

CASE REPORT

肺多形癌に対する Ipilimumab, Nivolumab 併用療法で 心筋炎合併重症筋無力症をきたした 1 例

児玉秀治¹・吉田正道¹・三木寛登¹・伊藤稔之¹・後藤広樹¹・
寺島俊和¹・藤原篤司¹・林 恒賢²・掃部俊貴³

A Case of Myocarditis-combined Myasthenia Gravis After Combination Therapy with Ipilimumab and Nivolumab for Pleomorphic Carcinoma of the Lung

Shuji Kodama¹; Masamichi Yoshida¹; Hiroto Miki¹; Toshiyuki Ito¹; Hiroki Goto¹;
Toshikazu Terashima¹; Atsushi Fujiwara¹; Koken Hayashi²; Toshitaka Kamon³

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Circulatory Internal Medicine, ³Department of Neurology, Mie Prefectural General Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are important agents in pharmacotherapy of lung cancer. However, patients treated with ICIs may develop immune-related adverse events that may lead to critical conditions. Therefore, caution should be exercised when using these drugs. **Case.** A 77-year-old man with relapse after surgery for pT2aN0M0, stage IB pulmonary pleomorphic carcinoma received combination therapy of ipilimumab and nivolumab on March, year X. Although the pulmonary carcinoma responded to the therapy, a variety of immune-related adverse events, such as infiltration in the lung field, relapse of herpes labialis, diarrhea, myocarditis, and myasthenia gravis, were observed. In particular, the myocarditis and myasthenia gravis were critical and challenging to manage. However, the patient survived with intensive care, including steroid pulse therapy and noninvasive positive pressure ventilation by early intensive care in collaboration with specialized departments. **Conclusion.** Although the pulmonary pleomorphic carcinoma responded to the combination therapy of ipilimumab and nivolumab in this patient, he developed a critical condition due to immune-related adverse events. Myasthenia gravis and myocarditis are serious adverse events associated with ICIs and often occur concomitantly. Therefore, caution should be exercised. Myasthenia gravis and myocarditis are relatively uncommon immune-related adverse events, but they can be severe and are often associated with each other.

(JLCC. 2022;62:57-64)

KEY WORDS — Immune-related adverse event, Myasthenia gravis, Myocarditis, Immune checkpoint inhibitor, Pulmonary pleomorphic carcinoma

Corresponding author: Shuji Kodama.

Received August 6, 2021; accepted November 1, 2021.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬は肺癌薬物療法において重要な薬剤である。しかし、免疫関連有害事象を発症し重篤化することがあり注意を要する。**症例.** 77歳男性。pT2aN0M0, Stage IBの肺多形癌術後再発。X年3月中旬よりIpilimumab, Nivolumab併用療法を開始した。肺癌の縮小効果は認められたが、肺野浸潤影、口唇ヘルペスの再燃、下痢、心筋炎、重症筋無力症など、多彩な免疫関連有害事象をきたした。特に心筋炎と重症筋無力症は重篤であり管理に難渋したが、専門科

と連携した早期の集中治療によって救命することができた。**結論.** Ipilimumab, Nivolumab併用療法によって肺多形癌の縮小効果が得られたが、免疫関連有害事象により重篤な状態に陥った。重症筋無力症および心筋炎は、免疫関連有害事象としては比較的稀であるが、重篤化し、両者がしばしば合併するため注意が必要である。

索引用語 — 免疫関連有害事象, 重症筋無力症, 心筋炎, 免疫チェックポイント阻害薬, 肺多形癌

三重県立総合医療センター¹呼吸器内科, ²循環器内科, ³脳神経内科。

論文責任者: 児玉秀治。

受付日: 2021年8月6日, 採択日: 2021年11月1日。

はじめに

肺癌診療ガイドライン上、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は肺癌薬物療法において重要な位置づけとなっている。¹ しかし従来の細胞傷害性抗癌剤と異なり、多彩な免疫関連有害事象 (irAE) が出現し時には重篤化することがあり、irAE に対する知識や管理は極めて重要である。

今回我々は、肺多形癌に対する ICI 併用療法により、心筋炎合併の重篤な重症筋無力症 (MG) を発症した症例を経験したため報告する。

症 例

症例：77 歳，男性。

主訴：なし。

既往歴：COPD，口唇ヘルペス（10 年以上前に軟膏で治療）。

職業歴：運送業。

嗜好歴：1 日 20 本×55 年（75 歳で禁煙）。

現病歴：X-2 年 12 月，胸部異常影精査目的で当科を紹介受診した。生検で肺扁平上皮癌と診断し，X-1 年 1 月に右下葉切除およびリンパ節郭清を行った。最終診断は pT2aN0M0，Stage IB の肺多形癌であった。術後 UFT による補助化学療法を行っていたが，X 年 2 月に局所再

発と肝転移が発覚し，翌月に入院となった。

入院時現症：Performance Status 0，身長 161 cm，体重 50 kg，体温 36.5°C，脈拍 75/分，血圧 149/92 mmHg，呼吸回数 20/分，SpO₂ 99%（室内気吸入下）。頭頸部に異常なし，胸部では右下肺野で呼吸音減弱，腹部および四肢に異常なし。

血液検査所見（Table 1）：軽度の貧血とアルブミン値低下があり，CRP や白血球数の軽度上昇を認めた。測定した上皮性の腫瘍マーカーは全て正常範囲で，可溶性 IL-2 受容体は上昇していた。スクリーニングで実施した検査では，RF の上昇以外に異常は認めなかった。

画像所見：体幹部造影 CT（Figure 1）で右下葉切除断端部に長径 35 mm 大の腫瘤影，肝右葉に長径 15 mm 大の結節，左腸骨に骨融解像を認めた。PET-CT（Figure 2）で右下葉断端部，肝右葉，左腸骨で強い FDG 集積（それぞれ SUVmax：23.1，25.4，26.5）を認めた。その他に左肩甲骨，L3 椎体，仙骨に転移病巣と考えられる FDG 集積を認めた。

切除組織病理所見（Figure 3）：扁平上皮癌の成分を含むが，未分化から低分化な成分が多く，紡錘形細胞や巨細胞が多数含まれていた。免疫染色は TTF-1 陰性，p40 陽性で，肺癌プロファイル診断では，EGFR 遺伝子変異陰性，ALK 融合遺伝子陰性，ROS1 融合遺伝子陰性，PD-L1 蛋白発現（22C3）30% であった。

Table 1. Laboratory Data Before Treatment

Blood count		CRP	9.488 mg/dl
WBC	12300 cells/ μ l	HbA1c	5.5%
Neu	80.4%	NT-proBNP	345 pg/ml
Lymph	9.3%	FT3	2.17 pg/ml
Mono	8.4%	FT4	1.09 ng/dl
Eos	1.6%	TSH	1.17 μ IU/ml
Baso	0.3%	ACTH	21 pg/ml
Hb	11 g/dl	Cortisol	13.4 μ g/dl
Plt	30.2×10^4 cells/ μ l	CEA	3.3 ng/ml
Biochemistry		SLX	24 U/ml
TP	7.7 g/dl	CYFRA	1.6 ng/ml
Alb	3.2 g/dl	SCC	0.9 ng/ml
AST	19 IU/l	ProGRP	25.8 pg/ml
ALT	13 IU/l	NSE	7.3 ng/ml
LDH	120 IU/l	CA19-9	7 U/ml
ALP	114 IU/l	sIL-2R	1508 U/ml
CK	28 IU/l	KL-6	337 U/ml
Na	142 mEq/l	SP-D	95 ng/ml
K	4.6 mEq/l	RF	79 IU/ml
Cl	104 mEq/l	ANA	40×
Ca	9.5 mg/dl	HOMOGENEOUS	40×
BUN	19.5 mg/dl	SPECKLED	40×
Cre	0.93 mg/dl		
Glu	96 mg/dl		

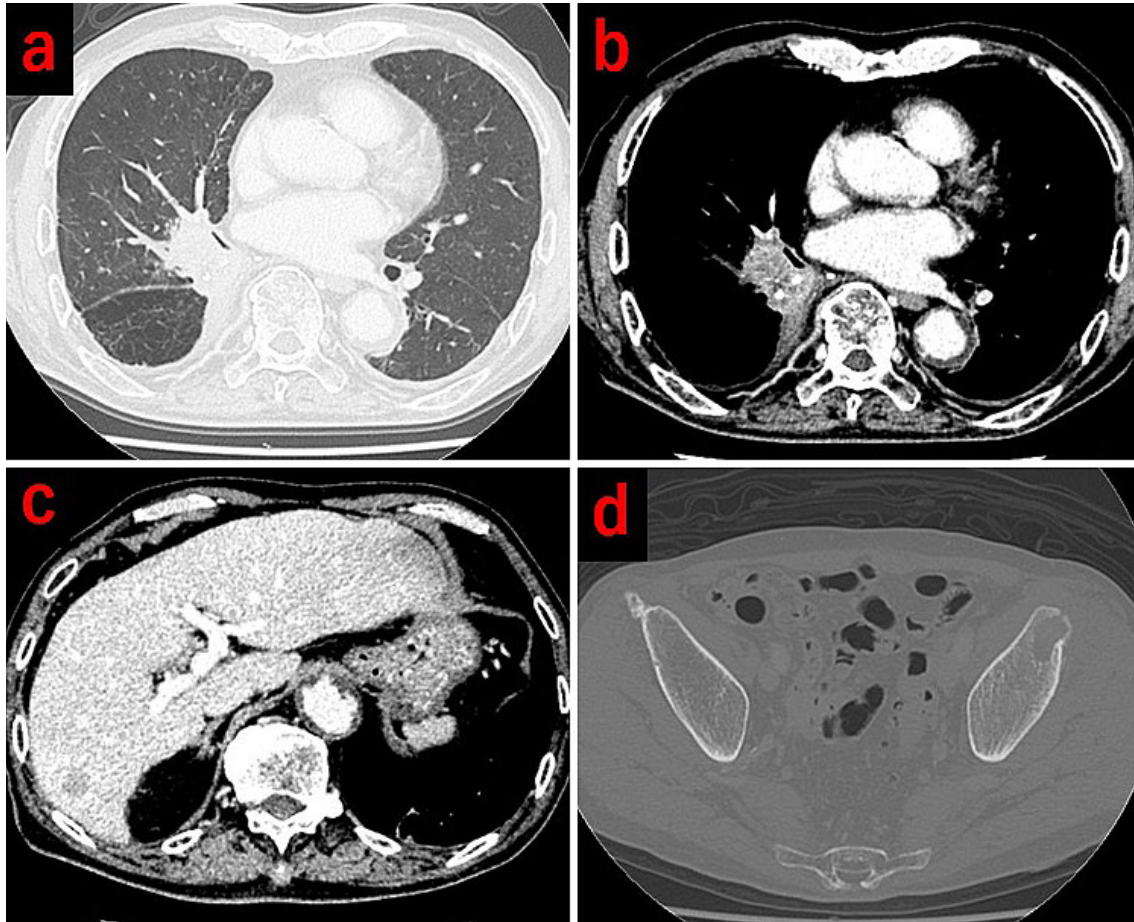


Figure 1. Contrast-enhanced computed tomography findings before ICI treatment. (a, b) A 35-mm mass shadow on the right lower lobectomy margin, (c) 15-mm nodule in the right lobe of the liver, (d) bone melting image on the left ilium.

経過：3月中旬に Ipilimumab, Nivolumab 併用療法 (Ipilimumab 1 mg/kg d1 & Nivolumab 360 mg/body d1, d22) を開始した (Day 1). Day 1 夕に 39℃ 台の発熱があり, Day 2 に口唇ヘルペスが出現, Day 8 の胸部 X 線で局所再発部周囲に浸潤影, Day 12 には下痢が出現した. 口唇ヘルペスで一時経口摂取困難なほどだったが, バラシクロビル投与が奏効した. ヘルペス軽快とともに解熱が得られた. 肺野の浸潤影は抗菌薬に反応不良であったが拡大傾向はなく, 経過追跡のみとした. また, 下痢はロペラミドで 1 日 2 回程度にコントロール可能であった.

Day 21 の血液検査 (Table 2) でトロポニン T を含む心筋逸脱酵素の著明な上昇を認め, 12 誘導心電図 (Figure 4) で完全右脚ブロックが出現していた. 同日経胸壁心臓超音波検査を行い明らかな壁運動の異常はなく, 左室駆出率も 71% と保たれていた. Day 22 の Nivolumab 投与は中止し, 循環器内科にて冠動脈カテーテル検査および心筋生検が施行された. 冠動脈に問題はなかったが, 心

筋生検組織 (Figure 5) では, マクロファージの活性化と少数の好酸球浸潤を伴うリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認めた. 免疫染色では CD8 がより強く染色され, irAE による心筋炎に矛盾しない所見であった.

また, Day 21 の時点で軽度の右眼瞼下垂・複視, 全身の易疲労感の訴えがあった. 抗 ACHR 抗体を測定したところ後日陽性 (Table 2) と判明したため, irAE による MG と診断した. MG の診断に際し, 反復誘発筋電図を施行したが waxing は認められず, テンシロンテストも陰性であった. Day 24 からプレドニゾロン (PSL) 50 mg (1 mg/kg/day) による治療を開始したところ, Day 12 から続いていた下痢は PSL 開始後速やかに改善し, 心筋炎に伴う CK 上昇もピークアウトした.

しかしながら, Day 27 の 12 誘導心電図 (Figure 6) では左脚ブロックが認められ, 交代性脚ブロックの状態と考えられた. この頃より一過性の心室頻拍および心不全徴候が出現し, Day 30 に II 型呼吸不全に陥った. II 型呼吸不全に陥った要因として MG に伴う呼吸筋障害の存

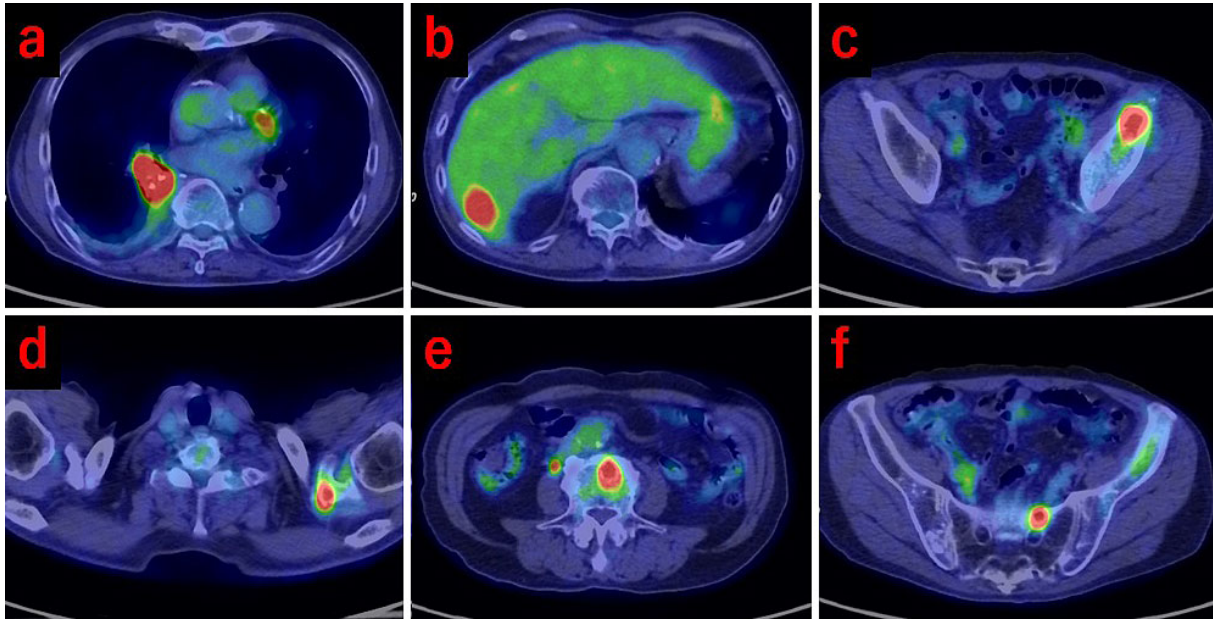


Figure 2. Positron emission tomography-computed tomography findings. FDG accumulated in (a) the right lower lobectomy margin, (b) right lobe of the liver, (c) left ilium, (d) left scapula, (e) L3 vertebral body, and (f) sacrum.

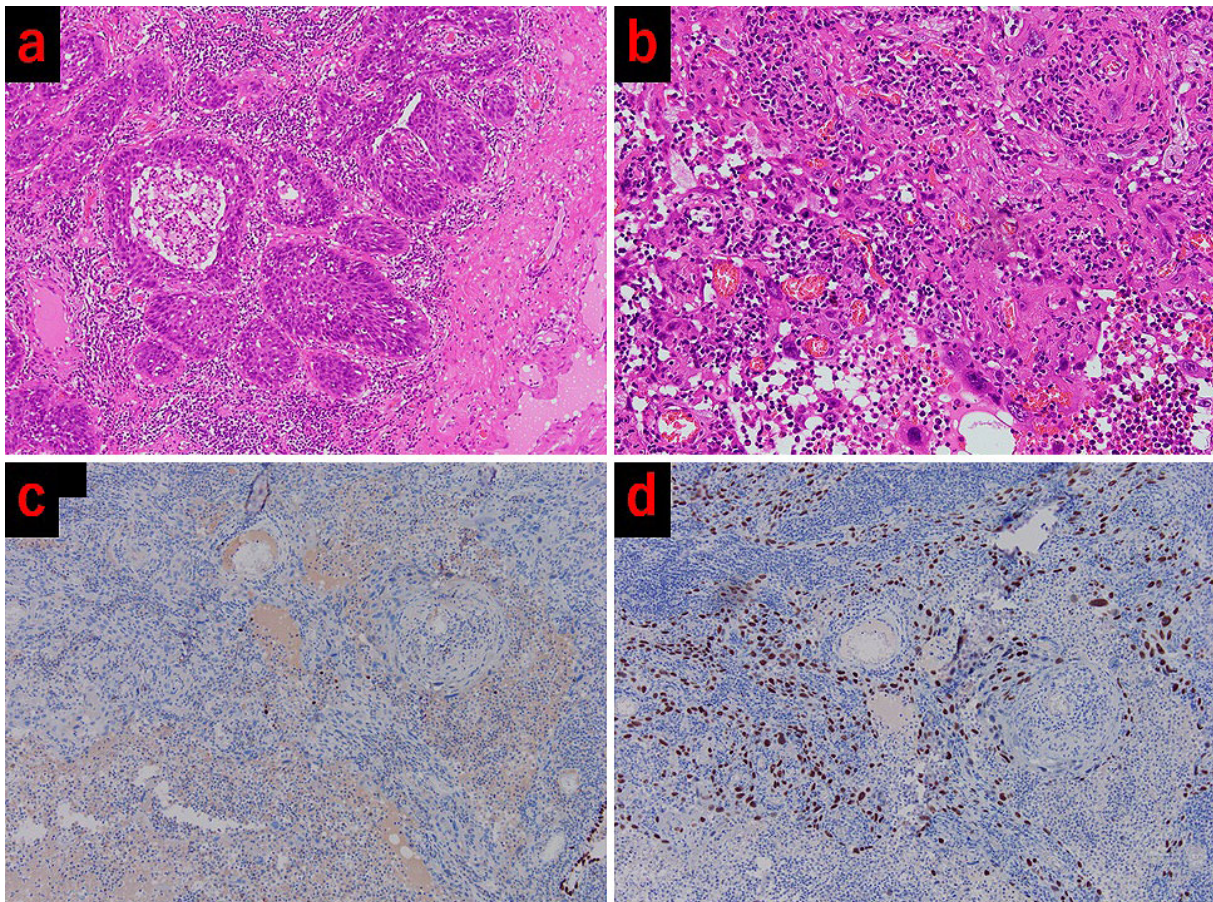
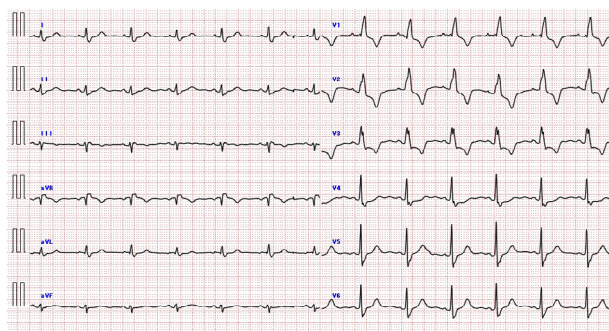


Figure 3. Histological findings of the tumor. (a) Components of squamous cell carcinoma. (b) A large number of spindle-shaped cell and giant cells. Immunostaining: (c) TTF-1-negative, (d) p40-positive.

Table 2. Laboratory Data at Readmission

Blood count		NT-proBNP	1714 pg/ml
WBC	9500 cells/ μ l	TnT	0.606 ng/ml
Neu	82.6%	FT3	1.56 pg/ml
Lymph	8.8%	FT4	1.17 ng/dl
Mono	7.7%	TSH	0.81 μ IU/ml
Eos	0.7%	ACHR antibody	1.1 nmol
Baso	0.2%	RF	48 IU/ml
Hb	9.6 g/dl	ANA	80 \times
Plt	32.3×10^4 cells/ μ l	HOMOGENEOUS	80 \times
Biochemistry		SPECKLED	80 \times
TP	6.1 g/dl	Adeno virus antibody	<4 \times
Alb	2 g/dl	Coxsackie virus antibody	
AST	126 IU/l	B4	4 \times
ALT	59 IU/l	B5	<4 \times
LDH	400 IU/l		
ALP	118 IU/l		
CK	1440 IU/l		
CK-MB	95.9 ng/ml		
Na	141 mEq/l		
K	3.9 mEq/l		
Cl	108 mEq/l		
Ca	8.3 mg/dl		
BUN	16 mg/dl		
Cre	0.91 mg/dl		
Glu	114 mg/dl		
CRP	9.738 mg/dl		

**Figure 4.** Electro-cardiogram at readmission (Day 21). Complete right bundle branch block.

在が考えられ、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 管理を開始した。重篤な状態が続いたが、集中治療により救命することができた。その間に免疫グロブリン投与を行ったが効果は乏しく、Day 36 よりメチルプレドニゾロン 1000 mg、3 日間投与によるステロイドパルス療法を開始した。Day 38 に CK が正常化し、Day 41 に眼瞼下垂改善の兆しが認められたため、ステロイドパルス療法は計 2 コース行った。その後 PSL での維持治療を行い、眼瞼下垂、呼吸状態ともに改善に向かった。日中の NPPV 離脱

が可能となりリハビリテーションを継続した。

心筋炎の結果、伝導障害 (Figure 7) が残存し、左室駆出率は 69% に軽度低下したが、特に処置を要さなかった。重篤な irAE による生命の危機は乗り越えられたものの、癌薬物療法の継続は困難となり、現在は他病院でリハビリテーションを行っている。なお、肺癌治療としては Ipilimumab と Nivolumab の単回投与しかできなかったが、Day 48 および Day 86 の CT 検査 (Figure 8) で腫瘍縮小を認め、肺多形癌に対する ICI の有効性が確認できた。

考 察

本例は、肺多形癌術後再発に対し ICI 併用療法を行ったところ、肺野浸潤影、口唇ヘルペスの再燃、下痢、心筋炎、MG など多彩な irAE をきたし治療に難渋した症例である (Figure 9)。

肺多形癌は細胞傷害性抗癌剤に抵抗性のことが多く、² ICI での奏効例が報告されており、³ 国内でも「既治療進行・再発肺多形癌など肺肉腫様癌に対するニボルマブの単群検証的試験 (医師主導治験 UMIN000023433)」が実施中であり、同薬剤への期待は大きい。本例でも肺多形癌に対する ICI 治療への期待から、細胞傷害性抗癌剤を

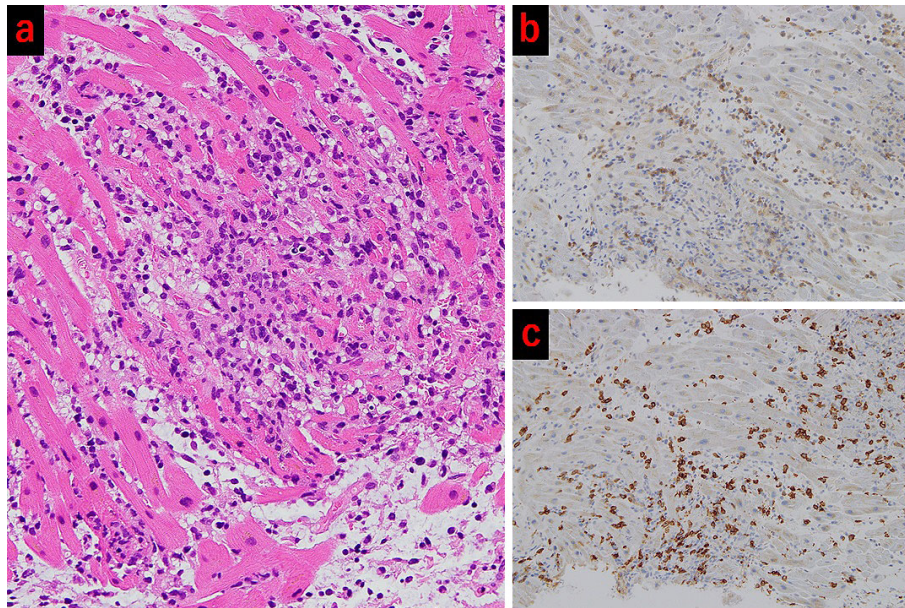


Figure 5. Histological findings of myocardium: (a) Lymphocyte-based inflammatory cell infiltration with macrophage activation and slight eosinophil infiltration. Immunostaining: (b) CD4, (c) CD8. CD8 was more strongly stained than CD4.

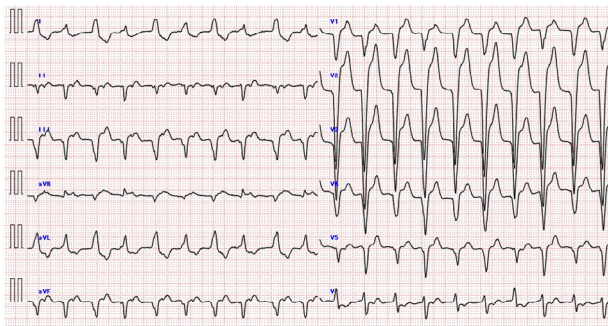


Figure 6. Electro-cardiogram findings at Day 27. Left bundle branch block.

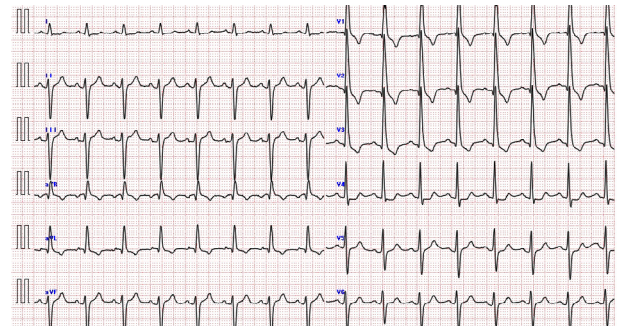


Figure 7. Electro-cardiogram findings at 3 months after treatment ICI (Day 90). Complete right bundle branch block and left anterior hemiblock.

併用せず、ICIを2剤用いた治療レジメンを選択した。また、ICIではirAEの出現と治療効果が相関することが知られており、⁴ 本例もIpilimumabとNivolumabの単回投与で腫瘍縮小が得られた。

irAEとしてのMG (irAE-MG)の発症頻度は0.12%と稀である。通常のMGが数ヶ月単位で進行するのと比較しirAE-MGは進行が早く、平均29日で発症すると報告されている。眼瞼下垂や複視といった眼症状、四肢・体幹の筋力低下の頻度は通常のMGと差がないが、irAE-MGでは構音障害・嚥下障害・顔面筋筋力低下の頻度が高く、特に呼吸困難は高頻度である。また、検査では抗ACHR抗体、反復誘発筋電図、テンシロンテストを実施するが、irAE-MGではACHR抗体陰性例(陽性率

60~70%)、waxingが確認できない症例、テンシロンテスト陰性例がある。⁵ 鈴木らは、通常のMGと比べ神経・筋接合部の障害の証明が難しく、その理由として、ICIが原因となる場合には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があると考えている。⁵ 本例は、反復誘発筋電図やテンシロンテストは陰性だったが、自覚症状とACHR抗体陽性からMGの診断を得ることができた。

irAE-MGが通常のMGと異なる点としてCK上昇があり、この場合は筋炎や心筋炎の合併の可能性を考える必要がある。⁵

irAEとしての心筋炎は稀であり、Mahmoodらの報告⁶

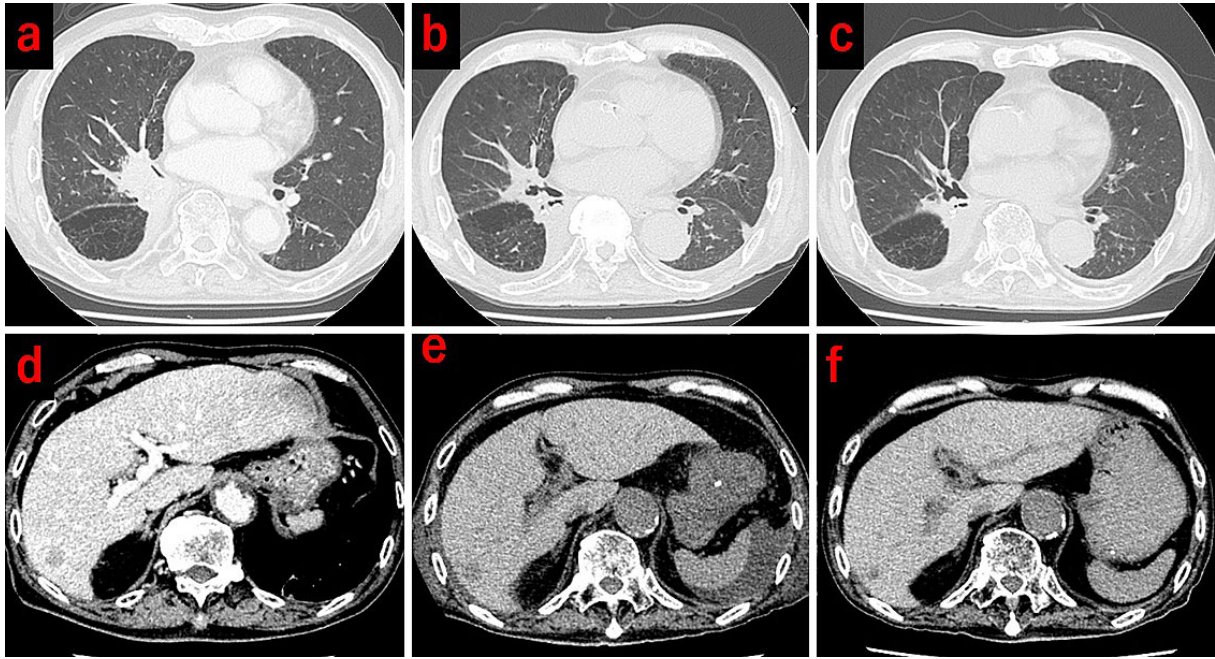


Figure 8. CT image comparison. (a, d) Before ICI treatment, (b, e) 1.5 months after ICI treatment, (c, f) 3 months after ICI treatment. (a, b, c) Mass shadow on the right lower lobectomy margin, (d, e, f) nodule in the right lobe of the liver. Tumor shrinkage over time.

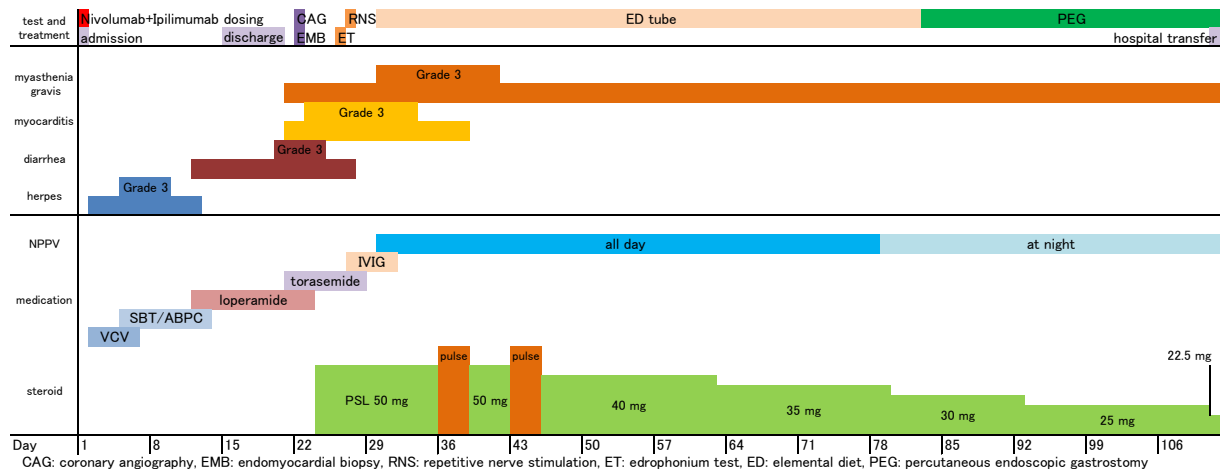


Figure 9. Clinical course.

によれば発症頻度は1.14%とされている。ICI関連の心筋炎の診断には心筋生検によるリンパ球浸潤の確認が必要であるが、典型的な所見を得ることは容易ではない。5心筋炎の多くで様々な心電図異常を呈すると言われ、7本例でも右脚ブロックや左脚ブロックがみられて交代性脚ブロックの状態に至っていた。また、心筋トロポニンの上昇はirAEとしての心筋炎で認められる⁸ため、冠動脈造影による虚血性心疾患の除外が必要である。

本例で経験したirAE-MGと心筋炎の合併頻度について

て、SuzukiらはNivolumab国内市販後調査からの検討⁹においてirAE-MGの25%と報告している。MGによる呼吸筋障害の存在下で心筋炎によるうっ血性心不全をきたした場合、本例のような重篤なII型呼吸不全に陥る可能性が高く、両者の合併頻度に関する知識は重要である。

今後ICIでの癌治療が広まっていくにつれ、本例のように同時多発的に重篤なirAEに見舞われる症例が増加する可能性がある。ICIの奏効にirAEはつきものであり、治療効果・長期生存にはirAEに対する専門科との

連携が極めて重要である。

結 語

肺多形癌に対する Ipilimumab, Nivolumab 併用療法で心筋炎合併重症筋無力症をきたした1例を報告した。うっ血性心不全, II型呼吸不全による重篤な状態に陥ったが, ステロイドパルス療法が奏効し救命することができた。

本論文内容に関連する著者の利益相反: 吉田正道 [日当・講演料] アストラゼネカ

REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2020 年版. 第6版. 金原出版; 2021.
2. 井上 尚, 荒木 修, 苅部陽子, 前田寿美子, 中里宜正, 千田雅之. 右大動脈弓を伴った左上葉肺多形癌に集学的治療を行い長期生存している1例. 肺癌. 2020;60:104-108.
3. Kanazu M, Uenami T, Yano Y, Nakatsubo S, Hosono Y, Ishijima M, et al. Case series of pleomorphic carcinomas of the lung treated with nivolumab. *Thorac Cancer*. 2017;8:724-728.
4. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:374-378.
5. 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;46:101-104.
6. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1755-1764.
7. 大亀 剛, 篠田明紀良, 重松義紀, 寺島 剛, 波戸岡俊三. Pembrolizumab 初回投与後に劇症型心筋炎を発症して死亡した肺扁平上皮癌の1剖検例. 肺癌. 2020;60:335-340.
8. Tajiri K, Ieda M. Cardiac Complications in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:3.
9. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*. 2017;89:1127-1134.