

局所再発に対して投与したペムブロリズマブにより 特発性血小板減少性紫斑病を発症した浸潤性膀胱癌の1例

服部 優奈¹, 加藤 学¹, 今村 哲也², 稲葉 草太¹
寺邊 隆史¹, 加藤 桃子¹, 東 真一郎¹, 佐々木 豪¹
舩井 寛¹, 吉尾 裕子¹, 西川 晃平¹, 内田 克典³
井上 貴博¹

¹三重大学大学院医学系研究科腎泌尿器外科学, ²市立伊勢総合病院泌尿器科

³三重大学大学院医学研究科腫瘍病理学講座

IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA PURPURA AFTER PEMBROLIZUMAB TREATMENT AGAINST LOCALLY RECURRENT BLADDER CANCER: A CASE REPORT

Yuna HATTORI¹, Manabu KATO¹, Tetsuya IMAMURA², Souta INABA¹,
Takashi TERABE¹, Momoko KATO¹, Shinichiro HIGASHI¹, Takeshi SASAKI¹,
Satoru MASUI¹, Yuko YOSHIO¹, Kouhei NISHIKAWA¹, Katsunori UCHIDA³
and Takahiro INOUE¹

¹The Department of Nephro-Urologic Surgery and Andrology, Mie University Graduate School of Medicine

²The Department of Urology, Ise General Hospital

³The Department of Oncologic Pathology, Mie University Hospital

A man in his 70s visited our hospital for gross hematuria. He was diagnosed with invasive urothelial carcinoma (cT3N2M0) and underwent total cystectomy and ileum conduit construction after three courses of neoadjuvant chemotherapy. Eight months after the operation, the disease reoccurred in the pelvic lesion. He received pembrolizumab therapy but developed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) immediately before the ninth course of administration; and, treatment was discontinued. Recovery of symptoms and normalization of blood test data were achieved 3.5 months after starting steroid treatment. Reduction of recurrent disease has been maintained for 2 years.

(Hinyokika Kiyo 69 : 255-258, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_9_255)

Key words: Bladder cancer, Pembrolizumab

緒 言

根治切除不能な尿路上皮癌に対し化学療法施行後の2次治療として免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブの投与が行われている。投与後には免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events: irAEと表現する) としてさまざまな有害事象が起こりうる可能性が指摘されている。今回、われわれはペムブロリズマブ投与後、特発性血小板減少性紫斑病を来した局所再発膀胱癌の1例を経験したため若干の文献的考察を踏まえて報告する。

症 例

患 者: 70代, 男性
主 訴: 肉眼的血尿
既往歴: 高血圧, 前立腺肥大症
内服薬: タムスロシン塩酸塩錠 0.2 mg, イルベサ

ルタン錠 100 mg

生活歴: 喫煙15本/日×30年 来院の10年以上前に禁煙

現病歴: 肉眼的血尿を主訴に20XX年に近医を受診。近医エコー検査にて膀胱腫瘍と右水腎症を認め、当院へ紹介受診となった。

初診時現症: 身長 166 cm, 体重 59 kg, 血圧 158/91 mmHg, 心拍数 76 bpm, 腰背部痛なし

血液生化学検査: WBC 11,150/ μ l, RBC 3.24×10^6 / μ l, Hb 10.2 g/dl, Plt 31.5×10^4 / μ l, Alb 3.4 g/dl, BUN 20.0 mg/dl, Cr 1.03 mg/dl, AST 17 U/l, ALT 38 U/l, γ -GTP 92 U/l, CRP 2.10 mg/dl

膀胱鏡所見: 膀胱腔内は血尿で不明瞭であるが平坦な乳頭型腫瘍が散在していた。一部を生検したところ、高異型度非浸潤性乳頭型尿路上皮癌であった。

胸部～骨盤部造影 CT: 膀胱右後壁を中心に不整な壁肥厚様の腫瘤性変化を認めた。膀胱壁深部への進展



Fig. 1. Contrast-enhanced CT showed bladder cancer (A) and internal iliac lymph node swelling (→) and bladder diverticulum (○) (B). MRI (T2WI) showed the invasion into the fatty tissue and the right ureteral orifice (C).

を疑う造影効果を認め、膀胱憩室や内腸骨リンパ節転移を疑う結節も認めた (Fig. 1A, B)。

MRI：膀胱右後壁を中心に腫瘤を認め、周囲脂肪組織との辺縁不整であり、右尿管口部から連続する腫瘍浸潤を認めた。腫瘍は T1 強調画像で高信号、T2 強調画像で低信号を呈していた (Fig. 1C)。

経過：上記検査所見より膀胱癌 cT3N2M0 と診断し、ゲムシタビン・シスプラチン併用術前化学療法を施行した。4 週間 1 コースとし、ゲムシタビン 1,000 mg/m² (day 1, 8, 15)、シスプラチン 70 mg/m² 75% dose (day 2) の投与量で施行した。有害事象は Grade 3 の食欲不振と Grade 2 の好中球減少であった。3 コース施行後の CT 検査では、リンパ節を疑う結節は認めなかった。20XX + 1 年 5 月に膀胱全摘除術、回腸導管造設術を施行した。摘出標本の病理所見では、右尿管口近傍側壁から後壁にかけての壁肥厚部と粘膜の不整がみられた。壁肥厚部は軽度の線維化を認め、粘膜不整部では高度異型尿路上皮の増殖があり、標本内に悪性所見は認めなかった。切除断端は陰性であった。以上から浸潤性膀胱癌 ypT3aNxM0 with CIS と診断した。手術後は直腸瘻の発症があり、20XX + 1 年 6 月に大網充填、人工肛門造設術を施行した。その後、創部離開などもみられたが、改善し退院した。

20XX + 2 年 1 月頃より嘔吐症状出現し外来受診、CT で両側水腎症増悪、腸管閉塞、回腸導管周囲の軟部陰影を認め、回腸導管周囲の局所再発が疑われた。

水腎症に対して両側腎瘻造設、腸管閉塞に対して回腸人工肛門造設、横行結腸人工肛門閉鎖術を施行した。20XX + 2 年 2 月の CT 再検でも局所再発が疑われた軟部陰影の増大を認め、局所再発として、ベムプロリズマブ投与の方針となった。導入前の血液検査では、軽度貧血、軽度炎症反応高値のほか、特に大きな異常所見は認めなかった。その他、抗核抗体や各種ウィルス検査も陰性で、心電図・心エコー・胸部レントゲンでも特に異常所見はみられず、ベムプロリズマブの投与を開始した。入院にて導入後、2 週間特に有害事象を認めず、以後外来での投与を継続し、計 8 コース投与を施行した。9 コース目予定日数日前より回腸導管からの出血を自覚していたが、特に受診はせず 9 コース目投与のための外来受診日の血液検査で、血小板数 2,000/μl と著明な低下を認め、診察で口腔内出血と下肢の紫斑を認めた。9 コース目の投与を中止し、血液内科に診察を依頼した。偽性血小板減少を疑いヘパリン採血を行ったが変わらず血小板数の著明な低下を認め、他の凝固系の異常や芽球の出現もみられないこと、経過からベムプロリズマブ投与に起因すると思われる特発性血小板減少性紫斑病と診断し、緊急入院加療となった。入院当日に血小板輸血 20 単位と免疫グロブリン (IVIg)、プレドニゾロン 55 mg の投与を開始した。免疫グロブリンは 5 日間投与した。血小板数の回復を待って、治療開始 11 日目よりプレドニゾロンを漸減していき 135 日目に投与終了となった (Fig. 2)。

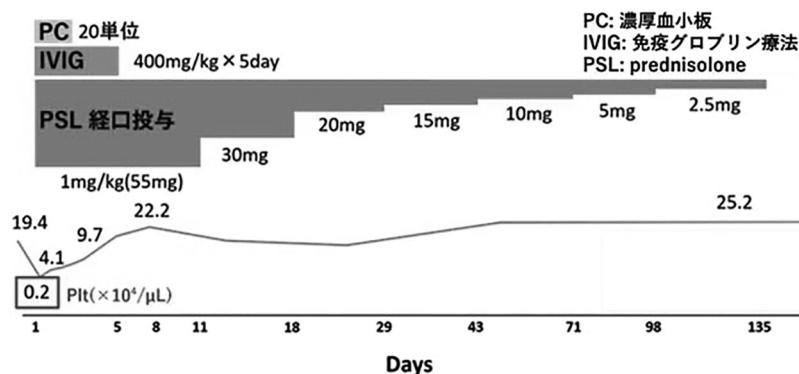


Fig. 2. Illustration of the flow of treatment for ITP.

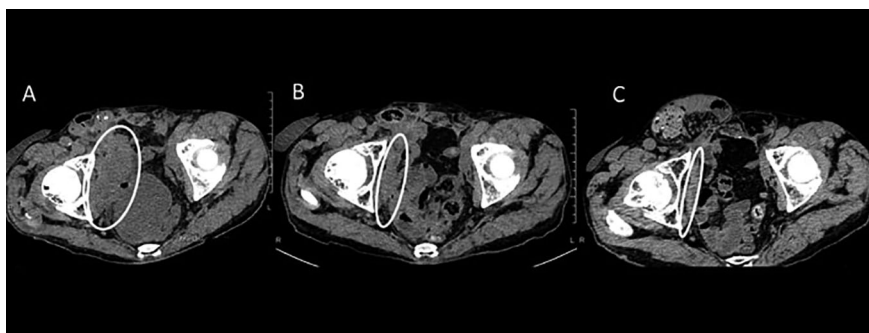


Fig. 3. CT showed swelling of the lymph nodes and recurrence around the ileal conduit. Before the administration of pembrolizumab therapy (A), after eight courses of pembrolizumab therapy (B), and after ITP treatment (C).

この間全身状態に著変なく、血小板数の再度低下も認めなかった。その後、ペムブロリズマブは再開せず外来にて経過観察中であるが、再発転移や局所再発部位の増大を認めていない (Fig. 3)。

考 察

免疫チェックポイント阻害薬による有害事象として、血液障害が起こる頻度は、3.6%¹⁾と報告されており、その中でも ITP の頻度は報告が少なく発症率は不詳である。抗 PD-1 抗体全体での報告では今までに37例が報告されている。その発生時期も投与後14～321日と幅がある²⁾。本症例では約180日で発生したと推定され、報告にある期間内であった。また、有害事象としての ITP 報告例は少なく、ITP と治療効果との関連性については不明であった。

ITP は、免疫的な機序によって血小板の減少を後天的に來たす疾患である。病態としては、主に血小板膜糖蛋白である GPIIb/IIIa を標的とした抗血小板自己抗体が産生されることに起因すると考えられている。細網内皮系において、活性化したマクロファージが

GPIIb/IIIa 蛋白情報を自己反応性 CD4+細胞に提示し、その後自己反応性 CD4+細胞により産生された IL-2 などのサイトカインの刺激を受け、B 細胞により抗血小板抗体が産生される。産生された抗血小板抗体にオプソニン化された血小板は、脾臓などの細網内皮系の細胞により貪食・破壊され減少を來たすと考えられている³⁾。その他に、Treg 細胞の末梢での機能低下や骨髄における Treg 細胞の減少によって自己反応性 CD4+細胞が制御されず、その結果自己抗体産生が促進されるという機序⁴⁾、B 細胞活性因子 (IL-2) の増加^{5,6)}により自己抗体産生が促進するという機序が考えられている。さらに、T 細胞を介した血小板の破壊も考えられており⁷⁾、Qiu らによると抗血小板抗体を持たない ITP 患者において細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞が観察されており直接血小板を破壊するとされている⁸⁾ (Fig. 4)。このように、さまざまな免疫異常が関係していると考えられており、正確な病態は把握されていないため、irAE としての ITP と一般的な ITP との発生機序の違いは不明である。本症例において、検査では抗血小板抗体は検出されておらず、状況

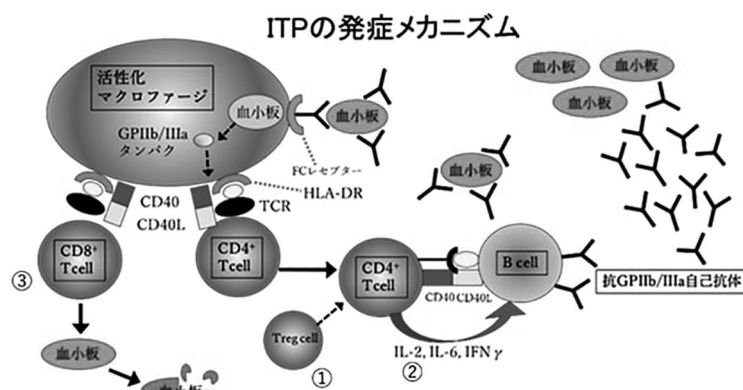


Fig. 4. Scheme of the proposed mechanism of ITP. Activated macrophages transfer the information of glycoprotein IIb/IIIa to autoreactive CD4+ T cells. The autoreactive CD4+ T cells and B cells produce antiplatelet autoantibodies. Other theories of the mechanism of ITP: functional decline in T reg (①), increase in interleukin-2 production (②), and direct destruction of platelets by CD8+ T cells (③).

からは細胞傷害性T細胞を介した機序が関与している可能性は考えられた。

次に ITP の治療について述べる。治療としては他の irAE と同様にステロイド投与が行われる。通常、成人で ITP を発症した場合、血小板数 < 2 万/ μ l もしくは出血傾向としての症状（多発紫斑、粘膜出血）がみられた場合に、治療を開始する。ファーストライン治療は副腎皮質ステロイド投与であり、プレドニン 1~2 mg/kg で治療を開始する^{3,9)}。約 2/3 の症例ではステロイドに反応し 1 週間以内に血小板数は回復するとされている³⁾。また、血小板数の減少の程度により早急に回復させなければならない場合には、加えて血小板輸血を施行することもある。それでも改善を認めない場合には、セカンドライン治療として脾摘やリツキシマブの投与が考慮される⁹⁾。

キイトルーダの適正使用ガイドによると irAE として血小板減少を来した場合は、CTCAE (version 4) Grade 2 以上（血小板数 $< 75,000/\mu$ l）でステロイドの投与が推奨されている¹⁰⁾。また、血小板数の著明な減少（血小板数 < 1 万/ μ l）、出血症状が強い場合、緊急手術の必要な症例では、早急に血小板数を回復させるために免疫グロブリン療法（Intravenous immunoglobulin: IVIG と表現する）や血小板輸血が行われることがある⁹⁾。免疫グロブリンは数日以内に70~80%血小板数を回復させるといわれており³⁾、血小板輸血とともに早急な血小板数の増加が見込める。

本症例では、8 コースの投与の期間血小板数は常に正常範囲内であり、受診数日前のストマからの出血の他自覚症状も認めていなかった。血小板数は診断時すでに 2,000/ μ l と 1 万未満の Grade 4 であり、早期に血小板数を回復させる必要があったためステロイド投与に加えて IVIG と血小板輸血も併用して行われた。

各悪性腫瘍に免疫チェックポイント阻害薬の適応が拡大されてきている現在、irAE の発症は常に念頭に置いておく必要がある。血小板減少、特に ITP は頻度としては少ないが、止血凝固系に異常を来し致命的な状態になることも考えられ、早急な対応が必要である。本症例においては診断後直ちにステロイド投与、血小板輸血、IVIG が施行され回復することができたが、これらの治療に抵抗性を示す難治性の場合もあるため、免疫チェックポイント阻害薬を使用する際には注意が必要であると考えられた。

結 語

免疫関連有害事象として、血小板減少性紫斑病を発症した 1 例を経験した。ペムブロリズマブは進行性尿路上皮癌に対し有効な治療法であるが、時に重篤な有害事象を発症する可能性があり、使用には注意が必要である。

文 献

- 1) Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, et al.: Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer* **122**: 72-90, 2019
- 2) Davis EJ, Salem JE, Young A, et al.: Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Oncologist* **24**: 584-588, 2019
- 3) Nomura S: Advances in diagnosis and treatments for immune thrombocytopenia. *Clin Med Insights Blood Disord* **9**: 15-22, 2016
- 4) Song Y, Wang Y-T, Huang X-J, et al.: Abnormalities of the bone marrow immune microenvironment in patients with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* **95**: 959-965, 2016
- 5) Kanameishi S, Otsuka A, Nonomura Y, et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura induced by nivolumab in a metastatic melanoma patient with elevated PD-1 expression on B cells. *Ann Oncol* **27**: 546-547, 2016
- 6) Emmerich F, Bal G, Barakat A, et al.: High-level serum B cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2**: 309-314, 2007
- 7) 山之内 純: 特発性血小板減少性紫斑病. *血栓止血誌* **29**: 281-287, 2018
- 8) Qiu J, Liu X, Li X, et al.: CD8 (+) T cells induce platelet clearance in the liver via platelet desialylation in immune thrombocytopenia. *Sci Rep* **6**: 27445, 2016
- 9) 柏木浩和, 桑名正隆, 羽藤高明, ほか: 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版. *臨血* **60**: 877-896, 2019
- 10) 抗悪性腫瘍剤ヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体キイトルーダ 点滴静注 100 mg 適正使用ガイド: 71-72

(Received on October 13, 2022)

(Accepted on April 27, 2023)