

症 例

乳癌治療中の pegfilgrastim による大型血管炎の 2 例

中国中央病院外科

栗山志帆 大多和泰幸 村岡孝幸
中川仁志 鷲尾一浩

G-CSF 製剤投与後大型血管炎の報告例は増加しているが未だ少なく、病態も不明な点が多い。今回、術後補助化学療法中の pegfilgrastim 投与後に発症した 2 例を経験したので報告する。1 例目は 78 歳の女性。右乳房全切除 + 腋窩リンパ節郭清を施行（浸潤性小葉癌, pT2N2aM0, Stage IIIA）。術後 TC 療法を開始し、1 コース目の Day3 に pegfilgrastim を投与した。Day6 より発熱および炎症反応の上昇を認めた。2 例目は 70 歳の女性。右乳房切除を施行（浸潤性乳管癌, pT1cN0M0, Stage IA）。術後 TC 療法を開始し、1 コース目の Day3 に pegfilgrastim を投与した。Day13 より発熱・腰痛および炎症反応の上昇を認めた。2 例とも造影 CT で診断確定した。G-CSF 製剤の使用頻度の増加に伴い、大型血管炎の発症例が増加する可能性があり、更なる症例の蓄積が必要と考えられる。

索引用語：G-CSF, 乳癌, 大型血管炎

緒 言

G-CSF 製剤は主に癌化学療法中に FN (febrile neutropenia) の治療・予防目的で使用される。予後に大きく影響する RDI (relative dose intensity) 維持のために重要な薬剤であり、2014年に長期作用型 G-CSF 製剤である pegfilgrastim が承認されて以降にはさらに投与される機会が増加してきている。G-CSF 製剤は比較的副作用の少ない薬剤であるが、近年、大型血管炎が指摘されるようになった。使用頻度の増加に伴う大型血管炎の増加が懸念されるが、報告例は比較的稀であり、病態に不明な点も多い。今回われわれは、術後補助化学療法中の pegfilgrastim を投与後に大動脈炎症を発症した 2 例を経験したので報告する。

症 例

症例 1：78 歳、女性。

主訴：発熱、倦怠感。

既往歴：肺結核 (20 歳)、子宮筋腫。

現病歴：2016 年 7 月、右乳癌 (浸潤性小葉癌, ER+, PgR+, HER2-, Ki67 < 1%, T2N2aM0, Stage IIIA)

に対して右乳房全切除術および腋窩郭清を施行した。術後補助化学療法として docetaxel (DTX 110mg) + cyclophosphamide (CPA 880mg) 療法を開始し、1 コース目の Day3 に FN 予防目的で pegfilgrastim 3.6 mg を投与した。Day6 より微熱あり、Day10 に 38.6°C の発熱を認め、当科外来を受診した。

現症：身長 150cm, 体重 53.5kg, 体温 38.6°C。意識清明。

血液検査：白血球 32,120/ μ L (好中球 26,240/ μ L), CRP 5.00mg/dL と上昇あり。

入院時画像所見：単純 CT にて明らかな熱源は認めず。心エコー検査では感染性心内膜炎を疑う所見なし。

経過：38°C 台の発熱が続き、Day12 に CRP 19.30mg/dL と著増したため造影 CT を施行した。大動脈弓部に壁肥厚あり、頸動脈や鎖骨下動脈の起始部にも壁肥厚が連続しており、血管炎が疑われた (Fig. 1)。感染症の可能性も考え、Day12 より抗菌薬の投与も開始したが熱型の改善なし。Day15 よりアセトアミノフェンの定期内服を開始したが、以降も発熱が持続。Day17 よりプレドニゾロン 50mg/day の内服を開始。内服開始後、速やかに解熱し、CRP も Day23 には 1.67mg/dL と改善し、Day30 には 0.10mg/dL と正常化した (Fig. 2)。

2021 年 5 月 20 日受付 2021 年 7 月 14 日採用

〈所属施設住所〉

〒720-0001 福山市御幸町大字上岩成 148-13

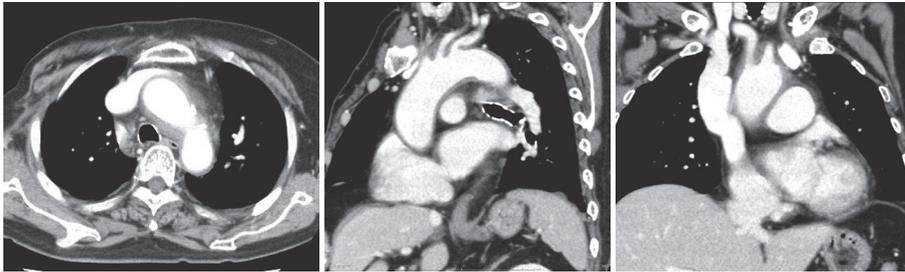


Fig. 1 症例1の造影CT：大動脈弓部に壁肥厚あり，頸動脈や鎖骨下動脈の起始部にも壁肥厚が連続.

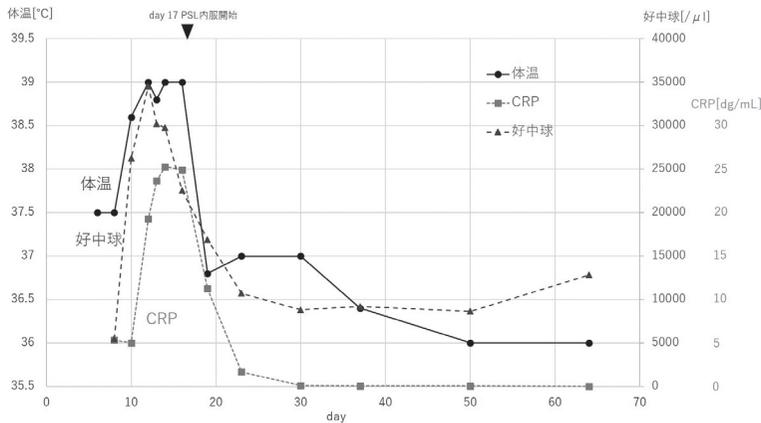


Fig. 2 症例1の臨床経過：プレドニゾン内服開始後，速やかに解熱しCRPも正常化した.

プレドニゾンを漸減しDay40に退院となったが，以降の化学療法は希望せず，血管炎の再燃なく経過している.

症例2：70歳，女性.

主訴：発熱，腰痛，両下肢の痺れ.

既往歴：原発性胆汁性胆管炎（40歳），子宮頸癌（61歳で手術，以降は経過観察）.

現病歴：2019年4月，右乳癌（浸潤性乳管癌，ER+，PgR+，HER2(2+)：FISH(-)，Ki67 20.2%，T1c-N0M0 Stage IA) に対して右乳房全切除+センチネルリンパ節生検を施行した. 術後補助化学療法として docetaxel (DTX 110mg) + cyclophosphamide (CPA 900mg) 療法を開始し，1コース目のDay3にFN予防目的に pegfilgrastim 3.6mgを投与した. Day13より微熱・腰痛・両足先の痺れが出現. Day17に腰部～臀部の痛みが増強し歩行困難となり，Day18に当科外来

を受診した.

現症：身長152.4cm，体重53.9kg，体温38.2℃. 意識清明. 腰痛・下肢の痺れにより歩行困難.

血液検査：白血球17,170/ μ L（好中球15,710/ μ L），CRP 25.96mg/dLと上昇を認めた. 肝機能異常なし. 各種免疫学的検査では異常所見なし. 血液培養も陰性であった.

入院時画像所見：造影CTにて胸腹部大動脈～大腿動脈，右総頸動脈，左鎖骨下動脈などの動脈壁に壁肥厚と造影効果増強を認め，大型血管炎が疑われた (Fig. 3).

経過：Pegfilgrastimによる薬剤誘発性血管炎と診断し，Day18よりプレドニゾン50mg/dayでの治療を開始した. 治療開始後，腰痛・下肢の痺れは数日で改善. 側頭動脈炎の可能性も考え，Day24に左側頭動脈より生検を施行したが炎症所見は認めなかった. プレドニゾン内服開始後は速やかにCRPは改善し

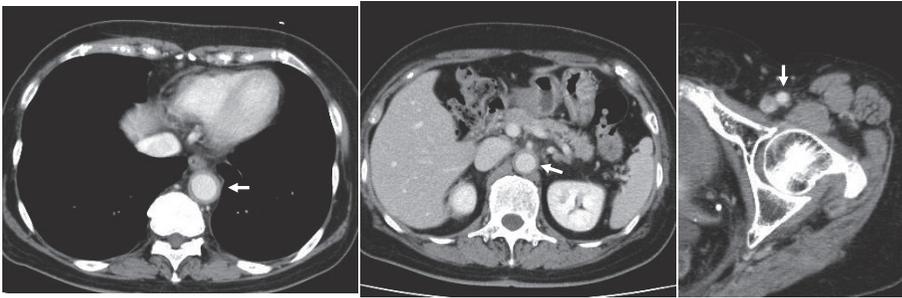


Fig. 3 症例2の造影CT：胸腹部大動脈～大腿動脈に壁肥厚と造影効果の増強あり。

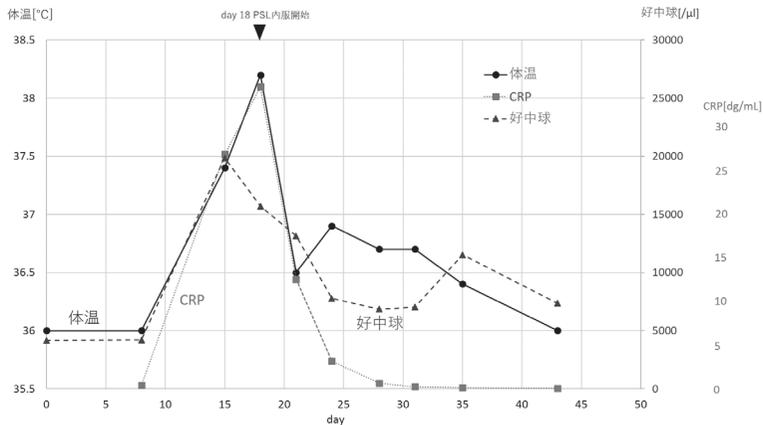


Fig. 4 症例2の臨床経過：症例1と同様にプレドニゾン内服開始後、速やかに解熱しCRPも正常化した。

Day21には9.43mg/dLと低下し、Day35には正常化した (Fig. 4)。プレドニゾンを漸減しDay38に退院となった。以降の化学療法は希望せず、動脈炎の再燃なく経過している。

考 察

大動脈とその分枝の炎症である大型血管炎は高安動脈炎・巨細胞性動脈炎・感染性動脈炎等であることが多く、G-CSF製剤の副作用として起こる大型血管炎は稀である。初めての報告例は2004年のDarieらによるもので、55歳の女性に末梢血幹細胞提供のためG-CSF製剤を使用した後に、上行大動脈に大動脈炎が発症していた¹⁾。本邦の医薬品副作用データベースを基にした報告は16例あり²⁾、医学中央雑誌およびPubMedにおいて「G-CSF」「大型血管炎」、「G-CSF」「aortitis」をキーワードに会議録を除き2020年までの期間で検索したところ、G-CSF製剤が大動脈炎に関連している可能性があるとする本邦報告例は9例あり、本例を含

め11例であった^{2)4)5)~9)}。発症機序としてIL-6、Th17、CD4細胞、好中球の活性化等の因子の関与が示唆されているが³⁾⁴⁾、一致した見解は得られていない。投与後1週間頃からの発熱や腹痛、背部痛、炎症マーカーの上昇といった所見に注意すべきとされる。また、容量依存性に発症頻度が増えるわけではなく、発症リスクとして投与量や投与期間との関係性は不明とされる。画像所見について検討した報告は少なく、他の大型血管炎との画像上の鑑別点は明らかにされていないが、高安動脈炎の特徴的なCT所見であるDouble ring enhancementを呈したとの報告例を認める。Double ring enhancementは肥厚した動脈壁の外側の造影増強効果と内側の造影効果の差により生じ、中膜～外膜の炎症性変化と内膜のムチン/ゼラチン様腫脹を反映していると考えられており、G-CSF製剤投与後大型血管炎は病理学的背景が高安動脈炎に類似するのではないかとする報告例を認める⁵⁾。ステロイド治療を行っ

た症例と経過観察のみで炎症が消失した症例の両者があり、難治性を示したという報告は認めなかった。G-CSF製剤の投与を継続することにより大動脈炎を繰り返す可能性があり、一度発症した場合にはG-CSF製剤の使用を控えた方がよいとされる。また、軽快後にStanford B型解離や総腸骨動脈瘤を認めた症例があり³⁾¹⁰⁾、重篤な結果を起こす可能性もあり軽快後もフォローアップが必要と考えられる。

乳癌補助療法においてAC療やFEC療法などanthracycline系薬剤を含むレジメンが標準治療とされてきたが、無作為化第Ⅲ相試験が行われ、無病生存率および生存率においてTC療法がAC療法を上回ることが報告されている¹¹⁾¹²⁾。Anthracyclineとtaxane併用療法に対してはTC療法は非劣勢が示されなかったが、再発低リスクや心疾患の既往のある症例では選択肢の一つとなる。TC療法中の欧米人でのFN発症率は5%とされるが、日本人では65.8%と高いとされる。G-CSF製剤の適正使用ガイドラインでは、FN発症率が20%以上のレジメンを用いる場合には、発熱期間・入院期間・感染症による死亡率を減少させるため、G-CSF製剤の一次予防的投与が推奨されている。本邦では2014年9月に承認された長期作用型G-CSF製剤であるpegfilgrastimがFN発症の一次予防投与目的で使用される機会が多くなっている。

G-CSF製剤投与後大型血管炎の原因薬剤の中で、機序は不明であるがfilgrastim, lenograstimと比較してpegfilgrastimの報告例が多い。長期作用型であることでサイトカイン放出や好中球の活性化などが長期間起こることに関係する可能性も考えられる。FNの一次予防目的で投与されるG-CSF製剤は長期作用型製剤であるpegfilgrastimであり、FN一次予防投与の増加に伴うG-CSF製剤投与後大型血管炎の増加が危惧される。今回報告した2例でも一次予防目的でのpegfilgrastimの投与後に発症していた。CT・MRI・超音波検査が診断に有効とされ、今回の報告例でも単純CTでは診断は困難であったが、造影CTが診断に有用であった。2例ともステロイド投与後速やかに症状改善したが、患者希望により化学療法が中止となっている。高齢者乳癌は増加しているが、米国臨床腫瘍学会(ASCO)ガイドラインによるFNの患者側の危険因子として65歳以上の高齢患者があげられている。さらに、進行乳癌に対してdose-dense化学療法を行うことで再発や死亡のリスクが軽減されることがエビデンスとして確立され、再発リスクが高く骨髓機能が

良好な症例では、術後化学療法としてG-CSF併用のdose-dense化学療法を行うことが推奨される。それらのことも乳癌術後補助化学療法中の大型血管炎の発症例増加の原因となりえると考えられる。病態解明のためにも今後の更なる症例の蓄積が必要と考えられる。

結 語

G-CSF製剤に起因する大型血管炎には未だ不明な点も多い。貴重な症例と考え、文献的考察を加えて報告した。

なお、本論文の要旨は第28回日本乳癌学会学術総会(2020年10月、完全Web開催)で発表した。

利益相反：なし

文 献

- 1) Darie C, Boutalba S, Fichter P, et al : Aortitis after G-CSF injections. *Rev Med Interne* 2004 ; 25 : 225-229
- 2) Oshima Y, Takahashi S, Tani K, et al : Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis in the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Cytokine* 2019 ; 119 : 47-51
- 3) Miller EB, Grosu R, Landau Z : Isolated abdominal aortitis following administration of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). *Clin Rheumatol* 2016 ; 35 : 1655-1657
- 4) Hiranuma K, Kusunoki S, Fujino K, et al : Drug-induced aortitis in a patient with ovarian cancer treated with bevacizumab combination therapy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018 ; 57 : 750-752
- 5) 池田裕里恵, 奥泉 譲, 木原好則他 : 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* 2019 ; 27 : 10-13
- 6) 檜崎 唯, 高山裕介, 小林英里佳他 : 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. *日呼吸会誌* 2019 ; 8 : 344-348
- 7) 宮崎健人, 高館達之, 元井冬彦他 : 降癌化学療法中に顆粒球コロニー刺激因子製剤による大動脈炎を発症した1例. *癌と化療* 2020 ; 47 : 851-853
- 8) 千野辰徳, 大場崇旦, 山本佳那他 : 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 : 1771-1774
- 9) Hoshina H, 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* 2019 ; 19 : 1217
- 10) Sato Y, Kaji S, Ueda H, et al : Thoracic aortitis and aortic dissection followillg pegfilgrastim administration. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017 ; 52 : 993 – 994
- 11) Jones S, Holmes FA, O'shaughnessy J, et al : Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide : 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1177 – 1183
- 12) Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al : Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Onco* 2006 ; 24 : 5381 – 5387

TWO CASES OF PEGFILGRASTIM-INDUCED AORTITIS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Shiho KURIYAMA, Yasuyuki OOTAWA, Takayuki MURAOKA,
Hitoshi NAKAGAWA and Kazuhiro WASHIO
Division of Surgery, Chugoku Central Hospital

An increasing number of cases with G-CSF induced aortitis have been reported in recent times. However, but sufficient information has not been provided yet. We report two cases of aortitis after pegfilgrastim administration during post-operative adjuvant chemotherapy. The first case was that of a 78-year-old woman who underwent right mastectomy and axillary lymph node dissection (invasive lobal carcinoma, ER+, PgR+, HER2-, Ki67<1%, pT2N2aM0 Stage IIIA). Pegfilgrastim was administered on day 3 of the first course, after post-operative TC (docetaxel + cyclophosphamide) therapy was started. Fever and inflammatory responses were observed from day 6 of pegfilgrastim administration.

The second case was that of a 70-year-old woman who underwent right mastectomy (invasive ductal carcinoma, ER+, PgR+, HER2(2+) : FISH(-), Ki67 20.2% pT1cN0M0 Stage IA). After post-operative TC therapy was started, Pegfilgrastim was administered on day 3 of the first course, after starting post-operative TC therapy. From Day 13 onwards, fever, low back pain, and an increased inflammatory response were observed. CT findings were useful for diagnosis in both cases. The spread of G-CSF preparations may cause an increase in the number of cases of aortitis. Further examination is therefore, considered necessary.

Key words : G-CSF, breast cancer, aortitis