

●症 例

ニボルマブ使用中に生じた劇症型抗リン脂質抗体症候群の1例

宮腰 純 村田 研吾 竹内 孝夫
北園美弥子 和田 暁彦 高森 幹雄

要旨：症例は78歳男性。胃癌に対し幽門側胃切除が行われ、翌年に再発を認めた。殺細胞性抗癌剤を使用されたが再増大し、ニボルマブ (nivolumab) が導入された。6サイクル投与後に急性呼吸不全が出現し、HRCTで両側にすりガラス陰影を認めた。抗リン脂質抗体が陽性となり、深部静脈血栓症が認められ、劇症型抗リン脂質抗体症候群が疑われた。死亡退院後、画像検査と病理解剖で血栓症および微小血栓塞栓症が証明され、劇症型抗リン脂質抗体症候群と診断した。ニボルマブによると考えられる劇症型抗リン脂質抗体症候群の報告はなく、文献的考察を加え報告する。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬、ニボルマブ、劇症型抗リン脂質抗体症候群
Immune checkpoint inhibitor (ICI), Nivolumab,
Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)

緒 言

劇症型抗リン脂質抗体症候群 (catastrophic antiphospholipid syndrome : CAPS) は、抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody : aPL) が陽性となり、急性経過で血管内に血栓が形成され多臓器不全をきたす重篤な病態である。

今回、我々は切除後に転移再発を認めた胃癌に対してニボルマブ (nivolumab) を導入され、6サイクルを行った後に急性呼吸不全をきたし、CAPSと考えられた1例を経験した。

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors : ICIs) は新規薬剤であり、その有害事象は免疫が関与するとされるが、機序については未知の部分が多い。ICIsの有害事象としてのCAPSの報告はなく、貴重な症例と考えられたため、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：78歳、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：胃癌、発作性心房細動、うっ血性心不全、洞

不全症候群。

喫煙歴：20～30歳、1日数本。

内服歴：エドキサバン (edoxaban)、フロセミド (furosemide)、ランソプラゾール (lansoprazole)、モサプリド (mosapride)、ピソプロロール (bisoprolol)、ベプリジル (bepridil)、六君子湯 (rikkunshito)。

現病歴：20XX-2年12月胃癌に対して幽門側胃切除を施行された。20XX-1年7月腹腔内リンパ節に転移再発し、テガフル・ギメラシル・オテラシル (tegafur-gimeracil-oteracil)、パクリタキセル (paclitaxel) + ラムシルマブ (ramucirumab) を導入されたが新規肝転移を認め、20XX年8月1日よりニボルマブを導入された。6サイクル後の腹部CTで腫瘍は増大傾向だった。同年10月初旬より労作時呼吸困難を自覚し緩徐に増悪したため、10月15日、当院を緊急受診した。

入院時現症：身長160cm、体重59kg、意識清明、体温36.1℃、脈拍82回/min、呼吸数24回/min、血圧111/54mmHg、SpO₂ 70% (室内気)。右側優位に吸気時ラ音を聴取。下腿浮腫、皮疹、関節圧痛はない。

入院時検査所見：白血球数、赤血球数、血小板数は正常。D-dimer 5.3μg/mL、BUN 24.8mg/dL、Cre 1.0mg/dL、AST 81U/L、ALT 27U/L、LDH 1,017U/L、CRP 14.3mg/dL、KL-6 3,033U/mL、SP-D 1,860ng/mL、CA19-9 13.9U/mL、CA125 112.0U/mL、リウマチ因子<5IU/mL、抗核抗体80倍 (nucleolar pattern)、抗カルジオリピンβ₂GPI抗体4.2U/mL、抗カルジオリピン抗体 (IgG) 11U/mLであった。抗ds-DNA抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、

連絡先：村田 研吾

〒183-8524 東京都府中市武蔵台2-8-29

東京都立多摩総合医療センター呼吸器・腫瘍内科

(E-mail: kengo_murata@tmhp.jp)

(Received 26 Apr 2019/Accepted 28 Aug 2019)

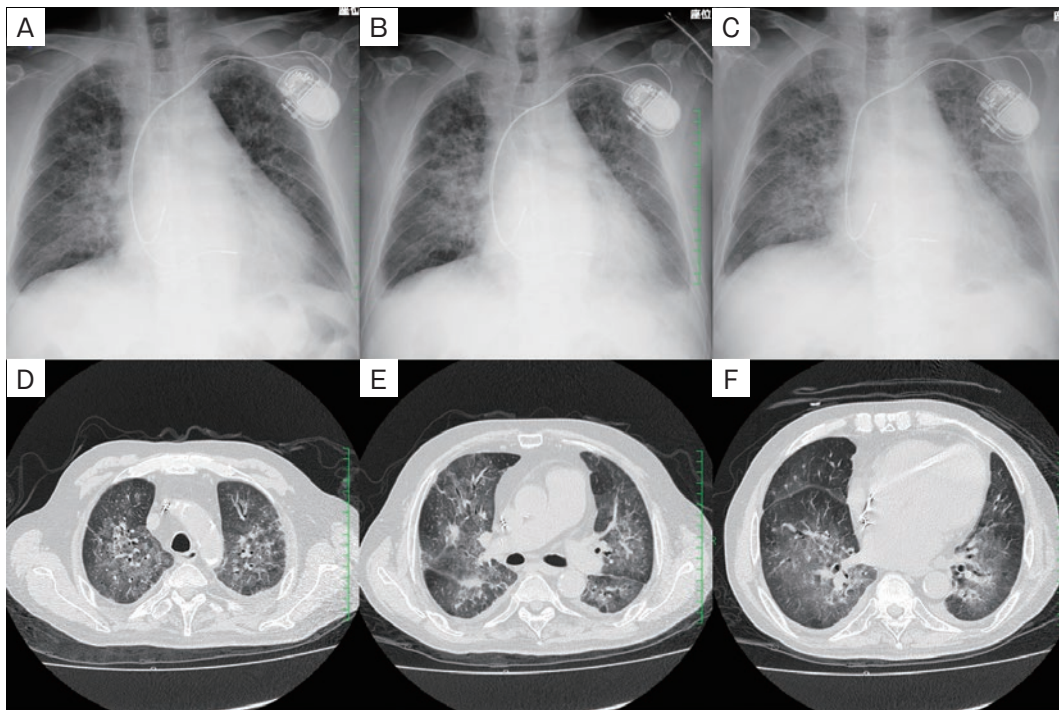


図1 画像検査. (A) 入院時胸部単純X線画像. (B) 第4病日の胸部単純X線画像. (C) 第9病日の胸部単純X線画像. (D~F) 入院時HRCT画像. (D) 上葉. (E) 中葉. (F) 下葉.

抗Sm抗体, 抗Jo-1抗体, 抗Scl-70抗体, 抗セントロメア抗体, 抗RNP抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCAは陰性であった.

入院後経過: 胸部単純X線画像で両側肺野に透過性低下を(図1A), HRCTで両側全肺葉に肺門部から広がるすりガラス陰影を認めた(図1D~F). 陰影は気管支血管束の周囲でやや濃厚で, 内部に軽度の牽引性気管支拡張を伴っていた. 気管支血管束および小葉間隔壁は肥厚し, ごくわずかな胸水がみられたが, 胸膜直下の肺野は比較的保たれていた. KL-6, LDHも高値であり, 肺間質の障害が示唆され, メチルプレドニゾロン(methylprednisolone) 500mgを3日間投与後2mg/kgを継続した. しかし呼吸状態は改善せず, 第4病日にaPLが陽性であることが判明した. 入院時もエドキサパン内服は継続していたが, 下肢静脈超音波検査で両側ヒラメ筋内に血栓がみられ, 血痰と血尿の出現や血小板減少, D-dimerの著増も認めた(図2)ため, CAPSを疑い第5病日から5日間免疫グロブリン大量療法(intravenous immunoglobulin: IVIg)を行い, 抗凝固療法は推奨されている低分子ヘパリン(heparin)に変更した¹⁾. しかし, 胸部単純X線画像および呼吸状態は経時的に悪化し(図1B, C), 第16病日に死亡退院した. Autopsy imagingと病理解剖が行われ, autopsy imagingで急性期脳梗塞と肺血栓が指摘され, 病理解剖で肺に器質化を伴う微小血栓(図3A~C)

が多数認められた. 以上から, 本例はAshersonら²⁾のpreliminary criteriaにおけるprobable CAPSに相当し, 臨床経過も併せてニボルマブによって誘発されたCAPSと診断された. また, 病理所見上, びまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage: DAD)と肺胞出血もみられた(図3D).

考 察

本例は, DADを伴うCAPSであった点と, それが免疫関連有害事象(immune-related adverse event: irAE)として生じた可能性がある点で貴重な症例である.

CAPSは1992年にAshersonによって報告された, aPLが陽性となり, 急性に全身の血栓症を生じ多臓器不全をきたす症候群である³⁾. 抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome: APS)全体の約1%に生じるとされ¹⁾, CAPSの診断にはAshersonらが提唱したpreliminary criteriaが用いられることが多い²⁾. 欧州では, その希少性から2000年以降CAPS registryに症例が登録されている. 血栓が多発する機序は不明であり, 頻度の少なさや診断の難しさから, 発症時の血清学的・病理学的精査が難しいことが多く, その機序の検討も困難となっている¹⁾. CAPSの予後は不良とされるが, CAPS registryの解析から抗凝固療法と糖質コルチコイド, 血漿交換あるいはIVIgの併用が推奨されている¹⁾. 本例では, 全身性血栓

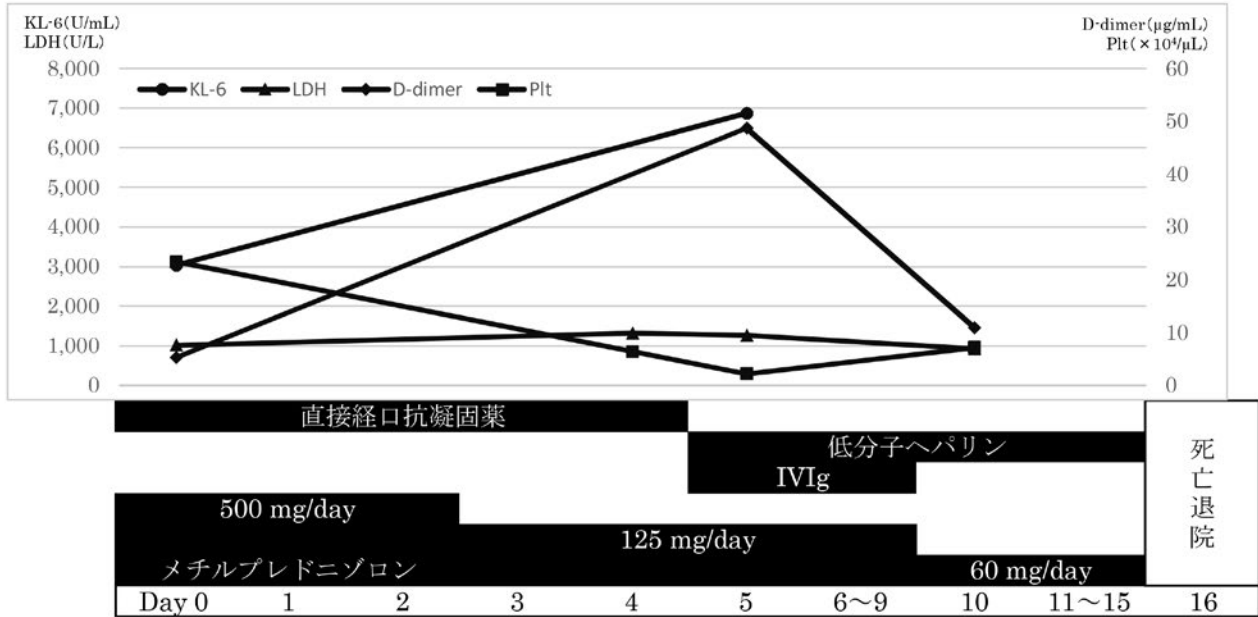


図2 入院後の臨床経過. IVIg : intravenous immunoglobulin.

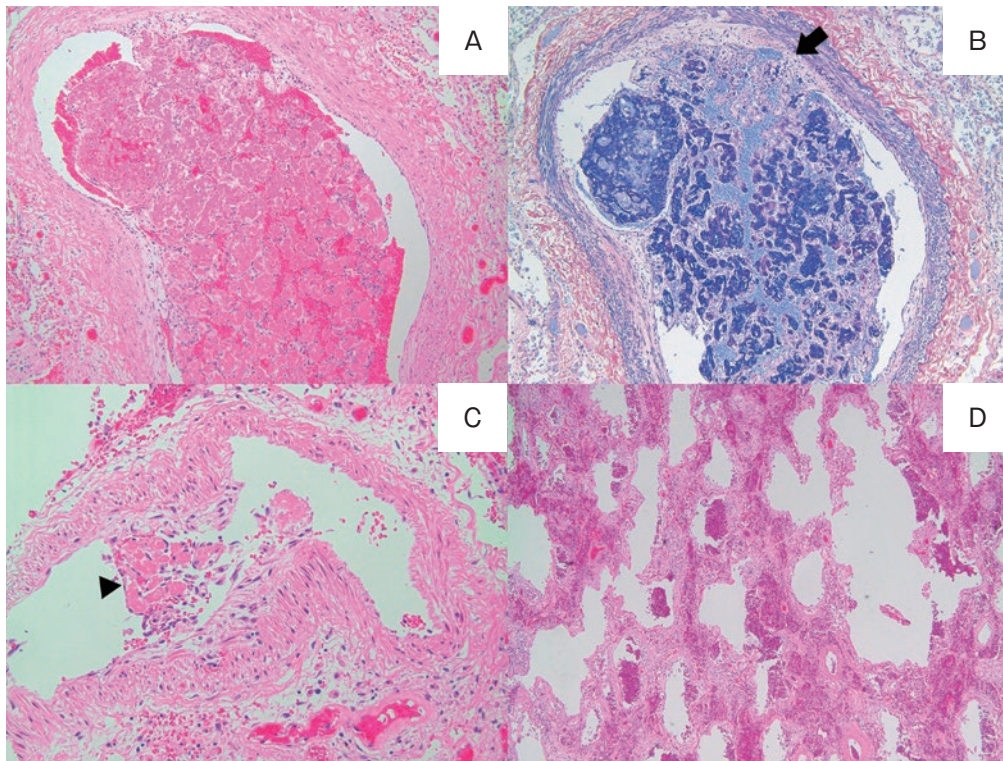


図3 病理解剖所見. (A, C, D) Hematoxylin-eosin (HE) 染色. (B) Phosphotungstic acid-hematoxylin (PTAH) 染色. (A, B) 肺動脈内血栓. 一部に器質化を伴う (➡). (C) 肺微小血栓 (▲). (D) びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage : DAD) を示した.

症の指標であるD-dimerは、経口抗凝固薬の継続やメチルプレドニゾン投与後も上昇していたが、低分子ヘパリンに切り替えてIVIgを開始した後、低下した(図2).

本例の主な病態は、進行胃癌に対する抗癌化学療法中に生じたDADと、抗凝固療法中に生じた多発血栓塞栓症である.

DADを生じうる疾患として、間質性肺炎急性増悪、ウイルス感染症、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS)、薬剤性肺障害が鑑別に挙がる。これらはそれぞれ、既存の間質性肺疾患、封入体細胞、呼吸器感染症や敗血症、誤嚥の所見がなく否定的と考えられたが、薬剤性肺障害については否定が困難だった。

CAPS registryでは肺合併症としてARDSは36%に、肺出血は12%に合併したことが報告されている⁴⁾。以前よりAPSには血栓傾向に伴う肺血栓塞栓症や肺高血圧症、微小血管炎による肺出血などの肺合併症が報告されている⁵⁾。しかし一部のAPSはARDSを合併し、その多くがCAPSであったと報告されており⁵⁾、DADを呈したCAPSの報告もある⁶⁾ことから、CAPSの肺病変としても矛盾しないと考えられた。

血栓傾向の点からは播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC) 症候群、血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy: TMA)、Trousseau 症候群が鑑別に挙がる¹⁾。本例は第5病日に急性期DIC診断基準で7点と診断基準を満たす。しかし、担癌患者であったことや、CAPSの13~16%にDICを合併するとされている¹⁾⁷⁾ことから、癌とCAPSのいずれがDICの原因かは明言できない。また、ADAMTS-13活性の検査はできなかったが、経過中に破碎赤血球の出現や貧血の進行は認めず、TMAの可能性は低いと考えた。Trousseau 症候群については完全に除外はできないが、剖検で非細菌性血栓性心内膜炎が認められず、検索した限りTrousseau 症候群にARDSやDADパターンの肺障害を合併した報告はないことから、Trousseau 症候群が一元的な原因とは考えられなかった。

以上から、CAPS以外では肺病変からは薬剤性肺障害、多発血栓塞栓症からはDICやTrousseau 症候群が鑑別となった。aPLは担癌患者の20~60%に陽性となるとの報告もあり⁸⁾、aPLが陽性の担癌患者がこれらを合併した可能性は否定できないが、IVIg後にD-dimerが低下したことも考え、我々は一元的にCAPSと考えるのが妥当と判断している。

特に興味深かったのは、本例のCAPSがICIsの有害事象の可能性がある点である。CAPSには先行因子が存在する場合があります。最多の感染の他、外科的処置、肺癌や大腸癌などの悪性腫瘍、抗凝固薬の中止や減量、経口避妊薬などの薬剤が因子として知られている¹⁾。本例では細菌感染の病巣はCTでも検出されておらず、血液培養も陰性であり、感染が原因であった可能性は低いと考えた。剖検検体からも肺炎を示唆する所見は認めなかった。胃癌は増大傾向であったが再発から1年間、血栓症の指摘はなかった。他の原因が否定的であり、新規薬剤

の導入後、典型的な発症時期に生じたことから、CAPSの原因として薬剤性が最も考えられる。

ICIsではさまざまなirAEが報告されており⁹⁾、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) もガイドラインを作成している¹⁰⁾。irAEを生じる機序は不明な部分が多いが、T細胞によるもの他、液性免疫によるもの、サイトカイン放出に伴うものがあると考えられている¹¹⁾。

irAEと液性免疫に関して、濾胞性ヘルパーT (Tfh) 細胞に発現するPD-1と、胚中心のB細胞に発現するPD-L1の相互作用によりTfh細胞が胚中心に留まるだけでなく、PD-1の欠失によってlow-affinityとirrelevant specificityが生じる可能性が示唆されている¹²⁾。また近年、制御性B (Breg) 細胞に類似しPD-1/PD-L1を共発現した腫瘍浸潤B細胞が報告されている¹³⁾。これはBreg細胞と同様にIL-10を介し免疫を制御すると考えられており、抗PD-1抗体の使用により自己免疫性疾患を生じる可能性が示唆される。これらから、抗PD-1抗体が自己抗体産生に影響する可能性は否定できない。ICIs使用後に生じたAPSの報告やニボルマブ使用後に生じたGoodpasture 症候群の報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾ことは、B細胞性のirAEの存在を支持する。

本例では、ICIs使用前の精査ができておらず、偶発的な新規発症である場合や腫瘍に伴う発症も否定できず、薬剤性であることの厳密な証明は困難であったが、本例はirAEとしてCAPSが生じる可能性を示唆する貴重な症例と考えられた。

謝辞：本例の病理所見をご教示いただいた東京都立多摩総合医療センター病理・検査科 板垣信吾先生に深謝いたします。

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) Cervera R, et al. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2018; 92: 1-11.
- 2) Asherson RA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-4.
- 3) Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.
- 4) Rodríguez-Pintó I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the international CAPS registry. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 1120-4.

- 5) Espinosa G, et al. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 195–8.
- 6) Kinjo K, et al. A case of catastrophic antiphospholipid syndrome presenting with acute respiratory distress syndrome as the initial manifestation. *Rheumatol Int* 2008; 29: 211–6.
- 7) Asherson RA, et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 943–6.
- 8) Vassallo J, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care* 2014; 29: 533–8.
- 9) Naidoo J, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375–91.
- 10) Brahmer JR, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–68.
- 11) Postow MA, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158–68.
- 12) Shi J, et al. PD-1 controls follicular T helper cell positioning and function. *Immunity* 2018; 49: 264–74.
- 13) Xiao X, et al. PD-1^{hi} identifies a novel regulatory B-cell population in human hepatoma that promotes disease progression. *Cancer Discov* 2016; 6: 546–59.
- 14) Gupta A, et al. Antiphospholipid syndrome associated with combined immune checkpoint inhibitor therapy. *Melanoma Res* 2017; 27: 171–3.
- 15) Takahashi N, et al. Goodpasture's disease in a patient with advanced lung cancer treated with nivolumab: an autopsy case report. *Lung Cancer* 2018; 122: 22–4.

Abstract

A case of catastrophic antiphospholipid syndrome during nivolumab treatment for gastric cancer

Jun Miyakoshi, Kengo Murata, Takao Takeuchi,
Miyako Kitazono, Akihiko Wada and Mikio Takamori

Department of Respiratory Medicine and Medical Oncology, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

A 78-year-old male patient who had received six courses of nivolumab for recurrent gastric cancer and direct oral anticoagulants for paroxysmal atrial fibrillation visited our hospital for progressive dyspnea. Chest high-resolution computed tomography (HRCT) showed ground glass opacities bilaterally around the hila of the lungs. The presence of antiphospholipid antibodies and deep vein thrombosis raised the suspicion of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS).

The patient died on day 16 of hospitalization due to respiratory failure despite the intravenous administration of methylprednisolone pulse therapy, high-dose immunoglobulin, and low molecular-weight heparin. Post-mortem CT, also known as autopsy imaging, revealed several cerebral infarctions. Diffuse alveolar damage (DAD), alveolar hemorrhage, and multiple pulmonary embolisms were also identified on postmortem examination, and CAPS was diagnosed on the basis of these findings. The present case suggests that CAPS may be one of the adverse effects of nivolumab therapy.