

抗 PD-1 抗体投与後に発症した筋炎の臨床病理学的検討

班 員 清水潤¹⁾

共同研究者 内尾直裕¹⁾, 平賢一郎¹⁾, 池永知誓子¹⁾, 鷗沼敦¹⁾, 久保田暁¹⁾, 戸田達史¹⁾

研究要旨

近年, 抗 programmed cell death-1 (PD-1) 抗体を代表とする免疫チェックポイント阻害薬は様々な進行悪性腫瘍の治療において有効性が示されており, その適応範囲が急速に拡大している。一方で, 本剤特有の免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAEs) の出現が増加しており, その病態の解明が課題となっているが, irAE としての筋炎はまれであり, 臨床病理像の全容は明らかになっていない。今回当施設で筋炎の病理診断を行った抗 PD-1 抗体投与後の筋炎症例 3 例について臨床病理像を検討した。臨床的には, 症例 1 における非対称性の筋力低下と重症筋無力症の合併, 症例 3 における抗 PD-1 抗体投与前から存在した未診断の筋炎が投与後に増悪したと推測される経過が, 筋炎として特徴的であった。また全症例で筋炎特異自己抗体は陰性, 病理学的には症例 1, 2 で肉芽腫性筋炎, 症例 3 で封入体筋炎の病理像を認めたことも特徴的であった。抗 PD-1 抗体は irAE として, 筋炎特異自己抗体陰性の肉芽腫性筋炎を新規発症する可能性と, 治療前から存在する筋炎を増悪させる可能性が示唆された。

研究目的

近年, 抗 programmed cell death-1 (PD-1) 抗体を代表とする免疫チェックポイント阻害薬は様々な進行悪性腫瘍の治療において有効性が示されており, その適応範囲が急速に拡大している。一方で, 本剤特有の免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAEs) の出現が増加しており, その病態の解明が課題となっているが, irAE としての筋炎はまれであり, 臨床病理像の全容は明らかになっていない。今回は当施設における筋病理診断例における抗 PD-1 抗体関連 irAE の筋炎の臨床像および筋病理所見を検討し, その特徴を明らかにすることを目的とした。

研究方法

抗 PD-1 抗体投与後に高 CK 血症が出現ないしは増悪し, 当施設にて筋病理診断を行い筋炎と診断した 3 例について臨床病理像を検討した。筋病理所見については, ルーチン筋組織染色, 各種免疫染色を施行し, 顕微鏡検査を行った。また, 免疫治療前の血清を利用し, 抗 Jo-1/PL-7/PL-12/Mi2/SRP54 抗体 (dot blot 法), 抗 HMGCR 抗体 (ELISA 法), 抗 TIF1- γ /MDA5 抗体 (免疫沈降法) を測定した。1 例では抗 Titin 抗体 (ELISA 法) を測定した。

(倫理面への配慮)

患者情報の使用にあたっては, 匿名可した上で臨床情報, 病理所見情報を用いた。東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を受けおこなった

1). 東京大学医学部附属病院 神経内科

(G10072) .

研究結果

<症例 1>: 79 歳女性. 乳癌と肺腺癌 (stage IV) の重複癌と診断. 肺腺癌に対する二次治療として nivolumab 3mg/kg を開始された. 4 コース投与 14 日目 (初回投与 56 日目) に血清 CK 高値 (1638 IU/L) を認め, 投与中止. 両肩の軽度把握痛と四肢近位の軽度筋力低下を認めた. 筋炎特異自己抗体と抗 AChR 抗体, 抗 titin 抗体は陰性. 針筋電図では安静時電位を認めた. 反復刺激試験は異常なし. 上腕二頭筋生検施行し, 肉芽腫性筋炎の所見を認めた. 筋炎に対してステロイド内服開始し, 筋痛と筋力低下は消失した.

<症例 2>: 70 歳男性. 既往歴はバセドウ病. 腎細胞癌と傍大動脈リンパ節腫大に対する治療で pembrolizumab 200mg と axitinib 10mg を開始された. 2 コース投与 2 日目 (初回投与 24 日目) より左眼開眼困難, 左肩筋痛が出現, その 5 日後に血清 CK 高値 (1831 IU/L) を認め, 投与中止. 診察上, 左眼球運動障害・複視, 左眼瞼下垂, 頸部・左上肢近位優位筋力低下を認めた. 抗 AChR 抗体陽性, 筋炎特異自己抗体陰性. 反復刺激試験, 針筋電図では異常を認めなかったが, 三角筋生検で巨細胞を伴う肉芽腫性筋炎の所見を認めたため, 筋炎と重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) の合併と診断した. 免疫グロブリン大量療法後にステロイド内服開始したところ症状消失した.

<症例 3>: 75 歳男性. 既往歴は C 型肝硬変, 2 型糖尿病, うっ血性心不全. 肺扁平上皮癌 (Stage IV) の二次治療として pembrolizumab を開始された. 投与 7 カ月前より四肢筋力低下の自覚はあ

ったが CK 高値は認めなかった. pembrolizumab 初回投与後より, CK 上昇傾向を認めた (投与直前 552 IU/L, 投与 13 日目 891 IU/L, 43 日目に 1054 IU/L). 筋炎特異自己抗体と抗 AChR 抗体は陰性. 診察上は遠位を含むびまん性の四肢筋力低下, 大腿四頭筋の萎縮を認めた. 針筋電図では豊富な安静時電位を認めた. 上腕二頭筋生検では, 封入体筋炎の所見を認めた.

臨床的には, 症例 1 における非対称性の筋力低下と MG の合併, 症例 3 における抗 PD-1 抗体投与前から存在した未診断の筋炎が投与後に増悪したと推測される経過が筋炎としては特徴的であった. また, 症例 1 と 2 は共通して, 血清学的に筋炎特異自己抗体は陰性で, 病理学的に肉芽腫性病変を認めたことも特徴的であった.

考察

PD-1 抗体投与により T 細胞の活性化が起こることは指摘されているが, 肉芽腫性筋炎の病理像はこれまで報告がなく, マクロファージの活性化により肉芽腫性病変が形成されうることが示唆された.

結論

抗 PD-1 抗体は irAE として, 筋炎特異自己抗体陰性の肉芽腫性筋炎を新規発症する可能性に加え, 治療前から存在する筋炎を増悪させる可能性がある.

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得: なし

実用新案登録: なし