

眼筋型重症筋無力症の再燃なくペムブロリズマブによる 治療が可能であった転移性尿管癌の1例

原 修平¹, 本田真理子¹, 川原田綺香², 中 蘭 実¹
大沼 源¹, 山田 裕紀¹, 清田 浩¹, 額川 晋²

¹東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科, ²東京慈恵会医科大学泌尿器科

A CASE OF METASTATIC URETERAL CANCER TREATED WITH PEMBROLIZUMAB WITHOUT RELAPSE OF OCULAR MYASTHENIA GRAVIS

Shuhei HARA¹, Mariko HONDA¹, Ayaka KAWAHARADA², Minoru NAKAZONO¹,
Hajime ONUMA¹, Hiroki YAMADA¹, Hiroshi KIYOTA¹ and Shin EGAWA²

¹The Department of Urology, The Jikei University Katsushika Medical Center

²The Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

A 77-year-old man complaining of gross hematuria was referred to our hospital for further examination and treatment. The contrast-enhanced computed tomographic (CT) scan revealed a left ureteral tumor, multiple bladder tumors, para-aortic lymph node metastasis, left supraclavicular lymph node metastasis, multiple liver metastases, and multiple lung metastases. Transurethral resection was performed. One of the multiple bladder tumors, located at the bladder neck, was pathologically diagnosed as urothelial carcinoma, pT1, high grade, G2. We diagnosed the patient with metastatic ureteral cancer (T4N2M1, stage IV). We started gemcitabine, cisplatin (GC) therapy, but stopped after the first course due to gemcitabine drug eruption. We changed the regimen to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) therapy and the cycle was completed without complications. However, CT scan showed disease progression. After palliative irradiation of the primary lesion, we administered pembrolizumab. Although he was asymptomatic, we diagnosed him with ocular myasthenia gravis because of a high level of serum anti-acetylcholine receptor antibodies and a temporary ptosis in his past history. In spite of the possibility of relapse of myasthenia gravis, treatment with pembrolizumab was continued with his consent since there were no other treatment options. After two courses of pembrolizumab, he was hospitalized due to disease progression and died about three weeks after admission. Myasthenia gravis is a possible immune-related adverse event of pembrolizumab. However, there have been few reports on the successful treatment with this agent in patients with previously diagnosed myasthenia gravis. We report, here, a case of metastatic ureteral carcinoma safely treated with pembrolizumab without relapse of ocular myasthenia gravis.

(Hinyokika Kyo 68 : 377-383, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_12_377)

Key words : Urothelial cancer, Myasthenia gravis, Autoimmune disease, Pembrolizumab

緒 言

ペムブロリズマブなどの免疫チェックポイント阻害薬に関連した重篤な有害事象として重症筋無力症(MG; Myasthenia gravis)が報告されている。これまでの報告では免疫チェックポイント阻害薬投与中に発症したMGは散見されるが、自己免疫性疾患である重症筋無力症を併存している症例に対してペムブロリズマブを投与した報告は少ない。

症 例

患 者 : 77才, 男性
主 訴 : 肉眼的血尿
既往歴 : 高血圧症, 高尿酸血症, 脂質異常症, 眼瞼

下垂

家族歴 : 特記すべき事項なし。

現病歴 : 2019年4月に肉眼的血尿を主訴に近医を受診し, 単純CTで左尿管腫瘍を指摘され, 当科紹介受診した。当院で造影CTを行ったところ, 左腸腰筋およびL4椎体への直接浸潤を伴った左尿管腫瘍, 多発膀胱腫瘍, 傍大動脈リンパ節転移, 多発肝転移, 左鎖骨上窩リンパ節転移, 多発肺転移を認めた。肉眼的および組織的診断目的に同月, 逆行性尿路造影検査・左尿管鏡検査および経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った。左逆行性尿路造影にて多数の欠損像を認め, 左尿管鏡検査では造影欠損部位に一致して広基性乳頭型腫瘍を確認した。また, 膀胱頸部から前壁にかけて広基性乳頭型腫瘍を認め, それを切除した。

病理組織学的診断は尿路上皮癌 (pT1, high grade, G2) であった。以上より、転移性尿管癌 (T4N2M1, stage IV) と診断し、同年5月から GC (ゲムシタビン/シスプラチン) 併用療法を開始した。1コース目 Day 9 に体幹部に薬疹 (Grade 2) が出現し、薬剤リンパ球刺激試験ではゲムシタビンが陽性だったため、以降のゲムシタビン投与は中止した。同年6月に MVAC (メトトレキサート/ビンブラスチン/ドキソルビシン/シスプラチン) 療法を開始した。合併症なく1コース完遂できたが、直後の単純 CT では、左尿管癌の原発巣・既知の転移巣の増大を認めた。さらに、腸腰筋腰椎浸潤に伴う疼痛悪化に対し、同年7月に同部への緩和的放射線照射 (36 Gy/12回) を行い、ペムプロリズマブ導入の方針とした。

現症および理学所見：左鎖骨上窩リンパ節腫大を触知する。その他、表在リンパ節の触知なし。眼瞼下垂、複視なし。四肢筋力の低下なし。嚥下障害、構音障害、呼吸困難など球症状なし。

検査所見：血液学的検査では RBC $4.0 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb 12.7 g/dl と貧血を認めた。生化学的検査では BUN 26

mg/dl, Cr 1.27 mg/dl, K 5.2 mmol/l と腎機能障害を認めた。尿沈渣では RBC 50~99/HPF, WBC 10~19/HPF および異型細胞を認めた。尿細胞診は class V であった。

画像所見：診断時の胸腹部造影 CT では、 3.5×1.8 cm の左腸腰筋および L4 椎体への直接浸潤を伴った左尿管腫瘍、多発膀胱腫瘍、多発肝転移、左鎖骨上窩

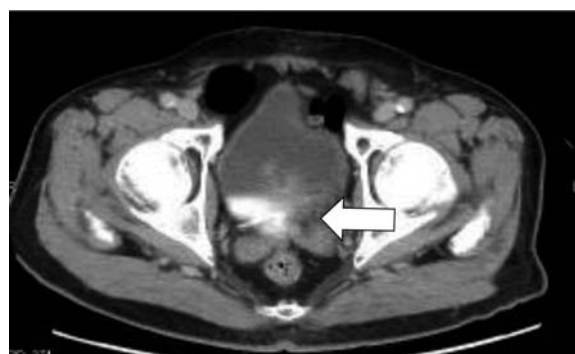


Fig. 1. Bladder tumor on the right wall shown by contrast-enhanced computed tomography (arrow).

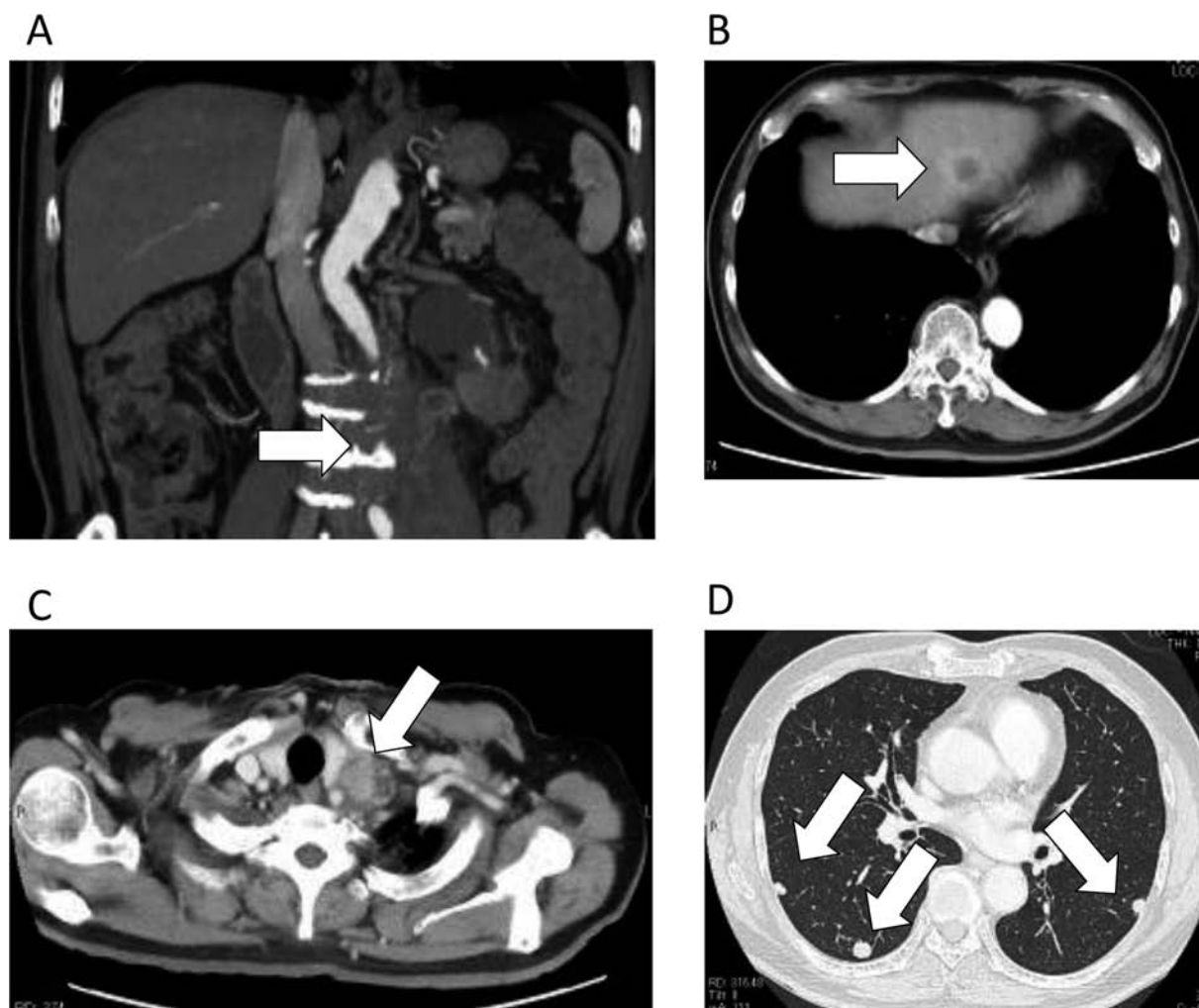


Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography images of left ureteral tumor (A), liver metastasis (B), Left supraclavicular lymph node (C) and lung metastasis (D). White arrows show each of the tumors.

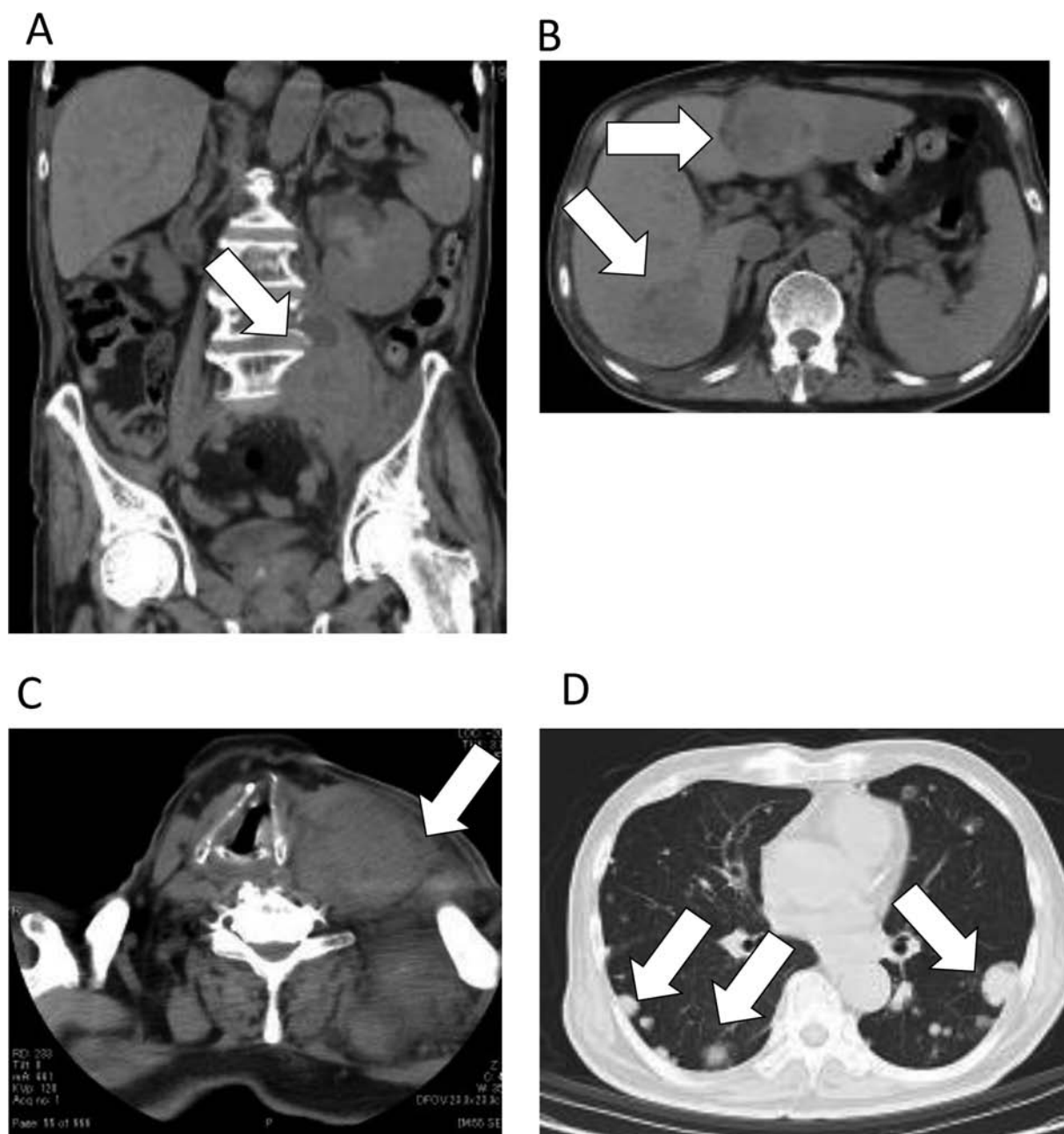


Fig. 3. Plain computed tomography images of ureteral tumor (A), liver metastasis (B), Left supraclavicular lymph node metastasis (C) and lung metastasis (D) after chemotherapy followed by pembrolizumab. White arrows show each of the tumors.

リンパ節転移, 多発肺転移が認められた (Fig. 1, 2).

ペムブロリズマブ導入前の胸腹部単純 CT では, 左尿管癌 (7×5.8 cm) およびすべての転移巣 (肝臓, 左鎖骨上窩リンパ節, 肺転移) の増大を認めた (Fig. 3).

病理組織学的診断: 経尿道的膀胱腫瘍切除術の検体は, 尿路上皮癌 pT1, high grade, G2 であった.

臨床経過: 1 年前に右眼瞼下垂を自覚し自然軽快したというエピソードから, ペムブロリズマブ導入前に血中抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体を測定し, 15 nmol/l (基準値は 0.2 nmol/l 以下) と高値であったため, 神経内科にコンサルトを行い, MGFA

(MyastheniaGravis Foundation of America) 重症度分類 class I の眼筋型 MG と診断された. 活動性の眼症状は軽快していたため MG に対する治療不要と判断された. 同年 8 月, ペムブロリズマブ (200 mg/ 3 週ごと) を導入し, MG の再燃やその他の有害事象なく投与開始 11 日目に退院となった. 2 コース投与後も問題なく経過していたが, 3 コース目の投与前に呼吸苦などの全身状態の悪化を認めた. CT で病勢進行していたため, ペムブロリズマブ投与は中止とし, 症状緩和目的に入院となり, 入院 24 日目に原病の進行により死亡した.

病理解剖学的診断: 左尿管癌は腎盂内へ進展する

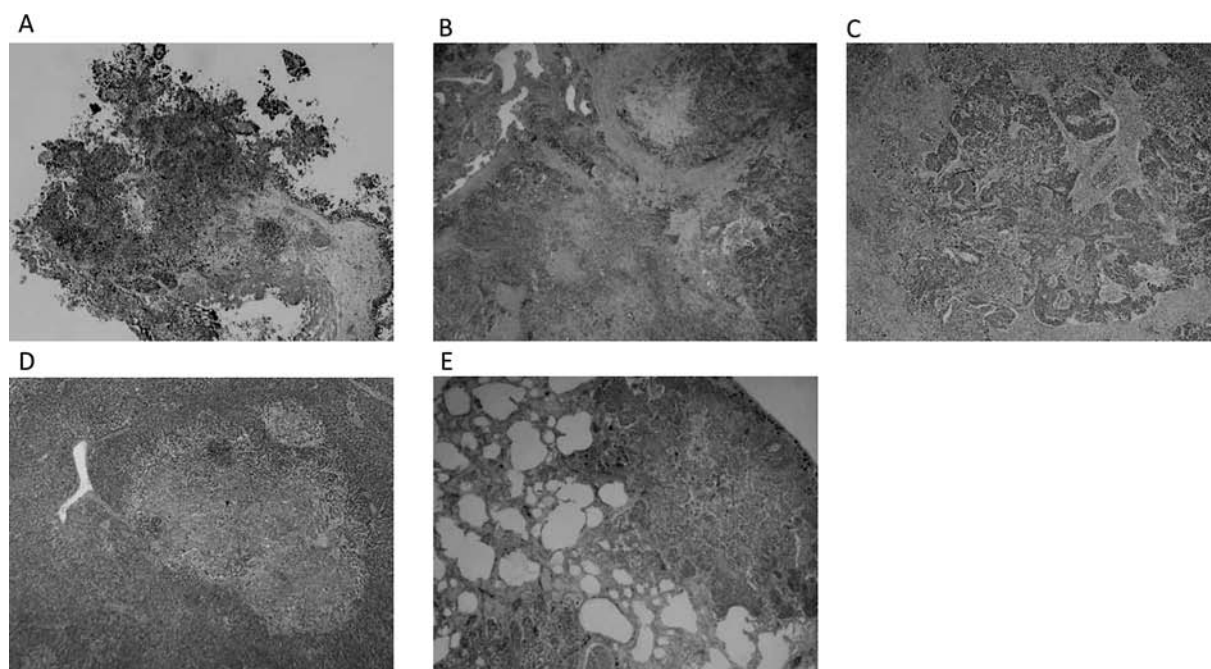


Fig. 4. A. Bladder tumor specimen resected by transurethral procedure. Hematoxylin and eosin (H & E) staining, original magnification X 40. B-E. Autopsy specimen of left ureteral tumor (B), left supraclavicular lymph node metastasis (C), liver metastasis (D) and lung metastasis (E). H & E staining, original magnification X 20. Expression in each of the tumors.

Table 1. Changes in tumor size over time

The timing of each tumor size evaluation	Measurable main tumor size (mm)			
	Left ureter	Liver	Lung	Left SCLN
CT scan at the initial diagnosis	35 × 18	20 × 19	16 × 15	26 × 21
CT scan just before Pem induction	70 × 58	53 × 48	34 × 23	33 × 31
Autopsy	70 × 60 [†]	66 × 45 [†]	36 × 25 [†]	43 × 41 [†]

CT; computed tomography, SCLN; supraclavicular lymph node, Pem; Pembrolizumab, [†]: The values in the table are actual measured values.

7.0 × 6.0 × 4.5 cm の白色腫瘍で左腎上部約 2/3 を占め、腎実質への浸潤および腎被膜外への浸潤が見られた。左尿管癌は、組織学的に浸潤性尿路上皮癌 G3 (G2 < G3) であった。リンパ節転移は、4.3 × 4.1 cm と最大の左鎖骨上リンパ節のほか、総腸骨動脈周囲、外・内腸骨動脈周囲、傍大動脈、縦隔に認められた。他臓器転移は、右腎 (2 個)、肝両葉、両側肺、第 4 腰椎椎体、両側壁側胸膜・肋骨であった (Fig. 4)。

腫瘍径の経時的変化については、Table 1 に示した。

MG については、腸腰筋、胸鎖乳突筋、舌筋の骨格筋を組織学的に評価したが、骨格筋萎縮や神経接合部のリンパ球浸潤は明らかではなく、MG の所見は得られなかった。眼筋の採取は行っていない。胸腺腫は認めなかった。

PD-L1 の発現率：腫瘍細胞および腫瘍浸潤免疫細胞の PD-L1 発現は免疫染色キット、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Dako) を用いて評価した。肺、腎盂、肝転移に対し発現を確認した。CPS (Combined Posi-

tive Score, CPS = PD-L1 を発現した細胞、リンパ球、マクロファージ/腫瘍総数 × 100) で評価をすると、肺、肝では、CPS < 1 と陰性であった一方腎盂では CPS 1~10 と軽度陽性であった (Fig. 5)。

考 察

T 細胞表面に発現する免疫チェックポイント受容体の programmed cell death-1 (PD-1) に腫瘍細胞に発現するリガンド (PDL-1, PDL-2) が結合することにより T 細胞の活性化が抑制される。ペムブロリズマブは抗 PD-1 抗体薬であり、この結合を阻害することで T 細胞を再活性化させ抗腫瘍効果を発揮する¹⁾。ペムブロリズマブを始めとする免疫チェックポイント阻害薬 (immune-checkpoint inhibitors; ICIs) は、自己免疫性の免疫関連有害事象 (immune related adverse events; irAE) を起こすことが知られており、自己免疫性疾患の既往に関わらず ICIs 投与前には自己抗体スクリーニングが推奨されているが、その機序は明ら

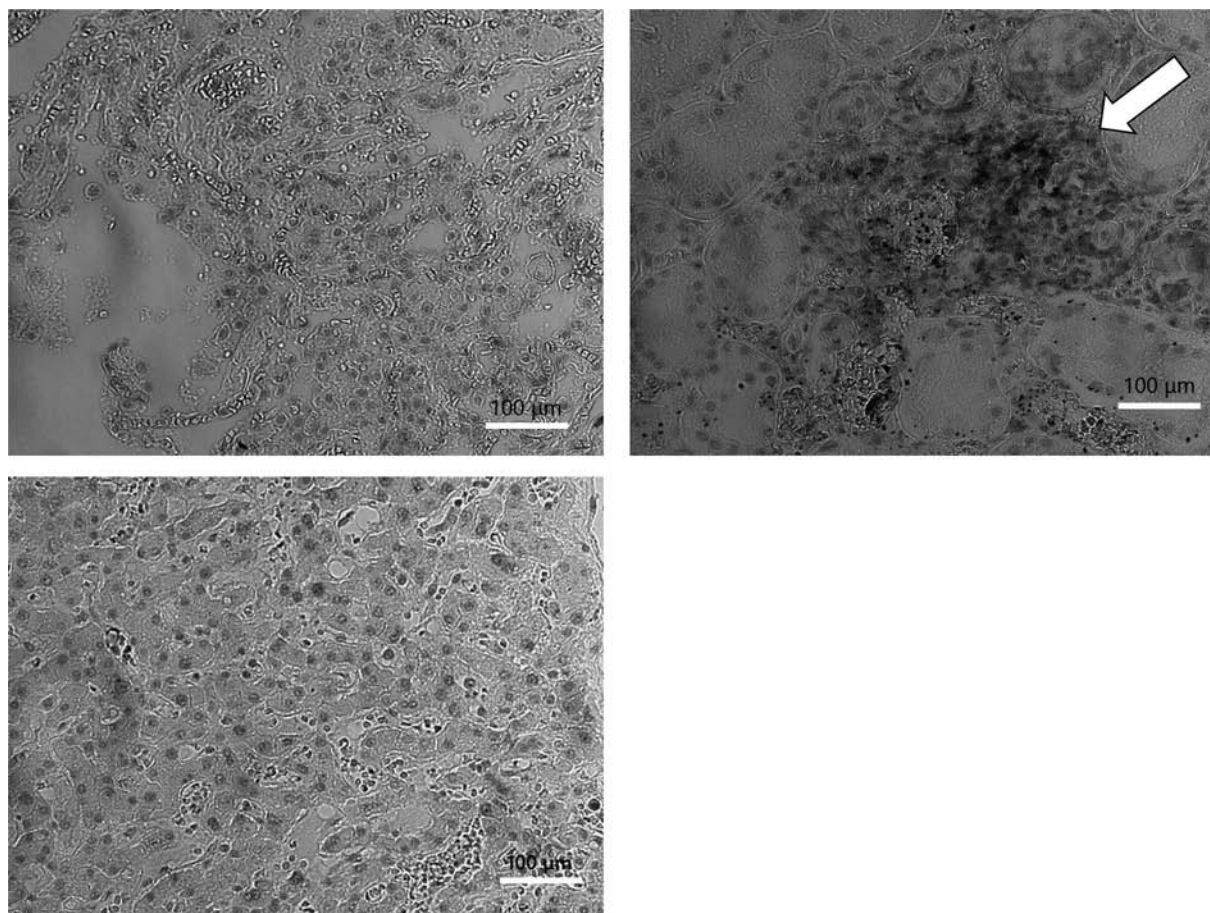


Fig. 5. Lung (upper left), renal pelvis (upper right), liver (lower). Immunohistochemical (IHC) staining for the expression of PD-L1. Original magnification X 100. White arrow shows PD-L1-positive cancer cells.

かにはされていない²⁾。

Makarios D らは ICI に関連する重症筋無力症 (MG; Myasthenia gravis) をレビューしている³⁾。これまで報告されている 23 例では、ICI 投与後の新規 MG 発症は 16 例 (72.7%)、併存する MG の増悪は 4 例 (18.2%) であり、抗 AchR 抗体のみ陽性であった無症候性から症候性 MG への進行は 2 例 (9.1%) であった。ICI のうちペムプロリズマブが投与された 10 症例 (平均 74.8 歳、悪性黒色腫 9 例、子宮肉腫 1 例) に限ると、新規の MG 発症が 7 例、併存する MG の増悪は 3 例であり、投与開始から症状出現までの期間は平均 6.95 週であった。また、新規の MG

発症に伴う死亡はこれまでに 2 例の報告があり、いずれも悪性黒色腫に対するペムプロリズマブ投与例であった。Noha Abdel-Wahab らによる ICI 投与前に自己免疫性疾患が併存していた 123 症例について系統的レビューによると、MG が併存していた 4 例のうち 3 例に MG の増悪を認め、いずれも治療を必要とした⁴⁻⁸⁾。特に 3 例の MG 増悪症状は比較的軽症なものから人工呼吸器管理が必要となった重症例もあり、平均 10.7 週で MG 増悪となっている (Table 2)。症例は 1 年前に自然軽快したものの眼瞼下垂があり、ペムプロリズマブ投与前に測定した抗 AchR 抗体陽性のため眼筋型 MG と診断された。眼筋型は MG のうち約

Table 2. Reported cases of worsened MG condition due to ICIs

Case	Disease	Administered ICIs	Event	Treatment	MGFA clinical classification	Time to exacerbation of MG
75M	Malignant melanoma	Pembrolizumab	Exacerbation of MG	Steroids	Class V	5w
59W	Malignant melanoma	Pembrolizumab	Exacerbation of MG	Plasmapheresis, IVIG, steroids	Class IVb	12w
79M	Malignant melanoma	Nivolumab	Exacerbation of MG	Pyridostigmine, steroids	Class IIb	15w
61M	Malignant melanoma	Nivolumab	Granulomatous inflammation of the pleura	Steroids	—	36w

15%を占めており、11~28%に自然寛解がある一方で、2年以内に約20%が全身型へ移行すると言われている⁹⁾。本症例では診断から死亡に至るまで明らかなMGの症状の再燃はなく、病理解剖により検索可能な範囲での骨格筋に明らかなMGの所見は認められなかった結果から、原病の増悪による死亡までMG増悪なくペムブロリズマブ2コース完遂が可能であったと考える。

ICIを投与されている自己免疫疾患患者のフレア(自己免疫疾患の増悪)やirAEは、多くの場合、治療を中止せずに管理することができるが、中には重篤な致命的な事象もあり患者への十分な説明および理解が必要である⁴⁾。自己免疫性疾患を背景に持つ患者に対しICIを投与する際には、その疾患の重症度、悪性腫瘍の予後、代替療法などの様々な観点からリスクとベネフィットを示した上で患者の希望に沿い、綿密なモニタリングが必要である。本症例はゲムシタビンによる薬疹、MVAC療法に抵抗性であり、効果が期待できる治療法がペムブロリズマブ以外にはなかったことから、MGの再燃、呼吸筋麻痺など致命的な有害事象の可能性を説明し、同意の上で治療を開始したが、治療効果に乏しく、病勢の進行により死亡した。

尿路上皮癌においてPD-L1発現率の予後予測マーカーとしての有用性を示唆する報告もあるが¹⁰⁾、ペムブロリズマブの効果予測因子としてのPD-L1発現率の有用性は示されていない¹¹⁾。本症例における腫瘍細胞および腫瘍浸潤細胞におけるPD-L1の発現率は腎盂でわずかに陽性を示すものの、その他臓器では陰性であり、奏効が得られなかったことはPD-L1発現だけでは説明ができない結果であった。また、原発巣と転移巣におけるPD-L1発現の一致率は、肺癌では67~90%とあるが¹²⁾、これまでに尿管癌では報告されていない。本症例では原発巣と転移巣でのPD-L1発現は異なる結果であった。

本症例は臨床的だけでなく、病理組織学的にも骨格筋においてMGの再燃は認められず、検索しえた限りでは、MGの増悪なくICIの投与が可能であった2例目の症例であった。1例目は肝転移のある腎盂癌に対し、ペムブロリズマブ投与が行われ、開始後8週で抗AChR抗体が3.4 nmol/lから10.9 nmol/lに上昇したが無症状であり、complete response (CR)が得られた12コースまで投与継続した。その間、抗AChR抗体をモニタリングし、8週目以降はMGに対して治療介入なしでペムブロリズマブ投与開始前程度まで改善している¹³⁾。本症例もMG増悪なくペムブロリズマブ投与可能であったが、安全性に関しては投与開始後9週で投与中止、12週で死亡していることから、MG増悪のなかった1例(抗AChR抗体上昇まで8週)やMG増悪した3例(症状増悪まで平均10.7週)

と比較し、観察期間が十分でなく副作用が出現する前に死亡したことによる可能性があることに注意する必要がある。本症例ではペムブロリズマブ開始後は抗AChR抗体の再測定は行わなかったが、無症状であっても1例目の報告のように抗AChR抗体の上昇が見られることからモニタリングは行うことが望ましい。

MGが再燃しなかった機序については、尿路上皮癌の病勢進行により自己反応性T細胞が抑制された可能性などが推察されるが、明らかではない。MGを背景に持つ患者に対してペムブロリズマブを投与した症例の報告は少なく、今後の症例の蓄積や前向きな縦断的研究が望まれる。

結 語

ペムブロリズマブ導入時に眼筋型重症筋無力症と診断された転移性尿管癌に対し、重症筋無力症の症状再燃なくペムブロリズマブの投与が可能であった症例を経験した。

文 献

- 1) Boussiotis VA: Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med* **375**: 1767-1778, 2016
- 2) Gutzmer R, Koop A, Meier F, et al.: Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered. *Eur J Cancer* **75**: 24-32, 2017
- 3) Makarios D, Horwood K and Coward JIG: Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* **82**: 128-136, 2017
- 4) Noha A, Mohsin S, Maria A, et al.: Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease a systematic review. *Ann Intern Med* **168**: 121-130, 2018
- 5) K H Vincent, Aditya K, Irene HY, et al.: Exacerbation of myasthenia gravis in a patient with melanoma treated with pembrolizumab. *Muscle Nerve* **54**: 157-161, 2016
- 6) Julia Zhu and Yuebing Li: Myasthenia gravis exacerbation associated with pembrolizumab. *Muscle Nerve* **54**: 506-507, 2016
- 7) Maeda O, Yokota K, Katsuno M, 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
- 8) Benn BS, Charles ML, Ganesh K, et al.: Nivolumab-induced granulomatous inflammation of the pleura. *J Thorac Oncol* **12**: e100-e101, 2017
- 9) W Hoch, J McConville, S Helms, et al.: Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine

- receptor antibodies. *Nature med* **7**: 365–368, 2001
- 10) Powles T, Walker J, Williams JA, et al.: The evolving role of PD-L1 testing in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev* **82**: 101925, 2020
 - 11) 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
 - 12) Liu Y, Dong Z, Jiang T, et al.: Heterogeneity of PD-L1 expression among the different histological components and metastatic lymph nodes in patients with resected lung adenosquamous carcinoma. *Clin Lung Cancer* **19**: e421–e430, 2018
 - 13) Ishii A, Yokoyama M, Tsuji H, et al.: Pembrolizumab treatment of metastatic urothelial cancer without exacerbation of myasthenia gravis. *Neurological Sci* **14**: 19: 100236, 2020

(Received on March 16, 2022)

(Accepted on July 19, 2022)