

# Pegfilgrastim による薬剤性大動脈炎を合併した 脾原発 B 細胞性リンパ腫の 1 例

日本赤十字社和歌山医療センター 血液内科部<sup>1)</sup>  
公益財団法人田附興風会医学研究所 北野病院 小児科<sup>2)</sup>

高田 尚志<sup>1)2)</sup>, 田中 康博<sup>1)</sup>, 田村 啓人<sup>1)</sup>, 岡 智子<sup>1)</sup>, 直川 匡晴<sup>1)</sup>

索引用語：G-CSF 製剤, pegfilgrastim, 薬剤性大動脈炎, 不明熱, 悪性リンパ腫

## 要 旨

症例は 57 歳男性。2021 年 2 月頃より急激に貧血が進行し、computed tomography (CT) 検査で脾腫を認めた。脾臓摘出で脾原発 B 細胞性リンパ腫と診断された。同年 4 月より抗癌剤治療を開始し 2 コース目を施行後、pegfilgrastim を投与した。投与 8 日後より 38°C 台の発熱が出現 (第 1 病日)、第 3 病日に当院救急外来を受診した。血液検査で炎症反応高値、造影 CT 検査で大動脈周囲に軟部組織陰影を認めたため同日入院となった。抗菌薬点滴を開始したが症状は改善なく、第 8 病日より prednisolone 30mg/日内服を開始した。症状は速やかに改善し第 18 病日の CT 検査でも軟部組織陰影は縮小、第 22 病日に退院となった。外来で prednisolone を減量・中止したが症状の再燃は認めていない。本症例のように pegfilgrastim 使用後に原因不明の発熱を認めた際には、薬剤性大動脈炎の可能性を考える必要がある。

## はじめに

Pegfilgrastim は filgrastim をポリエチレングリコール化することで腎での排泄を低下させ、血中半減期を長期化させた G-CSF 製剤である。本邦では 2014 年に保険収載されており、投与が単回で済むことから化学療法後の発熱性好中球減少症予防のために使用頻度は増加傾向にある。副作用は従来の filgrastim とほぼ同様のプロファイルで、骨痛や注射部位の反応などが主であるが、2018 年 6 月に添付文書の副作用に大型血管炎が追加され pegfilgrastim による大型血管炎の副作用が少数ながらも報告されて

いる。

今回我々は pegfilgrastim に伴う薬剤性大動脈炎をきたした脾原発 B 細胞性リンパ腫の 1 例を経験した。血液疾患に合併した薬剤性動脈炎の報告は稀であるため報告する。

## 症 例

57 歳男性

【主 訴】発熱

【既往歴】

10 代前半に発症したてんかんのためフェニトイン・バルプロ酸ナトリウム・カルバマゼピン・レベチラセタムによる内服加療中で、コントロールは良好。

【家族歴】膠原病と血液疾患の家族歴はなし。

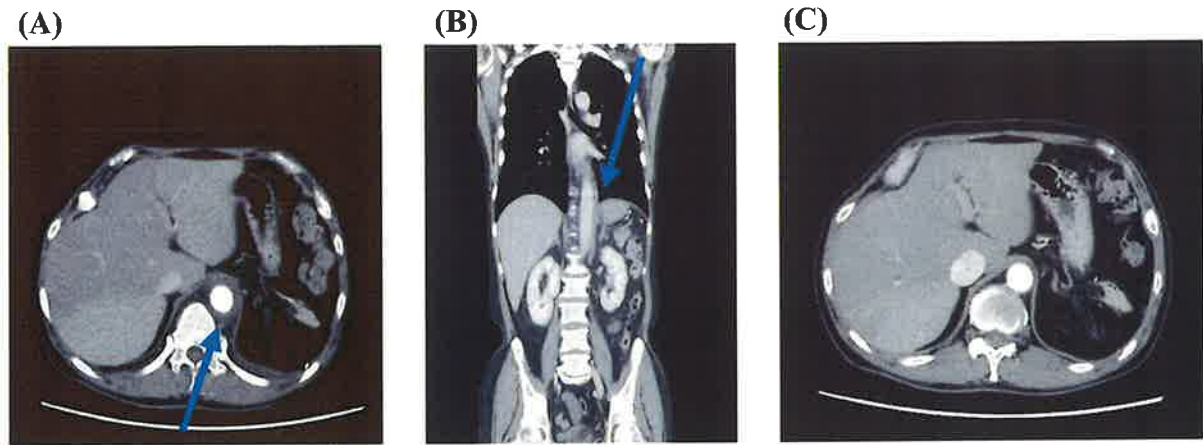
【現病歴】

2015 年 3 月に当科で寒冷凝集素症と診断され、以降無治療で外来通院されていた。

(令和 4 年 3 月 25 日受付)(令和 4 年 12 月 13 日受理)  
連絡先：(〒640-8558)

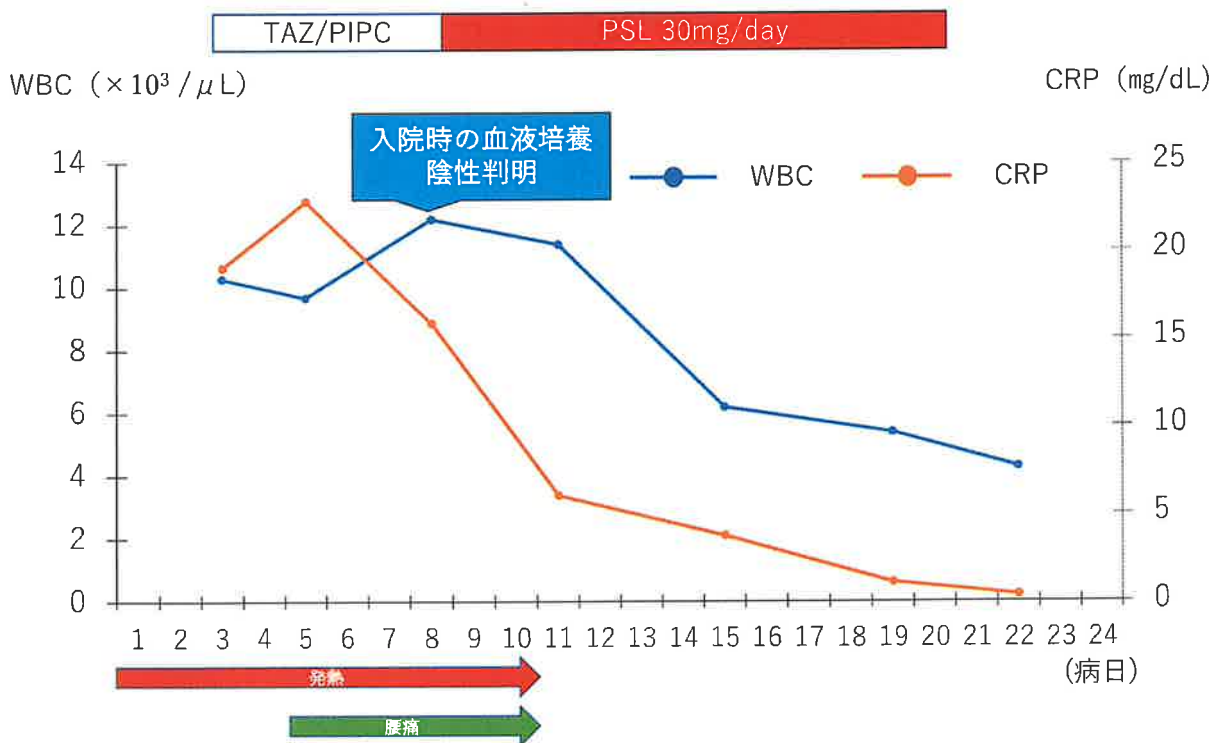
和歌山市小松原通四丁目 20 番地  
日本赤十字社和歌山医療センター  
血液内科部

田中 康博



【図1】造影CT検査所見

(A, B) 胸腹部移行部大動脈周囲に軟部組織陰影を認める(青矢印)。(A)は水平断、(B)は冠状断を示す。  
 (C) 胸腹部移行部大動脈周囲の軟部組織陰影の縮小を認める。



【図2】臨床経過

WBC, white blood cell : CRP, C-reactive protein : TAZ/PIPC, タゾバクタム/ピペラシリン : PSL, prednisolone

【表 1】血液検査結果

〈血算〉		
WBC	10300 / $\mu$ L	(3100-8400/ $\mu$ L)
Neutro	70.1 %	
Eosino	0.3 %	
Baso	1.6 %	
Lymph	4.6 %	
Mono	23.3 %	
Hb	7.6 g/dL	
Plt	20.8 万 / $\mu$ L	
〈凝固〉		
PT 活性	109 %	
PT-INR	0.98	
PT 時間	8.7 秒	
APTT	23.1 秒	
Fibrinogen	648 mg/dL	
D-dimer	1.03 $\mu$ g/mL	
〈生化学〉		
TP	6.6 g/dL	
Alb	3.5 g/dL	
AST	14 U/L	
ALT	13 U/L	
LDH	348 U/L	
ALP	163 U/L	
T-Bil	0.7 mg/dL	
CK	25 U/L	
UN	10 mg/dL	
Cre	0.55 mg/dL	
Na	139 mEq/L	
K	3.7 mEq/L	
Cl	105 mEq/L	
血糖	147 mg/dL	
CRP	19.03 mg/dL	(<0.14mg/dL)
PCT	0.1 ng/mL	
IgG	728 mg/dL	
IgA	130 mg/dL	
IgM	123 mg/dL	
CH50	49.4 U/mL	
C3	117.5 mg/dL	
C4	16.8 mg/dL	
IgG4	<6.0 mg/dL	
抗核抗体	<40 倍	
MPO-ANCA	<1 倍	
PR-ANCA	<1 倍	
〈尿検査〉		
比重	1.015	
pH	7	
タンパク	( $\pm$ )	
糖	(-)	
ケトン体	(-)	
潜血	(-)	
ウロビリノーゲン	(2+)	
ビリルビン	(1+)	
白血球反応	(-)	
亜硝酸塩	(-)	
〈培養検査〉		
血液	陰性	
尿	陰性	
〈感染症〉		
TP-AB	(-)	
RPR	(-)	

( ) 内は正常範囲

2021 年 2 月頃より急激に貧血が進行し、computed tomography (CT) で脾腫を認め、診断確定のために同年 3 月脾臓摘出を施行し、脾原発 B 細胞性リンパ腫と診断された。4 月よりリツキシマブ併用 CHOP (R-CHOP) 療法を開始され、R-CHOP 療法 2 コース後の 5 月中旬より発熱性好中球減少症の予防のために pegfilgrastim 皮下注を併用した。Pegfilgrastim 投与 8 日後に 38°C 台の発熱が出現し、症状が持続するため 5 月下旬に当院救急外来を受診、精査加療目的で同日緊急入院となった。

## 【入院時身体所見】

意識清明。体温 38.6°C、血圧 97/43 mm Hg、脈拍数 93/分、呼吸数 24/分、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 98% (室内気)。

眼瞼結膜蒼白なし、表在リンパ節腫大なし、呼吸音清・明らかなラ音聴取せず、心音異常なし、腹部平坦・軟で圧痛なし、体幹部・四肢の皮膚に異常なし。

## 【入院時検査所見】

White blood cell (WBC) count と C-reactive protein (CRP) の上昇を認めたが、その他には大きな異常を認めなかった (表 1)。造影 CT 検査では胸腹部大動脈移行部に軟部組織陰影の増強を認めた (図 1 A, B)。

## 【臨床経過】 (図 2)

入院後、細菌感染による血管炎の可能性を考慮しタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) による治療を開始したが、発熱は持続し第 5 病日には画像上の炎症部位とおおむね一致する場所に腰痛も出現した。入院時の血液培養は陰性で、大動脈炎を含めた大型血管炎の鑑別として梅毒血清反応、IgG4、抗核抗体、anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) などを検査したがいずれも異常を認めなかった。その後も抗菌薬加療を継続するも、発熱や腰痛は持続した。抗菌薬への反応性や血液検査の結果からは感染性、あるいは膠原病による大動脈炎は否定的で、

pegfilgrastim による薬剤性大動脈炎が疑われたため TAZ/PIPC は中止し prednisolone (PSL) 30mg/日内服へ変更した。なお、軟部組織陰影の生検は合併症のリスクが高いと判断して実施しなかった。PSL 内服開始後、速やかに解熱し第 10 病日には腰痛は消失、血液検査でも WBC と CRP は改善傾向となった。第 18 病日に撮影した造影 CT 検査で大動脈周囲の軟部組織陰影は縮小し、また大動脈瘤や解離などの合併症は認めなかった (図 1 C)。治療で全身状態が改善したため第 22 病日に当科退院となった。退院後、PSL 内服は漸減して同年 7 月末で終了とし、以降は pegfilgrastim を含め G-CSF 製剤を用いることなく R-CHOP 療法を合計 6 コース実施した。治療終了後の positron emission tomography-CT (PET-CT) 検査で完全寛解を確認し、治療開始後 1 年半まで脾原発 B 細胞性リンパ腫も薬剤性大動脈炎も再燃なく無治療経過観察している。

## 考 察

本例は pegfilgrastim による薬剤性大動脈炎を合併した脾原発 B 細胞性リンパ腫である。

Oshima らは医薬品副作用データベースより 2004 年 4 月から 2018 年 2 月までに悪性腫瘍を背景に G-CSF を使用した 3,409 例のうち 16 例 (0.47%) に大動脈炎を発症したと報告しており<sup>1)</sup>、pegfilgrastim を含めた G-CSF 製剤による大動脈炎は比較的まれな有害事象である。同データベースで報告された 16 例の大動脈炎のうち 11 例が pegfilgrastim による大動脈炎であり、2018 年 2 月からは pegfilgrastim の添付文書上に副作用として大型血管炎のリスクがあることが明記されている。G-CSF 製剤の中で pegfilgrastim が原因薬剤であることが多い要因として明確な理由は分かっていないが、pegfilgrastim の市販後調査は義務付けられているなど、filgrastim や lenograstim と比べて pegfilgrastim の医薬承認背景が異なっていることも要因の 1 つと考えられた。これまで G-CSF 製剤による薬剤性大血管炎の報告は約 50 例あり、背景疾患としての悪性腫瘍は乳癌や卵巣がんの報告が多く<sup>2)</sup>、血液悪性疾患を背景とする報告は我々が検索し得た範囲ではわず

【表 2】血液悪性疾患に合併した薬剤性大血管炎

文献	年齢	性別	背景疾患	G-CSF 製剤	発症までの時間	症 状	炎症部位	治療
3)	69 歳	男性	濾胞性リンパ腫	pegfilgrastim	13 日	発 熱	左鎖骨下動脈	なし
3)	62 歳	女性	DLBCL	pegfilgrastim	11 日・9 日 (2 回発症)	発 熱 胸 痛	胸部下行大動脈	hydrocortisone 100mg
3)	72 歳	女性	濾胞性リンパ腫	pegfilgrastim	6 ヶ月	発 熱 胸 痛	大動脈弓	なし
4)	59 歳	女性	DLBCL	pegfilgrastim	13 日	発 熱 頸部痛	右内頸動脈・ 左鎖骨下動脈	PSL 20mg
5)	73 歳	女性	DLBCL	filgrastim	5 日	発 熱 頸部痛	右総頸動脈	PSL 50mg
6)	62 歳	男性	B cell lymphoma	pegfilgrastim	12 日	発 熱	N/D	steroid
6)	不明	男性	B cell lymphoma	pegfilgrastim	15 日	N/D	N/D	N/D
本症例	57 歳	男性	脾原発悪性リンパ腫	pegfilgrastim	8 日	発 熱 腰 痛	胸腹部大動脈移行部	PSL 30mg

DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma : N/D, not described : PSL, prednisolone

か7例<sup>3)4)5)6)</sup>であった。原因薬剤としては pegfilgrastim が6例と多く、G-CSF 製剤投与から大血管炎発症までの期間は1例を除いては2週間以内で、またステロイドで加療されているものが4例と多かった(表2)。本例も pegfilgrastim 投与8日後と2週間以内の発症で、PSL加療で改善したため、これまでの報告と合致していた。

G-CSF 製剤での薬剤性大動脈炎による死亡例は認めず、基本的には予後は良好と考えられる。しかし、Satoらは症状軽快後に無症候性のStanford B型の大動脈解離をきたした症例<sup>7)</sup>、Millerらは動脈瘤形成をきたした症例<sup>8)</sup>を報告しており、重大な合併症を併発することがあるため注意が必要である。これら2症例ではステロイドによる加療がされており、ステロイドによる合併症の予防効果は不明である。またShiraiらはステロイドなしで自然軽快した薬剤性大血管炎の症例<sup>9)</sup>を報告しており、ステロイドによる治療の必要性は確立していない。しかしながら、大血管炎を併発することで背景疾患である悪性腫瘍に対する治療が遅れる可能性が考えられ、本症例のように積極的にステロイド治療を行うことも選択肢であると考え、pegfilgrastim による薬剤性大動脈炎の発症機序については不明であるが、pegfilgrastim が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が示唆されている<sup>10)</sup>。

今回我々は pegfilgrastim 投与後に薬剤性大動脈炎をきたした脾原発B細胞性リンパ腫の1例を経験した。本例では身体所見上で発熱の原因は指摘できなかったが、造影CT検査を実施したことで大動脈炎が疑われた。G-CSF 製剤、特に pegfilgrastim を併用した化学療法中の患者に発熱が出現した際には、薬剤性大動脈炎も鑑別疾患に挙げて造影CT検査を実施する必要があると考える。pegfilgrastim は投与が単回で済むことから化学療法後の発熱性好中球減少症予防のために使用頻度は増加することが予測

され、今後さらなる症例が蓄積されることでリスク因子や発症機序などが解明されることを期待する。

本論文の要旨は第234回日本内科学会近畿地方会(完全Web開催)で発表した。

## 参考文献

- 1) Oshima Y, Takahashi S, Tani K, et al. Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis in the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Cytokine* 2019 ; 119 : 47-51.
- 2) Hoshina H and Takei H. Granulocyte-colony stimulating factor-associated aortitis in cancer : A systematic literature review. *Cancer Treat Res Commun* 2021 ; 29 : 100454.
- 3) Sasaki K, Miyauchi M, Ogura M, et al. Arteritis after administration of granulocyte colony-stimulating factor : a case series. *Int J Hematol* 2019 ; 110 : 370-374.
- 4) 伊藤 勇太, 野田 健太郎, 相羽 恵介, 他. 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. *臨床血液* 2017 ; 58 : 2238-2242
- 5) Yamamoto S, Waki D, and Maeda T. Granulocyte-colony stimulating factor-induced vasculitis successfully treated with short-term corticosteroid therapy : A case report. *Cureus* 2021 ; 13 ; (12) : e20563.
- 6) Lardieri A, McCulley L, Christopher Jones S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors and aortitis : A rare adverse event. *Am J Hematol* 2018 ; 93 : E333-E336.
- 7) Sato Y, Kaji S, Ueda H, et al. Thoracic aortitis and aortic dissection following pegfilgrastim administration. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017 ; 52 : 993-994.
- 8) Miller EB, Grosu R, and Landau Z. Isolated abdominal aortitis following administration of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). *Clin Rheumatol* 2016 ; 35 : 1655-1657.
- 9) Shirai T, Komatsu H, Sato H, et al. Migratory aortitis associated with granulocyte-colony-stimulating factor. *Intern Med* 2020 ; 59 : 1559-1563.
- 10) 栗山 志帆, 大多和 泰幸, 村岡 孝幸, 他. 乳癌治療中の pegfilgrastim による大型血管炎の2例. *日臨外会誌* 2021 ; 82 : 1805-1809.

---

Key words ; G-CSF, pegfilgrastim, drug-induced aortitis, fever of unknown origin, malignant lymphoma

---

## A case of splenic B-cell lymphoma complicated by pegfilgrastim-induced aortitis

Naoyuki Takada<sup>1)2)</sup>, Yasuhiro Tanaka<sup>1)</sup>, Hiroto Tamura<sup>1)</sup>, Satoko Oka<sup>1)</sup>,  
Masaharu Nohgawa<sup>1)</sup>.

1) Department of Hematology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

2) Department of Pediatrics, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute

### Abstract

A 57-year-old man was referred to our hospital because of high fever. His anemia developed in February 2021, and computed tomography (CT) showed splenomegaly. The diagnosis of splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma was made from the histopathological findings of splenectomy. He was started on chemotherapy in April 2021, and pegfilgrastim was administered after two courses of the chemotherapy. His laboratory examination showed elevated white blood cell count and C-reactive protein level, and CT showed a soft tissue mass around the aorta. His symptoms persisted despite the treatment with antibacterial drugs. We considered the possibility of pegfilgrastim-induced aortitis, and prednisolone was started at 30mg per day. After the start of prednisolone treatment, his symptoms rapidly improved, and CT showed the shrinkage of the soft tissue mass around the aorta. Aortitis did not recur after prednisolone was tapered off. When fever of unknown origin occurs during a chemotherapy combined with pegfilgrastim, physicians should keep in mind the possibility of pegfilgrastim-induced aortitis.