

●症 例

ニボルマブ・イピリムマブによる筋炎合併重症筋無力症を
発症した悪性胸膜中皮腫の1例

浅岡 るう 麻生 裕紀 福島 曜
西永 侑子 清水 隆宏 馬場 智也

要旨：症例は73歳男性。悪性胸膜中皮腫にてニボルマブ・イピリムマブ (nivolumab/ipilimumab) 併用療法を1コース施行開始した4週後にCPK上昇と両下肢の脱力・眼瞼下垂・構音障害を認めた。筋炎合併重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) と診断しステロイド治療を開始後に、MGの急性増悪によるⅡ型呼吸不全をきたした。人工呼吸管理下で血漿交換療法を施行したが呼吸不全が遷延し、免疫グロブリン大量静注療法を追加後に人工呼吸器を離脱して自宅退院が可能となった。ニボルマブ・イピリムマブ投与後に重症の筋炎合併MGを発症したが救命しえた、貴重な症例と考えた。

キーワード：悪性胸膜中皮腫, 重症筋無力症, 筋炎, ニボルマブ, イピリムマブ

Malignant pleural mesothelioma, Myasthenia gravis (MG), Myositis, Nivolumab, Ipilimumab

緒 言

ニボルマブ (nivolumab), イピリムマブ (ipilimumab) は免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors : ICIs) の一つであり、免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) として多くの症状を呈することで知られている。稀な合併症として重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) があるが、筋炎・心筋炎を合併することもあり、時に重症化する¹⁾。今回我々は、悪性胸膜中皮腫に対してニボルマブ・イピリムマブ併用療法を施行した後に筋炎を合併したMGを発症し人工呼吸管理となったが、ステロイド治療に加えて血漿交換療法 (plasma exchange therapy : PE) と免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous high-dose immunoglobulin therapy : IVIg) を行い救命しえた症例を経験したので、報告する。

症 例

患者：73歳，男性。
主訴：両下肢の脱力。
既往歴：肥大型心筋症。

喫煙歴：Current smoker, 30本/日×60年。

職業歴：建築業, アスベスト曝露歴あり。

現病歴：2年前より左胸痛があり、近医を受診した際に胸部単純X線検査で左胸水を認めたが通院を自己中断していた。胸痛が持続したため当院を受診し、精査の結果、悪性胸膜中皮腫 (二相型) cT2N0M1 stage IV (肺内転移) と診断した。ニボルマブ・イピリムマブ併用療法を施行し、day 15にニボルマブを投与し (CPK 24U/L), day 29のニボルマブ投与予定日に両下肢の脱力を主訴に外来を受診したところCPK 4,987U/Lの上昇があり、筋炎が疑われたが本人の希望で帰宅した。その後、体動困難となったため3日後に来院し、筋炎所見の悪化にて緊急入院となった。

入院時現症：身長164.0cm, 体重74kg, 意識清明, 体温36.1℃, 血圧150/85mmHg, 脈拍24回/分, SpO₂ 95% (室内気), 呼吸数24回/分。頭部挙上は可能だが保持は困難, 眼裂の左右差なし, 眼球運動に異常所見なし, 複視なし, 顔面に左右差なし, 四肢近位筋にて徒手筋力検査 (manual muscle testing : MMT) 4と筋力低下を認めた。筋肉の自発痛や把握痛はなく, 腱反射は正常でバビンスキー反射など病的反射は認めなかった。

入院時血液検査：WBC 7,900/μL (Neu 76.0%, Lym 11.0%, Eo 7.0%), Hb 14.2g/dL, Plt 23.0×10⁴/μL, AST 399U/L, ALT 211U/L, LDH 1,033U/L, ALP 36U/L, CPK 9,544U/L, CRP 5.58mg/dL, TSH 1.9μIU/mL, FT₃ 2.40pg/mL, FT₄ 1.09ng/dL, アルドラーゼ122.6U/L, ミオグロビン9,272ng/mL, 尿中ミオグロビン53,000ng/

連絡先：麻生 裕紀

〒491-8558 愛知県一宮市文京2-2-22

一宮市立市民病院呼吸器内科

(E-mail: hirohiroaso@gmail.com)

(Received 26 Jun 2022/ Accepted 24 Jan 2023)

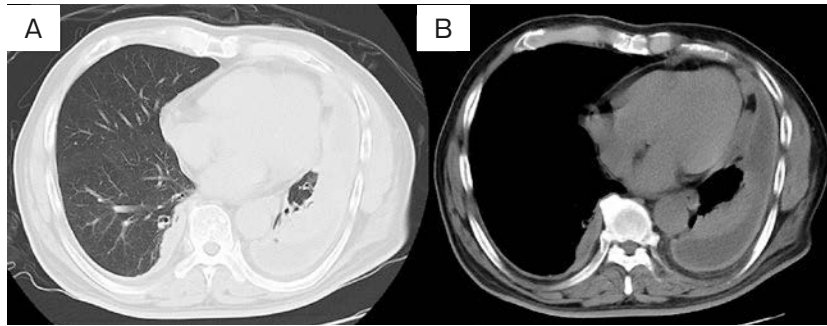


Fig. 1 Chest CT on admission. (A, B) Chest CT revealed left-sided pleural effusion and bilateral pleural plaques.



Fig. 2 T2-weighted MRI with fat suppression on admission showed high intensity signals in (A) the erector spinae muscles, (B) the muscles around the shoulder joint, and (C, D) the thigh muscles.

mL, 赤血球沈降速度1時間値44mm. 抗acetylcholine receptor (AChR) 抗体 (0.4nmol/L) は陽性であり, 抗ARS抗体, 抗MDA5抗体, 抗Mi-2抗体, 抗TIF1- γ 抗体, 抗Jo-1抗体, 抗muscle-specific tyrosine kinase抗体, 抗横紋筋抗体 (抗titin抗体, 抗Kv1.4抗体) はいずれも陰性であった. 抗核抗体640倍 (speckled 640倍), 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体, 抗Scl-70抗体, 抗RNP抗体, 抗ミトコンドリア抗体は陰性であった.

入院時画像所見: 胸部CT (Fig. 1) は左胸膜肥厚と両

側胸膜プラークがあり, 治療前より胸膜肥厚の増悪を認めた. 筋MRI (脂肪抑制T2強調像) (Fig. 2) は脊柱起立筋, 斜角筋群, 僧帽筋, 肩甲下筋など肩関節周囲筋, 胸筋群, 肋間筋, 骨盤から大腿部など多数の筋に不均等な高信号があり, 広範な筋の炎症所見を認めた.

入院時生理所見: 呼吸機能検査では著明な拘束性換気障害 (VC 1.18L, 34.0%) と呼吸筋力の低下 (PEmax 40.3 cmH₂O, PImax 27.8 cmH₂O) を認めた. 反復神経刺激試験, 単線維筋電図では異常所見は認めなかった. 心臓超

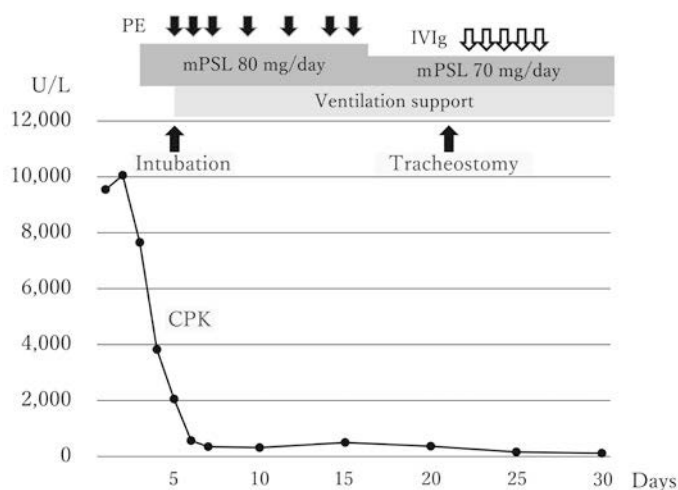


Fig. 3 Clinical course after admission to our hospital. PE: plasma exchange therapy, IVIg: intravenous high-dose immunoglobulin therapy, mPSL: methylprednisolone.

音波検査では左室駆出率は55%と比較的保たれており壁運動異常もなく、心電図にて異常所見は認めなかった。

入院後経過 (Fig. 3) : irAEとしての筋炎と判断し、補液と安静にて経過観察とした。入院2日目に構音障害と眼瞼下垂が出現した。CPK 10,056 U/Lと上昇を認め、筋炎の進行にMGの合併が考えられ、入院3日目よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 80mg/日にて治療を開始した。入院5日目にⅡ型呼吸不全にて挿管下人工呼吸管理へ移行し、MGの急性増悪と判断しPEを施行した。PE施行中、十分ではないながらも呼吸不全の改善傾向が認められ、計7回施行した。PE施行後も呼吸不全の遷延があり人工呼吸管理は継続し、入院21日目に気管切開術を施行した。CPKは改善していたものの神経所見の改善は乏しく、翌日よりIVIg (400mg/kg/日)を5日間施行した。徐々に改善を認め、ステロイドは漸減し入院72日目に人工呼吸器を離脱した。入院140日目には嚥下障害・去痰不全の改善にて気管切開カニューレが離脱でき、入院163日目に独歩での自宅退院が可能となった。

考 察

今回我々は、悪性胸膜中皮腫にニボルマブ・イピリムマブ投与後にirAEとして筋炎合併MG (CTCAE Grade 4) を発症した症例を経験した。ICIsは多数の腫瘍性疾患に対し使用され、多くのirAEが報告されるようになった。そのうちの一つにMGがあり、発症頻度として約0.2%と比較的稀ではあるが、MG発症から7日で約半数の症例で人工呼吸管理が必要な呼吸不全に至り、死亡率は30%程度と高く、適切かつ早急な対応が必要な疾患である²⁾。さらに本症例のようなirAEでのMGでは筋炎・心筋炎の合併例も多く、MG単独発症よりも多くの症例

で呼吸不全に至り、死亡率も高くなると報告されている²⁾。わが国において、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法が2021年5月に厚生労働省の承認を受け、今後悪性胸膜中皮腫に対するICIsの使用機会は増えると考えられることから、さらなるirAEの対策が重要である。本症例に用いたニボルマブ・イピリムマブ併用療法によるMGの症例報告について、Table 1^{3)~10)}に示した。治療開始から5日~4週で発症し、CPKは6例で上昇が認められ、3例で抗AChR抗体が陽性であった。人工呼吸管理を要した症例は2例に認められ、2例で死亡に至っている。本症例のようにMG発症後に急速に呼吸不全の悪化が認められる症例があり、早期からの治療介入を検討する必要がある。

本症例では抗AChR抗体は陽性であり、抗横紋筋抗体は陰性であった。ICIsによる抗AChR抗体産生の関与については指摘されているが、irAEとしてのMGでの陽性率は60%程度で陰性例の報告も多い²⁾¹¹⁾。抗AChR抗体陰性例では抗titin抗体や抗Kv1.4抗体など抗横紋筋抗体が検出される例が多く、筋炎・心筋炎を合併し重症化しやすいことが報告されている¹²⁾。その他、MGの診断に筋電図・反復刺激試験など電気生理検査・テンシロンテストなどを施行するが陰性例も多く²⁾¹¹⁾、irAEとしてのMGの発症機序については十分に明らかとはなっていない。

本症例ではステロイド投与後に呼吸不全が認められPEを施行した。さらに呼吸不全の遷延が認められIVIgを追加した。ガイドラインにおいても、ステロイド投与後に改善が認められない場合の2次治療として、特に重症例においてPEやIVIgが推奨されている¹³⁾。PEとIVIgの臨床的効果の差についての報告はないが、PEの速効性について示唆されており¹⁴⁾、本症例はIVIgに先行してPEを

Table 1 Cases of nivolumab and ipilimumab induced myasthenia gravis patients

| First author | Age/Sex | Disease | Onset | CPK (U/L) | AChR | Treatment | MV | Outcome |
|----------------------------------|-----------|----------------------------|---------|-----------|----------|--------------------------|------|-------------|
| Chen, et al. ³⁾ | 57/male | non small cell lung cancer | 4 weeks | 2,682 | positive | PSL, PY | — | death |
| Sutaria, et al. ⁴⁾ | 62/female | malignant melanoma | 2 weeks | 8,994 | positive | steroid pulse, IVIg | — | improvement |
| Fazel, et al. ⁵⁾ | 78/female | malignant melanoma | 5 days | 9,198 | unknown | steroid pulse, IVIg, PE | IPPV | improvement |
| Leaver, et al. ⁶⁾ | 55/male | malignant melanoma | 4 weeks | 613 | unknown | PSL, IVIg, PE, MMF | — | improvement |
| Sugiyama, et al. ⁷⁾ * | 78/male | renal cell carcinoma | 4 weeks | 3,056 | negative | steroid pulse, PE | — | improvement |
| Werner, et al. ⁸⁾ | 62/male | malignant melanoma | 4 weeks | unknown | unknown | PSL, PY | — | improvement |
| Yanase, et al. ⁹⁾ | 59/male | renal cell carcinoma | 3 weeks | 8,944 | unknown | steroid pulse, PE | — | improvement |
| Verma, et al. ¹⁰⁾ | 70/female | malignant melanoma | 2 weeks | normal | positive | PSL, PY, IVIg, rituximab | NPPV | death |

*: In Japanese. MV: mechanical ventilation, PSL: prednisolone, PY: pyridostigmine, IVIg: intravenous high-dose immunoglobulin therapy, PE: plasma exchange therapy, MMF: mycophenolate mofetil, IPPV: invasive positive pressure ventilation, NPPV: non-invasive positive pressure ventilation.

行った。一方で、PEとIVIgを早期から使用することの有効性も報告されている。ステロイド投与後にMGの急性増悪を発症することはよく知られており、呼吸不全に進展する症例も含めて約半数に認められることが報告されている¹⁵⁾。また、ステロイド使用のみで臨床効果が認められるには数週間かかることもあり¹⁴⁾、本症例においてもMGの急性増悪にて呼吸不全に至り人工呼吸管理が長期化したことから、ステロイド治療と同時にPEあるいはIVIgを併用すべきであった可能性があり、さらに、PE施行後も長期にわたり呼吸不全の遷延が認められ、PEの効果が不十分であった際は早い段階でのIVIg施行を考慮する必要があると考えられた。

悪性胸膜中皮腫にニボルマブ、イピリムマブを投与後に重症の筋炎合併MGを発症し、ステロイド治療に加えてPEとIVIgを施行して救命しえた1例を報告した。急速な増悪症例もあり、早期からの病勢コントロールのための治療のタイミングについて、さらなる検討が必要であると考えられた。

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) Möhn N, et al. Neurological immune related adverse events associated with nivolumab, ipilimumab, and pembrolizumab therapy—review of the literature and future outlook. *J Clin Med* 2019; 8: 1777.
- 2) Safa H, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 319.
- 3) Chen JH, et al. Coexisting myasthenia gravis, myositis, and polyneuropathy induced by ipilimumab and nivolumab in a patient with non-small-cell lung

cancer: a case report and literature review. *Medicine* 2017; 96: e9262.

- 4) Sutaria R, et al. Autoimmune myositis and myasthenia gravis resulting from a combination therapy with nivolumab and ipilimumab for metastatic melanoma. *Eur J Rheumatol* 2019; 6: 153–4.
- 5) Fazel M, et al. Severe myositis, myocarditis, and myasthenia gravis with elevated anti-striated muscle antibody following single dose of ipilimumab-nivolumab therapy in a patient with metastatic melanoma. *Case Reports Immunol* 2019; 2019: 2539493.
- 6) Leaver PJ, et al. Immune checkpoint inhibitor-mediated myasthenia gravis with focal subclinical myocarditis progressing to symptomatic cardiac disease. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e232920.
- 7) 杉山幸生, 他. 発症1年後の抗横紋筋抗体を追跡し得た免疫チェックポイント阻害薬に関連した筋炎合併重症筋無力症の1例. *臨神経* 2021; 61: 630–4.
- 8) Werner JM, et al. Successful treatment of myasthenia gravis following PD-1/CTLA-4 combination checkpoint blockade in a patient with metastatic melanoma. *Front Oncol* 2019; 9: 84.
- 9) Yanase T, et al. Myocarditis and myasthenia gravis by combined nivolumab and ipilimumab immunotherapy for renal cell carcinoma: a case report of successful management. *Urol Case Rep* 2020; 34: 101508.
- 10) Verma N, et al. Rituximab for immune checkpoint inhibitor myasthenia gravis. *Cureus* 2021; 13: e16337.
- 11) Huang YT, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myasthenia gravis. *Front Neurol* 2020; 11: 634.
- 12) Takamatsu K, et al. Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia.

- Ann Clin Transl Neurol 2018; 5: 1421-7.
- 13) Brahmer JR, 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: 1714-68.
- 14) Guptill JT, et al. Current treatment, emerging translational therapies, and new therapeutic targets for autoimmune myasthenia gravis. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 118-31.
- 15) Bae JS, et al. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 1006-10.

Abstract

A case of myasthenia gravis and myositis induced by nivolumab and ipilimumab in a patient with malignant pleural mesothelioma

Ru Asaoka, Hiromichi Aso, Akira Fukushima, Yuko Nishinaga,
Takahiro Shimizu and Tomoya Baba

Department of Respiratory Medicine, Ichinomiya Municipal Hospital

A 73-year-old male with malignant pleural mesothelioma developed muscle weakness of the lower limbs, ptosis, and dysarthria with elevation of serum creatine phosphokinase (CPK) levels after the first course of combination therapy with nivolumab and ipilimumab. He was diagnosed with myasthenia gravis with myositis and was subsequently started on steroid therapy. After that, he developed rapidly worsening type 2 (hypercapnic) respiratory failure caused by exacerbation of myasthenia gravis and required intubation and mechanical ventilation. Although plasma exchange therapy was performed, respiratory failure persisted, and intravenous high-dose immunoglobulin therapy was added. We performed plasma exchange therapy and intravenous high-dose immunoglobulin therapy with steroid therapy. After that, his respiratory status improved progressively and he could eventually be weaned from the ventilator and discharged home. We consider this to be a valuable case in which the life of a patient with malignant pleural mesothelioma was saved from myasthenia gravis with myositis, which developed and rapidly deteriorated after administration of nivolumab and ipilimumab.