

## CASE REPORT

## 殺細胞性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害薬併用療法の 長期奏効後に免疫関連神経障害としての ギランバレー症候群を発症した 1 例

四十坊直貴<sup>1,2</sup>・角 俊行<sup>1,2</sup>・鎌田弘毅<sup>1,2</sup>・山田裕一<sup>1</sup>・  
中田尚志<sup>1</sup>・森 裕二<sup>1</sup>・千葉弘文<sup>2</sup>

### Guillain-Barré Syndrome Developed as a Neurological Immune-related Adverse Event After Response to Combination Chemo-immunotherapy

Naoki Shijubou<sup>1,2</sup>; Toshiyuki Sumi<sup>1,2</sup>; Koki Kamada<sup>1,2</sup>; Yuichi Yamada<sup>1</sup>;  
Hisashi Nakata<sup>1</sup>; Yuji Mori<sup>1</sup>; Hirofumi Chiba<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Hakodate Goryoukaku Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Immune checkpoint inhibitors are considered the standard treatment for non-small cell lung cancer; however, they can cause immune-related adverse events (irAEs). However, neurological irAEs (nAEs) are rare. **Case.** A 64-year-old man was diagnosed with lung adenocarcinoma (cT3N3M0, stage IIIC) and received first-line chemotherapy with carboplatin, pemetrexed, and pembrolizumab. He showed a partial response, and the regimen was switched to pemetrexed and pembrolizumab maintenance therapy. After six cycles of maintenance therapy, chest radiography revealed consolidation in the left upper lung field, suggesting an immune-related pulmonary disorder (checkpoint inhibitor pneumonitis [CIP]). Maintenance therapy was discontinued; however, the CIP worsened, and steroid therapy was initiated, after which the consolidation subsided. Neurological symptoms, such as dysesthesia and limb weakness occurred during steroid tapering, suggesting an nAE. The patient was diagnosed with Guillain-Barré syndrome. Although the patient's dysesthesia improved with steroid pulse therapy, his limb weakness persisted. This improved following the initiation of high-dose immunoglobulin therapy. **Conclusion.** Although nAEs are observed relatively early after the administration of immune checkpoint inhibitors, patients require close monitoring during follow-up, as nAEs can be detected at any time after their administration.

(JLCC. 2021;61:24-29)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Neurological immune-related adverse events, Guillain-Barré syndrome, Chemo-immunotherapy combinations

Corresponding author: Naoki Shijubou.

Received August 3, 2020; accepted September 29, 2020.

**要旨** — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors : ICI) は非小細胞肺癌の標準治療で、様々な免疫関連有害事象の報告がある。免疫関連神経障害 (neurological immune-related adverse event : nAE) は稀で、報告例は少ない。 **症例.** 64歳男性。肺腺癌 cT3N3M0, Stage IIIC と診断し、初回治療でシスプラチン、ペメトレキセドおよびペムプロリズマブを開始し

た。最良効果は部分奏効で、ペメトレキセドおよびペムプロリズマブで維持療法を継続した。6サイクル施行後、胸部 X 線写真で左上肺野に浸潤影を認め、免疫関連肺障害を疑った。休薬と対症療法では肺陰影は増悪し、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) の加療開始で浸潤影は改善し、PSL を漸減した。PSL 漸減中に四肢脱力、感覚障害が出現し nAE を疑った。精査でギランバレー症候

<sup>1</sup>函館五稜郭病院呼吸器内科；<sup>2</sup>札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座。

論文責任者：四十坊直貴。

受付日：2020年8月3日、採択日：2020年9月29日。

群と診断した。ステロイドパルス療法で感覚障害は軽快も、四肢脱力は残存した。大量免疫グロブリン療法施行で四肢脱力も改善した。結論。nAEはICI投与後早期に多いが、投与早期以降も発症の可能性があり注意を要す

る。

**索引用語**——非小細胞肺癌，免疫関連神経障害，ギランバレー症候群，殺細胞性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用

## 背景

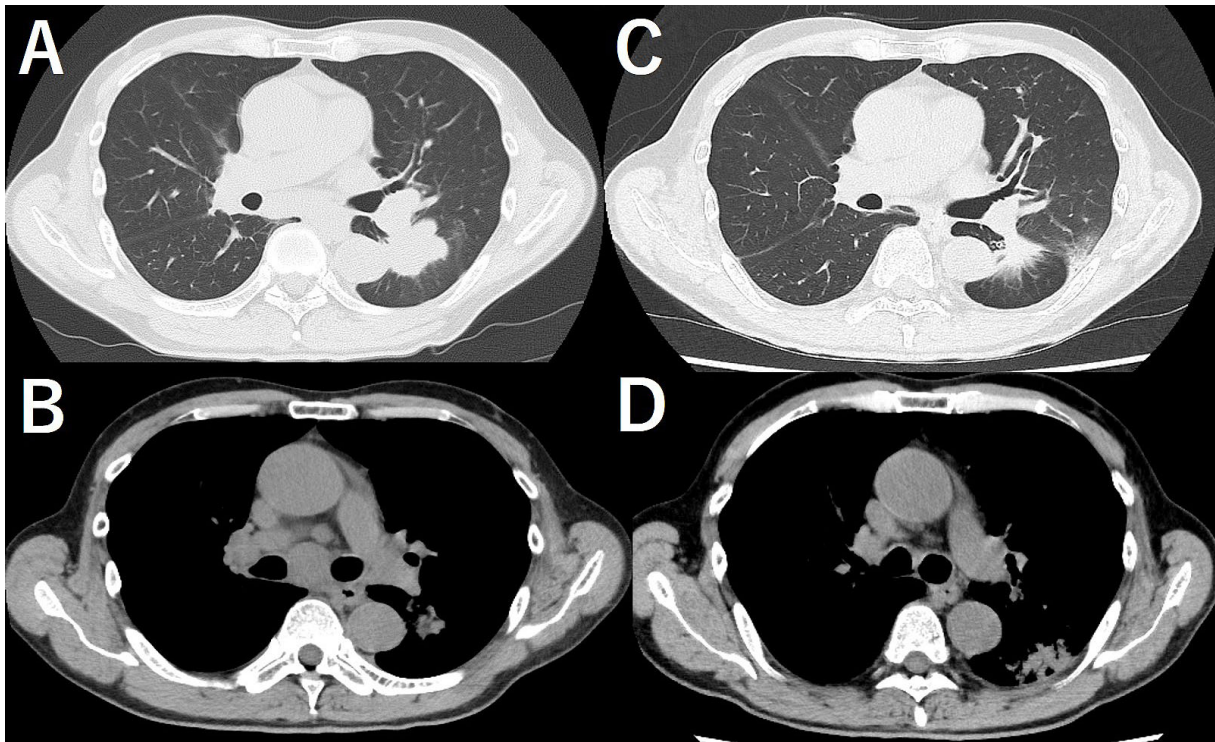
免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICI) は、非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) をはじめとする様々な癌腫で用いられ予後を延長している。<sup>1,2</sup> しかし、様々な免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) がペムブロリズマブをはじめとするICI投与で報告されている。<sup>1,2</sup> irAEとしてICI使用による神経障害は、稀であり報告例が少ない。殺細胞性抗がん剤とICI併用療法の奏効後に、ICI投与後早期に発症することが多い免疫関連神経障害 (neurological irAE: nAE) がギランバレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS) として発症した1例を経験したため報告する。

## 症例

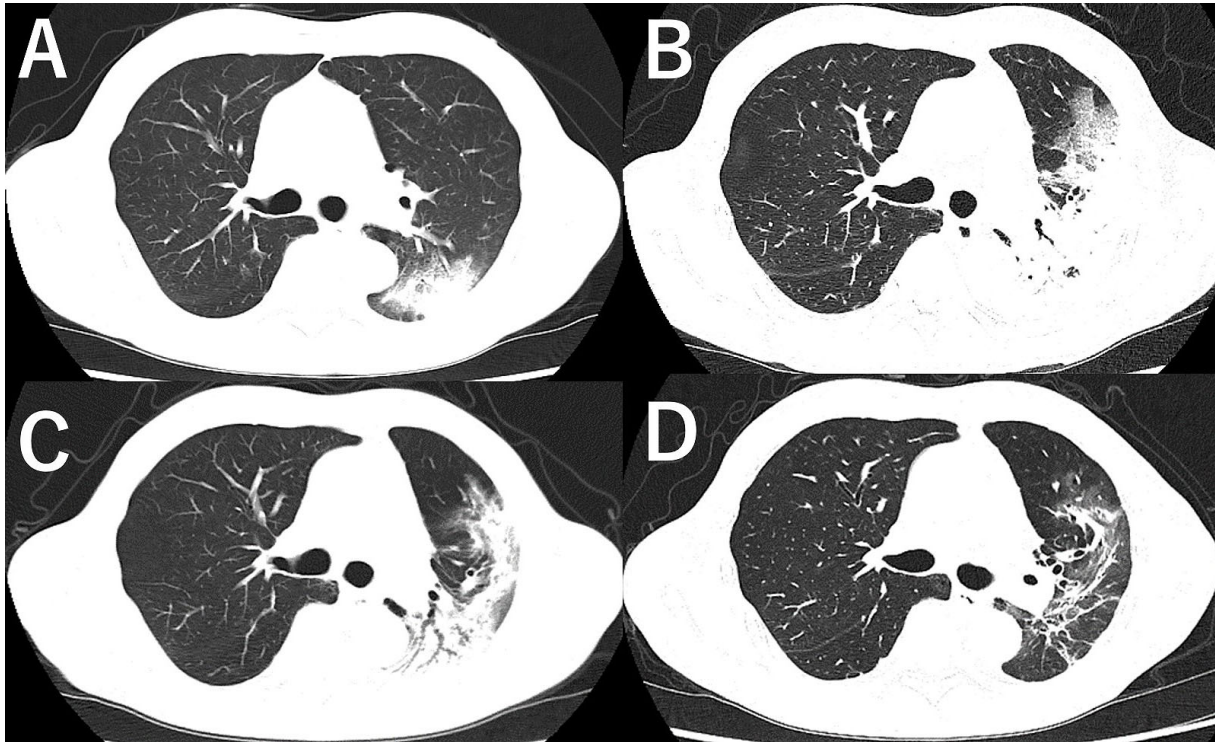
症例：64歳男性。

主訴：四肢の脱力，感覚障害の増悪，疼痛。

現病歴：X-1年5月胸部異常陰影で当科を受診した。胸部CTで左舌区に52mmの腫瘤影を認めた (Figure 1A, 1B)。精査の結果、肺腺癌 cT3N3M0, Stage IIIC, PD-L1 tumor proportion score (TPS) 50%と診断した。Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異, anaplastic lymphoma kinase 転座は認めなかった。X-1年6月より初回化学療法としてシスプラチン+ペメトレキセド+ペムブロリズマブを開始した。計4サイクル施行後、最良効果は部分奏効 (partial response: PR) であり、ペメトレキセド+ペムブロリズマブによる維持療法へ移行した (Figure 1C, 1D)。維持療法移行時より、



**Figure 1.** (A, B) Chest CT at the time of the lung cancer diagnosis revealed a mass (maximal diameter, 52 mm) in the lingular segment and enlarged mediastinal lymph nodes. (C, D) Chest CT after four cycles of chemo-immunotherapy showed a marked reduction in the size of the mass and the mediastinal lymph nodes. CT: computed tomography.



**Figure 2.** (A) Consolidation of suspected CIP was seen in the left upper lung lobe after six cycles of maintenance therapy. (B) The area of consolidation was enlarged when bronchoscopy was performed. (C) The area of consolidation was reduced by steroid therapy, when the neurological symptoms appeared. (D) The area of consolidation was remarkably decreased after steroid pulse therapy and immunoglobulin therapy. CIP: checkpoint inhibitor pneumonitis.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 grade 1 の末梢性感覚ニューロパチーを認めていた。維持療法 6 サイクル施行後、X 年 2 月に胸部 X 線写真で左上肺野の浸潤影を認め免疫関連肺障害 (checkpoint inhibitor pneumonitis: CIP) を疑った (Figure 2A)。

CTCAE v5.0 grade 1 であり、化学療法の休薬と対症療法で経過観察した。胸部 X 線写真で経時的に左上肺野の透過性低下と労作時呼吸困難の出現を認め、X 年 3 月に CIP の精査のため気管支鏡検査を行った (Figure 2B)。気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を右 B<sup>4</sup> から行った。生理食塩水を 150 ml 注入し、BAL 液の回収率は 56% で、細胞分画は組織球 19%、好中球 39%、リンパ球 33%、好酸球 9% であり、好中球、リンパ球、好酸球の比率の上昇を認めた。洗浄液の一般細菌・抗酸菌培養はともに陰性で、細胞診は class I であった。経気管支肺生検では、肺胞隔壁の軽度肥厚と好中球、好酸球浸潤を認め、CIP に矛盾のない所見であった。CIP と診断しプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 40 mg/day で加療を開始した。治療開始 3 日後には呼吸器症状は改善し、浸潤影も消退した。1 週後に PSL 30 mg/day に減量し、その後 1 週ごとに 5 mg ずつ漸減した。X 年 4 月中旬に

PSL 20 mg/day に減量したところで、翌日より四肢の脱力、感覚障害の増悪、疼痛が出現した。nAE を疑い精査加療のため入院した (Figure 2C)。

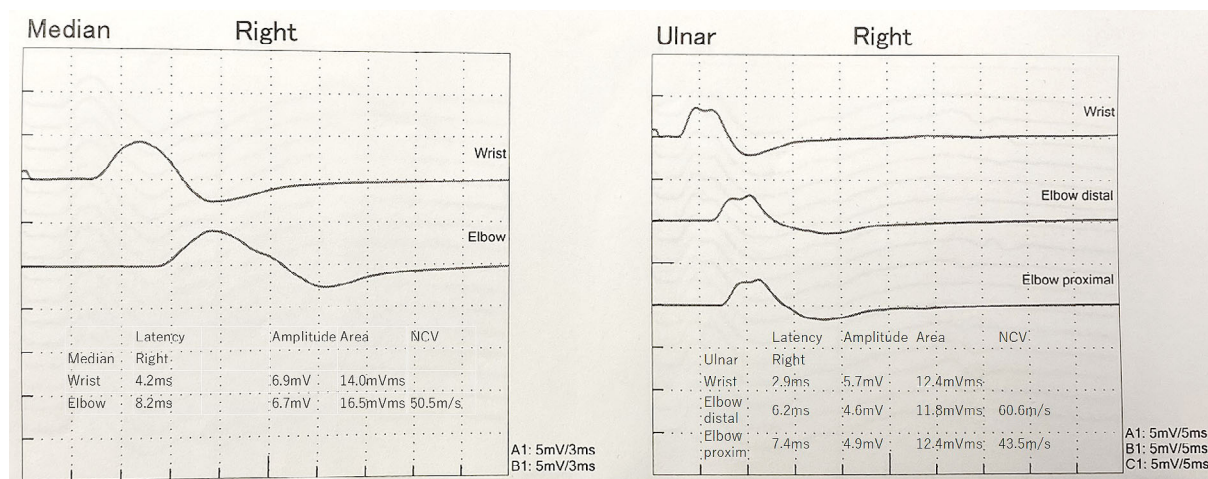
入院時現症: 身長 165.9 cm, 体重 53.9 kg, 意識清明, 体温 36.6°C, 血圧 100/68 mmHg, 脈拍 98/min 整, SpO<sub>2</sub> 98% (室内気), 呼吸数 18/min, 心音: 整, 雑音聴取せず。呼吸音: 清, ラ音なし。腹部症状は認めなかった。四肢脱力と上腕二頭筋反射・膝蓋腱反射の低下を認めた。脳神経障害は認めなかった。四肢の脱力と起立性低血圧があり performance status (PS) 3 であった。

検査所見: CRP 22.25 mg/dl, BUN 61.7 mg/dl, Cr 4.43 mg/dl と上昇を認めた。PR3-ANCA, MPO-ANCA は陰性であった (Table 1)。

臨床経過: nAE と免疫関連腎障害を疑い、ステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロン 1000 mg/day を 3 日間経静脈投与した。ステロイドパルス療法施行後、腎機能は第 4 病日に BUN 55.1 mg/dl, Cr 2.18 mg/dl に改善した。1 週間ごとに PSL 60 mg/day, 40 mg/day と減量した。腎機能の再増悪はなく、感覚障害や起立性低血圧は改善したが、四肢の脱力は残存した。第 18 病日に神経伝導速度検査と髄液検査を施行した。正中神経、尺骨神経伝導速度は M 波の振幅低下を認め、軸索変性が示唆

**Table 1.** The Laboratory Results on Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	4600/ $\mu$ l	TP	7.3 g/dl	CRP	22.25 mg/dl
Neut	85.0%	Alb	3.5 g/dl	MPO-ANCA	<1.0 U/ml
Lym	10.0%	T-Bil	0.5 mg/dl	PR3-ANCA	<1.0 U/ml
RBC	$417 \times 10^4$ / $\mu$ l	AST	25 U/l	Anti Sm antibody	<1.0 U/ml
Hb	12.4 g/dl	ALT	26 U/l		
Ht	36.5%	LDH	266 U/l	<u>Urine</u>	
Plt	$11.0 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALP	285 U/l	pH	5.0
		CK	136 U/l	Gravity	1.020
		Aldolase	2.5 U/l	Protein	(2+)
<u>Coagulation</u>		BUN	61.7 mg/dl	Occult blood	(1+)
APTT	29.5 sec	Cr	4.43 mg/dl	Red blood cell	<1/HPF
PT	10.5 sec	Na	125 mEq/l	White blood cell	10-19/HPF
Fibrinogen	456 mg/dl	K	5.0 mEq/l	Bacteria	(-)
FDP	10.6 $\mu$ g/ml	Cl	91 mEq/l		
		Ca	8.7 mg/dl		

**Figure 3.** Motor nerve conduction studies showing reduced compound muscle action potential amplitudes of the median and ulnar nerves. The nerve conduction velocity was not reduced.

された (Figure 3). 髄液検査は髄液蛋白 600 mg/dl, 髄液細胞数 5/ $\mu$ l と蛋白細胞乖離を認めた. クレアチンキナーゼ, アルドラーゼの上昇を認めず, 抗アセチルコリン受容体抗体も陰性であった. 第 20 病日に抗 cytomegalovirus (CMV) 抗体, 抗 Epstein-Barr virus (EBV) 抗体, 抗 human immunodeficiency virus (HIV) 1/2 抗体を測定したが, 抗 CMV 抗体, 抗 EBV 抗体は既感染パターン, 抗 HIV1/2 抗体は陰性だったため, IgG 抗 GM1 抗体, IgG 抗 GQ1b 抗体は陰性であったが, nAE としての GBS と診断した. 大量免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) 400 mg/kg/day の 5 日間静脈投与を開始し, 神経症状の改善を認めた. PSL は 1 週間ごとに 5 mg ずつ漸減し PSL 20 mg/day まで減量している

が肺野陰影, 神経症状の再増悪はなく腎機能は正常化している (Figure 2D).

## 考 察

本例は投与早期に報告される nAE が殺細胞性抗がん剤と ICI 併用療法の奏効後かつ CIP 発症後の PSL 投与中に発症したが, ステロイドパルス療法と IVIG で改善し得た.

nAE の病態・メカニズムは, 細胞障害性 T リンパ球の活性化と PD-1 または CTLA-4 阻害による自己抗体産生リンパ球の抑制の減少が同時に起こることで神経構造に対する自己抗体形成につながることで, T 細胞の活性化が関連していることが推測されているが, 不明な点が

多く今後解明が期待される。<sup>34</sup> nAEは抗PD-1抗体では、全grade 6.1%、grade 3以上0.4%と報告されている。<sup>5</sup> nAEは末梢神経の障害が最も多く、GBSや重症筋無力症 (immune related myasthenia gravis : irMG) が報告されている。<sup>6</sup> nAEとしてのGBSは11例の報告があり、4例がイピリムマブ単剤、3例がイピリムマブと抗PD-1抗体の併用、2例がニボルマブ単剤、2例がペムプロリズマブ単剤投与での発症であった。<sup>7,8</sup> nAEとしてのGBSは投与後、平均約10週で発症すると報告されている。<sup>9</sup> 投与早期での発症が多いが本例は投与後10カ月と奏効後にnAEが発症しており、投与早期以外でも発症の可能性を念頭に置くべきである。投与早期以降のirAE発症の原因・機序は不明であるが、ICI単剤長期奏効後のirAEとして投与後32カ月で大腸炎を発症したNSCLC、16カ月でCIPを発症したNSCLCの報告がある。<sup>10,11</sup> 殺細胞性抗がん剤とICI併用後のnAEとしてのGBSの報告はなく、詳細は不明である。nAEとしてのGBSの診断には、誘因となる感染症がないか検討する必要がある。<sup>12</sup> 本例では腸炎の先行感染やCMV、EBVの初感染を示唆する所見はなかった。また肺癌は、他癌腫と比較し腫瘍随伴神経症候群の発症が多いため、病勢悪化がないかも重要であるが、本例では肺癌の増悪はなかった。<sup>6</sup> nAEとしてのGBSとの鑑別を要するnAEとしては、同様に四肢脱力を主訴にする可能性のあるirMGがあげられる。治療はGBSと同様にステロイド投与、IVIG、血漿交換であるが、irMGでは呼吸筋障害が40.4%にみられるとされ注意を要する。<sup>13</sup> 鑑別点として、irMGでは抗アセチルコリン受容体抗体が66.7%で陽性となること、筋炎の合併が48.9%と比較的多いこと、GBSでみられる末梢神経障害の合併は8.5%と頻度が低いことがある。本例では、クレアチンキナーゼ、アルドラーゼの上昇はなく抗アセチルコリン受容体抗体も陰性で、末梢神経障害を認めたためにnAEとしてのGBSと診断した。<sup>13</sup>

本例では別のirAEに対してのステロイド漸減中にnAEを発症した。ステロイド漸減後に症状の再燃があり長期ステロイド投与や追加免疫抑制療法が必要となったCIPの報告では、CIP再燃までの期間は平均6週間であった。<sup>14</sup> ステロイド投与にも関わらず再燃時のBAL液はリンパ球比率が高く、病変部位の病理組織では増殖性の高いリンパ球が観察されており、T細胞サブセットがステロイド誘導性アポトーシスへの耐性をもつこと、増殖性リンパ球の存在が病態へ寄与していることが示唆される。<sup>14</sup> 抗がん剤投与に伴う神経障害 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy : CIPN) は、薬剤や報告により差はあるが抗がん剤投与に伴い19~85%に起こると報告され、白金製剤やタキサン系抗がん剤で多い。<sup>15</sup>

Grade 1~2程度のnAEとの鑑別は困難であるが、殺細胞性抗がん剤投与中止後に神経障害の増悪があった場合にはnAE増悪の可能性を念頭に置く必要がある。nAEとしてのGBSは、特発性GBSと比較しステロイドに対する治療反応性が良好であり、ステロイド単独での改善の報告もあるが、多くはIVIGや血漿交換が併用される。本例でもステロイドで治療反応性はあったが神経症状が残存したため、IVIGを併用したところ、残存していた神経症状の改善を認めた。

## 結 語

殺細胞性抗がん剤とICI併用療法の奏効後にGBSとして発症したnAEの1例を経験した。長期奏効後もirAE発症に留意が必要であり、殺細胞性抗がん剤投与終了後に神経症状増悪を認めた場合にはnAE増悪の可能性を念頭に置く必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Mok T, Wu Y, Kudaba I, Kowalski D, Cho B, Turna H, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393:1819-1830.
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-2092.
3. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388:717-727.
4. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39:98-106.
5. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017;73:1-8.
6. Anderson D, Beecher G, Nathoo N, Smylie M, McCombe JA, Walker J, et al. Proposed diagnostic and treatment paradigm for high-grade neurological complications of immune checkpoint inhibitors. *Neurooncol Pract*. 2019;6: 340-345.
7. Supakornnumporn S, Katirji B. Guillain-Barré Syndrome Triggered by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Literature Review. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2017;19:80-83.
8. 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.
9. Bertrand A, Kostine M, Barnetteche T, Truchetet ME,

- Schaeferbeke T. Immune Related Adverse Events Associated With anti-CTLA-4 Antibodies: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Med.* 2015;13:211.
10. Yasuda Y, Urata Y, Tohnai R, Ito S, Kawa Y, Kono Y, et al. Immune-related Colitis Induced by the Long-term Use of Nivolumab in a Patient with Non-small Cell Lung Cancer. *Intern Med.* 2018;57:1269-1272.
  11. 四十坊直貴, 角 俊行, 澤井健之, 山田裕一, 計良淑子, 中田尚志, 他. ペムプロリズマブ長期奏功後に肺胞出血を呈した肺扁平上皮癌の1例. *肺癌.* 2020;60:353-357.
  12. Shi J, Niu J, Shen D, Liu M, Tan Y, Li Y, et al. Clinical Diagnosis and Treatment Recommendations for Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Reactions in the Nervous System. *Thorac Cancer.* 2020;11:481-487.
  13. Huang YT, Chen YP, Lin WC, Su WC, Sun YT. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020;11:634.
  14. Naidoo J, Cottrell TR, Lipson EJ, Forde PM, Illei PB, Yarmus LB, et al. Chronic immune checkpoint inhibitor pneumonitis. *J Immunother Cancer.* 2020;8:e000840.
  15. Flatters SJL, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. *Br J Anaesth.* 2017;119:737-749.