

当院における免疫チェックポイント阻害薬による 下痢・大腸炎の現状

宮岡 洋一¹⁾ 児玉 康秀²⁾ 末光 信介²⁾ 藤原 文²⁾ 塚野 航介²⁾
小川 さや香²⁾ 山之内智志²⁾ 田中 雅樹¹⁾ 三宅 達也³⁾ 藤代 浩史²⁾
高下 成明²⁾ 山本 智彦⁴⁾ 大沼 秀行⁴⁾

概 要：【背景・目的】免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) には免疫関連有害事象 (irAE) が認められることがあり，特に下痢や大腸炎は発生頻度が高い。今回，当院におけるICIによる下痢・大腸炎の現状について後方視的に検討した。【対象・方法】2014年7月1日から2019年6月30日までの期間に当院で新規導入したICI症例98例 (重複例5例) を対象とし，主要評価項目として下痢・大腸炎発症の頻度，副次評価項目としてその臨床的特徴，未発症例との臨床的比較を行った。【結果】下痢・大腸炎の発症は9例9.2%で，CTCAE Grade1が7例77.8%，Grade2が2例22.2%であった。下痢・大腸炎非発症89例との比較では，ICIの投与回数と奏効率 (CR+PR) が発症例で有意に高かった。【まとめ】当院におけるICIの下痢・大腸炎の頻度は既存の報告と同レベルではあったが，今後，増加しうるirAEに対し，各科が協力して対応する必要があると考えられる。

索引用語：免疫チェックポイント阻害薬，免疫関連有害事象，下痢，大腸炎

Current status of diarrhea and colitis caused by immune checkpoint inhibitors in our hospital

Youichi MIYAOKA¹⁾ Yasuhide KODAMA²⁾ Shinsuke SUEMITSU²⁾
Aya FUJIWARA²⁾ Kosuke TSUKANO²⁾ Sayaka OGAWA²⁾
Satoshi YAMANOUCI²⁾ Masaki TANAKA²⁾ Tatsuya MIYAKE³⁾
Hirofumi FUJISHIRO²⁾ Naruaki KOHGE²⁾ Tomohiko YAMAMOTO⁴⁾
and Hideyuki ONUMA⁴⁾

Abstract : 【Background & Aim】 Immune checkpoint inhibitors (ICI) may cause immune-related adverse events (irAE), especially diarrhea and colitis. We retrospectively investigated diarrhea and colitis caused by ICI in our hospital. 【Subjects & Methods】 Ninety-eight patients who ICI were newly administered at our hospital from July 1, 2014 to June 30, 2019 were retrospectively analyzed. The primary endpoint is the frequency of onset of ICI related diarrhea/colitis. Furthermore its clinical characteristics were considered and a clinical comparison with unaffected cases was performed. 【Results】 The frequency of onset of ICI related diarrhea/colitis was 9.2% in nine cases, CTCAE Grade 1 in seven cases in 77.8%, and Grade 2 in two cases in 22.2%. Compared with 89 cases without diarrhea/colitis, the number of ICI administration and response rate (CR + PR) were significantly higher in the cases of

1) 島根県立中央病院 内視鏡科
2) 島根県立中央病院 消化器科
3) 島根県立中央病院 肝臓内科
4) 島根県立中央病院 病理組織診断科

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

occurrence. 【Summary】 Although the frequency of onset of ICI related diarrhea / colitis in our hospital was at the same level as existing reports, it is necessary for each department to cooperate in dealing with irAE, which may increase in the future.

Key words : Immune checkpoint inhibitors, Immune-related adverse events, Diarrhea, Colitis

緒 言

近年、がん治療における免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors; ICI) の有効性が報告され、がん治療に大きな変化が生じてきている¹⁾²⁾。がん細胞自身やがん組織のストローマ細胞は、PD-1 (programmed cell death-1) やPD-L1 (PD-1 ligand-1) などの免疫チェックポイント分子のリガンドを発現し、腫瘍反応性T細胞に抑制シグナルを伝達して、免疫学的攻撃から逃避しており、ICIはそのような抑制シグナルを阻害することでがん免疫逃避メカニズムを解除し、腫瘍反応性T細胞の応答性を回復させることで治療効果を発揮させる¹⁾。しかし、ICIには既存の抗がん剤にはない免疫関連有害事象 (immune-related adverse events; irAE) が認められることがあり、特に下痢や大腸炎は発生頻度の高いirAEとされており、的確な診断と治療が必要である²⁾³⁾。

今回、一地方病院である当院におけるICIによる下痢・大腸炎の現状について後方視的に検討した。

対象と方法

2014年7月1日から2019年6月30日までの5年間に当院で新規導入されたICI症例98例（うち重複例5例）を対象とした。男女比は72:26、平均年齢68.1（31～87）歳であった。観察期間は2019年12月31日までとし、平均観察期間は381.9日であった。

症例の内訳（表1上段）は非小細胞肺癌が63例64%と最多で以下、胃癌19例、頭頸部癌7例、腎細胞癌5例、その他4例であった。

使用薬剤（表1下段）はNivolumab (Nivo.) が55例56%と最多で、以下Pembrolizumab (Pembro.) 33例、Atezolizumab (Atezo.) 9例、Durvalumab (Dur.) 1例であった。すなわち、抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体のみであり、抗CTLA-4抗体は未使用であった。

主要評価項目としては下痢・大腸炎発症の頻度、副次評価項目としてはその臨床的特徴、未発症例との臨床的特徴の比較とした。

表1 症例ならびに使用薬剤の内訳

症例の内訳	
非小細胞性肺癌	63例
胃癌	19例
頭頸部癌	7例
腎細胞癌	5例
その他	4例
(尿路上皮癌;3, 悪性胸膜中皮腫;1)	
使用薬剤の内訳	
Nivolumab (Nivo.)	55例
Pembrolizumab (Pembro.)	33例
Atezolizumab (Atezo.)	9例
Durvalumab (Dur.)	1例

2群間の分類データについてはカイ2乗検定、計量データについてはMann-Whitney検定を用い、 <0.05 を有意差ありと判定した。統計ソフトはエクセル統計2010 (SSRI, 東京)を用いた。

結 果

主要評価項目の下痢・大腸炎の発症は10例10.2%であった。

表2に詳細を示す。原因薬剤はNivo. 4例、Pembro. 4例、Atezo. 1例、Dur. 1例であった。発症症状は下痢9例、下痢+血便1例であり、CTCAE Grade1が8例80%、Grade2が2例20%であった。ICI投与から発症までの平均日数は170（12～490）日であった。

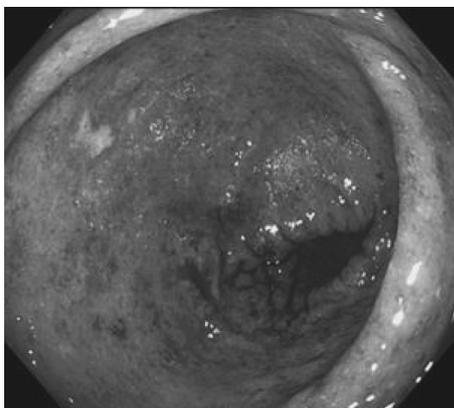
画像検査であるが、CT検査は6例で施行されており、2例にびまん性壁肥厚が認められたが、4例は異常なしであった。下部消化管内視鏡検査は3例で施行され全例粘膜浮腫、発赤、血管透見低下所見を認めた（図a）。そのうち3例で生検を施行し、急性大腸炎所見（図b）やアポトーシス所見を認めた。

治療は全例で整腸剤などの対症療法が行われ、うちGrade2の2例で副腎皮質ステロイドを使用した。発症後のICIは休薬7例、継続3例、休止後再開2例で対応し、全例症状改善し、再燃は認めなかった。

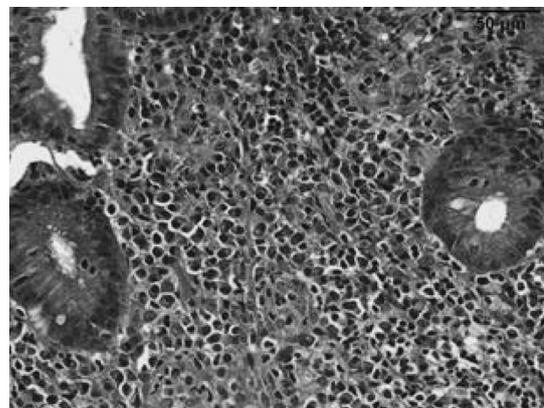
ICIの最大効果としてはCRとPRが2例ずつ、SDとPDが3例ずつであり、検討期間内での転帰は生存6

表2 下痢・大腸炎発症10例の臨床学的特徴

原因薬剤	Nivo.	4 (40.0%)
	Pembro.	4 (40.0%)
	Ave.	1 (10.0%)
	Dur.	1 (10.0%)
発症症状	下痢	9 (90.0%)
	下痢+血便	1 (10.0%)
CTCAE	Grade 1	8 (80.0%)
	Grade 2	2 (20.0%)
平均発症時期（治療開始から）		170日(12-490)
腹部CT	6 (60.0%)	2：びまん性壁肥厚
		4：異常なし
下部消化管内視鏡	3 (30.0%)	3：粘膜浮腫，粘膜発赤，血管透見低下
病理組織	3 (30.0%)	1：炎症細胞浸潤，陰窩炎，陰窩のねじれ，杯細胞の減少，basal plasmacytosis
		1：上皮内リンパ球浸潤，上皮のアポトーシスの増加
		1：炎症細胞浸潤
対症療法（整腸剤）		10 (100%)
ステロイド治療		2 (20.0%)
発症後のiCI	継続	3 (30.0%)
	休業	7 (70.0%)
	休業後再開	2 (28.6%)
症状（下痢・大腸炎）の転帰	改善	10 (100%)
	再燃	0 (0%)
iCIの治療効果	CR	2 (20.0%)
	PR	2 (20.0%)
	SD	3 (30.0%)
	PD	3 (30.0%)
最終転帰	生存	6 (60.0%)
	死亡	4 (40.0%)
専門科（消化器科）紹介率		4 (40.0%)



図a 下部消化管内視鏡所見：
大腸粘膜浮腫，発赤，血管透見低下所見を認める。



図b 大腸生検病理所見：炎症細胞浸潤，陰窩炎，陰窩のねじれ，杯細胞の減少など急性大腸炎所見を認める。

表3 下痢・大腸炎発症有無別での比較

		あり10例 (10.2%)	なし88例 (89.8%)	P value
男：女		8：2	64：24	0.6216
年齢		68.4 (52-82)	68.0 (31-87)	0.2743
薬剤	Nivo.	4 (40.0%)	51 (58.0%)	0.2783
	Pembro.	4 (30.0%)	29 (33.0%)	0.6551
	Atero.	1 (10.0%)	8 (9.0%)	0.9248
	Dur.	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0.5666
疾患	非小細胞性肺癌	7 (70.0%)	56 (64.0%)	0.6906
	胃癌	0 (0.0%)	19 (21.3%)	0.1017
	頭頸部癌	1 (10.0%)	6 (6.7%)	0.7112
	腎細胞癌	2 (20.0%)	3 (3.4%)	0.0239
	その他	0 (0.0%)	4 (4.5%)	0.4912
自己免疫疾患既往あり		1 (10.0%)	12 (13.6%)	0.7480
平均投与回数		15.0 (3-52)	7.7 (1-54)	0.0321
薬剤の効果	CR	2 (20.0%)	3 (3.4%)	0.0085
	PR	2 (20.0%)	6 (6.8%)	
	SD	3 (30.0%)	34 (38.6%)	
	PD	3 (30.0%)	45 (51.1%)	
他のirAE合併あり		5 (50.0%)	31 (35.2%)	0.3585
転帰	生存	6 (60.0%)	41 (46.6%)	0.4212
	死亡	4 (40.0%)	46 (52.3%)	
	不明	0 (0.0%)	1 (1.1%)	

例，死亡4例であった。なお，消化器内科紹介症例は4例でGrade2が2例，Grade1が2例であった。

下痢・大腸炎発症のなかった89例との比較を表3に示す。原疾患で腎細胞癌が下痢・大腸炎発症群で多かったが，性別，年齢，薬剤，自己免疫疾患既往歴，他irAE合併，転帰において差は認めなかった。平均投与回数はあり群で15回と有意に多く，CRとPRを合わせた奏効率もあり群で有意に良好であった。

考 察

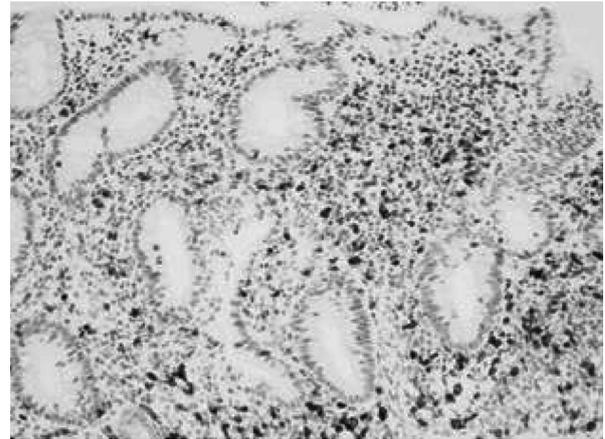
ICIは既存の殺細胞性抗腫瘍薬や分子標的薬とは全く異なる作用機序を有する薬剤であり，がん治療に光明となっている¹⁾。しかし，irAEという新規の副作用

も認められることが明らかとなり，内分泌障害（1型糖尿病，甲状腺機能障害，副腎機能不全，下垂体機能低下症），間質性肺疾患，消化器系障害（下痢，大腸炎），神経系障害（重症筋無力症，筋炎，神経障害など），肝機能障害など様々なものが報告されている⁴⁾。特に下痢や大腸炎は比較的頻度の高いirAEとされ，抗PD-1抗体／抗PD-L1抗体では各々12.1-13.7%，0.7-1.6%，抗CTLA-4抗体では各々30.2-35.4%，5.7-9.1%と報告されている⁵⁾。今回，当院におけるICIの下痢・大腸炎の頻度を後方視的に検討したところ10.2%であり，既報と同程度であった。また，一般的にgrade3-4以上の頻度も抗PD-1抗体／抗PD-L1抗体では下痢1.0%，大腸炎0.4%程度と報告されているが⁵⁾，当院

の検討内ではすべてgrade1-2の範疇であった。

irAEの下痢や大腸炎の発症についてはICI投与から、抗PD-1抗体／抗PD-L1抗体では約2-4か月、抗CTLA-4抗体では約1か月とされ、罹患期間は各々1.1-4.2か月、0.5-16か月と報告されている。自験例では発症までの平均が170日（5.7か月）であり、既報よりも遅い発症が多かった。後方視的検討であったため、カルテ記載から症状出現や診断時期を決定したことが影響していた可能性を考える。なお、irAE発症例はICIによる治療効果が高いという報告もみられ⁶⁾、自験例でも下痢・大腸炎発症例ではICIの投与回数と奏効率が有意に高いという結果がえられた。しかし、これに相反する意見もあり、今後の集積が待たれる。

一般的にirAEは早期診断、治療介入が必要とされているが、irAEの下痢や大腸炎は感染性腸炎などの初期症状とも類似しており注意が必要である。詳細な問診、血液検査、便培養を行い、必要に応じて腹部CTや下部消化管内視鏡検査を検討することが推奨されている。腹部CTでは壁肥厚所見などが確認されることが多いが、特異的所見はない。びまん性腸炎パターン、大腸憩室を伴うS状結腸区域性腸炎パターン、憩室を伴わないS状結腸・直腸区域性パターンなどが報告されているが³⁾、所見のないものもあり、自験例では66.7%で異常なしであった。これはCT陰性例がすべてgrade1であり、下痢のみの症状で大腸炎までは来していない軽症例であったためと考えられる。下部消化管内視鏡所見は、抗PD-1抗体薬による大腸炎では、粘膜発赤、びらん、潰瘍、管内出血を呈し、潰瘍性大腸炎に類似することが多いが、罹患範囲は75%が斑状と報告されている³⁾。自験例でも大腸粘膜浮腫、粘膜発赤、血管透見低下所見がみられていた。また、潰瘍形成がステロイド治療抵抗性の指標となることが報告されており⁷⁾、治療効果予測にも有用である可能性がある。しかし、前処置による有害事象も懸念されることから、症状の強い症例などでは前処置なしで無理のない内視鏡検査を行うことも大切と思われる。病理所見については抗PD-1抗体薬による大腸炎では、上皮内や粘膜固有層の好中球浸潤、陰窩膿瘍、陰窩上皮のアポトーシス、陰窩の萎縮・脱落を示す活動性腸炎パターン（active colitis with apoptosis）と上皮内リンパ球浸潤、陰窩上皮のアポトーシス、リンパ球浸潤による粘膜固有層の拡大を示すパターン（lymphocytic colitis）



図c CD8免疫染色：
優位なCD8陽性Tリンパ球浸潤を認める。

が報告されている⁸⁾。また、抗PD-1抗体／抗PD-L1抗体では上皮内CD8陽性Tリンパ球浸潤が優位（図c）、抗CTLA-4抗体ではCD4陽性Tリンパ球優位の粘膜浸潤という病理学的特徴があり、臨床像との違いに関連している可能性が示唆されている。

管理、治療についてはアルゴリズムが示されており、下痢回数や大腸炎の有無でgrade分類されている⁹⁾。Grade1ではICI継続で対症療法、Grade2でICI中止と必要時にステロイド投与、Grade3, 4は重症であり、高容量ステロイド投与やインフリキシマブ投与が推奨になっている。特にGrade2で治療介入後に早期に判断することが大切であり、消化器内科専門医との協議が重要視されている。ステロイド反応性は比較的良好とされているが⁵⁾、再燃例もあり、減量には時間をかけることが必要である。また、不応例、重症例でインフリキシマブやベドリズマブの投与での改善例も多数報告されているものの⁵⁾、本邦では保険適応外であり早期の適応追加が望まれる。今回自験例ではgrade1が80%、grade2が20%であり、消化器内科紹介は全体で40%ではあったが、grade2症例では全例コンサルトされていた。grade3-4のような症例の経験はみられなかったが、今後、ICI使用増加につれ、そのような症例も発症することが予想される。irAEは早期治療を誤ると悪化することもあり、各種スタッフでirAEチームを形成し、早期発見や対応ができる体制を強化することが必要である。

なお、本検討のlimitationとしては、単施設での後ろ向き検討であったこと、下痢と大腸炎を合わせた頻度として検討したことなどがあげられる。

本研究は、島根県立中央病院臨床研究・治験審査委員会にて2020年1月14日に承認を得た（中臨R19-061（当院における免疫チェックポイント阻害薬による消化管障害の現状））。

本内容は、第16回日本消化管学会総会学術集会（ワークショップ2：薬剤による消化管傷害の病態研究の進歩と最近の疾患の傾向と対策）（姫路市）で発表した。

謝 辞

症例集積に御快諾いただいた各科医師，化学療法委員会のスタッフに感謝します。

文 献

- 1) 中島正夫, 佐古田幸美, 玉田耕治: State of the art 腫瘍免疫研究の最前線 免疫チェックポイント阻害薬. 大腸がん perspective, 2019; 4(2): 114-119
- 2) 坂本長逸: 薬剤性消化管障害の現況と課題. 日消誌, 2019; 116(6): 455-467
- 3) 長島一哲, 桂田武彦, 大塚拓也, 他: 免疫チェックポイント阻害薬関連消化管病変. 胃と腸, 2009; 54(13): 1723-1732
- 4) 千葉真士, 前門戸任: 薬剤の特性から考えるオンコロジーエマージェンシー 免疫チェックポイント阻害薬によるオンコロジーエマージェンシー. 内科, 2019; 124(2): 1651-1656
- 5) Soularue E, Lepage P, Colombel JF, et al: Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Gut, 2018; 67(11): 2056-2067
- 6) K. Haratani, H. Hayashi, Y. Chiba, et al: Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small cell lung cancer. JAMA Oncol, 2018; 4(3): 374-378
- 7) Jain A, Lipson EJ, Sharfman WH, et al: Colonic ulcerations may predict steroid-refractory course in patients with ipilimumab-mediated enterocolitis. World J Gastroenterol, 2017; 23(11): 2023-2028
- 8) Chen JH, Pezhouh MK, Lauwers GY, et al: Histopathologic features of colitis due to immunotherapy with anti-PD-1 antibodies. Am J Surg Pathol, 2017; 41(5): 643-654
- 9) 日本臨床腫瘍学会・編: がん免疫療法ガイドライン. 金原出版, 2016