

●症 例

ペグフィルグラスチムによる薬剤誘発性血管炎を発症した肺腺癌の1例

檜崎 唯 高山 裕介 小林英里佳
中村 貴志 益田 健 庄田 浩康

要旨：症例は80歳，女性．進行肺癌の4次治療としてカルボプラチン (carboplatin) + エトポシド (etoposide) を開始した．1コース目で発熱性好中球減少症を認めレノグラスチム (lenograstim) を投与した．2コース目でペグフィルグラスチム (pegfilgrastim) を投与したところ発熱や頸部痛を認め，画像検査より大型血管炎が疑われた．同薬剤による薬剤誘発性血管炎と診断し，プレドニゾロン (prednisolone) 投与で改善を認めた．ペグフィルグラスチム投与後に不明熱を認めた場合には，薬剤誘発性血管炎も鑑別に挙げるべきである．

キーワード：肺癌，発熱性好中球減少症，ペグフィルグラスチム，薬剤誘発性血管炎

Lung cancer, Febrile neutropenia, Pegfilgrastim, Drug-induced vasculitis

緒 言

ペグフィルグラスチム (pegfilgrastim) は，granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) であるフィルグラスチム (filgrastim) のN末端にポリエチレングリコール (polyethylene glycol) を結合させ，血中消失半減期を長期化した持続型製剤である．わが国では2014年に承認され，癌化学療法による発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) の発症リスクが高い患者において，ペグフィルグラスチムの予防投与が推奨されている．G-CSF製剤の有害事象としては，骨痛，発熱，間質性肺炎などが挙げられるが，近年G-CSF製剤の投与により大型血管炎を発症した報告もある^{1)~8)}．2018年6月には厚生労働省からG-CSF製剤による重大な副作用として，大型血管炎が添付文書に追記された．今回我々は，ペグフィルグラスチムの投与により薬剤誘発性血管炎を発症したと推察される症例を経験したので報告する．

症 例

患者：80歳，女性．

主訴：発熱，左前頸部痛．

既往歴：肺結核 (17歳)，高血圧症 (57歳)，心不全 (79歳)．

内服歴：イルベサルタン (irbesartan)，アゾセמיד (azosemide)，ビソプロロール (bisoprolol)．

現病歴：20XX年1月に検診の胸部単純X線検査で異常陰影を指摘され，CTで左肺S¹⁰に結節影を認めた．同年4月に左肺底区域切除，リンパ節D2郭清が行われ，肺腺癌pT1aN0M0，stage IA，epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性 (exon21 L858R) と診断された．20XX+5年4月に再発し，ゲフィチニブ (gefitinib, 250mg/日) が開始された．20XX+7年5月に皮下転移を認め，同部位の生検から小細胞癌への形質転換と診断された．6月より4次治療としてカルボプラチン (carboplatin) + エトポシド (etoposide) が開始されたところ，1コース目のday 17でFNを発症し，レノグラスチム (lenograstim) が投与された．FNの二次予防的投与として2コース目のday 6から持続型G-CSF製剤であるペグフィルグラスチムが投与されたが，day 17から発熱，前頸部痛が出現したため，精査加療目的に当科に入院した．

入院時現症：身長156cm，体重36.8kg，BMI 15.1kg/m²，血圧100/52mmHg，脈拍数89回/分・整，呼吸数16回/分，体温38.7℃，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 97% (室内気)．意識清明，右眼痛，眼瞼結膜充血あり．左頸部圧痛あり，頸部リンパ節腫大なし，頸動脈雑音なし．呼吸音清，明らかなラ音聴取せず，心音異常なし．腹部平坦・軟．

入院時検査所見 (表1)：好中球優位の白血球増加，CRP，血沈の亢進を認めたが，プロカルシトニンは陰性であった．腫瘍マーカーはCEA，ProGRP，NSEが増加していた．またANCA，血液培養は陰性であった．

入院時画像所見：頸動脈超音波検査では両側総頸動脈

連絡先：檜崎 唯

〒730-8518 広島県広島市中区基町7-33

広島市立広島市民病院呼吸器・腫瘍内科

(E-mail: highmt@city-hosp.naka.hiroshima.jp)

(Received 21 Mar 2019/Accepted 21 Jun 2019)

表1 入院時血液検査・培養検査

血算		生化学			
WBC	27,600/μL	T-bil	0.5mg/dL	Na	138mmol/L
Neu	89.2%	AST	35U/L	K	4.8mmol/L
Lym	5.3%	ALT	11U/L	Cl	95.3mmol/L
Mon	5.2%	LDH	307U/L	Glu	89mg/dL
Eos	<0.1%	ALP	532U/L	HbA1c	6.4%
Bas	0.3%	γ-GTP	79U/L	NT-proBNP	2,490ng/mL
RBC	367×10 ⁴ /μL	CK	46U/L	プロカルシトニン	0.22ng/mL
Hb	10.2g/dL	TP	7.0g/dL	血沈(1時間値)	91mm
Plt	24.7×10 ⁴ /μL	Alb	3.3g/dL	PR3-ANCA	<1.0IU/mL
		BUN	11mg/dL	MPO-ANCA	<1.0IU/mL
		Cre	0.54mg/dL		
凝固		T-cho	132mg/dL	腫瘍マーカー	
PT	60%	HDL-cho	33mg/dL	CEA	118.5ng/mL
APTT	31.3s	LDL-cho	75mg/dL	ProGRP	456.9pg/mL
FDP	4.4μg/mL	TG	92mg/dL	NSE	18.5ng/mL
D-dimer	0.9μg/mL	CRP	16.2mg/dL		
				血液培養	陰性

に狭窄や炎症所見は認めなかった。全身造影CTでは、入院3ヶ月前のCTと比較し、両側総頸動脈、右腕頭動脈の血管壁が肥厚していた(図1A~D)。また4次治療前のPET-CTでは大型血管炎の所見を認めなかった。

入院後経過：画像所見より大型血管炎が疑われた。巨細胞性動脈炎や高安動脈炎も鑑別に挙げたが米国リウマチ学会の分類基準を満たさなかった。また高安動脈炎の発症には、HLA-B52, B39, B67が関連していることが報告されている⁹⁾¹⁰⁾が、本症例ではいずれも陰性であった。ベグフィルグラスチム投与後に発症していることから同薬剤による薬剤誘発性血管炎と診断し、入院第3病日よりプレドニゾロン(prednisolone)40mg/日での治療を開始した(図2)。治療開始後、CRP、血沈は速やかに低下し、発熱や頸部痛などの臨床症状も消失した。治療開始2ヶ月後の造影CTでは動脈壁肥厚は消失した(図1E, F)。その後プレドニゾロンを漸減し、血管炎の再燃なく経過している(図2)。

考 察

薬剤誘発性血管炎は、医薬品に対する薬物有害反応として発症した血管炎と定義される。確定診断には原因薬剤の同定が不可欠であり、薬剤中止と症状改善による原因推定が重要となる¹¹⁾。本症例の場合、肺癌の経過中に血管炎を発症しているため、腫瘍随伴性血管炎の可能性も考えられた。しかし腫瘍随伴性血管炎は小型血管炎が最も多く、また癌と血管炎の両方について、疾患活動性と治療反応が一致する傾向にあると報告されている¹²⁾。本症例は肺癌に合併した大型血管炎であり、肺癌の経過とも乖離があるため腫瘍随伴性血管炎の可能性は低いと

考えた。残念ながら膠原病関連の検査は行っていないが、原発性大血管炎の基準は満たさないこと、治療前のPET-CTで血管炎の所見がないこと、腫瘍随伴性の可能性が低いことから、薬剤誘発性血管炎と診断した。

近年G-CSF製剤による大型血管炎の報告が散見されている。2018年6月には、直近3年度でベグフィルグラスチム16例、フィルグラスチム2例、レノグラスチム2例での発症が報告されたとして、厚生労働省は上記G-CSF製剤について、重大な副作用の項目に「大型血管炎」の追記を求める添付文書の改訂指示を出した。

G-CSF製剤の投与により中~大型血管炎を発症したとする症例報告は我々の症例を含めれば9例認められ、そのうちベグフィルグラスチムによる報告は5例のみである。既報の症例を併せた患者背景と臨床経過を表2に示す^{1)~8)}。臨床症状として発熱あるいは血管炎発症部位に一致した疼痛を全症例で認め、半数以上の症例でステロイド治療が導入されている。また興味深い事項として、症例5,7、および本症例では、従来のG-CSF製剤では血管炎を発症せず、持続型G-CSF製剤であるベグフィルグラスチムで血管炎を発症している点が挙げられる。G-CSF製剤の種類による発症頻度は不明であるが、今後FNの発症予防としてベグフィルグラスチム使用の増加が予想されるため、同薬剤による薬剤誘発性血管炎が増加する可能性がある。

薬剤誘発性血管炎は多彩な病態が報告されている¹¹⁾。G-CSF製剤による薬剤誘発性血管炎の明確な発症機序は不明であるが、同薬剤によりIL-6などの炎症性サイトカインが惹起されることでTh17細胞が産生され、さらにCD4陽性細胞のIL-6依存性が高まることで自己免疫が増

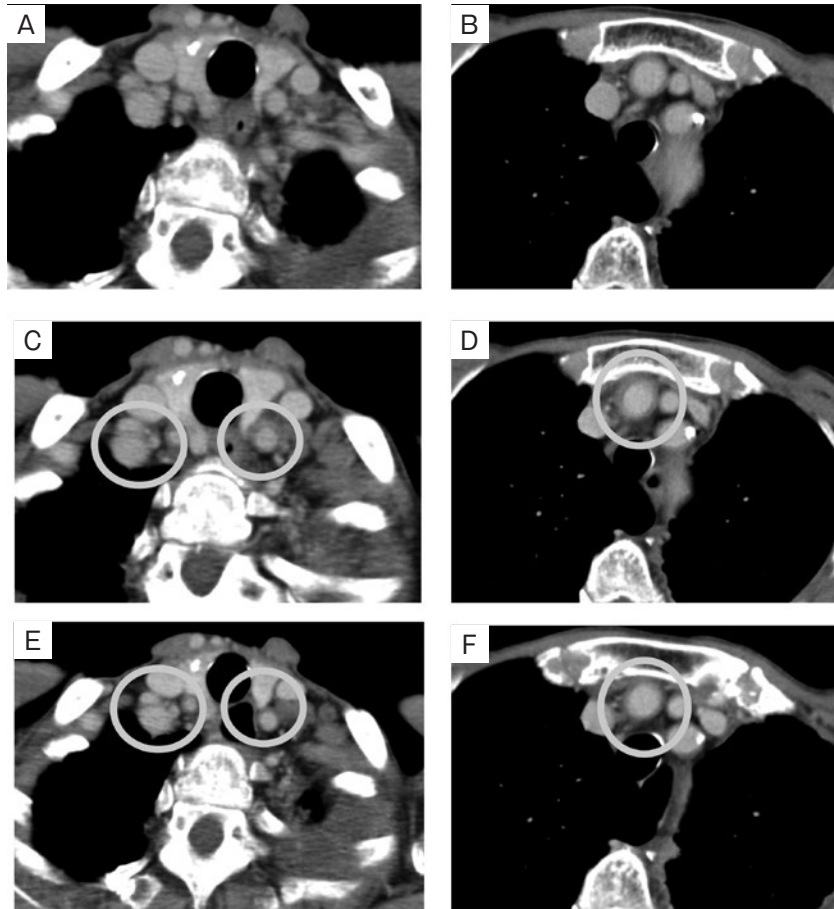


図1 胸部造影CT. (A, B) 入院3ヶ月前のCTでは左胸水を認めるものの、血管炎の所見は認めなかった. (C, D) 入院時のCTでは両側総頸動脈、右腕頭動脈の壁肥厚を認めた(丸印). (E, F) 治療開始2ヶ月後のCTでは血管の壁肥厚は消失した(丸印).

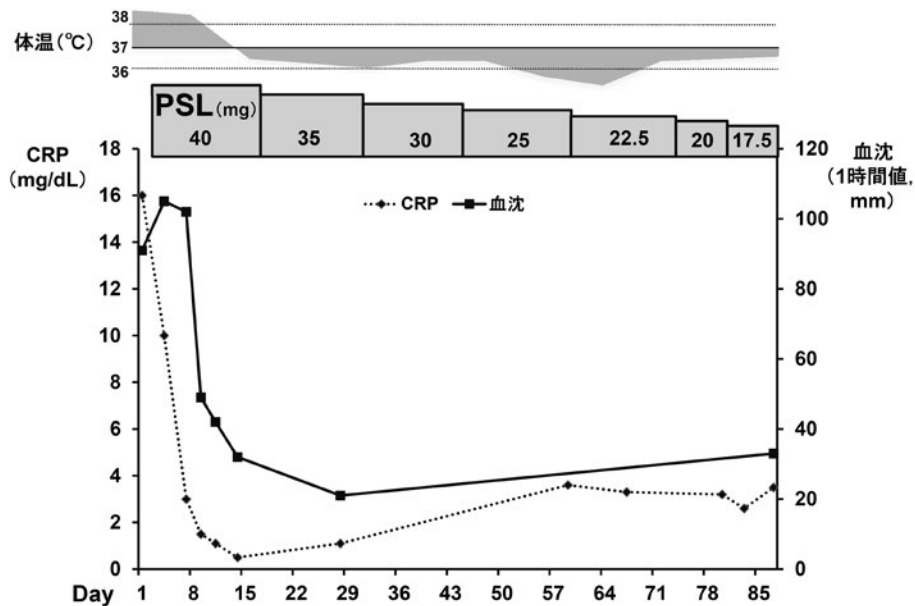


図2 入院後経過. PSL: prednisolone. ベグフィルグラスチムによる薬剤誘発性血管炎と診断し、入院第3病日よりPSL 40mg/dayで治療を開始した. 治療開始後、CRP・血沈は速やかに低下し、発熱や頸部痛などの臨床症状も消失した. その後もPSLを漸減し血管炎の再燃なく経過した.

表2 G-CSF製剤による薬剤誘発性血管炎の症例報告

引用文献	年齢・性別	原疾患	部位	症状	G-CSF製剤	発症までの期間	治療
1	55・女	なし	下行大動脈	記載なし	filgrastim	2日間	corticosteroid
2	54・男	肺癌	下行大動脈	発熱, 上腹部痛	filgrastim	8日間	薬剤中止のみ
3	52・男	骨髄ドナー	腎動脈, 腸骨動脈	背部痛, 体重減少	filgrastim	6ヶ月	PSL 40mg
4	78・男	周期性好中球減少症	側頭動脈	発熱, 側頭部痛	filgrastim	記載なし	PSL 40mg
5	59・男	悪性リンパ腫	内頸動脈, 鎖骨下動脈	発熱, 頸部痛	filgrastim → pegfilgrastim	13日間	PSL 20mg
6	67・女	肺癌	総頸動脈, 胸部大動脈	発熱	pegfilgrastim	8日間	mPSL 80mg
7	61・女	乳癌	総頸動脈	発熱, 頸部痛	filgrastim → pegfilgrastim	7日間	薬剤中止のみ
8	66・男	前立腺癌	鎖骨下動脈	発熱	pegfilgrastim	10日間	薬剤中止のみ
本症例	80・女	肺癌	総頸動脈, 腕頭動脈	発熱, 頸部痛	lenograstim → pegfilgrastim	11日間	PSL 40mg

G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor, PSL : prednisolone, mPSL : methylprednisolone.

強する¹³⁾¹⁴⁾。またG-CSFは一般的に好中球前駆体の増殖および分化を刺激し、さらに走化性を増強することが知られており、G-CSF製剤による血管炎においては、好中球の活性化が病態の中心にあることが示唆される。

薬剤誘発性血管炎の診断に有用な検査として、CT、MRI、超音波検査が挙げられる。造影CTでは血管内腔と壁の良好なコントラストが得られ、MRIは被曝を伴わずに広範囲の血管病変を評価可能である。また超音波検査は簡便で無侵襲であり、頸動脈病変などの描出に優れている¹⁵⁾。本症例では造影CTで血管壁肥厚を認め非常に有用であったが、超音波検査では診断には至らなかった。患者の状況に合わせて複数検査を組み合わせることも重要と思われる。

一般的には薬剤誘発性血管炎の治療は原因薬剤の中止である。しかし臓器障害が認められる場合には、ステロイド治療や免疫抑制剤が選択肢となる¹¹⁾。ただ薬剤誘発性血管炎の多くは中・小型血管炎であるのに対し、本症例は大型血管炎である。大型血管炎（高安動脈炎や巨細胞性動脈炎）の標準治療はステロイド治療であるため、大型血管炎に準じて本症例でもステロイドを使用した¹⁵⁾。薬剤中止のみで自然軽快する症例も認めることから、必ずしもステロイド治療を行う必要はないが、ステロイド治療を行ったにもかかわらず大動脈解離を発症した症例も報告されており、慎重な経過観察を行う必要がある⁶⁾。薬剤誘発性血管炎をきたした後のG-CSF製剤再投与については一定の見解はない。ペグフィルグラスチムによる薬剤誘発性血管炎をきたした後に、従来のG-CSF製剤を投与し化学療法を継続した報告⁷⁾もあり、本症例でもレノグラスチムの再投与は可能かもしれない。

ペグフィルグラスチムは、化学療法中のFNの発症予防として従来のG-CSF製剤と比較し、患者の通院治療において非常に有用な薬剤である。今回ペグフィルグラスチムによると思われる薬剤誘発性血管炎を発症した症例を経験した。今後呼吸器領域での化学療法においても、ペグフィルグラスチム使用の増加に伴い留意すべき有害事象と考えられたため報告した。

本論文の内容は、第60回日本呼吸器学会中国・四国地方会（2018年、香川）にて発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Darie C, et al. Aortitis after G-CSF injections. Rev Med Interne 2004; 25: 225-9 (in French).
- 2) Adiga GU, et al. Abdominal aortitis after use of granulocyte colony-stimulating factor. Clin Drug Investig 2009; 29: 821-5.
- 3) Miller EB, et al. Isolated abdominal aortitis following administration of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). Clin Rheumatol 2016; 35: 1655-7.
- 4) Umeda M, et al. Giant cell arteritis which developed after the administration of granulocyte-colony stimulating factor for cyclic neutropenia. Intern Med 2016; 55: 2291-4.
- 5) 伊藤勇太, 他. Pegfilgrastim投与後に薬剤誘発性血管炎を発症したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫. 臨血 2017; 58: 2238-42.

- 6) Sato Y, et al. Thoracic aortitis and aortic dissection following pegfilgrastim administration. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 993-4.
- 7) 千野辰徳, 他. 乳癌化学療法中Pegfilgrastim投与後に動脈炎所見を認めた1例. *癌と化療* 2018; 45: 1771-4.
- 8) 篠原正尚, 他. pegfilgrastimによる大動脈炎が疑われた去勢抵抗性前立腺癌の一例. *日本泌尿器学会総会* 2018; 106: 1653.
- 9) Kimura A, et al. Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol* 1996; 54 (Suppl 2): S61-9.
- 10) Terao C, et al. Association of Takayasu arteritis with HLA-B*67:01 and two amino acids in HLA-B protein. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1769-74.
- 11) Grau RG. Drug-induced vasculitis: new insights and a changing lineup of suspects. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 71.
- 12) Solans-Laqué R, et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol* 2008; 35: 294-304.
- 13) Lysák D, et al. Changes of cytokine levels during granulocyte-colony-stimulating factor stem cell mobilization in healthy donors: association with mobilization efficiency and potential predictive significance. *Transfusion* 2011; 51: 319-27.
- 14) Sonderegger I, et al. GM-CSF mediates autoimmunity by enhancing IL-6-dependent Th17 cell development and survival. *J Exp Med* 2008; 205: 2281-94.
- 15) 日本循環器学会 循環器病の診断と治療に関するガイドライン作成班. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007年度合同研究班報告): 血管炎症候群の診療ガイドライン. *Circ J* 2008; 72 (Suppl IV): 1253-318.

Abstract

Lung adenocarcinoma complicated with pegfilgrastim-induced vasculitis

Yui Narasaki, Yusuke Takayama, Erika Kobayashi,
Takashi Nakamura, Ken Masuda and Hiroyasu Shoda

Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

An 80-year-old female with advanced lung cancer was treated with carboplatin and etoposide as a fourth-line treatment. Lenograstim was administered for treating chemotherapy-induced febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy, and we used pegfilgrastim in the second cycle of chemotherapy. A few days after administration of pegfilgrastim, she complained of fever and neck pain, and contrast-enhanced computed tomography (CT) scan revealed a large-vessel vasculitis, which led to the diagnosis of pegfilgrastim-associated vasculitis. Systemic corticosteroid therapy resolved both the clinical and radiological findings of vasculitis. Drug-induced vasculitis should be included in the differential diagnosis of patients with fever of unknown origin, after the administration of granulocyte-colony stimulating factor preparations.