

## 症例報告

## 抗横紋筋抗体陽性の重症筋無力症合併ニボルマブ関連 壊死性ミオパチーの1例

勇 亜衣子<sup>1)</sup> 内山 純花<sup>1)</sup> 島岡 雄一<sup>2)</sup>  
鈴木 重明<sup>3)</sup> 河内 泉<sup>4)</sup> 藤田 信也<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は、53歳男性。肺扁平上皮癌に対しニボルマブ投与を開始して約1ヶ月後に、日内変動を伴う眼瞼下垂や球症状などの重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) 症状と高CK血症 (5,266 IU/l) をきたし、免疫関連有害事象 (immune-related adverse event; irAE) と診断した。抗AChR抗体は陰性で、四肢筋力低下はなかったが、抗横紋筋抗体の抗titin抗体が陽性で、筋生検で筋線維の壊死と再生、炎症細胞浸潤を伴う壊死性ミオパチーの所見を認めた。ステロイド治療で速やかにCKは正常化し、症状も寛解した。神経系のirAEではMG症状で発症する筋炎が報告されているが、本症例は抗横紋筋抗体陽性で、筋生検でミオパチーの存在を確認した貴重な症例である。

(臨床神経 2019;59:431-435)

Key words：ニボルマブ、免疫関連有害事象、重症筋無力症、ミオパチー、抗横紋筋抗体

## はじめに

ニボルマブは、本邦で開発された免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors; ICIs) で、従来の抗がん剤や分子標的薬とは異なる新しいがん治療薬である<sup>1)</sup>。2014年に悪性黒色腫に対する適応で発売され、その後多くの悪性腫瘍に適応が拡大したが、それと共に様々な臓器に対する免疫関連有害事象 (immune-related adverse event; irAE) が発生している<sup>2,3)</sup>。神経系では筋炎や重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) が知られており、ときに重症化するため注意が必要である<sup>4)~6)</sup>。我々は、ニボルマブ投与後に高CK血症を伴うMG症状で発症し、四肢体幹の筋力低下はなかったが、抗横紋筋抗体が陽性で、筋生検で炎症性の壊死性ミオパチーの所見を認めた症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：53歳、男性

主訴：眼瞼下垂、複視、嚥下困難

既往歴：特記事項なし。スタチンの内服歴なし。

現病歴：2017年4月、会社の検診で右肺門部腫瘤を指摘さ

れ、当院呼吸器内科で右肺扁平上皮がん (c-T2aN2M0, Clinical Stage IIIA) と診断された。5月にシスプラチンとビノレルピンによる化学療法と胸部照射 60 Gy が行われ、腫瘍は一旦縮小したが、2018年4月の胸部CTで再増大を認め、ニボルマブ 3 mg/kg の二次療法を開始した。19日後に2回目投与を受けたが、初回投与から28日目に両側眼瞼下垂と複視が、35日目には嘔声、嚥下困難感も出現した。irAEを疑ってニボルマブを中止し、37日目に当院神経内科へ入院した。

入院時現症：体温 36.4°C、血圧 139/106 mmHg、脈拍 110/min、SpO<sub>2</sub> 98%で、甲状腺の腫大はなく、胸部聴診上異常はなかった。神経学的には、意識清明で、全方向性に軽度の眼球運動制限があり、左優位の両側眼瞼下垂 (眼裂は右 3 mm、左 2 mm) を認めた。内眼筋に異常はなく、顔面麻痺もなかったが、軟口蓋の挙上が不良で、嘔声と軽度の嚥下障害などの球麻痺症状を認めた。眼瞼下垂や複視は、夕方悪化する日内変動があり、眼瞼易疲労性試験で上方視直後から眼瞼下垂が増悪した。臥位での頭部挙上は2分以上可能で、軽度の両側大腿の筋肉痛があったが、徒手筋力テストで四肢体幹の筋力低下はなかった。四肢の腱反射は正常で、運動失調や感覚障害はなかった。

検査所見：CRP 0.55 mg/dl、白血球数 6,620/μl と軽度の炎症

\*Corresponding author: 長岡赤十字病院神経内科 [〒 940-2108 新潟県長岡市千秋2丁目 297-1]

<sup>1)</sup> 長岡赤十字病院神経内科

<sup>2)</sup> 長岡赤十字病院呼吸器内科

<sup>3)</sup> 慶應義塾大学医学部神経内科

<sup>4)</sup> 新潟大学脳研究所神経内科

(Received January 11, 2019; Accepted May 8, 2019; Published online in J-STAGE on June 27, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.001270

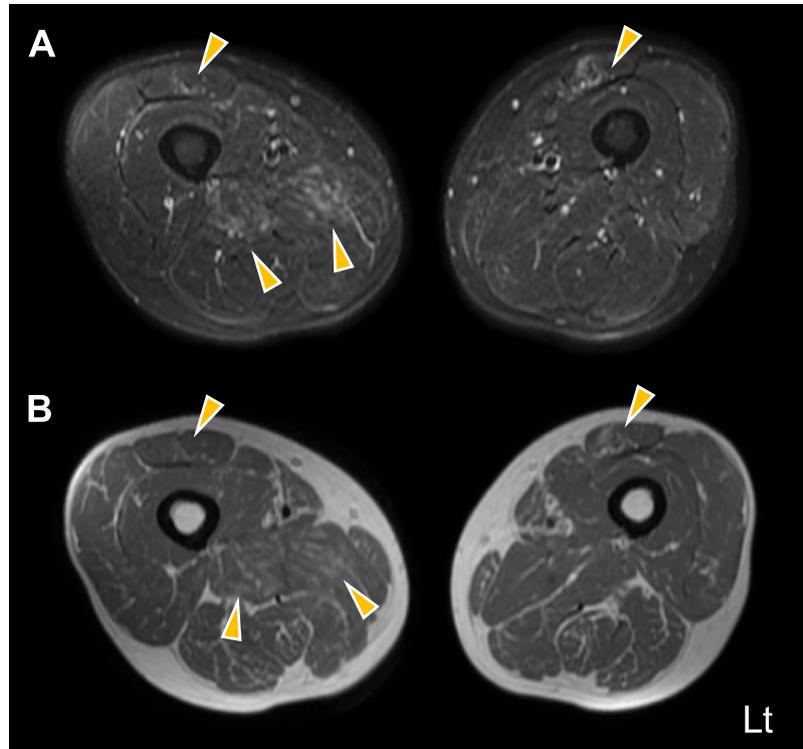


Fig. 1 Muscle MRI of bilateral thighs on admission.

Axial T<sub>2</sub>-weighted images with fat suppression (1.5 T; TR ms, TE 79.9 ms) show high intensity in the bilateral rectus femoris and right adductor muscles (A), where contrast enhancement was also demonstrated by T<sub>1</sub>-weighted imaging with Gd enhancement (1.5 T, TR ms, TE 11.4 ms), reflecting inflammation (B) (pointed arrowheads).

反応を認めた。CK 5,266 U/l, AST 199 U/l, ALT 155 U/l, LDH 669 U/l と逸脱酵素も上昇していた。CK-MB 104 ng/ml, トロポニン I 321.2 pg/ml と上昇していたが、心電図、心エコーで心筋炎を示唆する所見はなかった。随時血糖 107 mg/dl, HbA1c 6.3% と耐糖能異常を認めたが、抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体は陰性であった。free T3 2.18 pg/ml, free T4 1.05 ng/dl, TSH 1.40 μIU/ml と甲状腺機能は正常で、抗 thyroid peroxidase (TPO) 抗体と抗 thyroglobulin (Tg) 抗体は陰性であった。胸部CTで間質性肺炎像を認めず、呼吸機能は%VC 88.5%, FEV1.0% 77.19% と正常範囲内であった。MG 関連の抗 acetylcholine receptor (AChR) 抗体と抗 muscle specific kinase (MuSK) 抗体は陰性で、筋炎関連の抗 aminoacyl tRNA synthetase (ARS) 抗体、抗 low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) 抗体、抗 signal recognition particle (SRP) 抗体、抗 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) 抗体も陰性であった。一方、cell based assay で測定した抗横紋筋抗体は、抗 Kv1.4 抗体が陰性だったが、抗 titin 抗体が陽性であった。左眼輪筋と小指外転筋での低頻度反復刺激試験では、waning は認めなかった。下肢筋 MRI では、両側大腿直筋、右大内転筋に造影効果を伴う脂肪抑制 T<sub>2</sub>WI で軽度の高信号域を認めた (Fig. 1)。

左上腕二頭筋の筋生検 (Fig. 2) では、筋線維の壊死と再生が散在性に存在し、同部位には軽度の CD4, CD8, CD20 陽性

リンパ球が混在して集積していた。CD163 陽性マクロファージも集積し、壊死線維を貪食していた。筋線維鞘に HLA class I 分子を強く発現した筋線維を筋束周辺部に認めた。浸潤するマクロファージとリンパ球は HLA class II 分子を強く発現していた。以上から炎症性の壊死性ミオパチーと考えた。

入院後経過：入院当日からピリドスチグミン内服を開始したが著変なく、入院 6 日目から 3 日間ステロイドパルス療法を行い、プレドニゾン 30 mg (0.5 mg/kg) の後療法を行った。初期増悪はなく、眼瞼下垂、複視、眼球運動制限、嚥声、嚥下障害は、治療開始後ほぼ消失した。治療 1 週間後に CK が 152 U/l と正常化したことを確認して退院した。退院から 3 ヶ月で、プレドニゾンを 10 mg まで漸減したが、神経症状や高 CK 血症の再発はなかった。ニボルマブの効果で、原発巣は長径で約 20% 縮小したが、ニボルマブ中止約 3 ヶ月後の胸部 X 線で腫瘍増大を認め、三次療法を開始した。

## 考 察

本例は、ニボルマブ投与から約 1 ヶ月後に、日内変動を伴う MG 症状と高 CK 血症が出現した irAE の症例である。筋力低下はなかったが、抗横紋筋抗体が陽性で、筋 MRI や筋生検で炎症性病変の存在を確認できた。

ICIs は、免疫チェックポイント分子である programmed cell

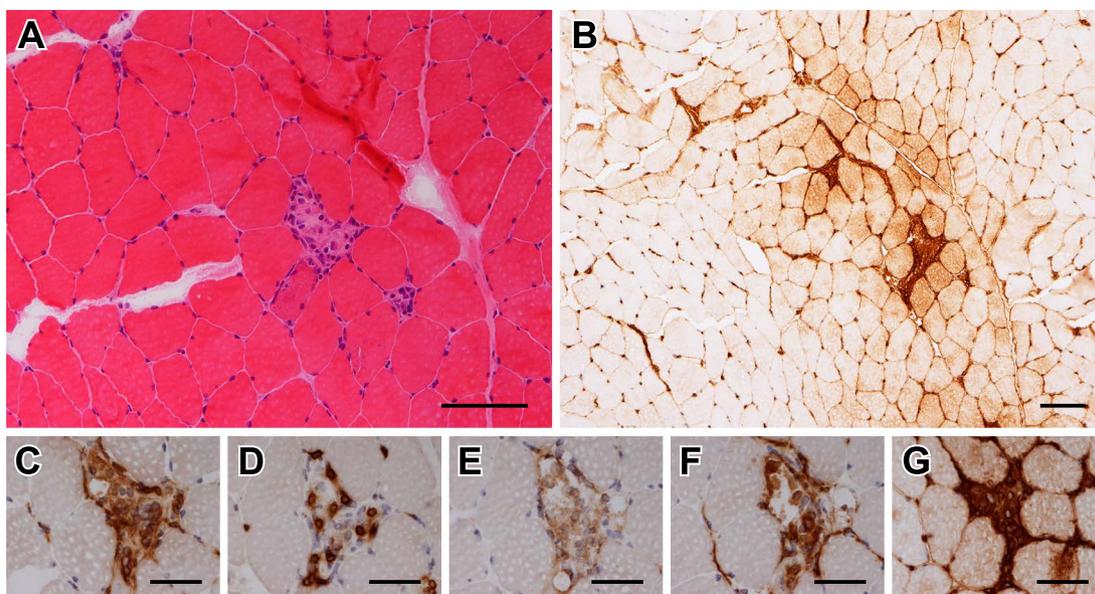


Fig. 2 Pathological findings in muscle biopsy specimens from the left biceps.

Hematoxylin and eosin staining shows scattered necrosis and regeneration of the muscle fibers (A). Expression of sarcolemmal HLA class I is evident at perifascicular sites, reflecting strong inflammation (B). Immunohistochemistry reveals the presence of CD4+ (C), CD8+ (D) and CD20+ lymphocytes (E) and CD163+ macrophages (F) with expression of HLA class II (G). Bar = 100  $\mu$ m (a, b), 50  $\mu$ m (C–G).

death-1 (PD-1) や cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) を阻害して、がんの免疫応答を活性化する新しいがん治療薬である<sup>1)</sup>。現在、抗 PD-1 抗体であるニボルマブとペンブロリズマブ、抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブ、抗 programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 抗体であるアベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブが国内で承認され、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がんなど適応疾患が拡大しつつある。

irAE は、ICIs によりがん免疫応答へのブレーキが解除されるため、自己反応性の T 細胞が活性化し、自身の臓器を攻撃するために起こる。CD8 陽性 T 細胞だけでなく、CD4 陽性 T 細胞も活性化し、自己抗体を介した液性免疫が関与する irAE も発症すると考えられている<sup>1)</sup>。全身の臓器での irAE が知られており<sup>2)3)</sup>、悪性黒色腫に対する 313 例のニボルマブの臨床試験では、皮疹が 81 例 (25.9%)、大腸炎が 4 例 (1.3%)、甲状腺機能低下症が 27 例 (8.6%)、間質性肺炎が 4 例 (1.3%) 発症したと報告されている<sup>3)</sup>。

神経系の irAE は、筋炎、MG、末梢神経障害、髄膜脳炎などが起こる<sup>4)–8)</sup>。頻度は 3% 以下と少ないが<sup>4)</sup>、中でも筋炎と MG の発症が多く、眼瞼下垂や球麻痺などの MG 症状と高 CK 血症を伴う筋力低下を同時に認めることが特徴で、筋炎と MG のどちらが病態に関与しているか見極めるのは難しい。筋炎または MG と診断された irAE のなかでも、両疾患を示唆する所見を伴う症例は 25% に及ぶ<sup>9)</sup>。Psimaras は、神経系 irAE の中で筋炎 25 症例、MG 10 症例、MG と筋炎の合併が 11 症例あり、筋炎 25 症例のうち 10 例 (43.5%) で心筋炎の合併があったと報告している<sup>6)</sup>。Suzuki らは、ニボルマブ投

与患者 9,869 例で MG を発症したのは 12 例 (0.12%) で、そのうち MGFA 病型分類 class V の症例が 6 例 (50%) あり、人工呼吸管理を要する症例もあったとしている<sup>7)</sup>。irAE-MG や筋炎は、ときに重症化するため注意が必要である。ニボルマブ投与からの発症時期は早く、多くは投与 3 回目以内に発症する<sup>7)8)</sup>。傍腫瘍神経症候群との鑑別も難しいが、ICIs 投与からの期間や、MG および筋炎関連自己抗体の測定が診断に重要と考える。

本例は、MG に典型的な日内変動を伴う眼症状と軽度の球症状で発症したが、抗 AChR 抗体は陰性で、低頻度反復刺激で waning も認めなかった。irAE-MG では、症状が重篤であっても抗 AChR 抗体が陰性か極めて低値にとどまる場合が多く、重症度と必ずしも相関しない<sup>7)</sup>。本例でも感度以下の抗 AChR 抗体により MG 症状が引き起こされた可能性がある。一方、四肢体幹の筋力低下がなかったが、高 CK 血症、筋 MRI と筋生検の所見からミオパチーの病態も関与していたと考えられる。irAE-MG と筋炎・心筋炎合併例では、抗 Kv1.4 抗体、抗リアノジン受容体抗体、抗 titin 抗体などの抗横紋筋抗体との関連が示唆されている<sup>7)</sup>。抗横紋筋抗体は、神経筋接合部の伝達障害を引き起こすことはないが、通常の MG でも筋炎や心筋炎合併例で検出されることがあり、特に抗 Kv1.4 抗体陽性の心筋炎を合併した MG ではしばしば致死的となる<sup>10)</sup>。本例で陽性であった抗 titin 抗体と MG の重症度との関連は明らかではない<sup>11)</sup>。irAE においても、抗横紋筋抗体が陽性の筋炎では、強い筋力低下や呼吸障害を伴う重症例が多いが<sup>4)12)13)</sup>、本例は軽症であった。

筋病理では、壊死線維が散在し、MHC class I 陽性筋線維や、

マクロファージ, CD4, CD8 陽性リンパ球浸潤を主体とした炎症所見を認める点が特徴的である<sup>14)</sup>。本例では, さらに CD20 陽性リンパ球も動員され, MHC class I 陽性筋線維の分布から炎症の主体は筋束周辺部にめだっていた。病理所見の記載がある既報例では, 筋力低下や心筋炎, 呼吸障害などの重篤な臨床症状を認めており, 本例のように高 CK 血症のみで筋生検を行った症例報告はなく, 臨床症状は MG に典型的であったが, 炎症性の壊死性ミオパチーの病態関与が示唆された貴重な症例である。

irAE-MG や筋炎に対する治療は確立したものがない。本例では, MG 症状があったが, 高 CK 血症があり筋炎症状が急速に悪化する懸念があったため, ステロイドパルス療法で治療を開始し, 症状の速やかな改善が得られた。既報例でも, MG と筋炎合併例では初期からステロイドを高用量で治療している例が多く, 初期増悪の記載はない。重症例では, 免疫グロブリン大量療法や免疫吸着療法より血漿交換が有効であった例が多い<sup>8)</sup>。irAE の治療法は, 今後の検討が必要だが, 急速に重症化して致死的になる症例があるため, 早期から濃密な治療介入を行うことが望ましい。

※本論文の COI は, 鈴木重明が小野薬品工業の副作用対策委員として免疫チェックポイント阻害の安全使用に対する助言を行っている。

## 文 献

- Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015;348:56-61.
- Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015;26:2375-2391.
- Weber JS, Postow M, Lao CD, et al. Management of adverse events following treatment with anti-programmed death-1 agents. *Oncologist* 2016;21:1230-1240.
- Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol* 2017;74:1216-1222.
- Touat M, Talmasov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30:659-668.
- Psimaras D. Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitors. *Presse Med* 2018;47:e253-e259.
- Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017;89:1127-1134.
- 此枝史恵, 鈴木重明, 西本祥仁ら. ニボルマブ投与後に筋炎合併重症筋無力症を発症した1例. *臨床神経* 2017;57:373-377.
- Johansen A, Christensen SJ, Scheie D, et al. Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies. *Neurology* 2019;92:663-674.
- Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66:1334-1338.
- Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, et al. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thyroma and heterogeneity of nonthyroma patients. *Arch Neurol* 2001;58:885-890.
- Bilen MA, Subudhi SK, Gao J, et al. Acute rhabdomyolysis with severe polymyositis following ipilimumab-nivolumab treatment in a cancer patient with elevated anti-striated muscle antibody. *J Immunother Cancer* 2016;4:36.
- Haddox CL, Shenoy N, Shah KK, et al. Pembrolizumab induced bulbar myopathy and respiratory failure with necrotizing myositis of the diaphragm. *Ann Oncol* 2017;28:673-675.
- Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018; 91: e985-e994.

## Abstract

**A case of anti-titin antibody positive nivolumab-related necrotizing myopathy with myasthenia gravis**

Aiko Isami, M.D.<sup>1)</sup>, Ayaka Uchiyama, M.D.<sup>1)</sup>, Yuichi Shimaoka, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>,  
Shigeaki Suzuki, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Izumi Kawachi, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup> and Nobuya Fujita, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

<sup>2)</sup>Department of Respiratory medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Keio University School of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

A 53-year-old man suffering from squamous cell lung cancer presented with bilateral ptosis and bulbar palsy a month after initial treatment with the immune checkpoint inhibitor nivolumab. The symptoms showed worsening from midday, suggesting myasthenia gravis (MG), although anti-AChR antibody was negative. Although no muscle weakness was detected, the CK level was elevated to 5,255 IU/l, and MRI of the thigh revealed inflammation of the bilateral rectus femoris muscle. A muscle biopsy showed signs of necrotizing myopathy with expression of sarcolemmal HLA class I and accumulation of macrophages, CD4, CD8, and CD20-positive lymphocytes. Positivity for anti-titin antibody, one of the anti-striated muscle antibodies, was evident. The patient was diagnosed as having nivolumab-related necrotizing myopathy with myasthenia gravis, an immune-related adverse event (irAE). Treatment with prednisolone rapidly ameliorated the symptoms, and the serum CK level normalized. There have been several reports of nivolumab-related myositis with MG. On the basis of the muscle pathology and antibody data, we were able to clarify that necrotizing myopathy was related to the pathogenesis of this case.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:431-435)

**Key words:** nivolumab, immune-related adverse events (irAE), myasthenia gravis, myopathy, anti-striated muscle antibody

---