

CASE REPORT

Pembrolizumab による難治性大腸炎 —抗 TNF α 抗体に抵抗性を示した 1 例—

徳永拓也¹・大塚綱志¹・柊元洋紀²・
上田和弘³・西島浩雄¹・佐藤雅美³

Intractable Colitis After the Administration of Pembrolizumab That Is Resistant to Anti-TNF-alpha Antibody

Takuya Tokunaga¹; Tsunayuki Otsuka¹; Hiroki Kukimoto²;
Kazuhiro Ueda³; Hiroo Nishijima¹; Masami Sato³

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Gastroenterology, Kagoshima Kouseiren Hospital, Japan;

³Department of General Thoracic Surgery, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Immune checkpoint inhibitors (ICIs), such as Pembrolizumab, can cause immune-related adverse events (irAEs). We herein report a 49-year-old woman who developed refractory colitis after Pembrolizumab administration. **Case.** The patient had a left upper lobe lung adenocarcinoma that had been treated with Pembrolizumab as the fifth-line treatment. After the sixth administration of Pembrolizumab, she developed colitis as an irAE, complaining of abdominal pain, diarrhea and bloody stool. As the colitis did not respond to Prednisolone or anti-TNF α antibody, Cyclosporine was administered. The colitis was substantially improved after sufficient dosing of Cyclosporine. Some patients treated with ICIs die of colitis as an irAE. However, this is not well documented in the literature, and no consensus has been reached regarding appropriate treatment. **Conclusion.** The accumulation of a sufficient number of cases will reveal the efficacy of Cyclosporine in treating intractable colitis induced by Pembrolizumab.

(JLJC. 2019;59:395-400)

KEY WORDS — Lung cancer, Pembrolizumab, Immune-related adverse event (irAE), Anti-TNF α antibody, Cyclosporine

Corresponding author: Tsunayuki Otsuka.
Received April 16, 2019; accepted June 1, 2019.

要旨 — **背景.** Pembrolizumab をはじめとした免疫療法では、免疫関連有害事象を認めることが知られている。Pembrolizumab 投与後に難治性大腸炎を発症した症例を経験したので報告する。**症例.** 症例は 49 歳女性で、左上葉肺癌に対する 5 次治療として Pembrolizumab 投与を行った。6 コース目の投与後に腹痛・下痢・血便を認め、免疫関連有害事象である大腸炎を発症した。プレドニゾロン、抗 TNF α 抗体を用いて加療したが、抵抗を示し Cyclosporine の投与を要した。Cyclosporine の血中濃

度上昇とともに症状は改善した。免疫関連有害事象である大腸炎には、重篤な経過をたどるものもある。しかし、難治性大腸炎に関する報告は少なく、対応方法には一定した見解はない。**結論.** Cyclosporine 投与は、Pembrolizumab による難治性大腸炎に対し有効な治療方法である可能性がある。迅速な対応を可能にするために、十分な症例の蓄積が必要である。

索引用語 — 肺癌, ペムブロリズマブ, 免疫関連有害事象, 抗 TNF α 抗体, シクロスポリン

鹿児島厚生連病院¹呼吸器外科, ²消化器科; ³鹿児島大学大学院
医歯学総合研究科呼吸器外科分野.

論文責任者: 大塚綱志.

受付日: 2019 年 4 月 16 日, 採択日: 2019 年 6 月 1 日.

背景

ペムブロリズマブ (Pembrolizumab) は免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor : ICI) の一つで、ヒト programmed cell death protein 1 (PD-1) に対する、特異的 IgG4 モノクローナル抗体である。ICI は細胞障害性抗癌剤と並び、肺癌薬物治療において重要な位置を占めるようになった。一方で、免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) と呼ばれる特有の副作用を有しており、Pembrolizumab も他の ICI と同様に関質性肺疾患や大腸炎などの irAE を発症することが知られている。今回我々は、Pembrolizumab 投与後にステロイドと抗 TNF α 抗体に抵抗性を示した大腸炎を経験したので報告する。

症例

症例：49 歳、女性。

主訴：腹痛、血便。

既往歴：なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：X-10 年 7 月の肺癌検診で左上葉肺癌が疑われた。9 月に左肺上葉切除 + ND2a-1 が施行され、左上葉肺腺癌 [EGFR exon19 欠失変異陽性, pT1aN0M0 stage IA 肺癌取扱い規約第 7 版] と診断された。X-7 年 8 月に縦隔リンパ節転移に対して、化学放射線治療 (放射線治療：64 Gy/32 回, 化学療法：カルボプラチン + パクリタキセル；5 コース) が施行された。X-6 年 5 月に Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 判定で増悪 (progression disease : PD) (治療開始後 9 ヶ月) となり、2 次治療としてゲフィチニブの内服を開始し

た。その後、再度 PD (36 ヶ月) となり、X-3 年 5 月に 3 次治療としてペメトレキセド + カルボプラチン + ベバシズマブを計 6 コース施行した。しかし、X-2 年 6 月に PD (11 ヶ月) 判定となったため、組織再生検を施行した。遺伝子検査を行い EGFR exon19 欠失変異陽性、exon20 T790M 陰性、PD-L1 TPS 50% の結果となった。8 月から 4 次治療としてアファチニブを開始した。X-1 年 5 月に PD 判定 (9 ヶ月) となった後に受診がいったん途絶えた。X 年 1 月に当科再診となった。CT 検査で気管分岐部リンパ節腫大と、それによる気管・両側主気管支の中等度狭窄と食道狭窄を認めた。5 次治療として Pembrolizumab (200 mg/body) 投与を開始した。3 コース施行後、食道、気管・気管支の狭窄は改善した。部分奏効を得ながら計 5 コース施行した。6 月に 6 コース目の投与 (投与日を day 1 とする) となったが、day 9 に血便を自覚し、Grade 2 (有害事象共通用語基準 CTCAE v4.0) の下痢と診断した。Day 12 に下部消化管内視鏡検査 (Figure 1) を施行したところ、横行結腸から S 状結腸にびらんが散見され、特に脾彎曲部には全周性のびらん・浮腫状粘膜を認めた。発熱や炎症反応の上昇がないことから感染性腸炎よりも薬剤性大腸炎を疑った。便培養検査を提出しプレドニゾロン (Prednisolone : PSL) 25 mg (0.5 mg/kg) の内服を開始したが、症状の増悪があり、2~3 時間おきに下痢 (顕血便) を認めたため、day 18 に入院となった。

大腸粘膜の病理組織 (Figure 2) ではびまん性の炎症細胞浸潤、陰窩上皮への好中球・好酸球の浸潤、陰窩膿瘍形成、腺破壊が認められた。

入院時現症：Performance status : 1, 身長 : 152.3 cm, 体重 : 48.0 kg, 体温 : 36.4°C, 血圧 : 116/74 mmHg, 脈拍 : 98 回/分, SpO₂ : 98% (room air), 眼瞼結膜軽度貧

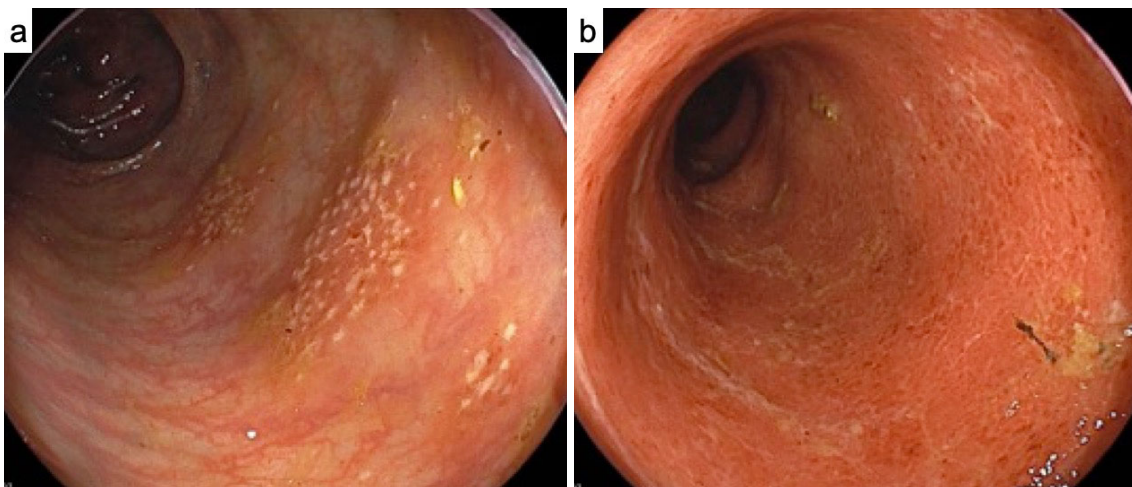


Figure 1. Images of colonoscopy. **a:** Descending colon, **b:** Rectum. Colonoscopy showed reddish mucosa (**a, b**) and a loss of normal vascularity (**b**).

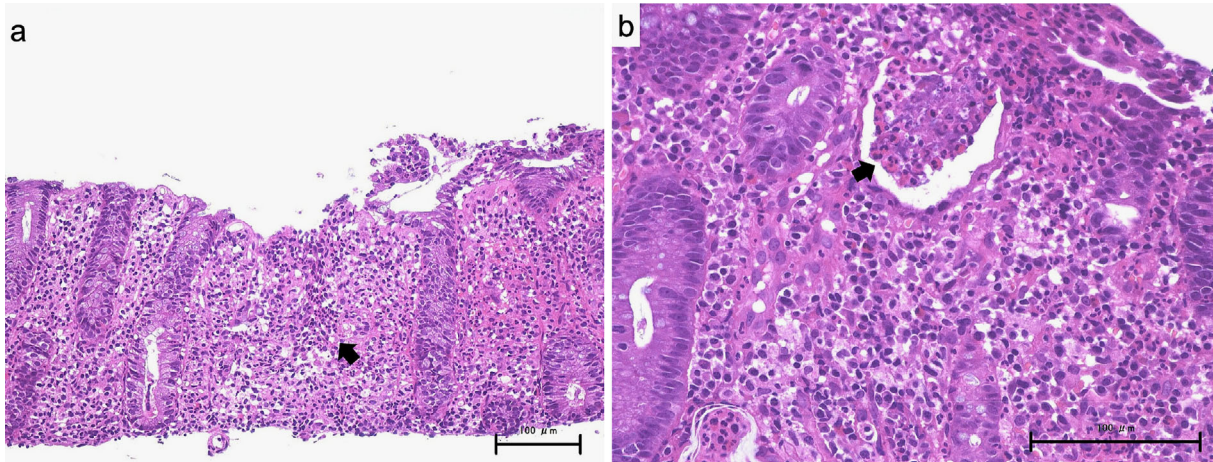


Figure 2. Histopathological images of the descending colon (**a**: 100- μ m scale) and rectum (**b**: 100- μ m scale). Biopsy specimens revealed dense inflammatory infiltrates, including neutrophils and eosinophils with crypt abscesses (**a**, **b**: the arrow).

Table 1. The Laboratory Findings on the Date of Admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	4,980/ μ l	TP	7.2 g/dl
Neutro	83.8%	Alb	4.0 g/dl
Lympho	7.3%	AST	13 U/l
Mono	7.1%	ALT	11 U/l
Eosino	0.1%	LDH	153 U/l
Baso	0.0%	ALP	170 U/l
RBC	412×10^4 / μ l	γ -GTP	13 U/l
Hb	12.8 g/dl	Cr	0.55 mg/dl
Ht	38.7%	BUN	9.6 mg/dl
PLT	24.8×10^4 / μ l	CRP	0.88 mg/dl
		Na	137 mmol/l
Stool culture	(-)	K	4.2 mmol/l
<i>C. difficile</i>	(-)	Cl	103 mmol/l

血あり、腹部：平坦軟・圧痛を全体に認め、筋性防御を認める。

入院時検査 (Table 1)：CRP の軽度上昇を認めるのみであった。

便培養 (Table 1)：常在菌を認めるのみで感染性腸炎は否定的であった。

画像所見：CT 検査 (Figure 3)：横行結腸から S 状結腸にかけて浮腫状の腸管を認めた。

入院後経過：下痢回数、投与薬剤を Figure 4 に図示した。

入院同日に、メチルプレドニゾロン 125 mg を投与し、翌日より PSL を 50 mg (1 mg/kg) へ増量したが、症状の軽快は得られなかった。便培養で感染性腸炎の可能性を否定し、血液検査で結核陰性 (インターフェロン γ 遊離

試験陰性)を確認した上で、day 22 に抗 TNF α 抗体であるインフリキシマブ (Infliximab) 300 mg/日 (5 mg/kg) を投与した。しかし、症状の改善は乏しく、下痢回数の増加と腹痛の増悪も認めため、day 40 に 2 回目の Infliximab 300 mg/日投与を行った。一時的に下痢回数の減少や腹痛の改善を得たが、day 60 に症状の再増悪を認めた。Infliximab は前投与から 4 週の間隔を置く必要があり、再投与は day 68 以降となるため、増悪に対し使用し難い状況であった。潰瘍性大腸炎難治例に対するシクロスポリン (Cyclosporine) の有効例の報告があること、ニボルマブ投与後の大腸炎に対し Cyclosporine が有用であった報告もあり、血中濃度測定 (目標トラフ値 50~200 ng/ml) を行いながら Cyclosporine 50 mg/日の投与を開始した。Day 67、血中トラフ値が 25 ng/ml 以下であったため、Cyclosporine 100 mg/日へ増量した。Day 79 の血中トラフ値が 47 ng/ml のため、さらに Cyclosporine 125 mg/日へ増量した。その後、下痢症状の改善が得られ、day 87 に退院となった。

Infliximab と Cyclosporine 投与に関しては保険適応外使用となるため院内での検討を行い、承認を得た。

退院後経過：Day 98 の外来受診時、下痢は消失していた。Day 103 の Cyclosporine の血中濃度は 147 ng/ml と目標値に達していた。Pembrolizumab の再開は行わず、再発病変の増大を認めたため PD と判定した。現在は分子標的薬を用いた 9 次治療を施行中である。Cyclosporine は 9 次治療開始前 (day 303) に投与終了とした。その後、下痢・血便・腹痛の再燃はない。

考 察

Pembrolizumab は手術不能非小細胞肺癌に対する 1

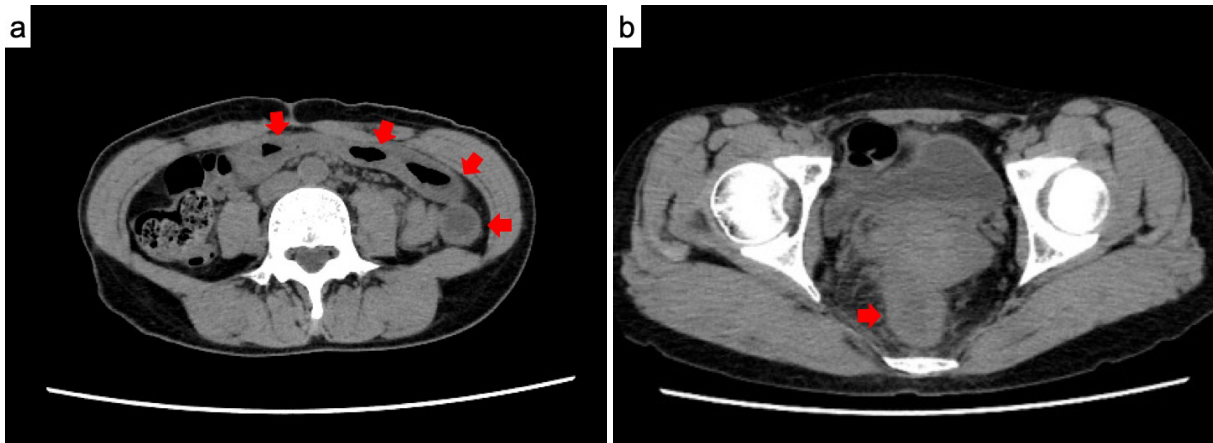


Figure 3. Computed tomography (CT) findings. CT showed thickening of the transverse colon (a) and rectum (b) (red arrows).

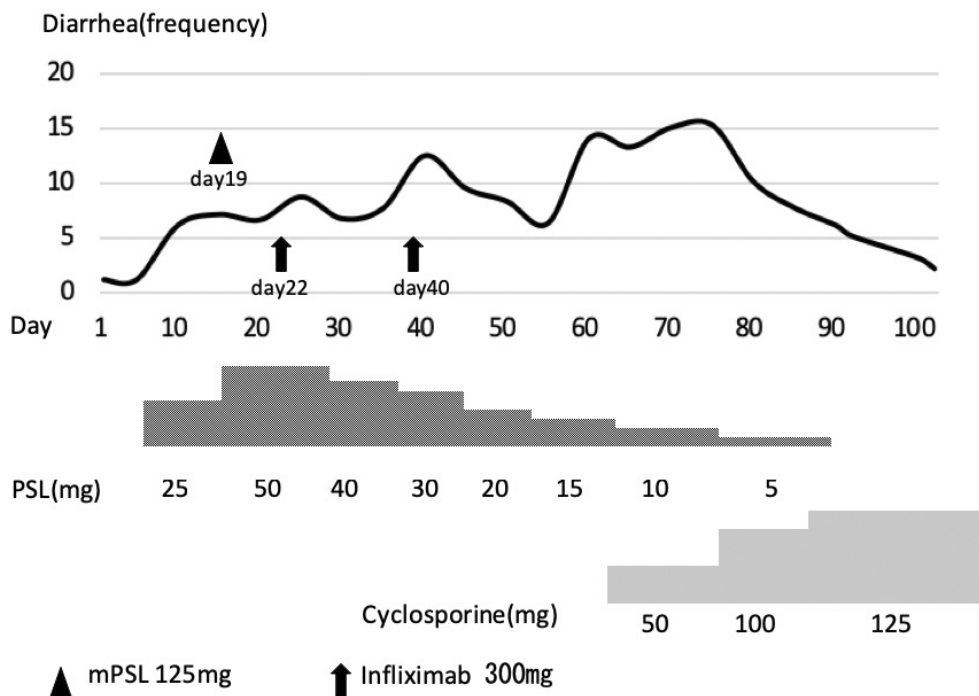


Figure 4. Clinical course of colitis treatment.

次治療として、単剤、あるいは細胞障害性抗癌剤との併用で有効性を示し、¹⁻³ 標準治療として本邦での保険適応を獲得するに至った。しかしその一方で、様々な irAE が報告されている。Pembrolizumab 単剤による大腸炎の発症頻度は 1.9%、¹ 併用療法の際は 2.2~2.5%^{2,3} と報告されている。本邦における Pembrolizumab の市販後調査⁴でも軽症から重症例までを含め、30 例 (0.8%) の大腸炎の報告がある。ICI の一つである cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4 (CTLA-4) 阻害薬では、

irAE である大腸炎の発症率が 8~22%^{5,6} と、より多く報告されている。Beck らは CTLA-4 阻害薬により大腸炎を発症後、腸管穿孔を来し死亡した症例も提示しており、大腸炎発症時の死亡率が 5% であると報告している。⁵ 他の irAE と同様に、大腸炎においても死に至るような転帰となりうることを念頭に置き、治療に臨む必要がある。

irAE による大腸炎に対する治療方針は、Pembrolizumab の適正使用ガイド⁷によると、Grade 1 の大腸炎出現

時は経過観察を、Grade 2 以上では Pembrolizumab の休業と専門医コンサルト、さらに PSL 1~2 mg/kg/日による加療を考慮することになる。また、副腎皮質ホルモンによる加療後、48~72 時間で症状の改善が得られない場合は、Infliximab などの免疫抑制剤追加を検討することが記載されているが、投与量や投与方法などについては触れられていない。潰瘍性大腸炎の治療指針⁸によると、ステロイド抵抗性を示す大腸炎に対し、Infliximab を使用する際は、5 mg/kg/日で開始した後、2 週後、6 週後に投与し、以後は 8 週間の間隔で投与を行うよう記載されている。irAE による大腸炎に対し、Infliximab 投与後短期間で改善を得ている報告^{9,10}もあり、潰瘍性大腸炎と同様に薬剤性大腸炎に対しても有効な治療方針であると思われる。しかし、Infliximab 投与でも改善しない場合、その後の治療に関して明確な基準は示されていない。

本例では Pembrolizumab 投与により肺癌再発に対して部分奏効を得ることができたが、薬剤性大腸炎を発症した。ステロイド治療に抵抗を示したため、指針⁸を参考にして、Infliximab を開始したが、投薬後も症状の増悪を認めたため、次治療を検討する必要があった。

本邦で報告されている Pembrolizumab による大腸炎に関して、抗 TNF α 抗体に抵抗を示した報告は少ない。2018 年に佐野ら¹¹が報告したタクロリムスによる治療を要した 1 例のみである。ICI の一つであるニボルマブについては、Iyoda ら¹²が難治性大腸炎に対し Cyclosporine 50 mg/日の投与が有用であった症例を報告しており、当施設でも Infliximab の次治療として Cyclosporine 導入を行う契機となった。潰瘍性大腸炎治療指針⁸では難治例に対し血中濃度 200~400 ng/ml を目安に Cyclosporine の持続静注を行うことが記載されている。しかし、血中トラフ値が 200 ng/ml を超えると重篤な副作用を発現するリスクがあることが知られており、本例では血中トラフ値 50~200 ng/ml を目安に投与を開始した。血中トラフ値の上昇に伴い、症状の改善を得ることができた。

ICI が 1 次治療から用いられるようになり、大腸炎の報告は増えることが予想される。Weber らは大腸炎に対し 5 日以内に治療を開始すると、より早期に軽快が得られると報告⁶しており、同様に三留らも早期に治療開始することで重症化を防ぐことができると報告¹³している。しかし、本例のように早期の治療介入にも関わらず、治療に難渋することもある。ステロイド抵抗性大腸炎が生じた際は、感染症を否定した上で抗 TNF α 抗体や Cyclosporine を考慮することになるが、保険適応はなく、開始には十分な検討を行うべきである。免疫抑制剤を要する難治性大腸炎の特徴やその投与方法など、今後の症例蓄積が必要である。

結 論

ICI による難治性大腸炎に対し、抗 TNF α 抗体投与で軽快を得られず、Cyclosporine 投与が有用であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本例において病理診断、薬剤選択に関して鹿児島厚生連病院病理診断科松木田純香先生と薬剤科上原友美先生より多大な助言をいただきました。厚く感謝を申し上げます。

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. 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.
3. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379:2040-2051.
4. キイトルーダ市販後調査の結果報告 (2016 年 12 月 19 日~2017 年 8 月 14 日)[Internet]. 東京：MSD；2017 [Updated 2017 Oct. Cited 2019 March]. Available from: https://www.msconnect.jp/static/mcijapan/images/ep_pv_keytruda_201710.pdf
5. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006;24:2283-2289.
6. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. *Cancer*. 2013; 119:1675-1682.
7. キイトルーダ適正使用ガイド [Internet]. 東京：MSD；2017 [Updated 2019 Feb. Cited 2019 March]. Available from: https://www.msconnect.jp/static/mcijapan/images/properuse_guide_keytruda.pdf
8. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 (平成 29 年度改訂版). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する研究調査班；2018.
9. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, Ma J, Bassett RL Jr, Abdel-Wahab N, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer*. 2018;6:103.
10. Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. Nivolumab-induced colitis treated by infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:e80-e81.
11. 佐野寛仁, 小林 誠, 佐々木優作, 藤野直也, 山田充啓, 一ノ瀬正和. 抗 TNF α 抗体抵抗性のペムプロリズマブによる難治性大腸炎の 1 例. 日呼吸誌. 2018;7:409-414.

12. Iyoda T, Kurita N, Takada A, Watanabe H, Ando M. Resolution of infliximab-refractory nivolumab-induced acute severe enterocolitis after cyclosporine treatment in a patient with non-small cell lung cancer. *Am J Case Rep.* 2018;19:360-364.
13. 三留典子, 齋藤春洋, 柴田祐司, 下川路伊亮, 近藤哲郎, 加藤晃史, 他. 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. *肺癌.* 2018;58:262-270.