

## ●症 例

## ニボルマブによる自己免疫性脳炎をきたした肺大細胞癌の1例

本庄 統 西海 豊寛 小場 弘之

要旨：59歳，男性。肺大細胞癌に対し2次治療としてニボルマブ（nivolumab）を投与し治療効果は良好であった。22コース投与後に意識障害をきたし自己免疫性脳炎と診断した。発症早期にステロイド投与を行い神経症状は改善，後遺症も残さなかった。免疫チェックポイント阻害薬投与中に発症した急性脳炎においては早期のステロイド投与を検討すべきである。

キーワード：ニボルマブ，Programmed cell death-1（PD-1），非小細胞肺癌，免疫関連副作用，自己免疫性脳炎  
Nivolumab, Non small cell lung cancer, Immune-related adverse event, Autoimmune encephalitis

## 緒 言

ニボルマブ（nivolumab：NIVO）は多くの癌種に対して用いられている免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）である。非小細胞肺癌においては2次治療の標準療法の一つとされている<sup>1)</sup>。

ICIは従来の殺細胞性化学療法で経験する副作用のみならず，特徴的な免疫関連副作用（immune-related adverse event：irAE）を生じるとされている<sup>2)3)</sup>。

今回我々はNIVO投与中に自己免疫性脳炎を発症し，早期のステロイド投与で後遺症なく回復した肺大細胞癌の症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：59歳，男性。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，中枢神経系疾患の既往はない。

喫煙歴：current smoker（30本/日×30年間）。

飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：20XX年12月，胸部造影CTで左上葉に60mm大の腫瘍を認め，気管支鏡による生検を行い大細胞癌の組織診断を得た。PET-CTおよび脳造影MRIの結果，遠隔転移は認めず臨床病期はcT4N2M0 cStage IIIA（UICC-

TNM第7版）であった。

治療前に行ったepidermal growth factor receptor（EGFR）遺伝子変異，anaplastic lymphoma kinase（ALK）融合遺伝子は陰性，ROS-1融合遺伝子およびPD-L1発現については未検査であった。

治療経過（図1）：1次治療として放射線化学療法では照射範囲が広範囲であり，リスクを考慮し化学療法単独を選択した。

1次治療途中に腫瘍の再増大を認め2次治療としてNIVOを選択し，腫瘍縮小効果を得られていた。

20XX+2年8月末，微熱，倦怠感，関節痛を認めたが，投薬せずとも速やかに改善したため経過観察となっていた。20XX+2年9月（NIVO22コース終了後8日目），自室で家族と会話中に突然意識消失，眼球上転し転倒したため救急外来受診，入院となった。

救急外来受診時現症：身長166.5cm，体重66.8kg，体温40.7℃，血圧132/86mmHg，脈拍78回/min・整。胸腹部・四肢異常なし。

神経学的所見：意識障害；Japan Coma Scale（JCS）3-Restlessness。脳神経領域；瞳孔6mm/6mm左右同大，眼球上転位固定，対光反射正常，従命/合視不可能なため輻輳反射や感覚異常の評価はできなかった。四肢粗大運動麻痺は認めないが，左右四肢の筋力評価不能。項部硬直陰性。Kernig徴候陰性。病的反射陰性。

検査所見（表1）：CRPの上昇を認めた。抗神経抗体はいずれも陰性であった。

脳造影MRI所見（図2）：拡散強調画像，FLAIR画像ともに明らかな異常所見なし。

脳波所見（図3）：びまん性に徐波を認め全般性脳障害

連絡先：本庄 統

〒060-0063 北海道札幌市中央区南3条西6

札幌南三条病院呼吸器内科

(E-mail: tourbillon@w7.dion.ne.jp)

(Received 29 Aug 2018/Accepted 28 Feb 2019)

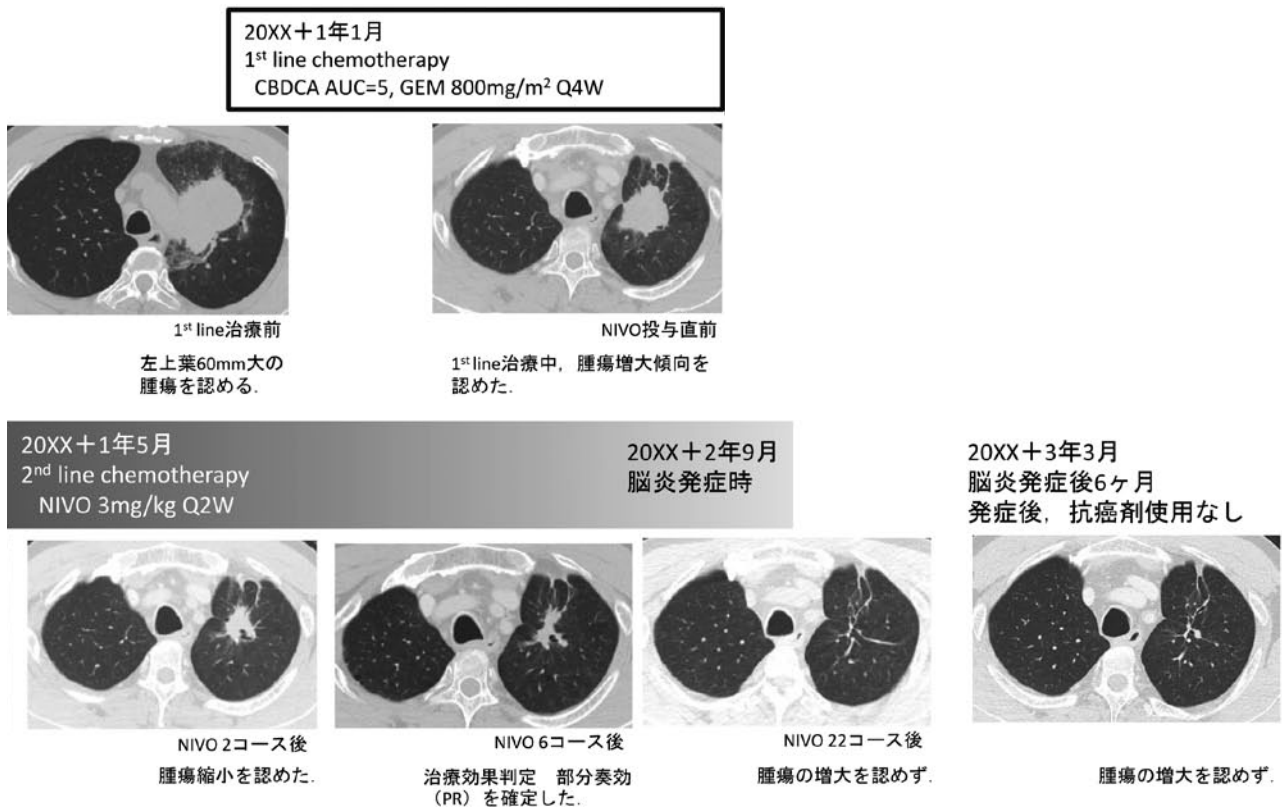


図1 治療経過. 初診時に胸部造影CTで左上葉に60mm大の腫瘍を認めた. 20XX+1年1月より1<sup>st</sup> line chemotherapyとして, カルボプラチン (carboplatin : CBDCA) AUC=5, ゲムシタビン (gemcitabine : GEM) 800mg/m<sup>2</sup> (4週ごと) にて治療開始となる. CBDCA+GEM 2コース後の胸部造影CTで腫瘍縮小を認めたが, 4コース後の胸部造影CTで腫瘍の増大を確認した. 20XX+1年5月, 2<sup>nd</sup> line chemotherapyとして, ニボルマブ (nivolumab : NIVO) 3mg/kg (2週ごと) を開始した. NIVO投与2コース後の治療は良好であり腫瘍自体の消失を認めた. 以後20XX+2年9月まで, 計22コース施行し治療効果は良好であった. 脳炎発症後, 無治療にもかかわらず6ヶ月経過した段階で再発はない.

表1 脳炎発症時検査所見

|                 |                          |         |            |                  |    |
|-----------------|--------------------------|---------|------------|------------------|----|
| WBC             | 6,820/μL                 | TP      | 7.2 g/dL   | 抗神経抗体            |    |
| RBC             | 432×10 <sup>4</sup> /μL  | Alb     | 4.7 g/dL   | 抗 amphiphysin 抗体 | 陰性 |
| Hb              | 13.5 g/dL                | ALP     | 236 U/L    | 抗 CV2 抗体         | 陰性 |
| Plt             | 17.1×10 <sup>4</sup> /μL | AST     | 27 U/L     | 抗 PNMA2 抗体       | 陰性 |
|                 |                          | ALT     | 22 U/L     | 抗 Ri 抗体          | 陰性 |
| TSH             | 2.87 μIU/mL              | LDH     | 195 U/L    | 抗 Yo 抗体          | 陰性 |
| FT <sub>4</sub> | 1.24 ng/dL               | γ-GTP   | 92 U/L     | 抗 Hu 抗体          | 陰性 |
|                 |                          | ChE     | 321 U/L    | 抗 recoverin 抗体   | 陰性 |
| SP-D            | 645 ng/mL                | T-cho   | 215 mg/dL  | 抗 SOX1 抗体        | 陰性 |
| KL-6            | 322 U/mL                 | HDL-cho | 43 mg/dL   | 抗 titin 抗体       | 陰性 |
|                 |                          | CRP     | 7.59 mg/dL | 抗 zic4 抗体        | 陰性 |
| Urinalysis      |                          | Na      | 141 mmol/L | 抗 GAD65 抗体       | 陰性 |
| Protein         | 陰性                       | K       | 3.4 mmol/L | 抗 Tr 抗体          | 陰性 |
| Glucose         | 陰性                       | Cl      | 103 mmol/L |                  |    |
| Urobilinogen    | 陰性                       | BUN     | 11.8 mg/dL | 抗 NMDA 受容体抗体     | 陰性 |
|                 |                          | Cre     | 0.82 mg/dL |                  |    |

が疑われた.

髄液検査所見: 初圧210mmH<sub>2</sub>O, 無色透明. 細胞数61/μL, 細胞分画: 単球85%, 多核球15%. 蛋白144mg/dL, 糖

55mg/dL, 墨汁染色陰性, グラム染色陰性, 単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) のPCR陰性, 細胞診 class 1.

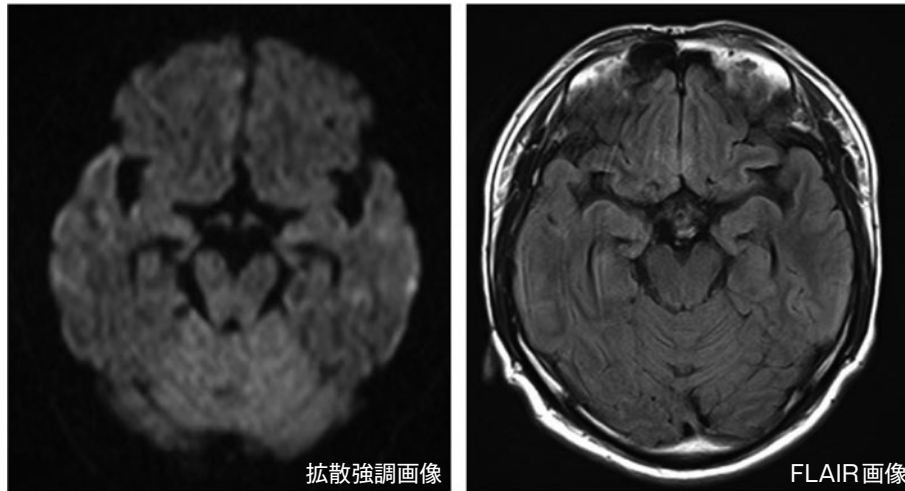


図2 脳炎発症時脳造影MRI所見. 拡散強調画像, FLAIR画像ともに特に異常所見は指摘できなかった.



図3 脳炎発症時脳波所見. 覚醒度は覚醒. 背景脳波は低振幅のシータ波がびまん性に出現. 左右差なく organization 不十分であった. 開閉眼および過呼吸は変化なし. 光刺激は反応なし. 突発性異常波なし.



入院後経過：髄液検査では初圧上昇や細胞数増加を認められたが、糖の低下を認めなかったことから細菌性髄膜炎は否定的であり、臨床症状および脳波の結果から急性脳炎の診断に至った。また頭部MRIで異常所見が認められなかったこと、HSVのPCRが陰性であったことからHSVによる脳炎についても否定的と考えた。

NIVO治療中であるという臨床経過と急速に進行した意識障害から自己免疫性脳炎を疑いステロイドパルス治療 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g/day] を開始した。

治療開始後、翌日には意識が大幅に改善、従命/合視および会話が可能になった。健忘症状、脱抑制は改善までに時間を要した。

第3病日、ステロイドパルス終了時には正常会話が可能になった。以後プレドニゾロン (prednisolone) 20mg/dayの内服を開始した。

症状改善後、髄液検査の再評価は行っていないが、脳波の再検で徐波は改善していた。Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-III, Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) による神経心理検査で高次脳機能障害を評価したが正常であった。

以後意識障害の再燃や後遺症は認めず第10病日に退院された。その後プレドニゾロンを減量しても再発することなく社会復帰された。

脳炎発症後6ヶ月の時点で、NIVO再投与を行わなくても、腫瘍増大は認めていない。

## 考 察

NIVO投与中に発症した急性脳炎の1例である。

急性脳炎は狭義にはウイルスや細菌による脳実質組織の炎症 (1次性脳炎) とされるが、広義には感染や腫瘍などが契機となって駆動された免疫反応による脳の炎症 (2次性脳炎)、代謝性の原因などによる脳症も含まれる<sup>4)</sup>。

脳組織自体の病理学的検索は困難であり臨床的に神経学的所見で診断し、血清学的検査や髄液検査、頭部MRI検査などから原因を検索する。

本症例において、脳炎発症後の血清学的検査では、同定できた細菌やウイルスはなく、髄液検査においては単球優位の細胞数増加を認め、臨床症状と併せて急性脳炎の診断に至った。

感染による脳炎の診断は髄液検査によるPCR、細菌の有無、頭蓋内・頭蓋近傍の細菌感染巣の有無などにより診断を行う<sup>5)</sup>。

本症例では髄液検査において、多核球ではなく単球優位であったことから細菌性脳炎は否定的と考えた。またHSVのPCRは陰性であったため、頻度の最も多いHSVによるウイルス性脳炎は否定的であった。

担瘤状態でICI治療中という免疫異常をきたす可能性のある患者においてHSVの他、エンテロウイルス、アデノウイルス、麻疹ウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型などの多くの可能性も残存する。

本症例では、抗ウイルス薬や抗生剤は使用されずステロイドのみによる治療反応性が良かったことやその後の合併症を残さなかったといった点において、いずれのウイルス性脳炎も可能性は低いものとする。

本症例では頭部MRIにおいて異常所見を認めなかった。単純ヘルペス脳炎を代表とする成人のウイルス性脳炎ではほぼ全例において側頭葉にびまん性、島病変を呈することが特徴とされている。一方自己免疫性脳炎では両側あるいは片側の内側側頭葉に限局し基底核病変を伴うとされている<sup>6)</sup>。しかしながら自己免疫性脳炎において典型的な画像を呈する頻度は22~60%と低く<sup>6)7)</sup>、画像所見に乏しいことで自己免疫性脳炎を除外することは困難である。

腫瘍が契機となる免疫反応としての脳炎は、腫瘍随伴症候群として知られている。

小細胞肺癌 (50%)、睾丸癌 (20%)、乳癌 (8%) といった癌種で認め、神経症状で発症するケースが58%と多くを占めるとされている。

血清や髄液中に抗NMDA受容体抗体や抗神経抗体といった自己抗体が検出され病態が明らかになりつつある。自己抗体の役割として細胞表面抗原や細胞内抗原に対するものや細胞傷害性T細胞への作用が示唆されている<sup>7)8)</sup>。

腫瘍随伴症候群による脳炎の治療は、腫瘍のコントロールが必須とされる。対症療法としてのステロイドの反応性は不良とされる<sup>9)</sup>。

本症例の急性脳炎は、経過、検査結果から腫瘍随伴症候群としては典型的でなくNIVOによる自己免疫性脳炎と診断した。

NIVOは、わが国で最初に承認された抗programmed cell death-1 (PD-1) 抗体であり非小細胞肺癌における2次治療の標準治療の一つとなっている<sup>1)</sup>。

殺細胞性抗癌剤と比較し、免疫療法は多臓器に対してirAEと呼ばれる多様な副作用をきたす。海外第Ⅲ相試験においてGrade 3の脳炎を287例中1例に認めていた<sup>3)</sup>。

ICI治療を行った脳炎の過去の報告 (表2<sup>10)~12)</sup>によると、初回投与から発症までの日数には一定の傾向は認めなかった。転帰は1例を除き回復していた。Case 1では発症からステロイド投与まで50日経過していた。回復症例においては発症からステロイド投与までの日数が短い傾向にあった。少数の報告症例からの考察であるが、本症例の経験からも早期のステロイド投与が有効である可能性が示唆された。ステロイドの適正な投与量については今後の症例の蓄積が重要と考える。

表2 ICI治療関連自己免疫性脳炎の臨床所見

| Case | 治療薬/<br>治療コース                    | 診断     | 年齢/<br>性別   | ICI初回投与<br>から発症<br>までの日数 | 脳転移 | 脳炎に対する治療   | 抗神経<br>抗体 | 発症からステロイド<br>投与までの期間 | 転帰 | 文献 |
|------|----------------------------------|--------|-------------|--------------------------|-----|--|-----------|----------------------|----|----|
| 1    | Nivolumab<br>1コース後               | 肺扁平上皮癌 | 67歳/<br>女性  | 17日後                     | なし  | アシクロビル 10mg/kg<br>免疫グロブリン 0.5g/kg<br>メチルプレドニゾロン 1g/day～      | 陰性        | 50日後                 | 死亡 | 10 |
| 2    | Nivolumab<br>14コース後              | 肺扁平上皮癌 | 78歳/<br>女性  | 28週後                     | なし  | メチルプレドニゾロン<br>1.33mg/kg～                                     | 陰性        | 12日後                 | 回復 | 11 |
| 3    | Nivolumab<br>Ipilimumab<br>1コース後 | 悪性黒色腫  | 50歳代/<br>男性 | 2週後                      | あり  | メチルプレドニゾロン 1g/day～<br>免疫グロブリン 0.4mg/kg<br>リツキシマブ 1,000mg/day | 陽性        | 発症後2週以内              | 回復 | 12 |
| 4    | Nivolumab<br>Ipilimumab<br>1コース後 | 肺小細胞癌  | 60歳代/<br>男性 | 2週後                      | あり  | プレドニゾロン 60mg/day   | 陽性        | 発症後2週以内              | 回復 | 12 |

ICIによる中枢神経系irAEにおける病態については、もともと腫瘍随伴症候群が存在しICIによる腫瘍に対する免疫反応が増強した結果、中枢神経細胞と交差反応を起こす病態や、ICIがターゲットとしている cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) や PD-1 が神経組織に発現しており補体介在性反応や細胞傷害性反応などによって直接攻撃するといった病態、ICIによって腫瘍および神経系に対する免疫反応がそれぞれ増強される病態が想定されている<sup>13)</sup>。

本症例においては、ステロイドの反応性やその後の後遺症がないこと、発症時の髄液検査での単球優位の細胞数増加を認めていることなどから、NIVOにより誘導されたリンパ球が神経系に対して細胞傷害性反応をきたした可能性や、NIVO自体が免疫反応を増強させた可能性が示唆された。髄液中のリンパ球の比率などが計測されていれば、さらなる病態の解明につながったものと考えた。

謝辞：本症例の診断および治療にご協力いただきました中村記念病院神経内科 中原岩平先生にこの場をお借りして感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

### 引用文献

- 1) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン2017年版 IV期非小細胞肺癌薬物療法. 2017; 36-9.
- 2) Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
- 3) Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.

*N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.

- 4) 高橋幸利. 自己免疫性介在性脳炎・脳症の診断・治療スキーム. *臨神経* 2012; 52: 836-9.
- 5) Karen L, 他. 髄膜炎, 脳炎, 脳膿瘍および頭蓋内膿瘍. Longo DL, 他編. 福井次矢, 他日本語版監修. *ハリソン内科学第4版*. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2013; 2952-73.
- 6) Oyanguren B, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1566-70.
- 7) 高橋幸利, 他. 自己免疫性脳炎/脳症. *神経治療* 2016; 33: 19-26.
- 8) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. *臨神経* 2010; 50: 371-8.
- 9) Gultekin SH, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-94.
- 10) Leitinger M, et al. Fatal necrotizing encephalopathy after treatment with nivolumab for squamous non-small cell lung cancer: case report and review of the literature. *Front Immunol* 2018; 9: 108.
- 11) Schneider S, et al. PD-1 checkpoint inhibitor associated autoimmune encephalitis. *Case Rep Oncol* 2017; 10: 473-8.
- 12) Williams TJ, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer. *JAMA Neurol* 2016; 73: 928-33.
- 13) Yshii LM, et al. Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors: status and perspectives. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 755-63.

**Abstract****A case of nivolumab-associated autoimmune encephalitis**

Osamu Honjo, Toyohiro Saikai and Hiroyuki Koba

Department of Pulmonary Diseases, Sapporo Minami-Sanjo Hospital

A 59-year-old man received 22 courses of nivolumab as second-line therapy for large cell carcinoma of the lung, clinical stage IIIA. He was admitted to our hospital due to alteration of consciousness. We diagnosed autoimmune encephalitis and treated him with corticosteroids. This resulted in an improvement of neurological symptoms with no sequelae. Early steroid administration should be considered to treat autoimmune encephalitis developed during nivolumab therapy.