Immune Checkpoint Inhibitor에 의한 다발신경병의 Rituximab 치료

신혜림 강동완 김은영 김태민^a 이순태

서울대학교병원 신경과, 서울대학교병원 내과^a

Rituximab Treatment for Polyneuropathy Induced by an Immune Checkpoint Inhibitor

Hye-Rim Shin, MD, Dong-Wan Kang, MD, Eun Young Kim, MD, Tae Min Kim, MD^a, Soon-Tae Lee, MD

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea^a

Immune checkpoint inhibitor is associated with variety of immune-related adverse events. We present a case of polyneuropathy induced by immune checkpoint inhibitor, which was refractory to steroid and immunoglobulin. While high-dose steroid and immunoglobulin were not effective, we tried rituximab which is effective in other immune-mediated polyneuropathy. After rituximab treatment, patient's clinical symptom and nerve conduction study finding was markedly improved. We suggest rituximab might be effective in polyneuropathy induced by immune checkpoint inhibitor.

J Korean Neurol Assoc 36(4):329-332, 2018

Key Words: Autoimmune diseases, Polyneuropathies, Rituximab

Immune checkpoint inhibitor는 세포독성T세포항원4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) 혹은 세포예정사-1 (programmed cell death-1)을 표적으로 하는 약제로서, T세포의 면역기능을 조절하여 종양의 진행을 막고 항암 효과를 나타낸다.¹ 그러나 immune checkpoint inhibitor는 약한 종류의 면역 관련 유해반응(immune related adverse events)과 연관이 있으며, 신경계 면역 관련 유해반응 또한 발생할 수 있다.^{2,3} 저자들은 신경계 면역 관련 유해반응으로 발생한 스테로이드불응감각운동다발신경병에서, rituximab 치료 후 임상증상이 호전된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

57세 여자가 3주 전부터 발생하여 진행되는 사지 위약 및 우측 안면마비로 응급실에 왔다. 환자는 2015년 7월, 좌측 거드랑림프절의 전이 악성 흑색종을 진단받았으며, 좌측 거드랑림프절의 림프절절제술 및 근치절제술을 시행받았다. 수술 후 환자는 immune checkpoint inhibitor (nivolumab 혹은 ipilimumab)에 대한 이중맹검 연구에 등록하였다. 최종 네 차례의 투약 이후인 2015년 11월 2일, 환자는 말단 사지의 통증을 호소하였으며 1주일 뒤에는 우측 안면마비가 발생하였다. 이에 경구 메틸프레드니솔론을 투약하였고, 점진적으로 용량을 감량하며 14일간 유지하였다. 그러나 통증은 점차 심해졌고 사지 위약이 새롭게 발생하였다. 상기 증상으로 신경과로 입원하였고, 당시 신경학적 진찰에서 우측의 말초안면마비와 사지에 medical research council (MRC) 3등급(grade 3)의 위약 및 중증도의 감각 이상이 확인되었다. 최근 감염 혹은 예방접종력은 없었다.

임상적으로 이급성 감각운동다발신경병을 의심하였고, 감별을 위하여 기본 혈액검사 및 특수검사를 하였다. 혈액검사에서 항강글

Received June 21, 2018 Revised July 23, 2018
Accepted July 23, 2018

Address for correspondence: Soon-Tae Lee, MD
Department of Neurology, Seoul National University Hospital, 101
Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-4757 Fax: +82-2-3672-4949
E-mail: staelee@gmail.com

리오시드(anti-ganglioside) GM1 IgG와 IgM항체가 양성을 보였으나, 그 외 항중성구세포질항체와 같은 혈관염 관련 항체 및 신생물 딸림항체는 모두 음성이었다. 뇌척수액검사에서 적혈구와 백혈구

는 없었으나, 단백질이 157 mg/dL로 상승되어 있었다. 뇌척수액에서 배양검사 및 바이러스 중합효소연쇄반응검사를 포함한 감염 관련 검사는 모두 음성이었다. 신경전도검사에서는 양쪽 비굴운동신

Figure 1. Sural nerve biopsy. (A) In H&E stained tissue, several lymphocytes and focal vasculitis are seen in the endoneurial area. There are some myelin digestion chambers, which suggests active axonal degeneration ($\times 200$). (B) In a higher magnification ($\times 400$) view, damages of vascular wall and inflammatory cell infiltrations into the wall (arrow) are noted. (C) Luxol fast blue stain, which specifically stains the myelin sheath, shows preserved myelination. This result suggests diffuse axonal neuropathy rather than demyelination ($\times 100$). (D) CD68 staining shows infiltration of numerous CD68-positive macrophages in degenerating axons, which indicates active inflammation ($\times 100$). (E) In CD3 staining, CD3-positive T cells are seen in the endoneurium ($\times 200$). (F) CD4-positive T cells are scattered throughout the endoneurium ($\times 100$). (G) CD8-positive T cells are in the perivascular area and endoneurium ($\times 100$). Scale bar=100 μ m.

Figure 2. Clinical course of the neurological immune-related adverse event. After 4 treatments with immune checkpoint inhibitor therapy, sensorimotor polyneuropathy developed with the initial symptom of paresthesia. It progressed to bed-ridden status over 6 weeks despite treatment with corticosteroids and immunoglobulins but finally resolved after weekly rituximab therapy. Neurological deterioration and recovery are represented by MRC sum score. The time of the clinical course is marked as a week after the initial symptom. Rt.; right, ER; emergency room, MRC; medical research council, IVIG; intravenous immunoglobulin, methyl-Pd; methylprednisolone, Pd; prednisolone.

경의 복합근육활동전위(compound muscle action potentials) 진폭이 감소하였으나 잠복기는 정상이었으며, 양쪽 정중감각신경, 척골신경 및 비복신경의 감각신경활동전위(sensory nerve action potential)가 소실되어 축삭감각운동다발신경병의 소견을 보였다. 비복신경 조직검사에서 헤마톡실린-에오신(hematoxylin and eosin) 염색에서 광범위축삭변성이 확인되었으나(Fig. 1-A, B), Luxol fast blue 염색에서 말집(myelin sheath)은 보존되어 있었다(Fig. 1-C). 면역조직화학염색에서는 많은 수의 세포표면항원 분화무리(cluster of differentiation, CD)-68 양성 큰포식세포 및 CD-3, CD-4, CD-8 양성 T-세포가 신경내막과 혈관 주위 공간에서 관찰되었으며(Fig. 1D-G), 혈관손상 및 혈관벽 안으로의 염증세포 침윤이 있었다. 신경조직검사 결과 T-세포 매개자가면역다발신경병을 시사하는 소견으로 판독되었다.

종합하면 immune checkpoint inhibitor를 네 차례 투약한 이후에 염증다발신경병이 발병하였으며, 최근의 감염 및 예방 접종 등 길랭-바레증후군을 유발할 만한 다른 선행요인이 없어 면역 관련 유해반응에 의한 자가면역다발신경병을 의심하였다. 이에 면역글로불린정주(intravenous immunoglobulin) 치료(400 mg/kg)를 시작하였으나 투약 3일째 되는 날에 면역글로불린에 의한 피부알레르기 반응이 발생하여 치료를 중단하였다. 고용량 정맥내스테로이드(1 g)를 다시 5일간 투약하였고, 이후 경구 프레드니솔론 60 mg을 투약하여 3일마다 10 mg씩 감량하기로 하였다. 치료 후 추적관찰을 위하여 시행한 신경전도검사에서는 양쪽 정중운동신경, 척골신경, 비골신경 및 경골신경에서 모두 복합근육활동전위 진폭이 감소하여 이전보다 감각운동 다발신경병이 더 진행된 것으로 확인되었다.

이에 난지길랭-바레증후군에서도 rituximab이 효과가 있는 점을 고려하여,⁴ 주 1회 rituximab 치료(375 mg/m²)를 시작하였다. 치료 시작일 신경학적 진찰에서는 여전히 사지의 MRC 3등급의 위약 및 중증도의 감각이상성이 있었으나, rituximab 3회 투약 후에 통증과 감각이상성이 호전되었으며 사지 근력도 MRC 4+등급으로 호전되었다. 추적관찰을 위하여 다시 시행한 신경전도검사에서도 감각운동다발신경병이 호전된 소견을 보였다. 환자는 이후 퇴원하였으며, 지팡이에 보조하여 보행할 수 있을 정도로 회복되었다. 퇴원 후 외래 추적관찰에서도 다발신경병의 증상은 악화되거나 재발하지 않았다. 전체 임상경과는 Fig. 2에 정리하였다.

고 찰

Immune checkpoint inhibitor는 악성 흑색종을 포함한 다양한 종양에서 효과적인 치료제로 알려져 있다.¹ 그러나 immune check-

point inhibitor는 신경계 증상을 포함한 다양한 종류의 면역 관련 유해반응을 유발할 수 있다.^{2,3}

신경계 면역 관련 유해반응으로 인한 말초신경병은 비교적 드물지만 다발성홍신경염, 다발신경병 및 길랭-바레증후군 등이 발병한 사례가 보고되어 있다.⁵⁻⁷ 특히 일반적인 길랭-바레증후군과는 달리, 본 증례에서와 같이 immune checkpoint inhibitor에 의한 길랭-바레증후군은 55%는 축삭변성으로 발병하는 특징이 있다.⁶ 일반적으로 면역 관련 유해반응에서는 스테로이드가 효과적인 것으로 알려져 있으며,⁸ immune checkpoint inhibitor 투약 후 발병한 다발성홍신경염 증례 및 다발신경병 증례에서도 고용량의 정맥내스테로이드 투약 후 증상이 호전되었다.^{6,7} 그러나 본 증례에서는 고용량 스테로이드 및 면역글로불린 치료에도 불구하고, 환자의 임상증상 및 전기생리학적 검사 소견이 점차 진행하였다.

최근 immune checkpoint inhibitor 투약 이후 발병한 면역 관련 유해반응에 의한 자가면역뇌염에서 rituximab 치료가 효과적이었던 보고가 있었으며,^{9,10} 또한 난지길랭-바레증후군에서도 rituximab이 효과가 있다는 것이 보고되어 있다.⁴ 본 증례는 immune checkpoint inhibitor 투약 후 발병하였으며 신경조직검사 결과에서 자가면역다발신경병이 확인되었고, 신경전도검사 결과를 고려하였을 때 종합적으로 면역 관련 유해반응에 의한 자가면역다발신경병이 의심되었다. 이에 2차 치료제로써 rituximab을 투약하였으며, rituximab 치료 후 환자의 임상증상 및 전기생리학적 검사 소견이 호전되는 것을 확인하였다. 기전으로는 면역 관련 유해반응에 의한 자가면역뇌염에서도 rituximab이 효과적이었던 것과 마찬가지로, rituximab이 B-세포를 통하여 체액면역을 억제하며, B-세포와 T-세포 간의 상호작용을 통하여 T-세포 매개의 면역 관련 유해반응에도 효과적으로 작용한 것으로 추정된다.^{9,10}

본 증례는 immune checkpoint inhibitor 투약 후 발병한 면역 관련 유해반응에 의한 스테로이드불응다발신경병으로, 국내에서는 첫 보고이다. 또한 다발신경병을 일으킬 수 있는 다른 자가면역질환 및 감염질환을 배제하기 위한 항체검사 등을 충분히 시행하였고, 비복신경조직검사에서 T-세포침윤 등 자가면역 기전에 의한 다발신경병을 확인하였다. 저자들은 본 증례를 통하여 면역 관련 유해반응에 의한 중증도의 스테로이드불응다발신경병에서 rituximab 치료가 효과적일 가능성을 제안하며, 추후 추가적인 연구 및 증례 수집이 필요할 것으로 생각하는 바이다.

REFERENCES

- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of an-

- ti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-2454.
2. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbone F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-148.
 3. Bot I, Blank CU, Boogerd W, Brandsma D. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol* 2013;13:278-280.
 4. Motamed-Gorji N, Matin N, Tabatabaie O, Pavone P, Romano C, Falsaperla R, et al. Biological drugs in Guillain-Barré syndrome: an update. *Curr Neuroparmacol* 2017;15:938-950.
 5. Sakai K, Mochizuki H, Mochida K, Shiomi K, Amano M, Nakazato M. A case of nivolumab-induced severe mononeuropathy multiplex and rhabdomyolysis. *Case Rep Med* 2017;2017:1093858.
 6. Gu Y, Menzies AM, Long GV, Fernando SL, Herkes G. Immune mediated neuropathy following checkpoint immunotherapy. *J Clin Neurosci* 2017;45:14-17.
 7. Fukumoto Y, Kuwahara M, Kawai S, Nakahama K, Kusunoki S. Acute demyelinating polyneuropathy induced by nivolumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:435-437.
 8. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-2697.
 9. Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, Dalmau JO, de Ávila AL, Le DT, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer. *JAMA Neurol* 2016;73:928-933.
 10. Ito M, Fujiwara S, Fujimoto D, Mori R, Yoshimura H, Hata A, et al. Rituximab for nivolumab plus ipilimumab - induced encephalitis in a small-cell lung cancer patient. *Ann Oncol* 2017;28:2318-2319.