

CASE REPORT

免疫チェックポイント阻害剤投与後に溶血性貧血をきたした肺腺癌の1例

高田巨樹¹・神原健太¹・徳井宏太郎¹・高 千紘¹・
岡澤成祐¹・今西信悟¹・三輪敏郎¹・林 龍二²・
佐藤 勉³・田中宏明⁴・猪又峰彦¹

A Case of Lung Adenocarcinoma with Autoimmune Hemolytic Anemia Developing After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment

Naoki Takata¹; Kenta Kambara¹; Kotaro Tokui¹; Chihiro Taka¹;
Seisuke Okazawa¹; Shingo Imanishi¹; Toshiro Miwa¹; Ryuji Hayashi²;
Tsutomu Sato³; Hiroaki Tanaka⁴; Minehiko Inomata¹

¹First Department of Internal Medicine, ²Department of Medical Oncology, ³Department of Hematology, Toyama University Hospital, Japan; ⁴Department of Internal Medicine, Shinseikai Toyama Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Autoimmune hemolytic anemia is reported to be associated with the use of immune checkpoint inhibitors, and steroid therapy is recommended as the first choice of treatment. **Case.** A 61-year-old woman was treated with carboplatin + pemetrexed + pembrolizumab as first-line treatment for postoperative recurrence of lung adenocarcinoma. Anemia was detected at the start of the third-line treatment, and the patient was diagnosed with autoimmune hemolytic anemia based on the clinical course and increased peripheral blood reticulocyte count, increased serum levels of bilirubin and LDH, and a decreased serum level of haptoglobin. Treatment with prednisolone showed limited efficacy. She was started on rituximab in addition to steroid therapy, but died of progression of lung cancer 3 days after the initiation of rituximab therapy. **Conclusion.** The accumulation of cases of autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors is desired.

(JLCC. 2021;61:975-978)

KEY WORDS — Lung cancer, Immune checkpoint inhibitor, Hemolytic anemia

Corresponding author: Minehiko Inomata.

Received April 5, 2021; accepted August 12, 2021.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害剤に伴う自己免疫性溶血性貧血が報告されており、ステロイド投与が第一選択薬であることが提示されている。**症例.** 症例は61歳女性。肺腺癌の術後再発に対して1次治療カルボプラチン+ペメトレキセド+ペムプロリズマブが投与された。3次治療開始時に貧血が認められ、臨床経過と網状赤血球、ビリルビン、LDHの上昇、ハプトグロビンの低下から、自己免疫性溶血性貧血と診断された。プレドニ

ゾロン40mgの投与を開始したが効果は一時的であり、再び貧血の進行を認めた。リツキシマブの投与を行ったが肺癌進行による全身状態悪化をきたし、リツキシマブ投与3日後に死亡となった。**結論.** 免疫チェックポイント阻害剤による自己免疫性溶血性貧血症例の集積が求められる。

索引用語 — 肺癌, 免疫チェックポイント阻害剤, 溶血性貧血

富山大学附属病院¹第一内科, ²臨床腫瘍部, ³血液内科; ⁴真生会富山病院内科.

論文責任者: 猪又峰彦.

受付日: 2021年4月5日, 採択日: 2021年8月12日.

はじめに

免疫チェックポイント阻害剤に伴う自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) の報告は稀であり, 1,3 抗 PD-1/PD-L1 抗体投与症例の 0.15~0.25%, CTLA-4 抗体投与症例の 0.06% で発生することが報告されている。4 今回我々は免疫チェックポイント阻害剤投与後に AIHA を発症し, ステロイドならびにリツキシマブの投与を行った肺腺癌症例を報告する。

症 例

症例: 61 歳女性。

主訴: 倦怠感。

既往歴: 40 歳頃, 慢性糸球体腎炎。

家族歴: 特記事項なし。

喫煙歴: 40 歳から 58 歳まで 1 日 10 本。

現病歴: 2017 年に肺腺癌 cT1bN0M0 Stage IA2 (EGFR・ALK・ROS-1・BRAF・MET 遺伝子変異陰性, PD-L1 tumor proportion score<1%) に対して右下葉切除術を受け, pT2aN0M0 Stage IB と診断された。2018 年に肺内転移, その後骨転移が認められた。2019 年 6 月より葉酸・ビタミン補充のもと 1 次治療としてカルボプラチン+ペメトレキセド+ペムプロリズマブの併用療法 4 コース, および 2020 年 1 月にかけてペメトレキセドとペムプロリズマブの維持療法 3 コースとペムプロリズマブ単剤療法 1 コースが行われた。500/μl 未満となる好中球減少があり G-CSF 製剤の予防投与が行われ, また正球性正色素性貧血が出現した (Figure 1)。血清鉄は 34~

48 μg/dl, フェリチンは 411.3~512.8 ng/ml で推移した。最良効果は Non-CR/Non-PD であった。

その後胸水の増加より増悪と判断され, 2 次治療としてドセタキセルの投与が 5 コース行われた。貧血が持続し血清鉄は 26.0~53.0 μg/dl で推移し, フェリチンは 849.3 ng/ml と高値を示した。網状赤血球は 52560~133120/μl で推移した (Figure 1)。胸水の増加と骨転移の増悪があり, 2020 年 9 月に骨転移に対する放射線治療のため当院に紹介となった。貧血に対して赤血球輸血が行われた。網状赤血球は 203000/μl, 68.9% と上昇していた。胸椎への放射線照射 (30 Gy) が終了した後に (入院後, 右腸骨に対する放射線照射 30 Gy を追加), 3 次治療 S-1 の導入目的で入院となった (Figure 1)。

入院時現症: 身長 154.8 cm, 体重 49.2 kg, 体温 36.8°C, 血圧 138/68 mmHg, 脈拍 92 回/分, 整。眼瞼結膜貧血あり。眼球結膜に黄染なし。表在リンパ節を触知せず。胸腹部理学所見に異常なし。意識清明で神経学的な異常を認めなかった。

入院時検査所見: Hb 6.7 g/dl, MCV 92.7 fl, MCHC 32.8 pg と正球性正色素性貧血を認めた。網状赤血球は 165000/μl, 75.1% と上昇していた。便潜血は陰性であった。血清鉄 103 μg/dl, TIBC 225 μg/dl, UIBC 122 μg/dl, フェリチン 1519 ng/ml, 総ビリルビン 1.1 mg/dl, 直接ビリルビン 0.3 mg/dl, LDH 509 U/l であった。

入院後経過 (Figure 1): 貧血に対して赤血球輸血を行い, 翌日より S-1 内服を開始した。貧血の改善はなく頻回の輸血を要した。網状赤血球の上昇から出血または溶血が貧血の原因として考えられたが, 上部消化管内視鏡で

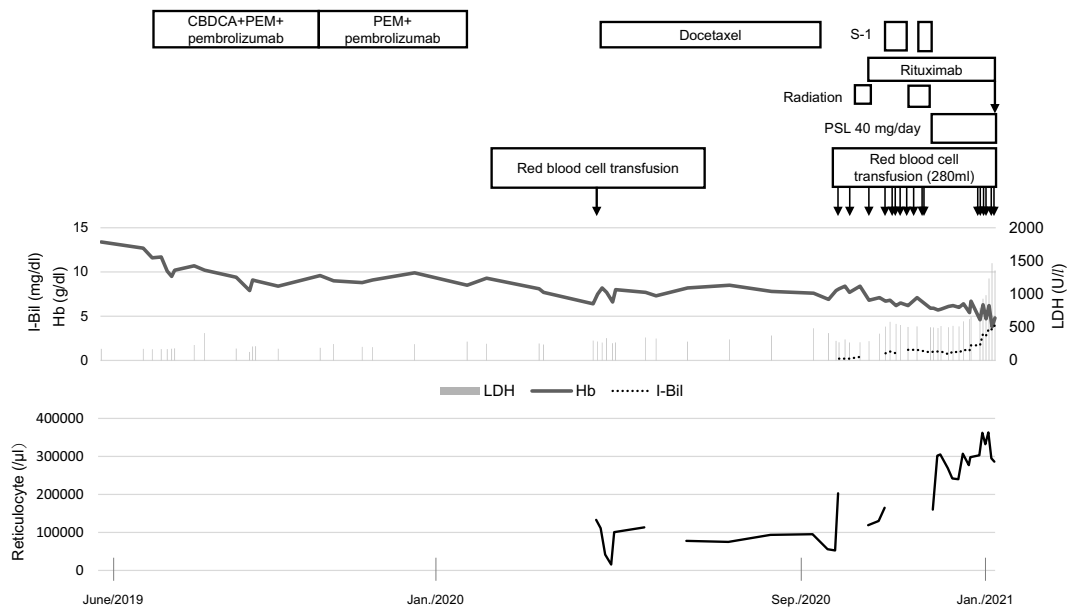


Figure 1. Clinical course. CBDCA, carboplatin; PEM, pemetrexed; PSL, prednisolone.

は活動性出血は認められず、便潜血は再検査においても陰性であった。LDHならびに間接ビリルビンの高値が持続し、入院25日目に末梢血の奇形赤血球とハプトグロビン値の低下(2 mg/dl, 基準値19~170 mg/dl)が認められ、溶血性貧血と診断された。前医でリウマチ因子と抗核抗体の測定歴があり、全身性エリテマトーデスや関節リウマチを示唆する異常所見は認められなかった。また当院入院時にはマイコプラズマなどの感染症を示唆する症状は認められなかった。直接および間接クームス試験は陰性で、寒冷凝集反応は4倍未満であった。血液内科へのコンサルテーションを経て、ベムプロリズマブの投与歴があることからクームス試験陰性のAIHAの可能性が挙がり、ステロイドへの反応を評価する方針となった。

入院32日目からプレドニゾロン(prednisolone, PSL)40 mgの投与を開始した。Hbの低下が認められなくなり網状赤血球が低下傾向となったが(Figure 1)、一方でハプトグロビンの低値が続いた。その後再び網状赤血球の上昇とHbの低下を認め、入院64日目より赤血球輸血を要するようになった。同時期より末梢血の破碎赤血球が検出される頻度が増加し、血小板が減少傾向を示した(最低値 $7.5 \times 10^4/\mu\text{l}$)。フェリチンは2580 ng/mlに上昇した。ADAMTS13抗体は陰性(<0.5 BU/ml)で、血小板表面IgGは56 ng/ 10^7 (基準値 ≤ 46 ng/ 10^7 cells)と上昇を認めた。富山大学附属病院臨床倫理委員会への申請の後、入院74日目にリツキシマブ100 mgの投与を開始した。しかし疼痛と呼吸困難の増強、全身状態の悪化をきたし、入院77日目に死亡となった。肺癌の進展による死亡と考えられた。

考 察

本症例では1次治療の開始後から貧血が出現した。G-CSF製剤の併用を要する好中球減少やフェリチンの上昇が認められていた点から、当初の貧血は骨髄抑制や慢性炎症に伴う鉄利用障害によるものであったと考えて大きく矛盾しない。このため、本症例では溶血の発症時期を特定することが困難である。ただし網状赤血球は2次治療中から3次治療開始前にかけて上昇しており、この変化は骨髄抑制や慢性炎症による鉄利用障害による変化としては説明できない。この点からは3次治療開始前に溶血が亢進した可能性が推測される。AIHAでは患者血清中の不規則抗体の存在により輸血を機に溶血の悪化を招く可能性がある一方、輸血後の溶血増悪率は他の輸血施行例と比較して高くない可能性も報告されている。これらのことから、AIHAに対しては過剰な輸血は避けながらも救命的な輸血は行う必要がある(自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド令和1年改訂版)。本症例におい

て溶血性貧血と診断される前の輸血は過剰であった可能性が否定しきれないが、後期においては貧血がより重度であり、生命維持にとって必要な輸血であったと考えられる。

厚生労働省による「溶血性貧血の診断基準」では、貧血、黄疸、ハプトグロビン低下など溶血性貧血の一般的な症状、検査所見を満たすことを確認した後に、クームス試験、寒冷凝集素など疾患特異的な検査によって病型を確定することが提示されている。⁵ 本症例は網状赤血球、間接ビリルビン、LDHの上昇、ハプトグロビンの低下を伴う貧血が認められたことから溶血性貧血と診断された。輸血による溶血は時系列の点から考えにくく、感染症、自己免疫疾患による溶血は症状、検査所見から否定的であった。巨赤芽球性貧血、骨髄異形成症候群、白血病による貧血もビリルビン上昇を伴うことがあるが、これらは溶血を主因としない点から否定的であった。本症例ではベムプロリズマブによる溶血性貧血であった可能性を考えた。免疫チェックポイント阻害剤開始から溶血性貧血発症までの期間は、14例の解析において中央値(四分位範囲)55日(22~110日)、⁶ 症例報告では最短で10日、² 最長で2年と報告されている。³ しかしながら免疫チェックポイント阻害剤以外に、複数の抗癌剤においてAIHA発症の報告がある。ペメトレキセドでは投与後20日目にクームス試験陽性のAIHAを発症した肺腺癌の1例、⁷ 投与後6日目にクームス試験陽性のAIHAを発症した肺腺癌の1例⁸が報告されている。S-1においてもAIHAの報告があり関与が否定できない。ただし3次治療開始前に溶血が亢進したという仮説に基づく場合、S-1が直接的な溶血の要因である可能性は低くなると考えられる。

従来のAIHAでは約1割の症例でクームス試験が陰性となる。検査感度以下の赤血球結合IgG抗体や、IgAまたはIgM型の自己抗体、低親和性自己抗体の存在が原因であることが知られている。⁵ 免疫チェックポイント阻害剤に関連したAIHAと診断された14例の報告では、クームス試験陰性例は38%に昇った。免疫チェックポイント阻害剤によるAIHAにおいては赤血球結合IgG抗体が発症機序になると考えられるが、一部には上記の理由によりクームス試験が陰性となる症例が存在すると推測される。さらに、マクロファージによる直接的な赤血球の貪食も可能性のある機序として推察されている。⁶ 本症例ではAIHAの診断基準であるクームス試験陽性所見、寒冷凝集素の上昇は認められなかったが、ステロイドへの反応があった点から臨床的にクームス試験陰性のAIHAと診断した。

American Society of Clinical Oncologyは、免疫チェックポイント阻害剤によるAIHAに対する第一選択薬と

してPSL (Grade 3以上では1~2 mg/kg) を、PSL 不応例に対してはリツキシマブ、免疫グロブリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルを挙げている。⁹ 過去の免疫チェックポイント阻害剤によるAIHAの報告ではステロイドが奏効したことが提示されている。¹⁻³ また14例の免疫チェックポイント阻害剤によるAIHAの解析では、全例がステロイド投与を受け、3例でリツキシマブまたはリツキシマブを含む免疫抑制療法の上乗せが行われた。14例中12例で発症前のHb値1.0 g/dl以内までの貧血改善が得られ、貧血回復までの期間の中央値は47日であった。⁶ 従来のAIHAにおいてはリツキシマブ375 mgの1週間ごと4回投与が提示されているが、^{5,10} 近年はステロイドを併用しリツキシマブ100 mgを1週間ごと4回投与する方法の有効性が報告されている。^{11,12} 本症例ではPSLの効果は一時的であった。PSL開始後再び溶血が亢進した際に末梢血の破碎赤血球、血小板減少、血小板表面IgGの陽性所見が認められた。AIHAに加えて血栓性微小血管障害症や特発性血小板減少性紫斑病など他の血液疾患が合併した可能性、肺癌の進展が影響した可能性が想定される。過去にはペムプロリズマブによるAIHAに引き続いて血球貪食性リンパ組織球症を併発した症例、² 胃癌を背景にシスプラチンとS-1投与後に血栓性微小血管障害症を発症した症例¹³ が報告されている。血栓性微小血管障害症も溶血を生じるが、本症例で当院受診直後にHb低下と網状赤血球の上昇が認められた時点においては、血栓性微小血管障害症を示唆する血小板減少、破碎赤血球は認められていなかった。血栓性微小血管障害症の1つに血栓性血小板減少性紫斑病がある。血栓性血小板減少性紫斑病ではADAMTS13抗体によりADAMTS13によるフォンウィルブランド因子の切断が阻害される結果、血小板凝集と溶血性貧血をきたす。本症例ではADAMTS13抗体は陰性であることから本疾患は否定された。リツキシマブに関しては投与3日後に肺癌の進展による全身状態悪化により死亡したため治療効果は評価できなかった。

免疫チェックポイント阻害剤投与後にAIHAを発症した肺腺癌の1例を報告した。免疫チェックポイント阻害剤によるAIHAは発生頻度が非常に低く、治療方法の検討のため今後さらに症例の集積が求められる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Robilliard B, Arnaud E, Gastaud L, Broner J. A case of pembrolizumab-induced autoimmune haemolytic anaemia with polymyalgia rheumatica. *Eur J Cancer*. 2018;103:281-283.
2. Okawa S, Kayatani H, Fujiwara K, Ozeki T, Takada K, Iwamoto Y, et al. Pembrolizumab-induced Autoimmune Hemolytic Anemia and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Non-small Cell Lung Cancer. *Intern Med*. 2019;58:699-702.
3. Williams H, Aitchison R. Pembrolizumab-induced autoimmune haemolytic anaemia and cholangitis. *BMJ Case Rep*. 2019;12:e232505.
4. Tanios GE, Doley PB, Munker R. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the Food and Drug Administration database and review. *Eur J Haematol*. 2019;102:157-162.
5. 亀崎豊実. 自己免疫性溶血性貧血. 日内会誌. 2014;103:1599-1608.
6. Leaf RK, Ferreri C, Rangachari D, Mier J, Witteles W, Anstas G, et al. Clinical and laboratory features of autoimmune hemolytic anemia associated with immune checkpoint inhibitors. *Am J Hematol*. 2019;94:563-574.
7. Park GM, Han KS, Chang YH, Kim CH, Lee JC. Immune hemolytic anemia after treatment with pemetrexed for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3:196-197.
8. Sun X, Sheng L, Deng Q, Liu P, Lu K. Severe immune hemolytic anemia due to pemetrexed in a patient with non-small cell lung cancer. *Pharmacology*. 2011;88:242-244.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1714-1768.
10. 小野 薫, 佐藤 勉, 井山 諭, 館越鮎美, 橋本亜香利, 神原悠輔, 他. リツキシマブが奏効した難治性の混合式自己免疫性溶血性貧血. 臨床血液. 2013;54:2053-2055.
11. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista ML, Di Bona E, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood*. 2012;119:3691-3697.
12. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Di Bona E, Fattizzo B, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol*. 2013;91:546-551.
13. Muto J, Kishimoto H, Kaizuka Y, Kinjo M, Higashi H, Kishihara F. Thrombotic Microangiopathy Following Chemotherapy with S-1 and Cisplatin in a Patient with Gastric Cancer: A Case Report. *In Vivo*. 2017;31:439-441.