

<特集「がん免疫療法に伴う免疫関連有害事象とその対策」>

## 免疫関連有害事象による神経系の障害

芦田真士\*

京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学

### Neurological Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors

Shinji Ashida

*Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

### 抄 録

免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) はがん治療を大きく進展させた一方、免疫関連有害事象 (irAE) という重篤な副作用を引き起こす可能性がある。神経免疫関連有害事象 (n-irAE) は頻度こそ低い、急速に進行し、死亡や不可逆的障害を伴う点で臨床的に重要である。頻度の高い筋、神経筋接合部、末梢神経障害に加えて、脳炎や脊髄炎など中枢神経病変も認められる。病態には細胞障害性 T 細胞の活性化、自己反応性 T 細胞の増加と自己抗体産生などが関与する。神経学的評価による病巣特定を行い、確定診断には画像、髄液、電気生理検査を組み合わせる必要がある。重症度評価に基づき早期の ICIs 中止と迅速な免疫療法導入が求められる。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬、神経免疫関連有害事象、脳炎、筋無力症。

### Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have markedly advanced cancer therapy. However, ICIs can induce serious adverse effects known as immune-related adverse events (irAEs). Although neurological immune-related adverse events (n-irAEs) are relatively rare, they are clinically important because they often progress rapidly resulting in death or irreversible neurological deficits. In addition to the common involvement of skeletal muscle, neuromuscular junction, and peripheral nerves, central nervous system manifestations such as encephalitis and myelitis are also observed in n-irAE. The underlying pathophysiology involves activation of cytotoxic T cells, expansion of autoreactive T cells, and the production of autoantibodies. Lesion localization should be detected by careful neurological assessment, and a definitive diagnosis requires a combination of neuroimaging, cerebrospinal fluid analysis, and electrophysiological studies. Early discontinuation of ICIs and prompt initiation of immunotherapy are essential for n-irAE management.

**Key Words:** Immune checkpoint inhibitors, Neurological immune-related adverse events, Encephalitis, Neuromuscular junction disorder.

令和 7 年 12 月 25 日 受付 令和 7 年 12 月 29 日 受理

\*連絡先 芦田真士 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

shinji-a@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.135.02.115

## はじめに

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICIs) はがん治療において大きな進歩をもたらした反面、体内のあらゆる臓器系に免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) を引き起こす可能性があり、その管理が ICI 治療の課題となっている。皮膚や内分泌系に関連する irAE に比べて、神経免疫関連有害事象 (neurological irAE: n-irAE) は頻度が低いものの、しばしば重篤であり、死亡や長期にわたる身体障害のリスクを伴っている。したがって、心毒性と並んで ICIs の重要な有害事象の一つであるとされている。n-irAE の臨床像は多彩で、末梢神経、筋、神経筋接合部障害の頻度が高く、中枢神経系における irAE (脳炎、髄膜炎、脊髄炎など) は比較的まれである。本稿では、まず n-irAEs の疫学とリスク因子を概説した後、病態機序仮説、臨床スペクトラム、診断および治療について整理する。

## n-irAE の疫学

irAE のほとんどは、ICIs 治療開始後 3~6 か月以内に発症する傾向があり、中央値は約 4 週間 (1~85 週の範囲) と報告されている。n-irAEs の発生頻度は全 ICIs 治療患者の約 1~3% とされるが、レジストリ研究や薬剤監視データベースでは最大 8% に達するとの報告もある<sup>1)</sup>。n-irAE は、骨格筋障害 (筋炎、重症筋無力症)、末梢神経障害が 75%、中枢神経障害 (脳炎/脳症、脊髄炎、髄膜炎) 25% に大別される<sup>2)</sup>。筋炎が最も多く 32%、次で末梢神経障害が 22%、重症筋無力症 14%、脳炎 13% となっている<sup>2)</sup> (図 1)。臨床的特徴としては、男性に多く、複数の病態が重複することがあり (例: 筋疾患と重症筋無力症)、急速に症状が進行することが挙げられる。PD-1/PDL-1 阻害薬は筋無力症候群との関連が高く、髄膜炎や脳神経障害の発生は少ない傾向にある。一方で、CTLA-4 阻害薬は髄膜炎で頻度が高いが、筋炎は稀である<sup>2)3)</sup>。CTLA-4 阻害薬と PD-1/PD-L1 阻害薬の併用療法では、単剤療法に比して n-irAEs のリスクが高いことが一貫して示されている。また高齢、

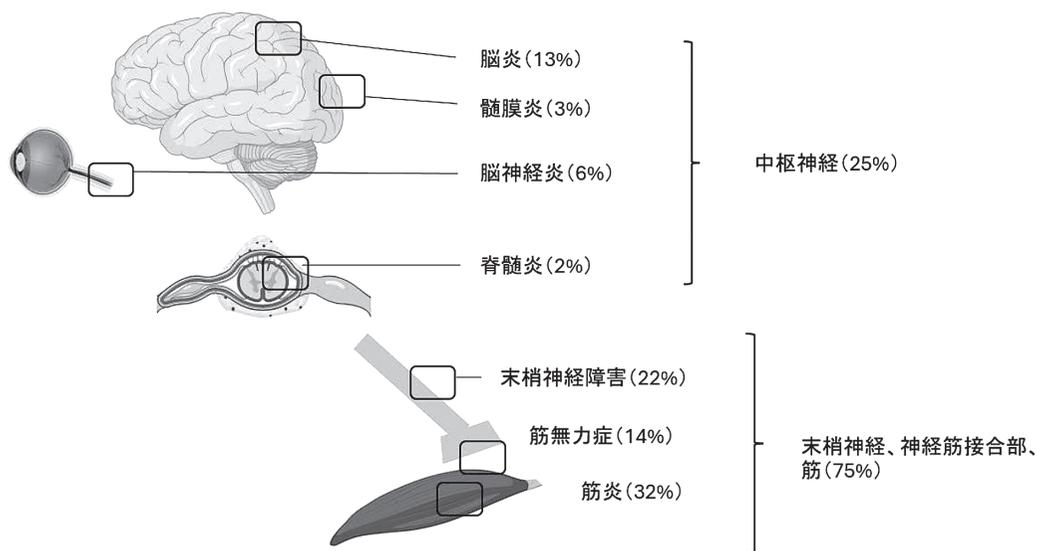


図 1 n-irAE の種類と頻度

n-irAE: Neurological immune-related adverse events (Neurology 2021; 96(16): 754-766. を元に筆者作成)

高い腫瘍負荷、既存の自己免疫疾患や自己抗体の存在も n-irAE のリスク因子として報告されている<sup>4)</sup>。癌腫との関連性では、悪性黒色腫は末梢神経障害との関連が高く、非小細胞肺がんは脳炎など中枢神経系 n-irAE との関連が報告されている<sup>2)</sup>。

## 病態機序

ICIs は腫瘍特異的 T 細胞の活性化を目的としているが、同時に自己抗原に対する抑制シグナルも解除されるため、自己免疫反応が惹起されうる。n-irAEs の病態には、以下の機序が複合的に関与すると考えられている<sup>5)</sup>。1) 自己寛容の破綻と T 細胞活性化：CTLA-4 および PD-1 経路の阻害により抑制性 T 細胞が減少し、自己反応性 T 細胞クローンが増幅される。2) 腫瘍抗原と神経抗原の交差免疫：腫瘍細胞に発現する抗原と神経系自己抗原の類似性により、抗腫瘍免疫応答が神経組織に交差反応を起こす。3) B 細胞活性化と自己抗体産生：ICIs 治療後に古典的パラネオプラスティック抗体 (ANNA-1/anti-Hu, anti-Ma2 など) や、抗 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体抗体、抗 DPPX (dipeptidyl-peptidase-like protein-6) 抗体など自己免疫性脳炎関連抗体が新規に陽転化する症例が報告されている。4) サイトカイン環境の変化と血液脳関門破綻：IFN- $\gamma$  や IL-6 をはじめとする炎症性サイトカインの上昇が血液脳関門の機能低下を介して中枢神経への免疫細胞浸潤を促進する可能性が推察されている。

## n-irAE 各論

(1) 脳炎：ICIs 関連脳炎は意識障害、痙攣、精神症状、記憶障害など多様な症状を呈する<sup>6,8)</sup>。中枢神経系の n-irAE では最も頻度が高い。精神症状 (55%)、認知機能障害 (52%) が頻度の高い症状であり、短期間でこれらの症状が出現した際には irAE 脳炎を鑑別にあげる必要がある。また後述の限局性脳炎では ICIs 導入後 3 ヶ月など遅発性の経過を示すことがある点も注意が必要である。辺縁系、基底核、小脳や脳幹優位の限局性病変を呈すること (限局

性脳炎) が多いが、広範な皮質・皮質下病変を伴う脳炎 (非限局性脳炎) も報告されている。画像的特徴として、MRI では側頭葉内側の T2/FLAIR 高信号、基底核病変を呈し、非限局性脳炎では髄膜の造影効果や散在性病巣を認める<sup>2,8,9)</sup>。一方で、MRI で異常所見を呈さないこともあり、患者背景から代謝性脳症、感染症、傍腫瘍性症候群、癌性髄膜炎を鑑別する必要がある。髄液検査ではリンパ球優位の細胞増多と蛋白上昇を伴う炎症性所見が多いが、正常例も一定数存在する。自己抗体は一部で同定され、NMDA 受容体、AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) 受容体、GABA (ガンマアミノ酪酸) 受容体、LGI1 (leucine-rich, glioma-inactivated 1)、DPPX に対する抗体に加えて、抗 Hu 抗体など古典的パラネオプラスティック抗体も報告されている<sup>9)</sup>。このような細胞内分子に対する抗体を検出する症例では、irAE と傍腫瘍性症候群を厳密に区別することは難しい。ICIs の中断、免疫療法により 68% で改善を認める一方で、21% が神経症候群や合併症で死亡する<sup>2)</sup>。

(2) 髄膜炎：頭痛、項部硬直、発熱を特徴とする無菌性髄膜炎型の n-irAE も報告されている。一般的な薬剤性髄膜炎と比較して、ICIs 投与から発症まで 10~30 日と期間が長い<sup>3)</sup>。また irAE 髄膜炎は悪性黒色腫および CTLA-4 阻害薬治療を受けている患者と関連が強い<sup>2)</sup>。前述の脳炎に併発することもあり、精神症状、異常行動、痙攣や巣症状を呈するときには脳炎の合併を疑う必要がある。髄液の細胞増多と蛋白上昇を示し、MRI では髄膜造影効果を伴うこともある。薬剤の中止に加えて、ステロイド治療により良好な経過を示す<sup>2)</sup>。

(3) 脊髄炎：急性横断性脊髄炎を呈し、髄液では細胞増多、蛋白上昇を認める。視神経脊髄炎でみられるような長大病変を呈することもある。視神経脊髄炎で検出される抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体や抗 MOG (ミエリンオリゴグロンドロサイト糖タンパク質) 抗体<sup>10,11)</sup>、抗神経抗体を認めた報告がなされている。

(4) 脳神経炎：視神経、外転神経、聴神経、

顔面神経に好発し、両側性の脳神経炎を呈することも<sup>2)</sup>。MRIでの脳神経の造影所見が診断に有用である<sup>8)</sup>。

(5) 重症筋無力症、筋炎：n-irAE のなかでは最も頻度が高く、ICIsを導入2ヶ月以内に発症することが多い<sup>2)3)12)</sup>。irAE筋炎では四肢や頸部筋の筋力低下に加えて、眼症状（眼瞼下垂、複視）、球症状といった重症筋無力症様の症状も呈する。筋炎では血清CK値の上昇、針筋電図での筋原性変化を認める。MRIにおける筋線維の信号変化も診断に有用である。重症筋無力症（myasthenia gravis: MG）では反復刺激試験でのwaning、単線維筋電図でのjitter増大により、神経筋接合部の障害を確認する。本邦から報告されたニボルマブ単独投与9869例の中で、MGと診断されたのは12例（0.12%）であり、一般のMGと比較して症状は急速に進行し、球症状を伴う重症例が多かった<sup>13)</sup>。またCK高値や後述するように心筋炎合併症例があることも特徴である。n-irAEの中では28%と最も高い死亡率を記録しており、特に呼吸機能障害には注意を要する。抗アセチルコリン受容体抗体はirAE MG症例の約60%に認めるが、MG症状を呈さないirAE筋炎症例にも非特異的に認める<sup>3)12)</sup>。またirAE MGにおいて、抗titin抗体、抗kv1.4抗体が高頻度で同定されており、興味深いことに、これらの抗体はirAE筋炎の半数以上にも認める<sup>14)</sup>。筋炎、心筋炎、およびMGが重複して発症することが頻繁に報告されており、triple M syndromeと呼称される。Triple M syndromeは劇症の経過をたどり予後不良なことから、早期からの積極的な免疫療法が必要と考えられる。筋病理では、症例の94%に壊死性もしくは炎症性の所見を認め、再生所見を伴う壊死線維の集簇、MHC I抗原の異常発現、CD8/CD4 T細胞の浸潤からは、免疫介在性壊死性ミオパチー（Immune-mediated Necrotizing Myopathy: IMNM）との共通点も指摘されている。前述のように、irAEにおいて、筋炎とMGの臨床的特徴が重複することから、PD-1/PD-L1阻害によって自己反応性CD8 T細胞の活性化とともに、自己反応性

CD4 T細胞を介して抗体産生細胞の自己反応性抗体（抗横紋筋抗体、抗アセチルコリン受容体抗体）の産生が亢進している病態が推測される<sup>3)13)</sup>。

(6) 末梢神経障害、多発神経根炎：ICIsによる末梢神経障害の中で感覚神経障害が最も頻度が多く、自覚症状（例：手袋靴下型の痺れ感）のみで他覚的に異常を認めないこともしばしばある<sup>2)15)</sup>。運動神経障害を伴うこともあり、病巣分布として末梢神経から神経根を含むこともある。ギランバレー症候群や慢性炎症性多発神経根ニューロパチーと類似した臨床経過を呈する症例や血管炎性末梢神経障害に類似した報告など多彩な臨床像が存在する。ICIsによる多発神経根炎36例の報告では、左右対称性の下肢筋力低下が多く、呼吸障害、球麻痺もそれぞれ2割程度認めていた。神経伝導検査では22例で脱髄所見、10例で軸索障害を呈していた。髄液検査では35例で蛋白上昇があり、MRIでは神経根の肥厚、造影効果を呈する症例もあった<sup>15)</sup>。古典的なギランバレー症候群とは異なり、ICIs関連の末梢神経障害ではステロイド治療に比較的反応する。またICIsの再投与や免疫療法の中断によって16%程度が再発するとされており、症状改善後も経過観察が必要である<sup>2)4)</sup>。

## 診断と重症度評価

n-irAEでは中枢神経から末梢神経、神経筋接合部、筋まで神経障害をきたしうる部位が幅広いため、脳神経内科医と協議して検索していく必要がある。神経症状と神経診察所見から予想される病巣に応じて、画像（MRI）検査、髄液検査に加えて、末梢神経障害、筋無力症、筋炎では電気生理学的検索（神経伝導検査、反復刺激試験）を行う必要がある<sup>24)</sup>。また筋炎や筋無力症では自己抗体の検索も有用である。n-irAEの重症度分類には、他のirAEと同様にCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）が用いられるが、より正確な治療指針のためにn-irAEに特化したGuidonらによる重症度分類も提案されている（表1）<sup>16)</sup>。

表1 神経irAE重症度分類 (Guidon ら)

Grade	臨床的特徴	代表的病態	推奨対応
Grade1 (軽度)	軽微な感覚症状のみ、筋力低	感覚性末梢神経	ICIs 継続可、慎
	下なし	障害	重フォロー
Grade2 (中等度)	筋力低下あり (ADL 保持)、	末梢神経障害、	ICIs 中断、
	軽度の脳神経症状	軽症 MG	PSL/mPSL
Grade3 (重度)	筋力低下にともなう歩行障	脳炎、	ICIs 中断、
	害、嚥下障害	重度 MG、GBS	mPSL/IVIG/PE
Grade4 (致命的)	意識障害、挿管管理	重症脳炎、MGク	ICU 管理、
		リーゼ	mPSL/IVIG/PE
Grade5 (死亡)	死亡		

ICIs: 免疫チェックポイント阻害薬; MG: 重症筋無力症; GBS: ギランバレー症候群; PSL: プレドニゾロン; mPSL: メチルプレドニゾロン静注療法; IVIG: 免疫グロブリン静注療法; PE: 全血漿交換療法

## 治療と ICIs 継続について

ステロイド療法は、n-irAE の第一選択薬である。特に CTCAE grade3 以上では ICIs の中止と高用量コルチコステロイド投与開始を迅速に行う必要がある<sup>16)</sup>。重症例やステロイド抵抗性の症例では、IVIg(免疫グロブリン静注療法)、血漿交換などの血液浄化療法、リツキシマブ、または免疫抑制剤が検討される<sup>24)</sup>。IL-6 受容体抗体、JAK 阻害薬も n-irAE に対し使用報告があるが、有効性は一貫していない。ICIs 再開は、irAE の重症度がグレード 1 または 2 で、患者の症状が回復または安定し、コルチコステロイドの用量がプレドニゾロン換算で 10 mg/日未満に減量されている場合に検討可能である。一方で、ギランバレー症候群様の末梢神経

障害や筋無力症は再発のリスクが高いために ICIs 再開については慎重な判断が求められる<sup>2)3)12)</sup>。

## 最後に

ICIs による n-irAEs の臨床的特徴について、各病型を中心に述べた。n-irAE の病巣は中枢神経から末梢神経、筋に至るまで幅広く、診断には時間を要する。ICIs の継続の是非、適切な免疫療法導入のためにも、脳神経内科医と協力した対応が必要である。また自己免疫性疾患の既往がある患者への ICIs 導入、n-irAE のモニタリングをどうするかについては今後の課題である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Zammit F, Seront E. Neurological Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: A Practical Review. *Pharmaceuticals*, 17: 501, 2024.
- 2) Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñoz-Castrillo S, Honnorat J, Vogrig A. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology*, 96: 754-766, 2021.
- 3) 鈴木重明. VIII. 免疫チェックポイント阻害薬に伴う神経系の免疫関連有害事象. *日本内科学会雑誌*, 110: 1611-1616, 2021.
- 4) Farina A, Villagrán-García M, Vogrig A, Zekeridou A, Muñoz-Castrillo S, Velasco R, Guidon AC, Joubert B, Honnorat J. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors and the development of paraneoplastic neurological syndromes. *Lancet Neurol*, 23: 81-94, 2024.
- 5) Lerch M, Ramanathan S. The pathogenesis of neurological immune-related adverse events following immune checkpoint inhibitor therapy. *Semin. Immunol*, 78: 101956, 2025.
- 6) Lopes S, Pabst L, Bahougne T, Barthélémy P, Guittou R, Didier K, Geoffrois L, Granel-Brocard F, Menecier B, Mascaux C, Kremer S, Collongues N. Central nervous system complications of immune checkpoint inhibitors: A comprehensive review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*, 206: 104595, 2025.
- 7) Valencia - Sanchez C, Sechi E, Dubey D, Flanagan EP, McKeon A, Pittock SJ, Zekeridou A. Immune checkpoint inhibitor - associated central nervous system autoimmunity. *Eur. J. Neurol*, 30: 2418-2429, 2023.
- 8) Lasocki A, Spain L. Neuroimaging features of immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitor therapy. *Insights Imaging*, 16: 120, 2025.
- 9) Benoit J, Joubert B, Vogrig A. Role of antibodies in immune checkpoint inhibitor-related CNS toxicities: insights from challenging clinical cases. *J. Neuroimmunol*, 409: 578778, 2025.
- 10) Narumi Y, Yoshida R, Minami Y, Yamamoto Y, Takeguchi S, Kano K, Takahashi K, Saito T, Sawada J, Terui H, Katayama T, Sasaki T, Ohsaki Y. Neuromyelitis optica spectrum disorder secondary to treatment with anti-PD-1 antibody nivolumab: the first report. *BMC Cancer*, 18: 95, 2018.
- 11) DiMauro KA, Heber ME, Lee J, Cohen JA, Flanagan EP, Riley C, Goldman MD, Zamvil SS, Kunchok AC. Progressive Myelitis in a 63-Year-Old Woman. *Neurol.: Neuroimmunol. Neuroinflammation*, 12: e200382, 2025.
- 12) 関守信. 新たな病型となる irAE 筋炎. *神経治療学* 37, 146-151, 2020.
- 13) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, Uhara H, Hasegawa Y, Inomata S, Otani Y, Yokota K, Hirose T, Tanaka R, Suzuki N, Matsui M. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*, 89: 1127-1134, 2017.
- 14) Kufukihara K, Watanabe Y, Inagaki T, Takamatsu K, Nakane S, Nakahara J, Ando Y, Suzuki S. Cytometric cell-based assays for anti-striational antibodies in myasthenia gravis with myositis and/or myocarditis. *Sci. Rep*, 9: 5284, 2019.
- 15) Dubey D, David WS, Amato AA, Reynolds KL, Clement NF, Chute DF, Cohen JV, Lawrence DP, Mooradian MJ, Sullivan RJ, Guidon AC. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology*, 93: e1093-e1103, 2019.
- 16) Guidon AC, Burton LB, Chwalisz BK, Hillis J, Schaller TH, Amato AA, Warner AB, Brastianos PK, Cho TA, Clardy SL, Cohen JV, Dietrich J, Dougan M, Doughty CT, Dubey D, Gelfand JM, Guptill JT, Johnson DB, Juel VC, Kadish R, Kolb N, LeBoeuf N R, Linnoila J, Mammen AL, Martinez-Lage M, Mooradian MJ, Naidoo J, Neilan TG, Reardon DA, Rubin KM, Santomasso BD, Sullivan RJ, Wang N, Woodman K, Zubiri L, Louw WC, Reynolds KL. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer*, 9: e002890, 2021.

## 著者プロフィール



## 芦田 真士 Shinji Ashida

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学 助教

略 歴：2009年3月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

2011年4月 京都府立医科大学大学院 医学研究科 神経内科学

2013年4月 京都第二赤十字病院 脳神経内科

2016年4月 京都府立医科大学大学院 医学研究科 神経内科学

2022年4月 米国国立衛生研究所 (NIH) Visiting fellow  
(2023年~NIH 海外特別研究員)

2025年4月 現職

専門分野：神経免疫

- 主な業績：1. Kosa P, Ashida S, Lombard K, Wang J, Liang CJ, Masvekar R, Kim Y, Varosanec M, Jennings L, Bielekova B. Longitudinal proteomic profiling of cerebrospinal fluid in untreated multiple sclerosis defines evolving disease biology. *Nature Commun*, **16**: 11012-11012, 2025.
2. Parween F, Singh S P §, Kathuria N §, Zhang H H §, Ashida S § (co-second author), Otaizo-Carrasquero F A., Shamsaddini A, Gardina P J., Ganesan S, Kabat J, Lorenzi H A., Riley D J., Myers T G., Pittaluga St, Bielekova B, and Farber J M. Migration arrest and transendothelial trafficking of human pathogenic-like Th17 cells are mediated by differentially positioned chemokines. *Nature Commun*, **16**: 1978, 2025.
3. Kocot J, Kosa P, Ashida S, Pirjanian N, Goldbach-Mansky R, Peterson K, Fossati V, Holland S M, Bielekova B. Clemastine fumarate accelerates accumulation of disability in progressive multiple sclerosis by enhancing pyroptosis. *Journal of Clinical Investigation*, 2025.
4. Ashida S, Kondo T, Fujii C, Hamatani M, Mizuno T, Ochi H. Association of cerebrospinal inflammatory profile with radiological features in newly diagnosed treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *Front Neurol*, **13**: 1012857-1012857, 2022.
5. Ashida S, Ochi H, Hamatani M, Fujii C, Kimura K, Okada Y, Hashi Y, Kawamura K, Ueno H, Takahashi R, Mizuno T, Kondo T. Immune skew of circulating follicular helper T cells associates with myasthenia gravis severity. *Neurol Neuroimmunol and Neuroinflamm*, **8**: e945, 2021.