

SHORT REPORT

ペムブロリズマブによる免疫関連腸炎に対しベドリズマブを投与した肺扁平上皮癌の1例

増田孝一¹・三浦啓太¹・片山勇魚¹・朝尾哲彦¹・高 遼¹・宿谷威仁¹・嶋田奈緒子¹・林大久生²・中谷行雄³・高橋和久¹

Successful Treatment of Immune-related Colitis by Pembrolizumab in a Patient with Squamous Cell Lung Cancer by Vedolizumab Therapy: a Case Report

Koichi Masuda¹; Keita Miura¹; Isana Katayama¹; Tetsuhiko Asao¹; Ryo Ko¹; Takehito Shukuya¹; Naoko Shimada¹; Takuo Hayashi²; Yukio Nakatani³; Kazuhisa Takahashi¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Human Pathology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan; ³Department of Pathology, Yokosuka Kyosai Hospital, Japan (Adviser of Pathological Findings).

(JLCC. 2021;61:985-986)

KEY WORDS — Vedolizumab, Immune-related adverse events, Immune-related colitis, Pembrolizumab, Immune check-point inhibitor

Corresponding author: Keita Miura.

要旨 — 免疫チェックポイント阻害薬は様々な免疫関連有害事象をきたし、免疫関連腸炎は治療抵抗性の場合がある。今回我々は免疫関連腸炎に対し、インフリキシマブの効果は乏しかったが、ベドリズマブが奏効した肺

扁平上皮癌の1例を経験したため報告する。

索引用語 — ベドリズマブ, 免疫関連有害事象, 免疫関連腸炎, ペムブロリズマブ, 免疫チェックポイント阻害薬

症例：61歳、男性。主訴：発熱、腹痛、下痢。既往歴：肺炎、膝腫瘍。

現病歴：X-1年6月に健康診断で胸部異常影を指摘され、当院へ紹介となった。全身精査の結果、肺扁平上皮癌 stage IVA の診断となり、同年7月より1次治療カルボプラチン+パクリタキセル+ペムブロリズマブを7サイクル投与し、X年1月より2次治療ドセタキセル+ラムシルマブを6サイクル投与した。肺癌は病勢進行なく経過していたが、同年6月のCTで両肺下葉にすりガラス陰影を認めた。薬剤性肺障害を考え、6月上旬よりブレドニゾロン (PSL) 25 mg を開始したところ、すりガラス陰影は改善傾向となり、6月中旬よりPSL 20 mg へ漸減した。第1病日より発熱、腹痛、1日100行の下痢が出現したため、第3病日に受診した。

血液検査所見：WBC 9100/μl, CRP 18.24 mg/dl.

腹部造影CT検査：全大腸に腸管浮腫を認めた (Figure 1)。

感染症関連検査所見：便培養は *Klebsiella* sp. 1+ で、便中 CD toxin 陰性、血液 CMV 抗原 C7-HRP 陰性、T-SPOT 陰性であった。

下部消化管内視鏡検査所見：直腸の一部を除いて全大腸で正常粘膜は消失し、血管透見像やハウストラの消失を認めた。明らかな潰瘍は認めなかった (Figure 2A)。

大腸粘膜組織診所見：陰窩の萎縮、上皮の再生性変化をみる粘膜で、粘膜固有層に軽度のリンパ球、形質細胞主体で極少数の好酸球、好中球を伴う炎症細胞浸潤を認め、一部で atrophic crypt microabscess を認めた (Figure 3A)。陰窩上皮には多数のアポトーシス小体を認めた (Figure 3B)。

臨床経過：ペムブロリズマブ投与歴や病理組織所見、内視鏡所見から、ペムブロリズマブによる免疫関連腸炎と診断した。第4病日の下部消化管内視鏡検査では絨毛やハウストラの消失を認めており (Figure 2A)、免疫関連腸炎に対し PSL 50 mg に増量したが、下痢は改善しな

順天堂大学医学部附属順天堂医院¹呼吸器内科、²人体病理学；³横須賀共済病院病理診断科 (病理アドバイザー)。
論文責任者：三浦啓太。

※第189回日本肺癌学会関東支部会推薦症例 (令和3年3月19日~4月2日 日本肺癌学会関東支部会)。

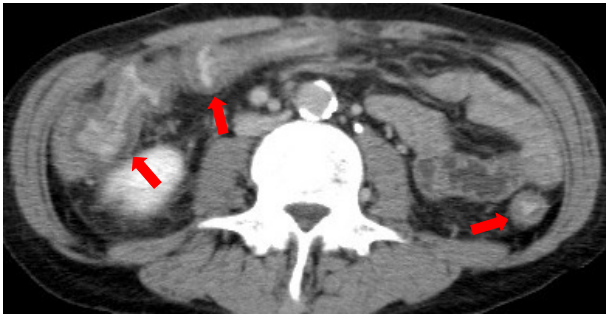


Figure 1. Enhanced computed tomography revealed intestinal edema in whole colon.

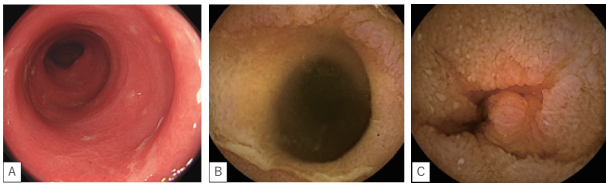


Figure 2. Lower gastrointestinal endoscopy (on the 4th hospital day) showed loss of villi and haustra (A). Capsule endoscopy (on the 47th hospital day) showed no improvement (B). Capsule endoscopy (on the 85th hospital day) showed regeneration of the intestinal mucosa (C).

かった。加えてインフリキシマブ (IFX) 260 mg を 2 回投与したが、下痢は持続しており、第 47 病日のカプセル内視鏡検査では改善を認めなかった (Figure 2B)。IFX 抵抗性であり、ベドリズマブ (VDZ) 300 mg の投与を開始したところ、下痢回数は減少し、第 85 病日のカプセル内視鏡検査では腸管粘膜は再生しており (Figure 2C)、奏効したと判断した。計 3 回 VDZ を投与しながら PSL を漸減し、第 165 病日に自宅退院した。

考察：免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor ; ICI) は、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events ; irAEs) と呼ばれる自己免疫疾患様の有害事象を引き起こすことが特徴的である。irAEs は全身で多彩な症状を引き起こし、重篤で致死的になることがある。また、初回治療開始から数日で発現したり、治療終了から数か月経過した後でも発現する場合があります。どの時期でも起こりうるため注意が必要である。

免疫関連腸炎の内視鏡所見は血管透見像や潰瘍形成、炎症粘膜などが特徴な所見であるが、特異的な所見ではなく、潰瘍性大腸炎の内視鏡所見と類似している。¹ 病理組織所見はアポトーシスや、陰窩膿瘍、粘膜上皮内にリンパ球が侵入する lymphocytic colitis 像などを認めることがある。² 病理診断で免疫関連腸炎と潰瘍性大腸炎を鑑別することは困難であり、薬歴、病歴、内視鏡所見な

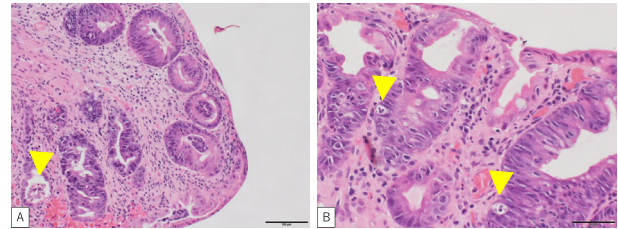


Figure 3. Histological findings of the colonic mucosa showed crypt atrophy, regeneration of the epithelium and infiltration of mainly plasma cells and lymphocytes. Infiltration of inflammatory cells with neutrophils was also observed in the lamina propria. Atrophic crypt microabscesses were apparent in part of the colon (A). There were many apoptotic bodies in the crypt epithelium (B).

どを総合的に判断する必要がある。

がん免疫療法ガイドライン第 2 版では、CTCAE Grade 2 以上の免疫関連腸炎の治療は、全身ステロイドの投与を直ちに開始し、改善が乏しければ IFX の追加投与を検討する、と言及されている。また、National Comprehensive Cancer Network ガイドライン 2021 では、CTCAE Grade 2 以上の場合、全身ステロイドでの改善が乏しければ IFX や VDZ 投与を考慮する、と記載されている。VDZ は潰瘍性大腸炎の治療に用いられる抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体薬であり、腸管に作用する T リンパ球の $\alpha 4\beta 7$ インテグリンに結合し、消化管粘膜へのリンパ球の浸潤を抑制する。免疫関連腸炎患者 28 例に対し VDZ を投与した報告では、VDZ 投与で 86% が臨床的寛解を得られており、³ ステロイドや IFX 抵抗性の免疫関連腸炎では、保険適応外ではあるが VDZ の投与を検討しても良いかもしれない。

結語：ICI 投与歴のある患者の下痢は免疫関連腸炎を鑑別に挙げ、早期に治療介入を検討し、必要に応じ VDZ の使用を考慮する。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Yamauchi R, Araki T, Mitsuyama K, Tokito T, Ishii H, Yoshioka S, et al. The characteristics of nivolumab-induced colitis: an evaluation of three cases and a literature review. *BMC Gastroenterol.* 2018;18:135.
2. Chen JH, Pezhouh MK, Lauwers GY, Masia R. Histopathologic Features of Colitis Due to Immunotherapy With Anti-PD-1 Antibodies. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:643-654.
3. Abu-Sbeih H, Ali FS, Alsaadi D, Jennings J, Luo W, Gong Z, et al. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study. *J Immunother Cancer.* 2018;6:142.