

ニボルマブ・イピリムマブ併用療法による血球貪食症候群を発症した1例

鳥取市立病院泌尿器科¹⁾ 岡山大学病院泌尿器科²⁾笹岡丈人^{*1)}・平田武志¹⁾・倉繁拓志¹⁾・早田俊司¹⁾富永悠介²⁾・光井洋介²⁾・定平卓也²⁾・高本 篤²⁾・小林泰之²⁾荒木元朗²⁾・渡邊豊彦²⁾・那須保友²⁾

(受付日:2020年7月1日, 受理日:2020年8月19日)

抄録:

免疫チェックポイント阻害剤による稀な合併症の1つである血球貪食症候群を経験したので報告する。症例は59歳の男性。検診エコーで右腎腫瘤を指摘され、当院に紹介された。造影CTで右腎中極腹側に4 cm, 背側に2 cm 大の腎癌を疑う占拠性病変を認めた。右腎癌に対して、凍結療法や腎部分切除術も考慮したが、左腎は無機能腎であったことも考慮し、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法を開始した。2サイクル投与後7日目に下痢、発熱のため受診され、補液で加療を行うも、入院後4日目に貧血、血小板の減少とフェリチンの異常高値、CTにて肝脾腫の出現を認めた。骨髓穿刺で血球貪食像を認め、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法による血球貪食症候群と診断された。治療としてメチルプレドニゾロンを投与後、速やかに解熱し、血球の減少やフェリチンの異常高値の改善も認めた。免疫チェックポイント阻害剤による血球貪食症候群は、少数であるが報告もあり、重症例では致死的な疾患であるため注意を要する。

(西日泌尿. 82:449-452, 2020)

キーワード: 血球貪食症候群, ニボルマブ, イピリムマブ, 免疫関連有害事象

緒 言

免疫チェックポイント阻害剤による合併症として血球貪食症候群は稀である。しかし、致死的な疾患であり、早期に発見し治療を開始することが重要である。今回我々は、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法中に血球貪食症候群を発症した1例を経験したので報告する。

症 例

患者 59歳, 男性

主訴 下痢, 発熱

既往歴 左尿管結石

内服薬 なし

生活歴 喫煙 15本/日×25年

現病歴 検診エコー検査で右腎に占拠性病変を認めたため当院紹介となった。造影CTで右腎中極腹側に4 cm, 背側に2 cm 大の腎癌を疑う占拠性病変を認めた(Fig. 1)。腎生検をしたところ、腹側と背側とも淡明細胞型腎細胞癌であった。左腎は無機能腎であり、右腎摘

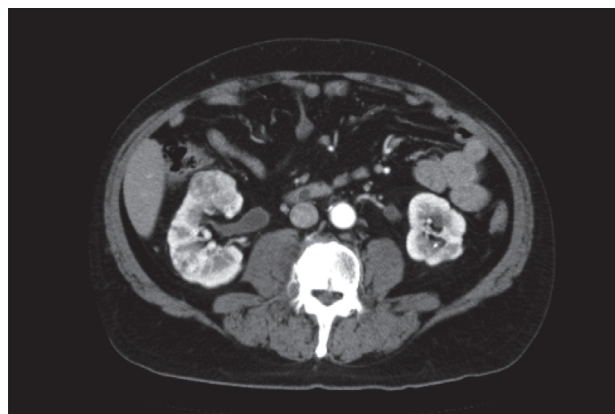


Fig. 1 Computed tomography shows a 4-cm ventral and 2-cm dorsal renal carcinoma in the middle pole of the right kidney.

除術を施行すると透析の可能性が高かったため、凍結療法や部分切除術について考慮した。凍結療法は右腎背側2 cm 大の病変については可能であったが、腹側4 cm 大の病変については困難であった。腎部分切除術も腹側4 cm 大の病変については血管を巻き込んでおり、腎摘除になる可能性もあり、透析のリスクをなるべく回避した

* 〒680-8501 鳥取市市場1丁目1番地
TEL 0857-37-1522, FAX 0857-37-1553

いという本人の希望もあり、ニボルマブ・イピリマブ併用療法を開始した。2サイクル投与後7日目に1日4回の下痢とGrade 1の発熱のため受診され、免疫関連有害事象を疑い入院となった。

入院時現症 身長165.0 cm, 体重77.9 kg, 血圧145/84 mmHg, 脈拍122/min, 体温38.5℃, 経皮的動脈血酸素飽和度97% (room air), 腹部に膨隆はあるが軟で圧痛を認めなかった。

入院時検査所見 血液検査はWBC 3,900/ μ l, Hb 15.1 g/dl, Plt 19.1 万/ μ l, LDH 261 U/l, CRP 2.63 mg/dl と血算の異常を認めず, 軽度炎症反応上昇を認めた (Table 1)。画像所見: 腹部CTで直腸に軽度大腸壁肥厚を認めたが, 肝脾腫は認めなかった。

Table 1 Laboratory data on admission.

Peripheral blood		Biochemistry	
WBC	3,900 / μ l	Total protein	7.3 g/dl
Neutro	70.3%	Albumin	4.1 g/dl
Lympho	15.3%	ALP	380 U/l
Mono	13.4%	AST	23 U/l
RBC	441 $\times 10^4$ / μ l	ALT	22 U/l
HGB	15.1 g /dl	LDH	261 U/l
Ht	42.6%	γ -GTP	186 U/l
PLT	19.1 $\times 10^4$ / μ l	T-Bil	3.8 mg/dl
Coagulation function		Glucose	121 mg/dl
PT%	83.6%	BUN	29.2 mg/dl
PT-INR	1.09	CRE	1.33 mg/dl
APTT	30.5 sec	Na	137 mEq/l
Fibrinogen	601 mg/dl	K	4.0 mEq/l
FDP	6.0 μ g/ml	Cl	106 mEq/l
D-dimer	2.5 μ g/ml	Ca	9.3 mg/dl
		CRP	2.63 mg/dl

Table 2 Laboratory data on the fourth day.

Peripheral blood		Biochemistry	
WBC	4,700 / μ l	Total protein	5.2 g/dl
Neutro	75.7%	Albumin	2.9 g/dl
Lympho	14.7%	ALP	251 U/l
Mono	8.8%	AST	79 U/l
RBC	359 $\times 10^4$ / μ l	ALT	80 U/l
HGB	12.0 g/dl	LDH	261 U/l
Ht	35.1%	BUN	22.9 mg/dl
PLT	12.5 $\times 10^4$ / μ l	CRE	1.17 mg/dl
Coagulation function		Na	136 mEq/l
Fibrinogen	437 mg/dl	K	3.3 mEq/l
FDP	13.2 μ g/ml	Cl	107 mEq/l
		Ca	8.2 mg/dl
		UA	8.0 mg/dl
		TG	102 mg/dl
		TCh	8.2 mg/dl
		CRP	2.6 mg/dl
		フェリチン	6,855.2 ng/ml
		S-IL-2R	4,083 U/ml
		NK細胞	
		ET比10:1	8.7%
		ET比20:1	12.7%

入院後経過 下痢と発熱に対して補液による加療を継続し, 下痢は改善したが, 38度を超える発熱が持続した (Fig. 2)。入院後4日目の血液検査では, WBC 4,700/ μ l, Hb 12.0 g/dl, PLT 12.5 $\times 10^4$ / μ l, LDH 261 U/l, CRP 2.6 mg/dl とフェリチン 6,855 ng/ml (基準値3~210), 可溶性IL-2受容体 4,083 U/ml (基準値122~496) の著大な上昇, NK細胞活性の低下 (パーキンエルマージャパン社の γ カウンター 2470WIZARD2[®]を使用) を認めた (Table 2)。CTでは肝脾腫の出現を認めたため, 血球貪食症候群を疑った。骨髓穿刺を施行し, 骨髓標本でマクロファージの貪食像を認めた (Fig. 3)。これらにより, ニボルマブ・イピリマブによる血球貪食症候群と診断された。治療はメチルプレドニゾン 125 mgを

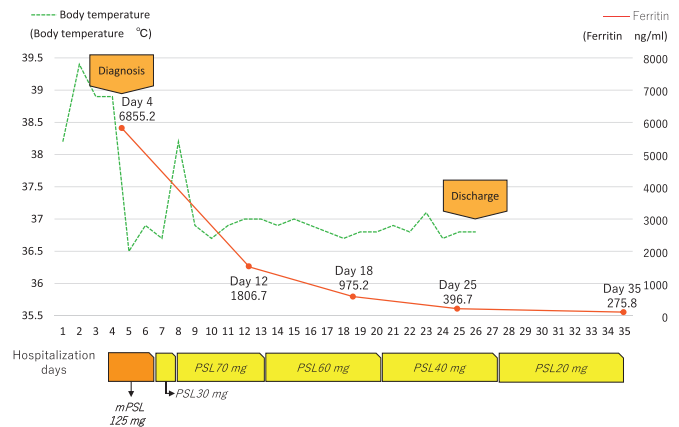


Fig. 2 The course of treatment

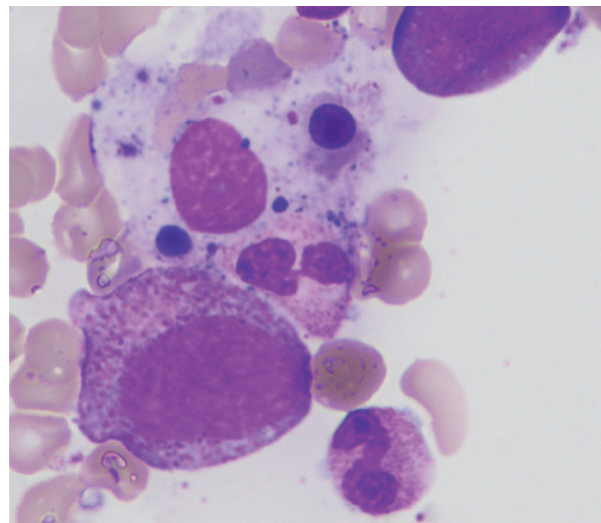


Fig. 3 Microscopic image of bone marrow shows stromal macrophages containing erythroblasts and neutrophils.

開始し、翌日より速やかに解熱した。血球の減少やフェリチンの高値も改善し、プレドニンも漸減したため、入院後 26 日目で退院となった。その後、ニボルマブ・イピリムマブ投与は中止し、プレドニンも終了したが、血球貪食症候群の再発なく経過している。腎癌の経過は、ニボルマブ・イピリムマブ投与後 9 か月の CT では右腎背側 2 cm 大の腫瘍は消失し、腹側 4 cm 大の腫瘍は著変なく経過している。追加の治療としては、インターフェロン療法を開始する予定であり、腫瘍が増大すればスニチニブや腎摘除術を考慮している。

考 察

ニボルマブ・イピリムマブ併用療法は、2018 年に未治療の根治切除不能又は転移性腎細胞癌を対象に承認された。スニチニブ単独療法に比べ高い奏効率を示しているが、免疫関連有害事象の頻度も高い。免疫チェックポイント阻害剤関連の血球貪食症候群についての WHO グローバルデータベースを用いた後ろ向き観察研究によると、悪性黒色腫、肺癌、膀胱癌、腎癌などに対して免疫チェックポイント阻害剤を使用した有害薬物反応 49,883 例のうち、血球貪食症候群は 38 例 (0.08%) で認められ、致死率は 26% と高値であり、発症までの期間の中央値は 6.7 週であった。原因薬剤はイピリムマブ単独療法 7 例 (18%)、ニボルマブ単独療法 14 例 (37%)、ペンブロリズマブ単独療法 7 例 (18%)、アテゾリズマブ単独療法 1 例 (3%)、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法 5 例 (13%)、ニボルマブ・イピリムマブ逐次療法 3 例 (8%)、ペンブロリズマブ・イピリムマブ逐次療法 1 例 (3%) であった¹⁾。イピリムマブ単独療法、ニボルマブ単独療法、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法でも血球貪食症候群を発症しており、本症例でもどれが原因薬剤となったのかは定かではない。ニボルマブ・イピリムマブ併用療法後に血球貪食症候群を発症した症例は、悪性黒色腫では報告があるが²⁾、腎細胞癌に関しては、調べ得た範囲では報告がなかった。

血球貪食症候群は、発熱などの強い炎症症状に加え、網内系組織（骨髄、リンパ節、肝臓、脾臓など）において活性化したマクロファージ・組織球が自己の血球を貪食し、著明な血球減少を生じる重篤な疾患である。原因としては、一次性（遺伝性）と二次性（続発性）に大別される。二次性的原因としては感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患、薬剤、臓器移植後が知られている³⁾。臨床像は、持続性の発熱、肝脾腫大による腹部症状、進行する出血症状である。診断基準は原発性に認められる特徴的な遺伝子異常を有する。もしくは①発熱、②脾腫、③ 2 系統

以上の血球減少 (Hb<9.0 g/dL, 血小板<10 万/μL, 好中球<1,000 /μL), ④高トリグリセリド (≥ 265 mg/dL) または低フィブリノーゲン血症 (<150 mg/dL), ⑤骨髄・リンパ節・脾臓にみられる特徴的な血球貪食細胞, ⑥ NK 細胞活性の低下もしくは消失, ⑦高フェリチン血症 (≥ 500 μg/L), ⑧可溶性 IL-2 受容体上昇 (≥ 2,400 U/mL) のうち 5 項目を満たす, という診断基準が広く用いられている (HLH-2004 による血球貪食症候群の診断基準⁴⁾ (Table 3))。本症例では、高熱、脾腫、NK 細胞活性の低下、フェリチンの上昇、可溶性 IL-2 受容体の上昇、骨髄での血球貪食像の 5 項目を満たした。

また二次性の血球貪食症候群では、H スコアが診断に有用であり、H スコアは体温、肝脾腫の有無、検査データなど 12 項目を入力することで、血球貪食症候群のリスクを推定することが可能で、オンラインにおいて無料で用いることができる (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>)。H スコアが 130 以下では血球貪食症候群の可能性は 9% 以下、H スコアが 180 以上であれば、血球貪食症候群の可能性は 70% と知られている⁵⁾。本症例では、H スコアは 186 であり、血球貪食症候群の可能性は 75.8% と高値であり、H スコアを用いることは診断に有用である。

治療法は、二次性の疾患に関しては、原疾患の治療に加えて、プレドニンやサイクロスポリン A、エトポシドが用いられ、重症例では造血幹細胞移植がある。本症例は、全身状態も良好であり、早期に診断がついたため血球減少の程度も軽度であることからプレドニンの単剤療法が著効した。血球貪食症候群は重篤な疾患であり、早期の診断と治療介入が重要である。免疫チェックポイント阻害剤使用後に原因不明の発熱を認めた場合は、本疾患を考慮する必要があると思われる。

Table 3 Criteria to determine a diagnosis of HLH

At least 5 of 8 features must be present for diagnosis

1. Fever ≥ 38.5 °C
2. Splenomegaly
3. Cytopenias (affecting at least 2 of 3 lineages in the peripheral blood)
Hemoglobin < 9 g/dL (in infants < 4 weeks: hemoglobin < 10 g/dL)
Platelets < 100×10³ /mL
Neutrophils < 1×10³ /mL
4. Hypertriglyceridemia (fasting, > 265 mg/dL) and/or hypofibrinogenemia (< 150 mg/dL)
5. Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, lymph nodes, or liver
6. Low or absent NK-cell activity
7. Ferritin > 500 ng/mL
8. sIL-2 receptor > 2,400 U/mL

結 語

ニボルマブ・イピリムマブ併用療法による血球貪食症候群を発症した1例を経験した。免疫チェックポイント阻害剤を投与後に原因不明の発熱、血球減少を来した場合は、本疾患も鑑別に挙げる必要がある。

本文の趣旨は第321回日本泌尿器科学会岡山地方会で発表した。

文 献

- 1) Nosedá, R. et al.: Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. **7**: 117, 2019.
- 2) Hantel, A. et al.: Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis in a melanoma patient treated with ipilimumab+nivolumab. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. **6**: 73, 2018.
- 3) 熊倉俊一: HPSの病態・診断・治療. *血栓止血誌*. **19**: 210-215, 2008.
- 4) Henter, J. I. et al.: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer*. Feb. **48**: 124-131, 2007.
- 5) Fardet, L. et al.: Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. **66**: 2613-2620, 2014.

TREATMENT-RELATED HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS SECONDARY TO CHECKPOINT INHIBITOR WITH NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB IN A PATIENT WITH RENAL CELL CARCINOMA : A CASE REPORT

TAKETO SASAOKA, TAKESHI HIRATA,
TAKUSHI KURASHIGE AND SHUNJI HAYATA

Department of Urology, Tottori Municipal Hospital, Tottori, Japan

YUSUKE TOMINAGA, YOSUKE MITSUI, TAKUYA SADAHIRA,
ATSUSHI TAKAMOTO, YASUYUKI KOBAYASHI, MOTOO ARAKI,
TOYOHICO WATANABE AND YASUTOMO NASU

Department of Urology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

Abstract:

A 59-year-old man was referred to our hospital for evaluation of a right renal mass demonstrated on abdominal ultrasound. A computed tomography (CT) scan showed a 4-cm ventral and 2-cm dorsal renal carcinoma in the middle pole of the right kidney. The left kidney was non-functioning. Nivolumab plus ipilimumab combination therapy was initiated for cT1aN0M0 right renal cancer. Seven days after the second dose of chemotherapy, the patient was admitted to the hospital due to diarrhea and a fever. On the 4th day following admission, blood tests showed Grade 1 anemia, thrombocytopenia, an exceedingly high ferritin level, and elevation of interleukin-2 receptor. Bone marrow testing showed hemophagocytic images. He was diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis. High-dose steroid therapy produced a rapid clinical and biochemical response. The prednisone dose was gradually decreased, and the patient was discharged 26 days after admission. Hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by immune checkpoint inhibitors is rare, but can be fatal in severe cases and therefore should be treated with caution.

(Nishinohon J. Urol. **82**: 449-452, 2020)

key words : hemophagocytic lymphohistiocytosis, Nivolumab, Ipilimumab, immune-related adverse events