

## ●症 例

## ニボルマブ投与中にぶどう膜炎を発症した維持透析中の肺扁平上皮癌症例

上原 有貴<sup>a</sup> 小林このみ<sup>a</sup> 鈴木 有季<sup>a</sup>  
 吉津 和真<sup>b</sup> 溝田 淳<sup>b</sup> 長瀬 洋之<sup>a</sup>

要旨：症例は83歳，維持透析中の男性．右下葉扁平上皮癌cT1cN3M0 Stage ⅢB，ドライバー遺伝子変異なし，PD-L1発現不明と診断した．2次治療ニボルマブ（nivolumab）投与開始5ヶ月後にぶどう膜炎を発症した．ステロイド点眼で一時的に軽快したが，ニボルマブ再開に伴いぶどう膜炎が再燃し，ニボルマブの休薬とテノン嚢下ステロイド注射で改善した．悪性黒色腫では，cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4）阻害薬によるぶどう膜炎の発症頻度はPD-1/PD-L1阻害薬より高いと報告されており，肺癌治療においてもCTLA-4阻害薬の適応追加に伴い，眼症状にも留意が必要である．

キーワード：ニボルマブ，ぶどう膜炎，免疫関連有害事象，肺癌

Nivolumab, Uveitis, Immune-related adverse event (irAE), Lung cancer

## 緒 言

免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）はcytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4），programmed cell death-1（PD-1），programmed cell death-ligand 1（PD-L1）といった免疫チェックポイント分子を阻害することで主にT細胞を再度活性化し，癌の免疫逃避を阻止することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤である．ICIの普及に伴い，さまざまな癌腫における治療成績が向上しているが，多彩な免疫関連有害事象（immune related adverse event：irAE）も報告されている．ぶどう膜炎はその一つであるが，非小細胞肺癌においては稀である．ニボルマブ（nivolumab）投与後にぶどう膜炎を発症し，再投与によって眼所見が再増悪した維持透析中の症例を経験したため，文献的考察を含めて報告する．

## 症 例

患者：83歳，男性．

主訴：胸部異常陰影．

既往歴：多発性嚢胞腎による末期慢性腎不全に対して

維持透析中（80歳で透析導入），腸閉塞，両眼白内障術後．  
 生活歴：喫煙；30本/日を20歳から60歳まで，飲酒；60歳まで．

初診時内服薬：フロセミド（furosemide）160mg/透析日，フロセミド200mg/非透析日，シロドシン（sildenafil）8mg/日，ジスチグミン（distigmine）5mg/日，アセトアミノフェン（acetaminophen）400mg/日，プレガバリン（pregabalin）50mg/日，抑肝散1包/日．

現病歴：透析中の近医にて胸部CTで右下葉結節影を指摘され，精査目的に紹介受診した．精査の結果，右下葉扁平上皮癌cT1cN3M0 Stage ⅢBと診断した．ドライバー遺伝子変異は陰性であり，PD-L1発現は細胞数不足のため不明であった．対側肺門部リンパ節転移のため放射線治療の適応外と判断し，1次治療カルボプラチン（carboplatin，AUC 4）＋パクリタキセル（paclitaxel，200mg/m<sup>2</sup>）で治療を開始した．2コース施行後に原発癌の増大を認め，2次治療としてニボルマブ（240mg/body/2weeks）を開始した．6コース投与の約1週間後に霧視が出現したため近医眼科を受診し，ぶどう膜炎と診断され，当院の予定外来を受診した．

受診時現症：身長158.8cm，体重53.6kg，SpO<sub>2</sub> 97%（室内気）．明らかな肺雑音を聴取せず．体幹や四肢に皮疹を認めなかった．

受診時血液検査：白血球2,700/μL，血小板13.2×10<sup>4</sup>/μLと低下を認めていたが，前回受診時から著変はなかった．Cr 7.37mg/dL（eGFR 6.1mL/min/1.73m<sup>2</sup>）と末期腎不全を反映していた．その他特記すべき所見を認めなかった．

連絡先：小林 このみ

〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1

<sup>a</sup> 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学

<sup>b</sup> 同 眼科学講座

(E-mail: konomi0905@med.teikyo-u.ac.jp)

(Received 31 Mar 2021/Accepted 10 Aug 2021)

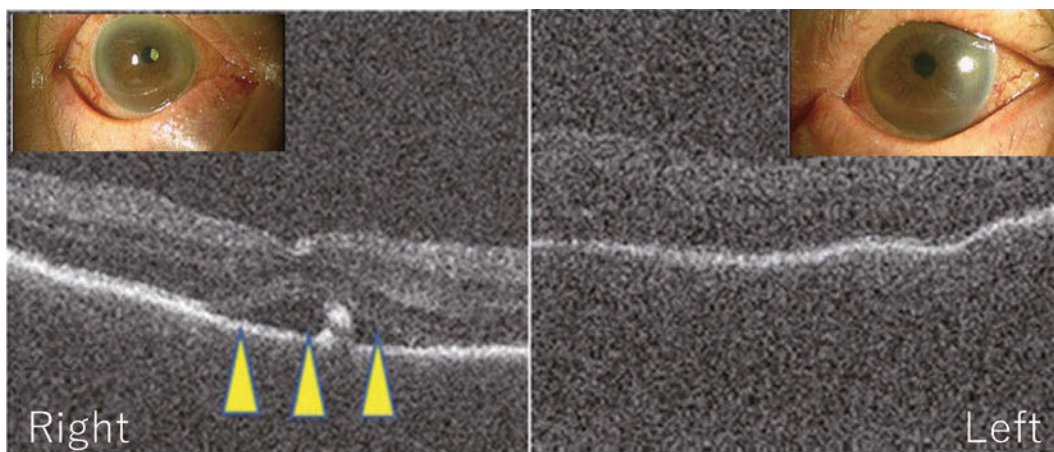


Fig. 1 Retinal detachment in the right eye shown by optical coherence tomography and bilateral conjunctival hyperemia (arrowheads).

初診時胸腹部CT所見：右下葉S<sup>6</sup>からS<sup>10</sup>にかけて不均一な厚壁性空洞を認め、壁から外側に進展する最大径26×20mm大の腫瘍を認める。縦隔リンパ節は#7および#4Rの腫大を認める。

ニボルマブ開始時胸腹部CT所見：原発巣は34×27mm大へ増大を認める。縦隔リンパ節径の変化はない。新規の遠隔転移を認めない。

初診時FDG-PET/CT所見：右下葉の腫瘍性病変に加え、CTで腫大していた#7および#4Rリンパ節のほか両側肺門部リンパ節、対側縦隔リンパ節に集積を認める。

受診時眼科所見：矯正視力右0.09, 左0.06, 眼圧は右20.9mmHg, 左23.2mmHg. 両眼の結膜充血, 前房内の炎症細胞2+, 角膜後面沈着物, 硝子体混濁を認めた. 光干渉断層計において右に漿液性網膜剥離を認めた (Fig. 1).

臨床経過：ニボルマブによるぶどう膜炎が疑われ、前房への炎症細胞浸潤のみならず網膜剥離を伴う全ぶどう膜炎であったことから、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 3相当と判断し、ニボルマブを休薬のうえ、1.5%レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX), 0.1%ベタメタゾン (betamethasone) およびトロピカミド (tropicamide) の点眼による治療を開始した。2週後の矯正視力は右0.07, 左0.08程度であったが、漿液性網膜剥離は軽快し、炎症細胞の減少を認めた。

肺癌はstable disease (SD) を維持していたが、本人の希望および眼科との協議でニボルマブを再開した。1コース施行した2週後、矯正視力は右0.15, 左0.15まで回復傾向であったが、右漿液性網膜剥離が再燃した。ニボルマブを中止し、トリアムシノロンアセトニド (triamcinolone acetate) を用いたテノン嚢下ステロイド注射 (sub-Tenon triamcinolone actinide injection : STTA)

を実施し、ベタメタゾン点眼の頻度を増加した。STTA開始後に自覚症状は改善し、5週間には矯正視力は右0.3, 左0.3, 眼圧は右12.7mmHg, 左13.3mmHgまで改善した。約6ヶ月後、軽度の霧視は残り、夕焼け状眼底を呈したが炎症の再燃なく、現在まで経過している。

同時期より、額や頸部の皮膚に不整形で境界明瞭な脱色素斑が出現した。毛髪の白毛化はみられなかった。Vogt-小柳-原田病 (Vogt-Koyanagi-Harada disease : VKH) にみられる典型的な白斑とは異なり脱色素斑周囲の皮膚に色素沈着が強いこと、利尿薬の内服歴などから、皮膚科診察では白斑黒皮症が鑑別に挙げられた。遮光による経過観察を行い皮膚所見の増悪がみられた場合は、フロセミドの変更およびステロイド外用による治療を行う方針となった。ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) はDR4が陽性であったが、遺伝子型はHLA-DRB1\*04:06であった。

肺癌については、ニボルマブ休薬約9ヶ月でわずかに増大傾向ながらもSDを維持している (Fig. 2)。

## 考 察

ICIによる眼科領域の有害事象として、ぶどう膜炎はドライアイに次いで頻度が高いが、全投与例のなかでは約0.4%の発症に留まる稀なirAEである<sup>1)</sup>。肺癌における発症頻度は、ニボルマブ市販後の特定使用成績調査において6例 (0.17%) であり、症例報告は我々の検索では5例のみであった (Table 1)<sup>2)~6)</sup>。一方、悪性黒色腫での報告オッズ比は14.7と、肺癌の2.67と比較して高く<sup>1)</sup>、理由としてはメラノサイト由来である悪性黒色腫細胞に対する腫瘍免疫の増強に伴って、脈絡膜のメラノサイトへの自己免疫が顕在化する交叉反応が想定されている<sup>7)8)</sup>。米国食品医薬品局 (FDA) に2003年から2018年に報告

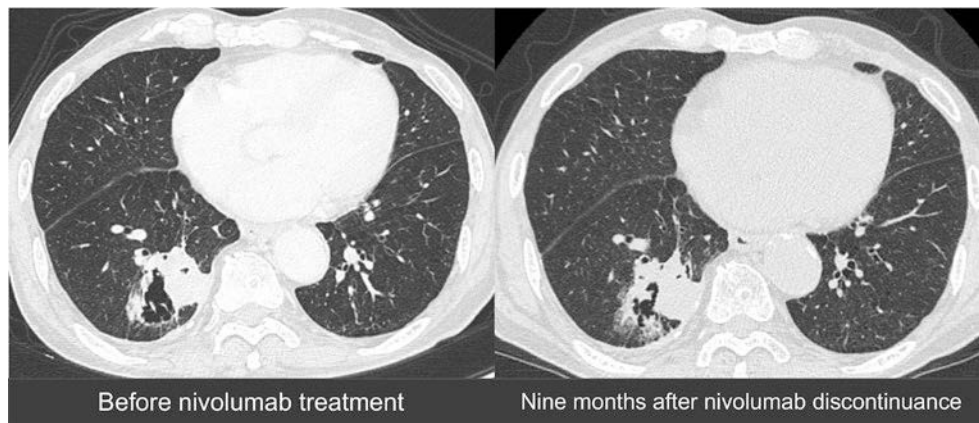


Fig. 2 CT scans before nivolumab treatment and 9 months after nivolumab discontinuance. Stable disease maintained in right lower lobe mass.

Table 1 Clinical cases of uveitis after treatment by ICIs

No.	Age	Gender	ICI	Time from ICI start to diagnosis of uveitis	Symptoms and findings	Steroid treatment	Outcome	Author
1	53	M	nivolumab	19 days	blurry vision (left) low vision	systemic	vision improved in 9 days*	Dermarkarian CR <sup>2)</sup>
2	66	F	nivolumab	5 months	blurry vision, ciliary hyperemia	topical	improved in 3 weeks	Karlin J <sup>5)</sup>
3	52	F	pembrolizumab	9 days	ocular pain (left) ciliary hyperemia (left)	topical	improved	Kitadai R <sup>6)</sup> ****
4	61	M	pembrolizumab	after 3 cycles	ocular pain, ciliary hyperemia, sensorineural hearing loss, asymptomatic aseptic, meningitis	systemic	improved**	Tamura T <sup>3)</sup>
5	71	M	pembrolizumab	after 2 cycles	low vision, retinal detachment, auditory disturbance, headache, aseptic meningitis, alopecia	systemic***	uveitis improved in 5 days, auditory disturbance improved in 30 days, no recurrence after ceasing steroid	Kurono Y <sup>4)</sup>

Patients No. 4 and No. 5 were diagnosed with Vogt-Koyanagi-Harada disease.

\*: After discontinuance of steroids, intraocular pressure increased to 50 mmHg and the patient's visual acuity decreased to hand motion.

\*\*: Topical steroid was tapered, and pembrolizumab was re-administered without recurrence of uveitis for 7 months.

\*\*\*: Patient was given 500 mg of intravenous methylprednisolone for three days, followed by 30 mg of oral prednisolone.

\*\*\*\*: In Japanese.

ICI: immune checkpoint inhibitor, M: male, F: female.

されたICIの眼合併症では、PD-1/PD-L1阻害薬よりもCTLA-4阻害薬におけるぶどう膜炎の発症頻度が高かった<sup>9)</sup>。またPD-1阻害薬にCTLA-4阻害薬を加えると、ぶどう膜炎発症のオッズ比が4.77から17.1に増加することも報告されている<sup>1)</sup>。肺癌においても、今後CTLA-4阻害薬の使用頻度増加に伴い、ぶどう膜炎発症を念頭に観察していく必要性が想定される。

ぶどう膜炎の動物モデルである実験的自己免疫性ぶど

う膜炎では、その発症メカニズムにT helper (Th) 17の関与が報告されている<sup>10)</sup>。PD-1経路を阻害するニボルマブも、Th1やTh17優位の免疫環境を形成しインターロイキン (IL)-6やIL-17などのサイトカイン産生を増強することが報告されている<sup>11)</sup>ことから、PD-1阻害薬投与後のぶどう膜炎においてもTh17の関与が示唆される。実際にニボルマブ投与後に発症したぶどう膜炎において、眼局所でもIL-6濃度が増加したとする報告<sup>12)</sup>や、ニボルマ



ブ投与後にTh17の関与が示唆される関節炎をぶどう膜炎と同時に発症した症例も報告されている<sup>13)</sup>。

CTCAE Grade 3相当の全ぶどう膜炎の治療は、原因薬剤を休薬し、眼科専門医へのコンサルトのうえ、ステロイドの局所および眼内投与に加え全身投与の検討が推奨されている<sup>14)</sup>。本例は炎症所見が比較的軽度であるうえに高齢であり、全身的な負担も考慮しステロイド全身投与ではなく局所療法を行った。原因薬剤の投与再開については、ICIに対する全身症状の程度やぶどう膜炎の治療反応性によって、眼科医との協議で検討すべきとされている<sup>14)</sup>。本例のぶどう膜炎は、局所療法のみで軽快傾向にあったことから、再投与は可能と判断した。ICI再投与によるirAEの再燃率は28.8%と報告があるが、同報告でぶどう膜炎の再燃率は11%に留まり、他のirAEより頻度は高くない<sup>15)</sup>。再燃のリスク因子は、年齢やCTLA-4阻害薬の使用が示唆されている<sup>15)</sup>が確立されたものはなく、ICI再投与には慎重な管理が必要と考える。

本例はぶどう膜炎発症後に夕焼け状眼底や白斑を呈しており、VKHが鑑別に挙がる。非小細胞肺癌においてはペムプロリズマブ (pembrolizumab) による2例が報告されているのみで、非常に稀である。本例の皮膚所見はVKHに典型的ではなく、VKHに頻度の高い遺伝子型HLA-DRB1\*04:05に合致しなかった。しかし国際診断基準では不完全型VKHの可能性は残る<sup>16)</sup>ため、今後も経過観察を要する。

肺癌において、ニボルマブによるirAEが発現した症例は無増悪生存期間が有意に長く<sup>17)</sup>、眼合併症についても、ペムプロリズマブでぶどう膜炎を発症した悪性黒色腫例において治療効果が高かったことが報告されている<sup>18)</sup>。透析患者の肺癌の予後は一般に不良だが、本例はニボルマブ中断後も9ヶ月SDを保ち、診断後17ヶ月の生存を得られている。透析患者におけるICI使用の安全性や有効性についての情報は限られており薬物動態解析も不十分だが、ICIは腎代謝されず高分子量であることから、透析による除去の可能性も低いことが想定されている<sup>19)</sup>。透析患者におけるirAE発症率は32%とされ、一般患者における発症率より必ずしも高率ではないことも示唆されており<sup>19)</sup>、ICIは透析患者における有力な治療選択肢となりうるだろう。

今回、稀なirAEとしてぶどう膜炎を呈した肺癌の1例を報告した。今後、肺癌においてCTLA-4阻害薬の使用増加が見込まれるが、悪性黒色腫においてCTLA-4阻害薬はPD-1/PD-L1阻害薬よりもぶどう膜炎の発症頻度が高いことを踏まえると、肺癌診療においても眼科領域のirAEに注意が必要である。霧視などの眼症状の出現に留意し、症状出現時は速やかに診断することが重要である。

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

## 引用文献

- 1) Bomze D, et al. Ocular adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive pharmacovigilance analysis. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 1-7.
- 2) Dermarkarian CR, et al. Bilateral uveitis associated with nivolumab therapy for metastatic non-small cell lung cancer. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 18: 100691.
- 3) Tamura T, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome induced by pembrolizumab in a patient with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1606-7.
- 4) Kurono Y, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease during chemoimmunotherapy for non-small cell lung cancer. *Respirol Case Rep* 2020; 8: e00545.
- 5) Karlin J, et al. Bilateral anterior uveitis associated with nivolumab therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 283-5.
- 6) 北台留衣, 他. ペムプロリズマブによる片側性ぶどう膜炎をきたした非小細胞肺癌の1例. *肺癌* 2019; 59: 265-9.
- 7) 立花亮祐, 他. 免疫チェックポイント阻害薬と低分子性分子標的治療により発症、遷延化した原田病様ぶどう膜炎. *あたらしい眼科* 2019; 36: 957-61.
- 8) Alba-Linero C, et al. Ocular side effects of checkpoint inhibitors. *Surv Ophthalmol* 2021; 66: 951-9.
- 9) Fang T, et al. Ocular adverse events with immune checkpoint inhibitors. *J Curr Ophthalmol* 2019; 31: 319-22.
- 10) Amadi-Obi A, et al. Th17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007; 13: 711-8.
- 11) Dulos J, et al. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer. *J Immunother* 2012; 35: 169-78.
- 12) Yoshida M, et al. Intraocular concentrations of cytokines and chemokines in a unique case of nivolumab-induced uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28: 850-3.
- 13) de Velasco G, et al. Autoimmune arthropathy and uveitis as complications of programmed death 1 inhibitor treatment. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 556-7.
- 14) Puzanov I, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus rec-

- ommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 95.
- 15) Dolladille C, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6: 865-71.
- 16) Read RW, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 647-52.
- 17) Haratani K, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 374-8.
- 18) Diem S, et al. Pembrolizumab-triggered uveitis: an additional surrogate marker for responders in melanoma immunotherapy? *J Immunother* 2016; 39: 379-82.
- 19) Strohbehn IA, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients on dialysis: a retrospective case series. *Am J Kidney Dis* 2020; 76: 299-302.

### Abstract

#### Bilateral panuveitis induced by nivolumab in a patient with non-small cell lung cancer on hemodialysis

Yuki Uehara<sup>a</sup>, Konomi Kobayashi<sup>a</sup>, Yuki Suzuki<sup>a</sup>, Kazuma Kitsu<sup>b</sup>,  
Atsushi Mizota<sup>b</sup> and Hiroyuki Nagase<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine,  
Teikyo University School of Medicine

<sup>b</sup>Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine

An 83-year-old man on hemodialysis was diagnosed with unresectable squamous cell lung cancer (clinical stage IIIB, T1cN3M0) that disqualified him from concomitant chemoradiotherapy. Nivolumab was administered as second line chemotherapy after disease progression following two cycles of combination therapy of carboplatin and paclitaxel. After six cycles of nivolumab treatment, the patient complained of poor vision. The diagnosis was bilateral panuveitis accompanied by retinal detachment in the right eye. Nivolumab was re-administered on improvement in the inflammation achieved by topical corticosteroid. However, retinal detachment recurred in 2 weeks, requiring sub-Tenon triamcinolone actinide injection. The patient's vision improved only by topical treatments. Despite the discontinuance of nivolumab and without other additional anti-cancer therapy, the patient has maintained a stable disease status for 9 months. Although immune checkpoint-induced uveitis is rare in non-small cell lung cancer, respiratory physicians should be aware of possible ocular complications associated with immune checkpoint inhibitors, especially with those targeting CTLA-4, as they have a higher risk of developing uveitis than PD-1/PD-L1 inhibitors.