

CASE REPORT

ニボルマブ投与後に腸炎、肝機能障害に加え 好中球減少を発症した1症例

西條天基¹・田中彰彦¹・伊藤哲思²・池田徳彦³

A Case of Nivolumab-induced Severe Neutropenia with Stomatitis, Enteritis and Liver Dysfunction

Takamoto Saijo¹; Akihiko Tanaka¹; Tetsushi Ito²; Norihiko Ikeda³

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, Toda Central General Hospital, Japan; ³Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Treatment with immune checkpoint inhibitors is associated with several immune-related adverse events (irAEs). We herein report a case report of nivolumab-induced severe neutropenia with stomatitis that was improved by steroid pulse therapy. **Case.** A 74-year-old man with EGFR mutation-negative adenocarcinoma (Stage IVB) was treated with nivolumab after the failure of systemic chemotherapy. Severe enteritis was experienced after 4 courses (3 months) of nivolumab treatment. Although enteritis was controlled by prednisolone, new irAEs, such as liver dysfunction and severe neutropenia with stomatitis appeared after the fifth course of nivolumab. The patient made a quick recovery from these irAEs after steroid pulse therapy. In addition, the tumor size was significantly decreased by the fifth course of nivolumab therapy. In spite of the interruption of further treatment due to adverse events, tumor progression was not observed at 27 months after the final administration of nivolumab. **Conclusion.** Neutropenia is rarely induced by immune checkpoint inhibitors; however, the opportunities for combination treatment with myelosuppressive chemotherapy and immune checkpoint inhibitors will increase in the very near future. The diagnosis of immune checkpoint inhibitor-induced neutropenia is important for allowing the timely administration of steroid therapy.

(JLCC. 2018;58:996-1000)

KEY WORDS — Nivolumab, Non-small cell lung cancer, Immune-related adverse events (irAEs), Neutropenia, Steroid pulse therapy

Corresponding author: Takamoto Saijo.

Received July 18, 2018; accepted October 22, 2018.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) による多様な免疫関連有害事象 (irAE) が経験されている。ニボルマブ (NIVO) 投与後に腸炎、肝機能障害、口内炎を伴う好中球減少を発症した症例を経験した。 **症例.** 74歳男性。肺腺がん、IVB期。前医で四次治療にNIVOを実施、3コースで奏効、4コース後から水様性下痢出現。整腸剤、止痢剤で経過観察したが下痢は持続 (Grade 3)、経口摂取低下、全身状態も低下した。緩和治療の方針となり当院に転院。下痢に対しプレドニゾロン (PSL) 50 mg 内服、6日目に下痢と経口摂取は改善した。PSL開始17日後にNIVO5コース目を実施。実施11日後に肝機

能障害 (Grade 3)、17日後に好中球減少 (Grade 4) が出現。抗菌薬、G-CSF、ステロイドパルス療法により肝機能、好中球数は回復した。腫瘍はNIVO投与5コースで著明に縮小した。その後、治療を中止し経過観察、NIVO最終投与27か月後現在、無増悪生存中である。 **結論.** ICIによる好中球減少は稀だが、今後殺細胞性抗悪性腫瘍薬と併用の機会も増えると予想され、好中球減少の原因としてirAEも含めて鑑別診断・安全管理をする必要がある。

索引用語 — ニボルマブ、非小細胞肺がん、免疫関連有害事象、好中球減少、ステロイドパルス療法

戸田中央総合病院¹一般内科、²呼吸器外科、³東京医科大学病院呼吸器・甲状腺外科学分野。

論文責任者：西條天基。

受付日：2018年7月18日、採択日：2018年10月22日。

背景

免疫チェックポイント阻害薬の一つである抗 PD-1 抗体は、リンパ球および腫瘍細胞表面にそれぞれ存在する PD-1 および PD-L1 の結合を阻害することにより免疫寛容を解除し、がんに対する免疫応答を賦活化する。ニボルマブはわが国で開発された抗 PD-1 抗体であり悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎がん、頭頸部がん、古典的ホジキンリンパ腫および胃がんなど多くの悪性腫瘍に対し、腫瘍縮小に加え長期生存など、優れた抗腫瘍効果が認められている。CheckMate-017 試験¹および CheckMate-057 試験²の結果に基づきニボルマブは、進行再発非小細胞肺癌に対する二次治療として標準的治療の一つと考えられている。また同じ抗 PD-1 抗体のペムブロリズマブは、PD-L1 強陽性の非小細胞肺癌に対する一次治療としても有効性が証明されている。³ このように抗 PD-1 抗体による治療成績向上が期待される一方、皮膚障害、肺障害、肝・胆・膵障害、消化管障害、腎障害、神経筋障害、内分泌障害などの免疫関連有害事象 (irAE) が経験されている。免疫チェックポイント阻害薬投与により免疫の調節が正常に機能せず免疫寛容が破綻されて、自己免疫疾患様の副作用が発生すると考えられている。本稿では、ニボルマブ投与後に腸炎、肝機能障害に加え口内炎を伴う好中球減少を重複して発症し、ステロイドホルモン投与により軽快した非小細胞肺癌症例を経験したので報告する。

症例

症例：74 歳、男性。

既往歴：心筋梗塞、肺気腫、2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧、前立腺肥大。

生活歴：喫煙 20 本/日×50 年、機会飲酒。

現病歴：2013 年、かかりつけ医で陳旧性心筋梗塞経過観察中に CEA 高値を指摘された。胸部 CT で左肺上葉 S³ に結節影、頭部 MRI で転移性脳腫瘍を 2 か所(左頭頂葉に径 8 mm、右頭頂葉に径 5 mm) 指摘され、原発性肺癌が疑われた。

2014 年 1 月に脳転移に対しガンマナイフ治療を実施後、前医に精査目的で紹介。全身精査により EGFR 陰性肺腺がん、cT2aN2M1c；stage IVB (BRA) の診断を得た。2014 年 2 月、Performance Status (PS) は 0 と良好であったため、前医で初回化学療法：カルボプラチン＋ペメトレキセド (PEM) 4 コース、PEM 維持治療 2 コース(全身倦怠感で治療中止)、2014 年 9 月、二次治療：ドセタキセル 16 コース(最良効果は PR)。転移性脳腫瘍の新規病変に対しガンマナイフ治療を 2014 年 12 月、2015 年 8 月にそれぞれ実施。2016 年 1 月、三次治療：S-1 1 日 120 mg 3 コース(胸水貯留で病勢増悪)。2016 年 4 月から四次治療：ニボルマブを開始、3 コースで奏効した。4 コース後から水様性下痢が出現した。ニボルマブ治療に伴う irAE を疑い、下部消化管内視鏡を行ったが異常を認めなかった。整腸剤、止痢剤で経過観察したが、下痢

Table 1. Laboratory Findings on the Date of Admission

	Biochemistry		Hematology		
	Re-admission (Jul. 2016)	Admission (Jun. 2016)		Re-admission (Jul. 2016)	Admission (Jun. 2016)
TP	6.2 g/dl	6.3 g/dl	WBC	6180/μl	4870/μl
ALB	3.2 g/dl	3.2 g/dl	neutrophil	89%	78%
BUN	20.7 mg/dl	12.3 mg/dl	eosinophil	0%	1%
Cre	0.59 mg/dl	0.66 mg/dl	basophil	0%	0%
FBS	698 mg/dl	165 mg/dl	monocyte	1%	7%
HbA1c	9.6%	7.8%	lymphocyte	10%	14%
T-Bil	0.6 mg/dl	0.6 mg/dl	RBC	466×10 ⁴ /μl	398×10 ⁴ /μl
AST	263 IU/l	53 IU/l	Hb	14.2 g/dl	12.2 g/dl
ALT	383 IU/l	50 IU/l	Ht	41.1%	35.1%
γ-GTP	76 IU/l	142 IU/l	Plt	16.8×10 ⁴ /μl	18.4×10 ⁴ /μl
CPK	67 U/l	67 U/l			
ALP	663 U/l	663 U/l	Tumor marker		
LDH	199 U/l	199 U/l	CEA	-	8.3 ng/ml
Na	132 mEq/l	139 mEq/l	CA19-9	-	70.9 U/ml
K	4.4 mEq/l	3.0 mEq/l			
Cl	97 mEq/l	102 mEq/l			
Ca	8.3 mEq/l	8.1 mEq/l			
CRP	1.0 mEq/l	1.2 mEq/l			

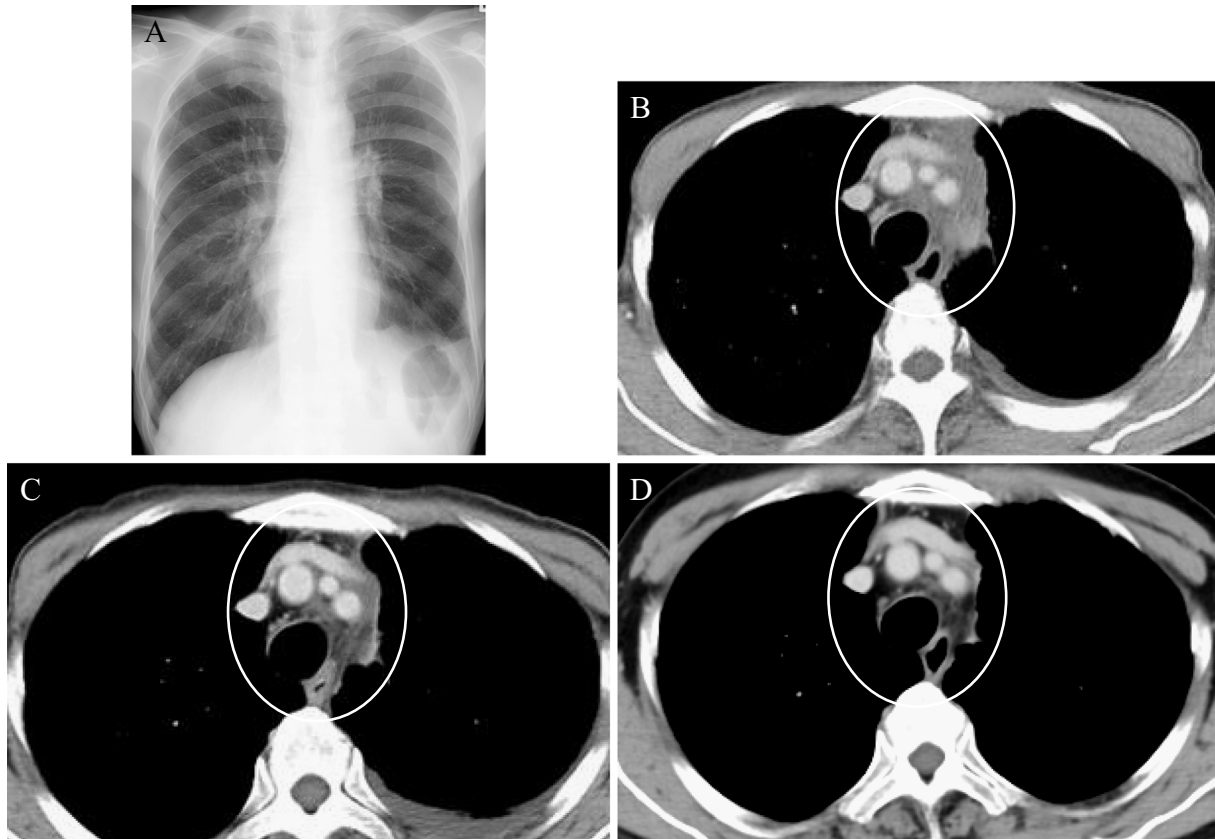


Figure 1. A. Chest X-ray on admission. B-D. Changes in the size of the mediastinal lymph nodes swelling from nivolumab treatment. B. Mediastinal lymph node swelling after 4 cycles of nivolumab (June 2016). C. The decrease in the size of the mediastinal lymph nodes after 5 cycles of nivolumab (July 2016). D. The further decrease in size of the mediastinal lymph nodes after 24 months of nivolumab treatment (July 2018).

は持続，経口摂取低下，全身倦怠感，体重減少により全身状態低下 (PS 3) したため，緩和治療の方針となり自宅から近い当院に 2016 年 6 月転院したが，便秘禁するほどの 1 日に 7 回以上の水様性下痢は持続 (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 で Grade 3) していたため，当院に緊急入院となった。

入院時現症：身長 172.5 cm，体重 58.1 kg (1 か月で 8.3 kg 減少)，体温 36.7°C，脈拍 68/分・整，血圧 102/60 mmHg，SpO₂ 98% (室内気)，意識清明，PS 3，表在リンパ節触知なし，心音正常，呼吸音異常なし，色素沈着なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では血算は Hb 値 12.2 g/dl と軽度貧血を認めた。一般生化学所見では AST 53 IU/l，ALT 50 IU/l， γ -GTP 142 IU/l と軽度肝機能障害を認めた。電解質は Na 139 mEq/l，K 3.0 mEq/l，Cl 102 mEq/l と低 K 血症であった。

入院時画像所見：胸部単純写真 (Figure 1A)：左肋骨横隔膜角鈍化，胸部 CT (Figure 1B)：上部気管傍リンパ節腫大を認めた。

治療経過 (Figure 2)：下痢に対して治療アルゴリズム⁴に沿ってプレドニゾン (PSL) 50 mg/日を内服開始，6 日目に下痢は治まり固形便となった。また，経口摂取も通常どおりに可能となった。13 日目に一旦退院，ニボルマブ 4 コース実施後，腫瘍縮小効果を得ていたことから，外来通院でニボルマブ 5 コース目を実施した。また翌日から PSL 40 mg/日に漸減した。5 コース目実施後，下痢の再発はなかったが，投与 11 日目，Grade 4 の高血糖，Grade 3 のトランスアミナーゼ値の上昇を認め (Table 1)，緊急入院となった。グリチルリチン酸 150 mg/日の内服を行ったが，トランスアミナーゼ値は Grade 4 に上昇，さらに緊急入院後に Grade 2 の口内炎の併発後，Grade 4 の好中球減少を認めた。ステロイドパルス療法を開始するとともに G-CSF 皮下注射 75 μ g/回/日を 4 日間，タゾバクタム/ピペラシリン 1 回 4.5 g，1 日 3 回点滴を 5 日間実施した。ステロイドパルス療法はメチルプレドニゾン 1000 mg/日を 3 日間，500 mg/日を 3 日間，250 mg/日を 3 日間，125 mg/日を 3 日間の後，ヒドロコルチゾン 40 mg，30 mg，20 mg と漸減治療

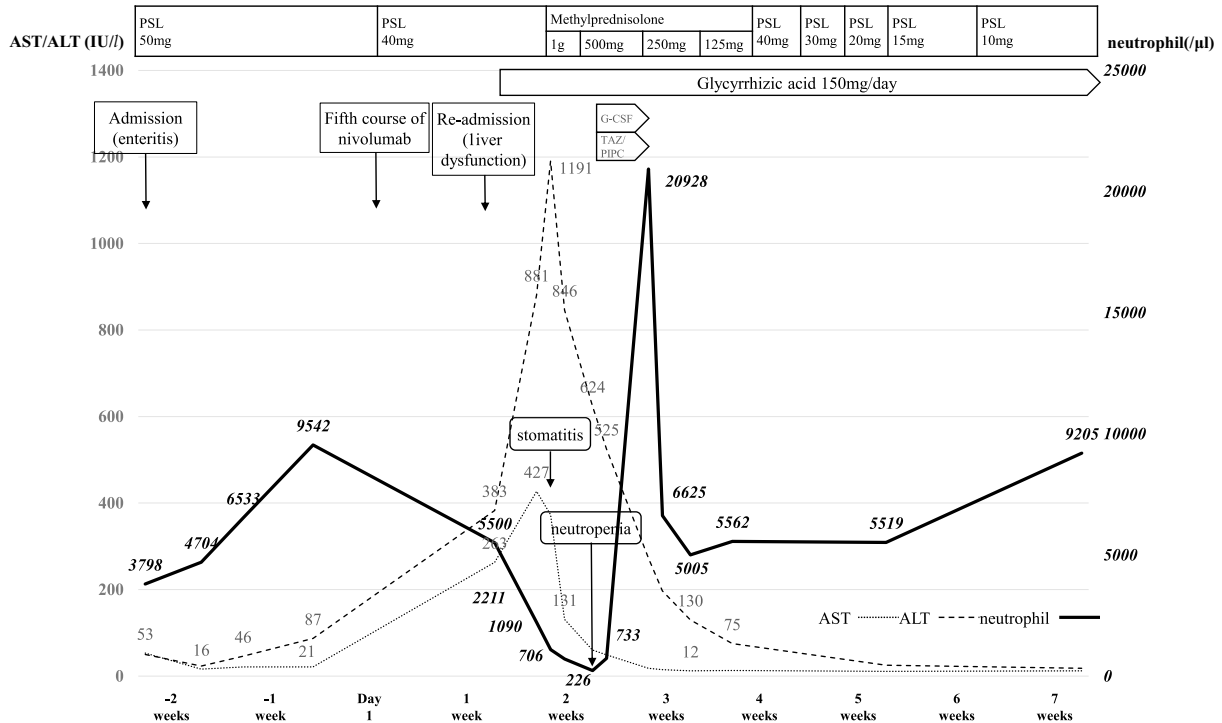


Figure 2. The transition of the AST/ALT value and the transition of the neutrophil values.

を実施，全身状態が改善したため退院となった．ヒドロコルチゾン は，40 mg/日を4日間，30 mg/日を3日間，20 mg/日を4日間，15 mg/日を7日間，10 mg/日を7日間，5 mg/日を21日間と漸減治療を実施した．ニボルマブ5コース後，腫瘍縮小効果を認めた (Figure 1C)．PSL 漸減後に，内服中止2週間後からGrade 3の下痢の出現を認めた．irAEの腸炎再燃と考えると，ヒドロコルチゾン 40 mg/日から再び漸減，現在もヒドロコルチゾン 10 mg/日の内服を継続している．ニボルマブ最終投与後27か月の現在，増悪を認めていない (Figure 1D)．

考 察

国内外の臨床試験結果によると免疫チェックポイント阻害薬・ニボルマブによる irAE の発現頻度は高くないものの，発現部位や種類，発現時期は多様で予測が困難である．下痢などの消化器障害，肝機能障害は少なからず認められているが，好中球減少は国内第II相試験 (ONO-4538-05, 06)⁵ および海外第III相試験 (CheckMate-017, CheckMate-057)^{1,2} で各々1例ずつであった．実地診療でニボルマブを使用した場合の好中球減少は4例の報告がある．⁶⁻⁸ いずれも海外の報告であり国内症例での報告はない．免疫チェックポイント阻害薬は殺細胞性抗悪性腫瘍薬と異なり，造血障害の少ないことも特徴である．本症例はニボルマブ投与後に肝機能障害，それに加えて口内炎を先行症状とする好中球減少を

認めたため，ニボルマブによる irAE と診断でき，ステロイドパルス療法とその後の漸減治療が奏効した．ニボルマブ投与による好中球に対する免疫寛容状態の解除によって生じた自己免疫反応が，好中球減少をもたらしたと推定される．このように免疫チェックポイント阻害薬であっても，殺細胞性高悪性腫瘍薬と機序は異なるが造血障害が起こる可能性を念頭に置く必要がある．irAE の発生は良好な予後と相関するという報告^{9,10} もあり，的確な治療が必須と思われる．CheckMate-017 試験¹ および CheckMate-057 試験² では，ニボルマブ投与に伴う irAE は投与開始後3か月以内に概ね発現することが報告されている．¹¹ 本症例では治療開始3か月後の発症であった．免疫チェックポイント阻害薬による好中球減少は稀であるものの，殺細胞性抗悪性腫瘍薬との併用が治療効果を増強するという報告^{12,13} もあり，併用の機会も今後増えると予測され，ステロイドホルモン投与の是非を含めた確な鑑別診断・対症療法が重要と思われる．

2016年12月に刊行された日本臨床腫瘍学会作成の「がん免疫療法ガイドライン」¹⁴ では，Grade 3の下痢に対して免疫チェックポイント阻害薬の“投与を中止する”，もしくは“ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合，投与再開を検討する”と記載されている．本症例は2016年6月に経験した症例であるが，診療内容は結果的に本ガイドラインに沿ったものとなっている．本症例では，Grade 3の下痢に対してステロイド投与によ

り速やかな回復を認めたとともに、4コース目までのニボルマブ投与により優れた腫瘍縮小効果が得られたため、ニボルマブの慎重投与を再開した。ニボルマブ再投与により、下痢の再発は認められなかったが多彩な irAE を認めた。一方、本症例はニボルマブ5コース目の投与によりさらに腫瘍縮小を認め、長期生存中（ニボルマブ最終投与から27か月、肺がんの初回治療から56か月）である。これらの結果は、日本臨床腫瘍学会のガイドラインが推奨する記載内容が本症例での対応を支持するものであると考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：池田徳彦[寄付金]小野薬品

本症例の要旨は、第181回日本肺癌学会関東支部学術集会（2018年3月、東京）で発表した。

REFERENCES

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinó L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
4. 小野薬品工業. 非小細胞肺癌の適正使用ガイド「オブジーボ」. 2016.
5. Nishio M, Hida T, Atagi S, Sakai H, Nakagawa K, Takahashi T, et al. Multicentre phase II study of nivolumab in Japanese patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer. *ESMO Open*. 2016;1:e000108.
6. Tabchi S, Weng X, Blais N. Severe agranulocytosis in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2016;99:123-126.
7. Turgeman I, Wollner M, Hassoun G, Bonstein L, Bar-Sela G. Severe complicated neutropenia in two patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Anticancer Drugs*. 2017;28:811-814.
8. Liu C, Ding L, Zhu YH, Chen C. A rare case of lung carcinoma acquires multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia radiologically mimicking metastasis caused by nivolumab therapy-associated neutropenia. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1375-1377.
9. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:374-378.
10. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, et al. Early immune-related adverse events and association with outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab: a prospective cohort study. *J Thorac Oncol*. 2017;12:1798-1805.
11. Reckamp K, Brahmer JR, Spigel DR, Rizvi NA, Poddubskaya E, West H, et al. Phase 3, Randomized Trial (CheckMate 017) of Nivolumab (NIVO) vs Docetaxel in Advanced Squamous (SQ) Cell Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2015;10(Suppl 2): Oral 02.01.
12. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-2092.
13. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288-2301.
14. 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン. 金原出版; 2016.