

CASE REPORT

## 肺扁平上皮癌小腸転移による活動性小腸出血に対し nivolumab が奏効し止血が得られた 1 例

山本亜弥<sup>1</sup>・岩田 隆<sup>1</sup>

### Successful Hemostasis by Nivolumab in a Patient with Active Intestinal Bleeding from Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung

Aya Yamamoto<sup>1</sup>; Takashi Iwata<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, Kansai Rosai Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Active hemorrhage due to multiple intestinal metastases from lung cancer is difficult to control. We herein report a case of hemorrhagic metastasis in the small intestine, in which hemostasis was successfully by nivolumab treatment. **Case.** A 62-year-old woman was referred to our department with fever and right chest and back pain. Chest CT demonstrated a mass of 9 cm in size in the right upper lobe of the lung. CT-guided biopsy revealed squamous cell carcinoma. PET/CT visualized two sites of intestinal metastasis. As chemotherapy with carboplatin plus S1 was introduced, tarry stool and progressive anemia occurred. Endoscopy showed two hemorrhagic tumors in the proximal intestine. The biopsy also revealed evidence of squamous cell carcinoma. However, endoscopic hemostasis could not be obtained. Chemotherapy was ceased and surgery and interventional embolization were planned but were not performed because of the risk. Nivolumab therapy was started. Three weeks later, the patient's tarry stool disappeared and her anemia improved. Chest CT performed 6 weeks later, showed the shrinkage of the main lung tumor. **Conclusion.** The anti-cancer effect of immune checkpoint inhibitors is mainly due to inflammatory changes such as fibrosis and granulation that occur due to the evoked immune response, while cytotoxic agents mainly exert their effects by directly necrotizing the tumor tissue. Thus, immune checkpoint inhibitors may stop bleeding in patients with hemorrhagic intestinal metastasis, without evoking severe necrosis or perforation.

(JLCC. 2018;58:349-355)

**KEY WORDS** — Intestinal metastasis, Gastrointestinal hemorrhage, Lung cancer, Immunotherapy, Chemotherapy

Corresponding author: Aya Yamamoto.

Received February 26, 2018; accepted July 27, 2018.

**要旨** — **背景.** 肺癌多発小腸転移による活動性出血は治療に難渋する。今回我々は nivolumab により消化管出血を制御し得た症例を経験したので報告する。 **症例.** 62 歳女性。発熱と右胸背部痛を主訴に当科紹介。胸部 CT 検査で右肺上葉に 9 cm 大の腫瘍影を認め、CT ガイド下生検で扁平上皮癌と診断。PET/CT 検査で 2 ヶ所の小腸転移を認めた。carboplatin および S1 併用化学療法を開始したがすぐに黒色便が出現し貧血が急激に進行。小腸内視鏡検査で空腸に出血性腫瘍を 2 ヶ所認め、生検にて扁平上皮癌と診断したが止血は困難であった。化学療法

は中止し、出血に対して外科手術や血管塞栓術も考慮したがリスクが高いと判断し、nivolumab の投与を開始。開始 3 週目に黒色便は消失し貧血は軽快。6 週目の胸部 CT 検査では主腫瘍の縮小を認めた。 **結語.** 免疫チェックポイント阻害薬は細胞障害性抗癌剤による直接の腫瘍壊死を主体とした抗腫瘍効果と違い、本症例のように出血性小腸転移に対して強い壊死や穿孔を起こすことなく止血と腫瘍縮小を得られる可能性があると考えられた。

**索引用語** — 小腸転移、消化管出血、肺癌、免疫療法、化学療法

<sup>1</sup>関西労災病院呼吸器外科。  
論文責任者：山本亜弥。

受付日：2018 年 2 月 26 日、採択日：2018 年 7 月 27 日。

## はじめに

原発性肺癌による小腸転移は剖検例では約4.5~10.7%に見られるとされる。<sup>1,2</sup> これらの多くは無症状であり、肺癌の小腸転移が症状を呈して生前に診断されることは極めて稀である。有症状の場合でも出血、穿孔、腸閉塞に伴う腹痛、嘔吐など非特異的であることがほとんどである。<sup>2</sup> とくに多発小腸転移による活動性出血は治療に難渋することが多い。今回、我々は活動性出血を伴う多発小腸転移を合併したIV期非小細胞肺癌に対し、免疫チェックポイント阻害薬であるnivolumab投与により消化管出血の制御が得られた症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：62歳，女性。

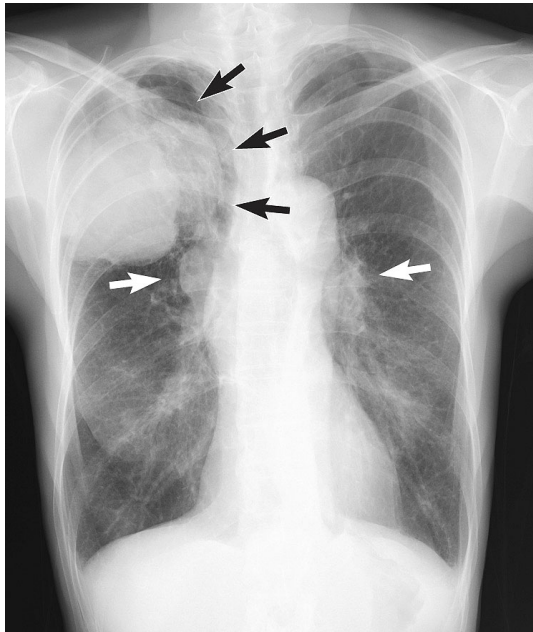
主訴：発熱を伴う右胸背部痛。

既往歴：高血圧症のほか、直腸癌に対し48歳時に低位前方切除術、回腸ストマ造設術、その後癒着性イレウスに対し52歳時にイレウス解除術、54歳時に回腸ストマ閉鎖術、横行結腸ループストマ造設術を施行されている。

家族歴：父，肺癌。

生活社会歴：清掃業に従事、アスベスト曝露歴はなし。

喫煙歴：20本/日×39年（23~69歳）。



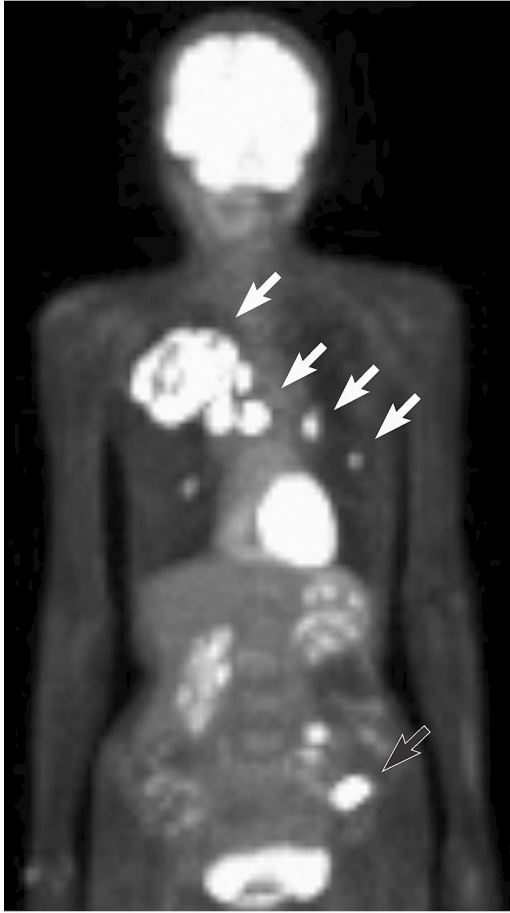
**Figure 1.** A chest X-ray shows a large mass measuring 9 cm in diameter in the right apical area (black arrows) and bilateral hilar swelling (white arrows).

現病歴：2016年12月頃より37℃台の発熱を伴う右胸背部痛を自覚。近医を受診し胸部エックス線検査像上右肺に腫瘤影を認め当科紹介。受診時のECOG performance status (PS)は0であった。胸部エックス線単純写真立位正面像では右肺尖部に約9 cmの腫瘤影を認めた (Figure 1)。胸部単純CT像では同腫瘍の第4、第5肋骨への直接浸潤のほか (Figure 2)、両肺に2ヶ所の肺転移巣と右肺門部および気管分岐部リンパ節の腫大を認めた。FDG-PET/CT検査では右肺腫瘍に一致してFDGの異常集積 (SUVmax 15) を認めるほか、対側肺転移 (同 3.36)、縦隔リンパ節転移 (同 13.4)、2ヶ所の小腸転移 (同 14.9) が疑われた (Figure 3)。頭部造影MRI検査では脳転移を認めず、病期診断はcT3N2M1b c-Stage IV (UICC7)であった。小腸内視鏡検査は無症状のため拒否された。

CTガイド下肺生検により扁平上皮癌と診断した (Figure 4A)。免疫組織化学検査所見ではP40一部陽性、TTF-1陰性、synaptophysin陰性、chromogranin A陰性、CD56陰性、CK20陰性、SATB2一部陽性であった。PD-L1蛋白 (Dako 22C3) を測定したところ50%と強陽性であった (Figure 4B)。EGFR遺伝子変異およびALK融合遺伝子変異はいずれも陰性。胸壁浸潤による右胸背部痛はoxycodone開始により速やかに軽快した。1次治療として2017年1月よりcarboplatin (AUC 5) + tegafur/gimeracil/oteracil (以下S1, 80 mg/m<sup>2</sup>) を開始。以後の経過をFigure 5に示す。投与後すぐに黒色便が出現し、21日目にはヘモグロビン値5.5 g/dlへと急激な貧血の進行を認めたため輸血を行った。消化管出血を疑い小腸内視鏡検査を施行したところ、空腸に少なくとも2ヶ



**Figure 2.** Chest computed tomography (CT) shows a large lung mass invading the chest wall (arrows).



**Figure 3.** Positron emission tomography/CT scan show a primary lung tumor, carinal lymph node, the left hilar node, and left lung metastasis (white arrows, left to right). Two sites of intestinal metastasis are also visualized as one accumulation (black arrow).

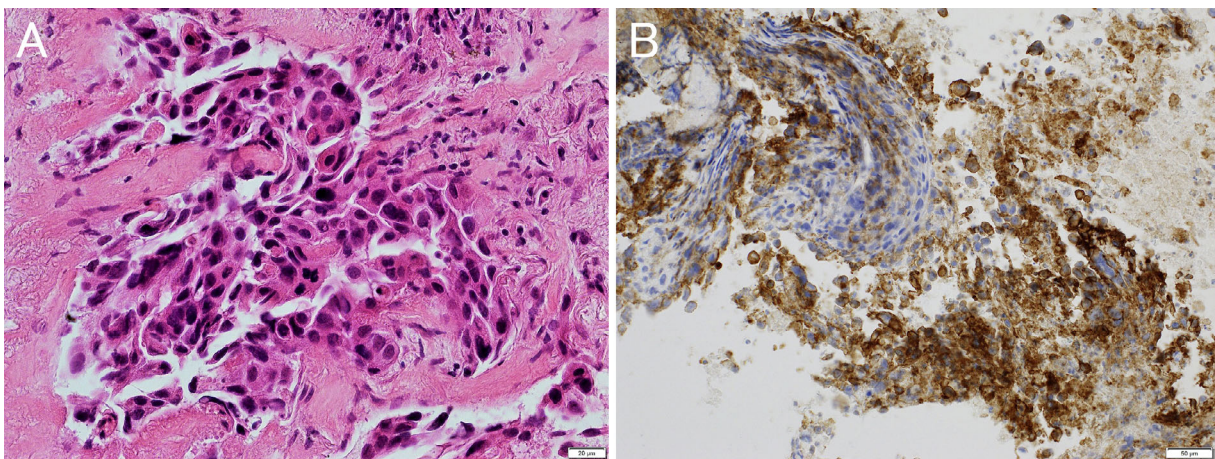
所の出血性小腸腫瘍を認めたが内視鏡的止血術は困難であった (Figure 6). 同部位を生検し扁平上皮癌を認めたため肺癌小腸転移と診断した. 高度の出血性貧血が持続したため carboplatin + S1 の投与は中止. 壊死した複数の小腸転移部からの出血に対しては外科手術や血管塞栓術による止血は困難でこれらによる合併症のリスクも高いと判断し, 以降の治療方針として緩和治療単独を提示した. ただし致命的な有害事象や効果のない場合の出血死などのリスクについて納得した上で 2 次治療として nivolumab を投与する選択肢もありうることを患者および家族に説明したところ, 本剤の投与を希望された. 2017 年 2 月から nivolumab 3 mg/kg を 2 週間隔で開始. 開始時の所見を下記に示す.

現症: 身長 154 cm, 体重 34.9 kg, PS: 1, 眼瞼結膜に貧血, ストマより黒色便を認めた. 右胸背部痛のほか倦怠感, 動悸, 息切れの自覚症状あり.

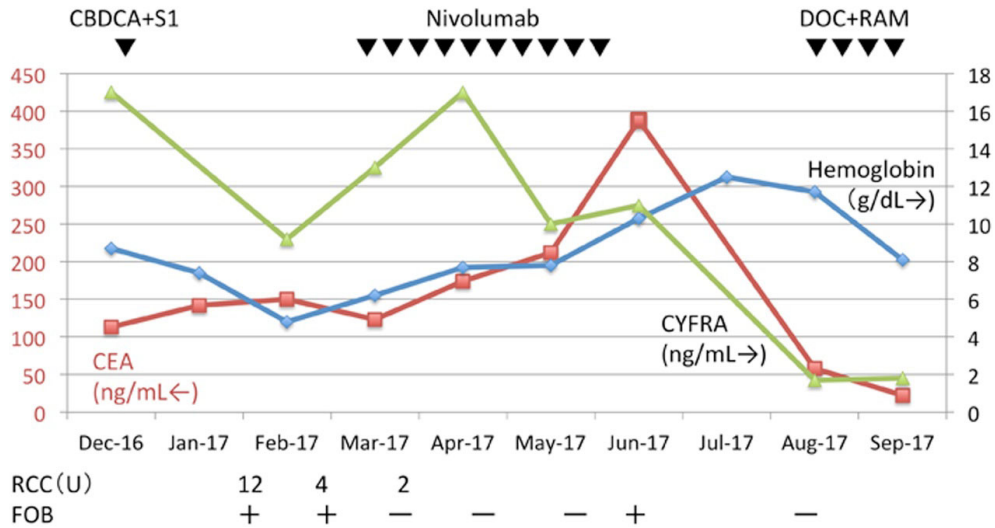
血液生化学的検査所見: Table 1 を参照. 甲状腺機能, 副腎機能に異常はなかった.

画像所見: 投与開始前の胸部 CT 所見を Figure 7A に示す.

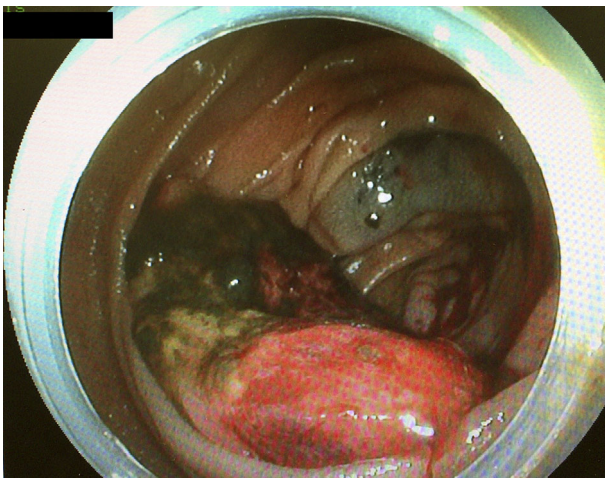
治療開始後経過: 当初は黒色便の持続および進行性貧血のため濃厚赤血球輸血を連日または数日おきに計 16 単位投与したが, 血中ヘモグロビン値は 5~6 g/dl の間で推移した. しかし投与開始 3 週目には黒色便は消失して貧血は軽快. 3 コース後 6 週目の CT 検査では主腫瘍の縮小を認め部分奏効と判断した (Figure 7B). 5 コース投与終了時点で便潜血は陰転化し腫瘍熱は消失, 貧血, ADL は改善を示した. 9 コース投与した時点での FDG-PET/CT 検査で縦隔, 肺門部リンパ節の増大, 左副腎転移, 腹膜播種を疑う限局性の FDG 集積を認めたため病



**Figure 4.** A. A high power view ( $\times 400$ ) of a hematoxylin-eosin-stained specimen revealed squamous cell carcinoma. B. PD-L1 staining by Dako 22C3 ( $\times 200$ ) revealed that 50% of the tumor cells were positive.



**Figure 5.** The clinical course: Changes in the values of blood hemoglobin, serum carcinoembryonic antigen (CEA), and cytokeratin 19 fragment (CYFRA) after the initiation of chemotherapy with red cell concentrate (RCC) transfusions and the results of fecal occult blood tests (FOB).



**Figure 6.** Intestinal endoscopy revealed a hemorrhagic tumor in the small intestine.

勢進行と判断し nivolumab 投与を終了した。この時期には貧血は大幅に改善し（血中ヘモグロビン値 10.3 g/dl, 血中ヘマトクリット値 33.6%）, PS も 0 に改善していた。便潜血はながらく陰性が続いており活動性の出血はないと判断していたため、3 次治療として 2017 年 6 月より docetaxel + ramucirumab を導入した。4 コース投与し部分奏効を認めていたが、10 月に突然の脳出血のため死亡した。病理解剖は承諾が得られなかったため施行しなかった。

## 考 察

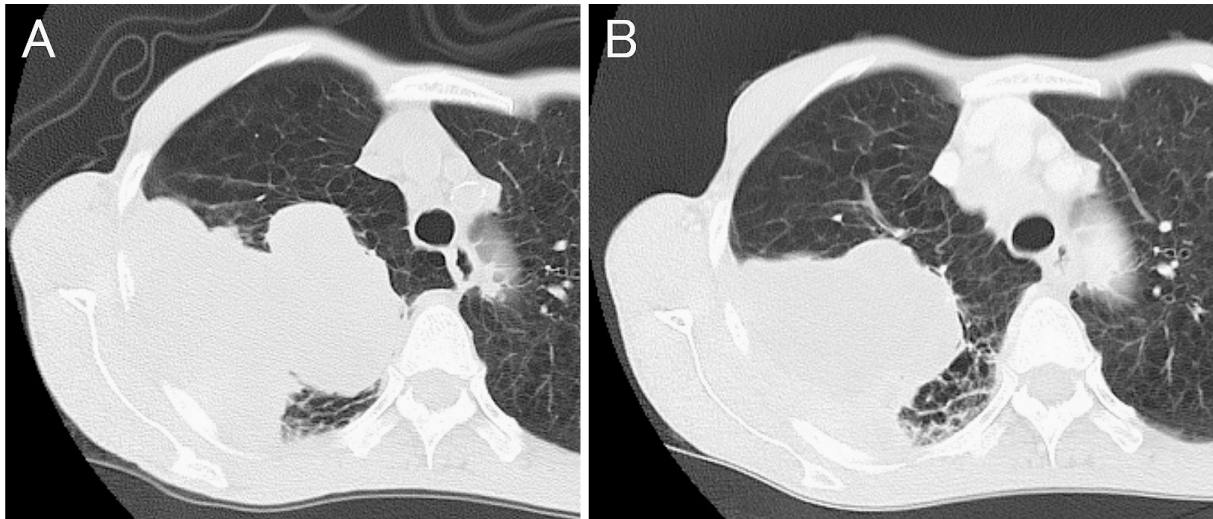
肺癌小腸転移からの活動性小腸出血は予後不良の病態である。しばしば治療に難渋し、小腸内視鏡検査などを行っても出血病変の局在がわかりにくくまた多発することが多いため外科的治療の適応となることは少ない。切除可能であっても予後は不良で、術後 6 ヶ月未満の死亡率が 84.4%、平均生存期間は 3.9 ヶ月との報告もある。<sup>3</sup> また血管造影検査により出血点を確認できたとしても血管塞栓術を行えば腸管虚血により消化管壊死や穿孔を来す危険もあるため、血管カテーテル治療による止血術もリスクが大きい。また細胞障害性化学療法も奏効し病変の壊死が進めば消化管穿孔を起こす可能性が高く、小腸穿孔合併例のうち 56% が化学療法施行後に発症したとの報告もある。<sup>3</sup> また erlotinib,<sup>4</sup> crizotinib,<sup>5</sup> bevacizumab<sup>6</sup> などの分子標的治療薬でも同様に急速な腫瘍崩壊によると考えられる消化管出血や穿孔が報告されており、治療の選択肢は非常に少ないと言わざるを得ない。小腸転移による出血を来すような病態は肺癌終末期に起こることが多く、腸穿孔や腹膜炎を併発することは QOL を著しく悪化させ致命的ともなり得る。よって実臨床においては正確な統計は見当たらないものの、best supportive care のみとせざるを得ないことも多いと考えられる。

免疫チェックポイント阻害薬である nivolumab はヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体であり、抗原提示細胞や腫瘍細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1, PD-

**Table 1.** The Blood Analysis Results Before the Initiation of Nivolumab Treatment

	values (min-max)	units		values (min-max)	units
WBC	15 (4-9)	$\times 10^3/\mu\text{l}$	Cl	103 (98-110)	mEq/l
RBC	1.51 (3.8-5.4)	$\times 10^4/\mu\text{l}$	T-Bil	0.2 (0.2-1.2)	mg/dl
Hb	4.8 (11.5-15)	g/dl	AST	11 (12-35)	IU/l
Ht	15 (35-45)	%	ALT	9 (5-30)	IU/l
Plt	41.8 (15-35)	$\times 10^4/\mu\text{l}$	ALP	169 (109-344)	IU/l
CRP	10.8 (0-0.3)	mg/dl	LDH	262 (110-240)	IU/l
TP	4.6 (6.1-8.1)	g/dl	CRP	10.8 (0-0.3)	mg/dl
Alb	1.8 (3.2-5)	g/dl	Glu	153 (72-106)	mg/dl
BUN	16.3 (8-20)	mg/dl	HbA1c	5.1 (4.6-6.2)	g/dl
Cre	0.61 (0.5-1.05)	mg/dl	CEA	142 (0-5)	ng/ml
eGFR	75 N/A	ml/min	CYFRA	7 (0-3.5)	ng/ml
Na	136 (136-147)	mEq/l	SCC	1.5 (0-1.5)	ng/ml
K	4 (3.5-5)	mEq/l	SLX	250 (0-38)	U/ml

WBC, white blood cell count; RBC, red blood cell count; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; Plt, platelet count; Alb, albumin; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; T-Bil, total bilirubin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; Glu, glucose; HbA1c, hemoglobin A1c; CEA, carcinoembryonic antigen; CYFRA, cytokeratin 19 fragment; SCC, squamous cell carcinoma antigen; SLX, sialyl-Lewis X.



**Figure 7.** **A.** Chest CT scan before the initiation of nivolumab therapy. The lung mass was enlarged in comparison to the mass shown in Figure 2. **B.** Chest CT performed 6 weeks after the first nivolumab administration shows slight tumor shrinkage; however, the mediastinal lymph nodes are enlarged.

L2) に PD-1 が結合して発生する抑制系シグナル伝達を阻害する。これにより、PD-L1 を発現している腫瘍細胞に対する免疫応答の不活化を抑制し腫瘍免疫活性を回復することで抗腫瘍効果を示す。<sup>7</sup> 細胞障害性抗癌剤や放射線治療のように細胞の DNA 複製を直接阻害し腫瘍を壊死させるような抗腫瘍効果とは異なり、nivolumab の

抗腫瘍作用は薬剤の直接作用ではなく間接的に再活性化された CD8 陽性リンパ球を主体とした免疫応答である。<sup>8</sup> 通常の免疫系が細菌を攻撃するのと同様、その抗腫瘍効果は薬剤で人為的に再活性化された免疫応答による腫瘍細胞への攻撃であり、いわば「炎症反応」機転に類似するものと考えることができる。Nivolumab を投与さ

れたヒトの肺癌組織内で実際にどのような免疫反応が起こっているかを示すデータはほとんどないが、これを考える上で興味深い事例として pseudoprogession がある。Pseudoprogession は画像上、腫瘍組織が一度大きくなってから縮小する現象で、免疫チェックポイント阻害薬による治療中にしばしば見られるとされている。<sup>9</sup> Pseudoprogession は画像上腫瘍の病勢進行と鑑別が難しいことがよくあり、とくに肺病変に現れた場合は肺炎や間質性肺炎との鑑別が困難で、組織生検が行われた報告が散見される。Tanizaki らは nivolumab 投与により pseudoprogession を起こしたのち縮小した非小細胞肺癌による肝転移巣を生検し、腫瘍細胞の消失と CD3, CD4, CD8 陽性リンパ球の浸潤した線維化巣のみを認めたと報告している。<sup>9</sup> また Kumagai らも肺癌に対して nivolumab 投与後に現れた肺転移巣周囲の浸潤影を経気管支鏡的に生検し、リンパ球などの炎症細胞浸潤を認め間質性肺炎としてステロイド治療を行ったのち、浸潤影の消退と同時に腫瘍の縮小を認め、これらの浸潤影が pseudoprogession であったとする報告をしている。<sup>10</sup> Izumida らは肺癌の治療中に増大した頸部リンパ節を生検し、CD3 や CD8 陽性の炎症性細胞が密に浸潤した像を証明したことで病勢進行から pseudoprogession を鑑別するのに有用であったと報告している。<sup>11</sup> これらの報告では少数ではあるもののいずれも nivolumab による奏効例において腫瘍内への炎症細胞浸潤が組織学的に証明されたとしており、しかも腫瘍細胞の消失した組織中では持続した「炎症反応」の結果である線維化を確認している。Riaz らは悪性黒色腫に対して nivolumab による治療前と治療中の腫瘍組織生検を行い、治療効果別に腫瘍組織内の免疫担当細胞のポピュレーションを調べて報告している。この報告によると完全奏効/部分奏効例では病勢進行例に比べて組織中の CD8 陽性細胞、NK 細胞が有意に増えていたとしている。<sup>8</sup> Kamphorst らは nivolumab により抗腫瘍効果が見られた非小細胞肺癌患者の 80% に末梢血中に PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞が投与 4 週間以内出現し、また同様に効果のなかった患者の 70% の末梢血中に PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞が現れなかったと報告している。<sup>12</sup> よって nivolumab の抗腫瘍効果は従来の細胞障害性抗癌剤のように薬剤の直接作用による腫瘍壊死ではなく、やはり CD8 陽性 T 細胞を中心とした炎症細胞浸潤による免疫応答、いわば「炎症反応」を主体としたものであり、とくに著効例では腫瘍組織内での慢性的な「炎症反応」の持続の結果、壊死ではなく線維化が起こっている可能性が示唆される。本症例のように出血性腫瘍に対して免疫応答によるゆっくりとした「炎症反応」機転を主体とした抗腫瘍効果が得られれば、線維化形成により強い壊死や穿孔を起こすことな

く止血を得られる可能性があり、壊死や出血が起こると重篤な合併症を起こしそうな転移巣がある場合に免疫治療の役割を考える上で興味深い。本症例のような小腸転移からの出血を来すような病変に対して免疫チェックポイント阻害薬はその作用機序から従来の治療より安全な治療となる可能性が期待できるが、同様の報告は国内外ともに見られなかった。今後症例を集積してさらなる検討が望まれる。

## 結 語

化学療法を契機に肺癌小腸転移による消化管出血が持続している状態であったが、nivolumab 投与後に止血が得られ全身状態の改善が見られたため、さらに後治療として細胞障害性化学療法の再導入につなげることができた症例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第 58 回日本肺癌学会学術集会において発表された。

## REFERENCES

1. 立石一成, 小泉知展, 漆畑一寿, 山本 洋, 花岡正幸, 久保恵嗣. 診断および治療経過を観察できた肺腺癌小腸転移の 1 例. 肺癌. 2012;52:310-314.
2. Iwata T, Inoue K, Kiriiike S, Izumi N, Mizuguchi S, Tsukioka T, et al. Hemorrhagic small intestine cancer with solitary pulmonary metastasis initially presented as suspected primary lung cancer: an autopsy report. *Osaka City Med J*. 2007;53:109-116.
3. 中坪直樹, 山口博紀, 佐藤宗勝, 奥村 稔, 高橋 敦. 下血で発症した肺癌小腸転移の 1 例. 日本臨床外科医学会雑誌. 1997;58:2904-2908.
4. Cheon YH, Kim MJ, Kang MG, Kim HJ, Lee SS, Kim CY, et al. Bowel perforation after erlotinib treatment in a patient with non-small cell lung cancer. *Yonsei Med J*. 2011; 52:695-698.
5. Iwata T, Toda M, Ohta N, Izumi M, Hanada S, Miura T. Hematemesis following rapid recanalization of the obstructed left main bronchus with crizotinib in a 92-year-old patient with EML4-ALK rearrangement-positive lung adenocarcinoma. 肺癌. 2014;54:951-954.
6. Schellhaas E, Loddenkemper C, Schmittel A, Buhr HJ, Pohlen U. Bowel perforation in non-small cell lung cancer after bevacizumab therapy. *Invest New Drugs*. 2009;27: 184-187.
7. Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:85-96.
8. Riaz N, Havel JJ, Makarov V, Desrichard A, Urba WJ, Sims JS, et al. Tumor and Microenvironment Evolution during Immunotherapy with Nivolumab. *Cell*. 2017;171: 934-949.e15.

9. Tanizaki J, Hayashi H, Kimura M, Tanaka K, Takeda M, Shimizu S, et al. Report of two cases of pseudoprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab-including histological analysis of one case after tumor regression. *Lung Cancer*. 2016;102:44-48.
10. Kumagai T, Kimura M, Inoue T, Tamiya M, Nishino K, Imamura F. Delayed pseudoprogression of lung adenocarcinoma accompanied with interstitial lung disease during chemotherapy after nivolumab treatment. *Thorac Cancer*. 2017;8:275-277.
11. Izumida T, Kawagishi Y, Tsuji H. Pseudoprogression in lung adenocarcinoma during treatment with nivolumab. *BMJ Case Rep*. 2017;2017.
12. Kamphorst AO, Pillai RN, Yang S, Nasti TH, Akondy RS, Wieland A, et al. Proliferation of PD-1+ CD8 T cells in peripheral blood after PD-1-targeted therapy in lung cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:4993-4998.