

ペグフィルグラスチムにより大動脈炎を発症した一例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2019-09-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松井, 克憲, 鹿野, 共暁, 長橋, ことみ, 大川, 直子, 有澤, 奈良, 成瀬, 香織, 鈴木, 留美, 稲本, 裕 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003651

ペグフィルグラスチムにより大動脈炎を発症した一例

A case of aortitis following pegfilgrastim administration

JA 静岡厚生連 遠州病院 産婦人科

松井 克憲、鹿野 共暁、長橋 ことみ、大川 直子

有澤 奈良、成瀬 香織、鈴木 留美、稲本 裕

Department of Obstetrics and Gynecology, JA Enshu Hospital,
Katsunori MATSUI, Tomoaki KANO, Kotomi NAGAHASHI, Naoko OHKAWA,
Nao ARISAWA, Kaori NARUSE, Rumi SUZUKI, Yutaka INAMOTO

Key words : G-CSF, pegfilgrastim, aortitis, vasculitis

<概要>

ペグフィルグラスチムは持続性の G-CSF 刺激作用を保持し、末梢血中の白血数を増加させる働きをもつ。

症例は 55 歳。再発卵巣癌に対して、DC 療法（ドセタキセル 70 mg/m²＋カルボプラチン AUC≒ 5）とペグフィルグラスチムを投与中であつた。DC 療法 4 コース投与後に発熱と全身倦怠感を主訴に来院した。抗菌薬投与を行ったが、解熱を認めなかった。精査目的に撮影した造影 CT で胸部大動脈の壁肥厚と左側優位の両側胸水貯留を認めたため、大動脈炎と診断し、プレドニゾロンの投与を開始した。症状はただちに軽快し、大動脈の壁肥厚も改善した。

がん化学療法時に発熱と CRP の上昇を認めた症例は、細菌感染症以外にも血管炎を考慮する必要がある。

<Abstract>

Pegfilgrastim induces long-acting G-CSF to increase white blood cell counts in peripheral blood.

A 55-year-old woman with recurrent ovarian cancer was treated using docetaxel

plus carboplatin and pegfilgrastim. She visited our hospital due to fever and fatigue after 4 cycles of chemotherapy. Antibiotic therapy did not reduce her temperature. Contrast-enhanced computed tomography revealed a thickened thoracic aorta and bilateral pleural effusion mainly on the left side. Aortitis was diagnosed and oral prednisolone was administered. This therapy rapidly improved her symptoms and thickened thoracic aorta.

We must consider vasculitis caused by G-CSF in addition to bacterial infections if the patient receiving chemotherapy develops fever and increased C-reactive protein levels based on laboratory analyses.

<緒言>

ペグフィルグラスチムは持続性の G-CSF 刺激作用を保持し、末梢血中の白血数を増加させる働きをもつ。ペグフィルグラスチムはフィルグラスチムをポリエチレングリコール化することで、腎での排泄を低下させ、持続的な作用を

実現した¹⁾。頻回な投与を必要としないため、本邦での使用頻度は増加している。一方 2018 年 6 月の添付文書改訂において、副作用に大型血管炎の項目が追加された。今回我々はペグフィルグラスチムが原因と考えられる大動脈炎の症例を経験したため、その転帰を報告する。

＜症例＞

55 歳

主訴：発熱、全身倦怠感

妊娠歴：2 妊 0 産

月経歴：閉経 52 歳

既往歴：15 歳 虫垂炎手術

43 歳 子宮筋腫(経過観察中)

現病歴：(X-3) 年 10 月に以前より指摘されていた子宮筋腫のフォローアップ目的で近医を受診し、右卵巢腫瘍を指摘された。CA125 62 U/mL と上昇を認め、精査加療目的で当院を紹介受診した。当院での骨盤部造影 MRI では悪性所見を認めなかった。多発子宮筋腫と右卵巢腫瘍に対して、(X-2) 年 4 月に子宮全摘術＋両側付属器切除術を施行した。術中に少量の腹水を認めたため、腹水細胞診も同時に施行した。術後病理組織診断は Serous papillary adenocarcinoma (low grade)、腹水細胞診は陰性、卵巢癌 Ia 期と診断した。卵巢がん治療ガイドライン 2015 年版に則り、経過観察の方針とした。

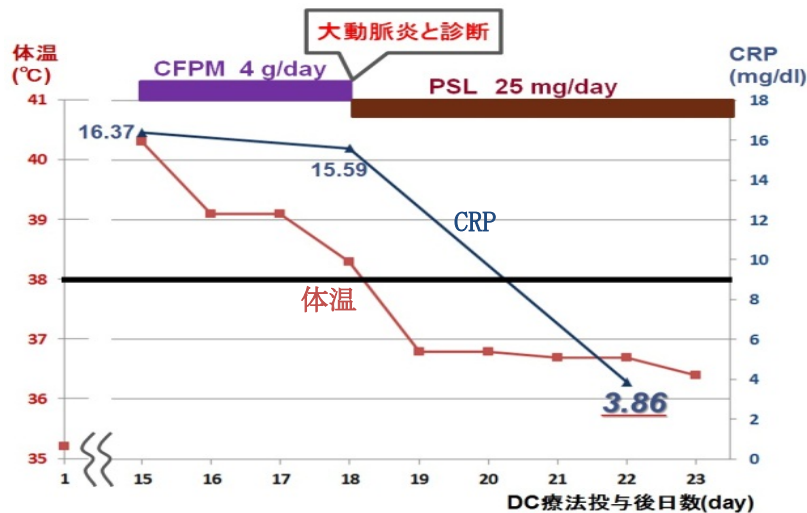
手術後、CA125 は低下を認め、基準値内で推移していたが、X 年 2 月に CA125 43.5 U/mL と上昇を認めた。胸腹部造影 CT で右横隔膜下と右傍結腸溝に腹膜播種を疑う結節を認めたため、卵巢癌再発と診断した。同年 3 月より DC 療法 (ドセタキセル 70 mg/m²＋カルボプラチン AUC≒ 5)を開始した。DC 療法初回投与後に WBC 1400 /μL (Neutrophil 480 /μL)と Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 の Grade4 の好中球減少を認めたため、2 コース目以降は day2 にペグフィルグラスチムを投与した。

同年 6 月、DC 療法 4 コース day13 より発熱と全身倦怠感を自覚し、day15 に来院した。WBC 7000 /μL (Neutrophil 6170 /μL)、CRP 16.37 mg/dL と炎症反応の上昇を認めた (表 1)。好中球数はペグフィルグラスチムの影響のため評価困難であったが、病態は発熱性好中球減少症に類似するものと判断し、血液培養採取後にセフェピム (CFPM) 4 g/day の投与を開始した。

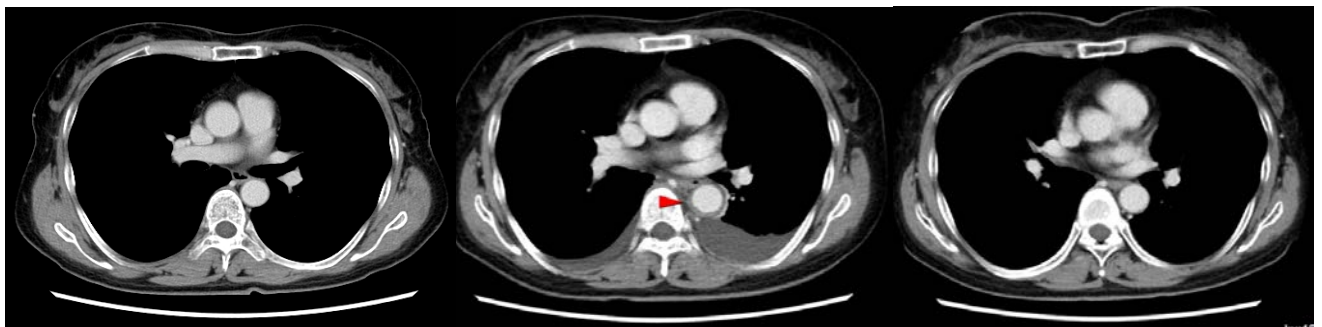
入院後の経過を図 1 に示す。抗菌薬の投与で症状の改善を認めなかった。NSAIDS 使用にも関わらず、体温は 38℃以上を推移した。入院 4 日目 (DC 療法 day18)の血液検査でも WBC 5000 /μL (Neutrophil 4530 /μL)、CRP 15.59 mg/dL であり、炎症反応に改善を認め

【血算】		【生化学】		eGFR		【凝固】	
WBC	7000 /μL	TP	5.5 g/dL	80.8	mL/min/1.73m ²	PT	13.9 sec
(Neut 90.7%, Lymph 6.0%)		T-bil	1.00 mg/dL	UA	2.2 mg/dL	PT-INR	1.17
RBC	292 × 10 ⁴ /μL	AST	92 U/L	CRP	16.37 mg/dL	APTT	36 sec
Hb	9.0 g/dL	ALT	90 U/L	Na	138 mEq/L	FIB	711 mg/dL
Ht	27.0 %	LDH	256 U/L	K	3.9 mEq/L	FDP	4 μg/mL
MCV	92.5 fL	BUN	16.5 mg/dL	Cl	106 mEq/L		
MCH	30.8 pg	Cre	0.59 mg/dL				
MCHC	33.3 %						
PLT	8.3 × 10 ⁴ /μL						

(表 1) 入院時の血液検査



(図 1) 入院後の経過



(図 2) 胸腹部造影 CT による大動脈炎の経過

左側：ドセタキセル＋カルボプラチン(DC)療法開始前。

中央：DC 療法 day18。大動脈弓部から胸部下行大動脈にかけて壁肥厚が確認できる。左側優位の両側胸水貯留あり。

右側：DC 療法 day52 (プレドニゾロン開始 35 日)。day18 に認めた大動脈の壁肥厚や胸水貯留は消失している。

なかった。入院時に採取した血液培養は 2 本とも陰性と判明した。精査目的に施行した造影 CT では大動脈弓部から胸部下行大動脈にかけて壁肥厚を認め、左側優位の両側胸水貯留を認めた (図 2)。また前回の腹部造影 CT で認めた播種巣は縮小を認め、不明瞭化していた。循環器内科医師に診察を依頼し、聴診や心臓超音波検査は異常なかった。炎症の首座は感染ではなく、大動脈炎であると判断した。DC 療法は著効しており、癌関連血管炎や癌性胸膜炎による胸水貯留の可能性は低いと思われた。ドセタキセルやカルボプラチンの添付文書に大型血管

炎の副作用の記載なく、ペグフィルグラスチムの副作用としてそれが追加された。以上よりペグフィルグラスチムによる薬剤性大動脈炎の可能性が高いと判断した。同日より抗菌薬は中止しプレドニゾロン (PSL) 25 mg (0.5 mg/m²) の内服を開始した。翌日には解熱を認め、全身倦怠感も改善した。

DC 療法 day22 (PSL 開始 5 日) に撮影した CT では大動脈の壁肥厚は改善しており、胸水も減少していた。以後は PSL を漸減し、10 週後に PSL を終了したが、大動脈炎の再燃を認めなかった。DC 療法はドセタキセル 60

mg/m²+カルボプラチン AUC₀₋₄ に減量して継続し、6 コースを完遂した。大動脈炎発症後は、G-CSF 製剤を投与しなかった。その後は外来で経過観察中であるが、腫瘍マーカーは基準値内で推移し、腹部造影 CT で卵巣癌の再発は認めていない。

＜考察＞

我々はpegfilgrastimが原因と考えられる大動脈炎の症例を経験した。造影 CT で大動脈の壁肥厚を認め、ステロイド投与で改善が得られた。その後、被疑薬を投与しないことで、再発なく経過している。

大型血管炎の原因としては HIV や梅毒、サルモネラによる感染症²⁾、血管型ベーチェット病、IgG4 関連疾患、薬剤、高安動脈炎や巨細胞性動脈炎などが挙げられる³⁾。これらの鑑別には、各種の抗体検査や血清 IgG4 値、発症年齢やヒト白血球抗原、疾患特異的な症状などが参考となる³⁾。診断には超音波や MRI で動脈の壁肥厚を観察した報告もみられる⁴⁾。治療は原因に応じて抗菌薬やステロイド、免疫抑制薬が用いられる。IgG4 関連疾患や高安動脈炎、巨細胞性動脈炎では、半年から数年間のステロイド投与が必要となることが多い。またこれらの疾患では再発例も多く、薬剤性血管炎とは転帰が異なる可能性がある。

血管炎発症の機序は不明であるが、IL-6 が関与しているとの報告がある⁵⁾。Sato⁶⁾らはpegfilgrastimによる大動脈炎の症例で、血清中の IL-6 が高値であったと報告している。薬剤性血管炎と同じく、大動脈の壁肥厚をきたす高安動脈炎では、血清 IL-6 濃度は疾患活動性と相関すると報告されており^{7) 8)}、IL-6 受容体阻害薬であるトシリズマブの有効性が証明されている⁹⁾。本症例では IL-6 を測定してい

ないが、大動脈炎を認めた場合、IL-6 を測定することで、疾患活動性や治療の効果判定として役立つ可能性がある。IL-6 と G-CSF 製剤との関係は今後の解明が期待される。

本症例はpegfilgrastim投与後に大動脈炎を発症した。①ドセタキセルやカルボプラチンの添付文書には、大型血管炎の副作用の記載がないこと、②化学療法で播種巣は縮小しており、癌関連血管炎や癌性胸膜炎による胸水貯留の可能性が低いこと、③2018 年 6 月のpegfilgrastimの添付文書改訂において、重大な副作用として「大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）（頻度不明）」が追加されたこと、これらを理由に大動脈炎の被疑薬はpegfilgrastimと判断した。本例の治療は血管炎症候群の診療ガイドライン³⁾の大型血管炎である高安動脈炎や巨細胞性動脈炎の項目を参考に、PSL 25 mg (0.5 mg/kg) で導入した。症状や CRP、画像所見を参考に、PSL の投与量を漸減し、現在まで再発には至っていない。

医薬品・医療機器等安全性情報¹⁰⁾によれば、filgrastimやレノグラステムといった他の G-CSF 製剤でも大型血管炎の報告があり、pegfilgrastim同様に添付文書が改訂された。日本皮膚科学会が作成したガイドライン¹¹⁾でも薬剤関連血管炎の原因として G-CSF 製剤が列挙されている。pegfilgrastimに限らず、G-CSF 製剤を投与する際には、血管炎のリスクがあることを念頭に置くべきである。

伊藤ら¹²⁾が経験した、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の症例はpegfilgrastim投与後の血管炎は自然経過で軽快していた可能性があると報告しており、同様の報告は他にもみられる²⁾。これらを踏まえれば G-CSF 製剤投

与後の発熱、CRP 上昇は一見、抗菌薬投与で軽快したように見えても、細菌感染症ではなく、血管炎が関与していた可能性がある。ここで問題となるのは、大動脈病変を合併することである。実際にペグフィルグラスチム投与後の大動脈炎から大動脈解離に至った症例も報告されている⁶⁾。発症すれば致死的なことを踏まえ、確実な診断と慎重な観察を要する。

〈結語〉

薬剤性血管炎は自然軽快する軽症例から、致死性の疾患を引き起こす重篤例まで転帰は様々である。G-CSF 製剤投与時の発熱、CRP 上昇には、重要な鑑別疾患として大型血管炎を考慮すべきである。

本論分の内容は平成 30 年度静岡産科婦人科学会秋期学術集会で発表した。

〈参考文献〉

- 1) 高橋萌々子, 近藤千紘, 高野利実. がん DDS 製剤の臨床応用 G-CSF の歴史. *Drug Delivery System* 2017; 32: 134-142
- 2) Adiga GU, Elkadi D, Malik SK, et al. Abdominal aortitis after use of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 821-825
- 3) 日本循環器学会 他, 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017 年改訂版) (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf) Accessed 2019 Jan 23
- 4) Umeda M, Ikenaga J, Koga T, et al. Giant cell arteritis which developed after the Administration of granulocyte-colony stimulating factor for cyclic neutropenia. *Intern Med* 2016; 55: 2291-2294
- 3) Franzke A, Piao W, Lauber J, et al. G-CSF

as immune regulator in T cells expressing the G-CSF receptor: implications for transplantation and autoimmune diseases. *Blood* 2003; 102: 734-739

6) Sato Y, Kaji S, Ueda H, et al. Thoracic aortitis and aortic dissection following pegfilgrastim administration. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 993-994

7) Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation* 1999; 100: 55-60

8) Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 545-548

9) Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 348-354

10) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構, 医薬品・医療機器等安全性情報 No354 (2018 年 6 月)

(<https://www.pmda.go.jp/files/000224762.pdf#page=9>) Accessed 2019 Jan 23

11) 日本皮膚科学会, 血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 年改訂版

(<https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/vasculitisGL.pdf>) Accessed 2019 Jan 23

12) 伊藤 勇太, 野田 健太郎, 相羽 恵介, 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 臨床血液 2017; 58: 2238-2242