

症例報告

腎細胞癌に対するイピリムマブとニボルマブ併用療法後に
髄膜脳炎と多発神経根炎を発症した 76 歳男性例

大野 成美¹⁾ 杉本 太路^{1)*} 儀賀麻由実¹⁾
内藤 裕之¹⁾ 河野 智之¹⁾ 野村 栄一¹⁾

要旨：2020 年 6 月中旬から右腎細胞癌に対しイピリムマブとニボルマブの併用療法を 2 コース施行された。7 月中旬頃から易怒性、倦怠感を認め、体温 39°C、the Japan coma scale (JCS) III-300 と状態が悪化した。頭部 MRI 造影 FLAIR 像で髄膜造影効果を呈し、髄液蛋白・細胞数の上昇を認めた。メチルプレドニゾロン大量療法 4 クールで JCS I-2 に改善し髄膜造影効果は消失し、髄液 adenosine deaminase 高値も改善した。また末梢神経障害を認め、免疫関連副作用としての髄膜脳炎と多発神経根炎を合併したまれな症例と考えられた。

(臨床神経 2021;61:658-662)

Key words：免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連副作用、髄膜脳炎、多発神経根炎

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬は T 細胞を介して腫瘍免疫を活性化し、神経系に対して免疫関連副作用 (immune-related Adverse Events, 以下 irAE と略記) をきたすことがある。本症例はイピリムマブとニボルマブ併用後に髄膜脳炎を生じ、ステロイド加療後、臨床症状の改善とともに髄液 adenosine deaminase (ADA) の改善を認めた。また抗ガングリオシド抗体陽性の末梢神経障害を合併していた。免疫チェックポイント阻害薬による髄膜脳炎と多発神経根炎の併発はまれであるため報告する。

症 例

症例：76 歳、男性

主訴：発熱、意識障害

既往歴：高血圧症、陳旧性ラクナ梗塞、外傷に伴う右陰囊摘出。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2020 年 4 月に検診で胸膜肥厚を指摘され、その後胸水貯留を認めた。前医で右腎細胞癌 Stage IV (胸膜転移) と診断され、6 月中旬からイピリムマブ (1 mg/kg) およびニボルマブ (240 mg/body) の併用療法を 2 コース施行された (day 1 および day 25)。Day 26 頃から次第に易怒性、倦怠感

を認めるようになり、day 42 に自宅で動けなくなり A 病院へ入院した。入院時会話のはかみ合わず尿失禁を認めていた。Day 44 には 39°C の発熱、the Japan coma scale (JCS) III-100 と意識障害を認め B 病院へ転院した。髄液異常を認めたため day 46 に当院へ転院搬送された。

一般身体所見：身長 160 cm、体重 50 kg、血圧 172/105 mmHg、脈拍数 107 bpm、SpO₂ 94% (O₂ 2 l/分)、呼吸数 21 回/分、体温 37.8°C。呼吸音は左で聴取しなかった。

神経学的所見：JCS III-300。瞳孔 2.0/2.0 mm、対光反射迅速。脳神経は視診上、異常を認めなかった。四肢の運動は評価不能、筋トーススに異常はなかった。腱反射は正常～やや減弱しており、病的反射は認めなかった。感覚は評価不能であった。項部硬直を認めた。

検査所見：WBC 12,000/μl、CRP 13.5 mg/dl と炎症反応は上昇していた。F-T3 1.59 pg/dl、TSH 0.014 μIU/ml と甲状腺機能低下を認め、肝・腎機能は正常だった。抗核抗体、抗 SS-A/B 抗体、抗 double stranded (ds)-DNA 抗体、傍腫瘍性症候群関連抗体 (amphiphysin, CV2, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1, titin, zic4, GAD65, Tr (DNER)) は陰性だった。Herpes simplex virus (HSV), varicella-zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), mumps virus (MuV) の IgG、IgM は既感染パターンを呈した。Epstein-Barr virus (EBV) は抗 virus capsid antigen (VCA) IgM 0.0 (−)、抗 VCA IgG 8.7 (+)、抗 EBV nuclear antigen (EBNA) IgG 2.3 (+)

*Corresponding author: 地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院脳神経内科〔〒 730-8518 広島県広島市中区基町 7 番 33 号〕

¹⁾ 地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院脳神経内科

(Received January 8, 2021; Accepted May 18, 2021; Published online in J-STAGE on September 25, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001582

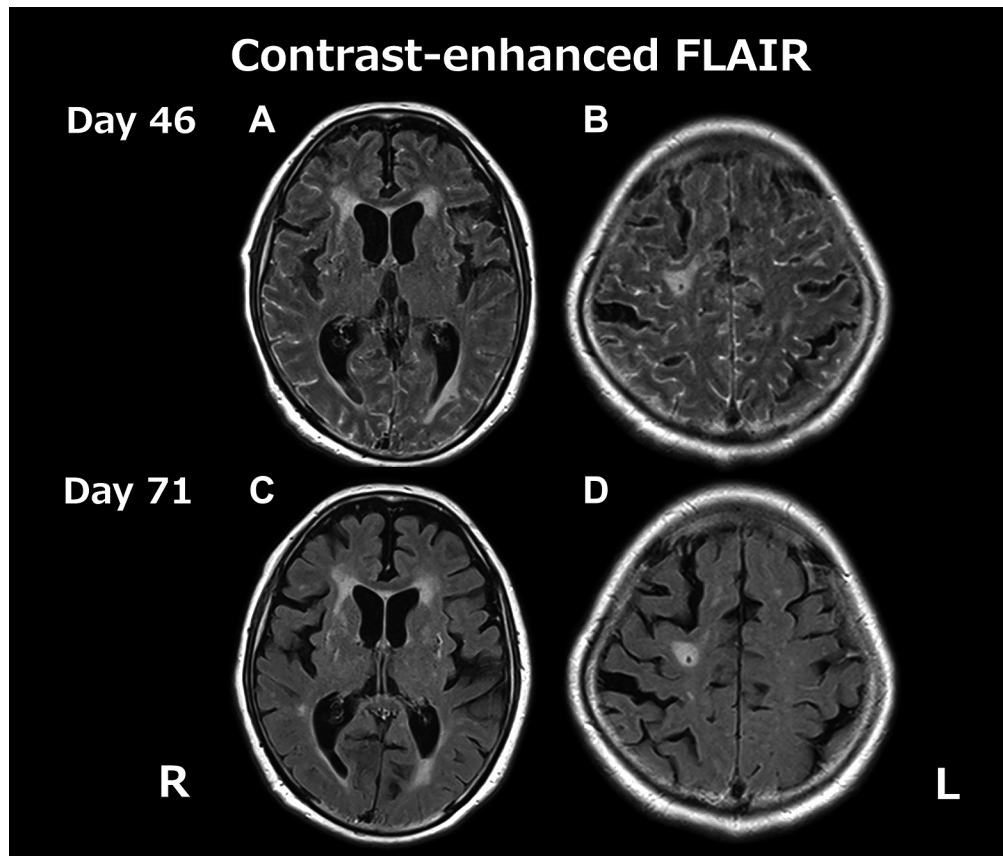


Fig. 1 Brain MRI.

Contrast-enhanced FLAIR image on day 1 showed diffuse meningeal enhancement (A, B). After steroid pulse therapy (intravenous high-dose methylprednisolone 1,000 mg/day), these meningeal enhancement disappeared on day 71 (C, D).

で既感染パターンであった。ウイルス増殖を反映する抗 early antigen (EA) IgG は 0.5 (±) (基準 0.5 未満) であり、再活性化を積極的には示唆しなかった。クリプトコッカス抗原、アスペルギルス抗原、カンジダマンナン抗原、T-spot は陰性であった。髄液検査では初圧 240 mmH₂O、蛋白 385 mg/dl、細胞数 147/mm³ (単核球 82%, 多形核球 18%) と上昇を認め、糖 60 mg/dl (同時血糖 156 mg/dl) と低下していた。また髄液 interleukin-6 (IL-6) 1,280 pg/ml、髄液 ADA 24.8 U/l と高値であった。オリゴクローナルバンド陰性、髄液細胞診陰性、髄液結核 PCR 陰性、髄液・血液培養陰性であった。全身 CT では左胸腔内に胸膜播種を疑う多数の腫瘍と胸水貯留、右腎に腫瘍を認めた。頭部 MRI では拡散強調像で右基底核、左放線冠に微小な脳梗塞を認めた。造影 FLAIR 像では両側大脳に広範な髄膜造影効果を認めた (Fig. 1A, B)。

臨床経過：入院翌日の day 47 から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) を施行した。Day 48 に JCS III-300 から JCS II-30 となり、day 49 には声かけに返事もみられたが、日差変動を認めた。ステロイド反応性から免疫チェックポイント阻害薬による髄膜脳炎と診断した。Day 54 からステロイドパルス療法 2 クール目を施行し、day 60 からは JCS I-3、従命可能となった。意識障害の日差変動

が持続していたため day 61 からステロイドパルス療法 3 クール目、day 68 から 4 クール目を施行した。Day 69 には JCS I-2、会話可能となり、日差変動はなくなった。Day 71 に後療法としてプレドニゾロン 30 mg/日で内服開始した。Day 82 にプレドニゾロン 25 mg/日に減量して同日前医へ転院した。

髄液所見について、day 50 には蛋白 218 mg/dl、細胞数 18/mm³ (単核球 83%, 多形核球 17%)、IL-6 23.9 pg/ml と改善していた。Day 72 には蛋白 28 mg/dl、細胞数 11/mm³ (単核球 100%)、ADA 4.2 U/l であった。Day 71 における造影 FLAIR 像で髄膜造影効果は消失した (Fig. 1C, D)。

また入院時より四肢に自動運動はなかったが、day 51 の時点で左優位の上肢の筋緊張低下を認めた。意識状態の改善により、day 61 に右手は離握手可能だが挙上不能で、左上肢・両下肢が全く動かないことから四肢弛緩性麻痺が明らかとなった。末梢神経障害を考慮し day 69 よりメコバロミン 1,500 µg/日を開始した。Day 77 には右上肢挙上可能、左手指のわずかな屈曲を認めるようになり、day 80 には左上肢も 90 度まで挙上可能となったが、両下肢は完全麻痺を呈し感覚鈍麻を認めた。

神経伝導検査について、day 68 は両側正中神経・両側尺骨神経・右脛骨神経・右腓腹神経で複合筋活動電位・感覚神経

Table 1 Nerve conduction study on day 68.

Motor			
Nerve site	Latency (ms)	Amplitude (mV)	NCV (m/s)
Lt. Median	3.8	0.700 (d) 0.650 (p)	45
Rt. Median	3.8	1.1 (d) 1.0 (p)	62
Lt. Ulnar	3.7	0.920 (d) not evoked (p)	
Rt. Ulnar	3.0	0.830 (d) not evoked (p)	
Rt. Tibial		not evoked	
Sensory			
Nerve site	Latency (ms)	Amplitude (μV)	NCV (m/s)
Lt. Median	3.0	4.5	47
Rt. Median	2.9	1.1	45
Lt. Ulnar	2.8	4.7	37
Rt. Ulnar	2.9	1.3	39
Rt. Sural	3.8	2.1	40

CMAF amplitudes were markedly decreased. SNAP amplitudes were also decreased. F-waves were not evoked. CMAF; compound muscle action potential, SNAP; sensory nerve action potential, Rt; right, Lt; left, (d); distal, (p); proximal, NCV; nerve conduction velocity.

活動電位の低下を認め、F波は導出されなかった (Table 1). Day 80 に再検したが、疼痛の訴えが強く右正中神経の Motor, F波のみ施行した。若干の複合筋活動電位の改善 (day 68: 700 μV, day 80: 1.5 mV) を認めたが、F波は導出されなかった。ステロイド治療により臨床症状の改善を認めたことから、免疫チェックポイント阻害薬による多発神経根炎と診断した。後に IgG 抗 GM1 抗体 (+), IgG 抗 GD1a 抗体 (+), IgG 抗 GD1b 抗体 (+) の結果が判明した。経過表を Fig. 2 に示す。

考 察

日本人では特にイピリムマブがニボルマブに比べて髄膜炎 (脳炎を含まない) 発症の頻度が高く、免疫チェックポイント阻害薬投与後、中央値約 1 か月で髄膜炎を発症すると報告されている¹⁾。また免疫抑制療法により中央値約 1 か月で 62% の症例が回復したとの報告もある²⁾。発症時期やステロイド反応性から、本症例は免疫チェックポイント阻害薬による髄膜炎であったと考えられた。髄液 ADA は 20 U/l を超えていたが、免疫チェックポイント阻害薬による髄膜炎でも上昇することが報告されており、結核性髄膜炎との鑑別を

要した^{3)~5)}。

脳炎に関して症状が重度・進行性の場合やオリゴクローナルバンド陽性の場合はステロイドパルス療法 (1 g/日, 3~5 日間) を推奨されているが、何クール検討すべきかは明記されていない⁶⁾。本邦の過去の症例報告では 2 クール施行されている⁴⁾⁵⁾。本症例では 4 クール施行し、症状改善に至った。ステロイド効果の不十分な際は、感染徴候や血糖値に注意しながらステロイドパルス療法を繰り返すことで改善を認める場合があると考えられた。

免疫チェックポイント阻害薬による脳炎の剖検報告では、炎症部位において CD4 陽性メモリー T 細胞の活性化・クローン増殖が観察されている⁷⁾。それらの T 細胞のうち 19.6% は EBV 抗原に対する T 細胞受容体を発現しており、血液・髄液の EBV-PCR が陽性であったことから、EBV と免疫チェックポイント阻害薬による脳炎の関与が示唆されている。本症例では血中の抗体価からは EBV 活性化を示唆する所見はなく、脳炎との関連については不明である。また抗 Ma2 抗体は傍腫瘍性辺縁系脳炎で知られているが、免疫チェックポイント阻害薬による辺縁系脳炎の多くで血清・髄液の抗 Ma2 抗体が陽性となり、それらの症例は予後不良であったと報告されている⁸⁾。抗 Ma2 抗体陽性脳炎の存在が、免疫チェックポイント阻害薬による脳炎を悪化させる可能性が示唆されている。本症例では辺縁系脳炎ではないが抗 Ma2 抗体は陰性であり、反復するステロイド治療に反応を示した。

また意識障害のため明確な発症時期は不明であるが、本症例では下肢優位の四肢弛緩性麻痺を認めていた。ステロイドパルス療法 4 クール終了後に上肢の運動の改善を認めており、反復するステロイドパルス療法により改善したことから、免疫チェックポイント阻害薬による多発神経根炎と考えられた。Okada らは免疫チェックポイント阻害薬による多発神経根炎において、以下の三つの特徴を挙げている：(1) 様々な発症・進行様式で下肢優位に重度運動麻痺を呈する (2) 神経伝導検査では脱髄所見を認めることが多く髄液蛋白および細胞数が増加する (3) ステロイド反応性である⁹⁾。ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome, 以下 GBS と略記) にも慢性炎症性脱髄性多発神経根炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, 以下 CIDP と略記) にも該当しない独自の特徴を有することから、Okada らは免疫チェックポイント阻害薬による多発神経根炎は GBS あるいは CIDP とは異なる疾患概念として扱うことを提案している。また本症例は抗ガングリオシド抗体が陽性であったが、免疫チェックポイント阻害薬による多発神経根炎での陽性率は必ずしも高くないと報告されている⁹⁾。

イピリムマブとニボルマブの併用療法では、単剤に比べて重症の irAE の頻度が上昇することが報告されている¹⁰⁾。本症例も併用療法により髄膜炎と多発神経根炎を併発し、いずれも重症であった。免疫チェックポイント阻害薬による神経障害 (脳炎, 末梢神経障害, 筋炎など) を呈した 28 症例の検討では、19 例が腸炎や肺炎などの他臓器の irAE を合併していた。irAE では複数の疾患が同時に起こることがある。

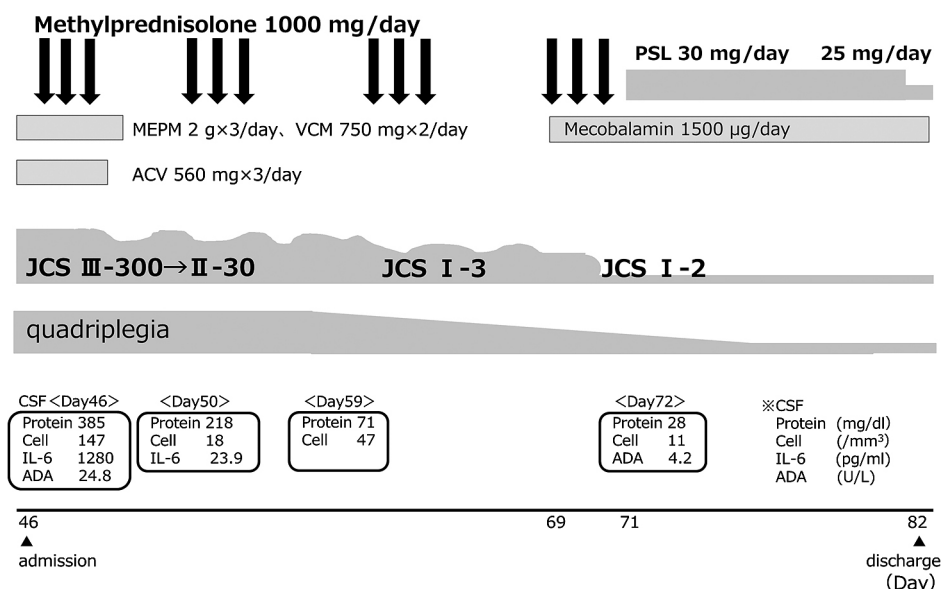


Fig. 2 Clinical course.

The patient received the 4 cycles of steroid pulse therapy (intravenous high-dose methylprednisolone 1,000 mg/day, 3 days). The consciousness disturbance improved to JCS I-2 from JCS III-300. The CSF study showed improvement of protein level, cell count, and concentrations of IL-6 and ADA. JCS; the Japan coma scale, CSF; cerebrospinal fluid, IL-6; interleukin-6, ADA; adenosine deaminase, MEPM; meropenem, VCM; vancomycin, ACV; acyclovir, PSL; prednisolone.

中枢神経と末梢神経の両方に障害を認めたのは3例であった¹¹⁾。

免疫チェックポイント阻害薬が使用される機会は増えており、irAEの報告は近年増加傾向にある¹²⁾。担癌患者が髄膜脳炎を発症した際には、癌性・結核性を含む複数の原因について考慮する必要がある。また髄膜脳炎による意識障害により早期診断が困難となるが、多発神経根炎を合併することがあることに注意が必要である。

謝辞：本症例において抗ガングリオシド抗体を測定いただきました、近畿大学医学部脳神経内科楠進先生に感謝いたします。

※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) Sato K, Mano T, Iwata A, et al. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. J Neurooncol 2019;145:1-9.
- 2) Blackmon JT, Viator TM, Conry RM. Central nervous system toxicities of anti-cancer immune checkpoint blockade. J Neurol Neuromed 2016;1:39-45.
- 3) Suzuki S. Encephalitis as an immune-related adverse event. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91:680.
- 4) Fujiwara S, Mimura N, Yoshimura H, et al. Elevated adenosine deaminase levels in the cerebrospinal fluid in immune checkpoint inhibitor-induced autoimmune Encephalitis. Intern Med 2019;58:2871-2874.
- 5) 米延友希, 石島見佳子, 豊岡圭子ら. 肺扁平上皮癌に対する pembrolizumab 投与後に髄膜脳炎を来した1例. 臨床神経 2019;59:105-108.
- 6) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36:1714-1768.
- 7) Johnson DB, McDonnell WJ, Gonzalez-Ericsson PI, et al. A case report of clonal EBV-like memory CD4+ T cell activation in fatal checkpoint inhibitor induced encephalitis. Nat Med 2019;25:1243-1250.
- 8) Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, et al. Central nervous system complications associated with immune checkpoint inhibitors. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91:772-778.
- 9) Okada K, Seki M, Yaguchi H, et al. Polyradiculoneuropathy induced by immune checkpoint inhibitors: a case series and review of the literature. J Neurol 2021;268:680-688.
- 10) 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.
- 11) Dubey D, David WS, Reynolds KL, et al. Severe neurological toxicity of immune checkpoint inhibitors: growing spectrum. Ann Neurol 2020;87:659-669.
- 12) Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. J Immunother Cancer 2020;7:134.

Abstract**A case of meningoencephalitis and polyradiculoneuropathy induced by combination therapy with ipilimumab and nivolumab**

Narumi Ohno, M.D.¹⁾, Takamichi Sugimoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Mayumi Giga, M.D.¹⁾, Hiroyuki Naito, M.D., Ph.D.¹⁾, Tomoyuki Kono, M.D., Ph.D.¹⁾ and Eiichi Nomura, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

A 76-year-old man with renal cell carcinoma exhibited consciousness disturbance and high fever after two cycles of combination therapy with ipilimumab and nivolumab. His cerebrospinal fluid (CSF) showed a protein concentration of 385 mg/dL, a cell count of 147/mm³, an interleukin-6 concentration of 1,280 pg/mL, and an adenosine deaminase concentration of 24.8 U/L. Contrast-enhanced FLAIR images were notable for diffuse meningeal enhancement. He was diagnosed with meningoencephalitis caused by an immune-related adverse event from immune checkpoint inhibitors (ICIs). His symptoms improved after repeated intravenous methylprednisolone pulse therapy and oral prednisolone. The meningeal enhancement disappeared, and the CSF findings became almost normal. As consciousness levels improved, we observed quadriplegia and peripheral neuropathy with antiganglioside antibodies, which led to a diagnosis of polyradiculoneuropathy. This is a rare case of a patient with overlapping meningoencephalitis and polyradiculoneuropathy induced by ICIs.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:658-662)

Key words: immune checkpoint inhibitors, immune-related Adverse Events, meningoencephalitis, polyradiculoneuropathy
