

神経内分泌分化した進行性前立腺癌の治療中に 発症した G-CSF 製剤関連大動脈炎の 1 例

裕 達也, 丸野 皓平, 高橋 俊文, 山田 祐也
中嶋 正和, 吉川 和朗, 玉置 雅弘, 伊藤 哲之
日本赤十字社和歌山医療センター泌尿器科

A CASE OF GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR-RELATED AORTITIS THAT DEVELOPED DURING THE TREATMENT OF ADVANCED PROSTATE CANCER WITH NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION

Tatsuya HAZAMA, Kohei MARUNO, Toshifumi TAKAHASHI, Yuya YAMADA, Masakazu NAKASHIMA, Kazuro KIKKAWA, Masahiro TAMAKI and Noriyuki ITO
The Department of Urology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Abstract : An 81-year-old man with prostate cancer (cT3aN0M0), who had been undergoing hormonal therapy for 4 years and had maintained low prostate specific antigen levels, developed metastasized pelvic lymph nodes. A tissue biopsy revealed neuroendocrine differentiation of prostate cancer in the metastatic lymph nodes. Consequently, chemotherapy with carboplatin + etoposide was initiated. During the first course, filgrastim was administered for 2 days due to a drop in his neutrophil count to 230/ μ l. During the second course, pegfilgrastim was administered as prophylaxis on day 4. However, on day 10 of the second course, he started to develop a fever and fatigue. Suspecting infection, antibiotics were administered, but failed to ameliorate his symptoms. On day 14, plain computed tomography revealed signs of aortic inflammation. Given the lack of improvement even after one week of antibiotic therapy, steroid treatment was initiated on the suspicion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-induced aortitis, which rapidly improved his symptoms. Therefore, when encountering a case in which a fever remains unresponsive to antibiotics during chemotherapy with G-CSF agents, a differential diagnosis of aortic inflammation caused by G-CSF agents needs to be considered.

(Hinyokika Kyo 70 : 179-183, 2024 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_70_6_179)

Key words : Granulocyte colony-stimulating factor, Aortitis, Pegfilgrastim, Prostate cancer

緒 言

顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor: G-CSF) 製剤による大型血管炎の報告があり, 2018年よりすべての G-CSF 製剤の添付文書で, 重大な副作用の 1 つとして追記された。発症率は日本人で 0.47% であり稀な副作用であるが¹⁾, 臨床経過から発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) と鑑別困難なことがあるため, 早期診断のためにその認識は重要である。今回, 前立腺癌に対する化学療法中に G-CSF 製剤の関与が疑われた大動脈炎を発症した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 81歳, 男性
主 訴 : 発熱, 倦怠感
既往歴 : 肺癌 cT1bN0M0 (右肺部分切除後再発なし), 2 型糖尿病

現病歴 : X-4年11月, 前立腺癌 cT3aN0M0, グリソンスコア 3+3, iPSA 34.8 ng/ml に対して, CAB 療法を開始し, X-2年7月に PSA は nadir 0.008 ng/ml まで低下した。X-1年1月に右総腸骨リンパ節腫大を認めた。この時点では PSA 0.045 ng/ml と低く, CAB 療法継続で経過観察とした。X-1年10月に PSA は 1.19 ng/ml まで上昇し, 去勢抵抗性前立腺癌と診断してエンザルタミドを開始した。X年1月の時点で PSA は 0.012 ng/ml まで低下したものの, 傍大動脈リンパ節から右総腸骨リンパ節にかけて広範囲に腫大を認めた。また神経内分泌マーカーが NSE 50.2 ng/ml (基準値 16.3 ng/ml 未満), ProGRP 167 pg/ml (基準値 80 pg/ml 未満) と高値を示したため前立腺癌の神経内分泌分化を疑った。X年3月に経直腸前立腺生検と腹腔鏡下右総腸骨リンパ節生検を行った。前立腺生検ではグリソンスコア 4+3 相当の前立腺癌を認めたが小細胞癌成分はみられなかった。右総腸骨リンパ節は小細胞癌の像を認め, 免疫染色で NSE や Synapto-

physin といった神経内分泌癌に特異的なマーカーが陽性であった。一方、前立腺癌に特異的な PSA, p504s といったマーカーは陰性であり病理学的に原発巣の同定には至らなかったが、画像上ほかに原発巣を指摘できなかったため前立腺癌のリンパ節転移、および転移巣の神経内分泌分化と診断した。治療は肺小細胞癌に準じてX年4月にCE療法（カルボプラチン AUC 5 day 1 + エトポシド 80 mg/m² day 1~3, 28日周期）を開始した。

1コース目に好中球 230/ μ l と grade 4 の好中球減少があり day 18, day 19 にフィルグラスチム 75 μ g を投与した。2コース目は day 4 に予防的にペグフィルグラスチムを投与した。Day 8 に退院したが、day 10 から発熱、倦怠感出現、day 12 に WBC 7,900/ μ l, CRP 13.3 mg/dl と炎症反応高値を認め、何らかの感染症を疑い LVFX 内服処方した。抗菌薬内服でも症

状は改善せず、day 14 の血液検査で WBC 19,500/ μ l, CRP 28.42 mg/dl と炎症反応はさらに悪化していた。熱源精査の単純 CT で大動脈炎の所見があったため化学療法中に発症した感染性大動脈炎を疑い当科に緊急入院となった。

現 症：身長 157.0 cm, 体重 52.6 kg, 体温 38.3 °C, 血圧 101/54 mmHg, 脈拍 108/分

入院時検査所見（CE療法2コース目 day 14）：血液検査 WBC 19,500/ μ l, 好中球% 82.5%, Hb 8.5 g/dl, 血小板 10×10^4 / μ l, Cr 1.21 mg/dl, eGFR 45 ml/min/1.73 m², BUN 14 mg/dl, CRP 28.4 mg/dl

尿検査 細菌-, 亜硝酸塩-

単純 CT 上行大動脈から腕頭動脈起始部にかけて全周性に大動脈壁の毛羽立ちや周囲の脂肪組織濃度の上昇を認めた。少量の心嚢水貯留もみられた (Fig. 1)。

入院後経過：入院後 TAZ/PIPC を開始した。1週

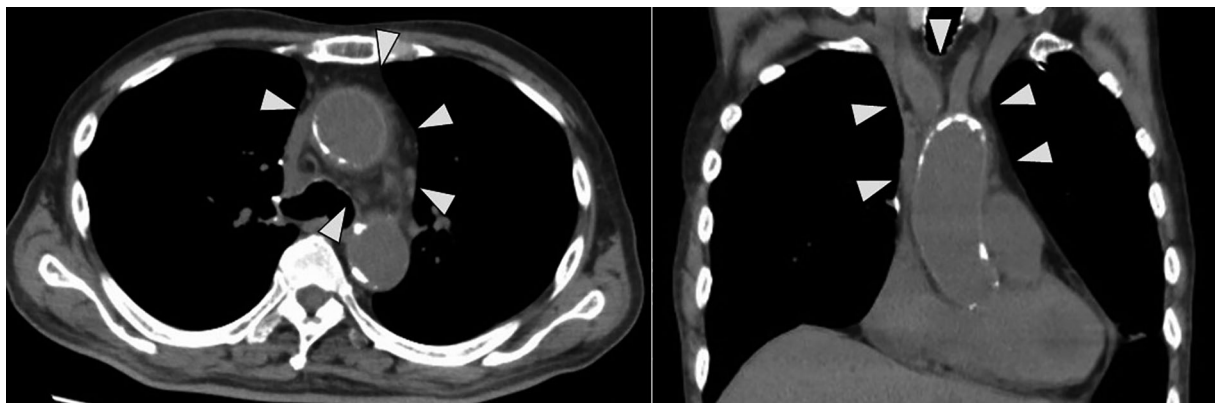


Fig. 1. Plain CT on day 14 of the second course showing thickening of the arterial wall from the ascending aorta to the origin of the brachiocephalic artery, white arrows showing increased adipose tissue density in the surrounding area.

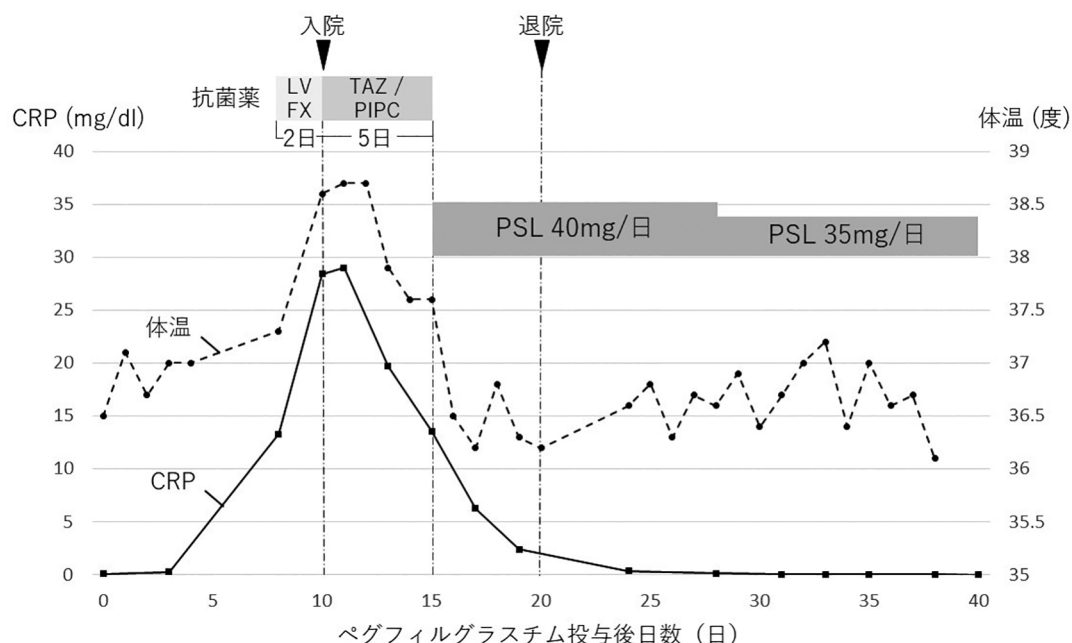


Fig. 2. The clinical course and CRP transition.

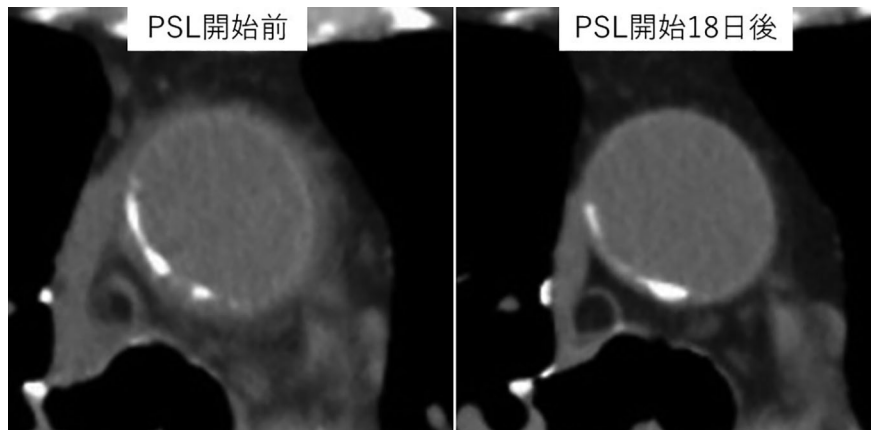


Fig. 3. Plain CT showing dramatic reduction in aortic inflammation with steroid administration.

間の抗菌薬加療で CRP が軽度低下したのみで発熱や倦怠感は改善しなかった。血液培養, 尿培養は陰性で, プロカルシトニンも正常範囲内であり一般的な細菌感染の可能性は低いと考えた。G-CSF 製剤投与後 6 日後の大動脈炎発症であり薬剤性の大動脈炎の可能性を考えて入院 5 日後に抗菌薬を中止しプレドニゾン (PSL) 40 mg/日を開始した。開始翌日には発熱や倦怠感は消失し, CRP も速やかに陰性化したため PSL 開始 5 日後に退院した (Fig. 2)。

退院後の経過: PSL 開始 18 日後の単純 CT では大動脈炎の所見は消失していた (Fig. 3)。CE 療法 3 コース目は予定より 1 週間遅れ, 2 コース目から 5 週間後に実施した。3 コース目以降, G-CSF 製剤の再投与を避けるため, カルボプラチンとエトポシドの投与量をそれぞれ 10% 減量したところ, G-CSF 製剤を使用せずに CE 療法を 9 コース施行できた。しかし画像上病勢の進行を認め, X+1 年 5 月に全身状態悪化のため BSC に移行し, その 1 カ月後に死亡した。PSL は 5 mg/日まで漸減して投与継続していたが, 大動脈炎の再発は認めなかった。

考 察

本邦における医薬品副作用データベースに登録された 102,014 例を対象とした解析では, G-CSF 製剤による副作用の報告例のうち大動脈炎の報告は 16 例 (0.47%) であった¹⁾。韓国のデータベースでも 0.3% と同様の発症率であったが²⁾。米国データベースでは 0.014% と低かった¹⁾。大型血管炎で知られる高安動脈炎も東アジア人に多い傾向にあることから, 大動脈炎の発症にはある種の遺伝的素因が関係している可能性がある。日本で使用可能な 3 種類の G-CSF 製剤 (レノグラスチム, フィルグラスチム, ペグフィルグラスチム) すべてにおいて報告があり, 特にペグフィルグラスチムが 16 例中 11 例と最も多かった。同一患者で 1 日や 2 日の短期間のフィルグラスチムの使用では

副作用を認めず, 後のコースで 3 日や 4 日などフィルグラスチムの投与日数が延長すると大動脈炎が生じた例が報告されており^{3,4)}。大動脈炎の発生には G-CSF 製剤の作用時間が関係している可能性がある。このことは半減期が最も長いペグフィルグラスチムで大動脈炎の報告が最も多いことと一致している。

G-CSF 製剤は好中球への分化促進作用の他に IL-2 や IL-6 などの免疫メディエーターの誘導に関与し, これが動脈炎の発症機序として示唆されている⁵⁾。そのため炎症マーカーである白血球や CRP は上昇するが, 細菌感染の重症度と関連するプロカルシトニン値は一般的に上昇しないとされている²⁾。

G-CSF 製剤による大動脈炎の好発部位は 71% が胸部大動脈炎および腕頭動脈などの第 1 分枝で, 21% が頸動脈のみであり³⁾。G-CSF 製剤投与から発症までの中央値は 7~8 日と報告されている⁶⁾。症状は 85% に抗菌薬不応の発熱を認める他に全身倦怠感のみの場合や胸痛や頸部痛など血管炎の発症部位と一致した疼痛を認めることがある⁷⁾。

大動脈炎の診断には CT や MRI, 超音波検査も診断に有用である⁸⁾。特に造影 CT では高安動脈炎に特徴的な double ring enhancement という所見を認めることがあり⁹⁾。病理学的背景においても高安動脈炎に類似している可能性があることが示唆される。

以上のように感染性大動脈炎との鑑別に有用な所見としては, ①抗菌薬で解熱が得られないこと, ②白血球, CRP の上昇はあるがプロカルシトニンの上昇がみられないこと, ③造影 CT で double ring enhancement の所見を認めることがあることが挙げられる。しかし抗癌剤治療中の易感染状態では, 感染の可能性を除外することは困難である。感染性大動脈炎は臨床経過が急速で致死率は 11~44% とされており¹⁰⁾ 迅速な抗菌薬治療の開始が重要であることから, 画像上大動脈炎の所見が見られた時点で広域抗菌薬治療を開始することが望ましいと思われる。本症例においても,

まず感染性大動脈炎の可能性を考えて抗菌薬治療を開始した。造影 CT で double ring enhancement の所見は認めなかったが、1 週間の抗菌薬投与で解熱が得られなかったこと、WBC、CRP が高値であったにもかかわらずプロカルシトニン値が正常範囲であったことから G-CSF 製剤関連大動脈炎の可能性を考え、抗菌薬開始 1 週間後にステロイド治療に切り替えた。

治療は高動脈炎の治療ガイドラインに準じてプレドニゾロン 0.5~1.0 mg/kg/日で開始されることが多くステロイド投与により数日以内に解熱する¹¹⁾。ステロイド投与期間は報告によって大きく異なる。Mukai らは 6 週間で急速に減量、中止に成功している¹²⁾。しかしステロイド開始 1~2 カ月後のステロイド漸減中に大動脈解離を発症した症例が 2 例あり^{6,13)}。ステロイド投与量が不十分であった可能性があるため、漸減には注意が必要である。大動脈解離を起こした 2 例はいずれも自覚症状はなくフォローの CT で偶発的に発見された。2 例とも血液検査で D-dimer が軽度上昇していた。本症例では、抗癌剤治療中に深部静脈血栓症による下肢浮腫が生じ、D-dimer 値が参考にならなかったが、G-CSF 製剤関連の大動脈炎のフォローの際には D-dimer の定期的な測定が重要であると考えられる。

大動脈炎改善後に G-CSF 製剤を再投与した報告は調べ得た限り 7 例あり、その内 5 例 (71%) で大動脈炎を再発していた^{14~18)}。異なる G-CSF 製剤の使用でも再発の報告がある¹⁸⁾。もし G-CSF 製剤の再投与が必要な場合は十分な検討と患者への説明を行い慎重に投与する必要がある。

以上のように、G-CSF 製剤の再投与により高率に大動脈炎の再発を認め、重大な合併症である大動脈解離を引き起こす可能性があるため、適切にステロイド治療を開始し、さらに G-CSF 製剤の再投与をなるべく回避するために本症例のように抗癌剤の減量やレジメンの変更などを検討する必要がある。しかしステロイド未投与の症例でも 1~3 週間で自然軽快するため¹¹⁾、大動脈炎が見逃されているケースが多いと思われる。もし抗癌剤治療中に抗菌薬が反応しない発熱を認めた場合は G-CSF 製剤関連大動脈炎も鑑別に挙げるのが重要である。

結 語

G-CSF 製剤投与後に大動脈炎を発症した 1 例を経験した。化学療法中の抗菌薬不応の発熱に関しては G-CSF 製剤関連大動脈炎を念頭に置き、適切な治療介入とフォローアップが重要である。

文 献

1) Oshima Y, Takahashi S, Tani K, et al.: Granulocyte

- colony-stimulating factor-associated aortitis in the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Cytokine* **119**: 47-51, 2019
- 2) Lee SY, Kim EK, Kim J-Y, et al.: The incidence and clinical features of PEGylated filgrastim-induced acute aortitis in patients with breast cancer. *Sci Rep* **10**: 18647, 2020
- 3) Taimen K, Heino S, Kohonen I, et al.: Granulocyte colony-stimulating factor- and chemotherapy-induced large-vessel vasculitis: six patient cases and a systematic literature review. *Rheumatol Adv Pract* **4**: rkaa004, 2020
- 4) 澤田希代加, 佐藤誠也, 片桐敦子, ほか: 診断に苦慮したフィルグラスチム投与による大血管炎の 1 例. *現代産婦人科* **69**: 167-171, 2020
- 5) Miller EB, Grosu R and Landau Z: Isolated abdominal aortitis following administration of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). *Clin Exp Rheumatol* **35**: 1655-1657, 2016
- 6) Shiraki E, Hamada-Nishimoto M, Kang Y, et al.: Aortitis and aortic dissection after administration of pegfilgrastim during adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Int Cancer Conf J* **11**: 138-141, 2022
- 7) 菖野悠里子, 西野幸治, 谷地田 希, ほか: ペグフィルグラスチムによる大動脈炎を来した 1 例. *産婦の実際* **72**: 639-644, 2023
- 8) Hoshina H and Takei H: Granulocyte-colony stimulating factor-associated aortitis in a woman with advanced breast cancer: a case report and review of the literature. *BMC Cancer* **19**: 1217, 2019
- 9) 池田裕里恵, 奥泉 譲, 木原好則, ほか: G-CSF 製剤投与後に発症した大型血管炎 6 例の画像的検討. *新潟中病医誌* **27**: 10-13, 2019
- 10) 稲川雄太, 野口 啓, 秋山美奈子, ほか: 感染性大動脈炎と大動脈周囲炎の鑑別に苦慮し、大動脈瘤を形成し急速に増大したが救命しえた血液透析患者の 1 例. *日透析医学会誌* **52**: 643-649, 2019
- 11) Yamamoto S, Waki D and Maeda T: Granulocyte-colony stimulating factor-induced vasculitis successfully treated with short-term corticosteroid therapy: a case report. *Cureus* **13**: e20563, 2021
- 12) Mukai T, Kubo S, Morita Y, et al.: Aortitis which developed after the administration of granulocyte-colony stimulating factor. *Modern Rheumatol Case Rep* **4**: 74-78, 2020
- 13) Sato Y, Kaji S, Ueda H, et al.: Thoracic aortitis and aortic dissection following pegfilgrastim administration. *Eur J Cardiothorac Surg* **52**: 993-994, 2017
- 14) Fukui S, Iwamoto N and Kawakami A: Drug-induced large vessel vasculitis with carotid arterial ring sign. *Scand J Rheumatol* **47**: 83-84, 2018
- 15) 伊藤勇太, 野田健太郎, 相羽恵介, ほか: 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* **58**: 2238-2242, 2017
- 16) Kawahara H, Endo A, Yoshitomi H, et al.: Recurrent granulocyte colony-stimulating factor-induced aortitis

- after pegfilgrastim administration. *Circ Rep* **2**: 764–765, 2020
- 17) Sasaki K, Miyauchi M, Ogura M, et al. : Arteritis after administration of granulocyte colony-stimulating factor: a case series. *Int J Hematol* **110**: 370–374, 2019
- 18) 宮島美佳, 高村紗由里, 高橋恵実, ほか : 顆粒球コロニー形成刺激因子関連大型血管炎に対しステロイド治療が奏効した 1 例. *日内会誌* **111**: 2299–2304, 2022

(Received on November 22, 2023)
(Accepted on February 13, 2024)