

CASE REPORT

ペムブ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

北台留衣¹・川合祥子¹・木村莉葉¹・
弥勒寺紀栄¹・細見幸生¹

Lateral Uveitis Induced by Pembrolizumab in Patients with Non-small Cell Lung Cancer: a Case Report

Rui Kitadai¹; Shoko Kawai¹; Rika Kimura¹;
Kie Mirokuji¹; Yukio Hosomi¹

¹Department of Thoracic Oncology and Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pembrolizumab has been approved for the treatment of programmed cell death-1 ligand-1 (PD-L1)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). However, broad symptoms of immune-related adverse events (irAEs) have been reported, with uveitis one reported symptom, although its frequency is low. **Case.** A 52-year-old woman was treated with pembrolizumab for strongly PD-L1-positive NSCLC as the first-line chemotherapy. On day 9, she complained of pain and conjunctival injection of the left eye. Given her lateral symptoms, infection was suspected, and levofloxacin ophthalmic solution was administered. However, the symptoms did not improve, and she was subsequently diagnosed with uveitis caused by pembrolizumab. The administration of topical corticosteroid was initiated, and the uveitis was successfully treated. **Conclusion.** The possibility of uveitis as an irAE should be suspected in patients presenting with eye symptoms during immunotherapy treatment, even if the symptoms are lateral.

(JLCC. 2019;59:265-269)

KEY WORDS — Pembrolizumab, Uveitis, Lateral, Non-small cell lung cancer, Anti-PD-1 antibody

Corresponding author: Shoko Kawai.

Received January 24, 2019; accepted March 20, 2019.

要旨 — **背景.** ペムブロリズマブは programmed cell death-1 ligand-1 (PD-L1) 陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に対して適応を有している。有害反応として自己免疫の賦活化に伴う免疫関連有害事象が知られており、その1つとして、頻度は少ないがぶどう膜炎が報告されている。**症例.** 52歳、非喫煙の女性。肺腺癌に対して1次治療としてペムブロリズマブ投与を開始したが、開始9日目に左眼の疼痛と眼球結膜充血を認めた。片側性であったことから細菌性結膜炎を疑い、レボフロキサ

シン点眼を開始したが症状は改善しなかった。眼科での精査と臨床経過から、最終的にペムブロリズマブによるぶどう膜炎と診断した。ステロイド点眼を開始したところ、速やかに改善した。**結論.** 免疫チェックポイント阻害薬投与中に眼症状が出現した場合は、片側性であっても免疫関連有害事象によるぶどう膜炎の可能性を念頭に置く必要がある。

索引用語 — ペムブロリズマブ、ぶどう膜炎、片側性、非小細胞肺癌、抗PD-1抗体

¹がん・感染症センター都立駒込病院呼吸器内科。
論文責任者：川合祥子。

受付日：2019年1月24日、採択日：2019年3月20日。

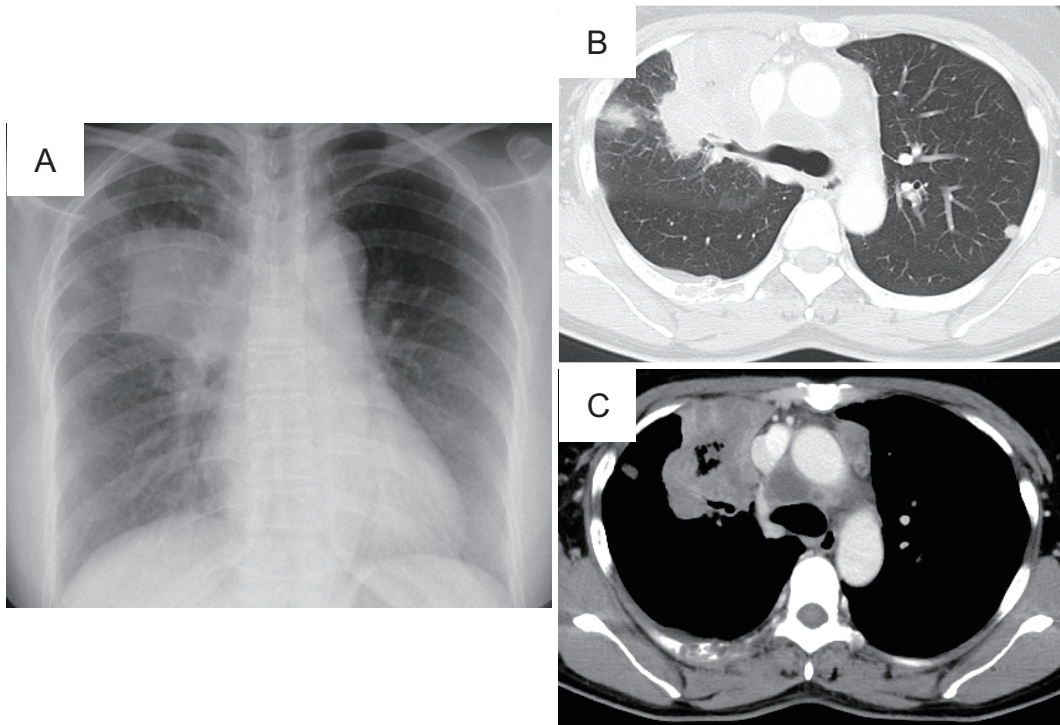


Figure 1. Chest X-ray (A) and computed tomography (B, C) findings before receiving pembrolizumab showed a nodule in the right upper and middle lung fields.

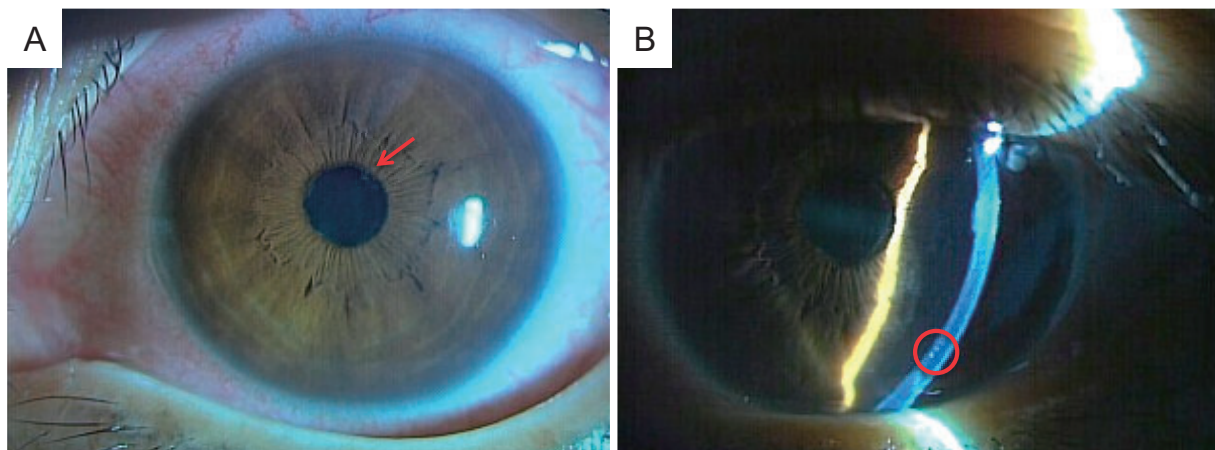


Figure 2. The left eye exhibited ciliary injection and fibrin deposition (A). A slit-lamp image of the left eye showed keratic precipitate (B).

着と診断された (Figure 2A). 細隙灯でも前房内に多くの炎症細胞を認め、角膜後面沈着物 (Figure 2B) も認められたため、Grade 2 の虹彩毛様体炎と診断した。梅毒、T-SPOT、rheumatoid factor (RF)、anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)、angiotensin converting enzyme (ACE) は陰性であった。ステロイド点眼を開始したところ、毛様充血と前眼部炎症は速やかに消失した。全身ステロイド療法は行わなかった。虹彩後癒着の軽度

残存を認めたほかに特記すべき所見はなく、点眼薬の漸減を行った。ペムブロリズマブ投与は継続しているが、7ヶ月後の現在までぶどう膜炎の再発は認められていない。

考 察

PD-1 は活性化 T 細胞上に発現する受容体であり、抗原提示細胞が提示する PD-L1 や PD-L2 に結合し、T 細

胞の活性化を抑制する。また、自己反応性 T 細胞に免疫不応答を誘導することで自己免疫疾患の病態を抑制する。⁴ 免疫チェックポイント阻害薬は PD-1 と PD-L1 を標的とした抗体が承認をされている。抗 PD-1 抗体は PD-1 と PD-L1 および PD-L2 との結合を阻害することで、抗腫瘍効果を示すと考えられているが、一方で irAE という免疫チェックポイント阻害薬に特有の有害事象を惹起する。

免疫チェックポイント阻害薬による眼関連の irAE 発生頻度は約 1% であり、前部に生じることが多い。⁵ ペムプロリズマブによるぶどう膜炎の発生頻度は 0.6% と報告されている。⁶ 報告では治療開始から数週間から数ヶ月以内に発症し、眼痛、羞明、飛蚊症、霧視などが初期症状として認められる。⁵

眼球は、感染の侵襲や炎症を防ぐための解剖学的、免疫学的に特徴的な構造・機構を有している。解剖学的には無リンパ組織であり、血液網膜関門が存在している。⁷ 免疫学的には、T 細胞が活性化を受けて血液網膜関門を通過し、眼内に侵入した場合でも、⁸ 眼細胞からの TGF- β や可溶性 FAS リガンドの分泌、角膜や前部ぶどう膜、網膜の細胞での Fas リガンドの発現、MHC 低発現によって、免疫特権部位となっている。⁹ また前房内に入った抗原に対して、前房関連免疫偏位という全身性の免疫寛容が起こる。⁹ これらの仕組みが破綻したときに自己免疫性ぶどう膜炎が生じる。実験的自己免疫性ぶどう膜炎の動物モデルでは、CD4 陽性 T 細胞が活性化されて Th1 と Th17 に分化することによって同病態が誘発されることがわかっている。¹⁰ T 細胞が活性化される場所としては、腸内で網膜特異的な T 細胞の活性化が起こり、その T 細胞が眼内に侵入することで惹起されることが示されている。⁸ PD-1 欠損マウスでは IL-6 の過剰産生により T 細胞の Th17 への分化が起こるため、PD-1 は IL-6 の産生を抑制して自己免疫性ぶどう膜炎を誘発する Th17 への分化を抑制している。¹¹ これらの機序から、抗 PD-1 抗体投与によるぶどう膜炎は、抗 PD-1 抗体による T 細胞の活性化とエフェクター T 細胞への分化が関与している可能性が示唆される。また PD-1 欠損マウスでは、T 細胞の増加により腸内細菌叢に結合性の低い腸管免疫グロブリン A (IgA) を産生する B 細胞が不適切に選択され、IgA の質的な変化が生じることにより腸内細菌に変化が起こるとされている。¹² PD-1 欠損マウスに抗生物質を投与して腸内細菌量を減少させたところ T 細胞の活性化は抑えられたことから、PD-1 ノックアウトマウスにおける腸内細菌叢の変化がぶどう膜炎の発症に関与している可能性が示された。¹² 以上より、抗 PD-1 抗体投与により腸内環境が変化することで、B 細胞と T 細胞がともに過剰に活性化され、irAE としてのぶどう膜

炎を引き起こすことが示唆される。

ぶどう膜炎の鑑別診断に関しては、病歴、眼所見を含めた身体所見、一般的な採血項目が特定の診断につながるような所見がなければ、梅毒の血清学的検査とサルコイドーシス、結核に関する血清学的検査と胸部 X 線が推奨される。しかし、短期間の局所的なステロイド治療で改善する 1 回のみ軽度のぶどう膜炎であれば、それ以上の検査は必要ないと報告されている。¹³ 本症例は片側性の結膜充血を認めたため、まず、細菌性結膜炎を疑って抗菌薬点眼を開始したものの症状の改善を認めなかった。その後ぶどう膜炎の所見を認めたが、梅毒、結核による原因の可能性が低いと考えたため、ステロイド点眼を開始した。鑑別診断としては、ウイルス性、サルコイドーシス、原田病、ベーチェット病が考えられたが、身体所見、眼底所見、血液検査、胸部 X 線では明らかな所見を認めず、ペムプロリズマブによる irAE と診断した。免疫チェックポイント阻害薬によるぶどう膜炎は多くは両側性で報告されているが、転移性メラノーマに対するペムプロリズマブ投与 12 週後に片側性ぶどう膜炎を発症した症例の報告もある。¹⁴ 調べた限りでは片側性の症例報告は 1 例のみであったが、片側性の機序についての記載はなかった。薬剤性の片側性ぶどう膜炎の報告もあるが、なぜ片側性になるのかの機序は不明である。irAE のぶどう膜炎の治療は、ステロイドの点眼、眼内投与、全身投与である。⁵ 前部のぶどう膜炎はステロイド点眼で改善することが多いが、後部のぶどう膜炎はステロイド点眼単独では奏効せず、ステロイド眼内投与や全身投与を必要とすることが多い。¹⁵ また、重症例では免疫チェックポイント阻害薬の中止が必要となる。⁵ 本症例は前部ぶどう膜炎である虹彩毛様体炎であり、ステロイド点眼のみで症状は速やかに改善した。

結 語

今回、ペムプロリズマブによる片側性前部ぶどう膜炎を発症した 1 例を経験した。免疫チェックポイント阻害薬投与中に眼症状が出現した場合は、片側性であっても irAE によるぶどう膜炎の可能性を念頭に置く必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：細見幸生 [講演料など] 日本イーライリリー

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Lopes G, Wu YL, Kudaba I, Kowalski D, Cho BC, Castro G, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl):LBA4.
 4. Chikuma S, Terawaki S, Hayashi T, Nabeshima R, Yoshida T, Shibayama S, et al. PD-1-mediated suppression of IL-2 production induces CD8⁺ T cell anergy in vivo. *J Immunol*. 2009;182:6682-6689.
 5. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, Sato T, Shields JA. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina*. 2018;38:1063-1078.
 6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019;37:537-546.
 7. de Andrade FA, Fiorot SH, Benchimol EI, Provenzano J, Martins VJ, Levy RA. The autoimmune diseases of the eyes. *Autoimmun Rev*. 2016;15:258-271.
 8. Horai R. Gut microbiota linked to autoimmune uveitis. *Ann Eye Sci*. 2017;2. pii: 19.
 9. Mérida S, Palacios E, Navea A, Bosch-Morell F. New Immunosuppressive Therapies in Uveitis Treatment. *Int J Mol Sci*. 2015;16:18778-18795.
 10. Forrester JV, Klaska IP, Yu T, Kuffova L. Uveitis in mouse and man. *Int Rev Immunol*. 2013;32:76-96.
 11. Rui Y, Honjo T, Chikuma S. Programmed cell death 1 inhibits inflammatory helper T-cell development through controlling the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:16073-16078.
 12. Kawamoto S, Tran TH, Maruya M, Suzuki K, Doi Y, Tsutsui Y, et al. The inhibitory receptor PD-1 regulates IgA selection and bacterial composition in the gut. *Science*. 2012;336:485-489.
 13. Harman LE, Margo CE, Roetzheim RG. Uveitis: the collaborative diagnostic evaluation. *Am Fam Physician*. 2014; 90:711-716.
 14. Aaberg MT, Aaberg TM Jr. Pembrolizumab Administration Associated with Posterior Uveitis. *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11:348-351.
 15. Hanna KS. A Rare Case of Pembrolizumab-Induced Uveitis in a Patient with Metastatic Melanoma. *Pharmacotherapy*. 2016;36:e183-e188.