

ニボルマブを投与後、筋炎と筋無力症様症状が出現し人工呼吸管理を要した肺癌の1例

本村 文宏¹⁾, 水戸 泰紀²⁾, 鹿野 恒³⁾, 泉 寛志¹⁾, 秋江 研志¹⁾, 深澤雄一郎⁴⁾

要 旨

症例は74歳男性。ステージ4の非小細胞肺癌に対し、セカンドラインの化学療法としてニボルマブを投与した。2回目の投与後から息切れ、クレアチンキナーゼの上昇と近位筋優位筋力低下を認めた。筋のMRI画像や電気生理検査は活動性筋炎や筋無力症に典型的な所見ではなかったが、臨床経過からニボルマブによる筋炎、筋無力症様症状と診断した。2型呼吸不全が進行しCO₂ナルコーシスとなり、気管挿管下で人工呼吸管理を開始した。ステロイドと免疫グロブリン大量療法を行ったが抜管はできず、人工呼吸管理・対症療法継続のため転院となった。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連有害事象

緒 言

PD-1はT細胞活性化後期 (effector phase) に働く免疫チェックポイント分子で、がん細胞に発現しているPD-L1をリガンドとしてT細胞の増殖やサイトカイン産生、細胞障害活性を抑制する。ニボルマブは抗PD-1抗体としてPD-1シグナル阻害によりがんの増殖を抑制する免疫チェックポイント阻害薬であり、既治療非小細胞肺癌を対象としたドセタキセルとの比較第III相試験において生存期間の有意な延長が認められ、2015年に日本で承認された^{1)~6)}。一方で、免疫療法に特徴的な免疫関連有害事象の出現に注意が必要である^{1, 5, 6)}。今回ニボルマブ投与後に筋炎と筋無力症様症状が出現し人工呼吸管理を要した1例を経験したので報告する。

症 例

74歳男性

現病歴

心房細動、2型糖尿病で当院通院中、息切れを契機に他院を受診したところ胸部異常陰影を指摘され紹介された。左肺上葉の原発巣からの経皮生検で腺癌と診断され、CT、FDG-PETで副腎転移を認めステージ4の原発性肺癌と診断した。EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異陰性、ALK (anaplastic lymphoma kinase) 免疫染色陰性で分子標的治療の適応なく、ファーストラインの抗癌治療薬としてカルボプラチンおよびTS-1を3コース施行したが副腎転移巣が増大し増悪と判断した (図1A、4A・C)。セカンドライン治療としてニボルマブ (3 mg/kgを2週間間隔で投与) を選択した。2回目のニボルマブ投与後から息切れを訴え、3回目の投与予定日にクレアチンキナーゼ (creatinine kinase、以下CK) が上昇していたため同日のニボルマブ投与は中止した。当院神経内科にコンサルトし、活動性筋炎

1) 市立札幌病院 呼吸器内科
2) 同 神経内科
3) 同 救命救急センター (現同脳神経外科)
4) 同 病理診断科

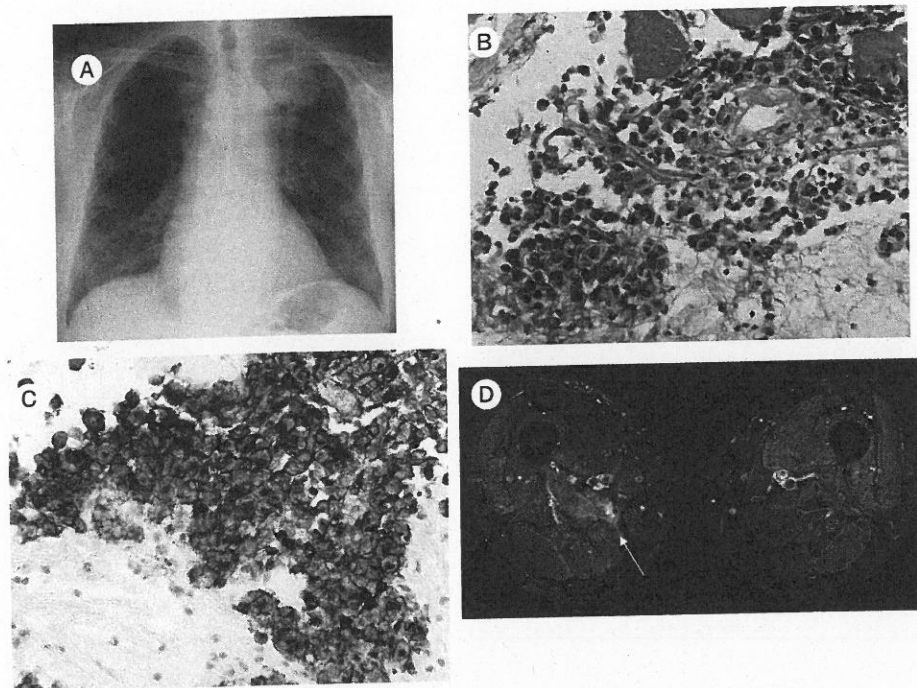


図1

- A: ニボルマブ投与前の胸部レントゲン写真。左上肺野に肺癌原発巣による腫瘍陰影を認める。
 B: 肺原発巣の経皮針生検組織のHE染色。低分化な癌で、腺癌を疑う所見。
 C: 肺原発巣のPD-L1免疫染色（抗体28-8）。90%と発現を認めた。
 D: 筋MRIのSTIR画像。淡い高信号変化が右大腿屈筋群にみられた（矢印）。

や筋無力症に典型的な所見ではないものの、臨床経過からニボルマブによる筋炎、筋無力症様症状と診断された。2型呼吸不全が進行し免疫グロブリン大量療法目的に入院とした。

生活歴

喫煙歴 20本/日 x 20年

入院時の併用薬剤

カルバゾクロム、トラネキサム酸、アムプロキシソール、酸化マグネシウム、チオトロピウム、アセトアミノフェン、アロプリノール、ランソプラゾール、ピソプロロール、ベラパミル、アジルサルタン、エプレレノン、グリクラジド、メトホルミン、ピタバスタチン、エンテカビル

現症

身長169cm、体重86.7kg (body mass index 30) 神経学的所見では体幹四肢の近位筋優位の筋力低下を認め易疲労感を訴えていた。

検査結果

入院時の採血で筋原性酵素の上昇を認め、CK

は2,420 U/lまで上昇、アルドラーゼも上昇していた。後日判明した、重症筋無力症でみられる抗アセチルコリンレセプター抗体や抗MuSK (muscle specific kinase) 抗体、多発性筋炎に特徴的な抗ARS抗体、ギラン・バレー症候群でみられる抗グングリオシド抗体はいずれも陰性であった（表）。

診断については肺生検組織の形態と、TTF-1陽性であることから肺腺癌と診断され、化学療法施行前のPD-L1の免疫染色では90%と発現がみられた（図1B, C）。神経内科で施行された筋MRIのSTIR画像で右大腿屈筋群に炎症を示唆する高信号変化を認めた（図1D）。電気生理検査ではギラン・バレー症候群に特徴的な末梢神経の伝導障害やF波の遅延の所見なく、また神経反復刺激試験でも重症筋無力症でみられる漸減現象は明らかではなかった。呼吸機能ではCOPDによる混合性換気障害を認めていたが、筋無力症発症5日目で肺活量が2.42L（対標準66%）から1.77L（49%）まで低下し、同日の胸部レントゲンで横隔膜がニボルマブ投与前と比較し1肋間上昇していた。発症8日目の入院日の動脈血ガス分析で2型呼吸不全と呼吸性アシドーシスを認めた（表）。

表 入院時検査所見

血算			血清学		
WBC	7,600 /ul	TP	6.6 g/dl	抗核抗体	160倍
RBC	3.50x10 ⁶ /ul	Na	143 mEq/l	抗ARS抗体	陰性
Hgb	9.8 g/dL	K	5.9 mEq/l	抗AChR抗体	陰性
Hct	33%	Cl	106 mEq/l	抗MuSK抗体	陰性
Plt	203x10 ³ /ul	BUN	44.9 mg/dl	抗GM1-IgG抗体	陰性
		Cr	0.84 mg/dl	抗GQ1b-IgG抗体	陰性
生化学			CK	2,420 U/l	
T-bil	0.4mg/dL	ALD	46.2 U/l	動脈血ガス(室内気)	
γ-GTP	14 IU/l	KL-6	299 U/ml	pH	7.32
ALP	195 IU/l	CRP	0.13 mg/dl	PCO ₂	62.1 torr
AST	135 U/l			PO ₂	54.0 torr
ALT	104 U/l				
LDH	760 U/l				

ARS : アミノアシルtRNA合成酵素、AChR : アセチルコリンレセプター、MuSK : muscle specific kinase

入院後経過

入院後免疫グロブリン大量療法を開始したが、同日夜にCO₂ナルコーシスとなり（オキシマスクを用いた4L/分の酸素投与下の動脈血ガス分析でpH 7.11, PCO₂ 109 torr, PO₂ 64.1 torr）、ICUに搬送し、気管挿管・人工呼吸器管理が開始された。2型呼吸不全が改善せず血漿交換、免疫吸着を試みたがいずれもアレルギー症状が出現し中止

となった。その後ステロイド大量投与（メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間投与後、プレドニゾロンを60mg/日で継続し以後漸減）、2回目の免疫グロブリン大量療法を行いCKは正常化し自発呼吸も回復したが人工呼吸器離脱までには至らず、気管切開を行い、他院へ転院となった（図2）。左肺上葉の原発巣と右副腎の転移巣は2回のニボルマブ投与開始約2か月で縮小効果を認めた（図3）。

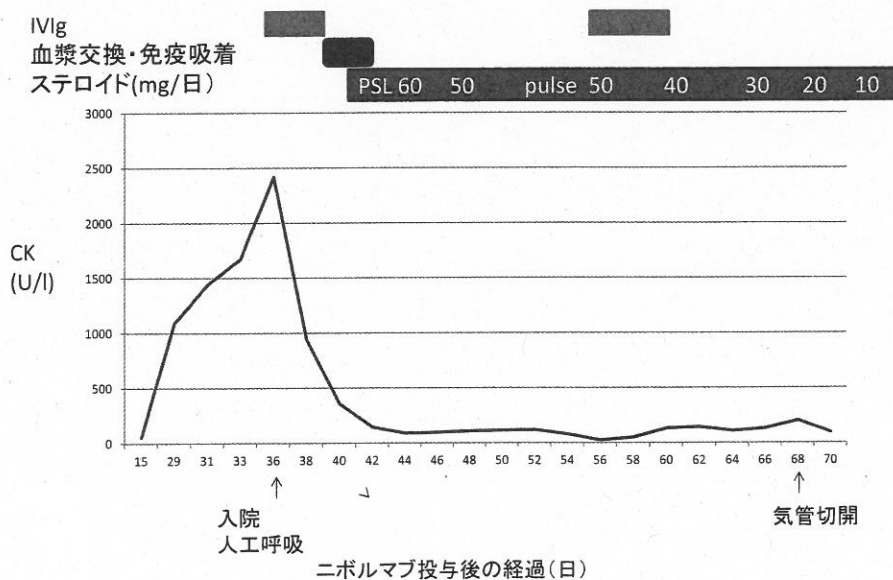


図2 ニボルマブ投与後の臨床経過

IVIg : 免疫グロブリン静注療法、PSL : プレドニン、pulse : ステロイドパルス療法、CK : クレアチンキナーゼ



図3 肺癌病変のニボルマブ投与前後のCT

A, C: ニボルマブ投与前の左肺S2胸膜下の肺原発巣および右副腎転移(矢印)。
B, D: ニボルマブ投与後、上記の病変はいずれも縮小している。

考 察

本症例でみられた筋力低下、呼吸不全の原因は各種自己抗体、電気生理検査が陰性のため確定できなかったが、近位筋優位の筋力低下と筋原酵素上昇から筋炎が主体で、それに筋無力症様症状が合併した病態を考えた。本症例では呼吸筋障害が著明だったが、III期の高度の気流制限を認めるCOPDと肥満を認めていたことから、それによる呼吸筋力の低下も影響した可能性がある。Kimuraらは、進行した悪性黒色腫患者にニボルマブを1回投与したところ、重症筋無力症と多発性筋炎を生じたと報告し、原発巣と筋にいずれもT細胞を主体とした炎症細胞浸潤を認めたと報告している⁷⁾。本症例では筋生検は行っていないが、筋MRIで炎症を示唆する所見があり、肺原発巣でPD-L1が高発現していたことから、肺癌と筋で共通の炎症や免疫反応を生じた可能性を考えた。日本でのニボルマブによる筋炎の副作用は添付文書によると0.1%と

報告されており⁵⁾、まれな副作用と考えられる。

免疫チェックポイント阻害薬による筋炎や筋無力症に対する治療に関しては、がん免疫療法ガイドラインによると、特発性のギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、重症筋無力症に準じた対処方法が勧められるが、確立したエビデンスはない¹⁾。本症例では2型糖尿病、肥満、HBV-DNA弱陽性などの合併症があったため、ステロイドの投与はためらわれ、免疫グロブリン大量療法を最初に行った。

予後に関しては、上記ガイドラインで、適切な治療によっても症状の改善が乏しく、長期にわたる支持療法を必要とする場合も多いと記載されており¹⁾、本症例も同様に未回復の転帰となった。今後病態や治療に関する症例の集積が期待される。

本症例報告の要旨は第113回日本呼吸器学会北海道支部会(2017年2月、札幌)で報告した。

参考文献

- 1) がん免疫療法ガイドライン 日本臨床腫瘍学会編 金原出版 2016.
- 2) EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2016年版 日本肺癌学会編 2016.
- 3) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-39.
- 4) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-35.
- 5) オブジーボ点滴静注添付文書2017年3月改訂(第14版)
- 6) 最適使用推進ガイドライン ニボルマブ(遺伝子組み換え)～非小細胞肺癌～平成29年2月厚生労働省
<http://www.pmda.go.jp/files/000216373.pdf>
- 7) Kimura T, Fukushima S, Miyashita A, et al. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. *Cancer Sci.* 2016; 107: 1055-1058.

A case of lung cancer who developed myositis induced by nivolumab which required mechanical ventilation.

Fumihiko Hommura¹⁾, Yasunori Mito²⁾, Wataru Kanou³⁾, Hiroshi Izumi¹⁾, Kenji Akie¹⁾,
and Yuichiro Fukasawa⁴⁾

1) *Department of Respiratory Medicine, Sapporo City General Hospital*

2) *Department of Neurology, Sapporo City General Hospital*

3) *Department of Emergency & Critical Care Medicine (present affiliation: Department of Neurosurgery), Sapporo City General Hospital*

4) *Department of Diagnostic Pathology, Sapporo City General Hospital*

Abstract

A 74-year-old male was diagnosed with metastatic non-small cell lung cancer and received nivolumab, an immune checkpoint inhibitor. He suffered weakness of proximal skeletal muscles and type 2 respiratory failure after the second dose, and the laboratory data showed elevated levels of creatine kinase. We diagnosed him with autoimmune myositis induced by nivolumab clinically, although his muscle MRI, electrophysiological studies and autoantibodies did not show typical findings of myositis or myasthenia. His respiratory failure did not recover enough in spite of mechanical ventilation, steroid and intravenous immunoglobulin.

Keywords: immune checkpoint inhibitor, immune-related adverse event