

●症 例

Pembrolizumabによる重症筋無力症様症状を伴う筋炎を発症した肺癌の1例

高橋 輝一^a 本津 茂人^a 田崎 正人^a
 安東 孝記^b 杉江 和馬^b 室 繁郎^a

要旨：症例は71歳の男性。PD-L1陽性の化学放射線療法後の再発非小細胞肺癌に対して、ペムブロリズマブ（pembrolizumab）初回投与3週間後に、複視と両下肢痛が出現し、精査の結果pembrolizumabによる重症筋無力症様症状を伴う筋炎と診断した。呼吸筋障害の合併を疑い経口ステロイド、免疫グロブリン静脈注射、血液浄化療法など複数の免疫抑制療法を早期から組み合わせることで重症化を予防し得た。

キーワード：ペムブロリズマブ、免疫関連有害事象、筋炎

Pembrolizumab, Immune-related adverse event (irAE), Myositis

緒 言

免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）であるペムブロリズマブ（pembrolizumab）は、時に重症筋無力症（myasthenia gravis：MG）や筋炎といった重症の免疫関連有害事象（immune-related adverse event：irAE）を併発し、その管理が重要となる。

症 例

患者：71歳，男性。

主訴：複視，両下肢痛。

既往歴：なし。

喫煙歴：20本/日×37年（20～57歳）。

現病歴：20XX-4年に縦隔型非小細胞肺癌cTXN2M0 stage IIIA，PD-L1 TPS 99%と診断し，化学放射線療法を施行した。20XX年2月の胸部CTで左下部気管傍リンパ節の腫脹と，頭部MRIで新規の多発脳転移を認め，再発と診断した。3月2日よりpembrolizumab 200mg/bodyを開始した。3月22日に道路の車線が複数に見え，両下肢痛も認めた。3月24日に受診し，血液検査で著明なCKの上昇を認めた。irAEを疑い，脳神経内科に紹介し，経過観察目的に当科入院となった。

入院時身体所見：体温36.9℃，血圧128/70mmHg，脈拍86回/min，SpO₂97%（room air），呼吸数18回/min，意識清明，心雑音なし，呼吸音清，神経所見は眼球運動制限あり（軽度の両側外転運動障害），軽度の左眼瞼下垂あり，構音障害なし，嚥下障害なし，両側大腿四頭筋の徒手筋力テスト（manual muscle test：MMT）4/4，その他に筋力低下なし。筋の把握痛なし。

入院時血液検査（Table 1）：AST，ALT，LDH，CKの上昇，ミオグロビン高値，抗titin抗体陽性，抗Kv1.4抗体陽性で，CEAは正常であった。

入院時胸部単純X線検査（Fig. 1A）：新規陰影なし，横隔膜挙上なし。

Pembrolizumab投与前胸腹部造影CT（Fig. 2A）：原発巣は縮小を維持，左下部気管傍リンパ節は前回より腫大。

Pembrolizumab投与前頭部造影MRI（Fig. 2B）：新規の脳転移あり（4ヶ所）。

入院時上下肢MRI（Fig. 1B）：右内側広筋にSTIR高信号とわずかな腫脹がみられ，筋炎が示唆された。

心電図：特記なし。

心臓超音波検査：特記なし。

入院後経過（Fig. 3）：複視と両下肢痛，下肢筋力低下，深呼吸時の呼吸困難があり，複視については眼科を受診し，両眼の外転運動障害を指摘された。3月28日に，日内変動がある左眼瞼下垂と首下がり症状が出現した。抗ARS抗体など筋炎に関連する自己抗体検査は陰性であった。針筋電図検査では筋原性変化を認め，上下肢MRIで筋炎を反映した所見があったことから，pembrolizumabによるirAE筋炎と診断した。筋生検は本人の意向により未施行である。血液検査で抗AChR抗体陰性，抗MuSK抗体陰性で，反復誘発筋電図やエドロホニウム（edropho-

連絡先：高橋 輝一

〒634-8521 奈良県橿原市四条町840

^a 奈良県立医科大学呼吸器内科学講座

^b 同 脳神経内科学講座

(E-mail: temaki25@yahoo.co.jp)

(Received 7 Mar 2023/Accepted 12 May 2023)

Table 1 Laboratory findings on admission

Complete blood count		Immunoserology		Tumor marker	
WBC	5,400/ μ L	CRP	1.0mg/dL	CEA	2.5ng/mL
Neu	69.0%	ANA	$\times 40$	Arterial blood gas (room air)	
Eos	2.4%	MPO-ANCA	<1.0U/mL	pH	7.499
Bas	0.5%	PR3-ANCA	<1.0U/mL	PaO ₂	77.1 Torr
Mono	8.3%	Anti-SS-A/Ro ab (ELISA)	<1.0U/mL	PaCO ₂	33.7 Torr
Lym	19.8%	Anti-SS-B/La ab (ELISA)	<1.0U/mL	HCO ₃ ⁻	23.0mmol/L
RBC	531 $\times 10^4$ / μ L	Myoglobin	3,530ng/mL	BE	0.3mmol/L
Hb	16.9g/dL	Anti-Jo-1 ab	<1.0U/mL		
Plt	18.4 $\times 10^4$ / μ L	Anti-ARS ab	<5.0		
Coagulation examination		Anti-MDA5 ab	<5.0		
D-dimer	1.5 μ g/mL	Anti-Mi-2 ab	(-)		
Biochemistry		Anti-TIF1- γ ab	(-)		
T-bil	2.0mg/dL	Anti-mitochondrial ab	(-)		
Alb	4.3g/dL	Anti-AChR ab	<0.2nmol/L		
AST	214U/L	Anti-MuSK ab	(-)		
ALT	174U/L	Anti-titin ab	(+)		
LDH	644U/L	Anti-Kv1.4 ab	(+)		
ALP	103U/L	Endocrine test			
Aldolase	89.3U/L	TSH	4.12 μ IU/mL		
BUN	12mg/dL	FT ₃	2.7pg/mL		
Cre	0.98mg/dL	FT ₄	1.39ng/dL		
Na	140mmol/L	Cortisol	12.5 μ g/dL		
K	3.3mmol/L	ACTH	35.6pg/mL		
Cl	100mmol/L				
CK	5,180U/L				
CK-MB	107ng/mL				

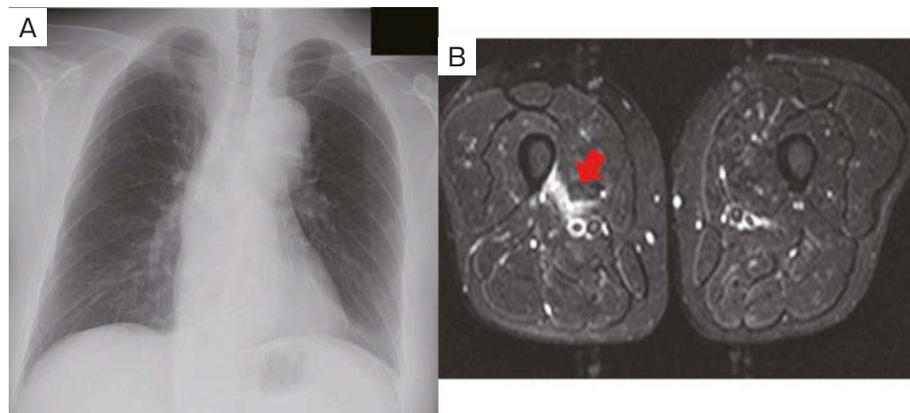


Fig. 1 Imaging findings on admission. (A) Chest X-ray on admission showed no abnormalities. (B) Magnetic resonance imaging (MRI) of bilateral thighs on admission. Axial fat-suppression T2-weighted image showed abnormal high intensity signals in the right vastus medialis (arrow).

nium) テストも陰性であり、MGの診断基準は満たさなかった。抗横紋筋抗体である抗 titin 抗体と抗 Kv1.4 抗体が陽性であり、抗横紋筋抗体陽性の MG 様症状を伴う irAE 筋炎と考えた。深呼吸時の呼吸困難については動脈血液ガス検査で低酸素血症や炭酸ガス貯留はなく、胸部

CTで間質性肺炎や既存の放射線肺臓炎の悪化はなかった。3月29日の呼吸機能検査ではVC 1.96L, %VC 58%, FEV₁/FVC 81%, %FEV₁ 59%と拘束性換気障害があり、4月6日にはVC 1.42Lと著明に低下していた。入院前の呼吸機能検査は放射線治療後の20XX-4年10月に

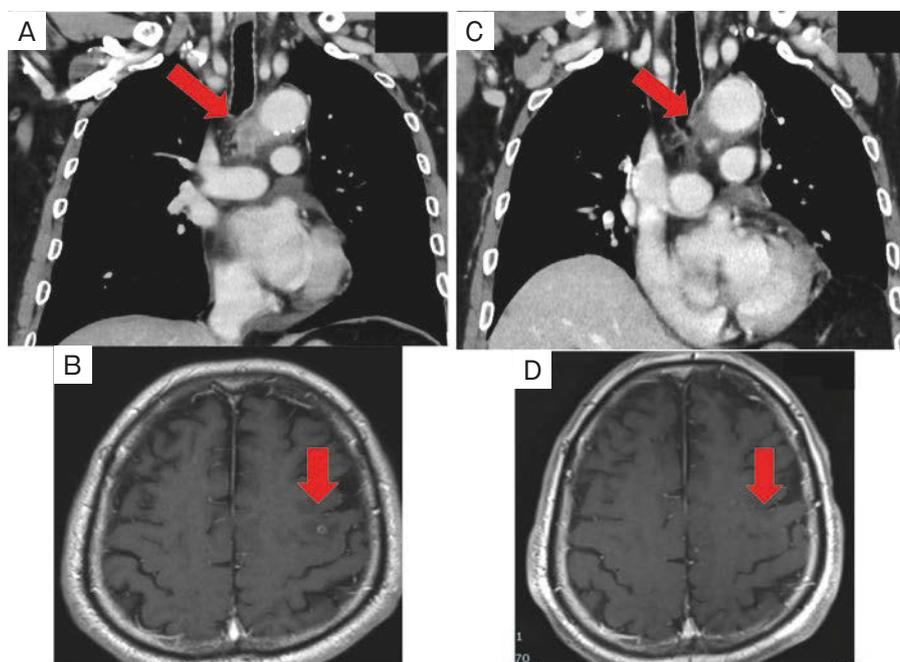


Fig. 2 Imaging findings before and after pembrolizumab therapy. (A) Chest computed tomography (CT) before pembrolizumab therapy showed recurrence had occurred in the left paratracheal lymph node (arrow). (B) Brain contrast-enhanced MRI before pembrolizumab therapy showed a high-intensity tumor in the left parietal lobe (arrow). (C) Chest CT after pembrolizumab therapy showed that the left paratracheal lymph node had almost disappeared (arrow). (D) Brain contrast-enhanced MRI after pembrolizumab therapy showed that the high-intensity tumor in the left parietal lobe had disappeared (arrow).

施行しており正常範囲内であったことから、放射線肺臓炎による線維化や加齢による影響の他に、MG様症状に伴う呼吸筋障害の合併と考えた。

Pembrolizumabは中止とし、呼吸筋障害の進行による重症化を懸念しMG様症状に伴うirAE筋炎に対して血漿交換治療を開始し、4月5日よりプレドニゾロン（prednisolone：PSL）0.5mg/kgを併用した。血漿交換治療後に4月13日から免疫グロブリン静脈注射（intravenous immunoglobulin：IVIG）400mg/kgを5日間投与した。PSL開始後から速やかに両下肢痛や両下肢筋力低下、深呼吸時の呼吸困難が消失し、CK値も正常範囲となった。症状の増悪がないことを確認しながらPSLを漸減した。複視や眼瞼下垂、首下がり症状は持続していたがいずれも改善傾向であり、6月3日の呼吸機能検査ではVC 2.17Lと改善を認め、6月16日に退院とした。

考 察

本例はpembrolizumab初回投与から3週間後に日内変動を伴うMG様症状と筋痛が出現し高CK血症を認め、irAEと診断した。Sekiらはニボルマブ（nivolumab）あるいはpembrolizumab単剤治療により発症した抗PD-1抗体によるirAE筋炎患者19例の臨床像の検討¹⁾で、抗

PD-1抗体の初回投与から筋炎発症までは平均29日、抗PD-1抗体の投与1回での発症例が4例あったとしている。本例のように抗PD-1抗体によるirAE筋炎は抗PD-1抗体使用開始から比較的早期に出現することが多く、副作用発現に注意が必要である。

irAE筋炎は体幹・四肢近位筋優位の筋力低下、筋痛、高CK血症といった筋炎として一般的な所見に加え、眼瞼下垂や眼球運動障害（複視）といったMG様の臨床症状をしばしば呈するのが特徴である¹⁾。irAEとして起きるMG（irAE-MG）では抗AChR抗体陰性例や反復誘発筋電図陰性例、エドロホニウムテスト陰性例があり、通常のMGと比べ神経・筋接合部の障害の証明は難しく²⁾、本例も同様であった。

irAE筋炎は呼吸筋の障害を合併することがあり、Suzukiらはnivolumab投与患者9,869例でMGを発症したのは12例（0.12%）で、そのうち気管挿管を6例（50%）に要し、投与早期に発症し急速に症状の悪化を認めたとしている³⁾。抗横紋筋抗体陽性のirAE筋炎では、強い筋力低下や呼吸障害を伴う重症例が多い⁴⁾。irAE-MGやirAE筋炎は時に重症化するため注意が必要であり、本例は呼吸筋障害合併を疑う抗横紋筋抗体陽性のMG様症状を伴うirAE筋炎であり、急速な症状の悪化や重症化を懸

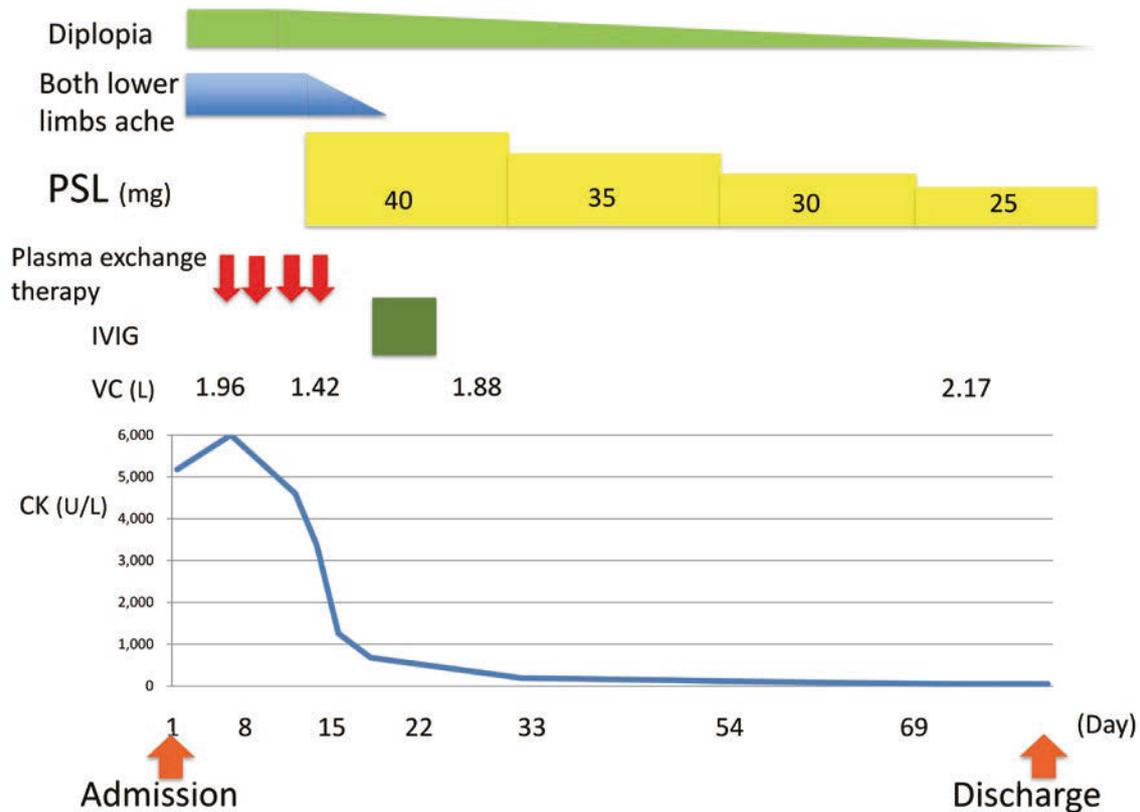


Fig. 3 Clinical course. Treatment with prednisolone rapidly ameliorated serum creatine kinase levels. We administered intravenous immunoglobulin, steroid therapy, and plasma exchange therapy. His symptoms gradually improved, and he was discharged on the 85th day after admission. PSL: prednisolone, IVIG: intravenous immunoglobulin, VC: vital capacity, CK: creatine kinase.

念したが、複合的な治療を早期に行うことで重症化を防ぐことができた。

irAEとしての神経・筋障害の治療ガイドライン⁵⁾では、抗PD-1抗体によるirAE筋炎はステロイド反応性がある病態であり、中等症例 (CTCAE Grade 2) に対しては抗PD-1抗体を中止しPSL 0.5~1.0mg/kg内服、重症例 (CTCAE Grade 3~4) に対してはPSL 1~2mg/kg内服が推奨されている。重症例では血液浄化療法やIVIGを検討する。短期的な治療効果を期待できるのは血液浄化療法と免疫グロブリンであり、ステロイド剤と組み合わせるべきである。ステロイドパルス療法も有効だがMGの初期増悪の可能性があるので注意が必要である⁶⁾。血漿交換治療の利点は効果発現の速さと、追加治療として引き続きIVIGを選択できる点が有利である。本例は呼吸筋障害の進行に伴う重症化を懸念し、治療方針について脳神経内科と相談し、泌尿器科に血漿交換治療の協力を依頼し、血漿交換治療をはじめとした免疫抑制療法を早期から導入した。

非小細胞肺癌については4月18日に胸腹部造影CTを施行したところ原発巣は縮小を維持し、前日に指摘され

た左下部気管傍リンパ節は縮小していた (Fig. 2C)。4月20日の頭部造影MRIでは新たに指摘された両側前頭葉、左頭頂葉、小脳虫部の異常濃染域はいずれも消失しており (Fig. 2D)、pembrolizumabの効果と考えている。irAEの発現はICIに対する良好な抗腫瘍効果と関連しているとの報告が複数ある⁷⁾。本例は脳転移以外に多発転移はなく病勢は比較的制御されている状態であり、ICIの再投与は行わず慎重に経過観察を行い、癌病勢の増悪時に殺細胞傷害性の抗癌剤での治療を検討している。

Pembrolizumab投与後にMG様症状を伴ったirAE筋炎の症例を経験した。呼吸筋障害の合併を疑い経口ステロイド、免疫グロブリン静脈注射、血液浄化療法など複数の免疫抑制療法を早期から組み合わせることで重症化を予防し得た。

ICIの奏効にirAEは付随し、治療効果の維持・長期生存には、さまざまなirAEに対する専門科との連携がきわめて重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 室 繁郎; 講演料 (アストラゼネカ株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム

株式会社), 奨学 (奨励) 寄付 (中外製薬株式会社). 他は本論文発表内容に関して申告なし.

引用文献

- 1) Seki M, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun* 2019; 100: 105-13.
- 2) 兎玉秀治, 他. 肺多形癌に対する Ipilimumab, Nivolumab 併用療法で心筋炎合併重症筋無力症をきたした1例. *肺癌* 2022; 62: 57-64.
- 3) Suzuki S, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017; 89: 1127-34.
- 4) Yamamoto AM, et al. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Arch Neurol* 2001; 58: 885-90.
- 5) Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): iv119-42.
- 6) 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.
- 7) Haratani K, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell-lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 374-8.

Abstract

A case of lung cancer with myasthenia gravis-like myositis induced by pembrolizumab

Terukazu Takahashi^a, Shigeto Hontsu^a, Masato Tasaki^a, Takafusa Ando^b, Kazuma Sugie^b and Shigeo Muro^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Nara Medical University

^bDepartment of Neurology, Nara Medical University

A 71-year-old man receiving chemotherapy for non-small cell lung cancer noticed diplopia, left ptosis, and bilateral lower leg pain three weeks after initial treatment with the immune checkpoint inhibitor pembrolizumab. Creatine kinase levels had increased to 6,001 U/L and magnetic resonance imaging of the thigh revealed inflammation of the right vastus medialis. He tested negative for autoantibodies related to inflammatory myopathy. We diagnosed him with pembrolizumab-related myasthenia gravis-like myositis based on clinical symptoms, elevation of muscle enzymes, and the areas of muscle inflammation revealed on magnetic resonance imaging. Treatment with prednisolone rapidly ameliorated serum creatine kinase levels. We administered intravenous immunoglobulin, steroid therapy, and plasma exchange therapy. His symptoms gradually improved and he was discharged on the 85th day after admission.