

## 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

澤田希代加<sup>1)</sup>・佐藤 誠也<sup>2)</sup>・片桐 敦子<sup>1)</sup>・森山 昌之<sup>1)</sup>・片桐 浩<sup>1)</sup>

1) 益田赤十字病院 産婦人科

2) 島根大学医学部附属病院 産婦人科

### A case of aortitis due to filgrastim that presented with difficulties in diagnosis

Kiyoka Sawada<sup>1)</sup>・Seiya Sato<sup>2)</sup>・Atsuko Katagiri<sup>1)</sup>・Masayuki Moriyama<sup>1)</sup>・Hiroshi Katagiri<sup>1)</sup>

1) Masuda Red Cross Hospital, Gynecology

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane University School of Medicine

フィルグラスチム (FG) は顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) 製剤の一つで、末梢血中の好中球を増加させる。近年、G-CSFによる大血管炎が報告され、2018年には重大な副作用として添付文書に追記された。症例は75歳女性、子宮体癌IB期、術後補助化学療法としてパクリタキセル/カルボプラチン併用療法を開始し、1コース目終了後からGrade3の好中球減少を認めFGを投与していた。5コース目終了後に、発熱と好中球減少を認め、CT検査で骨盤内左側にリンパ嚢胞を認めた。リンパ嚢胞への感染と考え、抗生剤投与を開始し、好中球減少に対してはFG投与を行った。しかし、その後も発熱が持続しCRPは上昇した。熱源の検索のため再度CT検査を行い、大動脈の壁肥厚を認め大血管炎の診断に至った。プレドニゾロンの投与にて速やかに解熱し、CRPも低下した。G-CSF使用後に持続する発熱と炎症反応の上昇を認めた際には、大血管炎を鑑別診断として念頭に置くことが重要である。

Filgrastim (FG) is a granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), which increases neutrophils in peripheral blood. A case of G-CSF-induced aortitis was recently reported; further, this condition was added to the drug package insert in 2018 as a serious side effect.

In this case, a 75-year-old woman with stage IB endometrial cancer was scheduled for 6 cycles of postoperative adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin every 3 weeks. The patient was urgently admitted to our hospital on the 9th day after the fifth course of chemotherapy due to temporary loss of consciousness. She had fever and neutropenia; computed tomography (CT) scan revealed a lymphatic cyst on the left side of the pelvis. Considering an infection of the cyst, antibiotics were administered and FG was prescribed for neutropenia. However, the fever and the rising trend of C-reactive protein (CRP) continued after this initial treatment. A repeat CT scan revealed thickening of the aortic wall, which eventually led to the diagnosis of aortitis. Administration of prednisolone dramatically improved the symptoms. In cases of persistent fever persists and increase in inflammatory response after using G-CSF, aortitis must be considered in the differential diagnosis.

キーワード：G-CSF, フィルグラスチム, 大血管炎

Key words : G-CSF, filgrastim, aortitis

### 緒 言

フィルグラスチム (FG) は顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) 製剤の一つで、末梢血中の好中球を増加させる作用を有する。本邦では、「化学療法による好中球減少症」に対して保険適用となっている。副作用として、腰痛や関節痛などを5%以上の頻度で認め、稀だが重大な副作用として間質性肺炎や急性呼吸窮迫症候群などがある<sup>1)</sup>。近年、G-CSFによる大血管炎が報告され<sup>2)</sup>、2018年には重大な副作用として添付文書に追記された。

今回、子宮体癌の術後補助化学療法中にFGによる大血管炎を発症した症例を経験したので報告する。

### 症 例

75歳女性

主訴：意識消失

既往歴：高血圧症、2型糖尿病

家族歴：特記事項なし

現病歴：20XX年1月に子宮体癌の診断で準広汎子宮全摘術、両側付属器切除、骨盤リンパ節/傍大動脈リンパ節郭清を実施した。術後病理組織診断で、子宮体癌IB期、pT1bN0M0、漿液性癌と診断した。再発高リスクのため、術後補助化学療法として20XX年2月よりパクリタキセル (PTX) /カルボプラチン (CBDCA) 併用療法 (TC) (PTX 175mg/m<sup>2</sup>, CBDCA AUC5) を開始し

た。TC 1コース後13日の採血でGrade3の好中球減少を認めたため、FG 75  $\mu$ gを2日間投与した。2～4コース目にもGrade3または4の好中球減少を認めたため、同様にFGを投与していた。20XX年5月にTC 5コース目を実施し、投与3日目から全身倦怠感、食欲不振が出現した。化学療法後9日目に、入浴後の一過性意識消失を認め、当院へ救急搬送となった。

入院時現症：意識清明，体温37.1℃，血圧126/77mmHg，脈拍94回/分，SpO<sub>2</sub>：98%

診察所見：心音整，呼吸清，腹部軟，圧痛なし

神経学的所見：異常なし

血液学的所見：表1に示す。

頭部単純CT：脳血管障害を疑う所見なし

腹部造影CT：骨盤内左側に、周囲の脂肪組織濃度の上昇を伴う長径36mmの多房性嚢胞を認めた（図1A）。

表1 入院時血液検査所見

白血球	1900 / $\mu$ L ↓	T-bil	0.9 mg/dL
ヘモグロビン	6.5 g/dL ↓	AST	353 U/L ↑
血小板	76000 / $\mu$ L ↓	ALT	278 U/L ↑
好中球	950 / $\mu$ L ↓	ALP	654 U/L ↑
PT-INR	0.98	$\gamma$ -GTP	198 U/L ↑
APTT	27.6 秒	LDH	522 U/L ↑
フィブリンゲン	726 mg/dL ↑	尿素窒素	36 mg/dL ↑
Dダイマー	25.4 $\mu$ g/mL ↑	Cre	0.9 mg/dL ↑
CRP	19.1 mg/dL ↑		

入院後経過：CT検査の結果からリンパ嚢胞への感染を考え、タゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）4.5g×3/日を開始した。また、好中球減少に対してFG 75  $\mu$ gを4日間連日投与した。その後も37.5度以上の発熱が持続したため、入院7日目に再度CT検査を実施したが、リンパ嚢胞は縮小を認めた（図1B）。また、入院時に行った血液培養、尿培養の結果は陰性であった。リンパ嚢胞の縮小が得られたため抗生剤は有効と判断し、入院8日目よりTAZ/PIPCをスルバクタム/アンピシリン（SBT/ABPC）1.5g×2/日へde-escalationした。しかし、その後も38～39度台の高熱と食欲不振が持続した。この時点で、感染症以外の熱源として偽痛風や褥瘡、偽膜性腸炎の可能性も考えたが明らかな理学所見はなく、CDトキシンは陰性であり、熱源を特定できなかった。入院10日目に行った採血では、CRP 29.2 mg/dLとさらに上昇したため、再度CT検査を実施した。CTでは両側鎖骨下動脈、大動脈弓部から胸部下行大動脈、腹部大動脈にかけて広範囲に大血管の壁肥厚と周囲の浮腫性変化を認め（図2B）、大血管炎と診断した。

大血管炎の原因精査のため、梅毒TP抗体、IgG4、抗核抗体、P-ANCAなどの抗体検査を行ったがいずれも陰性であり、病歴からFGによる薬剤性の大血管炎と診断した。薬剤性の大血管炎に対する確立された治療方法はないため、高安動脈炎の治療に準じて<sup>3)</sup>、入院11日目よりプレドニゾロン（PSL）30mg/日を開始した。PSL開始後、速やかに解熱と炎症反応の低下が得られた（図3）。入院23日目に行ったCT検査では、血管壁の肥厚は不明瞭化した（図2C）。入院24日目で退院とし、その

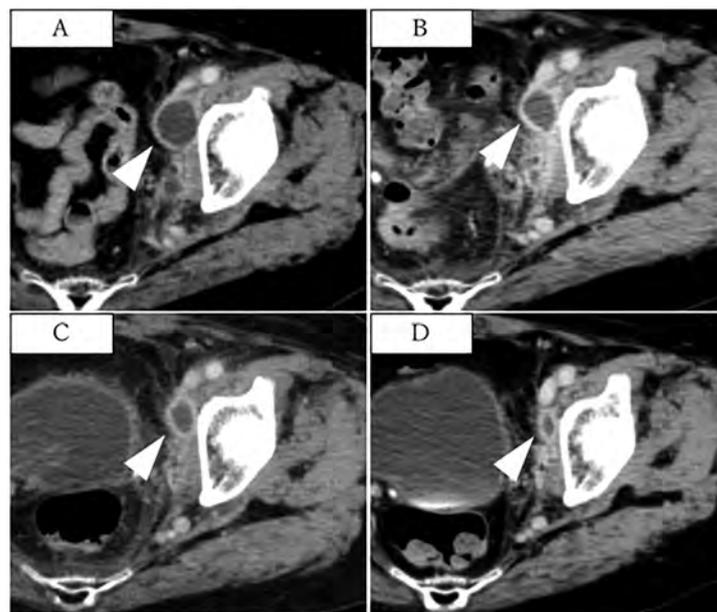


図1 骨盤部造影CT

A（入院1日目）：左骨盤内にリンパ嚢胞を認めた。  
B（入院7日目）、C（入院10日目）、D（入院23日目）：リンパ嚢胞の縮小を認めた。

後は外来にてPSLを漸減し、血管炎の再燃なく経過している。またTC 6コース目は中止し経過観察とした。

## 考 案

子宮体癌の術後補助化学療法中にFG投与による大血管炎を発症した1例を経験した。化学療法中に発熱を認め、CT検査では骨盤内に周囲の脂肪組織濃度の上昇を伴ったリンパ嚢胞を認めたため、当初はリンパ嚢胞への感染と判断し抗生剤による加療を行った。またGrade3の好中球減少を認めたためFG投与を併用した。しかし、リンパ嚢胞の縮小後も発熱が持続し、入院10日目にCRPが急上昇したため再度CT検査を行い、大血管炎の診断に至った。リンパ嚢胞感染中にFG投与による大血管炎を併発したと考えられ、抗生剤投与が奏功しない発熱が持続し診断に難渋した。

G-CSFは好中球の分化を誘導するが、一方でIL-6などの炎症性サイトカインの放出を促進する作用を有しており、血管炎発症の要因となっている可能性がある<sup>4)</sup>。大血管炎の主な症状としては、発熱、倦怠感、頸部や胸部など様々な部位での疼痛、頭痛や眩暈などの症状を認める<sup>5)</sup>。本症例では、発熱、倦怠感、食欲不振を認めたが、これらは化学療法時にも発症しうる症状であり、また疼痛もなかったため、大血管炎を疑うことができなかった。また、FG投与開始後7日目のCT検査では大動脈の壁肥厚は明らかではなく、10日目のCT検査で大動脈の壁肥厚が出現した。大動脈の壁肥厚が発熱の出現よりも1週間以上遅れて出現したことが診断に時間を要した一因であった。藤本らは、本症例と同様にG-CSF投与後10日目のCT検査で明らかではなかった大動脈の壁肥厚が、15日目のCT検査で顕在化した症例を報告し

た<sup>6)</sup>。またShirai et al. の21症例のケースシリーズにおいても、ほとんどの症例において、G-CSF投与後から大血管炎の症状出現までに1-2週間を要していた<sup>7)</sup>。したがって、G-CSFによる大血管炎を疑った場合には、G-CSFの投与開始から症状の出現やCTで有意な画像所見が得られるまでに一定の期間を要することを念頭に置く必要がある。

G-CSFによる薬剤性大血管炎に対する確立された治療法は現段階ではないが、これまでにステロイド投与が効果的であったとの報告がある<sup>8)</sup>。本症例では、大血管炎の診断確定直後にステロイドの投与を開始し、病態の速やかな改善を得た(図3)。一方、ステロイド投与を行わずに自然軽快した報告もあり<sup>9)</sup>、必ずしも治療介入は必要ではない<sup>10)</sup>。しかしながら大動脈炎が大動脈解離などの重篤な病態を発生させる可能性が指摘されており<sup>11)</sup>、発熱の持続やCRP高値を認める症例にはステロイド投与が考慮される。

FGは、化学療法による好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満で発熱を認める場合、あるいは好中球 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された場合、1日1回の投与が保険適用となっている<sup>1)</sup>。一方、G-CSF適正使用ガイドラインにおいては、「一次予防的投与はFN発症率が20%以上のレジメンを使用するときに推奨」とされる<sup>12)</sup>。子宮体癌におけるTCのFN発症率は2%とされており<sup>13)</sup>、G-CSFの投与は必須ではない。しかし、本症例は75歳と高齢で、合併症として2型糖尿病を有していたため、FN発症時のリスクは高いと考えGrade3以上の好中球減少に対してG-CSFの予防的投与を行った。G-CSF使用時には本症例のように重篤な副作用を発症する可能性もあり、G-CSFの適正使用が不要な副作用発生を予防するために重要であることを再認識

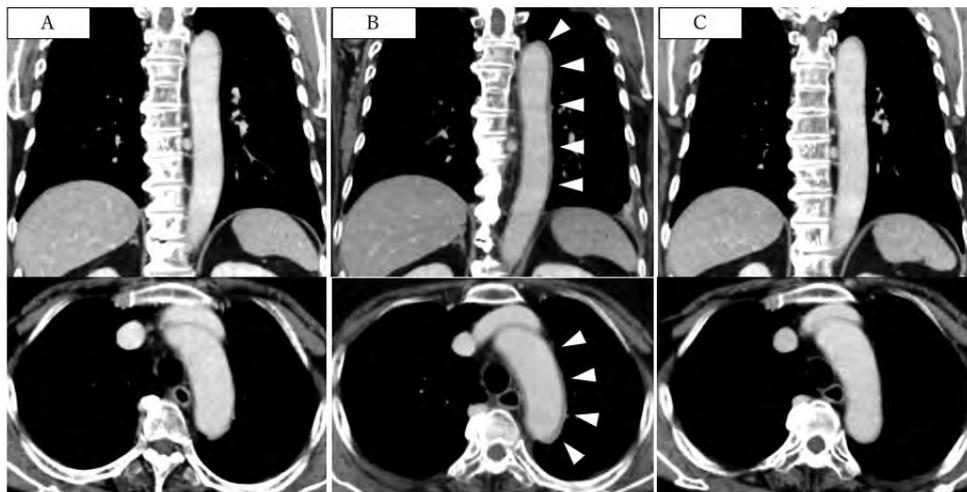


図2 胸腹部造影CT(上:冠状断,下:水平断)

- A(入院7日目):大動脈の明らかな壁肥厚は認めなかった。  
 B(入院10日目):大動脈弓部~腹部大動脈にかけて大動脈壁に造影効果を伴う壁肥厚と周囲の浮腫性変化を認めた。  
 C(入院23日目):大動脈壁肥厚は不明瞭化した。

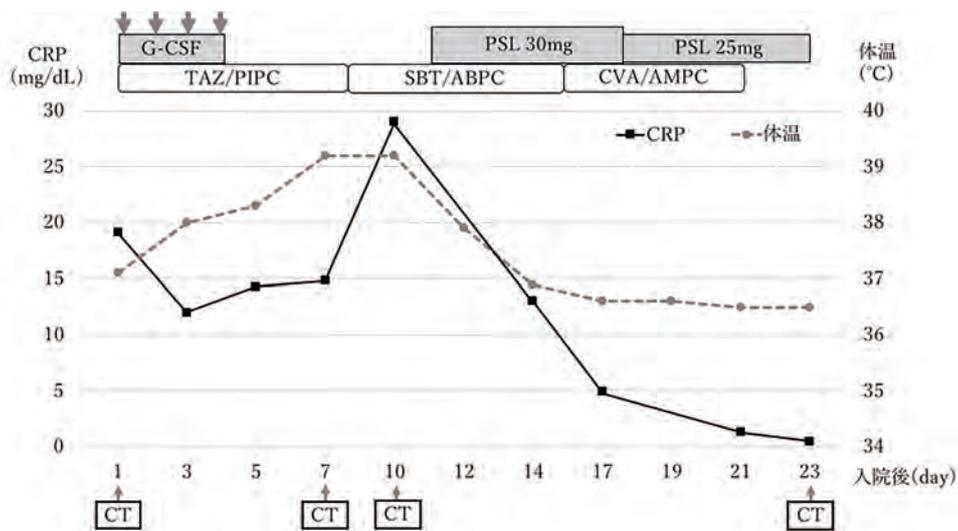


図3 入院後経過

G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, PSL: プレドニゾロン, TAZ/PIPC: ダゾバクタム/ピペラシリン, SBT/ABPC: スルバクタム/アンピシリン, CVA/AMPC: アモキシシリン/クラバン酸  
 抗生剤投与後も発熱・CRPの改善を認めず、入院10日目にCRPの急上昇を認めCT検査を行った。大血管炎と診断し、入院11日目よりPSL30mg/日で治療を開始したところ、速やかに解熱しCRPは低下した。

した。

また、化学療法中にG-CSFによる重大な副作用を認めた場合には、今後のG-CSF投与を避けるために、化学療法の減量や中止が考慮される。本症例ではTC 5コース終了後に血管炎を発症したため、TC 6コース目を中止し経過観察とした。これまでの報告では、化学療法を減量し継続することで好中球減少を回避した症例もある<sup>14)</sup>。G-CSFの適正な使用が、化学療法の継続にも寄与すると考える。

今回、子宮体癌の術後補助化学療法中にFGによる大血管炎を発症した1例を経験した。G-CSF使用後に持続する発熱と炎症反応の上昇を認めた場合には、大血管炎を鑑別診断として念頭に置き迅速な対応をとることが重要である。

## 文 献

- 1) 持田製薬. フィルグラスチムBS注  $\mu$ gシリンジ「モチダ」添付文書. 2020, [http://www.mochida.co.jp/dis/txt/pdf/fil\\_n10n.pdf](http://www.mochida.co.jp/dis/txt/pdf/fil_n10n.pdf) [2020.6.29]
- 2) Hiranuma K, Kusunoki S, Fujino K, Hirayama T, Ota T, Terao T. Drug-induced aortitis in a patient with ovarian cancer treated with bevacizumab combination therapy. *Taiwanese journal of Obstetrics & Gynecology* 2018; 57: 750-752.
- 3) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業. 難治性血管炎に関する調査研究班. 血管炎症候群の診療ガイドライン2017, [https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017\\_isobe\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf) [2020.6.29]
- 4) Franzke A, Piao W, Lauber J, Gatziaff P, Konecke C, Hansen W, Schmitt-Thomsen A, Hertenstein B, Buer J, Ganser A. G-CSF as immune regulator in T cells expressing the G-CSF receptor: implications for transplantation and autoimmune disease. *BLOOD* 2003; 102: 734-739.
- 5) Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation* 2015; 132: 1701-1709.
- 6) 藤山悦子, 横山貴紀, 友野勝幸, 坂井美佳, 大亀真一, 竹原和宏. 子宮体癌の化学療法中に発症した Pegfilgrastim投与による大型血管炎. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2020; 38: 25-30.
- 7) Shirai T, Komatsu H, Sato H, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Migratory Aortitis Associated with Granulocyte-colony-stimulating Factor. *Intern Med* 2020; 59: 1559-1563.
- 8) Ioannis P, Lara D, Antonella N, Git M, Pontus F, Alexios M, Oscar PB. G-CSF-induced aortitis: Two cases and review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2019; 18: 615-620.
- 9) Kinjo Y, Kurita T, Ueda T, Kagami S, Matsuura Y, Toshino K. Acute arteritis G-CSF administration. *ICCJ* 2019; 8: 77-80.
- 10) 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.
- 11) Sato Y, Kaji S, Ueda H, Tomii K. Thoracic aortitis and aortic dissection following pegfilgrastim administration. *Eur J Cardio Thoracic Surg* 2017; 52: 993-994.
  - 12) G-CSF適正使用診療ガイドライン. 2013, <http://www.jsco-cpg.jp/guideline/30.html> [2020.6.29]
  - 13) Matthew AP, Virginia LF, Peter GR, Robert SM, Parviz H, Koen D, Brigitte EM, Susumu N, Frederick R. Ueland Phase II Evaluation of Paclitaxel and Carboplatin in the Treatment of Carcinosarcoma of the Uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2727-2731.
  - 14) Taimen K, Heino S, Kohone I, Relas H, Huovinen R, Hänninen A, Pirilä L. Granulocyte colony-stimulating factor and chemotherapy-induced large-vessel vasculitis: six patient cases and a systematic literature review. *Rheumatology Advances in Practice* 2020; 0: 1-10.

---

**【連絡先】**

澤田希代加  
益田赤十字病院  
〒698-8501 鳥根県益田市乙吉町イ 103-1  
電話：0856-22-1480 FAX：0856-22-3991  
E-mail：kiyoka.0504@gmail.com