

腎盂癌術後補助療法のニボルマブ投与中に 重症筋無力症を発症した1例

鳥根県立中央病院泌尿器科

杉谷 智之*・安藤 謙・藤川慎之介・吉野 干城

(受付日: 2024 年 7 月 16 日, 受理日: 2024 年 8 月 19 日)

抄録:

2022 年 3 月に尿路上皮癌における術後補助療法としてニボルマブが保険適応となった。ニボルマブ投与後に免疫関連有害事象で重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) を発症する頻度は 0.12 % と非常に稀で、一般的な MG と比べ、症状は急速に進行しクリーゼを伴う重症例が多いとされ、迅速な対応が求められる。今回、ニボルマブ投与中に発症した MG を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例は 79 歳、女性。20XX 年 4 月に近医より肉眼的血尿で当院を紹介受診。造影 CT で左腎盂腫瘍、傍大動脈リンパ節腫大、左肺結節を認めた。分離尿細胞診でクラス V, Urothelial carcinoma 疑い、気管支鏡下生検で肺腺癌を認め、左腎盂癌 cT3N1M0, 肺腺癌 cT2aN0M0 の診断。20XX 年 5 月から GCBDCA 療法開始。20XX 年 11 月、腹腔鏡下左腎尿管全摘除術を施行。病理結果は urothelial carcinoma, sarcomatoid variant, G3, ypT3, RM0, ypN0。20XX 年 12 月術後補助療法としてニボルマブを開始。3 サイクル終了後に両側眼瞼下垂、CK: 1,523 U/L と高値を認め、MG として入院。第 2 病日にプレドニゾン 5 mg を開始し、第 5 病日に CK 低下、第 12 病日に眼瞼下垂は消失した。術後 1 年 6 カ月経過するが、左腎盂癌、重症筋無力症共に再発なく経過している。

(西日泌尿. 87: 18-23, 2024)

キーワード: ニボルマブ, 重症筋無力症, irAE

緒 言

ニボルマブは PD-1 (programmed cell death-1) に対する IgG4 モノクローナル抗体で免疫チェックポイント阻害薬の一つとして 2014 年に保険収載となった。2016 年 8 月に腎細胞癌に保険適応となり、2022 年 3 月に尿路上皮癌における術後補助療法として保険適応となり、今後、泌尿器科医の使用頻度はさらに増えると考えられる。

irAE の MG の特徴として、発症時期は、免疫チェックポイント阻害剤導入初期が多く、一般的な MG と比べ、症状が急速に進行し、球症状やクリーゼを伴う重症例が多いとされる。また、血清 CK が高値となることが多く、筋炎・心筋炎を合併している場合もあるが、免疫抑制療法が有効である¹⁾。

今回われわれは、腎盂癌術後補助療法でのニボルマブ

投与中に発症した MG を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 79 歳、女性

主訴 両側眼瞼下垂

家族歴 特記事項なし

既往歴 深部静脈血栓症

内服歴 エドキサバントシル酸塩水和物

現病歴 20XX 年 4 月近医より肉眼的血尿で紹介受診した。造影 CT で左腎盂に長径 57 mm 大の腫瘍、短径 10 mm 大の傍大動脈リンパ節腫大、長径 27 mm 大の左肺結節を認めた。分離尿細胞診: クラス V, Urothelial carcinoma 疑いであった。気管支鏡下生検を施行し、肺腺癌の病理結果であった。以上から左腎盂癌 cT3N1M0, 肺腺癌 cT2aN0M0 の診断となった。肺腺癌にも GCBDCA 治療効果が期待できることから、20XX 年 5 月に GCBDCA を開始し、合計 6 サイクル施行した。傍大動脈リンパ節が縮小したため、20XX 年 11 月に腹腔

* 〒693-8555 鳥根県出雲市姫原町 4 丁目 1 番地 1
TEL 0853-22-5111, FAX 0853-21-2975

鏡下左腎尿管全摘除術を施行した。病理結果：Urothelial carcinoma, Sarcomatoid variant G3, ypT3, u-lt0, RM0, ypN0 (0/6)

20XX年12月に術後補助療法としてニボルマブを開始し、20XX+1年1月3サイクル終了後、両側眼瞼下垂、CK：1,523 U/Lと高値を認め、入院となった。

初診時現症 身長：149.0 cm、体重：41.5 kg、PS：0、血圧 115/80 mmHg、体温 36.5 度、両側眼瞼下垂あり、顔面神経麻痺なし、舌麻痺なし、構音障害なし、

四肢：三角筋、二頭筋、手首屈曲・伸展、腸腰筋、四頭筋、ハムストリング、前脛骨筋、下腿三頭筋に筋力低下なし、感覚障害なし

検査所見（血液検査）WBC 4730 / μ l, RBC 413 万 / μ l, Hb 11.8 g/dl, PLT 22.7 万 / μ l, CRP 0.09 mg/dl, T-Bil 0.5 mg/dl, AST 78 U/L, ALT 78 U/L, LDH 784 U/L, BUN 14.6 mg/dl, Cre 0.97 mg/dl, Na 141.3 mmol/L, K 4.1 mmol/L, 血糖 111 mg/dl, CK 1523 U/L

CK-MB 79 U/L, 心筋トロポニン I 33.4 pg/mL, TSH 2.53 μ IU /ml, FT3 2.78 pg/mL, FT4 1.16 ng/dl

（自己抗体検査）抗 AChR 0.1 nmol/l, 抗 Jo-1 抗体 < 1.0 U/ml, 抗 ARS 抗体 陰性, 抗核抗体抗体価 < 40

頭部 MRI 所見 異常なし

心電図 心拍数 98 bpm, 洞調律, ST 変化なし

心臓超音波 壁運動異常なし, 心嚢液貯留なし

反復刺激検査 正中神経、顔面神経で行い、Waning や Waxing はなし

針筋電図 左上腕二頭筋で行い、運動単位電位の高振幅・多相化はなし

テンシロンテスト 陽性

入院後経過 生理検査結果から心筋炎、筋炎の合併は否定的、テンシロンテストが陽性であり、MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) 病型分類 class I（眼筋型）の診断に至った。第2病日より、プレドニン 5 mg を開始し、第5病日でCK低下（Fig. 1）、眼瞼下垂も軽快傾向となり、第12病日には眼瞼下垂は消失した。

現在は外来でプレドニン 5 mg 内服を継続中、ニボルマブ投与は再開せず、肺腺癌に対しては放射線照射を施行した。術後1年6カ月経過するが、左腎盂癌、MG共に再発なく経過している。

考 察

MGは神経筋接合部のアセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor, AChR) または筋特異的チロシンキナーゼ (muscle-specific tyrosine kinase, MuSK) に対する自己抗体によって引き起こされる神経筋接合部における臓器特異的な自己免疫疾患である。臨床症状の特徴は運動の反復に伴い骨格筋の筋力が低下し（易疲労性）、休息により改善すること、夕方に症状が変動すること（日内変動）、日によって症状が変動すること（日差変動）である。初発症状としては眼瞼下垂や眼球運動障害による複視などの眼症状が多く、四肢の筋力低下は近位筋に目立ち、嚥下障害、構音障害、呼吸障害をきたすことがある²⁾。

ニボルマブは、ヒト PD-1 に対するヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害し、癌抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性を増加させることにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている³⁻⁷⁾。一方で PD-1 を阻害すると、制御性 T 細胞や IL-10 を産生する免疫寛容を促進する細胞が抑制され、過度な免疫応答から自己免疫疾患を引き起こすことが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。irAE の MG の機序は AChR に対する自己反応性 T 細胞の活性化と自己抗体の産生であると考えられている。

鈴木¹¹⁾ はニボルマブ関連 MG (nivolumab-related MG, nivoMG) と薬剤によらない通常 MG (idiopathic MG, iMG) との比較を報告した。2014 年から 2016 年までの2年間での市販後調査中 MG を発症した nivoMG 12 例と iMG 105 例で比較し、臨床像を明らかにした (Table 1)。iMG のほとんどにおいて、数カ月にわたって易疲労性や日内変動を伴う筋力低下が進行するのに対して、nivoMG は数日で急速に進行する。nivoMG では構音障害、嚥下障害、顔面筋麻痺の頻度が高く、特に呼吸困難は高頻度であった。nivoMG は MGFA 病型分類 class 3 以上の重症の割合は 67 % に対して、iMG では 27 % であった。抗 AChR 抗体の陽性頻度は nivoMG と iMG で差はなく、抗 MuSK 抗体が陽性の nivoMG の症例は報告がなかった。血清 CK 値は nivoMG で平均 4,799 IU/L と著明な高値を示し、4 例で筋炎、3 例で心筋炎を合併している。nivoMG の治療はニボルマブの中止とステロイドを中心とした免疫抑制療法が全例で行われており、プレドニゾロンで 0.75-1.0 mg/kg/day で開始し 1-2 カ月継続した後に減量が行われた。nivoMG の 12 例の中には免疫抑制療法が奏功し、2 例でニボル

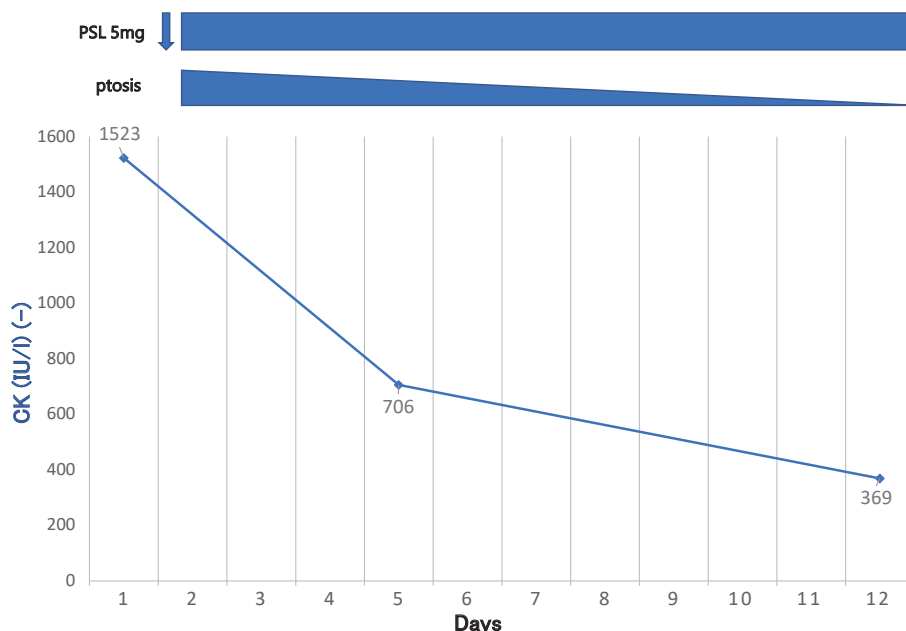


Fig. 1 Clinical course of this case.

Table 1 Nivolumab-related MG (nivolumab-related MG, nivo MG) vs. conventional MG (idiopathic MG, iMG).

	nivoMG (N=12)	iMG (N=105)	p
年齢	73.5 ± 6.3	47.8 ± 16.7	<0.001
性 (M : F)	6 : 6	59 : 46	NS
MGFA 分類			0.004
Class 1 (眼筋型)	2 (17%)	35 (33%)	
Class 2 (軽症全身型)	2 (17%)	42 (40%)	
Class 3 (中等症全身型)	1 (8%)	18 (17%)	
Class 4 (重症全身型)	1 (8%)	3 (3%)	
Class 5 (クリーゼ)	6 (50%)	7 (7%)	
症状			
複視	9 (75%)	79 (75%)	NS
眼瞼下垂	8 (67%)	89 (85%)	NS
顔面筋麻痺	5 (42%)	12 (11%)	0.02
嚥下困難	7 (58%)	23 (22%)	0.02
構音障害	6 (50%)	18 (17%)	0.02
呼吸困難	8 (67%)	12 (11%)	<0.001
四肢筋力低下	8 (67%)	65 (62%)	NS
頸部筋力低下	6 (50%)	42 (40%)	NS

	nivoMG (N=12)	iMG (N=105)	p
自己抗体			
Acetylcholine receptor 陽性	10 (83%)	82 (78%)	NS
Muscle-specific tyrosine kinase 陽性	0 (0%)	4 (4%)	NS
クレアチンキナーゼ (IU/L)	4799 ± 4415	119 ± 193	0.003
筋炎	4 (33%)	1 (1%)	
心筋炎	3 (25%)	0 (0%)	
治療			
コリンエステラーゼ阻害薬	5 (42%)	91 (87%)	<0.001
プレドニゾロン	10 (83%)	67 (64%)	NS
免疫抑制剤	1 (8%)	21 (20%)	NS
ステロイドパルス	5 (42%)	25 (24%)	NS
免疫グロブリン	6 (50%)	20 (19%)	0.04
血液浄化療法	4 (33%)	12 (11%)	NS
胸腺摘除術	0 (0%)	30 (29%)	NS
呼吸筋補助	5 (2%)	7 (7%)	0.001

マブを再開可能であった。

nivoMG に関して、此枝ら¹²⁾が集計報告した7例に自験例を加えた8例の臨床データを Table 2 に示す¹²⁻¹⁸⁾。これまで報告があったすべての症例が初回投与か

ら3回以内、最終投与から1カ月以内に発症しており、本症例も合致した。臨床症状の特徴はいずれも眼瞼下垂や複視といった眼筋症状を伴っている。抗 AChR 抗体は1例を除き陽性であるが、抗体価は 0.4-28.0 nmol/l

Table 2 Review of 8 cases with MG induced by nivolumab reported in the English literature and the present case.

Age/Sex	80/male	81/female	70' s/female	70/male	65/male	81/female	74/female	Present case
Nivolumab	Once	Once	ND	Once	Two cycles	Three cycles	Two cycles	Three cycles
Duration between the last use and MG onset	2 weeks	13 days	ND	16 days	10 days	ND	5 days	7 days
Symptoms	Weakness Dyspnea	Myalgia Weakness Ptosis Diplopia Dyspnea	Ptosis Diplopia	Ptosis Diplopia	Ptosis Diplopia	Ptosis Nasal voice Weakness	Diplopia Dysphagia Dyspnea Weakness Myalgia	Ptosis
Autoantibodies	AChR+ ANA- ARS-	AChR+ TPO+ ANA- ARS-	AChR+ ANA+	AChR+	AChR- MuSK-	AChR+	AChR+ ANA+ TG+ MuSK- ARS- SRP-	AChR- ANA- TPO- TG- ARS-
Anti AChR-antibody	28 nmol/l	12.4 nmol/l	ND	1.64 nmol/l	ND	0.40 nmol/l	0.30 nmol/l	0.1 nmol/l
Myositis	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No
Creatine kinase	9536 IU/l	8729 IU/l	654 IU/l	ND	ND	ND	5331 IU/l	1523 IU/l
Therapy	PSL pulse IA IVIg PE	PSL IVIg	PSL ChEI	PSL PP IVIg	ChEI	PSL	PSL pulse ChEI IVIg PE	PSL
Outcome	Improvement	Death	Improvement	Death	Remission	Remission	Improvement	Improvement

AChR: acetylcholine receptor, ANA: anti-nuclear antibody, ARS: aminoacyl-tRNA synthetases, TPO: anti-thyroid peroxidase, MG: myasthenia gravis, MuSK: muscle specific kinase, TG: anti-thyroglobulin, SRP: signal recognition particle, PSL: prednisolone, IA: immunoadsorption, IVIg: intravenous injection of immunoglobulin, PE: plasma exchange, PP: plasmapheresis, ChEI: cholinesterase inhibitors, ND: no data

と通常の MG に比べて高値ではなかった。本症例も抗 AChR 抗体は陰性であった。治療はピリドスチグミンのみで軽快した例もあったが、クリーゼを伴う重症例の多くがステロイドを中心として免疫グロブリン療法や免疫吸着療法、血漿交換を組み合わせ治療していた。報告例のうち死亡例は 2 例あるが、いずれも担癌患者であることから人工呼吸器管理を選択しなかったことも影響していると考えられる。

本症例は症状が軽度であったため、プレドニゾン 5 mg を開始し、改善が得られた。ステロイドパルスで開始し、漸減し、維持される事も多いが、治療期間の長期化、合併症が懸念された。それでも、急速にクリーゼに陥る報告もされており、治療方針に関しても神経内科への早期コンサルテーションが重要である。また、MG に加えて筋炎・心筋炎を合併する症例があり血清 CK 高値を伴うことがあると報告されており、本症例では筋炎マーカーも陰性、生理検査で筋炎は疑われないため、自己免疫の標的が神経筋接合部に局限しておらず、骨格筋全体に広がっている可能性も推測される。また、Spain ら¹⁹⁾ は、抗 CTLA-4 と抗 PD1 の抗体併用療法での神経毒性について報告しており、神経毒性が奏効の

予測因子である可能性について提言した。病理結果が Sarcomatoid variant と予後不良にも関わらず²⁰⁾、術後 1 年 6 カ月再発を認めていない。自験例においても、irAE としての神経毒性が予後良好を示唆する predictor となっているかもしれない。

ニボルマブは現在多くの悪性腫瘍へ適応が拡大されている。ニボルマブ投与後に発症する MG は今後も増加することが予想される。また、irAE 関連 MG は重篤な病態に至る割合が高く、泌尿器科医も初期対応、初期診断、神経内科医への迅速なコンサルテーションが求められる。

本論文の要旨は、第 137 回 日本泌尿器科学会山陰地方会において発表した。

結 語

腎盂癌術後補助療法でのニボルマブ投与中に発症した MG を経験した。泌尿器科領域では腎癌に加え、尿路上皮癌でも保険適応となり、今後の使用頻度は増加すると思われる。これまで報告された irAE 関連 MG の特徴として、投与早期の発症、クリーゼ、筋炎・心筋炎の合併

などの重症化の可能性，抗体価は高値でないことは，念頭に置いておく必要があり，専門医への早期コンサルテーションが重要である。

文 献

- 1) Suzuki, S. et al.: Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*. **8** (9 11): 1127-1134, 2017.
- 2) 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022. 東京，南江堂，2022.
- 3) Robert, C. et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* **372**: 320-330, 2015.
- 4) Weber, J. S. et al.: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (Check-Mate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **16**: 375-384, 2015.
- 5) Wang, C. et al.: In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol. Res.* **2**: 846-856, 2014.
- 6) Topalian, S. L. et al.: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**: 2443-2454, 2012.
- 7) Topalian, S. L. et al.: Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J. Clin. Oncol.* **32**: 1020-1030, 2014.
- 8) Reck, M. et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**: 1823-1833, 2016.
- 9) Hodi, F. S. et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* **363**: 711-723, 2010.
- 10) Ribas, A. et al.: Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **16**: 908-918, 2015.
- 11) 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*. **46**: 101-104, 2018.
- 12) 此枝史恵・他：ニボルマブ投与後に筋炎合併重症筋無力症を発症下 1 例. *臨床神経*. **57**: 373-377, 2017.
- 13) Kimura, T. et al.: Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. *Cancer Sci.* **107**: 1055-1058, 2016.
- 14) Shirai, T. et al.: Acetylcholine receptor binding antibody-associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis induced by nivolumab in a patient with melanoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **46**: 86-88, 2016.
- 15) 適正使用ガイドブック 2. 注意すべき副作用とその対策 2. 重症筋無力症，筋炎. 小野薬品工業株式会社，東京，2016.
- 16) Loochtan, A. I. et al.: Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer. *Muscle Nerve*. **52**: 307-308, 2015.
- 17) Polat, P. and Donofrio, P. D.: Myasthenia gravis induced by nivolumab therapy in a patient with non-small-cell lung cancer. *Muscle Nerve*. **54**: 507, 2016.
- 18) Sciacca, G. et al.: Benign form of myasthenia gravis after nivolumab treatment. *Muscle Nerve*. **54**: 507-509, 2016.
- 19) Spain, L. et al.: Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann. Oncol.* **2** (82): 377-385, 2017.
- 20) Monn, M. F. et al.: Contemporary bladder cancer: variant histology may be a significant driver of disease. *Urol. Oncol.* **33**: 18. e15-18.e20, 2015.

MYASTHENIA GRAVIS THAT DEVELOPED DURING ADJUVANT
NIVOLUMAB TREATMENT FOR RENAL PELVIC CANCER: A CASE REPORTTOMOYUKI SUGITANI, KEN ANDO,
SHINNOSUKE FUJIKAWA AND TATEKI YOSHINO
Shimane Prefectural Central Hospital, Shimane, Japan**Abstract :**

In March 2022, nivolumab became covered by insurance as a postoperative adjuvant therapy for urothelial carcinoma. The incidence of myasthenia gravis (MG), an immune-related adverse event (irAE), after nivolumab administration is very rare (0.12%). Compared with idiopathic MG, irAE MG progresses rapidly and is often accompanied by crisis, requiring prompt management. We report a case of MG that developed during adjuvant nivolumab therapy for renal pelvic cancer.

The patient, a 79-year-old woman, was introduced to our hospital in April 20XX for gross hematuria. Contrast-enhanced CT revealed a left renal pelvic tumor, enlarged para-aortic lymph nodes from the left renal pelvis and a left pulmonary nodule. Urine cytology from the left renal pelvis showed class V, suspected urothelial carcinoma, and bronchoscopic biopsy revealed lung adenocarcinoma. After 6 cycles of neoadjuvant chemotherapy (GCBDCA) the para-aortic lymph node swelling was improved, Laparoscopic total resection of the left nephroureter was performed in November 20XX. Pathology results showed urothelial carcinoma, sarcomatoid variant, G3, ypT3, u-lt0, RM0, ypN0 (0/6). After completing 3 cycles of nivolumab in January 20XX+1, the patient was admitted to the hospital suffering from myasthenia gravis with bilateral eyelid drooping and elevated CK 1523 U/L. She consulted the Department of Neurology, where myasthenia gravis was diagnosed and prednisolone 5 mg was started on the second day of treatment with a diagnosis of Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Class I. On the fifth day of treatment, the CK level decreased, and on the twelfth day of treatment, the ptosis disappeared. Currently, 5 mg prednisolone is being administered as maintenance therapy. One year and 6 months after surgery, both left renal pelvic cancer and MG have not recurred, without restarting nivolumab.

(Nishinohon J. Urol. **87**: 18-23, 2024)

key words: Nivolumab, Myasthenia gravis, IrAE (immune-related adverse events)
