

●症 例

ニボルマブ投与後に発症しステロイドが奏効した血栓性血小板減少性紫斑病の1例

伊藤 優* 齋藤 弘明 加藤 里奈
森谷 友博 川上 直樹 齊藤 和人

要旨：70歳男性。進行期肺腺癌に対する2次治療としてのニボルマブ (nivolumab) を7コース投与後に血小板減少を認めた。休薬後、血小板数は多少の増減を繰り返したものの改善したため、経過観察とした。しかし改善した数日後に小脳出血のため緊急入院となり、血小板数の著明な低下と溶血性貧血を認めた。免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) と考えステロイドを投与したところ、血小板数の改善を認めた。入院時検査でa disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, member 13 (ADAMTS13) 活性の低下を認め、ニボルマブによる後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) と考えた。免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor : ICI) 投与後の血小板減少についてはTTPも考慮すべきである。

キーワード：ニボルマブ, 血小板減少症, 血栓性血小板減少性紫斑病, 免疫関連有害事象

Nivolumab, Thrombocytopenia, Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP),
Immune-related adverse event (irAE)

緒 言

免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor : ICI) は進行期非小細胞肺癌に対する標準治療の一つであり、ニボルマブ (nivolumab) もその一つである。従来の化学療法と異なり、免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) が特徴的である。irAEで血小板減少をきたすものとしては免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia : ITP) が知られているが、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) はあまり知られていない。後天性TTPはa disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, member 13 (ADAMTS13) に対するインヒビターの出現によるADAMTS13活性の低下が主な病因であり、血漿交換が治療の主軸となる。

今回我々はニボルマブ投与後にTTPを発症し、ステロイド治療で改善した症例を経験したため報告する。

症 例

患者：70歳、男性。

主訴：嘔吐、めまい。

既往歴：転移性脳腫瘍、多発脳梗塞。

生活歴：喫煙歴；20本/日×45年間。

現病歴：20XX-2年8月より肺腺癌cT1cN1M1c (BRA), Stage IVB (EGFR遺伝子変異, ALK遺伝子転座, ROS1融合遺伝子転座陰性, PD-L1のtumor proportion score 0%) に対して、1次治療としてシスプラチン (cisplatin) とペメトレキセド (pemetrexed) による化学療法を開始した。維持療法も含め10コース投与後の20XX-1年5月にTrousseau症候群と考えられる多発脳梗塞を発症し、ヘパリンカルシウム (heparin calcium) の皮下注射を開始、後に患者希望でエドキサバン (edoxaban) 内服に変更した。画像評価ではstable disease (SD) であったが、脳梗塞によるperformance statusの低下や化学療法による腎機能低下からペメトレキセドを中止した。同年9月の胸部単純CTで左肺門部腫瘍の増大を認め (Fig. 1A), 2次治療としてニボルマブを開始した。7コース投与後の20XX年1月もSDであったが、血小板減少がみられニボルマブを休薬とした。血小板は増減を繰り返しており、6月5日に施行した骨髄生検では正形成性骨髄で巨核球の軽度増多を認めITP様の病態と考えた。血小板数は $3.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ から $20.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ にまで改善しており、ニ

連絡先：伊藤 優

〒300-0028 茨城県土浦市おおつ野4-1-1

土浦協同病院呼吸器内科

*現所属：東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科

(E-mail: ito.pulm@tmd.ac.jp)

(Received 20 Jan 2021/ Accepted 19 Mar 2021)

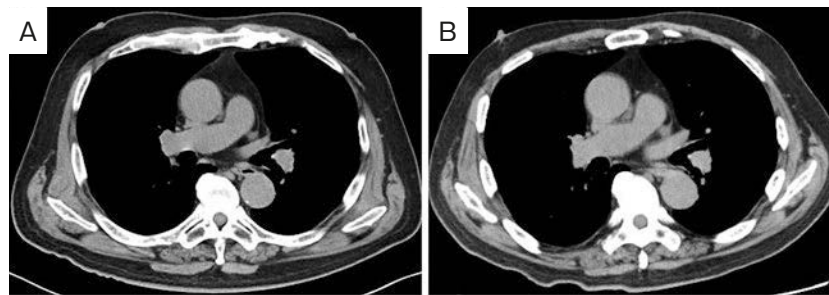


Fig. 1 Unenhanced chest computed tomography (CT) image findings. (A) The left #11 lymph node (the primary lesion) was swollen with a short-axis diameter of 19 mm at the time of administration of nivolumab. (B) The #11 lymph node on admission. The size of the lymph node was almost unchanged.

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Plasma	
WBC	10,800/ μ L	CRP	0.19 mg/dL	Protein S antigen	87%
Neu	93.5%	TP	6.5 g/dL	Protein S activity	98%
Eos	0%	Alb	3.8 g/dL	Protein C antigen	128%
Baso	0.5%	BUN	29 mg/dL	Protein C activity	127%
Mono	2%	Cre	1.84 mg/dL	LAC (dRVVT)	1.14
Lym	4%	Na	142 mmol/L	ADAMTS13 activity	1%
Hb	13 g/dL	K	4.4 mmol/L	ADAMTS13 inhibitor	1.9 BU/mL
Ht	38.4%	Cl	108 mmol/L		
Plt	0.8×10^4 / μ L	AST	26 U/L	Serology	
IPF	2.8%	ALT	12 U/L	Haptoglobin	<10 mg/dL
		γ -GTP	13 U/L	Direct Coombs' test	negative
		LDH	796 U/L	Anti-CL- β_2 -GP I antibody	<1.2 U/mL
Coagulation		CK	37 U/L	Anti-CL antibody IgG	<8 U/mL
Fib	263 mg/dL	T-bil	4.6 mg/dL	RF	<5 IU/mL
PT-INR	1.23	D-bil	0.3 mg/dL	ANA	<20 \times
APTT	23.6 sec			Anti-DNA antibody	<2.0 IU/mL
D-dimer	1.2 μ g/mL			Anti-Sm antibody	negative

ADAMTS13: a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, member 13.

ボルマブ再開を考えていたが、6月14日より持続する嘔吐、めまいのため15日に救急搬送され、頭部単純CTで小脳出血を認め緊急入院となった。

入院時現症：身長168cm，体重68.8kg，体温36.5℃，血圧161/71 mmHg，SpO₂ 95%（室内気），脈拍数62回/分。眼球結膜軽度黄染あり，呼吸音左右差なし，両上肢に紫斑あり，左方視時の眼振あり，上下肢筋力に明らかな左右差なし。

入院時検査所見（Table 1）：Plt 0.8×10^4 / μ Lと血小板の減少およびT-bil 4.6 mg/dL，D-bil 0.3 mg/dLと間接ビリルビン優位の上昇を認めた。

入院時画像所見：胸部単純CTで左肺門部の原発巣の増大はみられなかった（Fig. 1B）。頭部単純CTで小脳半球内側に27×20×20 mm大の出血を認めた。

入院後経過：出血性病変を認めたためエンドキサパンを

中止のうえ、濃厚血小板20単位および新鮮凍結血漿4単位を直ちに輸血した。翌日の採血ではHb 8.6 g/dLと低下を認めた。頭部CTでは出血の拡大なく経過したが、血小板減少は持続していたため連日血小板輸血を行い、第4病日までに合計60単位の血小板輸血を要した（Fig. 2）。第4病日に失語を呈し、頭部MRIで新規の多発脳梗塞を認めた。連日血小板輸血が必要な状態である一方で血栓塞栓症を併発しており、積極的な治療介入が必要と判断し、ニボルマブによる血小板減少症と考え、第5病日よりメチルプレドニゾン（methylprednisolone）1,000 mgを3日間投与後、1 mg/kgで継続とした。血小板数は増加し、第5病日以降の血小板輸血は不要となった。第6病日に、入院時採血で提出したADAMTS13活性は1%と低下、インヒビターは1.9 Bethesda unit（BU）/mLと基準値以上であることが判明し、後天性TTPと診断し

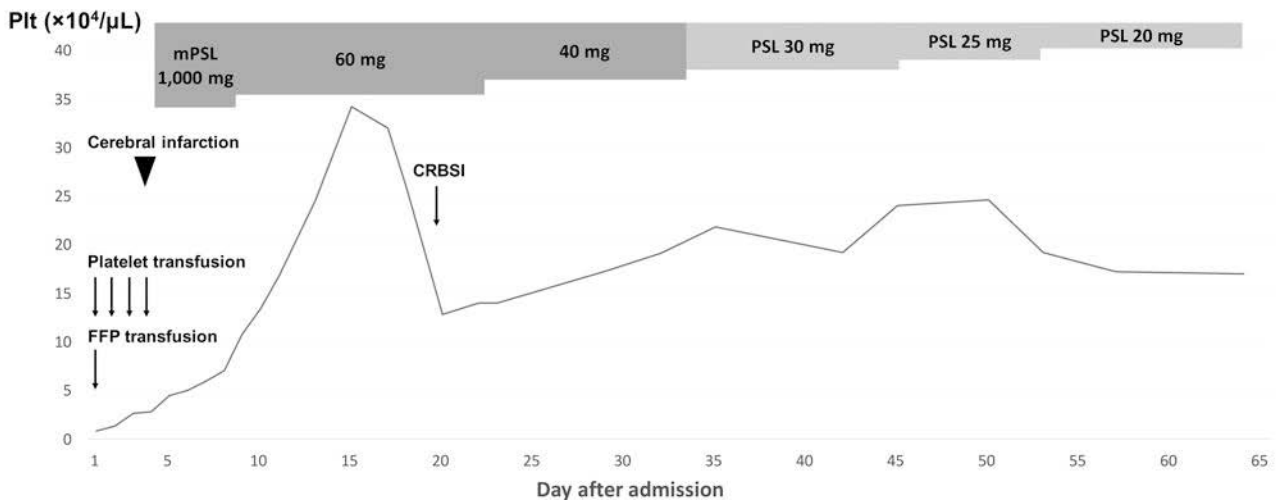


Fig. 2 Clinical course after admission. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, FFP: fresh frozen plasma, CRBSI: catheter related blood stream infections.

た。血漿交換が検討されたが、ステロイド治療で血小板が著明に改善していること、原発巣からの出血と思われる血痰が持続していたことから病勢再燃時に再検討する方針とした。第20病日より血小板が減少したが、*Enterobacter cloacae*によるカテーテル関連血流感染症を発症し抗生剤加療で血小板数も改善した。第31病日にはADAMTS13活性は30%にまで改善しインヒビターも陰性化した。また血痰も消失しエドキサバン再開後も血痰はみられなかった。第33病日にステロイドをプレドニゾン (prednisolone) 内服に変更し漸減したが、血小板の再減少はみられず、第77病日に自宅退院となった。

考 察

血栓性血小板減少性紫斑病は、血小板減少と溶血性貧血に腎障害や脳神経障害を合併する疾患群である血栓性微小血管症に含まれる疾患である。血小板血栓形成の原因となる von Willebrand factor (VWF) に対する切断酵素である ADAMTS13 活性の低下がみられ、ADAMTS13 遺伝子に異常のある先天性 TTP と ADAMTS13 に対する自己抗体 (インヒビター) の出現による後天性 TTP がある。自己抗体産生の原因としては膠原病や薬剤、感染症、悪性腫瘍などがある。また ADAMTS13 活性が低下していない症例もあり、血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、精神神経症状の古典的5徴などにより臨床診断され、本症例では血小板減少、溶血性貧血、精神神経症状を認め、腎機能はニボルマブ開始前と変わらないことから、本疾患による腎機能障害はないと考えた。

治療としては ADAMTS13 の補充およびインヒビターと VWF 重合体の除去を目的とした新鮮凍結血漿を置換

液とした血漿交換が第一選択であり、自己抗体産生抑制を目的としたステロイドが併用されることが多い¹⁾。またリツキシマブ (rituximab) の併用により治療成績が大きく改善したことが知られている²⁾。

本症例では悪性腫瘍が背景にあるが、CTで腫瘍自体の増悪がなく、悪性腫瘍に対する治療をせずに病態が改善し再発がなかったことから、悪性腫瘍による TTP とは考えにくい。入院時に細菌学的検査を行っていないが、発熱がなく外来通院中も血小板の増減を認めていたことから感染症の経過とは異なり、その他膠原病を疑うエピソードもなかった。また ADAMTS13 活性が著減する原因として前述したものの他に、重度の肝炎や肝硬変がある³⁾が、本症例では発症経過や採血結果から自己抗体産生による活性低下と考えられた。ICI 投与により ADAMTS13 に対する自己抗体が出現する機序は不明であるが、実際に副作用としてさまざまな自己免疫性疾患が報告されており⁴⁾⁵⁾、本症例も ICI による TTP と考えられた。

ICI による血小板減少の原因として、ITP によるものが比較的多く^{6)~8)}、ADAMTS13 活性を評価した TTP の報告は検索し得た限りでは3例と少ない^{9)~11)}。各報告の特徴を Table 2 に示した。ニボルマブを含むレジメンで TTP の発症は報告されているものの、本症例のように単剤でも発症するため注意が必要である。また既報例は全例で血漿交換とリツキシマブ投与を行っているが、本症例ではステロイドのみの治療で血小板、ADAMTS13 活性の改善とインヒビターの陰性化を認めた。中枢神経症状のない軽症の後天性 TTP に対してステロイド単剤による治療が行われ、54 例中28 例でステロイドが有効かつ再発がみられなかった報告¹²⁾もあり、irAE としての TTP

Table 2 Reported cases of ICI-induced TTP

Author* Year	Age/Sex	Kind of cancer	Drugs	Cycles	ADAMTS13 activity (%)	ADAMTS13 inhibitor (BU/mL)	Treatment	Outcome
Youssef A ⁹⁾ 2018	42/F	renal cell carcinoma	ipilimumab + nivolumab	1	<3	9.9	GC + PE + RTX	improved
King J ¹⁰⁾ 2017	68/F	ulcerated spindle cell melanoma	ipilimumab + nivolumab	3	<3	3.7	GC + PE + RTX + IVIG	improved
Dickey MS ¹¹⁾ 2020	60/F	non-small cell lung carcinoma	pembrolizumab	5	3	N/A	GC + PE + RTX	recurred
Present case	70/M	non-small cell lung carcinoma	nivolumab	7	1	1.9	GC	improved

*: references, ICI: immune checkpoint inhibitor, TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, M: male, F: female, GC: glucocorticoid, PE: plasma exchange, RTX: rituximab, IVIG: intravenous immunoglobulin, N/A: not applicable.

に対してはステロイド単剤治療が検討され得る可能性があるため、今後の症例の集積が期待される。

稀ではあるが迅速な治療介入が必要なため、ICI投与後に溶血性貧血を伴う血小板減少を認めた場合は本疾患を考慮すべきである。

謝辞：本症例の診断、治療についてご指導くださいました当院血液内科 清水誠一先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「血液凝固異常症等に関する研究」班 TTPグループ. 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド2020.
- 2) Scully M, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; 118: 1746-53.
- 3) 藤村吉博, 他. 動脈血栓症の制圧：VWF-GPIIb軸依存性血小板血栓形成を調節するADAMTS13の基礎・臨床病態解析. *最新医* 2009; 64: 290-321.
- 4) Hofmann L, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 190-209.
- 5) 只野裕己, 他. 免疫チェックポイント阻害剤の免疫性副作用. *日臨免疫会誌* 2017; 40: 102-8.
- 6) Michot JM, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer* 2019; 122: 72-90.
- 7) Delanoy N, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e48-57.
- 8) Davis EJ, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Oncologist* 2019; 24: 584-8.
- 9) Youssef A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura due to checkpoint inhibitors. *Case Rep Hematol* 2018; 2018: 2464619.
- 10) King J, et al. Ipilimumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Immunother Cancer* 2017; 5: 19.
- 11) Dickey MS, et al. Pembrolizumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26: 1237-40.
- 12) Bell WR, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 398-403.

Abstract**A case of nivolumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura
successfully treated with systemic glucocorticoids**

Masaru Ito*, Hiroaki Saito, Rina Kato, Tomohiro Moriya,
Naoki Kawakami and Kazuhito Saito

Department of Respiratory Medicine, Tsuchiura Kyodo General Hospital

* Present address: Department of Respiratory Medicine,
Tokyo Medical and Dental University, Medical Hospital

A 70-year-old man was diagnosed with lung adenocarcinoma [cT1cN1M1c (BRA), Stage IVB] and received nivolumab as the second-line treatment. After seven cycles of nivolumab, thrombocytopenia occurred. Since the platelet counts increased and decreased after discontinuation of nivolumab, a bone marrow biopsy was performed. We considered immune thrombocytopenia as a differential diagnosis because of the increase in megakaryocytes; however, we continued to observe the patient due to the normalization of the platelet count. A few days later, he was hospitalized for cerebellar hemorrhage, and laboratory results revealed significant thrombocytopenia and hemolytic anemia. We suspected an immune-related adverse event secondary to nivolumab, and administered systemic glucocorticoids, following which the platelet counts increased immediately. Laboratory results revealed severe deficiency of a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, member 13 (ADAMTS13) activity, and the presence of ADAMTS13 inhibitor. The final diagnosis was acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) secondary to nivolumab. Although rare, TTP should be considered as a differential diagnosis of thrombocytopenia after the administration of nivolumab.