

重症筋無力症発症後にペムブロリズマブ再投与を行った尿路上皮癌の1例

黒川 真行¹, 清水 浩介¹, 北林 亮太¹, 小河 考輔¹

岡田 能幸¹, 久保研一郎², 山口 大介³, 大久保和俊¹

¹京都桂病院泌尿器科, ²京都桂病院膠原病・リウマチ科, ³京都桂病院腫瘍内科

RE-ADMINISTRATION OF PEMBROLIZUMAB FOR UROTHELIAL CARCINOMA AFTER IMMUNE-RELATED MYASTHENIA GRAVIS: A CASE REPORT

Masayuki KUROKAWA¹, Kosuke SHIMIZU¹, Ryota KITABAYASHI¹, Kosuke OGAWA¹, Yoshiyuki OKADA¹, Kenichiro KUBO², Daisuke YAMAGUCHI³ and Kazutoshi OKUBO¹

¹The Department of Urology, Kyoto Katsura Hospital

²The Department of Rheumatology, Kyoto Katsura Hospital

³The Department of Medical Oncology, Kyoto Katsura Hospital

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) provide excellent benefits to the treatment of various cancer types, including urothelial carcinoma. Conversely, they can cause immune-related adverse events (irAEs), and some of them are severe or fatal. Furthermore, evidence on the safety and effectiveness of the readministration of ICIs after the occurrence of irAEs is limited. In this case report, a 78-year-old man who suffered from metastatic right renal pelvic cancer was treated with pembrolizumab. He had a partial response to pembrolizumab, but he developed grade 3 myasthenia gravis. The myasthenia gravis symptoms were immediately relieved by corticosteroids and intravenous immunoglobulin therapy. When the disease rapidly progressed, he was treated again with pembrolizumab. After 5 days, a chest radiograph showed shrinkage of pulmonary metastases. Unfortunately, he died of multiple brain infarctions 7 days after the readministration. We report this case with a literature review on the efficacy and safety of the re-administration of ICIs after the occurrence irAEs including myasthenia gravis.

(Hinyokika Kyo 68 : 295-300, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_9_295)

Key words: Urothelial carcinoma, Pembrolizumab, Myasthenia gravis, Renal pelvic cancer, Re-administration

緒 言 症 例

免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor : ICI) の登場以来, 尿路上皮癌についてはプラチナ製剤抵抗性の尿路上皮癌にペムブロリズマブの有用性が示され¹⁾, 近年は化学療法後の維持療法としてアベルマブの有用性も示された²⁾. 一方で ICI の投与中に免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) を発症する症例が一定数あり, 時に重症筋無力症を含めた重篤な合併症も発症する³⁾. 本症例は尿路上皮癌に対してペムブロリズマブ投与中に重症筋無力症を発症したが, 適切に重症筋無力症のコントロールを行った. さらにその後病勢の進行を認めた, 他に有用な治療の選択肢がなくペムブロリズマブの再投与を行った. irAE 発症後における ICI の再投与の有用性と安全性について, 文献的考察を加えて報告する.

患者 : 78歳, 男性

既往歴 : 心筋梗塞

内服薬 : プラバスタチンナトリウム, クロピドグレル塩酸塩, バルサルタン, アムロジピンベシル酸塩, 硝酸イソソルビド

現病歴 : 発熱の精査中に行った造影 CT で右腎腫瘍と多発肺結節を認め当科紹介となった (Fig. 1A, B). 右腎に 4 cm 大の境界不明瞭な占拠性病変を, ならびに最大 3.5 cm 大の多発する肺腫瘍を認めた. 画像上腎癌の他, 悪性リンパ腫や浸潤性腎盂癌が鑑別となった. 針生検による少量の検体のみでは正確な診断がつかない恐れがあり, かつ病勢の進行が早いことが予想される状況で, 確実に確定診断を得ることを優先して第14病日に診断的治療目的とした根治的右腎摘出術を施行した. 病理所見は Urothelial carcinoma, High grade であり, 右腎盂癌肺転移 (cT4N1M1) と診断し

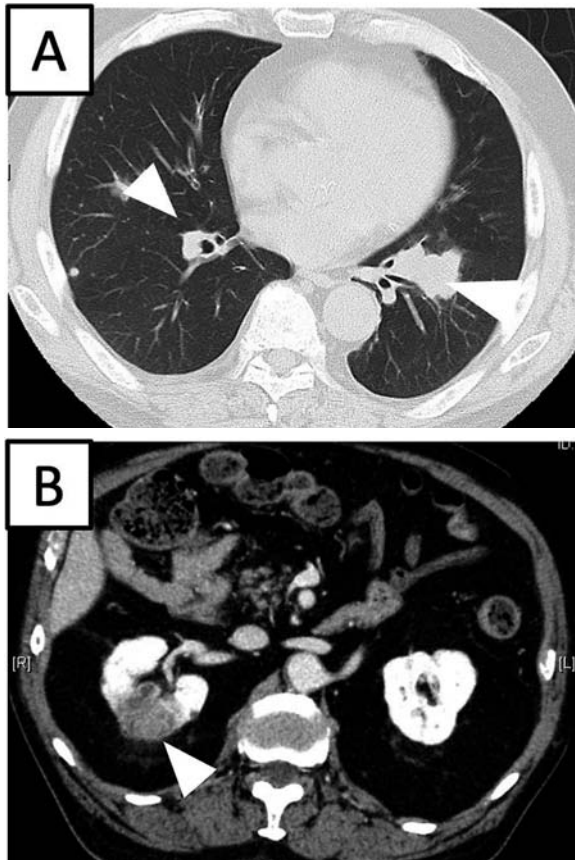


Fig. 1. Computed tomography scan upon diagnosis. (A) Multiple lung metastases (arrowhead). (B) Large right renal mass (4 cm) with an irregular margin (arrowhead).

た。

第22病日より化学療法を開始することとした。腎機

能低下 (Cr : 1.15, eGFR : 47.5) のため一次治療としてゲムシタピン+カルボプラチン療法を選択した。ゲムシタピンは 800 mg/m^2 , カルボプラチンは AUC4 とした。第24病日に撮影した CT で、肺病変は最大 4.7 cm と急激に増大を認めた (Fig. 2A)。ゲムシタピン+カルボプラチン療法開始後に、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE v 4.0) Grade 4 の血小板減少と好中球減少が約 1 週間遷延した。殺細胞性の抗癌剤治療の継続は困難と判断し、第43病日より、2次治療としてペムプロリズマブ 200 mg/body を 3 週間隔で投与開始した。第45病日の単純 CT では急激な肺転移の増大・新規転移の出現を認めた (Fig. 2B)。第71病日に行った評価 CT では著明な肺転移の縮小、および一部病変の消失を認めた (Fig. 2C)。

第71病日の血液検査で creatine kinase (CK) は $3,603 \text{ U/l}$ [基準域 : 56-244] と高値を認めたが、無症状のため経過観察とした。その後、下肢筋力低下、首下がり、眼瞼下垂の症状が出現し、日単位で進行したため第76病日に緊急入院となった。徒手筋力テストでは頸部屈曲で 2, 両側四肢近位筋で 3~4 の筋力低下を認めたが、反復刺激試験では waxing, waning を認めず、テンシロンテストは陰性だった。血液検査上は、抗 Ach 抗体は陽性、抗 Musk 抗体は陰性を示した。呼吸状態については、酸素化の悪化は認めなかったが、術前検査の時点で 78.1%であった% VC が、緊急入院時には 41.1%に低下しており拘束性障害パターンを示していた。治療経過中に、これ以上の呼吸不全は進行せず人工呼吸管理は不要であった。下肢

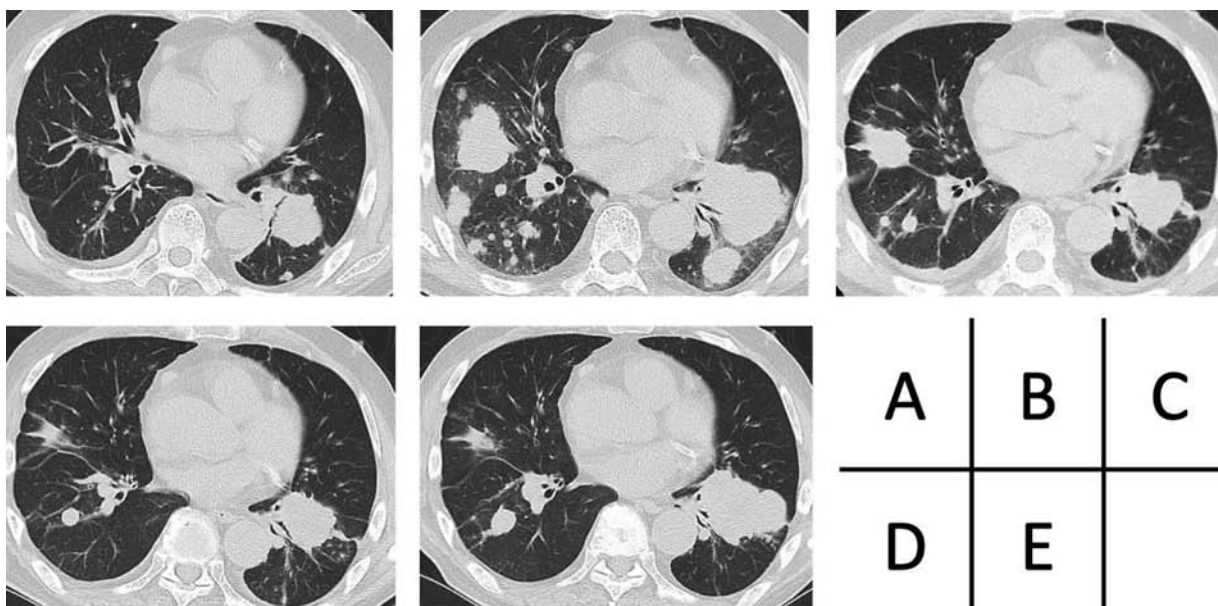


Fig. 2. Chest computed tomography scans during the entire systemic treatment course. (A) Before the systemic treatment. (B) One course after gemcitabine and carboplatin (GCarbo) treatment. (C) Two courses after pembrolizumab treatment. (D) During myasthenia gravis treatment. (E) After one course of GCarbo retreatment.

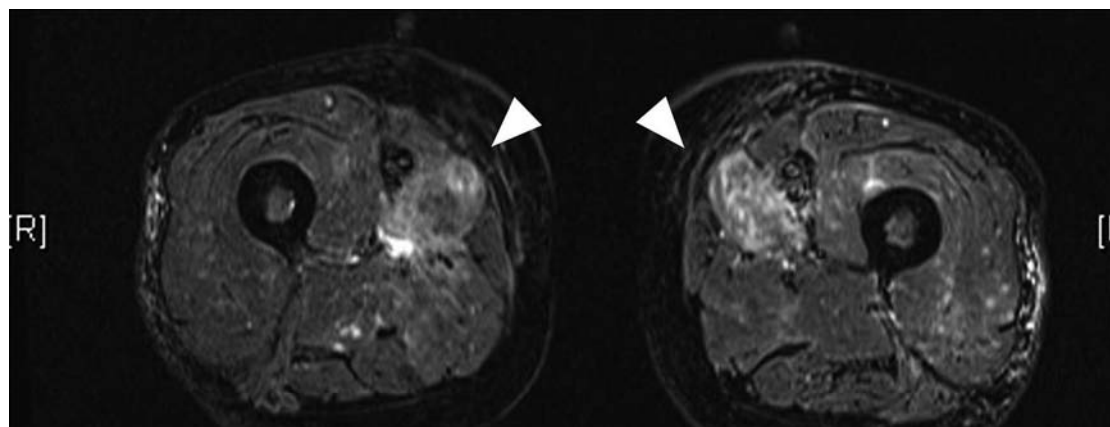


Fig. 3. T2 star-weighted magnetic resonance imaging showing a hyperintense signal in bilateral femoral muscles (arrowhead).

MRI では両側内転筋に T2 star で高信号を認め、筋炎の合併も確認された (Fig. 3)。以上より、重症筋無力症 CTCAE v 4.0 Grade 3 と筋炎 CTCAE v 4.0 Grade 2 の合併と診断した。両者ともに経過からペムブロリズマブの irAE と考えられたため、第78病日よりステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロン 1 g/日を3日間投与した。引き続き第81病日より免疫グロブリン静注療法を5日間行い症状は改善を認めた。ステロイドはプレドニゾロン 20 mg まで漸減を行った。第111病日に確認した CT では、肺転移の再増大を認めた (Fig. 2D)。

治療効果の観点からはペムブロリズマブの再投与が有効性を期待できるレジメンと考えられたが、有害事象の観点からゲムシタピン+カルボプラチン療法を再導入した。しかしながら、初回投与と同様に CTCAE v 4.0 Grade 4 の好中球減少と血小板減少が遷延した。また、第136病日の CT では肺転移のさらなる増大を認めた (Fig. 2E)。

病勢の進行に伴い、Best supportive care か全身治療の継続か判断に迫られた。患者本人と家族の治療の意思を確認し、治療継続の方針となった。殺細胞性の抗がん剤投与は困難であり、ペムブロリズマブは重症筋無力症再燃のリスクはあるが、初回治療が著効していたことから、第146病日よりペムブロリズマブをプレドニゾロン 55 mg (1 mg/kg) に増量の上で再投与した。第151病日に胸部レントゲン上肺転移の縮小を認めたが (Fig. 4A, B)、同日多発脳梗塞を発症し、第153病日に永眠された。

考 察

今回われわれは、ペムブロリズマブ投与中に重症筋無力症を発症した症例を経験した。ステロイドと免疫グロブリン静注治療により重症筋無力症は軽快したが、著効していた病勢は再燃した。他に有用な治療手

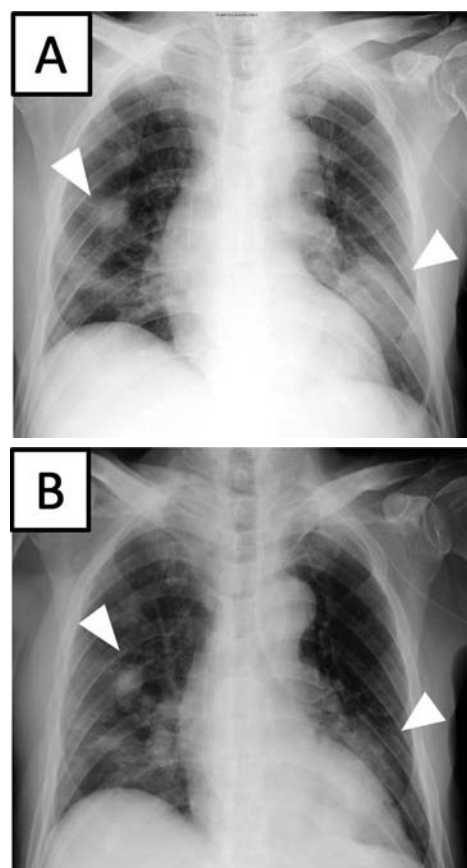


Fig. 4. Chest radiographs (posteroanterior) before (A) and after 5 days (B) of pembrolizumab readministration.

段がない中、重症筋無力症は十分にコントロールされており、ペムブロリズマブは初回投与時に短期間で著効した経過があったことから、ペムブロリズマブの再投与に至った。第146病日に再投与を行い、第151病日に胸部レントゲンにおいて一部の肺転移の縮小を認め、有効性を期待できる所見を得た。しかしながら、同日多発脳梗塞を発症し第153病日に永眠された。irAEとしての重症筋無力症の病態と治療法について、

また重症筋無力症を含めた irAE 発症後における ICI の再投与の有用性と安全性について考察する。

重症筋無力症は神経筋接合部蛋白に対する自己抗体産生により筋力低下を来とし、時に呼吸筋クリーゼを来す自己免疫疾患である⁴⁾。irAE としての重症筋無力症は、抗 PD-1 抗体投与中の0.12%に発症するとされている³⁾。頻度としては少ないものの、irAE として発症する重症筋無力症は通常型の重症筋無力症と比較して急激に進行し、かつ病態が複雑となるため注意が必要である。通常型の重症筋無力症105例と irAE としての重症筋無力症12例を比較した検討では、通常型の重症筋無力症が月単位で進行する一方、irAE としての重症筋無力症は日単位で病勢が進行することが示されている³⁾。また、呼吸筋障害、心筋炎、筋炎の合併が通常型の重症筋無力症はそれぞれ11、0、1%であるのに対し、irAE としての重症筋無力症ではそれぞれ67、25、33%と高い合併率を示す³⁾。このような病態を早期に発見する鑑別点の1つとして、本症例で認められた高 CK 血症が挙げられる。通常型の重症筋無力症では高 CK 血症は通常見られないが、irAE としての重症筋無力症では早期に $4,799 \pm 4,415$ IU/l と著明な上昇を認める場合が多い³⁾。ただし、治療については通常型の重症筋無力症と同様に、ステロイドパルスを含んだステロイド投与、免疫グロブリン静注療法、血漿交換が有用とされる³⁾。本症例でも、高 CK 血症を認めた数日後から日単位で重症筋無力症の症状が進行し、筋炎の合併も認めた。幸い人工呼吸管理を必要とする呼吸不全には至らず、速やかにステロイドパルスと免疫グロブリン静注療法を行うことで症状は軽快した。

次に irAE 発症後における ICI の再投与について検討する。臨床試験においては irAE が発症した場合、CTCAE v 4.0 Grade 2 以下であれば改善後の再投与が考慮されるが、CTCAE v 4.0 Grade 3 以上の irAE を認めた場合の ICI の再投与は認められていない^{1,2)}。特に今回経験した irAE としての重症筋無力症は、CTACE v 4.0 Grade 5 に至る症例もあり³⁾、再投与にはリスクが伴う。しかしながら、実臨床においては irAE として CTACE v 4.0 Grade 3 を含む中等度以上の重症筋無力症が発症もしくは急性増悪した後でも、重症筋無力症の症状改善後に ICI の再投与を試みた症

例が3例報告されている。いずれも転移を有する悪性黒色腫の症例で、irAE 発症後における ICI の再投与の評価は SD が1例、PR が2例で月単位の抗腫瘍効果が持続している⁵⁻⁷⁾ (Table)。これらの症例報告では、原疾患が悪性黒色腫であり、他に有用な治療が乏しいことが再投与を後押ししたと推察している。irAE 発症後における ICI の再投与について多数例をまとめた報告については、少数の後方視的研究があるのみである。Santini らは非小細胞肺癌において irAE 発症後に ICI 再投与を行った38例と永続的に中止した30例を比較検討し、irAE 発症以前の客観的腫瘍縮小効果が PD もしくは SD であった症例では、ICI の永続中止よりも再投与が全生存期間において優位に延長を認めたと報告している⁸⁾。一方で、Simonnagio らは多数の癌腫において、irAE 発症後における ICI の再投与群40例と中断群37例を比較した場合、全生存期間において差を認めなかったと報告している⁹⁾。これより、症例報告ベースで irAE 発症後における ICI の再投与の有効性を示した報告はあるものの、ICI の再投与が有効な症例の選択については今後も症例の蓄積が必要である。

実際に irAE 発症後における ICI の再投与を検討する際、中断の理由となった irAE の再燃リスクが懸念される。先の Santini らの非小細胞肺癌における報告では、irAE 発症後における ICI の再投与に際して26%で中止に至った irAE の再燃を認めており、26%で新規の irAE を認めたが、残りの48%は irAE の再燃や新規発症を認めなかったとしている⁸⁾。また、Dolladille らの多数の癌腫を含む452例の検討では、irAE 発症後における ICI の再投与に伴い、ICI の中断に至った irAE の再燃率は全体で28.8%認めており、かつその再燃率は irAE の種類により異なる事が示されている¹⁰⁾。本症例で経験した重症筋無力症を含む神経系 irAE の再燃率は15.8% (19例中3例)であった一方、腸炎、肝炎、肺臓炎の irAE 再燃率はそれぞれ37.6% (125例中47例)、33.3% (33例中11例)、34.9% (103例中36例)であり、神経系 irAE の再燃率は比較的低かった¹⁰⁾。発症した irAE の種類により再燃率が異なることから、irAE の種類に応じて ICI の再投与に対する閾値を考慮する必要があると考える。本症例においては再投与そのものによる重症筋無力症

Table. Summary of case reports of ICI re-administration after irAE myasthenia gravis

報告者, 年	年齢	性別	癌腫	MG grade	MG 治療	誘引 ICI	再投与 ICI	再投与 ICI 治療効果
前田, 2016	79歳	男	Melanoma	G3	PSL	Nivolumab	Nivolumab	PR 5M
田中, 2017	70代	女	Melanoma	G2	PSL	Nivolumab	Nivolumab	SD 18M
Tedbirt, 2019	77歳	男	Melanoma	G3	PSL, IVIG	Pembrolizumab	Nivolumab	PR 6M
自験例, 2021	78歳	男	UC	G3	PSL, IVIG	Pembrolizumab	Pembrolizumab	PR 5D

の再燃率は低いと判断していたが, 上記の Tedbirt らの悪性黒色腫の報告で, ICI の再投与後にステロイドを 15 mg まで減量した際に重症筋無力症の症状が一時再燃した経過を確認していた⁷⁾. このことから本症例の ICI の再投与の際には, プレドニゾロン 20 mg までステロイドを漸減していたが, 維持量に近いステロイドの投与量では症状再燃のリスクになると判断し, ステロイドを一時的に増量した上で ICI の再投与を行い, 経過を見ながら再度漸減する方針とした.

irAE の発症後に ICI の再投与を行う場合, 本症例と同様に ICI とステロイドの併用を検討すべき症例が多いことが予想される. 薬理作用を考えた場合, ICI は免疫を賦活化している一方で, ステロイドは免疫を抑制しており, 作用の拮抗が懸念される. 実際に, 抗 PD-1 もしくは抗 PD-L1 抗体治療を受けた進行性非小細胞癌の検討においては, 治療開始時点で 1 日 10 mg 以上のステロイド投与が独立した予後不良因子と同定されている¹¹⁾. 一方で, プレドニゾロン換算で 10 mg 以上のステロイドが投与されていたとしても, 投与の目的が irAE のコントロールなどの病勢の進行に伴う症状緩和を目的とした投与でなければ全生存期間に影響しないとする報告もある¹²⁾. ICI の効果とステロイドの投与量の相互作用については議論の余地があるが, 以上の報告から本症例では irAE の症状を十分に注意しながら, プレドニゾロン換算で 10 mg を目指して漸減する予定であった.

最後に本症例での直接死因となった多発脳梗塞について考察する. ICI を投与した場合の神経系の irAE としては, 重症筋無力症や筋炎が最多であり, その他脳炎・脳症, 無菌性髄膜炎, 多発性硬化症, ギラン・バレー症候群, 末梢神経障害などの報告があるが脳血管障害の報告は今までのところ報告されていない¹³⁾. このことから, 本症例においては死因と再投与との直接的な因果関係はなく, 直接死因の脳梗塞は Trousseau 症候群や背景疾患として心筋梗塞治療歴もあり血管系イベントのリスクが高かったことに起因すると考えている. ただし, irAE 発症後における ICI の再投与を考慮する際, irAE の再燃や新規の irAE 発症のリスクの観点から, 病状がより進行した状況で検討される事が予想される. 本症例でも, 病状が進行し, 全身状態や併存疾患のコントロールが悪化した状態での再投与であった. そのため有害事象発生のリスクが高くなった可能性は否定できない. irAE 発症後の ICI の再投与を行う際, 全体の治療期間における至適な再投与のタイミングについても今後の検討が必要である.

結 語

ペムブロリズマブの投与により重症筋無力症を発症

したが適切にコントロールを行い, ICI の再投与を行った症例を経験した. irAE 発症後における ICI の再投与について, 長期的な有用性が期待できる症例の選択や再投与の適切なタイミングについてさらなる症例の蓄積が必要である.

本論文の要旨は第248回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した.

文 献

- 1) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **376**: 1015-1026, 2017
- 2) Powles T, Park SH, Voog E, et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **383**: 1218-1230, 2020
- 3) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al.: Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* **89**: 1127-1134, 2017
- 4) Gilhus NE: Myasthenia gravis. *N Engl J Med* **375**: 2570-2581, 2016
- 5) Maeda O, Yokota K, Atsuta N, et al.: Nivolumab for the treatment of malignant melanoma in a patient with pre-existing myasthenia gravis. *Nagoya J Med Sci* **78**: 119-122, 2016
- 6) Tanaka R, Sunada Y and Fujimoto W: Successful reinstitution of nivolumab in combination with corticosteroids for metastatic malignant melanoma with myasthenia gravis as an immune-related adverse event. *Kawasaki Med J* **43**: 59-61, 2017
- 7) Tedbirt B, De Pontville M, Branger P, et al.: Rechallenge of immune checkpoint inhibitor after pembrolizumab-induced myasthenia gravis. *Eur J Cancer* **113**: 72-74, 2019
- 8) Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al.: Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res* **6**: 1093-1099, 2018
- 9) Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al.: Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* **5**: 1310-1317, 2019
- 10) Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al.: Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* **6**: 865-871, 2020
- 11) Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al.: Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **36**: 2872-2878, 2018
- 12) Skribek M, Rounis K, Afshar S, et al.: Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* **145**:

245-254, 2021

- 13) Haugh AM, Probasco JC and Johnson DB: Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors.

Expert Opin Drug Saf **19**: 479-488, 2020

(Received on December 20, 2021)
(Accepted on April 25, 2022)