

肺癌に対するペムブロリズマブ使用中に 免疫関連有害事象による大腸炎を発症した一例

山之内智志¹⁾ 木田川幸紀¹⁾ 末光 信介¹⁾ 片岡 祐俊¹⁾
藤原 文¹⁾ 小川さや香¹⁾ 田中 雅樹²⁾ 宮岡 洋一²⁾
三宅 達也³⁾ 藤代 浩史¹⁾ 高下 成明¹⁾

概要：症例は62歳，男性．肺扁平上皮癌に対する化学療法として，ペムブロリズマブが導入された．導入26週後の2018年1月初旬から下痢，粘血便を認め，同年2月に当科に紹介受診された．下部消化管内視鏡検査にて潰瘍性大腸炎に類似する発赤浮腫状粘膜，血管透見の消失，小びらんを認めたと，非連続性であり潰瘍性大腸炎としては非典型的であった．免疫関連有害事象によるものと判断し，ステロイド治療を開始し，臨床症状，内視鏡所見とも改善した．免疫チェックポイント阻害剤による大腸炎は使用頻度の増加に伴い経験することが多くなると予想され，鑑別すべき疾患も多く，内視鏡像，病理所見，臨床経過などを踏まえ，総合的に診断する必要があると考える．

索引用語：ペムブロリズマブ，免疫チェックポイント阻害剤，免疫関連副作用，大腸炎

A case of immune checkpoint inhibitor-related colitis induced by pembrolizumab for advanced lung cancer

Satoshi YAMANOUCHI¹⁾ Koki KITAGAWA¹⁾ Shinsuke SUEMITSU¹⁾
Masatoshi KATAOKA¹⁾ Aya FUJIHARA¹⁾ Sayaka OGAWA¹⁾
Masaki TANAKA²⁾ Youichi MIYAOKA²⁾ Tatsuya MIYAKE³⁾
Hirofumi FUJISHIRO¹⁾ and Naruaki KOHGE¹⁾

Abstract : A 62-year-old man with advanced lung cancer developed watery diarrhea and hematochezia 26 weeks after the first administration of pembrolizumab. Colonoscopy showed colitis mimicking ulcerative colitis; however, unlike previous reports about immune checkpoint inhibitor-related colitis, our patient had discontinuous lesions. The pathologic findings showed crypt abscesses and advanced inflammatory cell infiltration. We diagnosed the patient with an immune-related adverse event induced by pembrolizumab. After steroid therapy, the clinical manifestations and endoscopic findings were markedly improved. There are few reports involving the endoscopic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis, and we believe that this may be a valuable case for further discussion of the endoscopic features.

Key words : pembrolizumab, immune checkpoint inhibitor, immune-related adverse event, colitis

1) 島根県立中央病院 消化器科
2) 島根県立中央病院 内視鏡科
3) 島根県立中央病院 肝臓内科

1) Department of Gastroenterology, Shimane Prefectural Central Hospital
2) Department of Endoscopy, Shimane Prefectural Central Hospital
3) Department of Hepatology, Shimane Prefectural Central Hospital

表1 臨床検査成績

＜生化学＞		＜血算＞		＜感染症・免疫血清＞	
TP	7.6 g/dl	WBC	8510 / μ l	CRP	4.60 mg/dl
ALB	3.3 g/dl	Neut	75.5 %	血沈(1hr)	30 mm
T-Bil	0.6 mg/dl	Mono	9.0 %		
AST	20 IU/l	Eosino	2.0 %		
ALT	17 IU/l	Lymph	13.5 %		
LDH	198 IU/l	RBC	436×10^4 / μ l	＜その他＞	
ALP	262 IU/l	Hb	12.2 g/dl	便培養 腸内常在菌叢	
UN	7.7 mg/dl	Hct	37.2 %		
Cre	0.73 mg/dl	Plt	31.5×10^4 / μ l		
Na	137.9 mEq/l				
K	3.7 mEq/l				
Cl	99.6 mEq/l				

I 緒 言

近年、癌化学療法が進歩する中で免疫チェックポイント阻害剤に注目が集まっている。2014年にニボルマブが悪性黒色腫に保険承認され、その後も非小細胞肺癌、胃癌などで使用可能となっている。2018年12月にはペムプロリズマブが癌化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性を有する固形癌に対して使用可能となった。使用可能な新規薬剤も増えてきており、今後さらに適応となる疾患も拡大していくものと思われる。一方で、これらの薬剤を使用する際には、従来の化学療法とは異なる有害事象、いわゆる免疫関連有害事象（以下irAE: Immune-related adverse event）に注意が必要となる。irAEの一つである大腸炎についてはこれまで本邦では報告が少ないが、使用頻度の増加に伴い、今後増加してくるものと思われる。今回われわれはペムプロリズマブによる大腸炎を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

患者：62歳，男性。

主訴：血便。

既往歴：発作性上室性頻拍。潰瘍性大腸炎の既往はない。

常用薬：アンブロキシソール塩酸塩，メチルジゴキシン，アピキサバン。

家族歴：特記すべきことなし。

嗜好：喫煙歴 20本/日（20～48歳）。

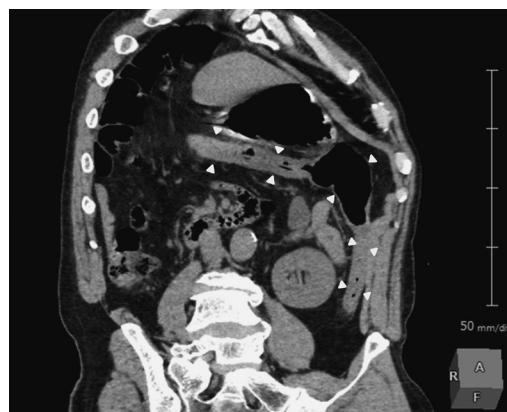


図1 腹部単純CT検査

横行結腸及び下行結腸には壁肥厚（矢印）と周囲の脂肪織の濃度上昇を認めるが、脾彎曲には異常を認めない。

現病歴：2012年2月に肺扁平上皮癌（T2N1M0 Stage II A TNM分類第7版）に対して右上葉切除術を施行した。以後、化学療法を継続していたが、再発をきたしたため、術後再発に対する4次治療の化学療法として2017年6月にペムプロリズマブ（1回200mg，3週間毎）が導入された。2018年1月初旬ごろから4～5回/日の下痢，粘血便を認めるようになり，同年2月に当科紹介受診となった。

入院時現症：身長166.2cm，体重64.2kg，BMI：23.3kg/m²，血圧109/87mmHg，体温36.8℃，脈拍105回/分，呼吸数16回/分。眼瞼結膜に軽度貧血あり，眼球結膜黄疸なし。表在リンパ節を触知しない。腹部：平坦軟で圧痛なし。

入院時検査所見（表1）：軽度の貧血とCRP，血沈の上昇を認めた。便培養検査では腸管内常在菌叢のみで，Clostridium difficile抗原検査も陰性であった。

腹部単純CT検査（図1）：横行結腸や下行結腸，直

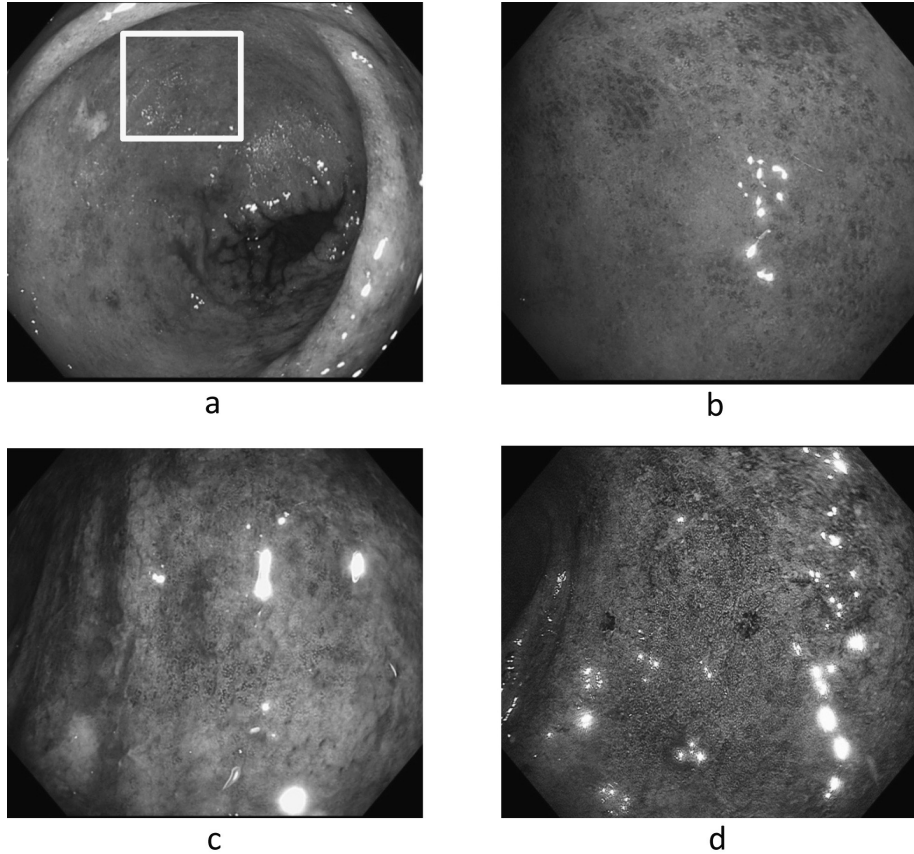


図2 下部消化管内視鏡検査所見（入院時，横行結腸）。
 a：粘膜は浮腫状で血管透見の消失，小びらん，易出血性粘膜を認める。
 b-d（近接像）：粘膜は全体的に発赤調で，窩間部の発赤が強い。

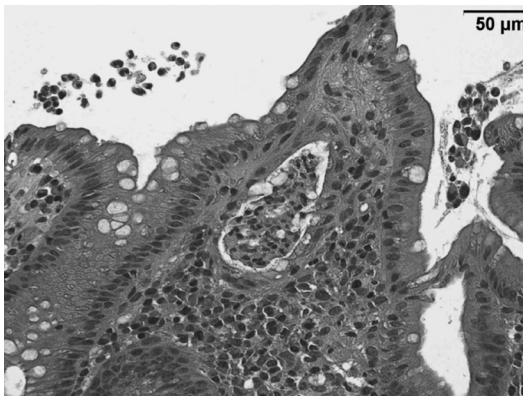


図3 生検病理組織像（H&E染色）。
 間質に陰窩膿瘍や形質細胞を主体とした高度の炎症細胞浸潤を認める。

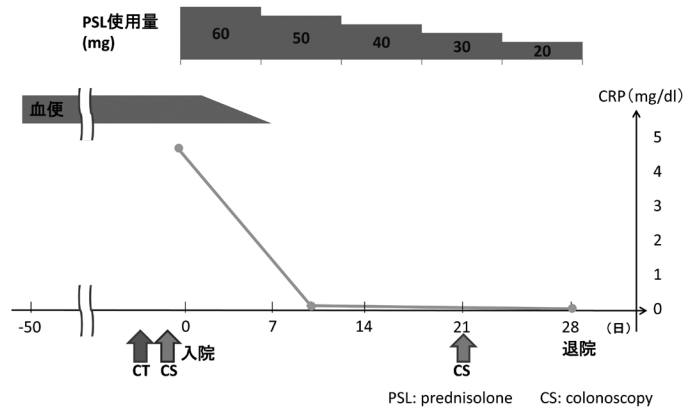


図4 治療経過図

腸を主体に壁肥厚及び周囲の脂肪織濃度上昇を認めた。盲腸～上行結腸，S状結腸の壁肥厚は軽度であり，肝彎曲や脾彎曲には異常所見を認めなかった。

下部消化管内視鏡検査（図2）：回腸末端に異常なく，盲腸から直腸にかけて全大腸に所々スキップする非連続性の発赤浮腫状粘膜，血管透見の消失，小びらん，易出血性粘膜が見られ，特に横行結腸で顕著で

あった。これらの部位では窩間部の発赤が強く見られた。

病理組織学的所見（図3）：陰窩膿瘍や形質細胞を主体とした高度の炎症細胞を認めるものの非特異的炎症所見であった。

臨床経過（図4）：便培養にて腸管病原菌の検出なく，鑑別診断のため実施した下部消化管内視鏡所見及

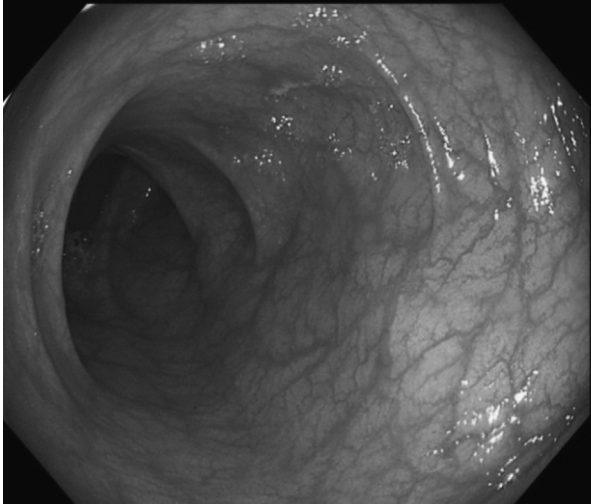


図5 下部消化管内視鏡検査所見
（入院21日後，横行結腸）。
血管透見も回復し，ほぼ正常粘膜にまで改善している。

び臨床経過などからペムブロリズマブによる大腸炎（CTCAE version 4.0 Grade2）と診断した。入院のうへ，プレドニゾロン60mg/日の経静脈投与にて治療を開始した。治療開始後，血便などの自覚症状は速やかに改善を認め，採血では炎症反応も陰性化した。約1週間を目安にプレドニゾロンを10mgずつ漸減していき，入院21日目に下部消化管内視鏡検査を再検した（図5）。炎症が最も高度であった横行結腸に認められていた発赤浮腫状粘膜やびらんは消失し，血管透見も確認できるまでに著明に改善していた。入院28日目にプレドニゾロン20mg/日の内服としたところで退院とした。その後は外来にて漸減していき，治療開始後約2か月でプレドニゾロン内服を終了とした。現在，治療終了後約6か月経過しているが，大腸炎の再燃ない。また，癌化学療法については中止のままで退院後はフォローしているが，再発なく経過良好である。

Ⅲ 考 察

ペムブロリズマブは，免疫チェックポイント阻害剤の一種で，PD-1に対し親和性を示すヒト化モノクローナル抗体製剤であり，免疫抑制系を阻害し，腫瘍免疫を活性化することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。免疫チェックポイント阻害剤によるirAEには様々なものがあり，疾患や薬剤の種類により出現する有害事象や時期が異なる傾向があることが報告されている¹⁾。発症頻度については，ペムブロリズマブによる大腸炎は疾患により差があるが約1～5%²⁾とされ

る。ニボルマブに生じる下痢・大腸炎が非小細胞肺癌では9%，悪性黒色腫では17%^{3,4)}，イピリムマブでは下痢が27-31%に見られることが報告⁵⁾されており，患者背景が異なり直接比較はできないが，これら2剤に比べるとペムブロリズマブはやや下痢・大腸炎の発症頻度が少ない可能性がある。また，発症時期については，ペムブロリズマブが投与開始後18週後であるのに対して，ニボルマブでは6週間後，イピリムマブでは6～7週間後とされており⁶⁾，薬剤により差が見られる。本症例は治療開始後約26週と比較的晩期に症状が出現していた。ペムブロリズマブでも悪性黒色腫に対する海外臨床試験にて使用開始後1年以上経過してから発症している報告^{7,8)}もあり，治療開始後は常に大腸炎の発症に注意する必要がある。

ペムブロリズマブによる大腸炎の内視鏡所見について検討された報告は本邦ではなく，われわれが検索した限りではニボルマブについての症例報告が3例⁹⁻¹¹⁾とオプジーボ[®]の市販直後調査の2例^{10,12)}，オプジーボ[®]及びヤーボイ[®]によるirAEによる大腸炎についてまとめられたirAEアトラス¹³⁾の4例を合わせ9例のみである。自験例を含めた10例を表2にまとめた。過去の報告での内視鏡像はいずれも潰瘍性大腸炎類似と報告されており，粘膜の浮腫や潰瘍形成，血管透見不良などを認めている。自験例も盲腸から直腸まで発赤浮腫状粘膜，血管透見消失，小びらん，易出血性粘膜が見られ，過去の報告と同様に一見潰瘍性大腸炎類似の像を呈するが，病変が所々スキップし，非連続性に広がるタイプであり他の症例とは異なる所見であった。また，潰瘍性大腸炎に比べ，炎症の程度のわりに発赤が比較的強い印象であり，症例3，5，6，7も自験例と同様に通常潰瘍性大腸炎に比べ発赤が強い印象がある。発赤の強さは間質の炎症細胞浸潤や出血などを反映しているものと推測している。海外からの報告ではWangらが免疫チェックポイント阻害剤による大腸炎53例（イピリムマブ36例，イピリムマブ+ニボルマブ9例，ペムブロリズマブ7例，トレメリムマブ1例）の内視鏡所見をまとめた報告¹⁴⁾があり，本邦での報告と同様に，大きくて深い潰瘍，びまん性あるいは斑状の発赤，浮腫，血管透見消失，炎症性滲出物沈着を呈するとしている。潰瘍を伴うものが21例（39.6%），潰瘍以外の異常所見を有するものが22例（41.5%），内視鏡で異常所見を認めないものが

表2 本邦における免疫チェックポイント阻害剤による大腸炎の内視鏡像の報告例

No	発表年	著者	使用薬剤	対象疾患	性別	年齢	発症 (投与開始後)	罹患部位	内視鏡像
1	2015	Nivolumab 市販後調査 ¹²⁾	ニボルマブ	悪性黒色腫	男性	80歳代	92日	回盲部～直腸 (肛門～S状結腸, 上行 結腸回盲部が特に悪い)	粘膜の著明な浮腫状変化, 出血を伴う潰瘍形成
2	2015	Nivolumab 市販後調査 ¹²⁾	ニボルマブ	悪性黒色腫	男性	60歳代	99日	不明	粘膜の著明な浮腫状変化, 出血を伴う潰瘍形成
3	2017	奥村ら ⁹⁾	ニボルマブ	肺腺癌	女性	53	19週	盲腸～直腸	びまん性発赤, 左側結腸に浅い潰瘍
4	2017	高山ら ¹⁰⁾	ニボルマブ	悪性黒色腫	男性	89	144日	全大腸	浮腫状粘膜, 血管透見不良, 膿性粘液の付着
5	2017	三浦ら ¹¹⁾	ニボルマブ	悪性黒色腫	男性	52	16週	不明	多発びらん, 全周性の発赤, 浮腫
6	2018	irAEアトラス ¹³⁾	イピリムマブ	悪性黒色腫	男性	40歳代	28日	直腸～横行結腸左側	全周性の粘膜の発赤と白斑, 血管透見消失及び浮腫, 易出血性
7	2018	irAEアトラス ¹³⁾	イピリムマブ	悪性黒色腫	男性	70歳代	43日	直腸～横行結腸	粘液付着, 発赤, 粗造粘膜, 血管透見消失
8	2018	irAEアトラス ¹³⁾	イピリムマブ	悪性黒色腫	女性	70歳代	64日	回盲部, 全結腸	回盲部近傍に潰瘍, 全結腸に浮腫性変化と発赤一部に粘液付着
9	2018	irAEアトラス ¹³⁾	ニボルマブ	非扁平上皮非 小細胞肺癌	女性	60歳代	29日	盲腸～直腸(横行結腸が 悪い)	発赤, 深掘れ潰瘍
10		自験例	ペムロリズマブ	肺扁平上皮癌	男性	62	26週	盲腸～直腸 (横行結腸が特に悪い) 非連続性	浮腫状粘膜, 血管透見の消失, 小びらん, 膿性 粘液の付着あり, 粘膜は全体的に発赤調

罹患部位や内視鏡像は原文をもとに記載した。

10例(18.9%)としている。イピリムマブによる大腸炎をまとめたBeckらの報告¹⁵⁾では内視鏡検査が実施された40例中23例に潰瘍もしくは紅斑を認め、graft versus host disease (GVHD)による腸炎や炎症性腸疾患に類似するとしている。また、炎症性腸疾患の病態との類似点として、急性あるいは慢性の炎症性変化、スキップする病変、インフリキシマブへの治療反応性を挙げている。どの程度の症例で病変がスキップしていたのかについては記載がなく、詳細は不明であるものの、一般的に直腸からの連続性病変が多い潰瘍性大腸炎との鑑別の一助になる可能性があると考えている。Verschurenらの報告¹⁶⁾によると、イピリムマブによる大腸炎で内視鏡を実施した患者全てで血管透見の消失を認め、84%の患者に紅斑を認めたとしている。また、イピリムマブによる大腸炎の特徴的なCT所見として、腸管粘膜肥厚、腸間膜血管のうっ血や腸液貯留を認める「びまん性腸炎パターン」と、S状結腸の既存の大腸憩室の区域における区域性かつ局在性の壁肥厚、腸間膜血管のうっ血を認める大腸憩室を伴う「区域性腸炎パターン」の2つがあり臨床経過が異なるとされている¹⁷⁾。自験例ではS状結腸以外に粘膜壁肥厚を認めており、S状結腸にも憩室がないことから

びまん性腸炎パターンに該当すると思われ、区域性腸炎パターンを示す群に比べると大量の水様便が見られやすく、血性の下痢は少ないとされている。

病理診断については、イピリムマブに関するもので、好中球性の炎症が46%、リンパ球性の炎症が15%、好中球及びリンパ球性の炎症の混在が38%、陰窩炎や陰窩膿瘍が33%で見られるとされる¹⁵⁾。自験例でも陰窩膿瘍や形質細胞を主体とした炎症細胞浸潤を認めるものの、特異的な所見は得られなかった。病理組織所見のみで潰瘍性大腸炎とirAEによる腸炎の鑑別は困難と思われ、臨床経過や内視鏡所見、病理組織所見を総合的に判断していく必要があると思われる。

irAEによる大腸炎と潰瘍性大腸炎は内視鏡像及び組織像ともに類似するが、これはどちらも免疫能の腑活化によって発症するためと考えられる。今回の検討では特異的とはいえなくても、自験例を含め典型的な潰瘍性大腸炎に比べ、粘膜発赤が強い症例を複数認めており、今後の症例の蓄積にて、irAEによる大腸炎の特異的な所見が明らかになっていくことのみならず、免疫チェックポイント阻害剤の薬剤ごとでの内視鏡像に差がないかどうかについても解明が進むことが

期待される。

IV 結 語

ペムプロリズマブによると思われる大腸炎を経験した。免疫チェックポイント阻害薬での治療中もしくは治療歴のある患者において、下痢・血便・腹痛を認める際は、irAEの関与を鑑別に上げ、早期の検査・診断・治療介入が必要と考える。

参 考 文 献

- 1) 吉野公二. 免疫チェックポイント阻害療法の副作用と対策マネジメント まれであるが、非常に注意をすべき重篤な副作用 大腸炎. 医学のあゆみ 2017; 261: 1151-5.
- 2) MSD株式会社, 大鵬薬品工業株式会社. キイトルーダ® 適正使用ガイド. 2017.
- 3) EMA, European Public Assessment Report. Nivolumab-BMS (EMA/CHMP/392114/2015)
- 4) EMA, European Public Assessment Report. Opdivo (EMA/CHMP/76688/2015)
- 5) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-23.
- 6) Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 7-18.
- 7) Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 908-18.
- 8) Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390(10105): 1853-62.
- 9) 奥村暢将, 近藤春香, 林 修平, ほか. 肺腺癌に対するニボルマブ投与後に潰瘍性大腸炎に類似した大腸炎を発症した1例. *日呼吸誌* 2017; 6: 445-9.
- 10) 高山政樹, 大原裕士郎, 秦 康倫, ほか. 悪性黒色腫に対しニボルマブ投与中に潰瘍性大腸炎類似の大腸炎を認めた1例 *Gastroenterol Endosc* 2017. 59: 450-5.
- 11) 三浦慎平, 渡辺彩乃, 角田加奈子, ほか. 脈絡膜悪性黒色腫にニボルマブを投与し大腸炎を併発した1例 *皮膚科の臨床* 2017; 59: 1979-83.
- 12) 小野薬品工業株式会社, ブリストル・マイヤーズ株式会社. オプジーボ®適正使用ガイド. 2015.
- 13) 小野薬品工業株式会社, ブリストル・マイヤーズ株式会社. オプジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実際 irAEアトラス 大腸炎. 2018.
- 14) Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Endoscopic and Histologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1695-705.
- 15) Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2283-9.
- 16) Verschuren EC, van den Eertwegh AJ, Wonders J, et al. Clinical, Endoscopic, and Histologic Characteristics of Ipilimumab-Associated Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14: 836-42.
- 17) Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab-associated colitis: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(5): 468-74.