

Characteristic cerebrospinal fluid findings in immune checkpoint inhibitor-related peripheral neuropathy: A case report

Wako Sho, Ikeguchi Ryotaro, Toda Kunio, Kobayashi Masaki, Miyata Ryujin, Kuramochi Hidekazu, Ichihara Atsuhiko, Shimizu Yuko, Kitagawa Kazuo

Journal of Neuroimmunology. 2022 Dec 5;374:578010. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.578010.

近年、切除不能な悪性腫瘍の治療に PD-1 阻害薬や CTLA-4 阻害薬などの免疫チェックポイント阻害薬 (ICD) が広く使用されているが、免疫関連有害事象 (irAE) と呼ばれる免疫を介する副作用を起こすことが知られている。神経領域の irAE として、重症筋無力症、筋炎、脳炎、末梢神経障害などがある。中でも ICI 関連末梢神経障害 (irPN) の頻度は少なく、その病態は明らかでないことに加え、バイオマーカーもないのが現状である。今回、我々は特徴的な髄液所見を呈した irPN の症例を経験したため報告した。

67 歳女性。悪性黒色腫の治療として nivolumab・ipilimumab で加療されていた。3 回目の投与後に四肢異常感覚と排尿障害が出現。診察上、右末梢顔面神経麻痺、深部腱反射減弱、下肢優位の感覚障害と疼痛、下肢振動覚低下、排尿障害を認めた。頭部 MRI では異常所見はみられず、末梢神経伝導検査・F 波検査では末梢神経障害に矛盾のない所見が認められた。髄液検査では、軽度の細胞数増加と著明な蛋白増加に加え、可溶性 IL-2 受容体・IL-6・IL-10 が上昇していた (表)。抗ガングリオシド抗体のうち抗 GalNAc-GD1a 抗体が陽性であった。irPN と診断し IVIG、ステロイドによる治療を開始したところ、神経症状は速やかに改善、髄液所見も改善傾向を示した。Nivolumab 再開した後も irPN の再燃なく経過している。

irPN は、ギランバレー症候群に類似した所見を呈することが知られているが、髄液細胞数上昇の頻度、抗ガングリオシド抗体の陽性率、ステロイドに対する反応性、などにおいて通常のギランバレー症候群と異なる特徴を示す。本例の髄液検査所見は (可溶性 IL-2 受容体、IL-10、IL-6 の上昇)、ICI によると思われる全身および末梢神経における T 細胞性免疫の活性化を示唆しており、これら髄液検査が irPN とギランバレー症候群を含む末梢神経障害との鑑別に有用である可能性が示唆された。今後のさらなる検討が必要である。

	Before immunotherapy (day 15)	After immunotherapy (day 120)
CSF		
Cell (/ μ L)	25	5
Protein (mg/dL)	339	62
<u>sIL-2R (U/dL)</u>	380	< 30
<u>IL-6 (pg/mL)</u>	55	2
<u>IL-10 (pg/mL)</u>	38	< 2

髄液細胞数・蛋白上昇に加え、可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R)、IL-6、IL-10 が上昇していた。
これらに加え血清の sIL-2R も上昇していた。