

症例報告

ペムプロリズマブ投与後に発症した重症筋無力症・筋炎の1例

野田 智子^{1)*} 蔭山 遥¹⁾ 三浦 美紀¹⁾
 田村 拓也¹⁾ 伊藤 宏樹¹⁾

要旨：症例は77歳女性。2015年検診で右肺上葉腫瘤を指摘され、肺腺癌の診断で2016年1月より化学療法を開始した。原発巣増大、同側肺内転移があり、2017年6月ペムプロリズマブが初回投与された。投与約7週間後に両側眼瞼下垂、CK上昇が出現し入院となった。入院後構音障害、嚥下障害、筋力低下も出現した。筋生検実施後ステロイド治療を開始したが、クリーゼとなり人工呼吸器管理、血漿交換を行った。血漿交換後ステロイド治療を継続し症状は緩徐に改善した。重症筋無力症(myasthenia gravis; MG)関連抗体は抗AChR抗体に加え抗LRP4抗体、抗titin抗体陽性で、筋生検所見と合わせペムプロリズマブ投与に関連したMG・筋炎と診断した。

(臨床神経 2019;59:502-508)

Key words：ペムプロリズマブ、免疫チェックポイント阻害薬、重症筋無力症、筋炎、抗titin抗体

はじめに

ペムプロリズマブ(商品名キイトルーダ)はPD-1(programmed cell death-1)に対し親和性を示すヒト化モノクローナル抗体で、日本では2014年に認可されたニボルマブ(商品名オプジーボ)に次ぎ2017年に認可された免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor; ICI)である。その作用機序から副作用として免疫関連有害事象(immune-related adverse events; irAE)を高率に合併し、ニボルマブに関して重症筋無力症(myasthenia gravis; MG)をはじめとする神経筋障害合併の報告が相次いでいる¹⁾²⁾。今回ペムプロリズマブ投与後にMG・筋炎を合併した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：77歳女性

主訴：眼瞼下垂

既往：55歳より高血圧、75歳腰椎圧迫骨折。

家族歴：特になし。

現病歴：2015年12月検診にて右肺上葉腫瘤を指摘され、肺腺癌cT4N2M0, Stage IIIB(UICC-第7版)と診断された。同側の異なった肺葉内への副腫瘍結節があり、根治的放射線治療が困難な範囲であったため、化学療法単独の治療方針となった。またEGFR/ALK(-)であったため、2016年1月から3月までカルボプラチン、ペメトレキセド併用療法を4クール実施した。部分奏功だったため2016年4月よりペメトレキ

セド維持療法を計19回行った。2017年1月原発腫瘍の増大、同側肺内転移を認め2017年5月同部より再生検を実施し、PD-1に対するリガンドであるPD-L1測定を行い、tumor proportion score(TPS)40%であった。KEYNOTE-010試験では、PD-L1陽性細胞1%以上の患者群で、それまでの標準的二次治療であったドセタキセル単剤を治療成績で上回っていた。そのため二次治療としてペムプロリズマブを選択し、2017年6月中旬初回投与を行った。7月上旬に2回目の投与が予定されていたが、炎症反応の上昇と胸部レントゲンで肺炎像を認め延期となった。ペムプロリズマブ投与から約7週間経過した8月上旬、両側眼瞼下垂を自覚し外来受診された。両側眼瞼下垂、CK上昇を認め、MG、筋炎を疑い入院となった。

入院時現症：体温36.8°C、血圧131/88 mmHg、脈拍82/分・整、SpO₂98%(room air)、一般身体所見は異常を認めなかった。神経学的所見では意識清明、高度の両側眼瞼下垂(努力開眼でも眼裂3 mm程度)、全方向性の眼球運動制限を認め、自分で瞼を指で持ち上げ会話・歩行をする状態であった。構音障害、嚥下障害はなく、顔面・頸部・四肢に筋力低下・感覚障害は見られなかった。四肢深部腱反射は下肢で軽度減弱していたが、病的反射は見られなかった。易疲労性はあったが症状の日内変動は見られず、quantitative myasthenia gravis(QMG) scoreは6点だった。

検査所見：血液検査ではCK 6,532 U/l、ミオグロビン4,092 ng/ml、アルドラーゼ73 IU/lと筋原性酵素の上昇を認め、CRP 0.38 mg/dl、赤沈1 Hr値64 mmと軽度炎症所見を認めた。抗核抗体160倍(Speckled 160倍、homogeneous 80倍)と高

*Corresponding author: 一宮市立市民病院脳神経内科〔〒491-8558 愛知県一宮市文京2-2-22〕

¹⁾ 一宮市立市民病院脳神経内科

(Received November 18, 2018; Accepted May 27, 2019; Published online in J-STAGE on July 23, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001251

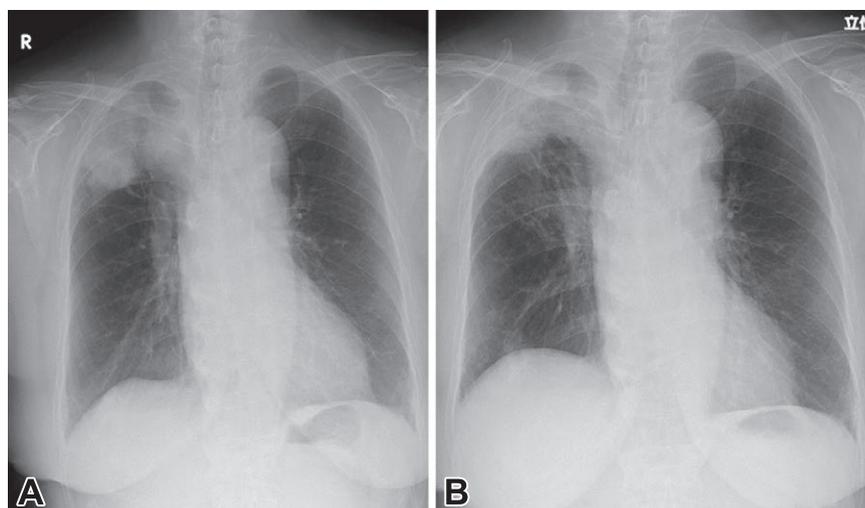


Fig. 1 Chest X-ray findings before pembrolizumab administering (A) and after pembrolizumab administering (B). A mass lesion of right upper lobe noticeably reduced after administering of pembrolizumab.

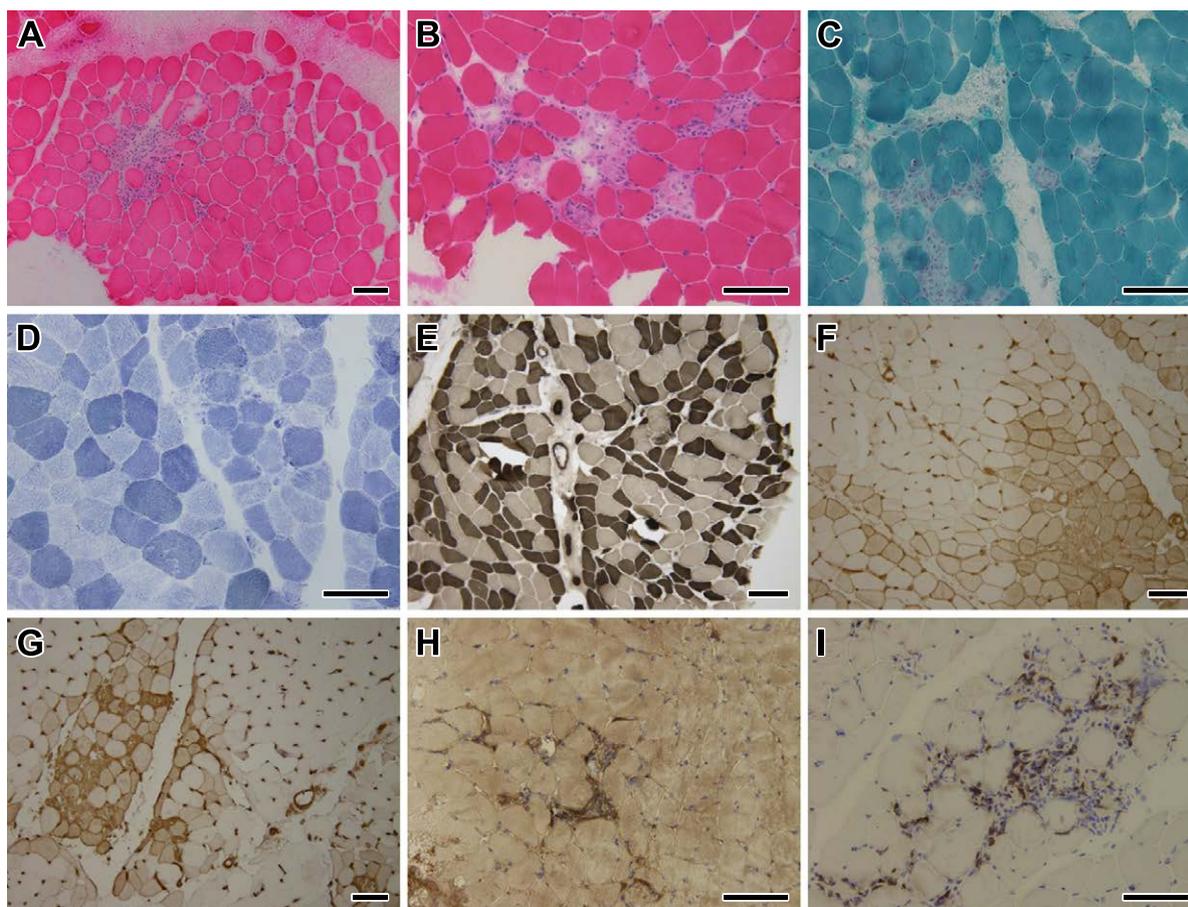


Fig. 2 Pathological findings of the left brachii muscle.

(A)(B) On hematoxylin and eosin (H&E) stained cryosections, there is a variation in fiber size and rounding. Some necrotic fibers and a few regenerating fibers are seen. Mononuclear cell infiltration is seen in endomysium. Necrotizing muscle fibers and mononuclear cells are multifocally confluent. (C) On modified Gomori trichrome, cytoplasmic aggregates or vacuoles are not seen. (D) On NADH, intermyofibrillar networks are mildly disorganized. (E) On ATPase, proportion of type 1 fiber to type 2 fiber is 1:1. Fiber type grouping is not seen. (F) Many muscle fibers show reactivity for MHC (major histocompatibility complex) class I. (G) Some muscle fibers show reactivity for MHC Class II. Lymphocyte were stained CD4 (H) and CD8 (I). Bar = 100 μ m.

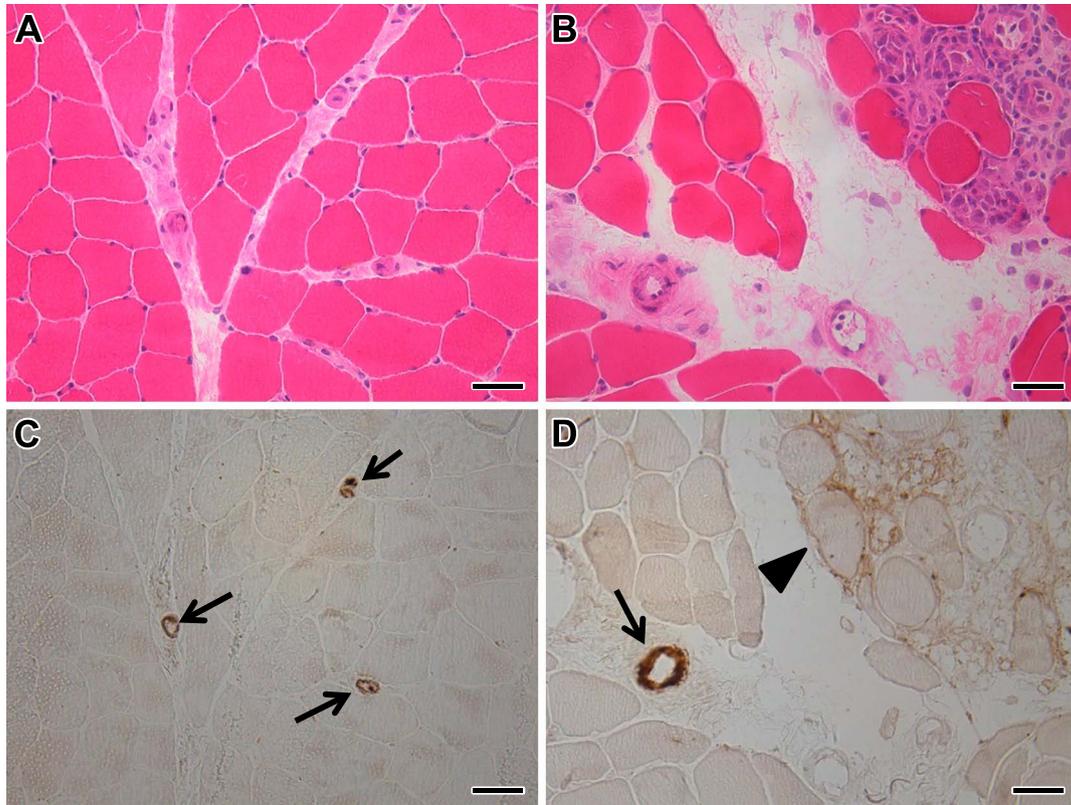


Fig. 3 Muscle histology.

(A)(B) H&E stained frozen sections. (C)(D) C5b-9 deposition on muscle fiber surfaces (arrowhead) and capillaries of perimysium (arrows). Bar = 50 μ m.

値だったが、筋炎などの各種自己抗体：ELISA で測定した抗 Jo-1 抗体、抗 ARS 抗体、抗 TIF1- γ 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 MDA5 抗体、in house captured ELISA 法で測定した抗 SRP 抗体、抗 HMGCR 抗体、抗 MLH1 抗体、抗 PMS1 抗体、抗 PMS2 抗体、抗 TIF1- β 、抗 DFS7 抗体は全て陰性であった。MG 関連自己抗体は抗 acetylcholine receptor (AChR) 抗体 (350 nmol/l)、カイアシルフェラーゼ免疫沈降法で測定した抗低密度リポ蛋白質 (low-density lipoprotein; LDL) 受容体関連蛋白質 4 (LDL-receptor related protein 4; LRP4) 抗体、Cytometric cell-based assay (CBA) で測定した抗横紋筋抗体のうち抗 titin 抗体が陽性で、抗 ryanodine receptor (RyR) 抗体、抗 muscular voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex (Kv1.4) 抗体は陰性だった。テンシロンテストでは、他覚的な改善は見られなかった。反復刺激試験を尺骨神経、顔面神経で行い、顔面神経において刺激頻度 3 Hz で 33% の減衰を認めた。針筋電図では上腕二頭筋に多相性運動単位電位、安静時陽性鋭波を認めた。心エコーは異常なく心電図は洞調律で正常範囲であった。胸部レントゲンでは右上葉に腫瘤影を認めたが、ペムプロリズマブ投与前に比べ著明に縮小していた (Fig. 1)。胸部 CT で胸腺腫の合併は見られなかった。

左上腕二頭筋からの筋生検では筋線維の大小不同、円形化、壊死線維に混じり少数の再生線維を認めた。壊死線維は

局所的に集簇しており、壊死線維の周囲に単核細胞の浸潤が見られた (Fig. 2)。HLA-ABC、DR 陽性線維に加え CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞ともに認め、炎症性ミオパチーに矛盾しない所見であった。また筋線維膜、いくつかの筋外鞘の毛細血管が非特異的に補体 C5b-9 で染色された (Fig. 3)。

入院後経過 (Fig. 4)：入院後構音障害、嚥下障害が悪化し首下がりが出現した。筋生検実施後第 14 病日よりステロイドパルスを 3 日間実施し、その後プレドニゾロン (prednisolone; PSL) 40 mg 内服を開始した。CK は速やかに低下したが、第 17 病日 CO₂ ナルコーシスとなり ICU 入室し noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) を装着した。第 26・27 病日に二重膜濾過血漿交換を実施したところ、血小板が著明に減少し継続できなかった。NPPV 継続困難となり、気管内挿管を行い人工呼吸器管理とした上で第 35~48 病日にかけて単純血漿交換 (plasma exchange; PE) を 7 回行った。この間に気管切開を実施し PSL 40 mg 投与を継続した。第 70 病日より 2 回目のステロイドパルスを実施し、人工呼吸器を離脱できた。その後徐々に症状は改善し、PSL 漸減開始、第 76 病日に酸素投与を終了した。人工呼吸器管理中は経鼻経管栄養としていたが、第 98 病日より経口での食事摂取可能となった。車椅子移乗、歩行訓練を始めたが第 109 病日に右大腿骨転子部を骨折し、同日接合術を実施した。眼症状は PE 実施後第 60 病日

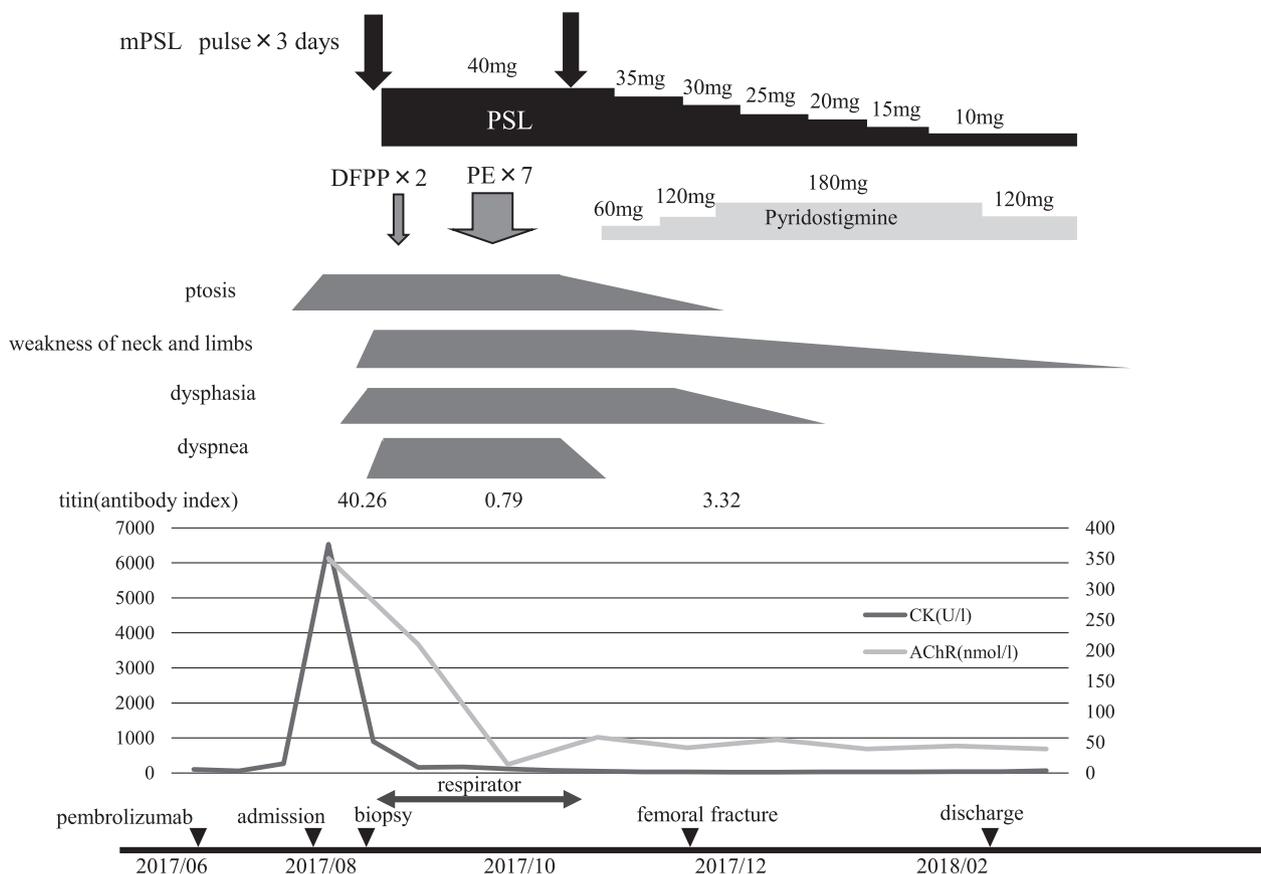


Fig. 4 Clinical course.

The patient was admitted with ptosis and hyper-CK-emia. Her symptom rapidly progressed and presented with symptoms such as neck and limbs weakness, dysphasia and dyspnea. Treatment of intravenous and oral PSL promptly decreased the level of CK. She showed an obvious improvement in symptoms after treatment with PE. mPSL; methylprednisolone, PSL; prednisolone, DFPP; double filtration plasmapheresis, PE; plasma exchange, titin; anti-titin antibody, CK; creatine kinase, AChR; anti-acetylcholine receptor antibody.

頃から改善を認め、第120病日頃には消失した。環境調整、リハビリを行い、PSLを10mgまで減量し、第209病日自宅退院となった。QMGスコアは第85病日32点、第131病日12点、退院前は5点まで改善していた。

考 察

PD-1はT細胞、B細胞、及びNK細胞に発現し、末梢での自己免疫を抑制している。ペムブロリズマブはPD-1に親和性を示すIgG4ヒト化モノクローナル抗体で、活性化T細胞上に発現するPD-1に結合してPD-L1との結合を阻害し、癌細胞による活性化T細胞の抑制を解除する。このため抗腫瘍効果をもたらすと同時に有害事象としてirAEを合併すると考えられている³⁾。新たなICIも使用されるようになっており、irAEの出現頻度・時期には薬剤によって差があるとする報告もあるが、全身のあらゆる臓器に出現する為多数科で連携して治療にあたる必要がある点は共通している⁴⁾⁵⁾。

ICI投与後にMG、筋炎を発症した報告が国内外から相次い

でいる^{6)~12)}。国内からの報告ではニボルマブが投与された9,869名中12名(0.12%)がMGを発症している¹²⁾。特徴として投与開始早期に発症し、急速に症状の悪化を認め、半数がクリーゼを呈していた。10例で抗AChR抗体陽性で、血清CK平均値4,799IU/lと高値を示し、4例が筋炎、3例が心筋炎を合併していた。本症例はニボルマブ関連MGの特徴に共通する点が多い。筋生検を行ったICI関連筋炎10例の検討では、全例がCK上昇(平均値2,668IU/l)を認め4例が心筋炎を合併、9例は免疫学的治療で改善が見られたが、全症例で抗AChR抗体は陰性であった⁶⁾。

ペムブロリズマブ投与後にMG、筋炎を発症した報告も近年増加している^{13)~22)}。MG合併の既報告では悪性黒色腫に対する使用例が大多数を占めるが、胸腺癌、肺癌への投与例も登場している(Table 1)。本例のようにMGと筋炎を合併した報告もあるが、抗AChR抗体が陽性で筋生検での診断もなされている症例は少ない。

また本症例では抗AChR抗体のみならず抗LRP4抗体、抗titin抗体も陽性であったのが特徴であり、MGによる症状が

Table 1 Published cases of pembrolizumab induced myasthenia gravis.

Reference	Age/ Sex	Underlying disease	Symptom onset* (weeks)	Symptoms	Diagnosis	CK (IU/l)	AChR	Immuno-therapy	Outcome
Zimmer (2016) ¹⁶⁾	69/F	MM	6	EOM limitation, ptosis, dyspnea, general weakness	MG	↑	-	IVMP, PLEX	No significant recovery, died
Gonzalez (2017) ¹⁶⁾	71/F	MM	12	EOM limitation, dysphasia, dysarthria, neck and proximal limb weakness	MG	1,200	-	PSL	Recovery (died due to melanoma)
Haddox (2017) ¹⁷⁾	78/M	MM	8	ptosis, facial weakness, dyspnea, dysphasia, dysarthria, proximal limb weakness, myalgia	Necrotic myopathy over a NMJ disorder (Biopsy+)	1,284	+	PLEX, PSL	No significant recovery
Alnahhas (2017) ¹⁸⁾	84/M	MM	12	dysphasia, ptosis, EOM limitation, neck and proximal limb weakness	MG	Normal	+	PSL, IVIg	Death
March (2018) ¹⁹⁾	63/M	MM	2	EOM limitation, ptosis, facial weakness, dyspnea, periorbital edema with erythema	MG with myositis (Biopsy-)	10,386	+	IVIg, IVMP, PLEX, PSL	No significant recovery, died
Makarios (2017) ¹⁾	85/F	MM	4.5	diplopia, ptosis	Ocular MG	NR	-	IVIg, PSL	Recovery
Nguyen (2017) ²⁰⁾	81/M	MM	11	ptosis	Ocular MG	Normal	-	PSL	Recovery
Nguyen (2017) ²⁰⁾	86/F	MM	7	ptosis, dysphagia	Ocular MG	Normal	-	IVMP, PSL	Recovery
Huh (2018) ²¹⁾	34/F	Thymic cancer	8	EOM limitation, ptosis, neck weakness, dyspnea, dysphagia, hypophonia	MG with myositis (Biopsy-)	2,125	+	IVIg, IVMP, PLEX, PSL	Partial recovery
Hibino (2018) ²²⁾	83/M	Lung cancer	5	ptosis, EOM limitation, diplopia, myalgia, weakness of neck	MG with myositis (Biopsy-)	4,361	-	PSL	Recovery
Our case	77/F	Lung cancer	7	ptosis, EOM limitation, dysphagia, dysarthria, dyspnea, neck and limb weakness	MG with myositis (Biopsy+)	6,888	+	IVMP, PLEX, PSL	Recovery

*After administering pembrolizumab

MM: metastatic melanoma, MG: myasthenia gravis, Biopsy: muscle biopsy, CK: creatine kinase, AChR: anti-acetylcholine receptor antibody, NMJ: neuromuscular junction, NR: not reported, IVMP: intravenous methylprednisolone, IVIg: intravenous injection of immunoglobulin, PSL: prednisolone, PLEX: plasmapheresis.

遷延した一因と考えられた。MG患者の血清中に titin, RyR, Kv1.4 などの抗横紋に対する自己抗体が検出され、特定の病型と関連することが報告されてきた²³⁾。抗横紋筋抗体は主に胸腺腫関連MGで検出され、各抗体の陽性頻度は抗 titin 抗体がMG全体の20~40%、抗 RyR 抗体が13~38%、抗 Kv1.4 抗体が12~18%である。抗 titin 抗体は近年増加傾向にある高齢発症MGとの関連が指摘されており、60歳以上の高齢発症のMG患者の60~80%に検出される。抗横紋筋抗体は近年悪性腫瘍との関連からも注目されており²⁴⁾²⁵⁾、2018年2月CBA法の開発により従来よりも高感度に測定することが可能となった。本症例では時系列で抗 titin 抗体価を追跡し、その推移がMGの病勢、抗 AChR 抗体の推移と比較的相関しており興味深かった。

担癌患者が呼吸不全を来した時に人工呼吸器管理を行うかについて、十分な配慮・検討が必要であり、クリーゼの際人工呼吸器管理を選択せず死亡に至った既報告例もある²⁶⁾²⁷⁾。本症例はステロイド治療でCKは速やかに低下したが、筋無力症状は改善が見られず、PE実施後に症状の改善、抗 AChR 抗体の低下が見られており、PEが奏功したと考えられる。ニボルマブ関連MGでは、ステロイド治療によりCKは速やかに低下したが、クリーゼに対してはステロイド治療や免疫グロブリン療法、免疫吸着療法の効果が乏しく、人工呼吸器管理下でPEを行った後に改善が見られた症例が報告されている²⁷⁾。PEが奏功したICI関連MGの報告は多く、本症例のように多様な抗体が関与している場合もあるため、積極的に呼吸器管理を行いつつPEを含む免疫治療を行うことが重要と考える。

ICI投与前からMGを指摘されており、投与後に悪化した症例も報告されている²⁸⁾²⁹⁾。潜在的に自己抗体を持っている症例がICI投与後に発症する可能性もあり、投与前に血清保存しておくことがirAE発現後の診断、治療方針決定のため有用であると考えられる。ICIの適応拡大・使用増加に伴い、irAEとしてのMG、筋炎発症増加が予想され、迅速な診断・対応ができるよう各診療科との連携をはかることが重要である。

謝辞：筋病理診断：名古屋大学医学部神経内科 野田成哉先生、勝野雅央先生、筋炎関連自己抗体測定：名古屋大学皮膚科 室慶直先生、重症筋無力症関連自己抗体測定：慶應義塾大学神経内科 鈴木重明先生、長崎川棚医療センター臨床研究部 樋口理先生、肺癌治療：一宮市立市民病院呼吸器内科 福島曜先生、ご指導、ご助言に深謝申し上げます。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- Makarious D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2017;82:128-136.
- 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.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-148.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-2017.
- Kadono T. Immune-related adverse events by immune checkpoint inhibitors. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2017;40:83-89.
- Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018;91:e985-e994.
- Kimura T, Fukusima S, Miyashita A, et al. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. *Cancer Sci* 2016;107:1055-1058.
- Shirai T, Sano T, Kamijo F, et al. Acetylcholine receptor binding antibody-associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis induced by nivolumab in a patient with melanoma. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:86-88.
- Loochtan A, Nickolich M, Hobson-Webb LD. Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer. *Muscle Nerve* 2015;52:307-308.
- Polat P, Donofrio PD. Myasthenia gravis induced by nivolumab therapy in a patient with non-small-cell lung cancer. *Muscle Nerve* 2016;54:507.
- Sciaccia G, Nicoletti A, Rampello L, et al. Benign form of myasthenia gravis after nivolumab treatment. *Muscle Nerve* 2016;54:507-509.
- Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017;89:1127-1134.
- Vallet H, Gaillet A, Weiss N, et al. Pembrolizumab-induced necrotic myositis in a patient with metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2016;27:1352-1353.
- Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210-225.
- Liewluck T, Kao JC, Mauermann ML. PD-1 Inhibitor-associated Myopathies: Emerging immune-mediated myopathies. *J Immunother* 2018;41:208-211.
- Gonzalez NL, Puwanant A, Lu A, et al. Myasthenia triggered by immune checkpoint inhibitors: New case and literature review. *Neuromuscul Disord* 2017;27:266-268.
- 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.
- Alnahhas I, Wong J. A case of new-onset antibody-positive myasthenia gravis in a patient treated with pembrolizumab for melanoma. *Muscle Nerve* 2017;55:E25-E26.
- March KL, Samarin MJ, Sodhi A, et al. Pembrolizumab-induced myasthenia gravis: A fatal case report. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24:146-149.
- Nguyen BH, Kuo J, Budiman A, et al. Two cases of clinical myasthenia gravis associated with pembrolizumab use in responding melanoma patients. *Melanoma Res* 2017;27:152-154.

- 21) Huh SY, Shin SH, Kim MK, et al. Emergence of myasthenia gravis with myositis in a patient treated with pembrolizumab for thymic cancer. *J Clin Neurol* 2018;14:115-117.
- 22) Hibino M, Maeda K, Horiuchi S, et al. Pembrolizumab-induced myasthenia gravis with myositis in a patient with lung cancer. *Respirol Case Rep* 2018;6:e00355.
- 23) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis* 2011;740583.
- 24) McKeon A, Lennon VA, LaChance DH, et al. Striational antibodies in a paraneoplastic context. *Muscle Nerve* 2013;47:585-587.
- 25) Horta ES, Lennon VA, Lachance DH, et al. Neural autoantibody clusters aid diagnosis of cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:3862-3869.
- 26) Shirai T, Sano T, Kamijo F, et al. Acetylcholine receptor binding antibody-associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis induced by nivolumab in a patient with melanoma. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:86-88.
- 27) Loochtan A, Nickolich M, Hobson-Webb LD. Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer. *Muscle Nerve* 2015;52:307-308.
- 28) Lau KH, Kumar A, Yang IH, et al. Exacerbation of myasthenia gravis in a patient with melanoma treated with pembrolizumab. *Muscle Nerve* 2016;54:157-161.
- 29) Zhu J, Li Y. Myasthenia gravis exacerbation associated with pembrolizumab. *Muscle Nerve* 2016;54:506-507.

Abstract

A case of myasthenia gravis and myositis induced by pembrolizumab

Tomoko Noda, M.D., Ph.D.¹⁾, Haruka Kageyama, Ph.D.¹⁾, Miki Miura, Ph.D.¹⁾,
Takuya Tamura, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hiroki Ito, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Ichinomiya Municipal Hospital

A 77-year-old woman with lung adenocarcinoma noticed bilateral ptosis 7 weeks after a first pembrolizumab infusion. Her symptoms rapidly progressed to generalized manifestations including limb and neck weakness, dyspnea, and dysphasia within the following two weeks. We diagnosed her with pembrolizumab-related myasthenia gravis and myositis based on clinical symptoms, elevation of muscle enzymes and anti-acetylcholine receptor antibodies, repetitive nerve stimulation and muscle biopsy. We commenced combination immunotherapy, including intravenous and oral steroid therapy, immune absorption therapy and plasma exchange therapy with noninvasive positive-pressure ventilation and tracheotomy positive pressure ventilation. She had gradual symptoms improvement and discharged after 209 days in a hospital. In this case, anti-titin antibodies, one of anti-striational antibodies, was positive and correlated with severity of myasthenia gravis. With the development of immune checkpoint inhibitors for various malignancies, clinicians should closely monitor patients for important immune-related adverse events and coordinate on early treatment.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:502-508)

Key words: pembrolizumab, immune checkpoint inhibitor, myasthenia gravis, myositis, anti-titin antibody