

ペムブロリズマブ投与後に血球貪食症候群をきたした腎癌の一例

福岡大学医学部腎泌尿器外科学講座¹⁾ 白十字病院泌尿器科²⁾

麻生信太郎*¹⁾²⁾・立花昌寛¹⁾・中川千鶴¹⁾・藤川愛子¹⁾²⁾・郡家直敬¹⁾

宮崎 健¹⁾・岡部 雄¹⁾・坪内和女¹⁾・松崎洋吏¹⁾・中村信之¹⁾

松岡弘文¹⁾・羽賀宣博¹⁾

(受付日: 2023 年 7 月 22 日, 受理日: 2023 年 10 月 23 日)

抄録:

サイトカイン放出症候群は、免疫チェックポイント阻害薬などの抗体医薬品の投与によって過剰な免疫反応が惹起され、高サイトカイン血症をきたす症候である。この高サイトカイン血症によって T リンパ球やマクロファージが過剰に活性化し、自己の血液細胞が貪食され血球減少をきたす病態を血球貪食症候群といい、ときに重篤な転帰をたどる。今回、ペムブロリズマブの免疫関連有害事象 (irAE: immune-related Adverse Events) としてサイトカイン放出症候群から血球貪食症候群をきたした症例を経験したため報告する。症例は 64 歳、男性。右腎細胞癌 cT2aN0M1 に対し腹腔鏡下根治的腎摘除術を施行した。術後に増大傾向を認めた多発肺転移に対して一次治療としてペムブロリズマブとアキシチニブ、二次治療としてパゾパニブが投与された。二次治療開始から 10 日後に発熱・悪寒を生じ緊急入院となった。入院後は 39℃ 台の発熱と白血球・血小板低値に加え、FDP・D-dimer・血清フェリチン・可溶性 IL-2 受容体の異常高値を認め、血球貪食症候群と診断した。入院第 3 病日には収縮期血圧は 68 mmHg まで低下し、ICU 入室となった。高用量ステロイド投与に加え、エンドトキシン吸着血液浄化療法を行い徐々に改善、第 9 病日に一般病棟へ転棟、第 25 病日に退院となった。退院後 28 カ月経過した現在も肺転移巣の増悪を認めず生存中である。

(西日泌尿. 86: 78-84, 2023)

キーワード: 免疫関連有害事象, サイトカイン放出症候群, 血球貪食症候群

緒 言

サイトカイン放出症候群は、抗体医薬品の投与によって過剰な免疫反応が惹起され、細胞からの多量のサイトカイン放出によって高サイトカイン血症をきたす症候である¹⁾。この高サイトカイン血症によって生じる稀な症候のひとつに血球貪食症候群があり、持続する発熱、2 系統以上の血球減少、肝脾腫、播種性血管内凝固 (DIC)、高フェリチン血症、骨髄などでの活性化したマクロファージの血球貪食像を特徴とし、全身の血管内皮障害から多臓器不全に陥る症候群である²⁾。

本邦における腎細胞癌に対するペムブロリズマブは、2019 年 12 月 (アキシチニブとの併用療法)、および 2022 年 8 月 (術後補助療法) に保険適応となったが、

腎細胞癌への投与での irAE としての血球貪食症候群は現時点で報告がない。一方、腎細胞癌に限定しない場合は、VigiBase (WHO 国際医薬品モニタリング制度加盟国から報告された副作用が疑われる症例のデータベース) 上で照合された 47,708 件のペムブロリズマブの有害事象の報告例の中で、血球貪食症候群の報告は 70 例のみである。今回、根治的腎摘除術後の肺転移に対してペムブロリズマブを投与し、irAE としてサイトカイン放出症候群から血球貪食症候群をきたしたものの、適切な対処を行った結果救命できた症例を経験したため報告する。

症 例

患者 64 歳、男性

現病歴 20XX-1 年 2 月、肺転移を伴う右腎細胞癌 cT2aN0M1 に対し (Fig. 1), 根治的右腎摘除術を施行した。病理所見は Clear cell renal cell carcinoma,

* 〒 814-0180 福岡県福岡市城南区七隈 7 丁目 45-1
TEL 092-801-1011, FAX 092-873-1109
E-mail asoshin1981@gmail.com

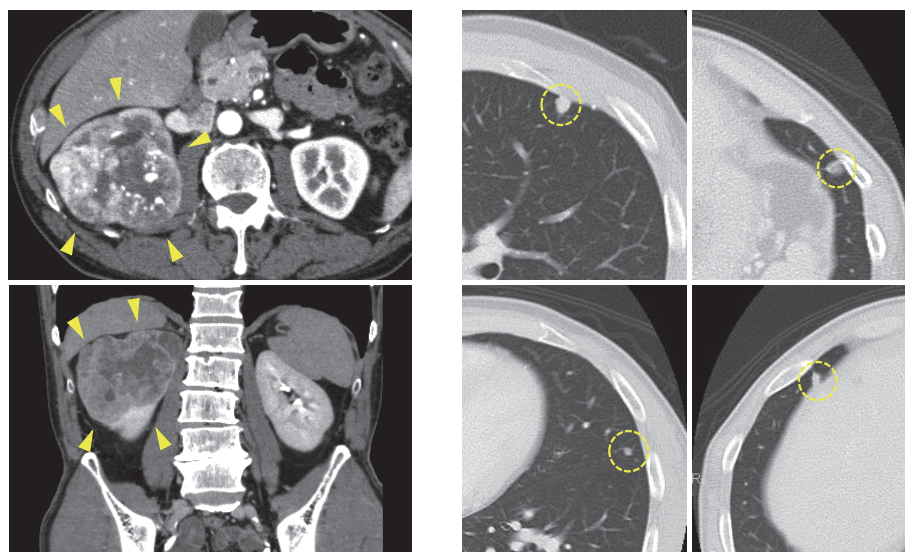


Fig. 1 CT findings
(A) Abdominal CT(coronal, axial)
Yellow arrowheads indicate a 9 × 8 cm right renal tumor accompanied with internal necrosis and contrast enhancement.
(B) Lung CT
Dotted yellow circles indicate lung metastasis.

pT3a, G2, INFa, ly0, v1, eg, fcl, im0, rc-inf0, rp-infX, s-infl であった (Fig. 2)。多発肺転移を伴っていたが、いずれも小結節で増大傾向に乏しく、術後早期は無治療経過観察としていた。20XX 年 1 月肺転移が緩徐に増大してきたため (Fig. 3)、肺転移に対して一次治療としてペムブロリズマブ (200 mg) + アキシチニブ (6 mg) を導入した。導入後 3 カ月目に肝逸脱酵素が AST 93 U/L, ALT 191 U/L と上昇したため、約 2 週間の休薬後アキシチニブを 4 mg に減量して再開した。しかし、AST, ALT がそれぞれ 108 U/L, 201 U/L とさらに上昇を認めたため、一次治療を中止した。二次治療としてパゾパニブ (400mg) を開始したが、その 10 日後に 39℃ 台の発熱・悪寒を生じ緊急入院となった (Fig. 4)。

入院時現症 JCS 0, 体温 39.2℃, 血圧 102/73 mmHg, 脈拍 85/分, SpO₂ 97% (room air)

血液学的所見 末梢血液検査: WBC $4.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, RBC $4.58 \times 10^6/\mu\text{L}$, Hb 13.8 g/dL, Plt $8.5 \times 10^4/\mu\text{L}$

生化学検査: CRP 11.0 mg/dL, BUN 20 mg/dL, Cre 1.23 mg/dL, AST 50 U/L, ALT 33 U/L, LDH 253 U/L

血液凝固系検査: PT 13.6 秒, PT-INR 1.13, APTT 33.2 秒, FDP 22 $\mu\text{g/mL}$

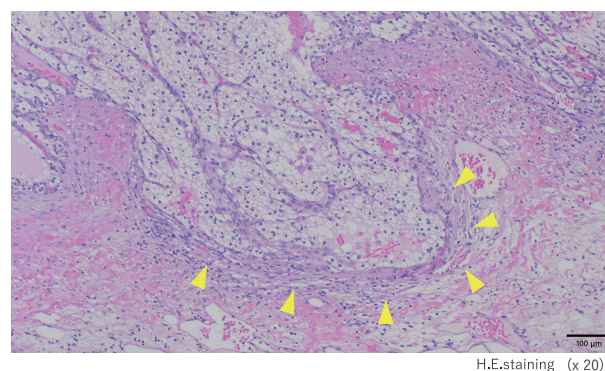


Fig. 2 Pathological findings
H.E. staining (× 20): Yellow arrowheads indicate invasion of clear cells into the renal sinusoids.

画像検査所見 CT 画像所見: 明らかな感染巣を示唆する所見なし。

入院後経過: 何らかの細菌感染症を考慮し、第 1 病日よりセフトリアキソンを投与開始した。しかし、第 3 病日に収縮期血圧が 68 mmHg のショック状態となり、顔面紅潮と体幹の皮疹が出現した (Fig. 5)。血液検査では、白血球が $1,800/\mu\text{L}$, 血小板が $35,000/\mu\text{L}$ と低値, D-dimer は $418 \mu\text{g/mL}$ と高値を示した。この日より昇圧剤の投与と生食負荷, および副腎皮質ステロイド (プレドニゾン 30 mg/日) 投与を開始した。

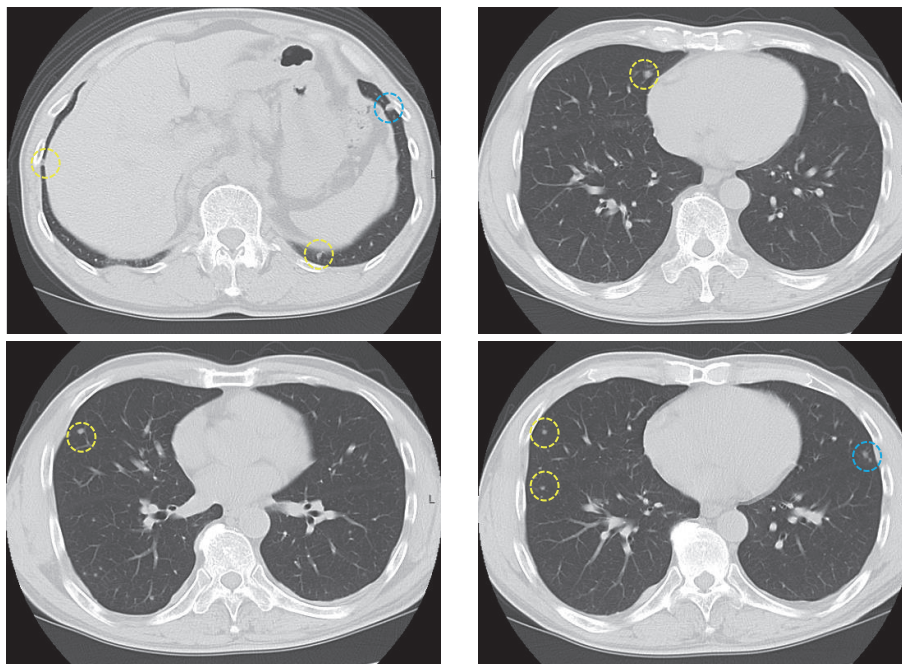


Fig. 3 CT findings (11 months after the operation)

Dotted yellow circles indicate the newly emerged lung metastases and dotted blue circles indicate already-existing lung metastases.

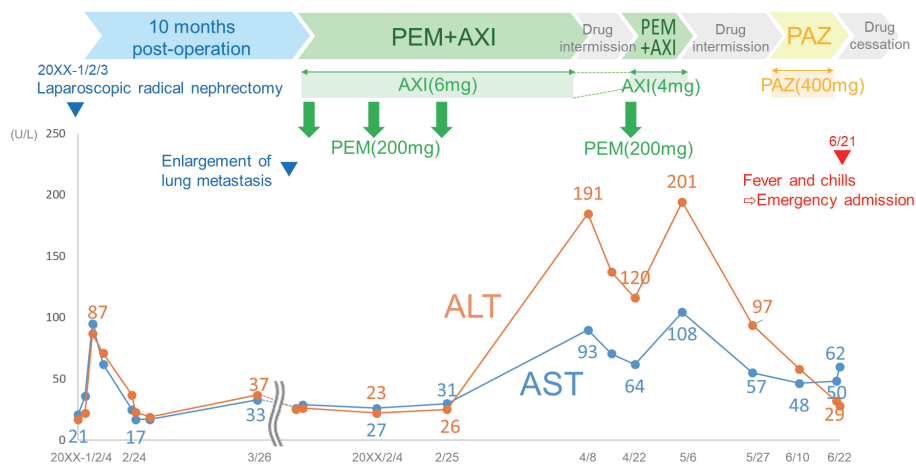


Fig. 4 Clinical course after the operation

PEM, pembrolizumab; AXI, axitinib; PAZ, pazopanib; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

しかし、翌第4病日も38℃台の発熱が続き、ショック状態が持続した。血液検査ではFDPが1,200 $\mu\text{g/mL}$ 以上、D-dimerが600 $\mu\text{g/mL}$ 以上となり、CRPも22 mg/mLまで上昇した。さらに、フェリチンと可溶性IL-2受容体がそれぞれ120,914 ng/mL、5,684 U/mLと異常高値を示した。血小板減少のため骨髓穿刺のリスクが大きく血球貪食像は確認できていなかったがHPS

診断基準 (HLH-2004, Table 1) の8項目のうち5項目 (発熱の持続、末梢血で2系統以上の血球減少、低フィブリノゲン血症、高フェリチン血症、高可溶性IL-2受容体血症) を満たすことから、血球貪食症候群と診断した。ICU管理とし、副腎皮質ステロイドとしてヒドロコルチゾン240 mg/日の投与を開始した。一方で細菌感染症も完全に否定できなかったため、抗菌薬はメロペ

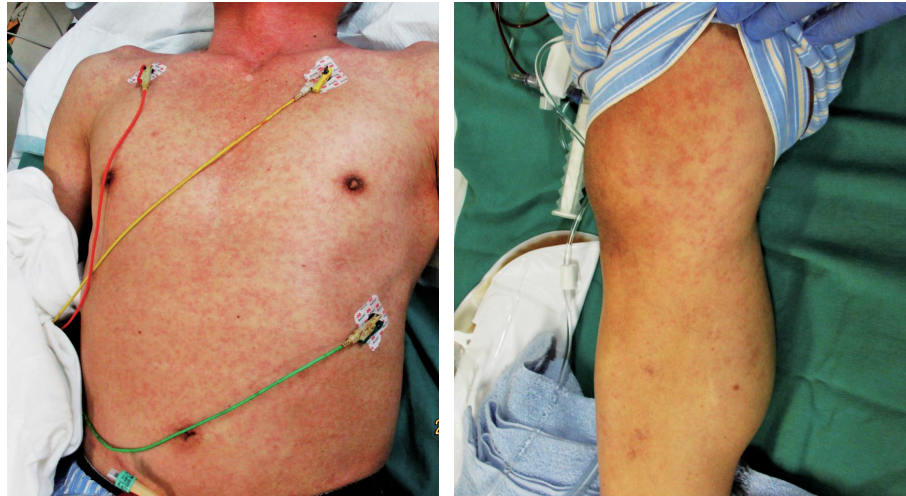


Fig. 5 Patient's skin features
Skin rash appeared on the patient's trunk and lower extremities.

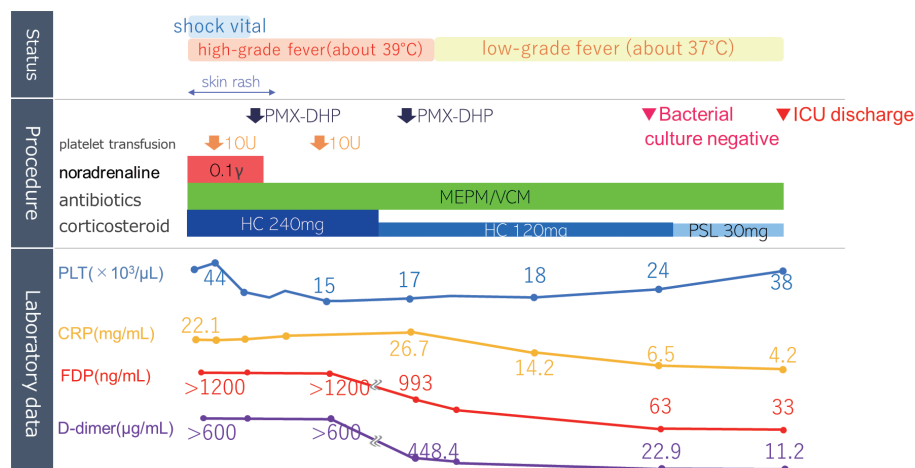


Fig. 6 Clinical course after intensive care unit admission
PMX-DHP, polymyxin-B direct hemoperfusion; ICU, intensive care unit; MEPM, meropenem; VCM, vancomycin; HC, hydrocortisone; PSL, prednisolone; PLT, platelets; CRP, C-reactive protein; FDP, fibrinogen/fibrin degradation products;

ネムとバンコマイシンに変更し、血小板数も $4.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と低値が続いていたため血小板製剤を 10 単位輸血した。さらに、エンドトキシン吸着血液浄化療法を 2 回実施した。第 6 病日より徐々に改善傾向を認め、ステロイドを漸減し、第 9 病日に ICU から一般病棟管理となった (Fig. 6)。

退院後の経過：退院後は irAE の再燃なく、入院後第 25 病日に自宅退院した。術後 23 カ月後より投与薬をカボザンチニブに変更し、術後 28 カ月現在肺転移の増悪なく生存中である。

考 察

血球貪食症候群は、活性化されたリンパ球やマクロファージを中心とした制御不能な免疫反応によって生じる疾患で、極めて重篤であり、時に死に至る病態である²⁾。ウイルス感染や自己免疫性疾患によって引き起こされるが、近年では、抗体医薬品の投与による血中炎症性サイトカイン上昇 (サイトカイン放出症候群) でも多く報告されている³⁻⁶⁾。特に二重特異性モノクローナル抗体 (BsMAb) 抗体療法やキメラ抗原受容体発現 T 細胞療法 (CAR-T 療法) などの白血病治療による事例が代

表的であるが、ペムプロリズマブなどのモノクローナル抗体薬の irAE としての報告も増えてきている³⁻⁶⁾。

血球貪食症候群の診断基準として現在確立されたものは存在しないが、一般的に HPS 診断基準 (HLH-2004) が用いられる (Table 1)。本症例では、血球貪食像こそ確認していないが、診断基準項目 8 項目のうち 5 項目を満たしており、一連の経過からも血球貪食症候群を発症していたと思われる。

フランスでの報告をまとめた Dupré ら⁷⁾ は、ペムプロリズマブの irAE による血球貪食症候群 12 例の詳細について報告している。それによると、ペムプロリズマブの初回投与から血球貪食症候群発症までの期間は 1 週間から 1 年と幅広く、平均は 18 週間であった。本症例も初回投与から 5 カ月目の発症であった。

血球貪食症候群の治療は、国際組織球学会の HLH-2004 プロトコルでは、感染症に対する特異の治療に加え、ステロイド剤またはシクロスポリンによる免疫抑制療法が推奨されているが、高サイトカイン血症の速やかな是正のために血漿交換療法を追加することも提案されている²⁾。前述の Dupré ら⁷⁾ の報告でも、全例 ICU 管理下での高用量ステロイド投与が行われていた。また、

自己免疫疾患やウイルス感染、悪性腫瘍を契機とした血球貪食症候群も考慮し、エトポシドや免疫グロブリン大量静注療法が同時に行われている例もあった。

本症例においては、治療はプレドニゾロンの高用量投与とエンドトキシン吸着を目的に血液浄化療法を施行し、速やかに全身状態が改善した。血漿交換ではないものの、エンドトキシン吸着療法の導入が高サイトカイン血症の早期の是正に寄与した可能性がある。

今回の症例で、パゾパニブではなく一次治療に使われたペムプロリズマブによる irAE と考えた理由を以下に示す。El-Masry ら⁸⁾ は、転移性腎癌に対し、パゾパニブ投与後に血球貪食症候群を呈した症例を報告している。しかし、El-Masry らが報告した症例では、血球貪食症候群を疑う発熱、インフルエンザ様症状が、パゾパニブ投与の 8 日前から既に出現していた。さらに、パゾパニブを 2 日間のみ投与され、中止されたのち血球貪食症候群として治療されていた。また、この症例では SLE の基礎疾患があり、複数の免疫抑制剤を内服していた。したがって、El-Masry らの報告した症例は、パゾパニブが直接的な誘引と考えるよりも、転移性腎癌と自己免疫疾患である SLE の基礎疾患が直接的な誘引となり、血

Table 1 Diagnostic Guidelines for HLH

The diagnosis HLH can be established if one of either A or B below is fulfilled
A. A molecular diagnosis consistent with HLH B. Diagnostic criteria for HLH fulfilled (five out of the eight criteria below) 1. Fever 2. Splenomegaly 3. Cytopenias (affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood): Hemoglobin < 90 g/L (in infants < 4 weeks: hemoglobin < 100 g/L) Platelets $< 100 \times 10^9/L$ Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/L$ 4. Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia: Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (i.e. ≥ 265 mg/dl) Fibrinogen ≤ 1.5 g/L 5. Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes No evidence of malignancy 6. Low or absent NK-cell activity (according to local laboratory reference) 7. Ferritin $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 8. Soluble CD25 (i.e. soluble IL-2 receptor) $\geq 2,400$ U/ml

Comments:

- (1) If hemophagocytic activity is not proven at the time of presentation, further search for hemophagocytic activity is encouraged. If the bone marrow specimen is not conclusive, material may be obtained from other organs. Serial marrow aspirates over time may also be helpful.
- (2) The following findings may provide strong supportive evidence for the diagnosis: (a) spinal fluid pleocytosis (mononuclear cells) and/or elevated spinal fluid protein, (b) histological picture in the liver resembling chronic persistent hepatitis (biopsy).
- (3) Other abnormal clinical and laboratory findings consistent with the diagnosis are: cerebromeningeal symptoms, lymph node enlargement, jaundice, edema, skin rash. Hepatic enzyme abnormalities, hypoproteinemia, hyponatremia, VLDL $\uparrow$, HDL $\downarrow$.

球貪食症候群をきたしたと考える方が妥当である。本症例では、El-Masry らが報告したような SLE などの基礎疾患を有しておらず、ペムブロリズマブ投与により体内の免疫環境の変調をきたし、球貪食症候群をきたしたと考える方が臨床的に妥当であると考えられる。しかしながら、パゾパニブが球貪食症候群の発症と増悪に何らかの関与をしていた可能性は完全には否定できない。

免疫チェックポイント阻害薬とパゾパニブの併用については、単体使用時よりも重篤な有害事象が多い可能性があることが報告されている⁹⁾。その多くは肝毒性についてであり、本症例のようなサイトカイン上昇に関しての報告は見当たらないが、パゾパニブなど分子標的薬を使用する際は薬剤の組み合わせについて十分に留意する必要がある。

結 語

腎癌に対し免疫チェックポイント阻害薬の投与後に発症した球貪食症候群を経験した。早期診断とそれに伴う早期治療が重要であるが、他の irAE と同様に発症時期が長期に及ぶため、常に鑑別に挙げておく必要がある。

文 献

- 1) 東田俊彦: iMedicine 5. 血液. 株式会社リプロ・サイエンス, 日本, 2010.
- 2) 日本小児血液・がん学会組織球症委員会: 小児 HLH 診療ガイドライン 2020 Ver.1.0, 日本, 2020.
- 3) Lee, D. W. et al.: Current concepts in the diag-

nosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. **124**: 188-195, 2014.

- 4) Grupp, S. A. et al.: Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **368**: 1509-1518, 2013.
- 5) Kochenderfer, J. N. et al.: B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood*. Vol. 119 **12**: 2709-2720, 2012.
- 6) Brentjens, R. J. et al.: CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* **5**: 177, 2013.
- 7) Dupré, A. et al.: Haemophagocytic lymphohistiocytosis associated with immune checkpoint inhibitors: a descriptive case study and literature review. *Br. J. Haematol.* **189**: 985-992, 2020.
- 8) El-Masry, M. et al.: Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in the setting of metastatic renal cell carcinoma: a case report. *J Med. Case Rep*, 2017
- 9) Chowdhury, S. et al.: A Phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib and pembrolizumab combination therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer.* **19**: 434-446, 2021.

HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH PEMBROLIZUMAB THERAPY FOR RENAL CANCER: A CASE REPORT WITH DOCETAXEL AND LOCAL RADIATION THERAPY: A CASE REPORT

SHINTARO ASO, MASAHIRO TACHIBANA, CHIZURU NAKAGAWA,
AIKO FUJIKAWA, NAOTAKA GUNGE, TAKESHI MIYAZAKI, YU OKABE,
KAZUNA TUBOUCHI, HIROSHI MATUZAKI,
NOBUYUKI NAKAMURA, HIROFUMI MATSUOKA AND NOBUHIRO HAGA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

SHINTARO ASO AND AIKO FUJIKAWA

Department of Urology, Hakujyuj Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract :

Cytokine release syndrome (CRS) is a pathological condition characterized by an excessive immune response triggered by the administration of antibody drugs such as immune checkpoint inhibitors. This immune overactivation leads to hypercytokinemia, marked by the excessive release of cytokines. Con-

sequently, T lymphocytes and macrophages become excessively activated, resulting in the phagocytosis of autologous blood cells, a phenomenon known as hemophagocytic syndrome (HPS). In some cases, this condition can have severe consequences. In this report, we present a case of HPS caused by CRS as an immune-related adverse event (irAE) of pembrolizumab administration in a 64-year-old male patient.

The patient had undergone laparoscopic radical nephrectomy for right renal cell carcinoma cT2aN0M1. He received pembrolizumab and axitinib as the primary treatment, followed by pazopanib as secondary treatment for the increasing number of lung metastases. Ten days after starting the second-line treatment, the patient developed fever and chills, necessitating urgent hospitalization. Upon admission, the patient exhibited a fever in the 39 °C range, low white blood cell and platelet counts, as well as elevated levels of FDP, D-dimer, serum ferritin, and soluble IL-2 receptor, leading to the diagnosis of hemophagocytic syndrome.

On the third day of hospitalization, the patient's systolic blood pressure dropped to 68 mmHg, and he was transferred to the intensive care unit (ICU) in a state of shock. In addition to receiving high-dose steroids, the patient underwent endotoxin adsorption and hemodilution therapy, which gradually resulted in improvement. Twenty-eight months after being discharged from the hospital, the patient remains alive with no exacerbation of pulmonary metastases. (Nishinohon J. Urol. **86**: 78-84, 2023)

key words: immune-related adverse events (irAE), cytokine release syndrome, hemophagocytic syndrome
