

CASE REPORT

## ニボルマブ投与4日後に急性脱髄性多発神経障害を発症した肺腺癌の1例

大平悠美<sup>1</sup>・小林 禪<sup>1</sup>・山下高明<sup>1</sup>・  
石原正一郎<sup>1</sup>・冨満弘之<sup>1</sup>・新谷周三<sup>1</sup>

### Acute Demyelinating Polyneuropathy Occurring Four Days After Nivolumab Administration in a Patient with Lung Adenocarcinoma

Yumi Ohira<sup>1</sup>; Zen Kobayashi<sup>1</sup>; Takaaki Yamashita<sup>1</sup>;  
Shoichiro Ishihara<sup>1</sup>; Hiroyuki Tomimitsu<sup>1</sup>; Shuzo Shintani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, JA Toride Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been used for patients with several cancers, including non-small cell lung cancer, and sometimes result in various immune-related adverse events (irAEs), such as peripheral neuropathy. The time to the onset of peripheral neuropathy post-ICI administration ranges between five days and five months. We herein report a patient with advanced lung adenocarcinoma who developed acute demyelinating polyneuropathy four days after the administration of nivolumab. **Case.** A 77-year-old man with advanced lung adenocarcinoma presented with symmetric and lower limb-predominant motor and sensory disturbance 4 days after nivolumab administration and became unable to walk. Nerve conduction studies resulted in a diagnosis of demyelinating polyneuropathy. The motor and sensory disturbance ameliorated with intravenous immunoglobulin plus methylprednisolone pulse therapy. **Conclusions.** On comparison with previous reports of peripheral neuropathy post-ICI administration, the time to the onset of peripheral neuropathy in our patient was the shortest. Clinicians should be aware of acute demyelinating polyneuropathy as an irAE that can occur within one week after nivolumab administration.

(JLCC. 2020;60:991-994)

**KEY WORDS** — Acute demyelinating polyneuropathy, Immune-related adverse events, Nivolumab, Non-small cell lung cancer

Corresponding author: Yumi Ohira.

Received May 27, 2020; accepted August 20, 2020.

**要旨** — **背景.** 免疫チェックポイント阻害剤は非小細胞肺癌などの複数の癌に使用されているが、時に末梢神経障害を含め様々な免疫関連有害事象を引き起こす。免疫チェックポイント阻害剤投与後の末梢神経障害発症までの時間は、5日~5か月と症例によりばらつきが大きい。今回我々は、ニボルマブ投与4日後にギランバレー症候群様の急性脱髄性多発神経障害を発症した肺腺癌患者を報告する。**症例.** 77歳、男性。IV期肺腺癌に対してニボルマブを開始し、4日後より四肢に対称性、下肢優位の運動感覚障害が出現し、歩行不能となった。末梢神経

伝導検査より急性脱髄性多発神経障害と診断し、免疫グロブリン療法、メチルプレドニゾロンパルス療法を併用し、運動感覚障害は改善した。**結論.** これまでの免疫チェックポイント阻害剤投与後の末梢神経障害の報告と比べ、本例の末梢神経障害発症までの期間は最も短かった。急性脱髄性多発神経障害は、ニボルマブ投与1週以内に生じ得る免疫関連有害事象として留意する必要がある。

**索引用語** — 急性脱髄性多発神経障害、免疫関連有害事象、ニボルマブ、非小細胞肺癌

<sup>1</sup>JA とりで総合医療センター内科。  
論文責任者：大平悠美。

受付日：2020年5月27日、採択日：2020年8月20日。

## 背景

Programmed cell death-1 (PD-1) に対する抗体であるニボルマブは、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し、癌細胞により不応答となっていた抗原特異的 T 細胞を回復及び活性化させ、抗腫瘍効果を示す免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor: ICI) である。本邦では 2015 年 12 月より非小細胞肺癌に対して使用可能となったが、殺細胞性抗腫瘍薬や分子標的治療では認めなかった様々な自己免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) が報告されている。

ICI 関連 irAE としては内分泌障害、腸炎、肝炎、間質性肺炎、重症筋無力症がよく知られている一方、比較的稀ではあるが末梢神経障害も報告されている。この中にはギランバレー症候群様の急性発症のもの<sup>1,3</sup>や、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーを呈するものなどがあり、前者はさらに軸索障害型と脱髄型に分類される。<sup>3</sup> ICI 投与後の末梢神経障害発症までの期間は 5 日~5 か月と症例によりばらつきが大きい。<sup>3,4</sup> 今回我々は、ニボルマブ投与後 (投与 5 日目) にギランバレー症候群様の急性脱髄性多発神経障害を発症した肺腺癌患者を報告する。

## 症例

症例: 77 歳, 男性。

既往歴: 関節リウマチ, 間質性肺炎, 前立腺肥大症, 神経因性膀胱, 鼠径ヘルニア, 大動脈壁に血栓, 不眠症。

入院前内服薬: プレドニゾロン 1 mg, ベタメタゾン 1 mg, ブシラミン 100 mg, デキストロメトルファン 90 mg, カルボシステイン 1500 mg, タムスロシン 0.2 mg, シロスタゾール 200 mg, エチゾラム 0.5 mg, ラメルテオン 8 mg。

生活歴: 喫煙 10 本/日 × 55 年。

現病歴: 2016 年 2 月より咳嗽が出現した。同年 4 月に精査のため当院へ紹介となり、胸部 CT 検査で右肺下葉に腫瘤影 (径 27 × 18 mm) 及び軽度の間質性変化を認めた。経気管支生検を施行し、adenocarcinoma が検出された。同側に悪性胸水を伴っていたことから肺腺癌 cT1bN0M1a, stage IV (肺癌取り扱い規約第 7 版) と診断した。Performance status (PS) 0 と良好であり、間質性肺炎増悪の危険性はあったが化学療法を希望されたため、同年 7 月よりカルボプラチン+ナブパクリタキセルを 5 コース施行し、stable disease (SD) であったが、血球減少のため中止した。この頃から時に手足、足底にびりびりとした異常感覚を自覚するようになった。腫瘍増大のため 2017 年 4 月より 2 次治療としてドセタキセルを 2

コース施行したが progressive disease (PD) となり、2017 年 6 月より 3 次治療としてカルボプラチン+ペメトレキセドを開始した。血球減少のため 2 コース目よりペメトレキセド単剤とし 6 コース施行、同年 11 月より 4 次治療としてビノレルビンを 2 コース、2018 年 1 月より 5 次治療として S-1 を施行したが、いずれも PD であった。既往に関節リウマチ、間質性肺炎があり、ニボルマブは「慎重投与」に該当したが、PS 0 と全身状態良好であり、間質性肺炎も増悪なく経過していたため、導入目的で 2018 年 2 月に当院に入院した。

入院時身体所見: 身長 168 cm, 体重 53.9 kg, 意識清明, 血圧 154/72 mmHg, 脈拍 76/分整, 体温 36.2°C, 経皮的酸素飽和度 96%。顔面, 胸腹部に異常なし。四肢関節に変形や腫脹なし。

入院時血液検査: Hb 9.0 g/dl と軽度の貧血を認めた。他の異常値として, CRP 2.06 mg/dl, リウマチ因子 184.1 IU/ml, MMP-3 213.5 ng/ml, 抗 CCP 抗体 442 U/ml, HbA1c 6.5%, KL-6 926.0 U/ml, SP-D 128 ng/ml と上昇していた。

入院時胸部 CT: 右肺下葉の原発巣は 58 × 75 mm と増大していた。肺門・縦隔リンパ節腫大なし。間質性肺炎の増悪は認めなかった。

入院後経過: ニボルマブの投与を行い (1 日目), 同日に発熱があり, 5 日目に右大腿疼痛, 両手関節以遠及び両側足関節以遠の異常感覚, 歩行時のふらつきが出現した。7 日目には箸の使用が困難となり, 両側足底の感覚低下が出現し, 座位からの立ち上がりも困難となった。神経学的には, 意識清明で脳神経系には異常を認めなかった。運動系では, 上肢筋力は徒手筋力テスト (Manual muscle test: MMT) で右 5-/左 5-, 下肢筋力は腸腰筋 4/4, 大腿四頭筋 3-/3, 前脛骨筋 4-/4, 大殿筋 4-/4, 大腿屈筋群 2/3, 腓腹筋 5-/5 で, 筋力低下の分布はほぼ左右対称で近位優位であった。四肢の深部腱反射は消失していた。指鼻試験は正常範囲内であった。感覚系では, 両手関節以遠, 両足関節以遠にびりびりとした異常感覚があったが, 表在感覚は正常であった。母指探し試験は両側陽性で, 位置覚障害と判断した。振動覚は四肢で低下していた。Romberg 徴候は陽性で, 感覚性運動失調と判断した。追加で行った血液検査では, ビタミン B1, B12 値は正常範囲内であった。ウイルス抗体価は, マイコプラズマ抗体は陰性で, EB ウイルス, サイトメガロウイルス抗体価は既感染パターンを示した。糖脂質抗体に関しては, GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b, Gal-C, GalNAc-GD1a, GD1a/GD1b に対する IgG 抗体はいずれも陰性であった。

7 日目に施行した髄液検査では, 細胞数 1/mm<sup>3</sup> と正常範囲で, 蛋白 57 mg/dl と軽度上昇を認めた。7 日目に左

**Table 1.** Results of Nerve Conduction Studies

	Day 7	Day 23	Day 51	Reference range
Left median nerve				
CMAP amplitude, wrist (mV)	9.24	9.55	7.46	4-25
CMAP amplitude, elbow (mV)	7.74	7.90	6.35	4-25
CMAP terminal latency	<b>4.85 ms (50 mm)</b>	<b>8.20 ms (54 mm)</b>	<b>9.05 ms (66 mm)</b>	<4.5 ms (60 mm)
MCV (m/s)	<b>41.4</b>	<b>29.1</b>	<b>44.5</b>	45-65
F wave frequency (%)	15	55	85	
F wave minimal latency (ms)	<b>38.8</b>	<b>53.3</b>	<b>46.5</b>	<26.3
SNAP amplitude, wrist ( $\mu$ V)	<b>3.6</b>	<b>not evoked</b>	<b>not evoked</b>	10-60
SNAP amplitude, elbow ( $\mu$ V)	<b>not evoked</b>	<b>not evoked</b>	<b>not evoked</b>	10-60
SCV, 2nd digit-wrist (m/s)	<b>19.6</b>	<b>not evaluated</b>	<b>not evaluated</b>	45-68
Left ulnar nerve				
CMAP amplitude, wrist (mV)	5.86	5.08	6.37	3-25
CMAP amplitude, elbow (mV)	5.28	4.39	5.73	3-25
CMAP terminal latency	3.00 ms (75 mm)	3.85 ms (69 mm)	<b>4.10 ms (75 mm)</b>	<4.0 ms (60 mm)
MCV (m/s)	56.3	<b>38.2</b>	<b>43.7</b>	45-65
F wave frequency (%)	90	5	30	
F wave minimal latency (ms)	28.0	<b>39.4</b>	<b>40.1</b>	<28.1
SNAP amplitude, wrist ( $\mu$ V)	<b>5.90</b>	13.0	<b>1.20</b>	10-60
SNAP amplitude, elbow ( $\mu$ V)	<b>1.90</b>	<b>3.60</b>	<b>not evoked</b>	10-60
SCV, 5th digit-wrist (m/s)	<b>41.4</b>	<b>24.8</b>	<b>24.1</b>	45-65
SCV, wrist-elbow (m/s)	52.0	<b>38.8</b>	<b>not evaluated</b>	45-65
Left tibial nerve				
CMAP amplitude, ankle (mV)	<b>4.36</b>	<b>1.40</b>	<b>2.28</b>	7-40
CMAP amplitude, popliteal (mV)	<b>3.36</b>	<b>not evoked</b>	<b>1.66</b>	7-40
CMAP terminal latency	6.70 ms (73 mm)	<b>10.60 ms (73 mm)</b>	<b>10.05 ms (83 mm)</b>	<7.5 ms (120 mm)
MCV (m/s)	<b>34.0</b>	<b>not evaluated</b>	<b>36.9</b>	40-60
F wave frequency (%)	40	0 (not evoked)	50	
F wave minimal latency (ms)	<b>62.3</b>	<b>not evaluated</b>	<b>68.9</b>	<55.2
Left sural nerve SNAP	<b>not evoked</b>	<b>not evoked</b>	<b>not evoked</b>	

CMAP, compound muscle action potential; MCV, motor conduction velocity; SCV, sensory conduction velocity; SNAP, sensory nerve action potential.

The abnormal values are shown in bold.

上下肢で施行した末梢神経伝導検査では、正中神経F波の最小潜時の延長、脛骨神経の運動神経伝導速度の低下が明らかで（Table 1）、臨床経過と合わせ、ニボルマブのirAEとしての急性脱髄性多発神経障害と診断した。8日目より免疫グロブリン療法（0.4 g/kg/日、5日間）を開始し、9日目よりメチルプレドニゾロンパルス療法（1 g/日、3日間）を併用し、後療法として12日目よりプレドニゾロン1 mg/kg/日の経口投与を開始した。運動障害は11～13日目をピーク（MMTで上肢2、下肢1～2）として、その後改善した。胸部X線検査では原発巣の肺腫瘍影は縮小していた。22日目にはMMTで上肢5-、下肢3～4まで改善した。23日目に再検した末梢神経伝導検査では異常所見は明瞭化し、51日目の再検でも異常は残存していた（Table 1）。しかしながら57日目には独歩可能となり、82日目に自宅退院した。以後プレドニゾロン5 mg/日で維持し、末梢神経障害の再燃は認めなかったが、ニボルマブの再投与は行わず Best supportive care

の方針となった。腫瘍は増大し、ニボルマブ投与から175日目に永眠された。

## 考 察

本例はニボルマブ投与4日後（投与5日目）に四肢に対称性、下肢優位の運動感覚障害を発症し、歩行、日常生活動作にも支障をきたし、末梢神経伝導検査にて急性脱髄性多発神経障害と診断した。免疫グロブリン療法、メチルプレドニゾロンパルス療法を併用し、改善して自宅退院となった。

本例では、上述したようにニボルマブ導入前、初回抗がん剤投与開始後より四肢末梢の異常感覚があったことから、ニボルマブ導入以前より末梢神経障害があった可能性はある。たとえば、本例で使用したナブパクリタキセルによる末梢神経障害は感覚障害を示すことが多い。<sup>5</sup> 本例の末梢神経伝導検査所見についても、特に感覚神経の異常所見はニボルマブ導入以前からあった可能性があ

る。

これまで、ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブなどのICIに関連した様々なirAEの発症が報告されており、比較的稀なものとして末梢神経障害がある。ICI投与後の末梢神経障害発症までの期間は5日～5か月と症例によりばらつきが大きい<sup>3,4</sup>。本例の発症は過去の報告と比較して最も早かった。

本例の末梢神経伝導検査所見は、脱髄型ギランバレー症候群の電気生理学的診断基準を満たしていた<sup>6</sup>。また、複合筋活動電位の終末潜時が正中神経では延長していたものの尺骨神経では比較的保たれていた点や、伝導遅延の所見（終末潜時の延長、運動神経伝導速度の低下、F波の最小潜時の延長）が病初期よりも回復期に明瞭化していた点は脱髄型ギランバレー症候群患者で得られる所見であり<sup>7</sup>、本例の病態も脱髄型ギランバレー症候群に類似していたと考えられる。

ICI投与後のギランバレー症候群様の急性多発神経障害の病態には、過剰な細胞性免疫のみでなく、液性免疫も関与している可能性がある<sup>1</sup>。対応としては、まずICIの投与を中止し、ステロイドの投与（プレドニゾン1～2 mg/kg/日あるいはステロイドパルス療法<sup>8</sup>）に加え、免疫グロブリン療法（0.4 g/kg/日を5日間）か血漿交換療法を併用することが推奨されている<sup>9</sup>。ICI関連急性多発神経障害は通常のギランバレー症候群との鑑別が困難である点からも、ステロイドホルモンの投与のみでなく液性免疫を是正する治療を併用するのが妥当と思われる。今後、ICI関連急性多発神経障害の病態の解明が待たれる。

## 結 語

irAEとしての急性脱髄性多発神経障害はICI投与1週以内に生じる可能性があり、留意する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：糖脂質抗体を測定いただいた近畿大学医学部脳神経内科（神経内科）学教室の楠進先生に深謝いたします。

## REFERENCES

1. Fukumoto Y, Kuwahara M, Kawai S, Nakahama K, Kusunoki S. Acute demyelinating polyneuropathy induced by nivolumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89:435-437.
2. Nukui T, Nakayama Y, Yamamoto M, Taguchi Y, Dougu N, Konishi H, et al. Nivolumab-induced acute demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci*. 2018;390:115-116.
3. Yildirim N, Gonen M, Balgetir F, Er MB. Fatal Acute Motor Axonal Neuropathy Induced by Nivolumab: A Case Report and Literature Review. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17:e1104-e1107.
4. Möhn N, Beutel G, Gutzmer R, Ivanyi P, Satzger I, Skripuletz T. Neurological Immune Related Adverse Events Associated with Nivolumab, Ipilimumab, and Pembrolizumab Therapy-Review of the Literature and Future Outlook. *J Clin Med*. 2019;8:1777.
5. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol*. 2011;29:1472-1478.
6. Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain*. 1995;118:597-605.
7. 国分則人, 桑原 聡. Guillain-Barré 症候群の電気診断. *臨床神経生理学*. 2013;41:103-111.
8. 日本臨床腫瘍学会, 編集. *がん免疫療法ガイドライン*. 東京: 金原出版; 2019:43-46.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, 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;36:1714-1768.