

●症 例

ニボルマブによる重症免疫関連有害事象治療中の
サイトメガロウイルス感染に注意を要した1例

網野 喜彬^a 植松 慎矢^a 吉澤 孝浩^a
内堀 健^a 堀池 篤^b 西尾 誠人^a

要旨：症例は72歳男性，肺腺癌ⅣA期（UICC 第8版）．2次治療ニボルマブ（nivolumab）による免疫関連有害事象（immune-related adverse event：irAE）の腸炎発症とプレドニゾロン（prednisolone）治療での軽快を繰り返し，プレドニゾロン10mg/day併用でのnivolumab再投与後に重症のirAE胆管炎を発症．ステロイドとミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil）併用での治療中に，サイトメガロウイルス感染の先制治療を2度行った．難治性irAEの治療は高度な免疫抑制状態を長期に誘導するため，慎重な管理を要する．
キーワード：免疫チェックポイント阻害剤，免疫関連有害事象，サイトメガロウイルス，先制治療

Immune checkpoint inhibitor, Immune-related adverse event (irAE), Cytomegalovirus (CMV), Pre-emptive therapy

緒 言

ニボルマブ（nivolumab）は免疫チェックポイント阻害剤の一つである抗programmed cell death-1（PD-1）抗体であり，再発進行非小細胞肺癌に対する良好な治療成績が示されている一方で，これまでの殺細胞性化学療法とは異なる副作用〔免疫関連有害事象（immune-related adverse event：irAE）〕に対する管理が必要となる．再発進行非小細胞肺癌を対象としたnivolumabの臨床試験において肝機能障害のirAEは全Gradeで1～3%の出現頻度と報告^{1)~3)}されており，その治療については重症度に応じたステロイド，免疫抑制剤の使用が推奨されている．しかしながら，重症肝機能障害の発現頻度は高くなく，その治療経験は少ない．我々は，nivolumabの再投与により発症したirAE胆管炎の重症肝機能障害に対して，ステロイド+ミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil：MMF）での治療により改善を得たものの，経過中に感染症を併発した症例を経験したため報告する．

症 例

患者：72歳，男性．
既往歴：61歳；前立腺肥大症手術，40歳；B型肝炎．
現病歴：20XX-2年2月近医を受診し，CTで右肺門に腫瘤病変を認め肺癌疑いで当院を紹介受診．気管支鏡検査にて肺腺癌と診断され，全身検索の結果でcT0N3M1aⅣA期と判断された．HBs抗原陽性およびHBV-DNA陽性であったためエンテカビル（entecavir）を開始ののち，4月からシスプラチン（cisplatin）+ペメトレキセド（pemetrexed）を開始した．7月からペメトレキセド維持治療2コース後に縦隔リンパ節の一部が増大したため無効中止とし，本人希望で無治療経過観察となった．20XX-1年2月より縦隔および右鎖骨上窩リンパ節の増大が進行したためnivolumab 3mg/kgを開始した．8コース後のCT評価では病変の縮小を認めたが，Grade 2の下痢が出現した．明らかな感染を疑う随伴症状に乏しく，臨床経過からnivolumabによるirAEの腸炎と判断して投与を中止し，プレドニゾロン（prednisolone：PSL）0.5mg/kgを開始した．下痢は速やかに改善し，PSLは10mgずつ2週間間隔で漸減して終了し，nivolumabは再開せず経過観察した．20XX年6月CTで縦隔リンパ節増大を認めたため，休薬から9ヶ月と期間が空いていたこと，初回投与の治療効果が高かったことから，irAEのリスクを説明のうえでnivolumab投与を再開した．再投与後からGrade 2のirAE腸炎が再燃したためnivolumab休薬のうえPSL 0.5mg/kgを再開した．速やかに腸炎が改善したためPSL

連絡先：西尾 誠人

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

^aがん研究会有明病院呼吸器内科

^b昭和大学医学部内科学講座腫瘍内科学部門
(E-mail: mnishio@jfc.or.jp)

(Received 31 Jan 2020/Accepted 7 Sep 2020)

は漸減して10mg/dayで維持したが、CTで病勢進行がみられたため、irAE発現リスクや他の選択肢を含めて相談のうえで患者希望により、20XX年9月nivolumab再々投与を開始した。3回投与後の10月下旬に発熱、肝胆系酵素の上昇（AST 57U/L, ALT 62U/L, ALP 789U/L, γ -GTP 400U/L, T-bil 1.7mg/dL, D-bil 0.8mg/dL）を認めたため緊急入院となった。胆道感染症として抗菌薬と肝保護薬による治療で改善して退院したが、2週間後の血液生化学検査にて黄疸、肝機能障害再燃を認めたため精査加療目的で緊急入院となった。

入院時現症：身長167.3cm, 体重62.1kg, 体温36.5°C, 血圧139/80mmHg, 脈拍65/分, SpO₂ 98% (室内気), 眼球黄染あり, 胸腹部に異常所見なし。

血液生化学所見：WBC 4,300/ μ L, Hb 13.7g/dL, Plt 14.4×10^4 / μ L, CRP 5.7mg/dL, AST 72U/L, ALT 135U/L, ALP 495U/L, γ -GTP 369U/L, T-bil 4.4mg/dL, D-bil 3.6mg/dLと炎症反応亢進および肝機能障害増悪を認めた。B型肝炎ウイルスの再活性化は認めず、他のウイルス性疾患や自己免疫性疾患を疑う所見は得られなかった。

入院後経過：入院時腹部CT (Fig. 1) で胆管拡張と壁肥厚が認められ、day 2の胆管超音波内視鏡検査では胆石は認めず、胆管壁肥厚を認めたため、感染性胆管炎としてタゾバクタム/ピペラシリン (tazobactam/piperacillin: TAZ/PIPC) 4.5g \times 3/dayを開始したが、胆汁培養では有意菌はなく、入院day 5にAST 105U/L, ALT 173U/L, T-bil 5.4mg/dLと肝機能障害が増悪したためirAE胆管炎と判断し、PSL 2mg/kgを開始した (Fig. 2)。Day 8にT-bil値上昇 (7.8mg/dL) を認めたため内視鏡的逆行性胆管膵管造影および内視鏡的経鼻胆管ドレナージによる減黄を試みたが、day 11には肝機能障害が悪化した。irAE胆管炎のコントロール不良と判断してステロイドパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g/day, 3日間] およびMMF 2,000mg/dayを開始し、day 14から後治療PSL 2mg/kgを併用した。Day 15に施行した肝生検では小葉中心性の肝細胞脱落および門脈域の軽度リンパ球浸潤を認めるのみで感染症や疾患特異的な所見は得られなかった。Day 31にサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 抗原の上昇を認めたためCMV感染と診断し、ガンシクロビル (ganciclovir: GCV) 600mg/dayを24日間投与した。Day 38には再び肝機能障害の増悪があり、irAE胆管炎の悪化と考えステロイドパルス療法を再施行のうえで、後治療としてPSL 3mg/kgを開始したところ肝機能障害は改善したためday 56からPSL 2mg/kgに減量し、以後漸減した。Day 97からCMV抗原が再び陽性となったためCMV感染再発と診断しGCV投与を再開した。Day 110に肛門周囲膿瘍と診断され、切開ドレナージのうえでTAZ/PIPC 4.5g \times



Fig. 1 Abdominal CT scan showed that the bile duct was dilated (arrow).

3/dayを6日間投与した。irAE胆管炎の肝機能障害は安定して経過し、day 123にPSL 30mg/dayとなり、退院となった。この間肺腫の明らかな再燃は認められなかった。

考 察

本症例において、irAE胆管炎に対して2mg/kgのPSL治療を開始したにもかかわらず、治療反応性が乏しく肝機能障害の進行が認められ2回のステロイドパルスとMMFの追加を行ったのち、PSL 3mg/kgでの後治療を行った。一方で高度の免疫抑制状態を誘導したため、CMV感染のGCVによる先制治療を2度行い、肛門周囲膿瘍の治療を要した。難治性のirAE治療においては日和見感染症への対応は非常に重要であると考えられる。

免疫チェックポイント阻害剤による肝機能障害は、ほとんどがAST/ALTの上昇を伴う肝細胞障害型であり、単剤治療の5~10%前後に出現し、1~2%がGrade 3~4の重症であると報告されている^{4)~6)}。ほとんどが無症状で典型的には投与開始後6~14週に出現するとされる^{4)~6)}。肝機能障害が投与中止で改善しないかGrade 3~4までの悪化がみられた時点でステロイド治療を導入することが一般的であり^{7)~9)}、1週間で治療に反応がみられないようであればMMFの併用が推奨されているが、その導入時期についてはまだ確立していない^{7)~10)}。抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin) は臓器移植時の急性拒絶反応の治療に用いられており、irAE肝機能障害においてもステロイド治療不応時に奏効した報告が散見される^{9) 11) 12)}が、本薬剤の作用機序については不明な点が多く、使用にあたっての明確な基準は存在しない。

本症例では、急激な肝機能障害を認めていたことからステロイドによる治療介入を優先させ、肝生検は待機的に施行した。肝生検の意義は腫瘍浸潤、その他の疾患特異的な所見を示す肝炎を除外することであり、本症例ではそのような所見は認められなかった。なお、抗PD-1抗

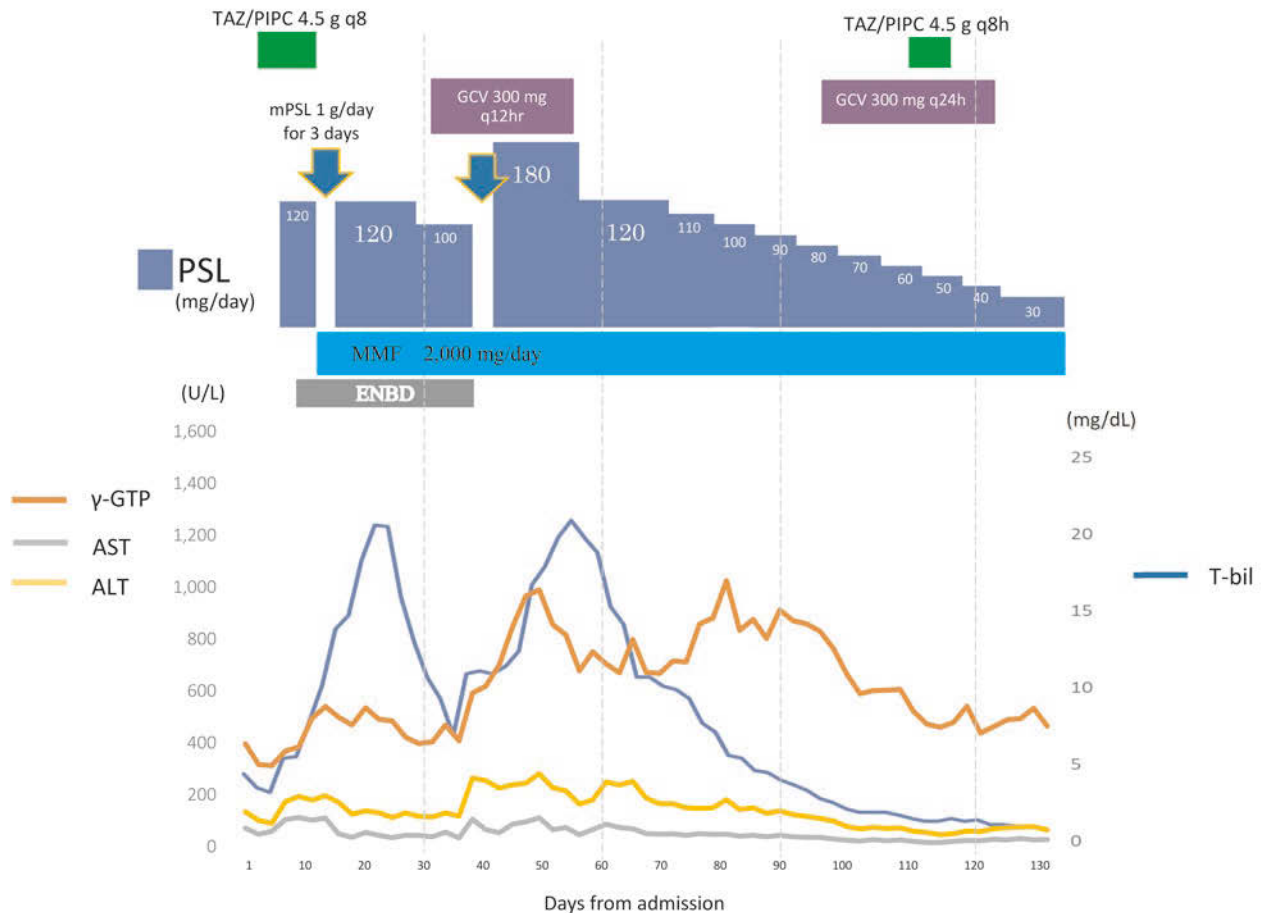


Fig. 2 Time lapse chart of laboratory data and therapy. A line chart demonstrates the changes in γ -GTP, AST, ALT and T-bil levels. Above this chart, antibacterial drugs, antiviral drugs and immunosuppressants are shown. TAZ/PIPC was administered for 9 days and 6 days.

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, MMF: mycophenolate mofetil, GCV: ganciclovir. ENBD: endoscopic nasobiliary drainage.

体による肝機能障害ではCD8陽性T細胞の浸潤割合が高いとの報告がある⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾が、特異性の高い特徴は報告されていない。ステロイドなどの治療介入は病理所見を修飾する可能性があり、現在提唱されている肝生検のタイミングである「Grade 3以上で治療反応が不良な場合」については、引き続き検討が必要である。

本症例のように難治性irAEでは、きわめて高用量のステロイド治療に加えて免疫抑制剤併用を要する期間が長期化するため、より慎重な日和見感染症対策が必要となる。本症例では同種骨髄移植後ガイドラインにおけるCMV感染高リスク群に相当すると判断し、CMV抗原陽性細胞数によるモニタリングを行った⁽¹⁵⁾。CMV抗原陽性細胞数はCMV感染の発症に先行して陽性化し、定量性があることからモニタリング、治療開始および治療終了の指標として有効とされている。実際にPSL高用量中は週1回のモニタリングを継続し、血中抗原上昇(2/50,000 WBCs以上の陽性細胞)を基準⁽¹⁵⁾にGCVの先制治療を2

度行った。近年、CMVの予防治療が導入されており、難治性irAE治療においても有用な可能性がある。

肺癌診療において免疫チェックポイント阻害剤はキードラッグであるためirAE治療で生じうる日和見感染症の適切な管理は安全な肺癌治療のためには必須であり、今後に向けて重要と考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：西尾 誠人；講演料 (Ono Pharmaceutical, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Chugai Pharmaceutical, Eli Lilly and Company, Taiho Pharmaceutical, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis), 研究費・助成金 (Novartis, Daiichi Sankyo, Taiho Pharmaceutical, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Ono Pharmaceutical, Eli Lilly and Company, Chugai Pharmaceutical, AstraZeneca, Merck Serono, MSD, Pfizer), 堀池 篤；講演料 (Chugai Pharmaceutical, AstraZeneca, Pfizer, Ono Pharmaceutical, Bristol Myers Squibb, A2 Healthcare,

MSD Oncology), 研究費・助成金 (Chugai Pharmaceutical, MSD Oncology, AbbVie, AstraZeneca, Eli Lilly and Company). 他は本論文発表内容に関して申告なし。

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) Rizvi NA, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 257-65.
- 4) Larkin J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23-34.
- 5) Robert C, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-32.
- 6) Kawakami H, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2017; 35: 529-36.
- 7) 日本臨床腫瘍学会編. がん免疫療法ガイドライン 第2版. 2019.
- 8) 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.
- 9) Friedman CF, et al. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1346-53.
- 10) Villadolid J, et al. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 560-75.
- 11) Chmiel KD, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: e237-40.
- 12) Ahmed T, et al. Resolution of ipilimumab induced severe hepatotoxicity with triple immunosuppressants therapy. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: bcr2014208102.
- 13) De Martin E, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018; 68: 1181-90.
- 14) Thomas VM, et al. Nivolumab-induced hepatitis: a rare side effect of an immune check point inhibitor. *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26: 459-61.
- 15) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 サイトメガロウイルス感染症 (第4版). 2018.

Abstract

A case involving careful control of cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for severe immune-related adverse events caused by nivolumab

Yoshiaki Amino^a, Shinya Uematsu^a, Takahiro Yoshizawa^a,
Ken Uchibori^a, Atsushi Horiike^b and Makoto Nishio^a

^aDepartment of Thoracic Medical Oncology, Cancer Institute Hospital
of Japanese Foundation for Cancer Research

^bDivision of Medical Oncology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

A 72-year-old male with metastatic non-small cell lung cancer received nivolumab as second line treatment. Two series of nivolumab were administered while prednisolone (PSL) was used for control of enteritis, an immune-related adverse event (irAE). After the third initiation of nivolumab simultaneously with 10 mg/day of PSL, severe cholangitis leading to emergency admission to hospital occurred. Because of his poor response to 2 mg/kg of PSL, combination therapy of steroid and mycophenolate mofetil was started. During this combination therapy, we executed pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection twice. We should manage cancer patients with intractable irAE carefully as treatment for irAE induces a long period of severe immunosuppression.