

<特集「がん免疫療法に伴う免疫関連有害事象とその対策」>

消化器領域の免疫関連有害事象

土井 俊文^{*1,2}, 榊田 智喜¹, 高木 智久¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学
現 ²京都府立医科大学附属病院がん薬物療法部

Gastrointestinal Immune-Related Adverse Events: Diagnosis and Management of Luminal GI, Hepatobiliary, and Pancreatic Toxicities

Doi Toshifumi^{1,2}, Sakakida Tomoki¹ and Takagi Tomohisa¹

¹*Molecular Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science*

²*Division of Medical Oncology, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄 録

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor, ICI) は多くのがん種で標準治療として普及し、治療成績の向上に寄与している。一方で、ICI 投与により生じる免疫関連有害事象 (immune-related adverse event, irAE) は全身臓器に発現することが知られており、消化器領域の irAE は皮膚障害に次いで高頻度に認められる。本総説では、消化器 irAE を①消化管障害、②肝障害、③胆道障害、④膵障害に分類し、疫学、危険因子、臨床像、診断、治療を概説した。消化管障害は抗 CTLA-4 抗体や併用療法で高頻度かつ重症化し得るため、感染症の除外と早期の内視鏡評価が重要である。中等症以上では副腎皮質ステロイドを基本とし、抵抗例にはインフリキシマブやベドリズマブなどの生物学的製剤が選択肢となる。免疫関連肝障害は表現型が多様で、併用薬や胆道閉塞、ウイルス性肝炎などの鑑別を要する。免疫関連胆管炎では MRCP が診断に有用であり、ステロイド反応性が不良な症例も存在する。膵障害は頻度は低く無症候例が多いものの、急性膵炎様病態や長期的な膵萎縮を来し得る。消化器 irAE に対する適切な診療は、治療安全性と患者の QOL を担保しつつ、ICI 治療の継続を可能にするために重要であり、臓器別の診療アルゴリズムの確立と多職種連携の整備が求められる。

キーワード：免疫チェックポイント阻害剤、免疫関連有害事象、免疫関連大腸炎、免疫関連肝障害。

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have become standard therapy across multiple cancer types and have improved clinical outcomes. However, immune-related adverse events (irAEs) can involve virtually any organ system, and gastrointestinal (GI) irAEs are among the most frequent, second only to cutaneous toxicities. This review classifies digestive irAEs into (i) luminal GI toxicities, (ii) immune-related hepatotoxicity, (iii) immune-related biliary toxicity, and (iv) pancreatic toxicity, and summarizes their epidemiology, risk factors, clinical manifestations, diagnostic approach, and management. Luminal GI toxicities are more common and can be more severe with

令和7年12月24日受付 令和7年12月29日受理

*連絡先 土井俊文 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

t-doi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.135.02.129

anti-CTLA-4 antibodies and combination regimens; therefore, prompt exclusion of infectious etiologies and early endoscopic evaluation are essential. Systemic corticosteroids are the mainstay for moderate-to-severe disease, and biologic agents such as infliximab or vedolizumab are options for steroid-refractory cases. Immune-related hepatotoxicity exhibits heterogeneous phenotypes, requiring careful differential diagnosis, including concomitant hepatotoxic drugs, biliary obstruction, and viral hepatitis. In immune-related biliary toxicity, MRCP is useful for diagnosis, and responses to corticosteroids may be suboptimal. Pancreatic toxicity is uncommon but often asymptomatic and may present as acute pancreatitis-like disease or lead to long-term pancreatic atrophy. Appropriate management of digestive irAEs is critical to ensure patient safety and quality of life while enabling continuation of ICI therapy, underscoring the importance of organ-specific algorithms and multidisciplinary collaboration.

Key Words: Immune Checkpoint Inhibitor, Immune-related Adverse event, Immune-related colitis, Immune-related hepatotoxicity.

はじめに

免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor, ICI) は PD-1 や CTLA-4 などの抑制性免疫チェックポイントをブロックすることで、腫瘍免疫を活性化し抗腫瘍効果を発揮する。現在では多くのがん種で使用されるようになり、がんの治療成績向上に寄与している。一方、ICI により惹起される免疫関連有害事象 (immune-related adverse event, irAE) は従来の殺細胞性抗がん剤の有害事象プロファイルと大きく異なり、全身のほぼ全ての臓器で生じうる。中でも肝臓や消化管をはじめとした消化器領域では皮膚障害に次いで2番目に高頻度に irAE が生じるため¹⁾、がん治療医はその診断や対応について熟知する必要がある。本稿では、消化器領域における irAE の臨床的特徴について消化管障害、肝胆道系障害、腭障害について概説する。

消化管障害

1. 疫学

ICI 投与による下痢/大腸炎 (免疫関連大腸炎) は、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬単剤で 10%/2%、抗 CTLA-4 抗体単剤で 33%/7%、抗 PD-1 抗体+抗 CTLA-4 抗体併用で 21~37%/4~8% に生じるとメタ解析で報告されており²⁾、抗 CTLA-4 抗体薬で免疫関連大腸炎を来しやすい。抗 PD-1 抗体薬と PD-L1 抗体薬の比較では、全 Grade の下痢が 10.6% vs 8.0% ($p < 0.002$)、

Grade3 以上の下痢が 0.2% vs 0.02% ($p < 0.002$) と抗 PD-1 抗体単剤で高頻度であった²⁾。また、ICI とチロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) の併用で免疫関連大腸炎の頻度が高まると報告されている³⁾。免疫関連大腸炎は通常、ICI 投与後 6~8 週間後頃に発症することが多いが⁴⁾、抗 CTLA-4 抗体薬は抗 PD-1 抗体薬と比較して投与開始から発症までの期間が短いとされている。一方、抗 PD-1 抗体薬では晩期発症にも注意を要する⁵⁾。また、治療期間も CTLA-4 抗体関連腸炎では比較的短期間で軽快するのに対して、PD-1 抗体関連腸炎では緩徐に改善する⁵⁾。

2. 危険因子と症状

プロトンポンプ阻害剤⁶⁾ や NSAIDs 使用⁷⁾、肥満⁸⁾、炎症性腸疾患の既往⁹⁾ は免疫関連大腸炎発症のリスクとされている。また、特定の腸内細菌叢も irAE の発症リスクと関連しており、バクテロイデス門は免疫関連大腸炎の発生率低下と関連する一方、ファーミキューテス門は大腸炎の発生率上昇と関連している¹⁰⁾。臨床症状は、一般的に下痢、嘔吐、腹痛、血便、発熱などの腸炎症状が多いが⁵⁾¹¹⁾、腸閉塞¹²⁾ や腸管穿孔例¹³⁾ も報告されている。通常、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) によって重症度が判定され、下痢 Grade2 は、「ベースラインと比べて 4~6 回/日の排便回数増加」と定義され、治療開始の目安となる (表 1A, 1B)。

表 1. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver5.0
A. 下痢, B 大腸炎

CTCAE ver5.0 下痢	
Grade 1	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加 ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加
Grade 2	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加 ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加 身の回り以外の日常生活動作制限
Grade 3	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加 入院を要する ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加 身の回りの日常生活動作制限
Grade 4	生命を脅かす、緊急処置を要する
Grade 5	死亡
CTCAE ver5.0 腸炎	
Grade 1	症状がない。または 臨床所見もしくは検査所見のみ。または治療を要さない
Grade 2	腹痛。または 粘液もしくは血液が便に混じる
Grade 3	高度で持続的な腹痛。または 発熱。または腸閉塞。または腹膜刺激症状
Grade 4	生命を脅かす、緊急処置を要する
Grade 5	死亡

3. 診断

irAEを診断するうえで最も重要な点は、irAEの存在を常に疑うことであり、ICI治療中に認められる下痢は、否定されるまではICI関連事象として考慮されるべきであると総説においても報告されている¹⁴⁾。前述のようにCTCAE基準に基づき下痢の回数や全身状態を評価するが、臨床症状のグレードと内視鏡・組織学的所見の重症度が必ずしも相関しないため¹⁵⁾、早期に内視鏡検査を行う必要がある。免疫関連大腸炎では98%の症例で左側結腸に所見を認めることから、全身状態などにより全大腸内視鏡検査が困難な場合であっても、S状結腸内視鏡検査を行うことが有用である¹⁶⁾。内視鏡所見は正常に見える粘膜(顕微鏡的腸炎)から明らかな

潰瘍形成まで様々であり、血管透見像の消失、顆粒状粘膜、発赤、粘液附着、浮腫性粘膜、びらん、潰瘍などがある¹⁷⁾。明らかな内視鏡的異常所見がない場合でも、生検を伴う内視鏡検査が診断のゴールドスタンダードであり、治療開始前に実施すべきである¹¹⁾。病理学的特徴としては、粘膜固有層の拡張、好中球の上皮内浸潤、陰窩の歪み、陰窩膿瘍および顕著なアポトーシスが挙げられる¹⁷⁾。免疫関連大腸炎に特化した内視鏡スコアは確立されておらず、Mayoスコアなどの炎症性腸疾患に用いられる評価指標が代用されることが多い¹⁸⁾。鑑別診断としては感染性腸炎が重要であり、特に*Clostridioides difficile* やサイトメガロウイルス感染症は除外を要する疾患である¹⁾。抗菌薬はirAE腸炎を

悪化させるおそれがあるため、安易な使用は避けるべきである¹⁹⁾。また、便中カルプロテクチンは免疫関連大腸炎において Mayo 内視鏡スコアと相関があり、活動性モニタリングにも有用であると報告されている²⁰⁾。

4. 治療 (図 1)

Grade1 では対症療法が行われ、ICI の継続投与が可能である。ロペラミド等の止痢薬の安易な使用は、症状・重症度をマスクする可能性があり注意を要する。Grade2 以上の下痢が持続する場合には、ICI 投与を一時中止し、副腎皮質ステロイドによる免疫抑制療法が推奨される。Grade2 ではプレドニゾロン 0.5~1 mg/kg/day を経口または経静脈投与し、Grade3 ではプレドニゾロン 1~2 mg/kg/day を経静脈投与する。Grade2 であっても、3~5 日間のステロイド全身投与で改善が見られない場合には、Grade3 として取り扱う²¹⁾。症状改善後は 4~6 週間かけてステロイドを漸減する¹⁾。プレドニゾロン 1~2 mg/kg/day の全身投与にも

かかわらず 3 日以内に改善が認められない場合、あるいは症状改善後に再増悪を認めた場合には抗 TNF- α 抗体薬 (インフリキシマブ 5 mg/kg) の追加投与を検討する²¹⁾。抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体薬であるベドリズマブは、インフリキシマブと比較して免疫関連大腸炎に対する奏効率は同等であったが、ステロイド使用期間は短縮され、入院回数は減少し再発率は低下したと報告されている。一方、奏効までの期間はベドリズマブでわずかに延長したとされており、症例毎に適応を判断する必要がある。ステロイド抵抗例の約 90% がインフリキシマブまたはベドリズマブで改善すると報告されている²²⁾。一般的に、抗 CTLA4 抗体は永続的に中止することが望ましく、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬は Grade3 であれば、Grade1 以下に回復すれば投与再開を考慮し、Grade4 であれば永続的に中止する¹⁾²¹⁾。また、免疫関連大腸炎の発症した症例では ICI の効果が良好な傾向が複数の報告でなされている²³⁾²⁴⁾。

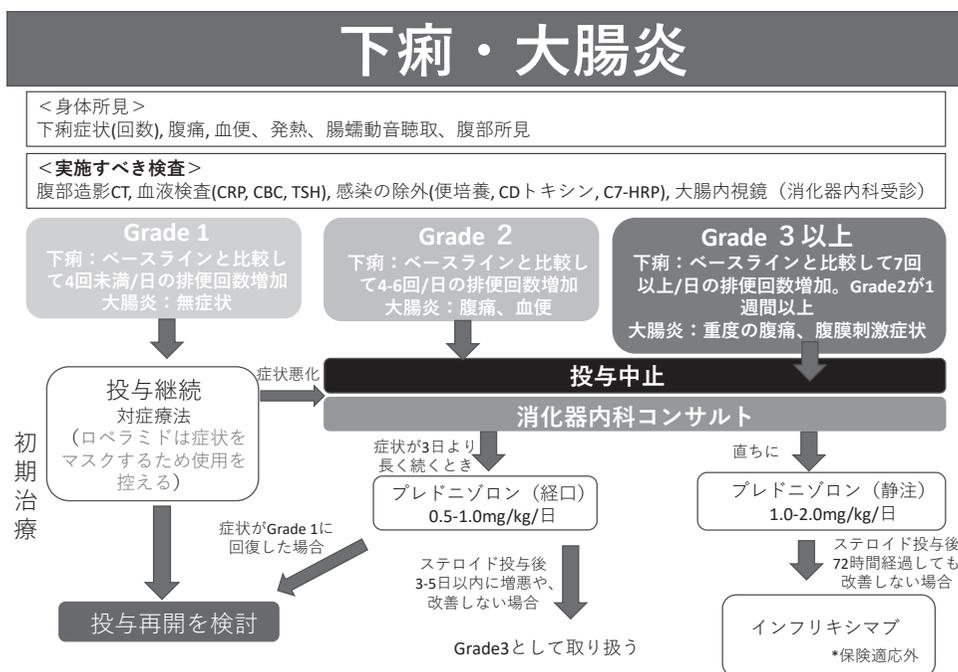


図 1. 京都市立医科大学附属病院がん薬物療法部 irAE 対策アルゴリズム 下痢, 大腸炎

肝 障 害

1. 疫学

ICIによる肝障害（免疫関連肝障害）は、肝炎性、肝細胞障害から胆管炎様パターンを含む、多様な臨床像を呈する間接的な肝障害である²⁵⁾。その発生頻度は使用される ICI の種類によって異なり、抗 CTLA-4 抗体単剤では1~15%、抗 PD-1/PD-L1 抗体単剤で約1~10%と報告されている。さらに、抗 CTLA-4 抗体と抗 PD-1 抗体の併用療法では3~30%と報告されており、ICI 併用療法が肝障害リスクを増大させる²¹⁾²⁶⁾。ICI 開始から初回の肝障害発現までの期間は、抗 CTLA-4 抗体単剤で8.9週（8.1~9.0週）、抗 PD-1/PD-L1 抗体単剤で12.3週（8.0~16.0週）、両者の併用では6.1週（6.0~9.0週）と報告されている²⁷⁾。

2. 危険因子と症状

通常、患者は無症状であり、定期の血液検査で肝酵素やビリルビンの上昇が偶発的に認められることが多いが、一方、一部の患者では発熱、倦怠感、食欲不振など非特異的な症状が生じることもある¹⁰⁾。掻痒症、黄疸、腹水による腹部膨満は急性肝不全に進展する重篤な病態を示唆する可能性があり、十分な注意を要する²⁸⁾。免疫関連肝障害には、自己免疫性疾患の既往や、肝疾患の背景が関与する可能性が報告されているものの、データが不十分であり現時点で明確なリスク因子は確立されていない。自己抗体や併用薬についてはリスクとなる可能性もあるが、自己免疫性肝炎や薬剤性肝障害との関連もあることから、リスク評価というよりは鑑別診断の観点でより重要となる²⁹⁾。また、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルス感染例に対するICI投与は、毒性を増強しないと考えられている³⁰⁾。

3. 診断

AST, ALT, γ -GTP, ALP, ビリルビンなどの肝胆道系酵素上昇が診断の契機となるが、がん治療中の肝胆道系酵素上昇は種々の原因で生じ得るため、他の原因の除外が重要となる。具体的な鑑別すべき病態としてウイルス性肝炎、アル

コール、薬剤性肝障害、脂肪肝、自己免疫性肝疾患、ショック肝、肝転移の出現・増悪、胆管閉塞などが挙げられる²⁶⁾。免疫関連肝障害に特異的な自己抗体は現在のところ知られていない³¹⁾。CTや腹部超音波検査などの画像検査は、胆道閉塞や肝転移の進行、脂肪肝、後述する免疫関連胆管炎など他の肝障害の原因を除外する目的で有用である²⁹⁾。診断に難渋する場合や重症例では肝生検が施行されることもあり、小葉内でのリンパ球浸潤を伴う壊死性炎症性変化を基本とし、門脈周囲炎症、組織球の浸潤および集簇による肉芽腫性炎症がみられる。炎症細胞浸潤は主に単核細胞（組織球とリンパ球）で構成され、CD3+またはCD8+Tリンパ球が優勢である²⁶⁾²⁹⁾。重症例では肝生検を施行した場合でも、病理結果を待たずに治療を開始することが重要である。

ICI 関連の肝障害は、非 ICI 関連の薬剤性肝障害と同様に、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に分類される。ICI 関連肝障害での頻度は肝細胞障害型が38~52%と最も多く、胆汁うっ滞型が19~36%、混合型が24~29%を占める。肝細胞障害型では、ASTやALTの上昇が目立ち、胆汁うっ滞型ではALPや γ -GTPの上昇が主体となる²⁹⁾。

4. 治療 (図2)

重症度の評価はASTなどの肝酵素上昇についてCTCAEを用いて評価を行う(表2)。Grade1では肝機能のモニタリングを続けながら、ICIの投与継続が可能である。Grade2が5~7日以上持続または増悪する場合には、経口プレドニゾロン0.5~1.0 mg/kg/dayを投与し、4週間以上かけてプレドニゾロンを漸減する。プレドニゾロンが10 mg/dayまで減量できればICI投与再開を検討する。Grade3では1.0~2.0 mg/kg/dayのプレドニゾロンを経静脈的に投与する²¹⁾。ステロイド治療に対しては約80%の症例で有効性が認められると報告されている²⁹⁾。3~5日経過しても改善しない、または悪化する場合には、ミコフェノール酸モフェチル1gを1日2回投与する。ミコフェノール酸モフェチルを含む免疫抑制療法を使用した

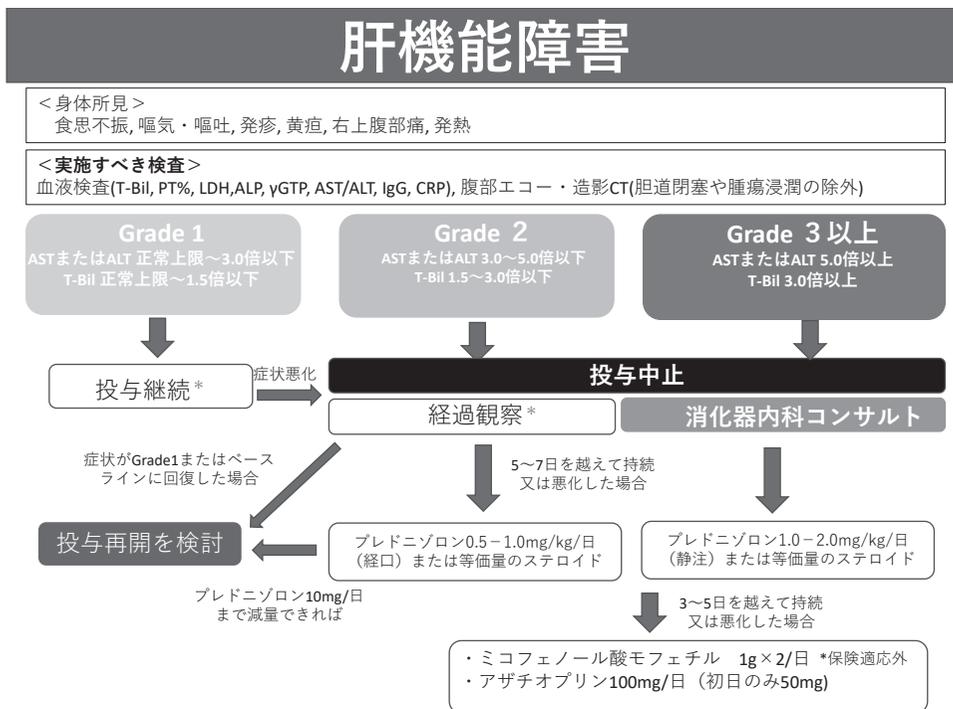


図2. 京都府立医科大学附属病院がん薬物療法部 irAE 対策アルゴリズム 肝機能障害

表2. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver5.0
AST/ALT 上昇

CTCAE ver5.0 AST/ALT 上昇	
Grade 1	ベースラインが基準範囲内: >基準範囲上限~3×基準範囲上限 ベースラインが異常値: >1.5~3×ベースライン
Grade 2	ベースラインが基準範囲内: >3.0~5.0×基準範囲上限 ベースラインが異常値: >3.0~5.0×ベースライン
Grade 3	ベースラインが基準範囲内: >5.0~20.0×基準範囲上限 ベースラインが異常値: >5.0~20.0×ベースライン
Grade 4	ベースラインが基準範囲内: >20.0×基準範囲上限 ベースラインが異常値: >20.0×ベースライン

二次治療は約90%で有効であったと報告されているが, 標準的な治療法は確立していない³²⁾. その他には, トシリズマブやアザチオプリンの有効性も報告されている一方, インフリキシマブは肝障害のリスクがあるため, 通常は使用しない¹⁾³³⁾. AST または ALT が正常上限の8倍以上, または総ビリルビンが正常上限5倍以上まで上昇した場合には, ICI 投与は中止

すべきである²¹⁾.

胆道障害

ICI に関連する胆道障害は, 免疫関連硬化性胆管炎や免疫関連胆管炎と呼ばれる. 肝胆道系酵素の R 値 = (ALT/ 施設基準上限値) / (ALP/ 施設基準上限値) が 2 以下の場合に胆汁うっ滞性肝障害との鑑別が重要となる. 本病態の特徴

表 3. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver5.0
 アミラーゼ/リパーゼ上昇

CTCAE ver5.0 アミラーゼ/リパーゼ上昇	
Grade 1	>基準範囲上限-1.5×基準範囲上限
Grade 2	>1.5-2.0×基準範囲上限, または 2.0-5.0×基準範囲上限で症状がない
Grade 3	>2.0-5.0×基準範囲上限で徴候や症状がある. または >5.0×基準範囲上限で症状がない
Grade 4	>5.0×基準範囲上限で徴候や症状がある.

として, 1) 閉塞機転のない肝外胆管拡張あるいは肝内胆管の多発狭窄, 2) びまん性の肝外胆管壁肥厚, 3) 胆道系酵素優位な肝障害, 4) 自己抗体 (抗核抗体や抗ミトコンドリア抗体, 抗平滑筋抗体等) 陰性, 5) 血清 IgG4 値は正常範囲内, 6) CD8 陽性 T 細胞の胆管浸潤, 7) 副腎皮質ステロイドによる治療効果は中等度から不良である点が挙げられる²⁶⁾. 免疫関連胆管炎の評価には MRCP が有用であり, 非閉塞性胆管拡張・狭窄, 胆管壁肥厚などの所見が認められる. 病変は分節性またはびまん性に分布し, 肝外・肝内胆管いずれにも及ぶ可能性がある³⁴⁾. 内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) の要否については結論が出ていない. 前述の通り, 副腎皮質ステロイドの有効性は不良であるとの報告が多く, 一方でウルソデオキシコール酸の有効性を示唆する報告もある³⁵⁾.

膵 障 害

免疫関連膵障害は ICI 投与患者の 1.1~3.7% に発症するとされ³⁶⁾³⁷⁾, その臨床像としては膵酵素上昇のみを認めるものが 1.3~4.2%, 急性または慢性膵炎を呈するものが 0.9~1.9% と報告されている. 免疫関連膵障害の 3 分の 2 が無症状である一方³⁸⁾, 有症状の際には一般的な急性膵炎と同様に腹痛, 背部痛, 悪心・嘔吐, 発熱などを認める³⁹⁾. アミラーゼ, リパーゼなどの膵酵素が正常上限 3 倍以上に上昇した場合, あるいは膵炎を疑う症状を認めた場合には腹部 CT 検査を施行する (表 3). 多くの場合で画像所見は認めないが, 急性膵炎様の膵腫大や膵臓

周囲の脂肪織濃度上昇を認めることもある⁴⁰⁾. 原則として, 膵酵素上昇のみであれば ICI の投与継続が可能だが, 膵酵素が正常上限 5 倍以上または, 膵炎を疑う画像所見を認めた場合には ICI を中断する. 膵炎を認めた場合には, 急性膵炎に準じて絶食・補液などの治療を行う. 副腎皮質ステロイドの有効性については一定の見解が得られておらず, 急性期において治療期間短縮や全生存期間延長に寄与しないこと³⁸⁾, 長期的には膵萎縮をきたす可能性があることが報告されている⁴¹⁾.

お わ り に

本稿では, 消化器領域における irAE として, 消化管障害, 肝胆道系障害, 膵障害の臨床像とマネジメントを概説した. irAE へのエビデンスは徐々に集積されてきたが, 二次治療以降に対する治療戦略や保険診療上の体制整備など課題も多い. 近年, irAE は一律にステロイドではなく, 早期の専門科連携, 重症度・予後層別化, ならびに生物学的製剤やステロイド-sparing 戦略へとマネジメントが進化している. 今後は免疫複合療法や二重特異性抗体などより複雑な治療が普及すると予想されるため, irAE へのエビデンスについても日々アップデートすることが要求される.

高木智久はプリストル・マイヤーズスクイブ株式会社より講演料を受領している. 土井俊文と柳田智喜に開示すべき潜在的利益相反状態はない.

文 献

- 1) Shatila M, Zhang HC, Shirwaikar Thomas A, Machado AP, Naz S, Mittal N, Catinis C, Varatharajalu K, Colli Cruz C, Lu E, Wu D, Brahmer JR, Carbonnel F, Hanauer SB, Lashner B, Schneider B, Thompson JA, Obeid M, Farris DP, Wang Y. Systematic review of immune checkpoint inhibitor-related gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic adverse events. *Journal for immunotherapy of cancer*, 12, 2024.
- 2) Nielsen DL, Juhl CB, Chen IM, Kellermann L, Nielsen OH. Immune checkpoint Inhibitor-Induced diarrhea and Colitis: Incidence and Management. A systematic review and Meta-analysis. *Cancer treatment reviews*, 109: 102440, 2022.
- 3) Rizzo A, Mollica V, Santoni M, Massari F. Risk of selected gastrointestinal toxicities in metastatic renal cell carcinoma patients treated with immuno-TKI combinations: a meta-analysis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 15: 1225-1232, 2021.
- 4) Hashash JG, Francis FF, Farraye FA. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis. *Gastroenterology & hepatology*, 17: 358-366, 2021.
- 5) Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, Collins M, Chaput N, Robert C, Carbonnel F. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut*, 67: 2056-2067, 2018.
- 6) Yin J, Elias R, Peng L, Levonyak N, Asokan A, Christie A, Kubiliun N, Brugarolas J, Hammers HJ. Chronic Use of Proton Pump Inhibitors Is Associated With an Increased Risk of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis in Renal Cell Carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*, 20: 260-269, 2022.
- 7) Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, Zallot C, Peyrin-Biroulet L, Rahier JF, Bourdier de Beauregard M, Mortier L, Coutzac C, Soularue E, Lanoy E, Kapel N, Planchard D, Chaput N, Robert C, Carbonnel F. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 10: 395-401, 2016.
- 8) Kono M, Shatila M, Xu G, Lu Y, Mathew A, Mohajir W, Varatharajalu K, Qiao W, Thomas AS, Wang Y. Obesity Measured via Body Mass Index May Be Associated with Increased Incidence but Not Worse Outcomes of Immune-Mediated Diarrhea and Colitis. *Cancers*, 15, 2023.
- 9) Sleiman J, Wei W, Shah R, Faisal MS, Philpott J, Funchain P. Incidence of immune checkpoint inhibitor-mediated diarrhea and colitis (imDC) in patients with cancer and preexisting inflammatory bowel disease: a propensity score-matched retrospective study. *Journal for immunotherapy of cancer*, 9, 2021.
- 10) Balducci D, Quatraccioni C, Benedetti A, Marziani M, Maroni L. Gastrointestinal disorders as immune-related adverse events. Exploration of targeted anti-tumor therapy, 2: 174-186, 2021.
- 11) Losurdo G, Angelillo D, Favia N, Sergi MC, Di Leo A, Triggiano G, Tucci M. Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis: An Update. *Biomedicines*, 11, 2023.
- 12) Besaw RJ, Smith MP, Zerillo JA, Bullock AJ. Chronic intestinal pseudo-obstruction in a patient with metastatic gastro-oesophageal junction cancer receiving treatment with pembrolizumab. *BMJ case reports*, 12, 2019.
- 13) Pizuorno Machado A, Shatila M, Liu C, Lu Y, Altan M, Glitza Oliva IC, Zhao D, Zhang HC, Thomas A, Wang Y. Characteristics, treatment, and outcome of patients with bowel perforation after immune checkpoint inhibitor exposure. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 149: 5989-5998, 2023.
- 14) Samaan MA, Pavlidis P, Papa S, Powell N, Irving PM. Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: from mechanisms to management. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 15: 222-234, 2018.
- 15) Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis and Hepatitis: Expert Review. *Gastroenterology*, 160: 1384-1393, 2021.
- 16) Wright AP, Piper MS, Bishu S, Stidham RW. Systematic review and case series: flexible sigmoidoscopy identifies most cases of checkpoint inhibitor-induced colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 49: 1474-1483, 2019.
- 17) 梁井俊一, 菅井有, 松本主之. 【最近注目されている腸の炎症性疾患】免疫チェックポイント阻害薬による大腸炎. *日本大腸肛門病学会雑誌*, 74: 599-605,

- 2021.
- 18) Cheung VTF, Brain O. Immunotherapy induced enterocolitis and gastritis - What to do and when? Best practice & research Clinical gastroenterology. 48-49: 101703, 2020.
- 19) Abu-Sbeih H, Herrera LN, Tang T, Altan M, Chaftari AP, Okhuysen PC, Jenq RR, Wang Y. Impact of antibiotic therapy on the development and response to treatment of immune checkpoint inhibitor-mediated diarrhea and colitis. *Journal for immunotherapy of cancer*, 7: 242, 2019.
- 20) Zou F, Wang X, Glitza Oliva IC, McQuade JL, Wang J, Zhang HC, Thompson JA, Thomas AS, Wang Y. Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immune-mediated diarrhea and colitis. *Journal for immunotherapy of cancer*, 9, 2021.
- 21) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版. 金原出版株式会社, 2023.
- 22) Zou F, Faleck D, Thomas A, Harris J, Satish D, Wang X, Charabaty A, Ernstoff MS, Glitza Oliva IC, Hanauer S, McQuade J, Obeid M, Shah A, Richards DM, Sharon E, Wolchok J, Thompson J, Wang Y. Efficacy and safety of vedolizumab and infliximab treatment for immune-mediated diarrhea and colitis in patients with cancer: a two-center observational study. *Journal for immunotherapy of cancer*, 9, 2021.
- 23) Zou F, Abu-Sbeih H, Ma W, Peng Y, Qiao W, Wang J, Shah AY, Glitza Oliva IC, Piha-Paul SA, Thompson JA, Zhang HC, Thomas AS, Wang Y. Association of Chronic Immune-Mediated Diarrhea and Colitis With Favorable Cancer Response. *J Natl Compr Canc Netw*, 19: 700-708, 2020.
- 24) Alomari M, Al Ashi S, Chadalavada P, Khazaaleh S, Covut F, Al Momani L, Elkafrawy A, Padbidri V, Funchain P, Campbell D, Romero-Marrero C. Gastrointestinal Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors Are Associated With Enhanced Tumor Responsiveness and Improved Survival. *Gastroenterology research*, 15: 56-66, 2022.
- 25) Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, Hu S, Hart J, Charlton MR. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. *Hepatology*, 72: 315-329, 2020.
- 26) 伊藤隆徳, 竹内康人, 水野和幸, 今井径卓, 吉丸洋子, 阿部和道, 阿部雅則, 松浦敬憲, 横出正隆, 塩川雅広, 小笠原定久, 児玉裕三, 小無田美菜, 原田憲一, 坂本直哉, 田中篤. 日本肝臓学会企画広報委員会薬物性肝障害ワーキンググループ. 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の診断・治療指針 2025. *肝臓*, 66: 375-387, 2025.
- 27) Tang SQ, Tang LL, Mao YP, Li WF, Chen L, Zhang Y, Guo Y, Liu Q, Sun Y, Xu C, Ma J. The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. *Cancer research and treatment*, 53: 339-354, 2021.
- 28) Remash D, Prince DS, McKenzie C, Strasser SI, Kao S, Liu K. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World journal of gastroenterology: WJG*, 27: 5376-5391, 2021.
- 29) Savino A, Rossi A, Fagioli S, Invernizzi P, Gerussi A, Viganò M. Hepatotoxicity in Cancer Immunotherapy: Diagnosis, Management, and Future Perspectives. *Cancers*, 17, 2024.
- 30) Tio M, Rai R, Ezeoke OM, McQuade JL, Zimmer L, Khoo C, Park JJ, Spain L, Turajlic S, Ardolino L, Yip D, Goldinger SM, Cohen JV, Millward M, Atkinson V, Kane AY, Ascierto PA, Garbe C, Gutzmer R, Johnson DB, Rizvi HA, Joshua AM, Hellmann MD, Long GV, Menzies AM. Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV or hepatitis B/C infection. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 104: 137-144, 2018.
- 31) Purde MT, Niederer R, Wagner NB, Diem S, Berner F, Hasan Ali O, Hillmann D, Bergamin I, Joerger M, Risch M, Niederhauser C, Lenz TL, Früh M, Risch L, Semela D, Flatz L. Presence of autoantibodies in serum does not impact the occurrence of immune checkpoint inhibitor-induced hepatitis in a prospective cohort of cancer patients. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 148: 647-656, 2022.
- 32) Hwang SY, Hsieh P, Zhang W. Steroid-refractory immune checkpoint inhibitor (ICI) hepatitis and ICI rechallenge: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology communications*, 8, 2024.
- 33) Stroud CR, Hegde A, Cherry C, Naqash AR, Sharma N, Addepalli S, Cherukuri S, Parent T, Hardin J, Walker P. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 25: 551-

- 557, 2019.
- 34) Pi B, Wang J, Tong Y, Yang Q, Lv F, Yu Y. Immune-related cholangitis induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review of clinical features and management. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 33: e858-e867, 2021.
- 35) Talbot S, MacLaren V, Lafferty H. Sclerosing cholangitis in a patient treated with nivolumab. *BMJ case reports*, 14, 2021.
- 36) Zhang T, Wang Y, Shi C, Liu X, Lv S, Wang X, Li W. Pancreatic injury following immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 13: 955701, 2022.
- 37) Zhang Y, Fang Y, Wu J, Huang G, Bin J, Liao Y, Shi M, Liao W, Huang N. Pancreatic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Large-Scale Pharmacovigilance Analysis. *Frontiers in pharmacology*, 13: 817662, 2022.
- 38) Abu-Sbeih H, Tang T, Lu Y, Thirumurthi S, Altan M, Jazaeri AA, Dadu R, Coronel E, Wang Y. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury. *Journal for immunotherapy of cancer*, 7: 31, 2019.
- 39) Nakano R, Shiomi H, Fujiwara A, Yoshihara K, Yoshioka R, Kawata S, Ota S, Yuri Y, Takashima T, Aizawa N, Ikeda N, Nishimura T, Enomoto H, Iijima H. Clinical Characteristics of ICI-Related Pancreatitis and Cholangitis Including Radiographic and Endoscopic Findings. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10, 2022.
- 40) Sayed Ahmed A, Abreo M, Thomas A, Chari ST. Type 3 autoimmune pancreatitis (immune checkpoint inhibitor-induced pancreatitis). *Current opinion in gastroenterology*, 38: 516-520, 2022.
- 41) Thomas AS, Abreo M, Sayed SA, Sireesha Yedururi YW, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis Secondary to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy (Type 3 AIP): Insights Into a New Disease From Serial Pancreatic Imaging. *Gastroenterology*, 164: 154-155, 2023.

著者プロフィール



土井 俊文 Doi Toshifumi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・講師（学内）
京都府立医科大学附属病院がん薬物療法部・講師（学内）

略 歴：2007年 京都府立医科大学医学部 卒業
社会保険京都病院（現：JCHO 京都鞍馬口医療センター）研修医
2009年 大津市民病院 消化器内科 専攻医
2013年 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 入学
2017年 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 修了
京都第一赤十字病院 消化器内科 医長
2019年 京都第一赤十字病院 臨床腫瘍部 兼任
2020年 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 助教
2023年 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 講師（学内）
2026年 京都府立医科大学附属病院がん薬物療法部 講師（学内）

専門分野：消化器がん薬物療法, 胆膵内視鏡, 腫瘍免疫学

- 主な業績：1. Doi T, Ishikawa T, Moriguchi M, Itoh Y. Current status of cancer genome medicine for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 55: 443-452, 2025.
2. Morita R, Ishikawa T, Doi T, Itani J, Sone D, Iwai N, Inoue K, Konishi H, Dohi O, Yoshida N, Shiozaki A, Uchiyama K, Takagi T, Fujiwara H, Konishi H, Itoh Y. Prognostic value of liver metastasis in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with nivolumab. *Oncol Lett*, 29: 145, 2025.
3. Doi T, Ishikawa T, Sakakida T, Itani J, Sone D, Morita R, Kataoka S, Miyake H, Seko Y, Yamaguchi K, Moriguchi M, Sogame Y, Konishi H, Murashima K, Iwasaku M, Takayama K, Itoh Y. Real-world genome profiling in Japanese patients with pancreatic ductal adenocarcinoma focusing on HRD implications. *Cancer Sci*, 115: 3729-3739, 2024.
4. Sakakida T, Ishikawa T, Doi T, Morita R, Kataoka S, Miyake H, Yamaguchi K, Moriguchi M, Sogame Y, Yasuda H, Iwasaku M, Konishi H, Takayama K, Itoh Y. Genomic profile and clinical features of MSI-H and TMB-high pancreatic cancers: real-world data from C-CAT database. *J Gastroenterol*, 59: 145-156, 2024.
5. Sakakida T, Ishikawa T, Doi T, Morita R, Kataoka S, Miyake H, Yamaguchi K, Moriguchi M, Sogame Y, Yasuda H, Iwasaku M, Konishi H, Takayama K, Itoh Y. Genomic landscape and clinical features of rare subtypes of pancreatic cancer: analysis with the national database of Japan. *J Gastroenterol*, 58: 575-585, 2023.
6. Yoshida J, Ishikawa T, Doi T, Ota T, Yasuda T, Okayama T, Sakamoto N, Inoue K, Dohi O, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Takagi T, Konishi H, Naito Y, Itoh Y. Clinical significance of soluble forms of immune checkpoint molecules in advanced esophageal cancer. *Med Oncol*, 36: 60, 2019.
7. Doi T, Ishikawa T, Okayama T, Oka K, Mizushima K, Yasuda T, Sakamoto N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Naito Y, Itoh Y. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep*, 37: 1545-1554, 2017.
8. Ishikawa T, Yasuda T, Doi T, Okayama T, Sakamoto N, Gen Y, Dohi O, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Itoh Y. The amino acid-rich elemental diet Elental® preserves lean body mass during chemo- or chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Oncol Rep*, 36: 1093-1100, 2016.
9. Ishikawa T, Adachi S, Okayama T, Kokura S, Mizushima K, Doi T, Matsuyama T, Sakamoto N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Naito Y, Itoh Y, Yoshikawa T. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 inhibition increases the antitumor activity of adoptive T-cell therapy when carried out with naïve rather than differentiated T cells. *Oncol Rep*, 33: 2545-2552, 2015.