

再発子宮頸癌に対するPembrolizumab投与中にirAEによる髄膜炎を発症した1例

藤川 淳・植田麻衣子・濱田 真彰・伊藤 佑奈・坂井 裕樹
横畑 理美・築澤 良亮・田中奈緒子・森川 恵司
谷 和祐・依光 正枝・上野 尚子・児玉 順一

広島市立広島市民病院 産科・婦人科

Case of meningitis caused by an immune-related adverse event during Pembrolizumab therapy for recurrent cervical cancer

Atsushi Fujikawa・Maiko Ueda・Masaaki Hamada・Yuna Itou・Yuki Sakai
Satomi Yokohata・Yoshiaki Tsukizawa・Naoko Tanaka・Keiji Morikawa
Kazumasa Tani・Masae Yorimitsu・Naoko Ueno・Junichi Kodama

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Hiroshima Citizen Hospital

【緒言】 pembrolizumab投与中のirAE (immune-related adverse events) は多岐に渡って知られてはいるが、髄膜炎は非常に稀である。KEYNOTE-826試験では1例報告があるのみで発生頻度は0.1%である。今回、再発子宮頸癌に対するpembrolizumab投与中にirAEによる髄膜炎を発症した1例を経験したので報告する。

【症例】 67歳女性。子宮頸癌IB3期扁平上皮癌に対して、同時化学放射線療法を施行した。治療終了後7ヶ月で局所再発を認め、TC (PTX+CBDCA)+bevacizumab療法6コースを施行した。bevacizumabによる維持療法を行っていたが局所増悪と傍大動脈リンパ節再発を認めた。同時期に保険適用となったTC+pembrolizumab療法を開始し、pembrolizumab2コース投与後、頭痛・嘔吐のため救急受診された。受診時、発熱なく経過観察のため入院としたが、翌日39.6℃の発熱あり、神経内科にコンサルトし髄液検査にて無菌性髄膜炎と診断された。病歴からirAEによる髄膜炎を疑いステロイドパルス療法を開始した。後に髄液ヘルペスPCRは陰性であり、ステロイドが著効したことからもirAE髄膜炎と考えられた。

【結語】 irAEによる脳炎・髄膜炎は投与開始から数週間経過してから出現することが多く、出現時期も幅があるとされている。担癌患者は免疫抑制状態であり、一般的に髄膜炎のリスクも高まるが、免疫チェックポイント阻害薬の使用後はirAEによる髄膜炎も念頭におき、専門科へのコンサルトや各種検査を積極的に行うべきである。

We report a case of meningitis caused by an immune-related adverse event (irAE) during pembrolizumab treatment for recurrent cervical cancer. An irAE resulting in meningitis is very rare, with only one case reported in the KEYNOTE-826 clinical trial and a frequency of occurrence of 0.1%.

A 67-year-old woman was treated with concurrent chemoradiotherapy for stage IB3 squamous cell carcinoma of the cervix. Seven months after completion of treatment, six courses of paclitaxel+carboplatin+bevacizumab therapy were administered for local recurrence, and maintenance therapy with bevacizumab was carried out, but local exacerbation and para-aortic lymph node recurrence were observed. After two courses of pembrolizumab, the patient presented to the emergency department with headache and vomiting. The patient was admitted to the hospital for observation without a fever at the time of the visit; however, the next day she had a fever of 39.6°C. We consulted a neurologist, who conducted a cerebrospinal fluid examination and diagnosed aseptic meningitis. Based on patient history, meningitis due to irAE was suspected, and steroid pulse therapy was initiated. Later, the results of a polymerase chain reaction test for herpes virus in the spinal fluid were negative, and the patient was considered to have irAE meningitis, based on her significant response to steroid therapy.

Encephalitis and meningitis caused by irAE often develop several weeks after the start of treatment, and the timing of appearance may vary. Patients with cancer are immunosuppressed, which essentially increases the risk of meningitis. After administering immune checkpoint inhibitors, specialists should be consulted and various tests undertaken aggressively to rule out or confirm meningitis caused by irAE.

キーワード：irAE髄膜炎、ペムブロリズマブ、子宮頸癌

Key words：meningitis caused by irAE, pembrolizumab, cervical cancer

緒 言

pembrolizumabはPD-1に対し親和性を示すヒト化モノクローナル抗体であり、免疫チェックポイント阻害薬（immune-checkpoint inhibitors; ICIs）の一種である。婦人科領域では、進行・再発子宮頸癌、化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌に適応がある。ICIsの抗腫瘍効果は免疫抑制機構の解除という非特異的な作用によるため、高率に免疫関連有害事象（immune-related adverse event; irAE）を引き起こすとされている¹⁾。今回当院において、再発子宮頸癌に対するpembrolizumab投与中にirAEによる髄膜炎を発症した1例を経験したので報告する。

症 例

67歳女性、4妊4産、既往歴として虫垂炎（時期不明）、子宮頸部高度異形成（45歳時、円錐切除施行）あり。初診時身体所見は、身長162.2 cm、体重49.0 kg、BMI 19.01だった。不正性器出血を主訴に前医を受診し子宮腔部に腫瘍を認めためたため当科紹介となった。

当院での精査の結果、子宮頸癌IB3期（cT1b3N0M0）扁平上皮癌と診断され、2021年3月より同時化学放射線療法（Concurrent Chemoradiotherapy; CCRT）を施行した。Weekly CDDP（40 mg/m²）を5コース投与した。放射線療法は全骨盤照射を63Gy施行し、頸管同定困難であり、腔内照射は行わず、頸部に2Gy追加照射を行なった。治療終了後、画像検査でComplete Response（CR）となったが、7ヶ月の時点で、子宮頸部組織生検で扁平上皮癌が検出され、画像検査にて子宮頸部の局所再発と診断した。

TC（PTX 175 mg/m² + CBDCA AUC：5）+ bevacizumab（15 mg/kg）療法を6コース施行し、Partial Response（PR）を得た。引き続きbevacizumab（15 mg/kg）による維持療法を行っていたが、12コース投与したところで局所増悪と傍大動脈リンパ節再発を認めた。TC（PTX 175 mg/m² + CBDCA AUC：5）+ pembrolizumab（200 mg）療法を開始し、pembrolizumab 2コース投与後（pembrolizumab初回投与から37日目）、頭痛・嘔吐・下痢を主訴に救急受診された。

来院時の診察所見は、体温37.3℃、血圧167/116 mmHg、脈拍90回/分、呼吸数14回/分、SpO₂ 97%であった。意識清明だが経口摂取不能だった。歩行は可能でふらつきなし、頭痛、嘔吐の症状を認めたが、項部硬直は認めず指鼻指試験は正常だった。四肢

麻痺は認めなかったが、両下肢先端に抗癌剤の副作用による既知のしびれを認めた。血液検査所見では、白血球5,200 /μL、赤血球105,000 /μL、ヘモグロビン10.5 g/dL、血小板257,000 /μL、CRP 1.854 mg/dLと炎症反応の著明な上昇は認めず、電解質異常や副腎機能・甲状腺機能異常は認めなかった。頭部および躯幹造影CT検査を施行したが、上下部消化管に異常所見なく、明らかな頭蓋内器質的異常所見も認めなかった。発熱は認めなかったが、経口摂取不能、全身状態不良のため補液・経過観察目的に入院とした。

入院翌日から体温39.7℃の発熱を認めた。血圧179/113 mmHg、脈拍115回/分、SpO₂ 97%、意識清明、項部硬直なし、四肢麻痺なし、jolt accentuationを認め、両上肢振戦を認めた。明らかなけいれん発作は認めなかった。臨床症状より髄膜炎を含む脳神経疾患の鑑別が必要と判断し、直ちに神経内科にコンサルトを行い、髄液検査、頭部造影MRI検査を施行した（図1）。頭蓋内占拠性病変の存在は否定的で、髄膜や脳実質に造影効果を認めなかった。

髄液検査の結果は、初圧28.5 cmH₂O（基準10–20）、髄液蛋白162 mg/dL（基準50未満）、髄液糖51 mg/dL（基準50–75）、血糖値116 mg/dL（基準70–100）、髄液乳酸5.4 mmol/L（基準0.0018未満）、髄液IL-2R 568 U/mL（基準122–496）、髄液細胞27 /μL（基準5未満）、単核85.2%、多形核球14.8%、多核白血球3.5%、リンパ球82.5%、単球5.0%であった。初圧が高く細胞数が多いため髄膜炎が示唆された。髄液中糖は保たれており、細菌性は否定的であった。感染症検査項目は、血液培養、髄液細胞診、髄液培養、髄液グラム染色、髄液墨汁染色、髄液抗酸菌培養、TB-PCR、髄液HSV DNA、髄液VZV DNA、Film Array検査を行い、いずれも陰性であった。各種抗体検査も施行しいずれも陰性であった。以上の結果より、ウイルス性髄膜炎、irAE髄膜炎が鑑別に挙げられた。臨床所見からirAE髄膜炎の可能性が高いと判断し、抗ウイルス薬投与を行いながらステロイドパルス療法（mPSL 1000 mg/day 3日間）を開始した。

熱型表を図2に示す。ステロイド開始前は40℃前後のspike feverを認めていたが、ステロイドパルスを開始し24時間後には36℃台まで解熱し、頭痛、嘔吐の症状も著明に改善し、ステロイドパルスが著効したと考えられた。後に髄液ヘルペスPCRの陰性も確認され、ステロイドが著効したことからpembrolizumabによるirAE髄膜炎の可能性が高いと考えられた。ステロイドパルス開始後8日目には、全身状態良好のため退院となり、外来でステロイドを漸減していった。7ヶ月目にはステロイド内服は終了した。

本症例ではpembrolizumab再投与は行わず、髄膜炎の発症後7ヶ月でCPT-11（100 mg/m²）投与を開始した。

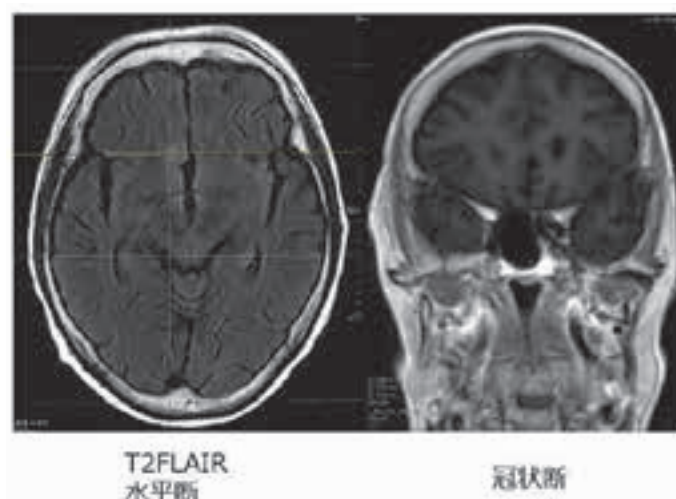


図1 頭部造影MRI

頭蓋内占拠性病変の存在は否定的で、髄膜や脳実質に造影効果を認めなかった。

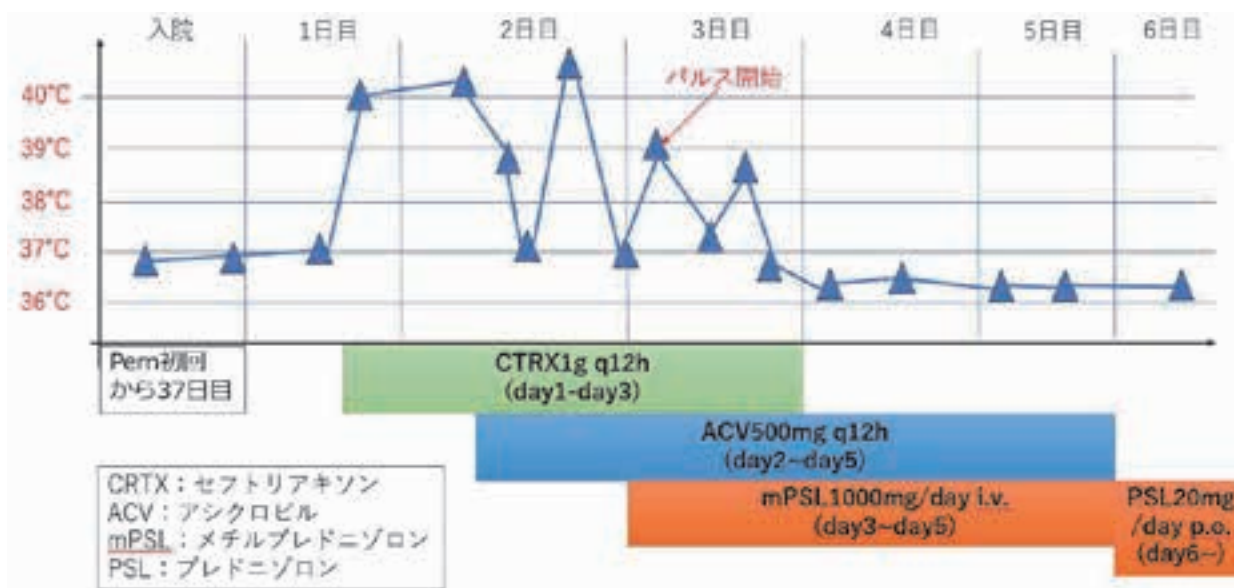


図2 入院後熱型

ステロイドパルス療法開始後から著明に解熱し、臨床症状も改善したことから、ステロイドパルス療法が著効したと考えられた。

UGT1A1遺伝子解析は-/*6*6ヘテロ接合体であったが、Grade 2の下痢・Grade 3の食欲不振を認め、本人も継続希望がなかったためCycle 1のDay 1投与で中止となりBest supportive careの方針となった。その後、初回治療開始から3年0ヶ月の時点で腫瘍増大による下部消化管穿孔を来し、現病死された。

考 案

pembrolizumabは、全身化学療法既往のない切除不能な進行・再発子宮頸癌症例に適応がある、PD-1に対し

親和性を示すヒト化モノクローナル抗体である。PD-1はT細胞ががん細胞を排除するエフェクター相を反映する一方、増殖能および細胞障害性の低下をきたすT細胞疲弊化の指標でもある^{2,3)}。抗PD-1抗体はPD-1/PD-L1を介した抑制シグナルを抑え、T細胞の発達段階および直接攻撃するT細胞の両方に作用するため、疲弊化したT細胞の再活性化により腫瘍免疫応答が誘導される^{4,5)}。

抗PD-1抗体などのICIによって、抗腫瘍免疫応答が活性化される一方で、免疫の調整が正常に機能せず、

自己免疫疾患・炎症性疾患様の副作用が発現することがあり、irAEと呼ばれている⁶⁾。CD8陽性T細胞の抗原認識に関与するMHC class I分子がほとんど全身に発現していることから、irAEは理論上、全身のどこにでも生じうる⁷⁾。irAEの対応に関しては、ASCOガイドラインによると一部の神経毒性、血液毒性、心毒性を除きGrade 1のirAEでは慎重に副作用のモニタリングをしながら投与継続し、Grade 2では投与中断を考慮しステロイド投与をおこない、Grade 1まで回復すれば投与再開、Grade 3では一般的に投与中止し、高用量のステロイド投与（プレドニゾン1～2 mg/kg/日またはメチルプレドニゾン1～2 mg/kg/日）を開始し、少なくとも4～6週間にわたって漸減、Grade 4では投与は永久的に中止とされている⁸⁾。

一般的に、irAEによる脳炎や髄膜炎の頻度は低いと言われている。Albarran et al.の報告によると、神経系irAEはICIsで治療された患者の推定1%～6%で発生するとされているが、中枢神経系のirAEは中でも頻度が低く、0.5%程度に発生すると言われている⁹⁾。irAEによる神経系の合併症は、末梢神経障害、筋炎、脊髄炎、重症筋無力症、Guillain-Barré症候群など多岐に亘り、稀ではあるが髄膜脳炎も報告がある。軽度のものを含めると、頻度は抗PD-1抗体薬で6.1%だが、Grade 3～4のものは1%未満とされている。また、他のICIsとの併用で増加する。Cuzzubbo et al.の報告によると、神経系irAEの発生率は、抗CTLA-4抗体単独投与時は3.8%、抗PD-1抗体単独投与時は6.1%、両方の組み合わせでは12.0%であった¹⁰⁾。

KEYNOTE-826試験に含まれる子宮頸癌症例に関しては、pembrolizumab併用群307例のうち、なんらかの副作用は298例（97.1%）に認められ、神経系障害は全Gradeで183例（59.6%）、Grade 3以上で18例（5.9%）出現した。免疫関連など特に注目すべき有害事象は307例中126例（41.0%）で認められ、41例（13.4%）でGrade 3以上だった。脳炎は1例（0.3%）で認められ、Grade 3以上のものであった。脳炎の報告に関しては、pembrolizumab初回投与から39日目の発生であった¹¹⁾。

ICIs使用中の脳炎・髄膜炎の診断に関しては、感染、代謝性、内分泌、脳転移、傍腫瘍症候群などの鑑別が必要であり、各種血液検査に加えて頭部MRIと髄液検査が必要とされる。「がん免疫療法ガイドライン」によると、無菌性髄膜炎とは発熱、頭痛、羞明、嘔気、髄膜刺激徴候などの髄膜炎症状を認めるが、髄液中に細菌が検出されない病態である。ICIsが原因の場合には、免疫学的機序の関与が考えられ、従来の薬剤性無菌性髄膜炎とは臨床像が異なる。一般的な無菌性髄膜炎は薬剤投与から1～2日で発症し、症状は中等度で原因薬剤の中止で1～5日で軽快する。一方、irAEとしての無菌性髄膜

炎は薬剤投与から発症までの期間が長い（10～30日）とされている⁶⁾。一般的な神経系irAEの出現は、初回投与から数週間経過した後であることが多いとされている。Johnson DB et al.によると、その中央値は61～80日とされている¹²⁾。

このことから、ICIs投与後、ある程度の長期間にわたってirAE髄膜炎が出現する可能性はあるため、治療開始後のどの時点においても脳炎・髄膜炎を疑う症状の出現時はirAEを念頭において対応する必要があると考えられる。

本症例は、pembrolizumab初回投与から37日目での発症であった。神経系irAEの出現時期は投与開始からある程度幅があることを考えると、好発時期と大きな乖離はなかったと言える。本症例は、頭痛・嘔吐・下痢を主訴に受診し、経過中に発熱と髄膜刺激症状の出現を認めたため髄膜炎を疑った。身体所見に関しては、jolt accentuationが陽性であったが、他の髄膜刺激徴候や神経症状は陰性であった。無菌性髄膜炎では非特異的な症状を呈することも多い¹³⁾ため、軽微な髄膜炎症状であってもirAE髄膜炎を鑑別することが必要である。本症例では、irAE髄膜炎を常に念頭において対応したため迅速に診断や治療につなげることができた。

治療に関してはASCOガイドラインによると、irAE髄膜炎が疑われる場合は全Gradeにおいて直ちにICIsを中止し、再開に関しては個別症例に応じて検討することが提唱されている。診断に関しては頭部MRIと髄液検査を行い、副腎不全の除外のためのコルチゾールやACTHの評価も必要とされている。管理に当たっては、神経内科にコンサルトし、髄液検査の結果が出るまではアシクロビルや抗菌薬の投与を継続し、感染症が否定的な場合に経口プレドニゾン0.5～1 mg/日または静注メチルプレドニゾン1 mg/kg/日投与し、2～4週間後に漸減を開始するとされている¹⁾。

「がん免疫療法ガイドライン」を参照すると、irAEによる無菌性髄膜炎は自己免疫性脳炎と厳密に区別ができないことが多く、Grade 3～4の自己免疫性脳炎に相当する場合は、ステロイド全身投与（プレドニゾン1～2 mg/kg/日またはそれに相当する静注用製剤）を直ちに開始し、全身投与にもかかわらず改善が認められない場合は、免疫グロブリン静注（0.4 g/kg/日、5日間）、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1 g/日、3日間）、血液浄化療法を考慮するとされている。改善が得られた場合に4週間以上かけてステロイドを漸減し、ICIsは永続的に投与を中止するとされている⁶⁾。

ステロイドの投与期間に関しては、ICIsは半減期が長く、投与終了後も抗腫瘍効果、副作用が持続するため、1～3ヶ月程度はステロイド投与を継続すべきとされ

る¹⁴⁾。irAE発症後のICIs再投与に関して明確なエビデンスは確立されていない。本症例では、ステロイド治療が奏功し、irAE髄膜炎発症後7ヶ月でステロイド内服を終了できた。今回のirAE髄膜炎はGrade 3に相当しており、pembrolizumabの再投与は患者本人の希望もあり行わなかった。

結 語

irAEによる脳炎・髄膜炎の多くは投与開始から数週間経過してから出現することが多く、出現時期も幅があるとされている。担癌患者は免疫抑制状態であり、一般的に髄膜炎のリスクも高まるが、ICIsの使用後はirAEによる髄膜炎も念頭におき、専門科へのコンサルトや各種検査を積極的に行うべきである。irAEによる脳炎や髄膜炎は頻度は低いが、致死的になることもあり、注意が必要である。

文 献

- 1) Bryan JS, Jarushka N, Bianca DS, Christina L, Sherry A, Milan A, Michael BA, Kelly JB, Jeffrey MC, Ian C, Marianne JD, Marc SE, Leslie F, Monalisa G, Ishmael J, Jennifer SM, Aung N, Loretta JN, Tanyanika P, Laura DP, Cristina AR, Carole S, Jung-Min S, Alexander S, Maria Suarez-A, Umang S, John AT, Praveen V, Yinghong W, Jeffrey SW, Pauline F, Kathryn B. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39: 4073-4126.
- 2) Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan MJ, Blazar RB, Kuchroo KV, Anderson CA. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J Exp Med* 2010; 207 (10): 2187-2194.
- 3) Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016; 39(1): 98-106.
- 4) Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, Flies SJ, Chen L. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells. *Blood* 2007; 111(7): 3635-3643.
- 5) Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12 (4): 252-264.
- 6) 公益社団法人 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版. 東京: 金原出版, 2023.
- 7) Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site-when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med*. 2017; 377(15): 1409-1412.
- 8) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA. National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714-1768.
- 9) Albarran V, Chamorro J, Rosero DI, Saavedra C, Soria A, Carrato A, Gajate P. Neurologic Toxicity of immune checkpoint inhibitors: a review of literature. *Front Pharmacol* 2022; 13: 77410.
- 10) Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, Lebbe C, Belin C, Ursu R, Carpentier AF. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer* 2017; 73: 1-8.
- 11) Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapria-Frommer R, Tewari KS, Salman P, Usta EH, Yanez E, Gumus M, Mendoza MOH, Samouelian V, Castonguay V, Arkhipov A, Toker S, Li K, Keefe SM, Monk BJ, for the KEYNOTE-826 Investigators: Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(20): 1856-1867.
- 12) Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, Quach HT, Balko JM, Lebrun-Vignes B, Mammen A, Moslehi JJ, Salem JE. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 134.
- 13) Waghdhare S, Kalantri A, Joshi R, Kalantri S. Accuracy of physical signs for detecting meningitis: A hospital-based diagnostic accuracy study. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(9): 752-757.
- 14) Cuzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, Lebbe C, Belin C, Ursu R, Carpentier AF. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the

literature. Eur J Cancer 2017; 73: 1-8.

【連絡先】

藤川 淳

広島市立広島市民病院産婦人科

〒730-8518 広島県広島市中区基町 7-33

電話：082-221-2291 FAX：082-223-5514

E-mail：qquh7tnd@gmail.com