

●症 例

抗TNF α 抗体抵抗性のペムブロリズマブによる難治性大腸炎の1例

佐野 寛仁 小林 誠 佐々木優作
 藤野 直也 山田 充啓 一ノ瀬正和

要旨：症例は42歳男性。肺扁平上皮癌cT2bN3M1b stage IV Bと診断。2次治療としてペムブロリズマブ (pembrolizumab : PEMB) を開始し薬剤性大腸炎を発症した。プレドニゾロン (prednisolone), 抗TNF α 抗体抵抗性のため、タクロリムス (tacrolimus) を用いた。腹痛および下血の改善が得られたものの寛解は得られなかった。本薬剤による国内での重症な大腸炎の症例報告は未だ存在しない。国際第Ⅲ相試験の結果からはその頻度は稀であるが、報告例の多くは重篤な経過をたどっている。本薬剤による大腸炎は重篤化しやすく治療抵抗性の可能性があることを理解する必要がある。

キーワード：肺癌, ペムブロリズマブ, 免疫関連有害事象, 薬剤性大腸炎, 抗TNF α 抗体

Lung cancer, Pembrolizumab, Immune-related adverse event (irAE), Drug-induced colitis, Anti-TNF α antibody

緒 言

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) は、複数の悪性腫瘍に対し良好な抗腫瘍効果を示しているが、自己免疫の賦活化に伴う免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) が報告されている。大腸炎は近年その報告が増えているが、ステロイド抵抗性の症例に抗TNF α 抗体の治療効果が海外で確認されている。ペムブロリズマブ (pembrolizumab : PEMB) による大腸炎の頻度は稀であり、国内で抗TNF α 抗体の投与に至った症例報告はまだない。国外でも抗TNF α 抗体に抵抗性を示した症例報告はPEMBでは存在しない。今回我々はPEMBによるステロイドおよび抗TNF α 抗体抵抗性の薬剤性大腸炎を経験した。本症例はPEMBによる重症大腸炎の治療選択を考えるにあたり重要と考え、ここに報告する。

症 例

患者：42歳，男性。

現病歴：入院12ヶ月前に肺扁平上皮癌 [cT2bN3M1b

(HEP, PUL, PLE) : stage IV B, epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陰性, ALK融合遺伝子陰性, PD-L1高発現] と診断した。1次治療としてシスプラチン (cisplatin) + ゲムシタビン (gemcitabine) の投与を4コース行い, response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 判定にて安定の評価にて経過観察をしていた。入院2.5ヶ月前に原発巣の増大, 胸水貯留を認めRECIST判定にて進行と判断し, 入院1.5ヶ月前より2次治療としてPEMB (200mg/日) の投与を開始した。PEMB3コース目の投与目的に, 投与前日に入院した。

既往歴：22歳 浸潤性胸腺腫部分切除。自己免疫疾患の既往歴はない。

家族歴：祖母が大腸癌, 母が子宮癌。

生活歴：喫煙 20本/日×20年, 40歳で禁煙。常習的な飲酒歴はない。入院直前に加熱不足の肉製品や, 魚介類の摂取歴はない。

入院時現症：Performance status 0, Japan coma scale I-0, 体温36.8℃, 血圧117/70mmHg, 脈拍88回/min・整, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)。肺野に副雑音は聴取しない。腹部は平坦・軟で圧痛は認めず, 腸蠕動音は正常である。自己免疫疾患を示唆する皮膚・関節・筋症状, 神経症状は認めない。

入院時血液検査 (表1) : 入院時の血液検査ではC反応性蛋白 (CRP) が0.8mg/dLと軽度上昇している以外には特記すべき異常は認めない。自己抗体は陰性である。

画像所見：入院2.5ヶ月前の胸部造影CTでは右S⁷の原発巣の増大および左S¹⁺²の転移巣の増大, さらに胸水増

連絡先：小林 誠

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

(E-mail: m-kobayashi@rm.med.tohoku.ac.jp)

(Received 31 Jul 2018/Accepted 5 Sep 2018)

表1 入院時血液検査・培養検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	3,900/μL	TP	6.3 g/dL	BNP	12.1 pg/mL
Seg	54.0 %	Alb	3.4 g/dL	TSH	0.86 μIU/mL
Lym	30.9 %	T-bil	0.5 mg/dL	FT ₄	1.26 ng/dL
Mon	11.5 %	AST	33 U/L	FT ₃	3.69 pg/mL
Eos	3.1 %	ALT	34 U/L	ANA	40倍
Bas	0.5 %	γ-GTP	36 U/L	sIL-2R	447 IU/mL
RBC	406 × 10 ⁴ /μL	LDH	160 U/L	SCC	0.8 ng/mL
Hb	12.3 g/dL	BUN	10 mg/dL	CYFRA	2.7 ng/mL
Plt	20.6 × 10 ⁴ /μL	Cre	0.82 mg/dL	CMV-antigenemia	(-)
		CK	153 U/L		
		Na	139 mmol/L	Fecal test	
		K	4.3 mmol/L	Fecal culture	Normal flora
		Cl	106 mmol/L	<i>Clostridium difficile</i> toxin	(-)
		Ca	8.7 mg/dL		
		Glu	95 mg/dL		
		CRP	0.8 mg/dL		

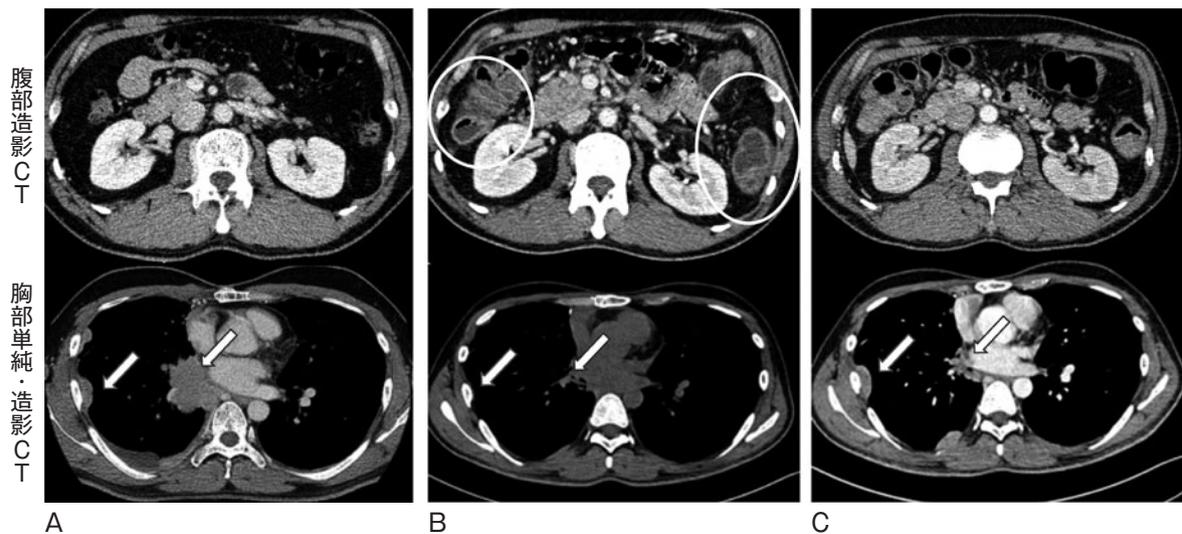


図1 腹部造影CT (上段), 胸部単純・造影CT (下段) 検査. (A) ペムブロリズマブ (pembrolizumab : PEMB) 開始前 (入院2.5ヶ月前). 胸部造影CTで肺癌が認められる (矢印). PEMB投与前には腸管に異常は認めなかった. (B) Infliximab投与19日後 (第70病日), 大腸炎を発症し, 結腸の浮腫状壁肥厚は持続した (丸印). 大腸炎の進行時に肺癌は縮小傾向を認めていた (矢印). (C) 退院直前 (入院5ヶ月目). タクロリムスを導入した後, 肺癌は再増大していた (矢印) が, 造影CT画像上の結腸の浮腫状壁肥厚は改善した.

量を認めた (図1A). その他の臓器には特記すべき異常は認められなかった.

入院後経過 (図2): 入院翌日にPEMB 3コース目の投与を行った (この日を第1病日とする). 第15病日よりグレード1の下痢が出現し, 腹部造影CT検査で直腸に浮腫状変化と全周性に壁肥厚を認めた. 症状の悪化がみられなかったためPEMBの投与は延期とし経過観察としたが, 第25病日以降比較的早い経過で下痢回数増加と血便・腹痛がみられるようになり, 第30病日には下痢症状がグレード2相当となったため下部消化管内視鏡を施行した.

肛門側から35cm部分までの血管透見消失, 膿性浸出液の付着を認めた (図3A). 便中毒素検査から*Clostridium difficile*関連腸炎は否定的, 寄生虫感染もなく, 他に被疑薬もないことからPEMBによる薬剤性大腸炎と診断した. 後日判明した便培養や病理学的所見からも細菌性腸炎やサイトメガロウイルス感染は否定的であった. また組織学的には好中球, リンパ球が主で一部好酸球の浸潤がみられたが, 他疾患に特異的な所見は認められず薬剤性大腸炎として矛盾しないと考えた (図4). 下部消化管内視鏡検査後, 同日よりプレドニゾロン (prednisolone)

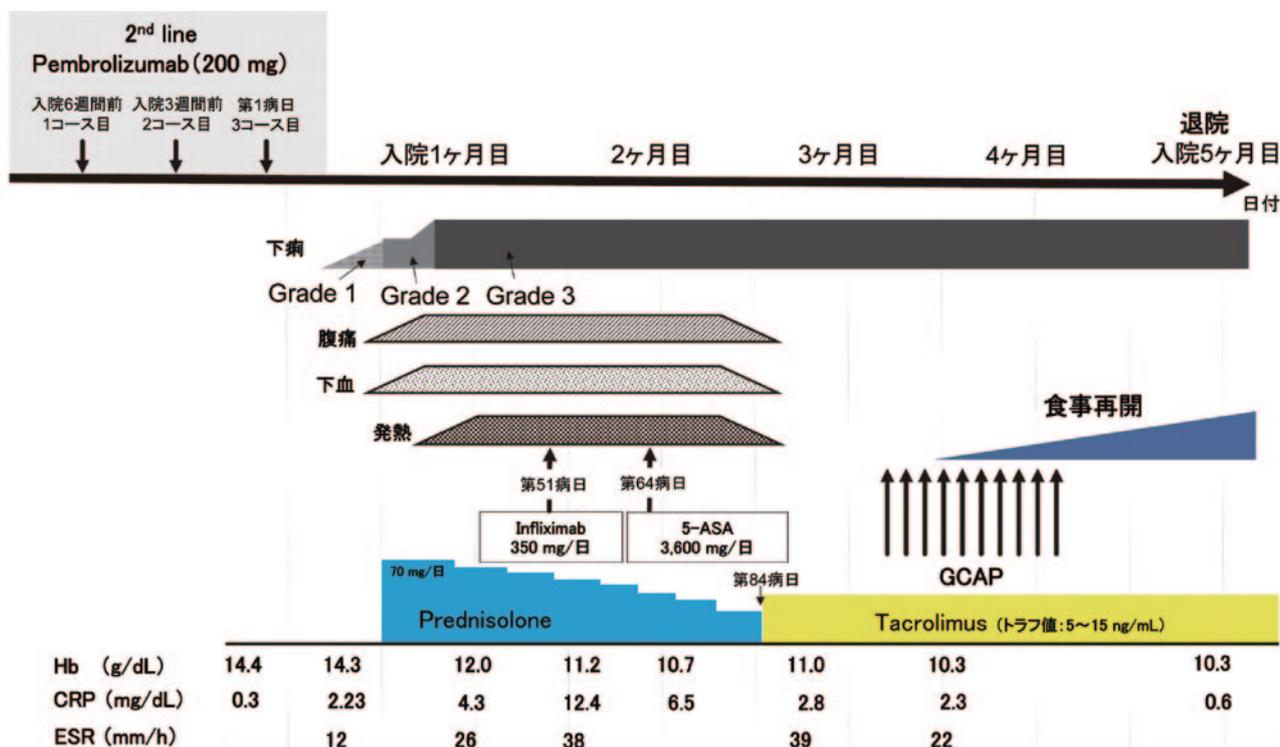


図2 入院後経過. 下痢症状出現後, ステロイド, インフリキシマブ (infliximab : IFX) で加療を行うも臨床症状の改善は認めず, 貧血は進行し炎症性マーカーも上昇した. 5-ASA開始後に I 型アレルギー反応を認め中止した. タクロリムス (tacrolimus) で加療を開始し, 一定の効果が得られたため自宅退院となった. 5-ASA (5-aminosalicylic acid : 5-アミノサリチル酸製剤), GCAP (granulocytapheresis : 顆粒球除去療法).

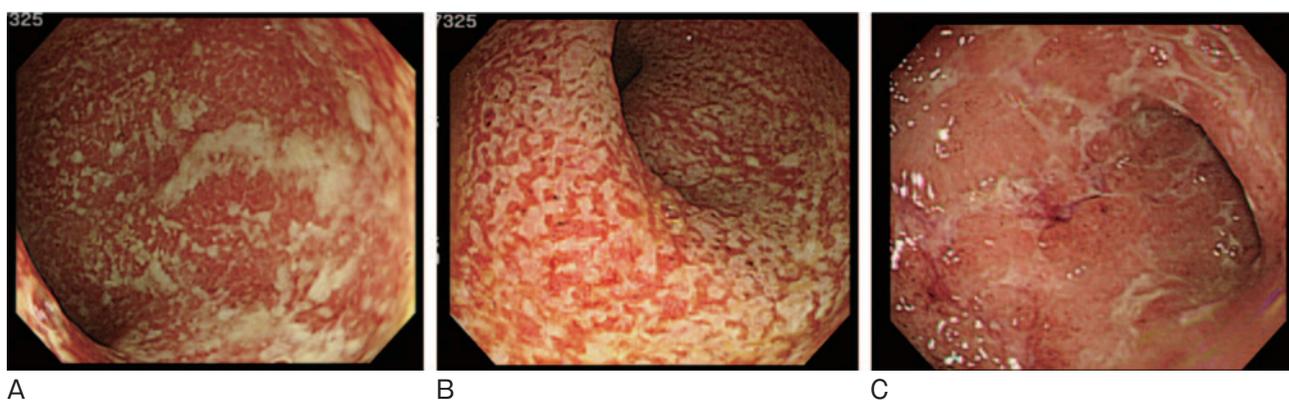


図3 下部消化管内視鏡画像. (A) Pembrolizumab 3コース目投与30日後 (第30病日). 血管透見消失, 膿性浸出液の付着を認めた. (B) IFX投与16日後 (第67病日). IFX投与後には腸管全周性に浅い不整形で粗造な潰瘍面の形成を認めた. (C) 退院直前 (入院5ヶ月目). タクロリムスを導入し潰瘍は減少したものの血管透見消失, 膿性浸出液の付着は残存した.

70mg/日 (1mg/kg) の静注を開始するも, 腹痛の増悪と腹膜刺激徴候もみられ下痢症状はグレード3相当へ悪化し, 内視鏡所見もさらに増悪した. 絶食・中心静脈栄養管理とし第51病日より抗TNF α 抗体であるインフリキシマブ (infliximab : IFX) 350mg/日 (5mg/kg) の投与を開始したが自覚症状は遷延した. 炎症性腸疾患の治療に準じて第64病日に5-アミノサリチル酸製剤 (5-amino-

salicylic acid : 5-ASA) 3,600mg/日の投与を開始したが, I型アレルギー反応を認め同日投与を中止した. 第67病日の内視鏡所見においても潰瘍形成を伴うほどの増悪がみられた (図3B). 第84病日よりタクロリムス (tacrolimus) の内服を開始したところ腹痛, 下血は軽快し解熱も得られた. タクロリムスの用量はトラフ値を確認しながら5~15ng/mLで調整した. しかしながらグレード3

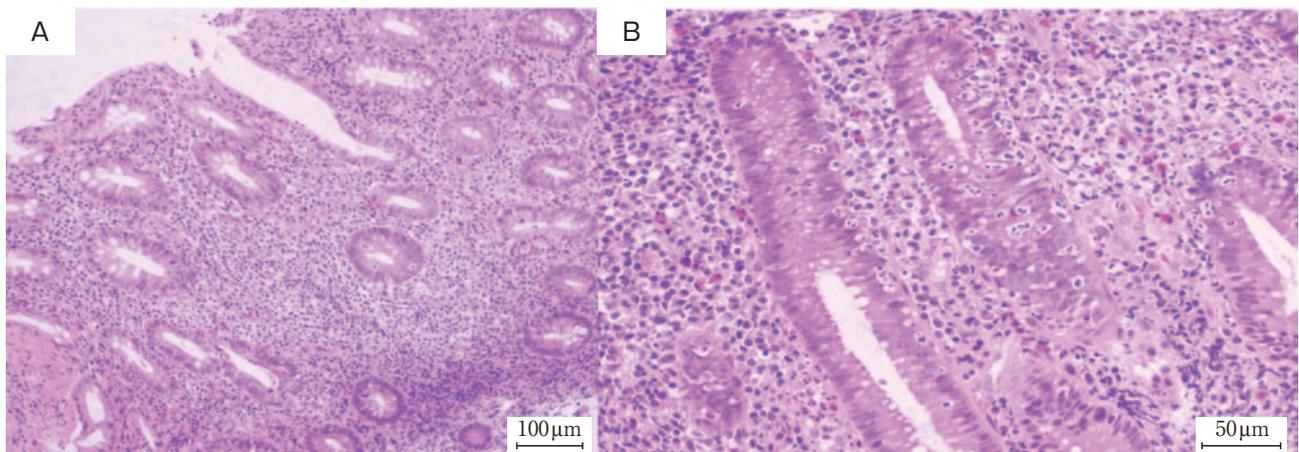


図4 病理組織検査所見 [hematoxylin-eosin (HE) 染色]. (A) 間質に、好酸球, リンパ球, 形質細胞からなる炎症細胞浸潤が高度に認められる. 肉芽腫形成は認めない. 陰窩密度の低下は認めない. (B) 陰窩上皮では、好中球浸潤が軽度認められ、陰窩炎を伴っている.

の下痢症状は持続しており顆粒球除去療法 (granulocytapheresis : GCAP) を10回行いつつ食事摂取を再開した. 顆粒球除去療法の効果は乏しく, グレード3の下痢は続いたが, 患者と相談のうえでQOLを考慮した結果, これ以上の処置は行わない方針とし, 5ヶ月目に退院した (図3C). その後CYFRAが2.7ng/mLから4.8ng/mLと上昇し, 画像検査でも腫瘍の増大傾向を認めた.

考 察

本症例はPEMBによる大腸炎に対してステロイド抵抗性で抗TNF α 抗体を用いたわが国で最初の症例報告である. さらに抗TNF α 抗体にも治療抵抗性を示し非常に治療に難渋した1例であり, 今後も使用増加が予想されるICIの管理において注意が喚起される.

抗programmed cell death-1 (PD-1) 抗体であるPEMBは, 2つの非小細胞肺癌の第Ⅲ相試験において良好な抗腫瘍効果が示された¹⁾²⁾. 一方で自己免疫賦活化に伴う内分泌障害, 消化器系障害など多様なirAEを合併することが知られている. PEMBによる大腸炎は前述の2つの非小細胞肺癌の第Ⅲ相試験において, 0.9~1.9%と稀なirAEである.

本症例は, PEMBで発症し抗TNF α 抗体であるIFXの使用を要した重症大腸炎の1例である. Wangらによる, 肺癌を含む複数の悪性腫瘍にPD-1/PD-L1阻害薬を用いた46論文, 12,808症例をメタ解析した報告では, ニボルマブ (nivolumab) やアテゾリズマブ (atezolizumab) と比してPEMBによる下痢の頻度は4%程度と最も低く, さらに重症の大腸炎は1%未満と非常に稀であると報告している³⁾. 一方で, irAEによる大腸炎に関しては, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) 阻

害薬において8~22%と高頻度で報告されており, その重症例の頻度もPD-1/PD-L1阻害薬よりも高い⁴⁾. irAEによる大腸炎で消化管穿孔まで至った症例では75%が死亡している⁵⁾⁶⁾. 海外でもIFXの投与を要したPEMBによる大腸炎は非常に少なく, わが国では本症例が初の症例報告であるため, その病態の理解には今後も症例の集積が必要である. Boutrosらの, CA-184-002⁷⁾, KEYNOTE-001⁸⁾, KEYNOTE-002⁹⁾, KEYNOTE-006¹⁰⁾, CheckMate-037¹¹⁾, CheckMate-066¹²⁾, CheckMate-067¹³⁾, CheckMate-069¹⁴⁾ をまとめた副作用に関するレビューでは, イピリムマブ (ipilimumab), ニボルマブ, PEMBそれぞれで大腸炎が発症しているが, PEMBによる大腸炎は他の2剤とは異なりすべてがグレード3以上の重症大腸炎であった⁴⁾. このことから, PEMBによる大腸炎は稀ではあるが, 他のICIとは異なり非常に重篤な経過をたどることが示唆される.

またその他に重要なこととして, 本症例はステロイドのみならずIFXに対しても抵抗性を示した. PEMBにて大腸炎を起こした症例でIFXへの抵抗性も示した症例報告はなく, IFXにまで抵抗性を示したICIによる大腸炎に対してエビデンスのある治療は存在しない. irAEとしての大腸炎で特異的な所見は報告されていないものの, リンパ球により高度な炎症が起こっている症例において, 陰窩内に好酸球の集簇を認めることが報告されている⁶⁾. 非小細胞肺癌症例8人にPEMBの投与前後に血中のサイトカイン濃度を測定したBoutsikouらの報告では, 血中インターロイキン4 (interleukin-4 : IL-4) が平均値で2.3846pg/mLから4.7692pg/mLへと約2倍に増加し生存率と相関していた¹⁵⁾. ステロイドおよびIFXへの抵抗性に好酸球浸潤の関与が影響するかを明確には証明できな

いが、一部の症例では、免疫応答のなかで過剰にIL-4などのサイトカインが上昇し本症例のように好酸球浸潤を伴う重篤な大腸炎を惹起する可能性が推測される。また炎症性腸疾患の治療において、IFX治療前の血中TNF α 濃度が高値である症例では血中IFX濃度が低下し臨床効果も減弱する報告があり¹⁶⁾、本症例においても大量のTNF α が血中および消化管局所に存在しIFXの臨床効果が減弱していた可能性は残る。ICIの大腸炎治療は、ステロイドやIFX抵抗性の際に、炎症性腸疾患に類似した治療が行われていることが多く、カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスやシクロスポリン (cyclosporine A)、Tリンパ球の $\alpha 4\beta 7$ インテグリンに対するモノクローナル抗体であるベドリズマブ (vedolizumab) が候補として挙げられている^{17) 18)}。IyodaらはニボルマブによるステロイドおよびIFX抵抗性の大腸炎に対して、シクロスポリン50mgの経口投与にて速やかに下痢症状の改善した症例を報告している¹⁹⁾。IFXは8週間血中濃度が持続するため、経過観察を続けることで治療効果が確認できた可能性はあるが、ICIによる大腸炎に対するIFXの効果については1~3日以内に症状が改善することが報告されており⁶⁾、その期間において本症例では治療効果を確認できなかった。

本症例はPEMB最適使用推進ガイドラインの大腸炎・重度の下痢の対処に従いグレード1の下痢に対しては経過観察を、グレード2に対しては消化器内科との連携のもと、速やかに内視鏡検査とステロイド剤導入を行ったが、以降も悪化しIFX、タクロリムス、顆粒球除去療法抵抗性の難治性大腸炎をきたした。反省すべき点としては、グレード1の症状が一定期間を超えた時点で、早期に内視鏡検査とステロイド剤による治療介入をしなければ改善の余地があった可能性は否定できない。現在のガイドラインではグレード1の下痢の経過観察期間については特に規定はないが、少なくとも1週間を超えて遷延する場合はすでに治療介入が必要なかもしれない。

本症例は内科的加療に抵抗性を示したPEMBによる難治性大腸炎である。PEMBによる大腸炎の頻度は稀であるが、他のICIに比較して重症大腸炎を起こす傾向があり、より早期に治療介入が必要な可能性がある。

本稿の内容は、第106回日本呼吸器学会東北地方会(2018年、山形)にて発表した。

謝辞：本症例の英文校正にご協力いただきましたBell氏に深謝いたします。

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) Herbst RS, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-50.
- 2) Reck M, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
- 3) Wang PF, et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis. *Front Pharmacol* 2017; 8: 730.
- 4) Boutros C, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 473-86.
- 5) 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.
- 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) Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-23.
- 8) Hamid O, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-44.
- 9) Ribas A, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 908-18.
- 10) Robert C, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-32.
- 11) Weber JS, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375-84.
- 12) Robert C, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-30.
- 13) Larkin J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23-34.
- 14) Postow MA, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*

- 2015; 372: 2006–17.
- 15) Boutsikou E, et al. Tumour necrosis factor, interferon-gamma and interleukins as predictive markers of anti-programmed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer: a pragmatic approach in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1–8.
 - 16) Takeuchi T, et al. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1208–15.
 - 17) Spain L, et al. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51–60.
 - 18) Brahmer JR, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–68.
 - 19) Iyoda T, et al. Resolution of infliximab-refractory nivolumab-induced acute severe enterocolitis after cyclosporine treatment in a patient with non-small cell lung cancer. *Am J Case Rep* 2018; 19: 360–4.

Abstract

Anti-TNF α antibody therapy-refractory colitis after pembrolizumab in Japan

Hirohito Sano, Makoto Kobayashi, Yusaku Sasaki, Naoya Fujino,
Mitsuhiro Yamada and Masakazu Ichinose

Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

A 42-year-old man with lung squamous cell carcinoma [cT2bN3M1b (HEP, PUL, PLE), stage IV B], was given pembrolizumab (200 mg every three weeks) as a second-line treatment. Fifteen days after the administration of the third course of pembrolizumab, he presented with grade 1 diarrhea, fever, and abdominal pain. Contrast-enhanced computed tomography showed edema and a thickened rectal wall. The symptoms progressed, and lower gastrointestinal endoscopy revealed loss of vascular marking and purulent exudate. As histological and culture tests did not show a specific etiology such as bacterial enterocolitis or clostridium difficile-associated colitis, we concluded it to be pembrolizumab-induced colitis. Prednisolone 70 mg was administered, but the disease continued to progress. It was also refractory to anti-TNF α antibodies. Tacrolimus alleviated the fever and abdominal pain and the patient was able to restart oral intake, but the diarrhea continued. Pembrolizumab only rarely causes drug-induced colitis, but when it does occur, it can be serious. This is the first recorded case of severe pembrolizumab-induced anti-TNF α antibody-refractory colitis in Japan.