

●症 例

ニンテダニブの関与が疑われた壊死性結腸憩室炎の1例

三田祐実子^a 西村 和幸^b 三浦 惇史^b
永井 智仁^b 玉置 淳^a

要旨：ニンテダニブ (nintedanib) 導入後に壊死性結腸憩室炎を生じ、その関与が疑われた1例を経験したので報告する。症例は69歳男性、特発性肺線維症に対してニンテダニブを導入後に急性腹症を生じ右結腸切除術が施行された。切除検体の病理所見より壊死性結腸憩室炎と診断された。ニンテダニブと同様に細胞内シグナル伝達阻害作用を持つ薬剤では出血などの副作用が認められ、特にVEGF阻害薬であるベバシズマブ (bevacizumab) では消化管穿孔が多数報告されている。VEGFR阻害効果を持つニンテダニブ導入前には消化管病変の有無を含めた治療前評価が必要と考えられた。

キーワード：ニンテダニブ、特発性肺線維症、壊死性結腸憩室炎

Nintedanib, Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), Necrotizing diverticulitis of colon

緒 言

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は、慢性進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行し不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良の難治性疾患である¹⁾。ニンテダニブ (nintedanib) はピルフェニドン (pirfenidone) と同様にIPFに対する抗線維化薬として肺活量低下を抑制し、急性増悪を減少させる可能性が示されている²⁾。ニンテダニブの副作用は、下痢、肝障害などが高頻度に認められているが、消化管穿孔も報告されている³⁾。今回ニンテダニブの関与が疑われた壊死性結腸憩室炎の1例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：69歳、男性。

主訴：腹痛、発熱。

現病歴：20XX年に間質性肺炎と診断され、過去に計3回の急性増悪をきたし、ステロイドで加療が行われた。直近の急性増悪は20XX+9年5月であり、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 40mg/日で加療開始し、

以後ステロイド漸減され、その後プレドニゾロン (prednisolone) 10mg/日が継続されていた。20XX+9年11月よりニンテダニブ300mg/日を導入し、特記すべき有害事象なく外来で経過観察を行っていたが、投与開始19日後に発熱、腹痛が出現し腹部症状の増悪を認めたため、埼玉県済生会栗橋病院救急外来を受診し、同日入院となった。

既往歴：高血圧症、脂質異常症、緑内障。

入院時現症：意識清明、血圧135/102mmHg、心拍数114回/分、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (室内気)、体温38.7℃、呼吸数42回/分、身体所見では腹部は平坦・軟、右側腹部に圧痛を認めたが、反跳痛は認めなかった。

入院時検査所見 (表1)：血液検査では好中球優位の白血球上昇とC反応性蛋白 (CRP) の上昇を認めた。凝固系は異常を認めなかった。KL-6は2,530U/mL、SP-D 62.5ng/mLと上昇していたが、外来受診時と比較し数値の変動は認めなかった。

腹部単純CT (図1)：上行結腸に憩室を認め、憩室周囲の脂肪織濃度の上昇と腸管外にfree air像を認めた。

入院後経過：腹部症状は軽度であったが、発熱、炎症所見の上昇があり、腹部CTで上行結腸の憩室周囲脂肪織濃度の上昇を伴う腸管外ガス像を認めた。以上の所見から消化管穿孔が疑われ、右半結腸切除術が施行された。術中所見では、上行結腸肝彎曲から約15cm口側に脂肪織で覆われている憩室を認めた。腹腔内に便汁はみられなかったが、中等度の腹水が認められ、上行結腸憩室穿通と診断した。

連絡先：三田 祐実子

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

^a 東京女子医科大学病院内科学第一講座

^b 埼玉県済生会栗橋病院呼吸器内科

(E-mail: mita.yumiko@twmu.ac.jp)

(Received 20 Nov 2017/Accepted 16 Apr 2018)

表1 入院時血液検査所見

血算		生化学		血清学		動脈血液ガス分析 (室内気)	
WBC	15,310/ μ L	Alb	3.8 g/dL	CRP	6.42 mg/dL	pH	7.506
Neu	87.6 %	T-bil	0.88 mg/dL	凝固系	PT 11.8 sec PT-control 13.5 sec PT-INR 0.99 APTT 21.1 sec APTT-control 28.2 sec	PaCO ₂	28.7 Torr
Lym	6.9 %	AST	33 U/L			PaO ₂	121 Torr
Mon	5.0 %	ALT	42 U/L			HCO ₃ ⁻	22.5 mmol/L
Eos	0.3 %	LDH	275 U/L			SaO ₂	97.4 %
Bas	0.2 %	ALP	197 U/L				
RBC	559 $\times 10^4$ / μ L	Amy	109 U/L	免疫学	KL-6 2,530 U/mL SP-D 62.5 ng/mL		
Hb	16.3 g/dL	Lipa	30 U/L				
Ht	49.2 %	CK	202 U/L				
Plt	209 $\times 10^3$ / μ L	BUN	14 mg/dL				
		Cre	1.27 mg/dL				
		Na	140 mmol/L				
		K	3.9 mmol/L				
		Cl	102 mmol/L				



図1 腹部単純CT所見. 上行憩室周囲の脂肪織濃度上昇と free air 像 (矢印) を認めた.

図2 切除検体所見. 0.5 \times 0.5cmの憩室形成 (矢印) を認めた.

切除検体と病理学的所見：切除検体では、0.5 \times 0.5cm大の憩室を認めた(図2, 矢印). Hematoxylin-eosin (HE)染色の弱拡大像(図3A)では、全体的に炎症細胞の浸潤を認め、粘膜筋板まで全層性に壊死を認めた. 憩室の先端部は漿膜下層に達していた. 脂肪織組織周辺を中心とした強拡大像(図3B)では、周囲脂肪織層に高度の炎症細胞浸潤を認めた. 一部には好中球浸潤を認め膿瘍を形成していた. 以上の所見より壊死性結腸憩室炎と診断した.

術後経過：ニンテダニブに関しては消化管病変との因果関係が懸念されたため服用を中止した. 術後経過は良好で、術後第17病日に退院となった. 現在は外来で経過観察中である.

考 察

IPFは慢性、進行性の経過で高度の線維化が進行する

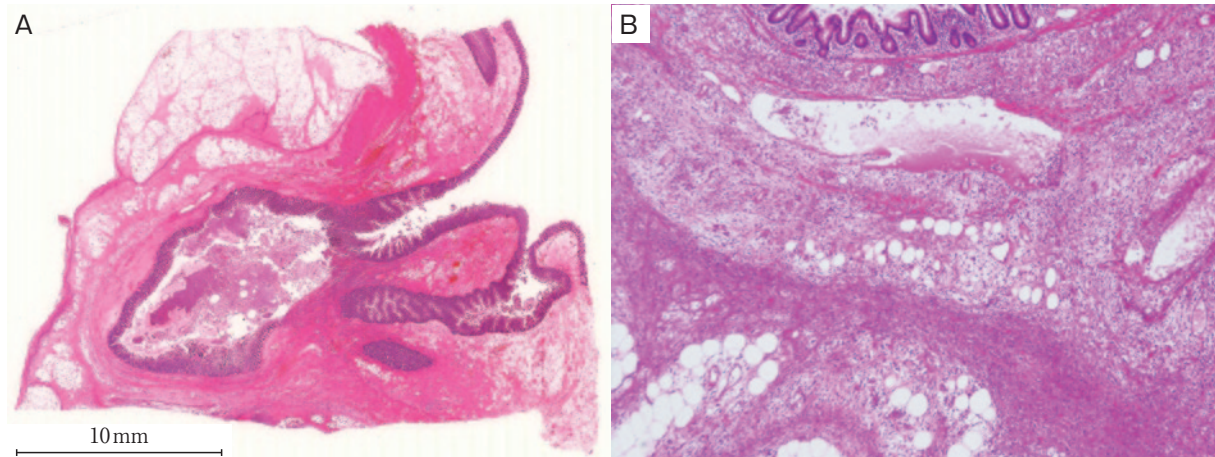


図3 切除検体病理所見 (HE染色)。(A) 腸管壁は全層性に壊死を認め、憩室部の先端は腫大、拡張を認めた。(B) 脂肪組織周辺を中心とした強拡大像では、周囲脂肪織に好中球の浸潤を認め、膿瘍を形成していた。

肺疾患である。本症の原因は不明であるが、近年その炎症的側面は否定されつつあり、肺傷害の修復障害と考えられるようになってきた。

IPFの治療は、2000年のAmerican Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS)のガイドラインでは、ステロイドと免疫抑制剤が暫定的に推奨されていたが⁴⁾、近年治療の主体が抗炎症から抗線維化にシフトしてきている。2015年にATS/ERS/JRS/ALATの改訂IPFガイドラインが発表され、そのなかで大規模臨床試験において有効性が認められたピルフェニドンとニンテダニブが条件つき推奨となった⁵⁾。ニンテダニブはIPFの発症機序の関与が示唆されている増殖因子受容体 (growth factor receptor: GFR)、特に血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR)、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) および血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) を標的とした薬剤である²⁾。IPFに対する治療成績はINPULSIS試験において有用性が確認されており、今後臨床で使用される機会が多いと思われる。主な有害事象として下痢、肝障害、嘔気が認められ、なかでも下痢の頻度が多いとされるが、ほとんどの副作用が管理可能である⁶⁾。しかしながら、重篤な有害事象として消化管穿孔などが臨床試験で報告されており、頻度としては0.2%程度である³⁾。

ニンテダニブと同様に細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤では出血、血栓・塞栓関連事象の発現が認められ、特に血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 阻害薬であるベバシズマブ (bevacizumab) は重篤な副作用の一つとして消化管穿孔が0.9%報告されている⁷⁾⁸⁾。プラチナ療法抵抗性の卵巣癌、腹膜癌患者を対象としたCannistraらの報告では腸管穿孔が11.4%と高率に出現し問題となった⁹⁾。また、進行腎細胞癌に対するソラフェニブ (sorafenib)、スニチニブ (sunitinib) 使

用中の消化管穿孔も報告されている¹⁰⁾。これらの分子標的薬による消化管穿孔の発症機序は不明であるが、血管新生阻害による虚血、創傷治癒転機の障害、血栓症による虚血などの関与が推測されている^{11)~13)}。消化管穿孔の発現時期は、投与後1週間から1年以上後までと多岐にわたるが、半数以上は3ヶ月以内と比較的に早期に発現している。また、Kozloffらは危険因子として憩室炎、腫瘍の存在、腹部・骨盤部の放射線治療の既往などを報告している¹⁴⁾。本症例ではニンテダニブ投与開始後19日目に急性腹痛として壊死性結腸憩室炎を発症していた。我々の検索では、ニンテダニブ使用患者に生じた憩室炎に関して、ニンテダニブとの因果関係が証明されたものはなかった。また本症例では比較的長期間のステロイド使用歴があった。ステロイドは、腸管のリンパ濾胞を消失させ、細菌の侵入を容易にする。さらに腸管粘膜の細胞周期を遅らせ、線維細胞の活性化を減弱させることにより穿孔を導くとされる。病理所見では非特異的な炎症の変化のみであり、除外診断となる¹⁵⁾ため、今回ステロイドが消化管病変に関与した可能性は否定できない。しかし分子標的薬に関連した消化管穿孔例の組織学的特徴に関する報告はなく、ニンテダニブと消化管病変との因果関係も否定することは困難であり、ニンテダニブのVEGFR阻害効果による血管新生阻害、創傷治癒障害などが憩室炎の穿通発症に寄与した可能性が考えられた。本患者には、腹部疾患の既往はなかったが、過去に腹部CTや消化管内視鏡の施行歴もなく、既存の消化管病変の有無に関しては未評価であった。IPFに対しニンテダニブ導入の際には、消化管穿孔の危険性を十分に考慮し、便潜血検査や腹部CT等で消化管病変発症のリスクを評価することが必要であると考えられた。

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) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 改訂第3版. 2017.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班 特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会. 特発性肺線維症の治療ガイドライン2017.
- 3) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. オフェブ®カプセル適正使用ガイド.
- 4) The American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-64.
- 5) Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: e3-19.
- 6) Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 365: 1079-87.
- 7) 中外製薬株式会社. アバスタチン®適正使用ガイド.
- 8) Hapani S, et al. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. Lancet Oncol 2009; 10: 559-68.
- 9) Cannistra SA, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5180-6.
- 10) 小林裕章, 他. 分子標的薬治療中に消化管穿孔を合併した進行性腎細胞癌の2例. 日泌会誌 2012; 103: 660-4.
- 11) 柴田浩行. がん分子標的治療薬の副作用とその対策 消化管穿孔. がん治療レクチャー 2011; 2: 360-4.
- 12) Mir O, et al. Bevacizumab-induced cardiovascular events: a consequence of cholesterol emboli syndrome? J Natl Cancer Inst 2007; 99: 85-6.
- 13) Roodhart JM, et al. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway. Curr Clin Pharmacol 2008; 3: 132-43.
- 14) Kozloff M, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. Oncologist 2009; 14: 862-70.
- 15) 神谷綾子, 他. 腸管穿孔を合併した膠原病症例の検討. 日外科系連会誌 2015; 40: 13-9.

Abstract

A case of necrotizing diverticulitis of colon associated with nintedanib

Yumiko Mita^a, Kazuyuki Nishimura^b, Atsushi Miura^b,
Tomohito Nagai^b and Jun Tamaoki^a

^aFirst Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Saiseikai Kurihashi Hospital

A 69-year-old man received nintedanib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. After nintedanib treatment was initiated, he had acute abdomen resulting in an emergency right hemicolectomy. He was diagnosed with necrotizing diverticulitis of colon based on pathologic examination of the resected tissue. Intracellular signal transduction inhibitors including nintedanib are known to be associated with such adverse events as hemorrhage, thrombosis, and protracted wound healing. In particular, gastrointestinal (GI) perforation has been frequently reported with bevacizumab, a vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor. Pretreatment assessment for the patient's susceptibility to GI adverse effects may be warranted before administration of nintedanib, an inhibitor of the VEGF receptor. We here report a case that developed necrotizing diverticulitis of colon attributed to nintedanib treatment.