8 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象に伴う重症筋無力症に対して血漿交換が奏功した１例

社会医療法人財団 慈泉会 相澤病院腎臓内科[1)]
立花 翔介[1)] 岩渕 良平[1)] 戸田 滋[1)] 小口 智雅[1)]

【背景】

免疫チェックポイント阻害薬による免疫有害事象(immune-related adverse events: irAE)は様々な臓器に発症し、その中でも神経・筋障害は多彩である。代表的な神経・筋障害として重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)があり、irAEによるMG(irAE-MG)は一般的なMGと比較しクリーゼに移行し重症化する危険性が高いことが知られている[1)]。今回われわれはirAE-MGに対して血漿交換を行い良好な経過を得られたため報告する。

【症例】

74歳、男性。

主訴：筋力低下、嚥下障害。

既往歴：右小細胞肺癌 cT4N2M1b、高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

アレルギー歴：特記事項なし。

内服：テルミサルタン 80 mg、アムロジピン 5 mg。

社会生活歴：喫煙：20 本/日を54年間。飲酒：機会飲酒。

現病歴：1か月前に小細胞肺癌cT4N2M1bと診断され、 抗PD-L1(programmed cell death ligand 1)抗体であるアテゾリズマブを含む化学療法が開始された。2週間前に2クール目が投与されたが、その後全身の筋痛が出現しirAE筋炎と判断され入院となった。副腎皮質ステロイド(corticosteroid: CS)投与と免疫グロブリン大量静注(Intravenous immunoglobulin: IVIg)が行われ筋炎は著明に改善したが、嚥下障害や喀痰増加、近位筋優位の筋力低下が出現した。テンシロンテストが陽性となり、irAE-MGと診断され血漿交換目的に当科紹介となった。

身体所見：身長 162 cm。体重 63.0 kg。BMI 24.0 kg/m²。意識清明。体温 36.5℃。血圧 114/89 mmHg。脈拍 72 bpm、整。呼吸数 16 回/分。SpO_2 96%(安静時 room air)。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染なし。心音はⅠ音Ⅱ音整で、心雑音聴取しない。呼吸音左右差なく、副雑音聴取しない。腹部は平坦、軟。腸蠕動音は正常で圧痛なし。下腿に浮腫なし。神経学的所見では、両側の眼瞼下垂があり複視は認めなかった。発声は開鼻声で構音障害を認めた。徒手筋力テスト(Manual Muscle Test: MMT)は三角筋4/4、上腕二頭筋5/5、上腕三頭筋5/5、腸腰筋3/4、大腿四頭筋4/4、大腿二頭筋5/5、前脛骨筋5/5、腓腹筋5/5であった。筋把握痛はなく、病的反射や感覚障害は認めなかった。

検査所見：血液検査所見(表1)では、CS投与の影響で白血球やBUNの上昇を認めた。irAE筋炎で入院した時はCKの上昇みられたが、治療にて正常化した。抗AchR抗体と抗Musk抗体は陰性であった。胸腹部CT線所見(図1)では右肺癌や多発リンパ節転移の軽度残存を認めた。エドロホニウム投与にて鼻声が改善し、大腿四頭筋のMMTが4/4から 4+/4+と改善したことからテンシロンテスト陽性であった。

問合せ先：立花 翔介 〒390-0814
松本市本庄2-5-1 相澤病院腎臓内科 (TEL 0263-33-8600)

<血液検査>

（血算）		（生化学）			
WBC	14,400 / μl	TP	7.0 g/dl	Ca	8.9 mg/dl
NUT	88.6 %	Alb	3.3 g/dl	HDL-C	49 mg/dl
MON	4.1 %	AST	40 U/l	LDL-C	177 mg/dl
EOS	0.0 %	ALT	36 U/l	TG	104 mg/dl
BAS	0.1 %	ALP	59 U/l	Glu	106 mg/dl
LYM	7.2 %	T-Bil	1.2 mg/dl	HbA1c	7.3 %
RBC	405万 / μl	LDH	292 U/l	NTproBNP	229 pg/ml
Hgb	12.6 g/dl	CK	233 U/l	IgG	1,918 mg/dl
HCT	36.8 %	（入院時のCK 2,071 U/l）		IgA	152 mg/dl
MCV	90.9 fl	BUN	42.6 mg/dl	IgM	39 mg/dl
PLT	11.7万 / μl	UA	6.1 mg/dl	抗核抗体	40 倍
（凝固）		Cre	1.0 mg/dl	抗AchR抗体	0.2 nmol/l
PT	11.7 sec	eGFR	56.4 ml/min/1.73㎡	抗MUSK抗体	(-)
PT-INR	1.06	Na	133 mmol/l		
APPT	24.1 sec	K	4.9 mmol/l		
FIB	277 mg/dl	Cl	100 mmol/l		

表 1 血液検査所見

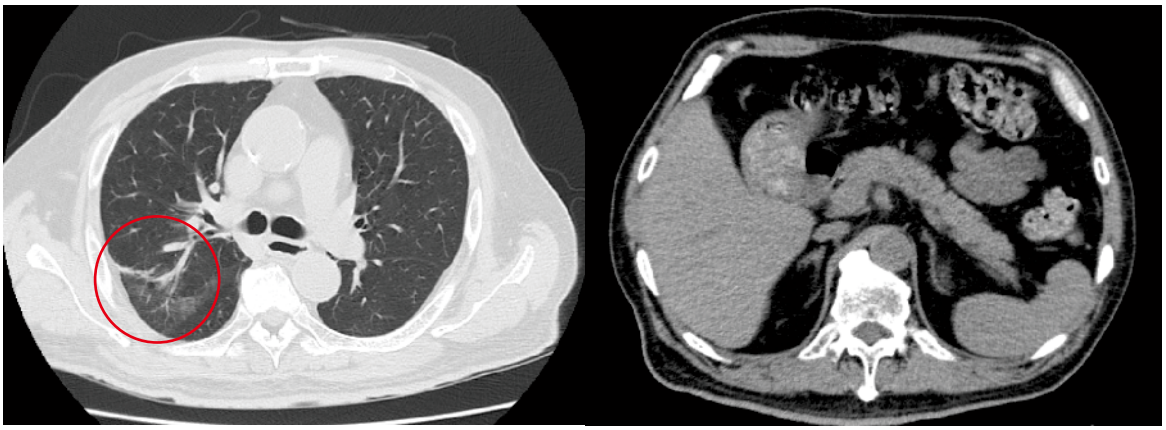

図 1 胸腹部単純 CT 所見(右肺癌を図示)

経過(図 2):irAE 筋炎にて入院となり、当初は PSL 40mg 内服が行われたが改善に乏しかったため、第 26 病日からステロイドパルス療法や IVIG が行われた。irAE 筋炎は改善し、後療法として PSL 50 mg 内服が投与されていたが、第 35 病日に筋力低下や嚥下障害が出現し、テンシロンテスト陽性から irAE-MG の診断となった。すでにステロイドパルスや IVIG が行われた後で症状が出現し、構音障害と嚥下障害が著明であり MG クリーゼへ移行する危険性が高いことから、血漿交換目的に当科紹介となった。アルブミン置換、処理量 1.1PV、週 2 回での単純血漿交換を第 40 病日から開始し、血漿交換開始後から筋力低下や嚥下障害は改善傾向となった。食事は一時的にミキサー食となっていたが、3 回目の血漿交換後には嚥下障害はほとんど消失し一般食を食べられるようになった。PSL 漸減に伴いタクロリムスが開始され、血漿交換は計 7 回で終了となり、軽度の筋力低下は残存したものの良好な経過が得られた。

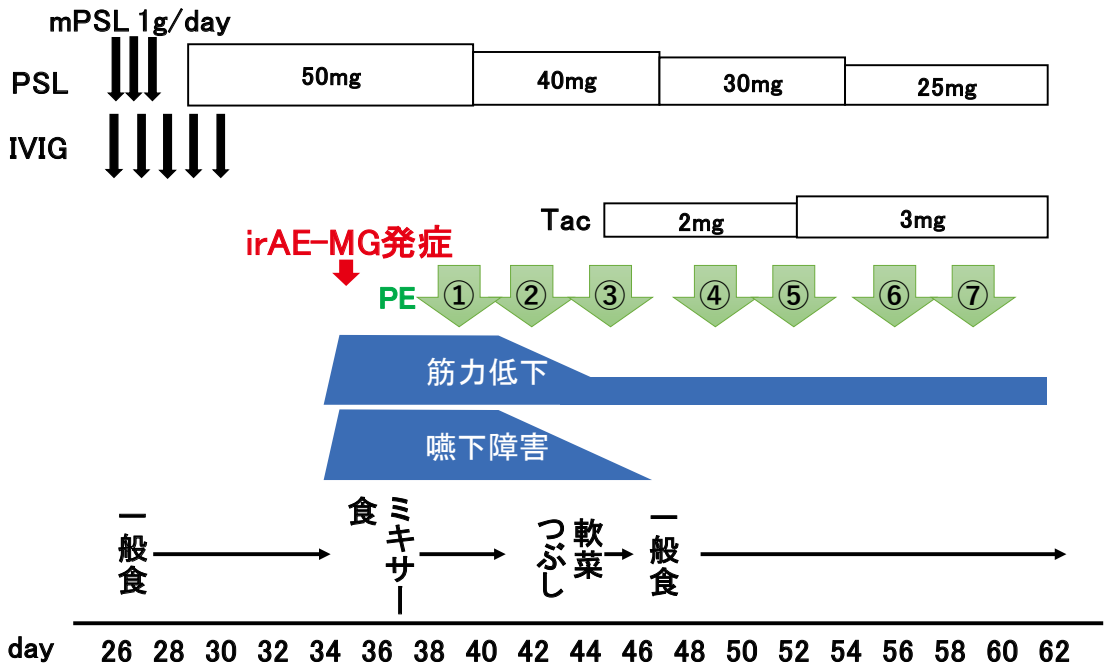

図 2 入院後経過

【考察】

irAE-MG は抗 PD-1/PD-L1 抗体の投与後に発症することが知られており、国内の報告では抗 PD-1 抗体であるニボルマブを投与された患者の 0.12%で irAE-MG がみられ、多くが 2 回目の投与までの早期に発症した[2]。一般的な MG との比較し irAE-MG では、MGFA(Myasthenia Gravis Foundation of America)重症度分類における重症例が 58%と高い。また、症状としては顔面筋麻痺、嚥下困難、構音障害、呼吸困難を生じることが多く、約半数に MG クリーゼへの移行がみられた[3]。そのため早期からの治療介入が重要であり、米国の免疫チェックポイント阻害薬による有害事象に関するガイドラインでは、irAE-MG の治療では CS のみで改善しなかった場合、または重篤な症状を呈した場合に IVIG または血漿交換を追加することを推奨している[4]。本症例は上述の通り重症度が高かったことなどから早期に血漿交換を行い、呼吸器管理となることなく良好な経過が得られた。

irAE-MG に対して第一選択治療として IVIG または血漿交換が行われた群と CS のみを投与された群を比較した報告では、IVIG または血漿交換が行われた群の方が転帰が良好であった[5]。また、CS 開始後に症状が増悪した患者に対して、二次治療として IVIG または血漿交換が行われたものの、改善が乏しかった症例も報告されている[5]。このこと踏まえ、irAE-MG の急性発症と進行の早さを考慮すると、初期症状の重症度に関係なく第一選択で IVIG または血漿交換を早期に使用した方が良いと考える。

また、高用量の CS の使用が約 50%の患者で MG の一過性の増悪を引き起こすとされており、分解されたリンパ球から放出された抗体の作用や神経筋接合部におけるコリンエステラーゼの活性化など、様々な仮説があるが主なメカニズムは解明されていない[6]。この一過性の増悪のリスクを防ぐためにも、CS 投与前または同時に IVIG または血漿交換が必要と考える。

【結語】

irAE-MG は一般的な MG と異なり、クリーゼへ移行する可能性が高く、早期に診断し治療開始することが求められる。irAE-MG の治療では原因薬剤の中止や CS 投与が第一選択となるが、早期から IVIG または血漿交換を行うことも重要だと考える。

著者の利益相反(COI)開示:本論文に関連して特に申告なし。

【参考文献】

1）野田 智子, 蔭山 遥, 三浦 美紀 et al. ペムブロリズマブ投与後に発症した重症筋無力症・筋炎の1例. 臨床神経学. 2019; 59: 502-508.

2）Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. Neurology. 2017; 89: 1127-1134.

3）鈴木 重明. 免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症. 臨床神経生理学. 2018; 46(2): 101-104.

4）Julie B, Christina L, Bryan S, 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(17): 1714-1768.

5）Houssein S, Daniel J, Van Anh T, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2019; 319(7).

6）R G Miller, H S Milner-Brown, A Mirka. Prednisone-induced worsening of neuromuscular function in myasthenia gravis. Neurology. 1986; 36(5): 729-732.