



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

宮島 美佳 高村 紗由里 高橋 恵実 山崎 翔子 井口 昭 山崎 肇 佐伯 敬子

要旨

37歳女性、乳癌術後化学療法中、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）製剤投与後より発熱、頸部痛が出現。高度の炎症所見と大動脈弓中心に大型血管炎の所見を認めた。G-CSF関連血管炎と診断し、大量ステロイド治療を開始し、速やかに症状、検査所見は改善。ステロイドは短期間で漸減中止し、再燃はない。G-CSF投与歴のある患者の発熱時は血管炎発症も念頭に問診、画像検査をすすめるとともに早期のステロイド治療も考慮すべきである。

〔日内会誌 111：2299～2304, 2022〕

ポイント

- ・G-CSF製剤の副作用に大型血管炎があることを認識する。
- ・G-CSF関連血管炎で症状が強い場合、早期からのステロイド治療は有効である。

Key words

顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）、大型血管炎、ステロイド

はじめに

顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor：G-CSF）製剤は発熱性好中球減少症の発症抑制や、造血幹細胞移植時の際など、化学療法中の患者でしばしば使用される。G-CSF製剤の副作用には種々の記載があるが、2018年に大型血管炎が添付文書上に追加された。しかしその認知度はまだ低いものであり、感染症と診断され抗菌薬投与が続けられる症例も多い。治療としてはG-CSF製剤投与中止のみで軽快する症例もあるが、ステロイド治療が奏効したという報告もある。

今回我々は、G-CSF関連大型血管炎に対しステロイド治療が奏効した1例を経験したため報告する。

症例

患者：37歳、女性。

主訴：発熱、左頸部痛。

現病歴：X-1年8月に右乳癌（T2N1aM0, Stage IIB）と診断され、10月に右乳房全摘術が施行された。10月からX年1月にかけてエピルビシン＋シクロフォスファミド療法を4コース施行。X年1月にドセタキセル（DCX）を開始

〔第149回信越地方会（2021/10/09）推薦〕〔受稿2022/02/28、採用2022/05/16〕

長岡赤十字病院腎臓・膠原病内科

Case Report：A case of granulocyte colony-stimulating factor associated aortitis successfully treated with glucocorticoid.

Mika Miyajima, Sayuri Takamura, Megumi Takahashi, Shoko Yamazaki, Akira Iguchi, Hajime Yamazaki and Takako Saeki：Division of Nephrology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital, Japan.

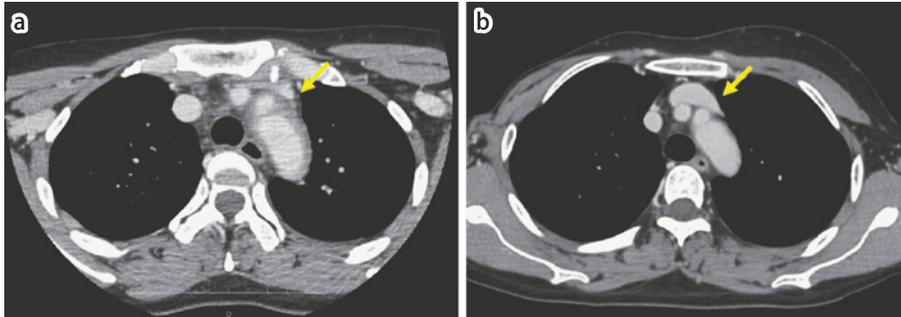


図1 造影CT

- a) 入院時. 大動脈弓部と弓部3分岐に壁肥厚, 造影増強を認める.
 b) ステロイド治療2週間後. 壁肥厚と造影増強は著しく改善している.

し, 骨髄抑制による好中球減少に対しG-CSF製剤のフィルグラスチムが2日間投与された. 投与後7日に右頸部痛を認めたが, セフトレキシム内服後改善した. DCX 2コース目の後はペグフィルグラスチムが投与された. 投与後6日に頭痛, 発熱が出現. COVID-19抗原陰性で胸部X線上肺炎はなく, レボフロキサシン内服で様子をみられたが, 発熱が持続し左頸部に圧痛が著明となり投与後10日に耳鼻科を受診した. 炎症所見高度であったが診察上感染所見は認められず, 造影CTが施行されたところ大型血管炎が疑われたため, 当科に紹介された.

一口メモ G-CSF製剤使用後に感染巣が明らかでない発熱, 頸部痛, 胸背部痛をみた場合, 血管炎発症も念頭におく.

既往歴, 家族歴: 特記事項なし.

入院時身体所見: 身長155.7 cm, 体重47.0 kg, 体温37.3°C. 血圧92/56 mmHg, 脈拍76回/分, 整. 脈の左右差なし. 呼吸数16回/分, 意識清明, 眼瞼結膜軽度蒼白. 咽頭発赤, 扁桃腺腫大なし. 左頸部圧痛あり, 頸部血管雑音聴取せず. リンパ節腫大なし. 呼吸音清, 心音異常なし, 腹部平坦・軟, 自発痛・圧痛なし, 腹部血管雑音なし.

血液検査所見: 赤血球342万/ μ l, Hb 10.4 g/

dl, 白血球 19,240/ μ l (好中球91.0%), 血小板18.6万/ μ l, TP 6.2 g/dl, Alb 3.0 g/dl, BUN 9.5 mg/dl, Cr 0.69 mg/dl, 総ビリルビン 0.8 mg/dl, AST 34 IU/l, ALT 61 IU/l, ALP 1,126 IU/l, LDH 234 IU/l, γ -GTP 295 IU/l, CRP 21.3 mg/dl, 赤沈60分126 mm, 血液培養陰性. プロカルシトニン0.02 ng/ml, β -Dグルカン<6.0 pg/ml, T-SPOT陰性. 抗核抗体, リウマトイド因子陰性, 抗好中球細胞質抗体 (MPO-, PR-3とも)陰性. HLA-B52陰性.

頸部～骨盤造影CT: 大動脈弓部から左鎖骨下動脈, 左総頸動脈から内頸動脈近位, 右腕頭動脈から右鎖骨下・総頸・内/外頸動脈近位部に壁肥厚, 造影増強を認めた (図1a). 腹部大動脈にもわずかに壁肥厚を認めた.

一口メモ G-CSF関連大型血管炎を疑った場合は頸部～腹部までの造影CTを施行する.

臨床経過

若年女性でCT画像所見からは高安動脈炎も鑑別に挙がったが, 急激な経過で, 感染症は否定的であり, G-CSF投与歴があったことよりG-CSF関連大型血管炎と診断した. G-CSF製剤投与を中止していたが症状は悪化傾向で, CRPは

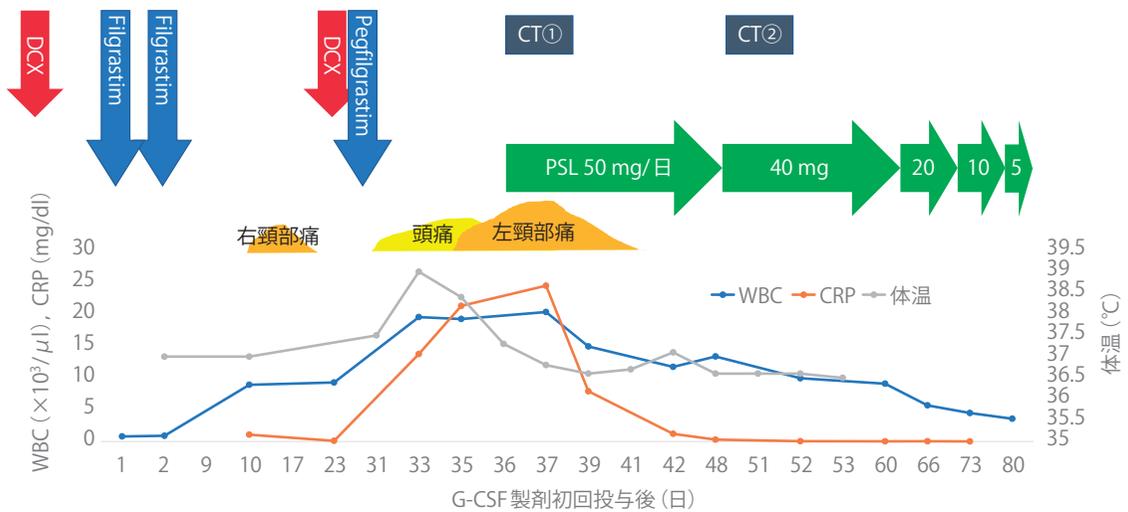


図2 経過表
DCX：ドセタキシル，PSL：プレドニゾロン

著明に上昇し、消耗状態にあったことから、プレドニゾロン（PSL）1 mg/kg/日（50 mg/日）で治療を開始した。治療開始後速やかに症状・炎症反応は改善したため、PSLは投与開始後12日目から漸減した。入院時に認めた上大動脈とその第一分枝の壁肥厚、造影増強は、治療開始2週後には著しく改善していた（図1b）。その後、PSLは速やかに漸減し投与開始から約6週後に中止したが再燃は認めていない（図2）。乳癌に対してはG-CSFを用いないパクリタキセル療法に変更して継続し、経過良好である。

考察

G-CSF関連大型血管炎は2004年に初めて報告された¹⁾。最近のレビュー²⁾によれば、圧倒的に女性に多く（91.8%が女性）年齢は50歳以上が79.6%を占めていた。特定のレジメンとの関連はなく、G-CSF製剤を投与される機会の多い乳癌や悪性リンパ腫、卵巣癌での報告が多く、特に乳癌は報告の48%を占めていた。いずれのG-CSF製剤でも報告があるが、ペグフィルグラ

スチムでの報告が最も多い（69.4%）。発症時期はG-CSF投与後0～180日まで報告があるが半数以上は投与後10日以内に発症している。症状は発熱、疼痛（頸部、胸部、背部、腹部）が多く、炎症部位は総頸動脈、腕頭動脈、鎖骨下動脈、また大動脈弓に多く見られる。発症機序について詳細は不明であるが炎症性サイトカインの産生の関与などが考えられている。

治療としてはG-CSF製剤の使用中止（40%）、また、ステロイド投与（60%）により軽快している。ステロイドの適応、初期投与量、減量法についてのガイドラインはまだないが、G-CSF関連血管炎で大動脈解離や大動脈瘤もきたしうること³⁾、かなりの消耗状態もみられることから、投与中止のみで改善不良の場合は早期のステロイド投与を考慮すべきである。本例は入院時全身倦怠感が著しく、それに伴い不安も強かったがステロイドにより速やかに全身状態は改善した。Yamamotoらはステロイドを中等量で開始したが効果不十分のため再増量した報告⁴⁾もあったことから、高用量PSL（1 mg/kg/日）で開始してすみやかに減量、中止することを提案



している⁵⁾。本例もYamamotoらの症例と同様高用量ステロイドで開始し、すみやかに減量、中止して再燃はみられていない。ステロイドの適応、初期投与量、減量法については今後さらなる症例の集積が必要である。なお、症状改善後、G-CSF製剤の再投与により大型血管炎が再燃したという報告もあるため⁶⁾、再投与については注意が必要である。

最終診断

→ G-CSF関連大型血管炎

おわりに

G-CSF関連大型血管炎に対しステロイド治療が奏効した1例を報告した。G-CSF製剤の副作用に大型血管炎があることを認識し、早期発見、早期対応が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Darie C, et al : [Aortitis after G-CSF injections]. Rev Med Interne 25 : 225–229, 2004.
- 2) Hoshina H, Takei H : Granulocyte-colony stimulating factor-associated aortitis in cancer : A systematic literature review. Cancer Treat Res Commun 29 : 100454, 2021.
- 3) Sato Y, et al : Thoracic aortitis and aortic dissection following pegfilgrastim administration. Eur J Cardiothorac Surg 52 : 993–994, 2019.
- 4) Fujiwara Y, et al : Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis : treatment suggestion for this complication. JCO Oncol Pract 17 : 57–58, 2021.
- 5) Yamamoto S, et al : Granulocyte-colony stimulating factor-induced vasculitis successfully treated with short-term corticosteroid therapy : a case report. Cureus 13 : e20563, 2021.
- 6) Shirai T, et al : Migratory aortitis associated with granulocyte-colony-stimulating factor. Intern Med 59 : 1559–1563, 2020.

症例掲載施設紹介

長岡赤十字病院 腎臓・膠原病内科

戊辰戦争に敗れ焼け野原となった長岡で、「国がおこるのも、まちが栄えるのも、ことごとく人にある。食えないからこそ、学校を建て、人物を養成するのだ」と教育第一主義を唱え、三根山藩からの救援米百俵をもとに、小林虎三郎は明治3年に国漢学校を設立しました（新潟県長岡市HP参照）。有名な『米百俵』の精神です。この国漢学校には医学局も設置され、後に長岡病院となりますが、当院はその長岡病院が日本赤十字社新潟支部に移管され1931年に発足しました。以来、新潟県の中でも豪雪地帯で知られる中越地域の中核病院として、ウォークインから3次救急、災害医療まで幅広く迅速に対応しています。

【腎臓・膠原病内科】

腎臓・膠原病内科は新潟大学腎膠原病内科出

身の常勤医、出張医で構成されています。

新潟県は早くから腎臓、リウマチ診療に力を入れてきた県です。1954年に本邦初の腎生検、1966年に本邦初の慢性血液透析が行われ、以来、腎・膠原病の臨床、研究が引き継がれています。新潟大学腎膠原病内科のスローガンは『専門性の追求』+『総合力の充実』ですが（新潟大学腎膠原病内科HP参照）、当科もこの精神を受け継ぎ、急性期の全身管理に素早く対応すると同時に、身体診察、検査、画像、組織、文献検索も含めてあらゆる角度から検討して正しく診断し、専門医として各々の患者さんに適切な治療を考えていきます。救急救命センター、結核病床、総合周産期母子医療センター等も備えており、移植治療以外のあらゆる腎膠原病疾患に対応し、先進医療にも積極的に取り組んでいます。

リウマチ分野では、新潟県は1981年にリウ





マチセンターが開設し、その後国内では珍しい、整形外科と内科が一緒になってリウマチ診療を行うスタイルが築かれました。当院も整形、内科系リウマチ医が一緒となり、メディカルスタッフとともにリウマチ診療を行っています。

日本腎臓学会認定教育施設，日本透析医学会認定施設，日本高血圧学会認定施設，日本リウマチ学会教育施設

ホームページ

<http://www.nagaoka.jrc.or.jp/contents/departments/jinzonaika/>

文責：佐伯 敬子