

ORIGINAL ARTICLE

Programmed cell death protein 1 (PD-1) 阻害剤投与により下痢・腸炎を 発症した肺癌症例の臨床経過・検査所見に関する検討

三留典子¹・齋藤春洋¹・柴田祐司¹・下川路伊亮¹・
近藤哲郎¹・加藤晃史¹・横瀬智之²・山田耕三¹

Clinical, Endoscopic and Histologic Features of Lung Cancer Patients with Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Inhibitor-associated Diarrhea and Colitis

Noriko Mitome¹; Haruhiro Saito¹; Yuji Shibata¹; Isuke Shimokawaji¹;
Tetsuro Kondo¹; Terufumi Kato¹; Tomoyuki Yokose²; Kouzo Yamada¹

¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitors are used in the treatment of non-small cell lung cancer; however, these drugs can cause immune-related adverse events that have never been witnessed in patients undergoing chemotherapy and even death. Diarrhea is one of the common side effects, and hence it is important to properly manage it. **Method.** In total, 131 patients who were administered PD-1 inhibitors for metastatic non-small cell lung cancer between January 2016 and August 2017 were identified. We retrospectively studied the clinical course and findings of 14 patients who developed diarrhea after treatment. **Result.** Twelve patients received nivolumab, and 2 patients received pembrolizumab. The median age was 67 years old (range 49-77), the male/female ratio was 11/3, and the median time between the first infusion and the diarrhea onset was 9.3 weeks (range 1-47). The number of cases for each grade of diarrhea was as follows: grade 1 (n = 11), grade 2 (n = 2), grade 3 (n = 1), and grade 4 (n = 0); however, in 4 cases of grade 1, the diarrhea worsened to grade 2 during treatment. Six patients underwent a colonoscopy and pathological examination, respectively. Drug administration was stopped in 78.6% of patients (n = 11), while 71.4% of patients (n = 10) received systemic glucocorticosteroids, and the diarrhea improved in all patients; therefore, no patient required infliximab. In 1 case involving glucocorticosteroid administration, the patient developed cytomegalovirus infection and received ganciclovir. In 14 cases, the response rate was 50%, and the tumor control rate was 78.6%. The administration of PD-1 inhibitors resumed in 4 cases after improvement of the diarrhea, but the symptoms recurred in all cases, and the patients had to stop using the drug. **Conclusions.** In our retrospective analysis, PD-1 inhibitor-associated diarrhea had various clinical and endoscopic features. The diarrhea improved in all cases with the discontinuation of the use of PD-1 inhibitors or with the use of glucocorticosteroids. In all cases where drug administration resumed, diarrhea recurred; we should therefore resume drug administration only after careful consideration.

(JJLC. 2018;58:262-270)

KEY WORDS — Programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitor, Diarrhea, Colitis

Corresponding author: Haruhiro Saito.

Received March 1, 2018; accepted April 22, 2018.

要旨 — **背景.** Programmed cell death protein 1 (PD-1) 阻害剤が普及し、免疫関連有害事象が増えている。下痢は頻度が7~10%としばしば経験するが対応に難渋する場合も少なくなく、適切なマネジメント方法の確立は急務である。**方法.** 当科で2016年1月から2017年8月

までPD-1 阻害剤を使用した肺癌患者131例の中で、下痢が出現した14例について後方視的に検討した。**結果.** 初回投与から下痢発症日まで中央値9.3週(1~47週)、発症時のgrade 1/2/3/4 = 11/2/1/0例でgrade 1の4例は経過中grade 2へ増悪した。下部内視鏡検査は

6例で行われた。治療は薬剤中止78.6% (11例)、ステロイド投与71.4% (10例)で1例はステロイド開始後に cytomegalovirus 感染を合併したが、全例で下痢は改善した。また infliximab 使用例はなく、4例で再投与が行われ全例で症状再燃し投与を中止した。結論、経過や所見は

多彩で共通の傾向はなかった。自験例では薬剤中止かステロイド投与で全例改善した。再投与は限られた症例に慎重に行うべきである。

索引用語——PD-1 阻害剤, 下痢, 腸炎

背景

2016年以降、免疫チェックポイント阻害剤である programmed cell death protein 1 (PD-1) 阻害剤が普及し、日常臨床で広く用いられるようになった。本邦では非小細胞肺癌に対し nivolumab が2015年12月に、pembrolizumab が2017年4月に承認され、本邦のガイドラインにも進行非小細胞肺癌の1次・2次治療として記載され、¹ 使用頻度が増えている。また、これらの薬剤により従来の殺細胞性抗癌剤とは異なる多彩な免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) が出現することがあり、有害事象が出現した場合には適切なマネジメントが必要となる。

肺癌を対象にしたPD-1阻害剤の臨床試験の報告によると、消化器毒性は11.6%と皮疹の15%に次いで多い有害事象である。² 消化器毒性の中でも下痢の頻度は7~10%^{2,3}であり、日常臨床でもしばしば経験する。下痢・腸炎は、その症状が軽症から重症まで多彩なgradeを呈し、対応に難渋する場合も少なくない。irAEとしての下痢・腸炎に対する適切なマネジメント方法の確立は急務と考えられ、今回、当施設で経験した免疫チェックポイント阻害剤による下痢・腸炎の症例についての検討を行った。

対象・方法

当科で2016年1月から2017年8月まで進行肺癌に対しPD-1阻害剤を使用した131例の中で、irAEの下痢と診断 (他原因を除外診断) した14症例について、臨床経過と検査所見について後方視的に検討を行った。感染性腸炎、他薬剤による腸炎、慢性炎症性腸疾患の既往歴のある症例は除外した。

有害事象の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE v4.0) に従って分類した。腫瘍の治療効果判定には、改訂版 RECIST ガイドライン (version 1.1) を用いた。

結果

患者背景 (Table 1)

全14症例の性別の内訳は、男性/女性 = 11/3、年齢中

央値67歳 (49~77歳)であった。使用薬剤は nivolumab が12例、pembrolizumab が2例で、131例中14例 (10.7%)で irAE と判断した下痢が認められた。投与薬剤別の内訳は、nivolumab 104例中12例 (11.5%)、pembrolizumab 27例中2例 (7.4%)であった。投与スケジュールは、nivolumab 3 mg/kg では2週毎、pembrolizumab は200 mg/body を3週毎の投与が行われていた。組織型は腺癌が半数を占め、全体の85.8%が2次治療以降での使用であった。下痢以外の症状については、腹痛が5例 (35.8%)と最も多く、その他に発熱・血便を認めた症例もあった。重症度においては、下痢の初発時には、grade 1が11例 (78.6%)、grade 2以上が3例であった。その後の経過中に grade 1 症例の4例が grade 2 に増悪し、最終的には、grade 1 は7例 (50%)、grade 2 は6例 (42.8%)、grade 3 は1例 (7.2%)となった。

初回投与から下痢発症までの期間中央値は9.3週であり、12週 (約3ヶ月) 以内の発症が8例 (57.2%)と多いが、24週 (約6ヶ月) 以上経過後の発症も2例で認められた。下痢出現から治療介入開始までの期間中央値は7.5日で、全例で1ヶ月以内に治療が開始されていた。

検査所見 (Table 2)

14例中6例で下部消化管内視鏡検査が行われた。5例は下痢発症から症状改善までの期間に、1例 (case C) は下痢改善後のステロイド漸減中に腹痛・炎症反応高値が出現したため、施行された。

内視鏡検査では6例中5例 (83.3%)で結腸に何らかの所見が認められ、5例中4例は左側結腸に病変を有していた。grade 3の症例 (case A) では粘膜に高度な発赤および浮腫と血管透見像の消失、潰瘍形成を認め、これらの所見は潰瘍性大腸炎の粘膜所見と近似していた (Figure 1A)。前述した case C においては、回腸終末から上行結腸に多発潰瘍およびS状結腸に多発する小径のびらんを認めた (Figure 1C)。case B (Figure 1B) を含む他4例は非特異的な軽度の炎症所見のみであった。内視鏡所見での粘膜所見の重症度は下痢の grade と相関している傾向を認めた。

大腸粘膜の生検における病理学的所見においては、全例で粘膜表層内に軽度~高度のリンパ球・形質細胞浸潤を認め、非特異的腸炎の所見を認めた (Figure 2)。一方、

Table 1. Characteristics of the Patients with Diarrhea (n = 14)

Characteristics	No.	%		
Sex	male	11	78.6	
	female	3	21.4	
Age (years)	median (range):	67 (49-77)		
Histology	adeno	7	50	
	squamous cell	5	35.8	
	small cell	1	7.1	
	neuroendocrine	1	7.1	
Drug	nivolumab	12	85.7	
	pembrolizumab	2	14.3	
Prior lines of chemotherapy	0	2	14.3	
	1	5	35.8	
	≥2	7	50	
Symptoms	diarrhea	14	100	
	abdominal pain	5	35.8	
	fever	2	14.3	
	blood in stool	1	7.1	
Diarrhea grade at onset (CTCAE v4.0)	grade 1	11	78.6	
	grade 2	2	14.3	
	grade 3	1	7.1	
	grade 4	0	0	
	Diarrhea grade when the condition was at its worst (CTCAE v4.0)	grade 1	7	50
	grade 2	6	42.8	
	grade 3	1	7.1	
	grade 4	0	0	
Time between first infusion and first symptoms	median (range):	9.3 weeks (1-47)		
		1-4	4	28.6
		5-11	4	28.6
		12-23	4	28.6
		≥24	2	14.3
Time between first symptoms and the start treatment	median (range):	7.5 days (0-28)		

陰窩膿瘍や杯細胞の減少などの炎症性腸疾患に認められる所見を認めた症例はなかった。case B では内視鏡での粘膜の炎症所見は軽度であったが、病的には高度な炎症細胞浸潤 (Figure 2B-1) や上皮剥離 (Figure 2B-2) を認め、虚血性腸炎に近い病理所見を認めた。case C では上行結腸に潰瘍を認め、核内封入体および同領域の血管内皮細胞の cytomegalovirus (CMV) が陽性であり (Figure 2C-1)、CMV 腸炎の診断となった。しかし S 状結腸では CMV は陰性で、他部位とは異なり膠原線維の増生を認め、Masson trichrome 染色で 10 μm 以上の collagen band の存在から collagenous colitis が疑われ (Figure 2C-2)、部位により異なる腸炎像を呈していた。

治療経過 (Figure 3)

発症時の下痢症状が grade 1 であった 11 例中、対症療法のみが行われたのは計 7 例で、うち 4 例が grade 2 へ増悪した。症状確認から増悪までの期間の中央値は 9 日 (1~28 日) で、2 例は grade 1 の下痢が持続している状態で PD-1 阻害剤の継続投与が行われていた。3 例は、対症

療法のみで下痢は改善し、PD-1 阻害剤は中止せず治療継続が可能であった。対症療法が行われた 7 例においては、発症時の下痢の回数や随伴症状、投与日から発症までの期間などの患者背景に特定の傾向は認められなかった。発症時の下痢症状が grade 1 であった 11 例中 4 例では、症状確認後直ちに主治医判断で治療介入され、1 例は PD-1 阻害剤の投与中止のみ、3 例は中止しかつ 0.5 mg/kg/日の prednisolone (PSL) が開始されており、これらの早期介入した 4 例では、全例で下痢症状の改善を認めた。

grade 2 以上の下痢を認めた症例は、grade 1 からの増悪例を含め計 7 例であり、全例で症状確認後直ちに PD-1 阻害剤の投与を中止した。また、全例で 7 日以内に PSL の導入が行われていた。ステロイドの初期量は 7 例中 3 例で PSL 0.5 mg/kg 未満であったが、このうち 2 例では下痢症状の改善がなく PSL 0.5 mg/kg 以上へ増量することで改善が得られた。PSL の開始用量が 0.5 mg/kg 以上であった 4 例では、全例で下痢症状の改善を認めた。

Table 2. Endoscopic and Histologic Findings of the Patients with PD-1-associated Colitis

Case	Drug*	The grade of diarrhea	Location	Endoscopy Findings	Histpathologic findings	Figure 1, 2
A	P	3	Sigmoid colon to the rectum	<ul style="list-style-type: none"> Marked erythema and edematous mucosa Decreased vascular pattern Ulceration in the rectum 	Non-specific colitis (with moderate inflammatory changes)	A
B	N	2	Transverse colon	<ul style="list-style-type: none"> Mild erythema 	Non-specific colitis (with severe inflammatory changes and changes resembling ischemic colitis)	B, B-1, 2
C	N	2	Terminal ileum, Ascending colon, Sigmoid colon	<ul style="list-style-type: none"> Multiple ulcer and ulcer scar Mild erythema Multiple small erosions 	Cytomegalovirus positivity	C-1
D	N	1		Normal	Non-specific colitis (with moderate inflammatory changes)	C-2
E	N	2	Transverse to the descending colon	<ul style="list-style-type: none"> Mild erythema and edematous mucosa 	Non-specific colitis (with moderate inflammatory changes)	
F	N	2	Whole colon	<ul style="list-style-type: none"> Mild erythema Multiple small erosions 	Not performed	

*: P = pembrolizumab, N = nivolumab.

今回の検討においては、infiximabの投与を行った症例は認めなかった。また1例 (Table 2: case C) において、PSL投与中にCMV腸炎を発症しganciclovir (GCV)の投与を要した。この症例においては、PSL内服開始4週後に下痢は改善したが、腹痛と炎症反応高値が出現し、6週後の下部内視鏡検査で前述の通りCMV陽性細胞を認め、血中のCMV抗原も陽性であったことからCMV腸炎と診断された。GCVの投与により症状および炎症反応は改善し、PSLは漸減したが腹部症状の再燃は認めなかった。この症例では、後日にPD-1阻害剤の再投与が行われ、CMV抗原の活性化を伴わない下痢が再燃していることから、当初の下痢はirAEと判断した。

上述のようにgrade 1の下痢においては、対症療法のみでの治癒率は42.9% (3/7例)であった。全体の78.5% (11例)でPD-1阻害剤の投与は中止された。ステロイド投与は71.4% (10例)で行われ、ステロイドの奏効率はPSL 0.5 mg/kg未満で33.3% (1/3例)、0.5~1.0 mg/kgで100% (9/9例)であった。なお、観察期間内でステロイドの漸減中の再発はなかった。治療介入から下痢が消失するまでの日数の中央値は12日 (3~65日)であった。改善に要した日数は、治療介入までの日数や症状の重症度とは特に比例しなかった。

今回検討した症例におけるPD-1阻害剤による腫瘍縮小効果については、partial response (PR)は50% (7例)、stable disease (SD)は28.6% (4例)、progressive disease (PD)は21.4% (3例)、腫瘍制御率 (PR+SD)は78.6%であった。PR・SDを得た11例中8例で下痢のためPD-1阻害剤の投与を中止したが、中止後も比較的長

期間腫瘍制御効果が持続し、少なくともPSL漸減期間にPDとなった例は認めなかった。下痢の改善後に、4例の患者において、下痢の再燃の可能性を説明し同意が得られたためPD-1阻害剤の再投与が行われた (Table 3)。全4例でPSL 10 mg以下へ減量後も下痢がないことを確認し (1例はPSL使用歴なし)再投与を行ったが、全例で下痢が再燃し対症療法でも改善せず、最終的にPD-1阻害剤の投与の中止を要した。うち2例はgrade 2に至り、PSL 0.5 mg/kgへ増量することで症状が改善した。

考 察

悪性黒色腫に対し承認されているipilimumabを含むCTLA-4阻害剤では比較的下痢の頻度が高く (27~54%)⁴、その傾向は炎症性腸疾患に近いと報告されており⁵、日本臨床腫瘍学会によるirAEのガイドラインではステロイドやinfiximabによる治療指針が示されている⁶。PD-1阻害剤でも基本的には同様と考えられるが、CTLA-4阻害剤のように実際にPD-1阻害剤関連の下痢・腸炎について検討した文献は未だ乏しい。炎症性腸疾患に類似したという症例報告を散見する^{7,8}一方で、colagenous colitis⁹やCMV腸炎¹⁰との関連を示唆するものまで様々である。当科で経験した症例を元に、PD-1阻害剤によるirAEとしての下痢について考察する。

今回の検討では、下痢の出現頻度は全体で10.7%であり、これまでの臨床試験結果^{2,3}とほぼ同等であった。PD-1阻害剤開始から下痢発症までの期間について、PD-1阻害剤の症例報告¹¹やCTLA-4阻害剤の後方視的研究¹²によると2~3ヶ月以内の発症が多い傾向にあるが、半年

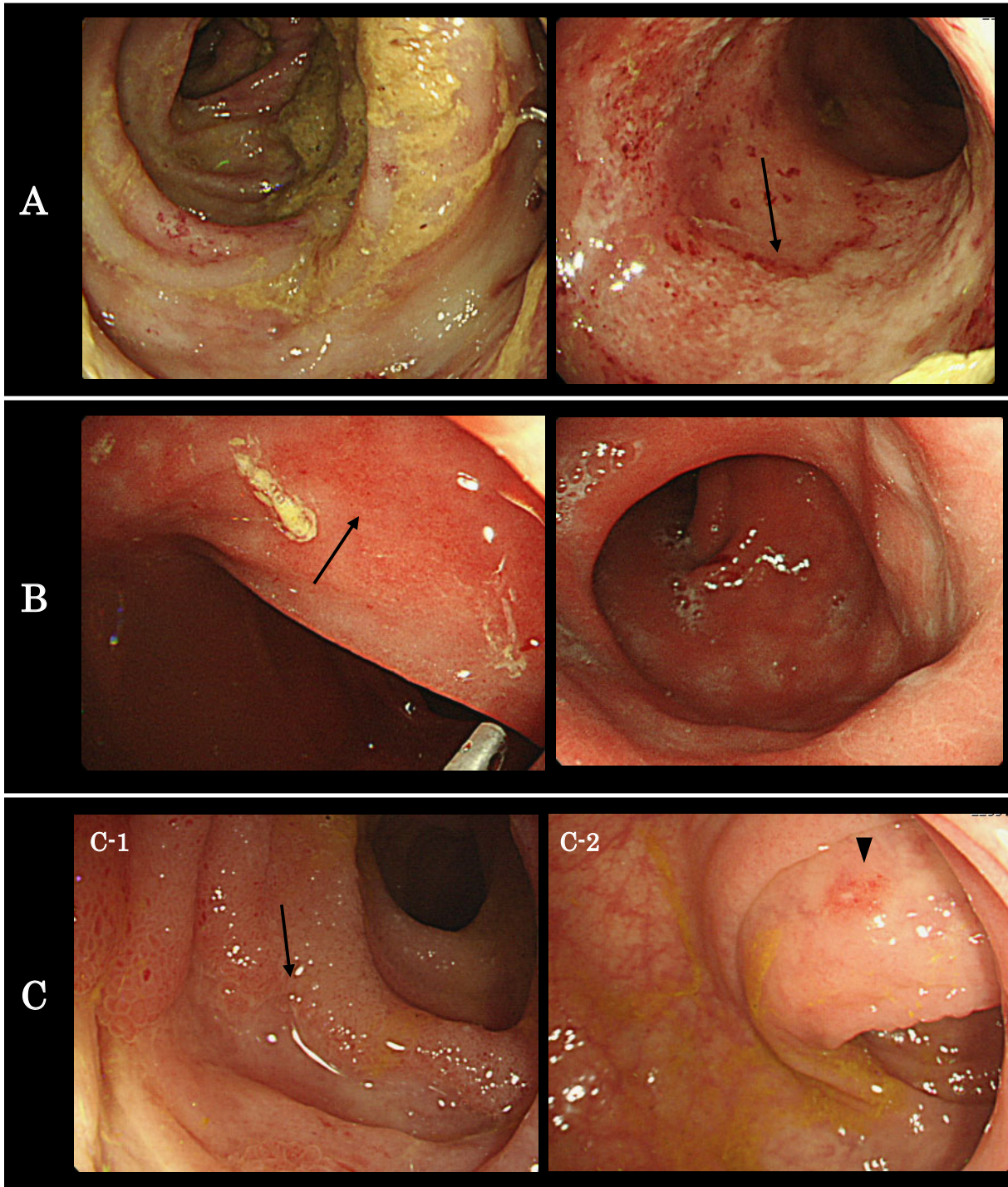


Figure 1. Endoscopic findings of PD-1 inhibitor-associated colitis (cases A to C in Table 2). **A:** Marked erythema and a decreased vascular pattern were seen in the sigmoid colon or rectum. Ulcers were seen in the rectum (arrow). **B:** Only mild erythema was seen in the transverse colon (arrow). **C-1:** Deep ulcers (arrow) and ulcer scars were visible in the terminal ileum and ascending colon. **C-2:** In the sigmoid colon, multiple small erythema with mild erythematous mucosa were seen (arrowhead).

以上の長期使用後の発症例もあると報告されており、自験例でも同様の傾向にあった。

内視鏡所見・病理組織所見の検討では、重症例で内視鏡所見が炎症性腸疾患に類似していた症例を認めたもの

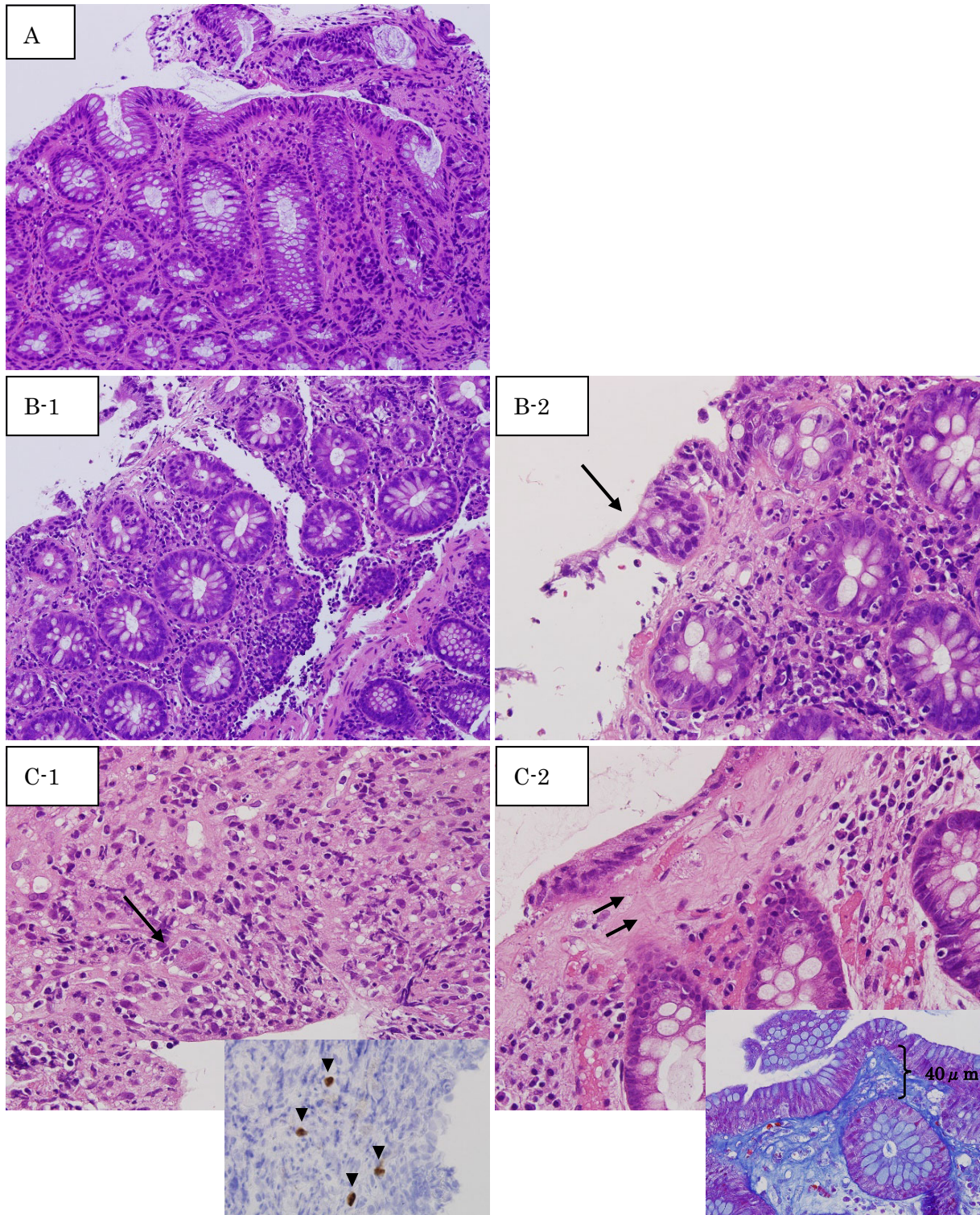


Figure 2. Histopathological findings of PD-1 inhibitor-associated colitis (case A to C in Table 2). **A:** Non-specific inflammatory changes were seen. There were no changes resembling ulcerative colitis. **B-1:** There was a severe inflammatory infiltration of neutrophils, lymphocytes and plasma cells throughout the lamina propria. **B-2:** The epithelial tissue was peeled off (arrow), and it resembled ischemic colitis. **C-1:** A biopsy of the ascending colon showed neutrophils and large intranuclear inclusions (arrow). CMV was positive in only this field (arrowheads). **C-2:** A biopsy of the sigmoid colon showed mild inflammatory changes and an increase in the collagen band (arrows) exceeding 10 μm when stained with Masson trichrome stain (bottom of the figure).

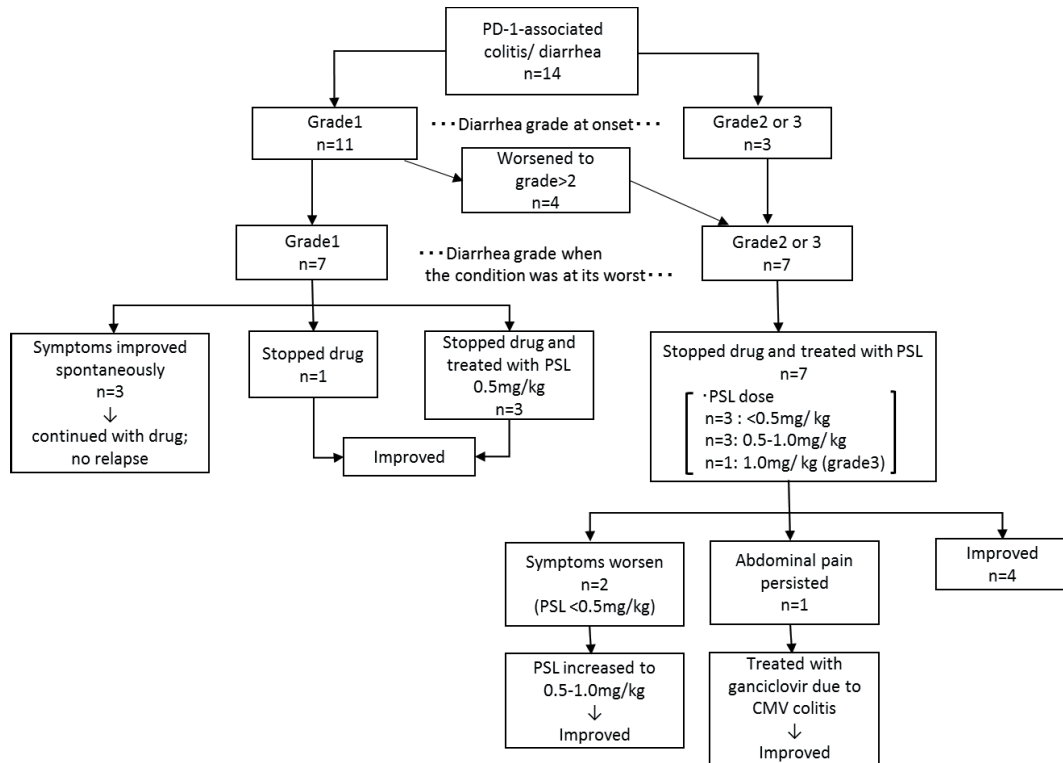


Figure 3. Management and outcome of the patients with PD-1 inhibitor-associated colitis or diarrhea.

Table 3. Clinical Features of the Patients Who Resumed PD-1 Inhibitor Administration (n = 4)

Case	Diarrhea grade at first onset	Time between improvement of diarrhea and drug resumption (weeks)	PSL dose when drug resumed (mg/body)	Recurrence of diarrhea	Time between drug resumption and recurrence (weeks)	Diarrhea grade at recurrence	Treatment for relapse
1	1	16.1	0	yes	18.3	1	Stopped drug
2	2	7.9	10	yes	1.7	1	Stopped drug and continued PSL
3	2	20.1	7	yes	5.7	2	Stopped drug and increased PSL
4	1	0	10	yes	0.3	2	Stopped drug and increased PSL

PSL, prednisolone.

のほとんどは非特異的な炎症所見を認めるのみであり、共通した特徴的な所見は認められなかった。これは、PD-1 阻害剤による腸炎 19 例の病理学的検討を行った Gonzalez らの報告¹¹でも同様の傾向を認めており、必ずしも炎症性腸疾患に類似した所見が認められるわけではない。ただし、PD-1 阻害剤では CTLA-4 阻害剤に比して腸炎の程度が軽症であり、所見を指摘しにくいことが理由の一つである可能性も考えられる。また、自験例のように内視鏡所見と病理組織所見像の重症度が相関しない例も報告されている。このことから、内視鏡所見のみでは腸炎の程度を過小評価する可能性があると考えられ、内

視鏡所見が軽症であっても組織生検での評価を行うことが望ましいといえる。

今回検討した症例で 1 例において、下痢改善後のステロイド投与中に CMV 腸炎を合併した。CMV 腸炎は日和見感染の一種であり、免疫抑制状態にある患者で発症することが多く、irAE に対する治療自体が発症のリスクとなりうる。Lankes ら¹⁰も悪性黒色腫に対する nivolumab・ipilimumab 併用療法により発症したステロイドと infliximab 抵抗性腸炎の症例で、発症時には見られなかった CMV の活性化を生検検体で確認し、GCV 投与で改善した症例を報告している。治療抵抗性の腸炎

を経験した際には、CMV 腸炎の可能性も考慮し、鑑別のために血中の CMV 抗原測定や内視鏡検査を検討すべきであると考えられる。自験例においては、CMV 陽性病変と別部位に collagenous colitis の診断基準を満たす 10 µm 以上の膠原線維の増生を認めた。この部位では CMV は陰性であり、膠原線維の増生の病理所見は以前に出現していた薬剤起因性腸炎による変化であると推測された。collagenous colitis は、本邦では proton pump inhibitor による薬剤性腸炎の一型として報告されることが多く、膠原線維の増生により吸収不良を起し慢性下痢の原因となる。¹³ Baroudjian ら⁹も pembrolizumab による collagenous colitis の発症例を報告し、19 例の症例報告 case series¹¹でも自験例に類似した病理所見が報告されており、PD-1 阻害剤との関連が示唆される。collagenous colitis の治療は、原因薬剤の中止と重症時のステロイド投与である。

irAE の下痢の治療については、日本臨床腫瘍学会によるガイドライン⁶によれば、「grade 1：症状の悪化について綿密なモニタリングを行いながら、対症療法+投与継続、grade 2：投与中止、3 日以上症状持続でステロイド (PSL 換算 0.5~1.0 mg/kg) を開始、grade 3/4：投与中止、ステロイド (PSL 換算 1.0~2.0 mg/kg) 開始、3 日以内に改善がなければ infliximab の追加投与を検討」と記載されている。

ガイドラインに記載されている対処方法と自験例での対処方法の比較検討を行った。grade 1 の下痢においては、ガイドラインに沿った対処方法の対症療法で下痢が改善したのは 42.9% (3/7 例) であった。対症療法により 57.1% (4/7 例) が grade 2 へ増悪し、grade 1 で早期に治療介入した例も含めると 72.7% (8/11 例) で grade 2 の対処方法である PD-1 阻害剤の投与中止および PSL (0.5~1 mg/kg) の投与が行われていた。これまでの報告では、CTLA-4 阻害剤の retrospective study では、grade 1 の下痢は全例が対症療法のみで改善したという報告がある。¹² 今回の結果から、PD-1 阻害剤では、CTLA-4 阻害剤よりも、intensive な対処が必要である可能性が考えられた。特に PD-1 阻害剤の投与を継続する場合には、grade 1 の下痢であっても重症化する可能性を念頭に置きつつ注意深いフォローが必要であると考えられる。日本のガイドラインには記載はないが、欧州臨床腫瘍学会のガイドライン¹⁴では「下痢/腸炎 grade 1 が 14 日以上持続の場合はステロイドの開始を考慮する」記載があり、同じ grade 1 の中でも、さらに緻密な対処方法が検討されている。自験例においては、grade 2 以上では全例で PD-1 阻害剤の投与が中止され、ステロイドも開始されていた。その結果、全例で下痢が改善し、infliximab の投与を要する重症例は認めなかった。PSL の初期投与量について

は、0.5 mg/kg 未満での下痢の改善率は 33.3% (1/3 例) と低い結果であったことから、PSL は 0.5 mg/kg 以上の初期投与量で開始すべきであると考えられる。

これまで、irAE 出現例では PD-1 阻害剤の腫瘍制御効果が高い傾向にあると報告されている。⁴ 自験例でも下痢出現例に対する PD-1 阻害剤の奏効率は 50% と比較的高い割合であった。また、投与中止後も長期の腫瘍制御効果が持続したことで、PSL 漸減中に腫瘍の病勢が問題となった例は認めなかった。下痢症状を速やかに改善させるためにも、早期の治療介入を躊躇すべきではないと考える。

PD-1 阻害剤の再投与に関して、日本臨床腫瘍学会のガイドラインでは「grade 1 以下に回復後に再開を検討する」と記載されているが、再投与の安全性に関するまとまった報告はない。自験例においては、4 例で再投与が行われたが、全例で下痢の再燃を認めた。3 例においては PSL を減量し投与継続中での再発であった。結果的に全 4 例で PD-1 阻害剤の投与を中止し、2 例で grade 2 以上に増悪したため PSL の再増量を要した。再投与を行う場合には、十分な informed consent を行い、下痢症状が再燃した場合には、速やかな対処が必要である。

結 語

PD-1 阻害剤関連の下痢・腸炎を呈した自験例 14 例について報告した。臨床経過・検査所見は多彩であり、一定の傾向は認めなかった。対処方法は、日本臨床腫瘍学会のガイドラインに基づく対処方法が基本であるものの、症状が遷延したり、grade が悪化したりする場合には、PD-1 阻害剤の投与中止とステロイドの投与開始の対応を迅速に行うことが、重症化を防ぐ上で重要である。難治性の場合には、原因の鑑別や重症度の評価に下部消化管内視鏡検査と病理組織検査を行うことが有用な場合がある。再投与後に下痢が再燃する割合は高く、再投与については慎重に行うべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：加藤晃史 [講演料など] MSD, 小野薬品工業 [委受託研究 (治験等)] MSD, 小野薬品工業

REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2016 年版. 金原出版; 2016:116-174.
2. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:2004-2012.

3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, 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;387:1540-1550.
4. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:406-417.
5. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:395-401.
6. 日本臨床腫瘍学会, 編集. がん免疫療法ガイドライン. 金原出版; 2016:37-40.
7. Kubo K, Kato M, Mabe K. Nivolumab-Associated Colitis Mimicking Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:A35-A36.
8. Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. Nivolumab-Induced Colitis Treated by Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:e80-e81.
9. Baroudjian B, Lourenco N, Pagès C, Chami I, Maillet M, Bertheau P, et al. Anti-PD-1-induced collagenous colitis in a melanoma patient. *Melanoma Res*. 2016;26:308-311.
10. Lankes K, Hundorfean G, Harrer T, Pommer AJ, Agaimy A, Angelovska I, et al. Anti-TNF-refractory colitis after checkpoint inhibitor therapy: Possible role of CMV-mediated immunopathogenesis. *Oncimmunology*. 2016;5:e1128611.
11. Gonzalez RS, Salaria SN, Bohannon CD, Huber AR, Feely MM, Shi C. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis'. *Histopathology*. 2017;70:558-567.
12. Verschuren EC, van den Eertwegh AJ, Wonders J, Slangen RM, van Delft F, van Bodegraven A, et al. Clinical, Endoscopic, and Histologic Characteristics of Ipilimumab-Associated Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:836-842.
13. 松本主之, 梅野淳嗣, 飯田三雄. collagenous colitis の病態と臨床像. 日本消化器病学会雑誌. 2010;107:1916-1926.
14. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv119-iv142.