日には立ち上がれなくなり、第6病日には両上肢の筋力低下が出現し体動困難となったため前医に入院した。第11病日には呼吸困難があり痰の咯出が困難であった。第13病日から両手指の筋力低下が改善傾向になり、第17病日に当院に転院した。

現症：身長163 cm, 体重50 kg, 体温36.6°C, 血圧121/58 mmHg, 心拍数109回/分, 呼吸数20回/分で努力呼吸がみられた。SpO₂95% (room air)で、一般身体所見に異常はなかった。神経学的所見は瞳孔径両側2.0 mmと縮瞳し、両側軟口蓋の挙上が軽度不良で、咽頭反射の減弱がみられた。腱反射は四肢で消失し、徒手筋力検査 (manual muscle test, 以下MMTと略記)は左右とも上肢近位筋4, 遠位筋3, 下肢0~1で、四肢遠位筋優位に左右対称性の筋力低下がみられた。感覚系は両側手首以遠と膝関節以遠に8/10程度の触覚低下があり位置覚と振動覚も低下していた。尿意と便意の低下がみられた。

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講座 [〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1]

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学

(Received October 29, 2020; Accepted June 5, 2021; Published online in J-STAGE on September 25, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001562

Table 1 Nerve conduction study.

MCS	DL (ms)	CMAP proximal/distal (mV)	Velocity (m/s)	F-Latency (ms)	F-Velocity (m/s)	F-Frequency (%)
Rt. Median	7.8	2.2/3.6	37.5	N.E.	N.E.	0/16 (0%)
Rt. Ulnar	4.1	1.4/2.2	33	34.1	51.2	5/16 (31%)
Rt. Tibial	6.7	0.3/1.9	18.2	52.8	45.4	5/16 (31%)

SCS	PL (ms)	SNAP (μ V)	Velocity (m/s)
Rt. Median	N.E.	N.E.	N.E.
Rt. Ulnar	8.9	6	17.5
Rt. Sural	8.5	2	18.6

MCS: motor conduction study, SCS: sensory conduction study, DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, F-Latency: F wave latency, PL: peak latency, SNAP: sensory nerve action potential, N.E.: not evoked, Rt: right

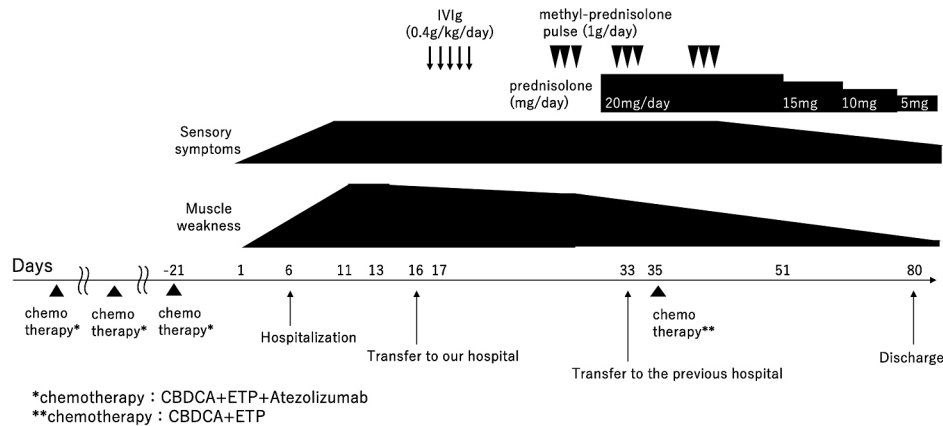


Fig. 1 Clinical course.

76-year-old man who received atezolizumab for the treatment of small cell lung cancer developed quadriplegia and dysesthesia 21 days after the third course of treatment. The unusual clinical course including short nadir period indicated the diagnosis of Guillain-Barré syndrome-like acute inflammatory demyelinating polyneuropathy caused by atezolizumab. Immediate withdrawal of atezolizumab followed by IVIg, methylprednisolone with subsequent oral prednisolone quickly recovered his weakness, and he discharged ambulatory after 80 days.

検査所見：一般血液検査は白血球 $8,930/\mu\text{l}$, CRP 0.44 mg/dl , 赤血球沈降速度 (1 時間値) 24 mm で, AST 33 U/l , ALT 30 U/l , γ -GTP 21 U/l , CK 33 U/l , TSH $0.83 \mu\text{IU/ml}$, fT3 1.7 pg/ml , fT4 1.4 ng/dl , 各種自己抗体は陰性, 腫瘍マーカーはNSE が 47.5 pg/ml と上昇し, 入院時の IgG 型 cytomegalovirus (CMV) 抗体陽性 (219.00 AU/ml : 基準値 $0 \sim 5.9 \text{ AU/ml}$), IgM 型 CMV 抗体陽性 (15.28 S/CO : 基準値 $0.00 \sim 0.84 \text{ S/CO}$) で入院 2 週間後は IgG 型 CMV 抗体 (408.70 AU/ml), IgM 型 CMV 抗体 (5.73 S/CO) であった. 抗糖脂質抗体 (GM2, GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b, GM1/GD1a 複合体, GM1/GT1a 複合体, galactocerebroside: いずれも IgG 型+IgM 型抗体) と傍腫瘍性神経症候群関連抗体 (gAChR Ab, Amphiphysin Ab, AGNA, ANNA, CRMP-5 IgG, VGKC Ab, N-type VGCC Ab, P/Q-type VGCC Ab, Striational

Ab, CASPR2-IgG, LGI1-IgG) は検出されなかった. 脳脊髄液検査では細胞数 $2/\mu\text{l}$, 蛋白 211 mg/dl , IgG Index 0.71 でオリゴクローナルバンドは陰性であった. 神経伝導検査では右正中神経・尺骨神経で著明な潜時延長と速度低下, 右脛骨神経では伝導ブロックを認め, F 波の出現率低下がみられた. 感覚神経では右正中神経で波形が導出されず, 右尺骨神経と腓腹神経で著明な潜時延長と速度低下を認めた (Table 1).

経過 (Fig. 1): 第 17 病日から免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記: $0.4 \text{ g/kg/日} \times 5$ 日間) の投与を開始した. 四肢筋力低下は緩徐に改善傾向を示したが, 両下肢筋力低下が残存していたため第 30 病日からステロイドパルス [メチルプレドニゾロン $1,000 \text{ mg/日} \times 3$ 日間] を行い, 第 33 病日からプレドニゾロン (prednisolone, 以下 PSL と略記) 20 mg/日 の内服を開始した. 入院中に施行

Table 2 Nerve conduction study.

MCS	DL (ms)	CMAP proximal/distal (mV)	Velocity (m/s)	F-Latency (ms)	F-Velocity (m/s)	F-Frequency (%)
Rt. Median	7.7	3.0/3.8	33.5	50.2	34.5	11/16 (69%)
Rt. Ulnar	4.9	1.7/2.1	26	55.2	29.7	7/16 (44%)
Rt. Tibial	9.6	0.1/0.2	21	N.E.	N.E.	0/16 (0%)

SCS	PL (ms)	SNAP (μ V)	Velocity (m/s)
Rt. Median	N.E.	N.E.	N.E.
Rt. Ulnar	7.3	6	24.1
Rt. Sural	N.E.	N.E.	N.E.

MCS: motor conduction study, SCS: sensory conduction study, DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, F-Latency: F wave latency, PL: peak latency, SNAP: sensory nerve action potential, N.E.: not evoked, Rt: right.

した造影 CT で縦隔と大動脈周囲のリンパ節の増大と上大静脈への浸潤があり小細胞肺癌の病勢悪化と考え、早期に化学療法を再開すべきと判断し、今回の被疑薬であるアテゾリズマブを除いた CBDCA + ETP による化学療法目的で第 35 病日に前医に転院した。転院後も PSL 20 mg/日の内服継続とステロイドパルスを合計 3 コース施行し、第 71 病日には筋力は上肢手内筋で MMT 4、下肢で MMT 4~5 にまで改善し、脳脊髄液検査で蛋白 74 mg/dl と低下を確認した。同日施行した神経伝導検査 (Table 2) では、入院時と比較して正中神経と尺骨神経では悪化はなかったが、脛骨神経の遠位潜時延長と compound muscle action potential 低下がみられ腓腹神経は導出不能であった。その後も筋力低下や感覚障害の再燃はなく PSL は漸減され、第 80 病日に杖歩行で自宅退院した。退院後、第 123 病日で PSL は中止され、第 162 病日 (PSL 中止から 39 日間) まで再燃はなく経過していた。第 165 病日、食欲不振と意識レベルの低下をきたし前医に緊急入院となった。小細胞肺癌の脳転移がみつき全脳照射が行われたが、意識レベルは改善せず第 193 病日に死亡した。

考 察

アテゾリズマブは PD-L1 に対するモノクローナル抗体であり、本邦では 2018 年 1 月より非小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌、乳癌に対して用いられ、癌細胞に発現する PD-L1 に結合し、癌細胞に対する T リンパ球の免疫応答を増強することで抗腫瘍作用を有する。本例はアテゾリズマブ誘発性で GBS に類似した脱髄性ポリニューロパチーをきたし、その詳細な臨床所見や治療経過を記述した初めての報告である。ICI による慢性・急性を含めた末梢神経障害は PD-1 抗体、PD-L1 抗体、CTLA4 抗体使用者の 3% 未満でみられ、多くの症例は軽症から中等症で ICI の中止やステロイドなどの免疫治療は必要としない⁴⁾。ただし、一部に GBS に類似した重症な経過を辿る末梢神経障害を呈した報告^{1)~3)}があるため、重症例で

は早期の診断と治療介入が必要である。2008 年から 2018 年の間に個別症例安全性報告として WHO の Vigibase に ICI 関連 GBS と報告された 122 例の ICI の内訳は、PD-1 抗体が 49.2%、CTLA-4 抗体が 30.3%、PD-1 抗体と CTLA-4 抗体の併用が 17.2%、PD-L1 抗体が 3.3% であり、PD-L1 抗体に関連した症例は少ない⁵⁾。しかし、PD-L1 抗体関連 GBS の割合が少ない理由は PD-L1 抗体の使用症例数自体が少ないことが大きいと考えられ、PD-L1 抗体が他の ICI よりも安全というわけではない。PD-L1 抗体の作用機序は、PD-1 抗体と同様に PD-L1 と PD-1 の結合を阻害し T 細胞への抑制性シグナルを減少させることで、悪性腫瘍に特異的な T 細胞の活性化を促し腫瘍増殖を抑制することである⁶⁾。そのため、irAE の発症は PD-1 抗体と PD-L1 抗体で同様の病態であることが想定される。一方で、PD-L1 は悪性腫瘍だけでなく、活性化免疫細胞や末梢組織の正常細胞にも発現しており、末梢神経や後根神経節でも発現が確認されている⁷⁾。アテゾリズマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、T 細胞活性化の他に補体介在性に抗体依存性細胞傷害を起こすことによって末梢神経や後根神経節を傷害する機序の可能性も考えられた。

本例は急性かつ自然軽快傾向を示す運動感覚型のポリニューロパチーを呈し、神経伝導検査で脱髄を示唆する所見があり、脳脊髄液の蛋白細胞解離や血清 IgM 型 CMV 抗体陽性などから、アテゾリズマブとは関係なく発症した CMV 感染後脱髄型 GBS が鑑別診断の対象として挙げられた。通常の CMV 感染後 GBS の発症年齢中央値は 36 歳 (20~52 歳)⁸⁾あるいは 32 歳 (18~66 歳)⁹⁾と発症年齢が若く、顔面神経麻痺の発症率は 49%⁸⁾あるいは 80%⁹⁾と高率であると報告されている。しかし、本例は 76 歳と高齢発症であり、顔面神経麻痺はなく、CMV 感染症で合併しうる肝機能障害 (51%)⁹⁾や網膜炎所見はみられず、CMV 感染後 GBS で陽性となることが多い血清 GM2-IgM 抗体/GalNAc-GD1a-IgM 抗体は陰性であり、CMV 感染後 GBS でみられやすい臨床的特徴を認めていなかった。さらにアテゾリズマブの国際共同第 III 相臨床研

究 (OAK 試験) ではアテゾリズマブ単剤群 609 例で神経障害 (37 例) の副作用発現時期は平均 67 日 (1~515 日) であり, 本例はアテゾリズマブの初回投与から 63 日後に発症していることから, CMV 感染後 GBS と完全に鑑別はできないが, アテゾリズマブの副作用として発症した自己免疫性脱髄性末梢神経障害である可能性が高いと考えた。また, 本症例は嚙下障害や下肢の筋力が MMT 0~1 になるほどの重症度の高い末梢神経障害を呈しているにも関わらず, 発症から 11 日で症状のピークを迎え 13 日ですでに症状が改善傾向となっており, 症状がピークに至り改善傾向となるまでの期間が短かったことは臨床的特徴の一つであると考えている。ICI による irAE としての末梢神経障害の詳細な病態は未解明であるが, 制御性 T リンパ球が病態の主体であり¹⁰⁾, 通常の GBS の発症機序とは異なる機序で発症すると考えられている。米国臨床腫瘍学会から出された irAE のガイドライン¹¹⁾ には, ICI 誘発性の GBS の治療として被疑薬である ICI の中止を行った上で, 通常の GBS と同様に IVIg もしくは血漿交換療法を行い, ステロイドパルスを追加することが推奨されている。PD-1 抗体誘発性の GBS 症例でもステロイドパルスを追加した例が報告されている¹²⁾。前述した通り PD-1 抗体と PD-L1 抗体誘発性の末梢神経障害は同様の機序で生じると考えられるため, 本例でもステロイド治療を併用することでさらなる治療効果が期待された。実際に本例では IVIg 後にステロイドパルスと PSL 20 mg/日の内服を追加し良好な治療効果が得られた。

本例はアテゾリズマブによって GBS に類似した脱髄性ポリニューロパチーをきたし, その詳細な臨床所見や治療経過を記述した初めての報告である。通常の GBS と比較して症状のピークアウトが早いことが診断の一助となる可能性が考えられ, 今後も本例のような症例の蓄積が望まれる。また PD-L1 抗体による irAE としての脱髄性ポリニューロパチーであっても PD-1 抗体と同様にステロイドの追加治療が奏効する可能性があるため, 早期診断し適切な治療を行うことが重要である。

※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, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Yuen C, Kamson D, Soliven B, et al. Severe relapse of vaccine-induced Guillain-Barré syndrome after treatment with nivolumab. *J Clin Neuromuscul Dis* 2019;20:194-199.
- 2) Songkit S, Bashar K. Guillain-Barré syndrome triggered by immune checkpoint inhibitors: a case report and literature review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017;19:80-83.
- 3) Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Franques J, et al. A severe case of ipilimumab-induced Guillain-Barré syndrome revealed by an occlusive enteric neuropathy: a differential diagnosis for ipilimumab-induced colitis. *J Immunother* 2013;36:77-78.
- 4) 神田 隆. がんの分子標的薬, 免疫療法薬の知っておきたい副作用 神経合併症. *日医雑誌* 2020;148:1979-1983.
- 5) Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer* 2019;7:134.
- 6) Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192:1027-1034.
- 7) Chen G, Kim YH, Li H, et al. PD-L1 inhibits acute and chronic pain by suppressing nociceptive neuron activity via PD-1. *Nat Neurosci* 2017;20:917-926.
- 8) Visser LH, van der Meché FG, Meulstee J, et al. Cytomegalovirus infection and Guillain-Barré syndrome: the clinical, electrophysiologic, and prognostic features. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology* 1996;47:668-673.
- 9) Orlikowski D, Quijano-Roy S, Sivadon-Tardy V, et al. *Campylobacter jejuni* and cytomegalovirus (CMV) infections in patients with the Guillain-Barre syndrome. *Arch Pediatr* 2006;13:1561-1565.
- 10) Psimaras D, Velasco R, Birzu C, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24(Suppl 2):74-85.
- 11) Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:255-289.
- 12) Nukui T, Nakayama Y, Yamamoto M, et al. Nivolumab-induced acute demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2018;390:115-116.

Abstract**Atezolizumab-induced Guillain–Barré syndrome-like acute demyelinating polyneuropathy responsive to steroid therapy: a case report**

Nanami Yamanaka, M.D.¹⁾, Mariko Oishi, M.D., Ph.D.¹⁾, Fumitaka Shimizu, M.D., Ph.D.¹⁾,
Michiaki Koga, M.D., Ph.D.¹⁾ and Takashi Kanda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

A 76-year-old man, who received atezolizumab for the treatment for small cell lung cancer, acutely developed limb weakness with sensory disturbance after the third course of the treatment. Nerve conduction studies were consistent with demyelinating polyneuropathy and acute demyelinating polyneuropathy caused by atezolizumab was suggested. Atezolizumab was immediately withdrawn, and intravenous immunoglobulin (IVIg) and methylprednisolone pulse therapies with subsequent oral administration of prednisolone were initiated, after which neurological deficits steadily improved. Although Guillain–Barré syndrome-like neuropathy caused by immune checkpoint inhibitor (ICI) was occasionally reported, this is the first case of acute demyelinating polyneuropathy triggered by atezolizumab, monoclonal antibody targeting programmed death-ligand 1. This case suggests that combined treatments with IVIg and corticosteroids are effective for neuropathy induced by atezolizumab as same as those by other ICI.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:653-657)

Key words: acute demyelinating polyneuropathy, immune-related adverse events, programmed death-ligand 1, atezolizumab, small cell lung cancer
