

●症 例

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

奥村 暢将 近藤 春香 林 修平
 深津明日樹 池ノ内紀祐 原 徹

要旨：症例は53歳，女性．原発性肺腺癌に対する化学療法の4次治療として免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブの投与を行った．腫瘍の病勢が悪化したためニボルマブの投与を3コースで中止したが，投与中止後15週で水様性下痢が出現し，下部消化管内視鏡検査による生検にて潰瘍性大腸炎に類似した所見を得た．メサラジンの内服により下痢は改善し，潰瘍性大腸炎に類似したニボルマブによる大腸炎の可能性が考えられた．本症例はニボルマブによる大腸炎の一型として潰瘍性大腸炎様の病態が含まれる可能性を示唆する1例である．

キーワード：ニボルマブ，免疫関連副作用，潰瘍性大腸炎

Nivolumab, Immune-related adverse effect (irAE), Ulcerative colitis

緒 言

ニボルマブ (nivolumab) はヒト programmed cell death 1 (PD-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体であり，悪性黒色腫に続き2015年より非小細胞肺癌に対する標準治療薬として用いられるようになった¹⁾²⁾．ニボルマブは従来の細胞傷害性抗癌剤と異なり腫瘍免疫におけるチェックポイントを阻害する³⁾ため，さまざまな免疫関連副作用 (immune-related adverse effect : irAE) が報告されている⁴⁾．大腸炎もその一つであり，軽症例から死に至る重症例まで報告があり，ニボルマブ使用の際に留意すべき副作用である．今回我々は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症例を経験したため報告する．

症 例

患者：53歳，女性．
 主訴：腹痛，水様下痢．
 既往歴：B型肝炎．
 喫煙歴：1 pack×25 years (45歳以降禁煙)．
 内服薬：なし．
 現病歴：2014年1月に右下葉肺腺癌 [EGFR 遺伝子エ

クソン19欠失変異陽性，cT3N2M0 stage IIIA (TNM第7版)] と診断し，同時化学放射線療法を開始した．胸部放射線治療は60Gy/30回を照射し，化学療法はカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) (AUC 5) + パクリタキセル (paclitaxel : PTX) (200mg/m²) を用い6コース治療した後，腫瘍残存に対する患者の不安が強く stage IV に準じてペメトレキセド (500mg/m²) による維持療法を継続した．その後右心横隔膜リンパ節・肝転移を認めたが活動性の放射線性肺臓炎が残存しているため，まずビノレルビン (25mg/m²)，続いてアフアチニブ (40mg/日) を使用した．さらに胸膜播種も出現したため2016年5月10日より4次治療としてニボルマブ (3mg/kg, 2週ごと) を計3コース投与した (最終投与：6月7日) が，腫瘍増大を認めたため8月3日より5次治療としてドセタキセル (docetaxel : DTX, 60mg/m²) の使用を開始した．9月22日に水様下痢・腹痛が出現し，その後下痢の回数が10回/日 (CTCAE ver 4.0 Grade 3相当) となったため，DTX 5コース目5日目にあたる10月28日に緊急入院となった．なお経過中に血便は認めなかった．

入院時現症：身長156.5cm，体重42.7kg，意識清明，血圧88/60mmHg，脈拍146/min，体温37.3℃，経皮的動脈血酸素飽和度97% (room air)，眼瞼結膜軽度貧血あり．心雑音なし，呼吸音清，腹部平坦軟で，心窩部を最強とする圧痛を腹部全体に認め，筋性防御も認めた．

入院時検査所見 (表1) : WBC 2,200/μL (Neutro 71.7%)，CRP 2.01 mg/dL と白血球減少および炎症反応の上昇を認め，DTXによる骨髄抑制と考えられた．

入院時画像所見：腹部造影CTでは直腸から上行結腸

連絡先：原 徹
 〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔28
 愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院呼吸器内科
 (E-mail: toruh@kosei.anjo.aichi.jp)
 (Received 12 May 2017/Accepted 16 Aug 2017)

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry	
WBC	2,200/μL	TP	6.5 g/dL
Neutro	71.7 %	Alb	3.5 g/dL
Lympho	21.3 %	AST	21 U/L
Mono	2.0 %	ALT	7 U/L
Eosino	4.0 %	LDH	350 U/L
Baso	1.0 %	ALP	153 U/L
RBC	432×10 ⁴ /μL	γ-GTP	13 U/L
Hb	12.4 g/dL	CK	38 U/L
Ht	38.1 %	Cr	0.57 mg/dL
PLT	27.9×10 ⁴ /μL	BUN	9 mg/dL
血沈 (60分値)	31 mm	CRP	2.01 mg/dL
CMV 抗原	(-)	Na	136 mmol/L
便培養	(-)	K	5.4 mmol/L
便中 <i>C. difficile</i> トキシン	(-)	Cl	100 mmol/L
		TSH	2.68 μU/mL
		FT4	1.22 ng/dL

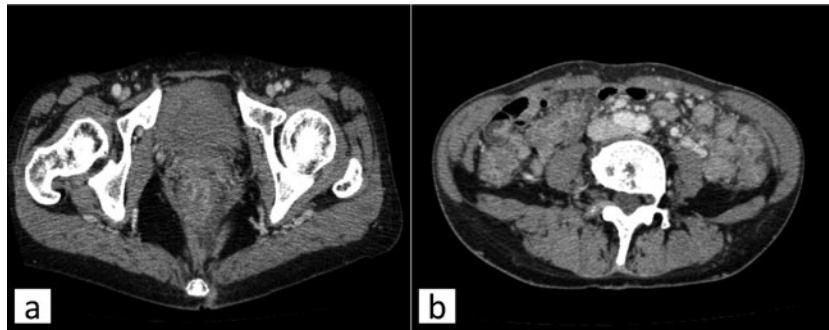


図1 腹部造影CT. (a) 直腸に全周性の腸管壁肥厚と壁造影効果の増強を認める. (b) 下行結腸, 横行結腸, 上行結腸にも同様の所見を認める.

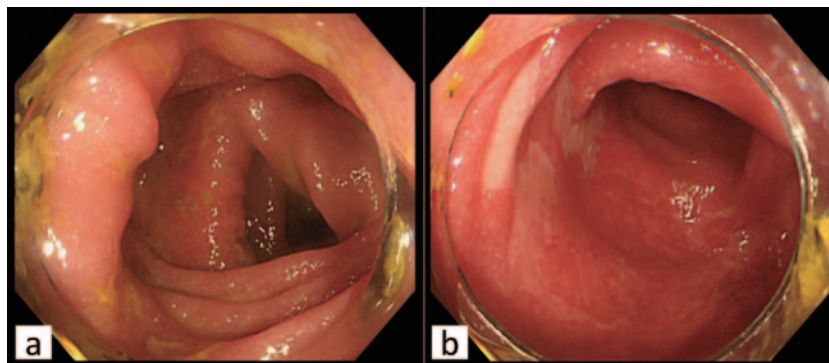


図2 下部消化管内視鏡検査. (a) 上行結腸に軽度の発赤を認める. (b) 下行結腸では上行結腸よりも発赤が強く浅い潰瘍も認める.

にかけて全周性の腸管壁肥厚と壁造影効果の増強を認めた (図1).

入院後経過: 腹痛・下痢が持続したため炎症性腸疾患, サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 腸

炎, *Clostridium difficile* 腸炎を想定し鑑別を進めた. 便中 *C. difficile* トキシン, 便培養, CMV 血中抗原はいずれも陰性であった. 11月7日に下部消化管内視鏡検査を施行したところ, 盲腸から直腸にかけてのびまん性の発赤

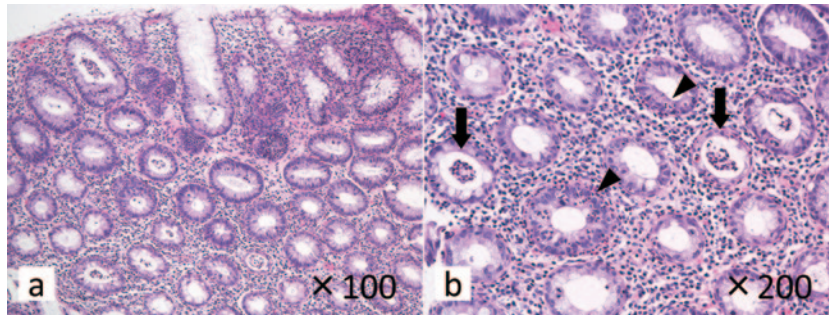


図3 大腸粘膜病理組織検査. (a) 大腸粘膜内への好中球, リンパ球を含む炎症細胞浸潤を認める. 腺管配列の乱れは乏しい. (b) 陰窩炎 (矢頭) および陰窩膿瘍 (矢印) を認める.

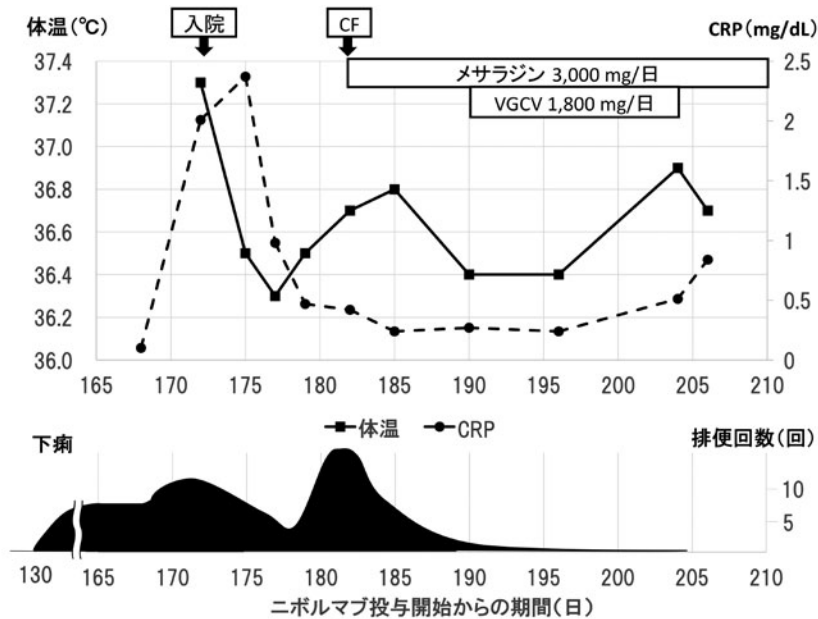


図4 入院後経過. CF: 下部消化管内視鏡検査, VGCV: バルガンシクロピル.

および左側結腸の浅い潰瘍を認め(図2), 全大腸炎型の潰瘍性大腸炎に準じて同日よりメサラジン 3,000mg/日の内服を開始した. 大腸粘膜の病理組織では粘膜内への好中球, リンパ球を含む炎症細胞浸潤のほか, 杯細胞の減少, 陰窩炎, 陰窩膿瘍を認め潰瘍性大腸炎として矛盾はないものの, 腺管配列の乱れが乏しい点是非典型的であった(図3). また, 下行結腸・S状結腸から採取した検体では核内封入体を有する巨細胞を認め, 免疫組織化学的にCMVが証明された. CMV腸炎合併として11月15日より2週間バルガンシクロピル(valganciclovir: VGCV) 1,800mg/日の経口投与を行ったが, 先行して投与していたメサラジンによりすでに1日の排便回数が10回から2回程度まで減少し症状の改善が得られていた(図4). 以後メサラジンにより維持治療を継続し現在も下痢の再燃なく経過している.

考 察

ニボルマブをはじめとする免疫チェックポイント阻害薬が悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, その他の癌腫で使用されるようになり, さまざまなirAEが報告されるようになった. Abdelら⁵⁾によると免疫チェックポイント阻害薬使用患者のうち, 下痢が11~51%で, 大腸炎が1~16%で認められたとしており, irAEとしての消化管障害は比較的遭遇する機会が多いものと推測される.

免疫チェックポイント阻害薬による大腸炎の内視鏡所見および病理組織学的所見は, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen (CTLA)-4阻害薬であるイピリムマブに関する報告に詳しい⁶⁾. 同報告ではイピリムマブによる大腸炎の病理組織所見では, 好中球性の炎症が46%, 好中球およびリンパ球性の炎症が38%でみられ, 陰窩炎

や陰窩膿瘍が33%でみられたとしており、本症例における病理組織所見もこれに合致した。一方、ニボルマブに関する報告は少なく、わが国における症例報告⁷⁾では腸管粘膜に好酸球性の炎症を認めたとしており、免疫チェックポイント阻害薬による大腸炎の病理組織所見に一定の見解は得られていない。また、潰瘍性大腸炎の大腸粘膜の病理組織所見でも粘膜全層のびまん性炎症細胞浸潤、陰窩膿瘍、杯細胞の減少がみられる⁸⁾ため、大腸粘膜の病理組織所見のみで潰瘍性大腸炎と免疫チェックポイント阻害薬による大腸炎との鑑別は困難である。ただし、CMV腸炎、腸結核、アメーバ性腸炎に関しては下部消化管内視鏡が診断の一助となるため、診断確定が困難な症例においては下部消化管内視鏡検査を行うべきであると考えられる。

ニボルマブ投与開始から大腸炎発症までの期間に関してわが国で文献として報告されているのは2編の症例報告のみであり、それぞれ12週⁷⁾、6週⁹⁾であったとしている。一方で海外での報告¹⁰⁾では抗PD-1抗体使用から大腸炎発症までの期間の中央値は18.1週であるとしている。また、悪性黒色腫に対してイピリムマブ単剤を使用した131例をまとめた報告¹¹⁾では、最終投与から70日以上経過してからGrade 2~5のirAEを発症した患者が34.4%で認められた。「非小細胞肺癌の適正使用ガイド¹²⁾」ではニボルマブの投与終了後にも大腸炎をはじめとしたirAEが発症することはすでに報告されており、ニボルマブ投与開始19週後(最終投与から15週後)に腸炎を発症した本症例もニボルマブの関与が十分に考えられると結論づけた。

本症例における下痢はDTXの副作用とCMV腸炎との鑑別が必要である。DTXによる下痢の発症は投与後1週間程度での発症が一般的である¹³⁾とされ、本症例の経過からはDTXによる腸炎である可能性は低いと判断した。また、VGCV投与以前からすでに下痢の回数の減少を認めており、CMV感染が下痢に寄与していた可能性は低いと考えられる。

ニボルマブによる大腸炎でCTCAE Grade 3~4に相当する場合はステロイドの使用、さらに難治例ではインフリキシマブの使用が推奨されている¹²⁾。一方で、潰瘍性大腸炎の治療指針⁸⁾では全大腸炎型の軽症例~中等症例では5-ASA製剤、中等症例のうち症状や炎症反応が強い場合や重症例ではステロイド、ステロイドへの反応が乏しい場合にはインフリキシマブの使用が推奨されている。同指針に準ずると本症例は中等症であったと判断される。ニボルマブによる腸炎であっても本症例のように内視鏡的、または病理学的に潰瘍性大腸炎に類似していると判断された場合は軽症例および症状や炎症反応が強くない中等症例に限り注意深い経過観察の下で5-ASA製剤が初

期治療の選択肢となる可能性があり、今後5-ASA製剤の有用性に関して前向きな症例蓄積が必要であると考えられる。また、潰瘍性大腸炎では寛解維持のため5-ASA製剤の長期投与が推奨されているが、irAEとしての大腸炎では長期投与の有用性が不明のため、本症例でも症状が落ち着いた時点でメサラジンの中止を視野に入れるべきであろう。

ニボルマブによるirAEには甲状腺炎やランゲルハンス島炎といった複数の自己免疫疾患が含まれており、発症に自己免疫機序が想定されている潰瘍性大腸炎と、irAEとして報告されているニボルマブによる大腸炎が病態としてオーバーラップしている可能性も考えられる。今後免疫チェックポイント阻害薬による大腸炎および潰瘍性大腸炎の発症機序の関連性に関して解明が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
- 2) Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.
- 3) Wang C, et al. *In vitro* characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and *in vivo* toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 846-56.
- 4) Abdel-Wahab N, et al. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: A systematic review of case reports. *PLoS One* 2016; 11: e0160221.
- 5) Abdel-Rahman O, et al. Risk of gastrointestinal complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Immunotherapy* 2015; 7: 1213-27.
- 6) Beck KE, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2283-9.
- 7) 山口 慶, 他. ニボルマブ投与時に大腸炎を発症した症例. *Visual Dermatol* 2016; 15: 580-1.
- 8) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 (平成24年度改訂版). 2013; 1.
- 9) 新井 崇, 他. インフリキシマブを使用した大腸炎. *Visual Dermatol* 2016; 15: 582-3.
- 10) Eigentler TK, 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.
- 11) Weber JS, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: Detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013; 119: 1675-82.
- 12) オブジーボ® 非小細胞肺癌の適正使用ガイド. 小野薬品工業株式会社. 2017年3月改訂.
- 13) Ibrahim NK, et al. Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 2000; 355: 281-3.

Abstract

The development of colitis after the administration of nivolumab in a patient with pulmonary adenocarcinoma: A case report

Nobumasa Okumura, Haruka Kondo, Shuhei Hayashi,
Asuki Fukatsu, Tadasuke Ikenouchi and Toru Hara
Department of Respiratory Medicine, Anjo Kosei Hospital

A 53-year-old woman with pulmonary adenocarcinoma developed watery diarrhea 19 weeks after the first administration of nivolumab, an immune checkpoint inhibitor. Computed tomography of the abdomen showed bowel wall thickening serially from the rectum to the ascending colon. Based on the results of stool culture and serum *Clostridium difficile* toxin assays, bacterial enteritis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea were excluded. Colonoscopy showed diffuse reddening in the entire colon and a superficial ulcer in the descending colon. Colon tissue biopsy revealed cryptitis, crypt abscess, and a decreased number of goblet cells, consistent with ulcerative colitis. However, there was little ductal disarray, which is not typical of ulcerative colitis. Immunohistochemical staining for cytomegalovirus antigen was also positive. We initiated treatment with mesalazine at a dose of 400 mg twice daily. One week later, we added valganciclovir at a dose of 900 mg twice daily. The stool frequency normalized within 1 week of initiating oral mesalazine. Some patients experience colitis after receiving nivolumab, although it is difficult to determine whether this symptom is caused by nivolumab (i.e., an immune-related adverse effect) or by an inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis. This case suggests that there is some overlap between the pathophysiology of nivolumab-induced colitis and ulcerative colitis.