

## ●症 例

## ペムブロリズマブによる重症筋無力症を発症したが 継続投与が可能であった肺腺癌の1例

小笹 睦<sup>a</sup> 澤井 豊光<sup>a</sup> 原田 陽介<sup>a</sup>  
吉岡寿麻子<sup>a</sup> 松尾 信子<sup>a</sup> 迎 寛<sup>b</sup>

要旨：症例は59歳の男性。右肺腺癌に対してペムブロリズマブ (pembrolizumab) による治療が行われていたが、6クール施行後より日内変動を伴う右眼瞼下垂が出現し、エドロホニウム (edrophonium) 試験が陽性であったことからペムブロリズマブに関連した重症筋無力症と診断した。今回、ペムブロリズマブによる重症筋無力症の症状が軽微であり、無治療の経過観察でペムブロリズマブを2年間継続できた。

キーワード：ペムブロリズマブ、免疫チェックポイント阻害薬、重症筋無力症、免疫関連有害事象、エドロホニウム

Pembrolizumab, Immune checkpoint inhibitor (ICI), Myasthenia gravis (MG),  
Immune-related adverse event (irAE), Edrophonium

### 緒 言

ペムブロリズマブ (pembrolizumab) は抗programmed cell death (PD)-1抗体であり、自己免疫有害事象として稀に重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) を発症する。発症頻度は1%未満と低いが、一般的なMGと比べ重症例が多く、ほとんどの症例がペムブロリズマブの治療を中断せざるを得なくなっている<sup>1)</sup>。今回、我々は無治療でペムブロリズマブによる加療を継続できた免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) としてのMGの症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者：59歳，男性。

主訴：右眼瞼下垂。

既往歴：56歳 右気胸。

アレルギー歴：喘息・アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎なし，食事・薬剤アレルギーなし。

家族歴：なし。

生活歴：喫煙歴なし，機会飲酒。

粉塵曝露歴：なし。

常用薬：ロキソプロフェン (loxoprofen)，デキストロメトルファン (dextromethorphan)，ファモチジン (famotidine)。

現病歴：20XX年6月に右頸部の腫瘍、嗄声を自覚したため当院へ紹介受診となった。胸部造影CT上 (Fig. 1A, B)、右頸部に50mm大のリンパ節腫脹、上～前縦隔にかけて42mm大の腫瘍が認められた。右頸部リンパ節生検で肺腺癌と診断し、全身検索の結果、右頸部リンパ節、縦隔・気管周囲のリンパ節転移の他には遠隔転移はみられず、右肺腺癌cT4N3M1b, stage IVAの診断となった。EGFR遺伝子変異陰性、ALK融合蛋白陰性、ROSI融合遺伝子陰性であり、PD-L1が95%と高発現であったことから、7月よりペムブロリズマブ200mgによる治療を開始した。ペムブロリズマブを2クール施行した後より右頸部リンパ節腫脹は縮小傾向となり、治療反応は良好であった。その後、特にirAEの出現なく治療を継続できていたが、6クール目を施行してから数日後より昼から夕方にかけて増悪する右眼瞼下垂が出現していた。7クール目施行目的に当科を受診した際には眼瞼下垂は認められず、眼球運動障害や筋力の低下などの神経学的異常所見もみられなかったため、7クール目は予定どおり施行した。その後も眼瞼下垂は悪化はしないものの持続し、改善しないため7クール目投与13日目に当科外来を受診した。

来院時現症：身長172cm，体重62.4kg，意識レベルJapan Coma Scale (JCS) 0，体温36.5℃，脈拍92回/分・整，血圧130/83mmHg，SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)，眼結膜に

連絡先：澤井 豊光

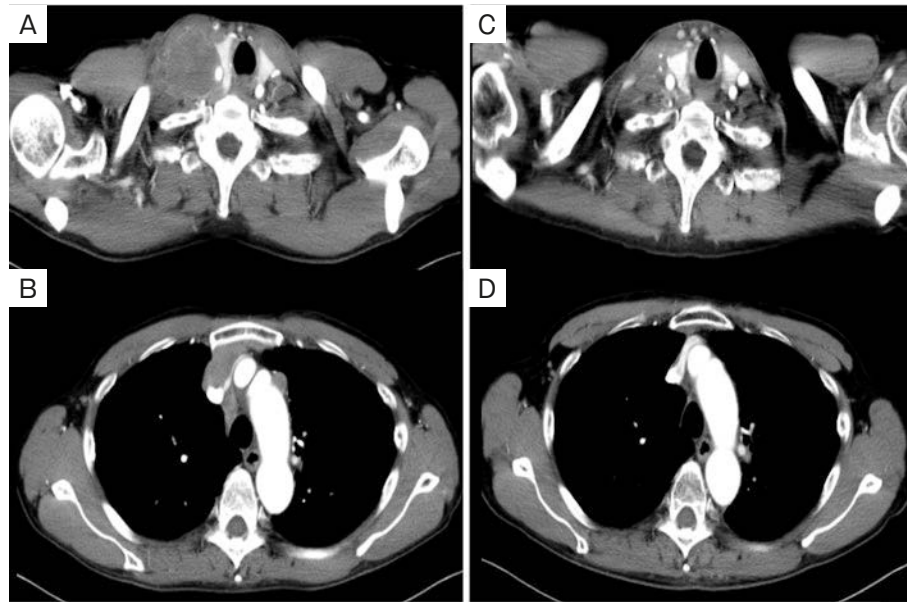
〒850-8555 長崎県長崎市新地町6-39

<sup>a</sup>長崎みなとメディカルセンター呼吸器内科

<sup>b</sup>長崎大学病院第二内科・呼吸器内科

(E-mail: toyoawai@yahoo.co.jp)

(Received 23 Dec 2019/Accepted 3 Aug 2020)



**Fig. 1** Contrast-enhanced CT of the chest and the neck findings. (A, B) At the first visit. 50 mm lymphadenopathy of the right side of the neck and a 42mm mass from the upper to anterior mediastinum. (C, D) After half a year. Both the primary lesion and right cervical lymph node metastasis had almost disappeared.

**Table 1** Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	3,200/μL	TP	7.4 g/dL	CRP	0.05 mg/dL
Neut	63%	Alb	4 g/dL	Tumor markers	
Lymph	25%	AST	19 U/L	CEA	3.6 ng/mL
Eos	6%	ALT	12 U/L	CYFRA	1.1 ng/mL
Mono	6%	γ-GTP	39 U/L	Hormones	
Baso	0%	CK	84 U/L	TSH	1.68 μIU/mL
RBC	4.13 × 10 <sup>6</sup> /μL	Na	142 mmol/L	Free T <sub>3</sub>	2.74 pg/mL
Hb	12.2 g/dL	K	4.6 mmol/L	ACTH	12.4 pg/mL
Plt	23.9 × 10 <sup>4</sup> /μL	Cl	109 mmol/L	Cortisol	11.4 μg/dL
		BUN	24 mg/dL		
		Cre	1.1 mg/dL		

貧血・黄疸なし，咽頭，扁桃腺の発赤，腫脹はみられなかった。右優位の両眼瞼下垂を認め，左方視時に複視が出現していたが，眼振や眼球の運動障害はみられなかった。構音障害や嚥下障害もみられなかった。その他，四肢の筋力低下や握力の低下，筋痛，運動障害は認められなかった。胸部聴診上呼吸副雑音は聴取せず，心雑音も聴取されなかった。

来院時検査所見 (Table 1) : BUN 24.4 mg/dL, Cre 1.09 mg/dL と腎機能障害を認めた。その他の生化学や血算では筋酵素の上昇や TSH, free T<sub>3</sub>, ACTH, コルチゾールの異常値はみられなかった。腫瘍マーカーの上昇もみられなかった。

胸部造影CT (Fig. 1C, D) : 治療開始前と比較して明らかに右頸部リンパ節・原発巣の縮小がみられた。その

他，新規病変の出現や胸腺腫大はみられなかった。

臨床経過：身体所見上，日内変動を伴う両側の眼瞼下垂がみられたこと，その他の神経学的所見から，筋原性・神経原性疾患が否定的であったため MG を疑い精査を行った。自己抗体を測定したところ，抗 AChR 抗体，抗 MuSK 抗体はともに陰性であった。電気生理学的検査では，反復刺激検査を両側の正中神経，副神経，顔面神経で施行したが，いずれも明らかな異常所見は認められなかった。一方，エドロホニウム (edrophonium) 試験を施行したところ，エドロホニウム 10 mg の投与で両眼瞼下垂が明らかに改善したことから，MG の診断とした<sup>2)</sup>。胸腺腫の存在はなく，ペムプロリズマブの投与を開始してから症状が出現したため，ペムプロリズマブによる irAE としての MG (irAE-MG) と診断した。身体所見上

は眼瞼下垂のみの眼筋型MGであったことに加え、血液検査上CKの上昇はみられず、抗AChR抗体も陰性であったこと、軽度の右眼瞼下垂が出現した後に、ペムプロリズマブを投与しても重症化しなかった点や、本人・家族の治療継続に対する希望が強かったことから、MGに対しては無治療で経過観察としペムプロリズマブの加療を延期せず継続する方針とした。その後も眼瞼下垂は継続したが筋力低下や筋痛などの症状の出現はなく、眼瞼下垂の増悪もみられることなく経過した。12クール施行後より頸部から右手にかけてしびれが出現し、Grade 2の末梢神経炎の診断となり、メコバラミン (mecobalamin) 1,500 $\mu$ g/日の内服で加療開始した。また、25クール施行後よりGrade 2の全身倦怠感が出現し、仕事に支障をきたすようになってきた。血液検査でACTH 29pg/mL、コルチゾール9.5 $\mu$ g/dLと軽度の低下も認められたため続発性の副腎機能不全を疑いヒドロコルチゾン (hydrocortisone) 5mg/日の内服で治療を開始した。治療開始後、ACTH 12.2pg/mL、コルチゾール20.5 $\mu$ g/dLまで改善し、経過良好であった。その他ペムプロリズマブを中止・休薬するほどのirAEの出現はなく、現在34クールまで治療を継続しているが、MGの増悪はみられていない。

## 考 察

抗PD-1抗体であるニボルマブ (nivolumab) やペムプロリズマブを代表とする免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors : ICIs) はT細胞の活性化を介して抗がん作用を呈するモノクローナル抗体である<sup>3)</sup>。ICIsの登場で悪性黒色腫や肺癌といったさまざまな腫瘍に対する治療の幅が広がっている一方、過度な免疫応答を起こすことでirAEを引き起こすことが知られており、稀に神経・筋のirAEとしてMGを発症することがある。irAE-MGの特徴としては、発症頻度が0.1%程度と稀であること、がんの種類としては悪性リンパ腫が多いこと、ほとんどの症例が初回投与後6週間以内と早期に初発症状が出現することなどが報告されている<sup>1)</sup>。なかには死亡率が30%と非常に高いとする報告<sup>4)</sup>もあり、irAE-MGの発症時には慎重な対応が必要と考えられている。さらに、わが国においてニボルマブ関連MGと特発性MGの臨床学的特徴を比較検討した報告では、ニボルマブ関連MGで有意にクリーゼなどの重症例が多く、短期間で急速に進行する症例が多いことや、筋炎や心筋炎といった生命予後に関連する重篤な合併症が多く認められることが示されている<sup>5)</sup>。そのため、irAE-MGを発症した症例報告のほとんどでICIsの使用が中断または延期されている。その一方で、本症例は筋炎などの重篤な合併症がなく、両眼瞼下垂のみに症状の出現を認めた眼筋型のMGであり、無治療の経過観察でペムプロリズマブを継続で

きた貴重な症例であった。

これまで、肺癌を含めた悪性腫瘍に対してペムプロリズマブを投与し、irAE-MGと筋炎や壊死性ミオパチーなどの重篤な合併症を併発した症例は複数存在する<sup>6)~8)</sup>。これらの特徴としては全身型のMGで、発症時期が投与後2~8週間と早期であり、すべての症例でCKの高度上昇がみられている点である。特にCKの上昇については、特発性のMGと比較してirAE-MGでCKが40倍以上高値であるとの報告<sup>5)</sup>や、CKの上昇が筋肉の崩壊を示唆するためMGの合併症として筋炎や壊死性ミオパチーとの相関が強いと考えられるとの報告<sup>9)</sup>があり、ICIs投与中にはCKのモニタリングが重篤な合併症の出現を予測するマーカーとなり得る可能性がある。また、抗横紋筋抗体である抗titin抗体が陽性である症例<sup>10)11)</sup>も存在し、重度の筋力低下や呼吸障害を伴う重症例が多く、抗横紋筋抗体がMGに合併する筋炎や心筋炎の病態に関与している可能性が示唆されている<sup>12)</sup>。その一方で、本症例と同様にirAEとして眼筋型のMGを発症した症例も少ないが報告されている<sup>13)</sup>。この症例では本症例と同様に症状は両眼瞼下垂のみであり、CKの上昇や自己抗体の上昇はなく、プレドニゾン (prednisolone) 25mg/dayの内服で速やかに症状が改善したためペムプロリズマブを中止や延期せず、継続できた。これらの報告から、眼症状以外に症状がない眼筋型のMGやCKの上昇がみられない症例では軽症例で留まる可能性が高く、ICIsの継続が可能である場合が考えられる。その他にMGの発症や重症化を予測する因子として抗AChR抗体がある。特発性のMGでは85%程度で抗AChR抗体が陽性となるとされているが、irAE-MGでは陰性症例の報告も増えている。また、治療後に抗AChR抗体が陰性化したMGが、ICIsの投与後に症状が増悪し、抗体が陽性化した症例報告がある<sup>14)</sup>。さらに、ICIsの投与前に抗AChR抗体のみが陽性で症状がなくsubclinical MGと考えられていた症例では、ICIsの投与後に筋力低下などの症状が出現し、同時に抗AChR抗体の上昇がみられている<sup>15)</sup>。これらの報告から、MGの発症や増悪リスクのマーカーとしてICIsを投与する前に抗AChR抗体の測定を行うことは有用である可能性が考えられる。また、投与前に抗AChR抗体が陽性となった症例についてはMGの発症や重篤化のリスクが高いため、本人、家族とも相談のうえ、慎重に投与の可否を決める必要がある。

本症例は眼筋型のMGであったことに加え、CKの上昇や自己抗体の陽性がみられなかったことから無治療でペムプロリズマブの投与を継続する方針とした。我々が検索した範囲では、これまでirAE-MGを発症して無治療でペムプロリズマブを継続できた症例の報告はない。本症例のように眼筋型のMGであり、CKの上昇や自己抗体の



陽性がみられない症例はirAE-MGであっても早期のステロイド導入や無治療でペムブロリズマブを継続できる可能性がある。一方で、前述のとおり特発性MGと比べ重篤な症状をきたす症例も多いことから、定期外来で問診・症状に留意し、irAE-MGを疑った際には速やかに診断を行い、慎重に治療継続の可否を判断することが重要と考えられた。

本論文の要旨は、第83回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会九州支部 秋季学術講演会（2019年9月6日、北九州）において発表した。

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) Mirabile A, et al. PD-1 inhibitors-related neurological toxicities in patients with non-small-cell lung cancer: a literature review. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 296.
- 2) 日本神経学会監修, 「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会編. 重症筋無力症診療ガイドライン2014. 2014.
- 3) Alsaab HO, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front Pharmacol* 2017; 8: 561.
- 4) Makarios D, et al. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2017; 82: 128-36.
- 5) Suzuki S, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017; 89: 1127-34.
- 6) March KL, et al. Pembrolizumab-induced myasthenia gravis: a fatal case report. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24: 146-9.
- 7) Hibino M, et al. Pembrolizumab-induced myasthenia gravis with myositis in a patient with lung cancer. *Respirol Case Rep* 2018; 6: e00355.
- 8) Onda A, et al. Pembrolizumab-induced ocular myasthenia gravis with anti-titin antibody and necrotizing myopathy. *Intern Med* 2019; 58: 1635-8.
- 9) Gonzalez NL, et al. Myasthenia triggered by immune checkpoint inhibitors: new case and literature review. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 266-8.
- 10) Kao JC, et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1216-22.
- 11) Haddox CL, et al. Pembrolizumab induced bulbar myopathy and respiratory failure with necrotizing myositis of the diaphragm. *Ann Oncol* 2017; 28: 673-5.
- 12) Suzuki S, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1334-8.
- 13) Nguyen BH, et al. Two cases of clinical myasthenia gravis associated with pembrolizumab use in responding melanoma patients. *Melanoma Res* 2017; 27: 152-4.
- 14) Maeda O, et al. Nivolumab for the treatment of malignant melanoma in a patient with pre-existing myasthenia gravis. *Nagoya J Med Sci* 2016; 78: 119-22.
- 15) Shirai T, et al. Acetylcholine receptor binding antibody-associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis induced by nivolumab in a patient with melanoma. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46: 86-8.

### Abstract

#### A case of lung adenocarcinoma that developed pembrolizumab-induced myasthenia gravis but in which the drug was able to be continuously administered

Mutsumi Ozasa<sup>a</sup>, Toyomitsu Sawai<sup>a</sup>, Yosuke Harada<sup>a</sup>,  
Sumako Yoshioka<sup>a</sup>, Nobuko Matsuo<sup>a</sup> and Hiroshi Mukae<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Nagasaki Harbor Medical Center

<sup>b</sup>Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital

A 59-year-old man had been treated with pembrolizumab for right lung adenocarcinoma. After six courses, he developed right ptosis with circadian variation, and edrophonium tests were positive; he was diagnosed with pembrolizumab-induced myasthenia gravis (MG). In this case, the symptoms of pembrolizumab-induced MG, but pembrolizumab administration was able to be continued for two years without any follow-up.