



症例報告

アテゾリズマブとベバシズマブ併用療法後に MRI STIR 画像で翼突筋、軟口蓋、舌筋に高信号を呈した免疫チェックポイント阻害薬関連筋炎の 1 例

小野 翔平¹⁾ 中村 正孝^{1)*} 森勢 論¹⁾
 國枝 武伸¹⁾ 薬師寺祐介¹⁾

要旨：症例は 61 歳女性。肝細胞癌術後腹膜播種に対して、アテゾリズマブとベバシズマブ併用療法導入後、高 creatine kinase (CK) 血症、口輪筋の筋力低下、構音・嚥下障害が出現した。針筋電図で筋原性変化を認め、MRI STIR 画像で口輪筋、軟口蓋、舌筋、翼突筋、頸部の脊柱起立筋に高信号病変を認めた。筋炎関連の自己抗体は陰性であり、免疫チェックポイント阻害薬関連筋炎と診断した。ステロイド投与で、筋力低下や球症状の改善と共に画像所見は軽快し、ステロイド投与 1 ヶ月後には CK 値は正常化した。本症例は、臨床症状と一致して翼突筋、軟口蓋、舌筋の炎症治癒過程を MRI で確認しえた貴重な症例と考えられ報告する。

Key words：肝細胞癌、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、筋炎、免疫関連有害事象

はじめに

現在、Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4 (CTLA-4)、Programmed-cell death-1 (PD-1)、PD-1-ligand 1 (PD-L1) を標的とする免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors, 以下 ICIs と略記) が様々な悪性腫瘍で有効性が示されているものの、免疫関連有害事象 (immune-related adverse event, 以下 irAE と略記) を生じることが臨床上大きな問題である。神経系の irAE の発生率は約 1% と低いが、重症筋無力症、筋炎、末梢神経障害、脳炎・髄膜炎といった多彩な症状を呈する¹⁾。今回我々は、抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブと抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体であるベバシズマブの併用療法後に irAE 筋炎を発症し、ステロイド治療で寛解を得た症例を経験したので報告する。

症 例

症例：61 歳、女性

主訴：構音障害、嚥下障害

既往歴：高血圧。

内服薬 (1 日量)：イルベサルタン 100 mg、アムロジピン 5 mg、ボンプラザンフマル酸塩 10 mg、ウルソデオキシコール酸 300 mg、リーバクト® 2 包、グリチロン® 6 錠。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：7 月に背部痛の精査目的で施行された腹部 CT で、肝 S1 に下大静脈を圧排する径 60 mm×40 mm の腫瘍を認めた。AFP 4,411 ng/ml、PIVKA-II 44 mAU/ml と高値で、PET-CT で明らかな遠隔転移なく、S1 原発の肝細胞癌の診断で 8 月に肝左葉切除・尾状葉切除・胆嚢摘出術を実施した。術中、腸管膜に多数の播種結節も認めため同時に切除した。10 月より肝細胞癌術後腹膜播種 (pT4N0M1, Stage IVB) に対して、アテゾリズマブとベバシズマブ併用療法が開始となった (投与 1 日目)。投与 17 日目の血液検査で creatine kinase (CK) 451 U/l と上昇していたが無症状であった。22 日目に 2 回目の投与が行われ、27 日目に両下肢の倦怠感が出現したが数日で改善した。43 日目から呂律の回りにくさや物の飲み込みづらさが出現し、次第に電話での会話が通じなくなり、食事摂取にも時間がかかるようになった。血清 CK 値の更なる上昇も認められ、ICIs による筋疾患が疑われ 64 日目に当科へ入院した。

入院時現症：身長 162.8 cm、体重 60.6 kg、体温 36.1°C、血圧 145/96 mmHg、心拍数 95 回/分、呼吸数 18 回/分。神経学的には、眼瞼下垂や眼球運動制限はなかった。両側軟口蓋の挙上は不良で、発声は開鼻声であった。両側口輪筋は徒手筋力テストで 4 程度の筋力低下、舌先で頬を押す力も両側とも低下していたが、頸部・四肢体幹の筋力低下はなかった。四肢の深部

*Corresponding author: 関西医科大学医学部医学科神経内科学講座 [〒 573-1010 大阪府枚方市新町 2 丁目 5 番 1 号]

¹⁾ 関西医科大学医学部医学科神経内科学講座

(Received April 25, 2023; Accepted June 15, 2023; Published online in J-STAGE on August 29, 2023)

臨床神経 2023;63:582-587

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001876

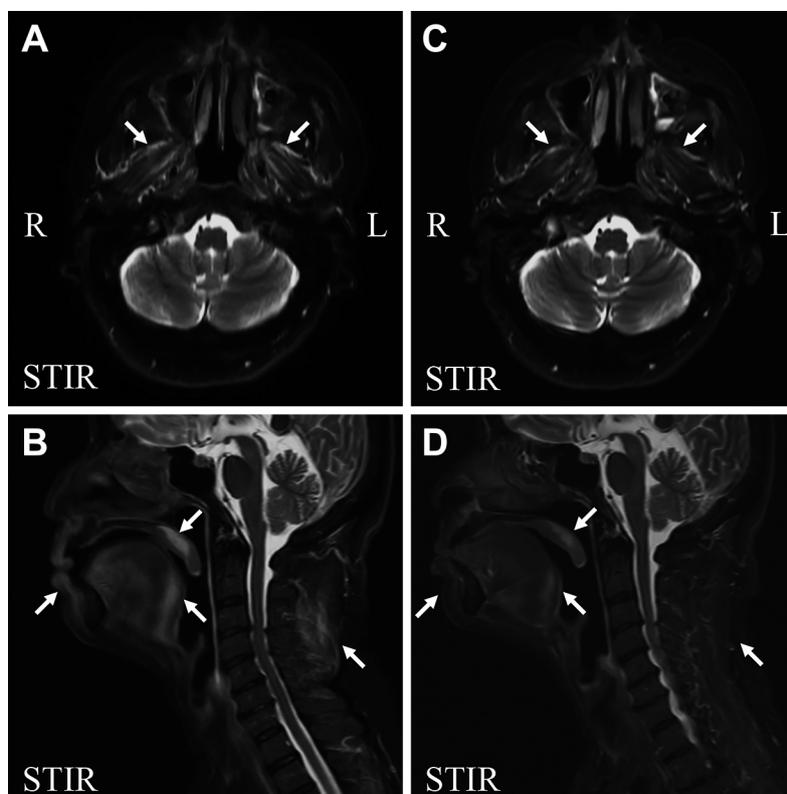


Fig. 1 MRI findings of the patient.

A–B: Axial (A) and sagittal (B) STIR images acquired on admission show high signal intensity in the pterygoid muscles (A, arrows); and in the orbicularis oris muscle, soft palate, tongue, and paravertebral muscles (B, arrows). C–D: Follow-up axial (C) and sagittal (D) STIR images show a reduction of signal intensity in the pterygoid muscles (C, arrows); and in the orbicularis oris muscle, soft palate, and tongue (D, arrows); and almost complete resolution of the signal abnormality in the cervical paravertebral muscles (D, arrow). R: right, L: left.

腱反射は正常で、感覚障害や運動失調は認めなかった。

検査所見：血算に異常はなく、CRPと血沈も正常であった。CK 1,517 U/l, AST 85 U/l, ALT 97 U/l, LDH 780 U/l, ミオグロビン 554 ng/ml, アルドラーゼ 42.1 U/l と筋逸脱酵素の上昇を認めた。CK-MB は、141 U/l と上昇を認めるも、心筋トロポニン I 12 pg/ml と上昇なく、心エコーで左室駆出率は正常であり特に心筋炎を示唆する所見はなかった。抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体及び抗筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体は陰性で、筋炎関連の抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 TIF1- γ 抗体も陰性であった。傍腫瘍性神経症候群関連抗体 (AMPH, CV2, PNMA2, Ri, Yo, Hu, Recoverin, SOX1, Titin, Zic4, GAD65, Tr) は検出されなかった。電気生理学的検査では、反復刺激検査を正中神経、副神経、顔面神経で行うも低頻度刺激で減衰現象はみられなかった。針筋電図では、右上腕二頭筋、右前脛骨筋、右傍脊柱筋で線維自発電位を認め、上腕二頭筋では随意収縮時に早期動員を呈した。68 日目に撮影した頭頸部 MRI の STIR 画像で、外側・内側翼突筋、口輪筋、軟口蓋、内・外舌筋、頸部の脊柱起立筋に異常高信号を認めた (Fig. 1A)。外眼筋に異常信号はなかった。嚥下造影検査時の放射線透視下では、発声時に軟口蓋が十分に閉鎖で

きていないことが確認され、その際に塩酸エドロホニウム試験を行うも改善はなかった。

入院後経過 (Fig. 2)：臨床経過と検査結果より、アテゾリズマブとベバシズマブ併用療法によって惹起された筋炎、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 3 と考えた。アテゾリズマブ投与 69 日目よりプレドニゾロン 30 mg (0.5 mg/kg) の内服治療を開始したところ、嚥下障害と構音障害の改善と共に CK 値の低下を認めた。アテゾリズマブ投与 103 日目の時点で嚥下障害はほぼ消失したが、開鼻声は軽度残存した。また、口輪筋の筋力も改善が見られた。103 日目に頭頸部 MRI の再検査を行うと、当初見られた高信号病変は改善していた (Fig. 1B)。以後 1 から 2 ヶ月毎にステロイド漸減し、215 日目から肝細胞癌に対してレンパチニブの治療を開始した。321 日目からステロイド中止後も症状の再燃や CK 値の再上昇は認めていない。

考 察

ICIs は、CTLA-4 や PD-1 といった免疫チェックポイント分子を阻害して、癌細胞に対する T 細胞による免疫応答を活性化することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤である²⁾。一方、ICIs

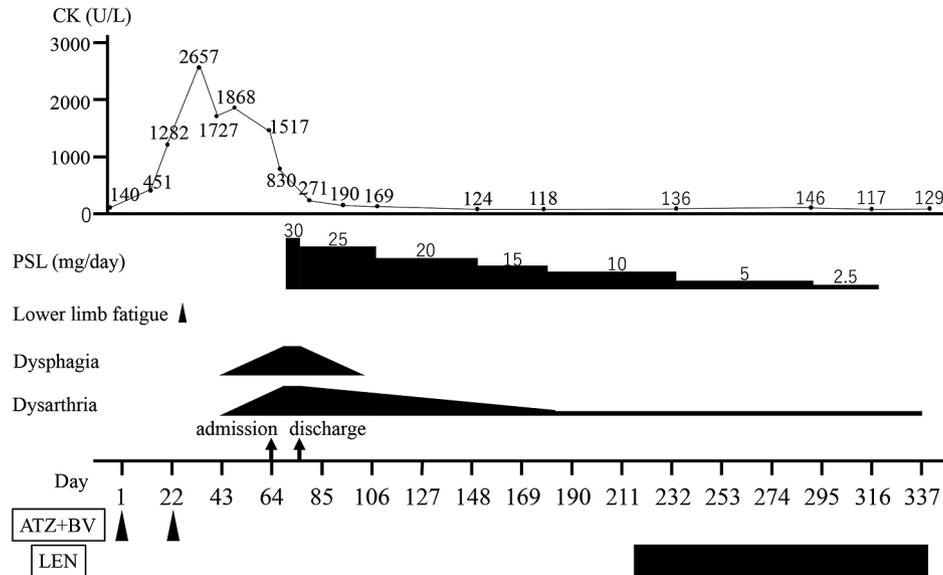


Fig. 2 Clinical course and treatment.

Day 1 indicates the first day of administration of atezolizumab and bevacizumab. The patient developed dysarthria and dysphagia on the 43th days. Following treatment with oral prednisolone, the bulbar symptoms showed significant improvement and the serum CK levels normalized. CK: creatinine kinase, PSL: prednisolone, ATZ: atezolizumab, BV: bevacizumab, LEN: lenvatinib.

によって活性化された免疫細胞は、全身の様々な臓器系に irAE を引き起こす³⁾。神経系の irAE は、頻度は少ないものの重症筋無力症、筋炎、末梢神経障害、脳炎・髄膜炎などが起こり、時に重篤化することもあり適切な診断及び治療が重要である。神経系の irAE の中で最も多いのは筋炎で、死亡率が高いのは重症筋無力症である¹⁾。特に PD-1/PD-L1 阻害剤は、CTLA-4 阻害剤よりもこれら筋疾患の irAE の発生に関連しているようである¹⁾⁴⁾。

irAE として生じる筋炎の特徴は、ICIs の初回投与から筋炎発症までの期間は平均 29 日⁵⁾、別の報告では 73 日⁶⁾、ICIs の投与回数は 1.9 回⁵⁾あるいは 4.0 回⁶⁾と報告されており、ICIs 導入後比較的早期に出現する。臨床症状は、筋痛が最も高率で、体幹・四肢近位筋優位の筋力低下に加え、球症状（構音障害、嚥下障害）、眼瞼下垂・眼球運動障害といった重症筋無力症を示唆するような臨床像も伴いやすい⁵⁾⁶⁾。他の炎症性筋疾患である抗 SRP 抗体陽性の免疫介在性壊死性ミオパチー・抗 ARS 抗体症候群の臨床症状と比較すると、筋痛、外眼筋・顔面筋・心筋・呼吸筋の障害が有意に高頻度であったと報告されている⁵⁾。そのため、筋炎所見がある時には、重症筋無力症や心筋炎の合併の有無にも注意が必要である。既存の筋炎関連抗体は検出されないが、抗横紋筋抗体（titin 抗体、Kv1.4 抗体）の検出頻度が高いようである⁵⁾。90%の症例で高 CK 血症を認め、治療は原因薬剤の中止・ステロイド投与が推奨され改善率は約 70%と報告されている⁵⁾⁶⁾。

本症例は、抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブと抗 VEGF 抗体であるベバシズマブ投与後に先行する高 CK 血症きたし、2 回目の投与以降、球症状、顔面筋の筋力低下が出現した irAE 筋炎の症例である。抗横紋筋抗体のうち Kv1.4 抗体は測定し

ていないが、抗 titin 抗体は陰性であった。本症例のように、アテゾリズマブ投与後に筋炎を発症した報告は他に 5 例ある (Table 1) ^{7)~11)}。アテゾリズマブの初回投与から筋炎発症までの平均投与回数は 3.2 回で、臨床症状として四肢近位筋優位の筋力低下、球症状、眼瞼下垂の頻度が高かった点は irAE として生じる筋炎の特徴を呈していたが、irAE 筋炎で高頻度に認められる筋痛⁵⁾⁶⁾¹²⁾¹³⁾が本症例も含め全例でなかった点は興味深い。アテゾリズマブにより誘発される筋炎では、筋痛の頻度は低いのもかもしれない。全例に高 CK 血症を認め、筋炎症状に関して、ステロイド、大量免疫グロブリン療法、血漿交換などの免疫治療で改善していたが、呼吸障害を併発している症例は予後不良であった。1 例のみ抗 AChR 抗体が検出されたが、筋炎関連の抗体はいずれの症例でも検出されなかった。球症状を呈した症例で、頭頸部 MRI を撮影している症例は本症例以外なかった。Shelly らによって報告された 24 例の irAE 筋炎の検討¹²⁾では、MRI が行われた 21 例中 11 例で、筋肉内に T₂ 強調画像で高信号が認められた。傍脊柱筋 (9/11 例) と咀嚼筋 (4/11 例) に異常所見が検出される頻度が高く、特に眼症状（眼瞼下垂、複視）や球症状が主体の irAE 筋炎では 5 例中 4 例で、咀嚼筋に異常信号が認められ臨床症状と一致していた。一方、頸部伸筋の筋力低下が確認された患者は僅か 1 例であり、傍脊柱筋の高信号は必ずしも頸部筋の筋力低下とは一致していなかった。本症例も既報告と同様、MRI で咀嚼筋と頸部の脊柱起立筋に異常所見を認め、球症状は存在したが、頸部筋の筋力低下はなかった。本症例は、MRI で口輪筋の筋力低下や球症状に一致して、口輪筋、翼突筋、舌筋、軟口蓋にも STIR 画像での高信号病変を認めたことが特徴的で、免疫療法後に MRI を再度撮影すると、臨

Table 1 Cases of atezolizumab-induced myositis

Case	Age (y)	Sex	Type of malignancy	Cycle of onset	Symptoms	CK (U/l)	EMG	Muscle MRI	Antibodies	Other irAEs	Therapy	Outcome	Reference
1	81	F	Urachal carcinoma	5	ptosis, dysarthria, facial muscle weakness, proximal muscle weakness	554	Myopathic change RNST: waning	N.E.	Paraneoplastic Abs (-), AChR Ab (-)	Myasthenic syndrome	Steroid, PLEX	Improved	7
2	74	M	Urothelial carcinoma	2	dyspnea, diplopia, ptosis, dysphagia, dysarthria, proximal muscle weakness	1,763	Myopathic change	N.E.	AChR Ab (-), MuSK Ab (-), Striational Abs (-)	Myocarditis	Steroid	Died	8
3	80	F	Urothelial carcinoma	2	dysarthria, ptosis, facial muscle weakness, proximal muscle weakness	2,254	Myopathic change	N.E.	AChR Ab (-), Mi-2 Ab (-), TIF-1 γ Ab (-), MDA5 Ab (-), NXP2 Ab (-)		Steroid, IVIG	Improved	9
4	63	M	HCC	4	muscle weakness	691	N.E.	Quadriceps muscle (Fat suppression T ₂ WI: hyperintensity)	ARS Ab (-), Mi-2 Ab (-), TIF-1 γ Ab (-), MDA5 Ab (-)	IAD, Hypothyroidism	Steroid	Improved	10
5	68	M	HCC	3	dyspnea, diplopia, dysarthria	1,986	Myopathic change	N.E.	AChR Ab (+)	Myasthenic syndrome	Steroid, PLEX	Died	11
6	61	F	HCC	2	dysarthria, facial muscle weakness	2,981	Myopathic change	Orbicularis oris muscle, Soft palate, Tongue, Pterygoid muscles, Paravertebral muscles (STIR: hyperintensity)	ARS Ab (-), Mi-2 Ab (-), TIF-1 γ Ab (-), MDA5 Ab (-), Paraneoplastic Abs (-), AChR Ab (-), MuSK Ab (-)		Steroid	Improved	Our case

CK: creatine kinase, EMG: electromyography, MRI: magnetic resonance imaging, irAE: immune-related adverse event, RNST: repetitive nerve stimulation test, N.E.: not examined, AChR: acetylcholine receptor, Ab: antibody, PLEX: plasma exchange, MuSK: muscle-specific tyrosine kinase, IVIG: intravenous immune globulin, HCC: hepatocellular carcinoma, T₂WI: T₂ weighted image, ARS: aminoacyl-tRNA synthetase, IAD: isolated ACTH deficiency, STIR: short-tau inversion recovery.

床症状の改善と共にこれら高信号病変の改善または著しい減少が確認され、治療効果判定にも有用であった。

今回我々は、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法後に、筋力低下が頸部・四肢には認められず、顔面表情筋や咽喉頭筋に限局した貴重な irAE 筋炎の 1 例を経験した。構音障害や嚥下障害をきたした irAE 筋炎では、軟口蓋や舌筋を含めた頭頸部 MRI STIR 画像が診断及び治療効果判定に有効であると考えられる。

本報告の要旨は、第 121 回日本神経学会近畿地方会で発表し、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) Marini A, Bernardini A, Gigli GL, et al. Neurologic adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Neurology* 2021;96:754-766.
- 2) Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015;348:56-61.
- 3) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-168.
- 4) Angelopoulou F, Bogdanos D, Dimitroulas T, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced musculoskeletal manifestations. *Rheumatol Int* 2021;41:33-42.
- 5) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun* 2019;100:105-113.
- 6) Johansen A, Christensen SJ, Scheie D, et al. Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies: systematic review. *Neurology* 2019;92:663-674.
- 7) Shah M, Tayar JH, Abdel-Wahab N, et al. Myositis as an adverse event of immune checkpoint blockade for cancer therapy. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:736-740.
- 8) Sessums M, Yarrarapu S, Guru PK, et al. Atezolizumab-induced myositis and myocarditis in a patient with metastatic urothelial carcinoma. *BMJ Case Rep* 2020;13:e236357.
- 9) Khoo A, Zhuang Y, Boundy K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis associated with atezolizumab therapy. *Neurol Clin Pract* 2019;9:e25-e26.
- 10) Hayashi H, Sawada K, Hasebe T, et al. A successful case of hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab with multisystem immune-related adverse events. *Intern Med* 2022;61:3497-3502.
- 11) Dumortier J, Simon M, Bouhour F. Fatal myositis and myasthenia induced by atezolizumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101854.
- 12) Shelly S, Triplett JD, Pinto MV, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myopathy: a clinicoseropathologically distinct myopathy. *Brain Commun* 2020;2:fcaa181.
- 13) Puwanant A, Isfort M, Lacomis D, et al. Clinical spectrum of neuromuscular complications after immune checkpoint inhibition. *Neuromuscul Disord* 2019;29:127-133.

Abstract**A case of atezolizumab- and bevacizumab-induced myositis showing high intensity in the pterygoid muscles, soft palate, and tongue on STIR-MRI**

Shohei Ono, M.D.¹⁾, Masataka Nakamura, M.D., Ph.D.¹⁾, Satoshi Morise, M.D.¹⁾,
Takenobu Kunieda, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yusuke Yakushiji, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Kansai Medical University

A 61-year-old woman was treated with atezolizumab plus bevacizumab for hepatocellular carcinoma with peritoneal dissemination. Blood tests revealed elevated creatine kinase (CK) that peaked at 2,657 U/l. After two cycles of atezolizumab plus bevacizumab combination therapy, she complained of progressive dysarthria and dysphagia. Needle electromyography showed myopathic changes. Initial MRI showed high signal intensity in the orbicularis oris muscle, soft palate, tongue, pterygoid muscles, and paravertebral muscles on STIR images. Myositis-specific autoantibodies were not detected. Based on these findings, the patient was diagnosed with immune checkpoint inhibitor-associated myositis. The clinical symptoms improved after administration of oral prednisone, and follow-up MRI showed reduced extent of areas of high signal intensity and almost complete resolution of signal abnormality in the paravertebral muscles. The CK level normalized after 1 months of oral steroid administration. MRI of the head and neck, including the tongue and soft palate, may be useful in diagnosis and for evaluating therapeutic efficiency in cases of bulbar symptoms that occur following the introduction of immune checkpoint inhibitors.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2023;63:582-587)

Key words: hepatocellular carcinoma, atezolizumab, bevacizumab, myositis, immune-related adverse event
