

●症 例

免疫性血小板減少性紫斑病をきたした進展型小細胞肺癌の1例

笹本 磨央^a 酒井 徹也^a 大井 肇^a
池田 喬哉^b 湯田淳一郎^c 後藤 功一^a

要旨：55歳男性。進展型小細胞肺癌に対する一次治療としてシスプラチン (cisplatin)・エトポシド (etoposide)・デュルバルマブ (durvalumab) を1コース投与後に血小板減少を認めた。次コースの開始を延期したが、血小板減少は遷延し、第50病日には $5.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで低下した。PA-IgGは陽性、骨髄は正形成髄であり、血小板減少をきたす他疾患は否定的であったため、デュルバルマブによる免疫性血小板減少性紫斑病と診断した。高用量デキサメタゾン (dexamethasone) 療法およびトロンボポエチン受容体作動薬の投与により血小板数の上昇を認め、二次治療の施行が可能であった。

キーワード：小細胞肺癌，デュルバルマブ，免疫関連有害事象，免疫性血小板減少性紫斑病，ロミプロスチム

Small cell lung cancer (SCLC), Durvalumab, Immune-related adverse event (irAE), Immune thrombocytopenic purpura (ITP), Romiplostim

緒 言

進展型小細胞肺癌 (extensive stage small cell lung cancer : ES-SCLC) に対する免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) 併用化学療法により生じた二次性免疫性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura : ITP) に対して、高用量デキサメタゾン (dexamethasone) 療法およびトロンボポエチン受容体作動薬 (thrombopoietin receptor agonist : TPO-RA) が有効であった1例を経験したので、報告する。

症 例

患者：55歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：42歳時 高血圧。51歳時 脂質異常症。52歳時 心房細動，慢性心不全。

生活歴：喫煙20本/日 (20～50歳)。

現病歴：1ヶ月前から労作時呼吸困難が出現し、近医

で胸部異常影を指摘され、原発性肺癌が疑われたため、当院を受診した。

初診時画像所見 (Fig. 1)：胸部単純X線検査では右肺尖部腫瘍と右胸水貯留を認め、胸腹部造影CT検査では右肺尖部に 5.6×4.1 cm大の腫瘍性病変、胸膜播種、右胸水貯留、腹部リンパ節腫大を認めた。精査の結果、ES-SCLC (cT3N2M1c Stage IVB) と診断した。なお、骨転移および骨髄転移は認めなかった。

臨床経過 (Fig. 2)：ICI併用化学療法 [シスプラチン (cisplatin) $80\text{mg}/\text{m}^2$, day 1. エトポシド (etoposide) $100\text{mg}/\text{m}^2$, day 1, 2, 3. デュルバルマブ (durvalumab) $1,200\text{mg}/\text{body}$, day 1] を施行した。治療開始後第24病日に下肢蜂窩織炎を認めたため、2コース目の投与は延期した。抗菌薬投与により第35病日には蜂窩織炎の改善を認めたが、同日の血小板数は $9.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ と減少しており、その後も血小板減少は継続し、第50病日には $5.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで低下した。なお、赤血球数および白血球数は正常値であった。血小板結合性免疫グロブリンG (platelet associated immunoglobulin G : PA-IgG) の上昇 ($244\text{ng}/10^7$ cells) を認めるのみで、ヘリコバクター・ピロリIgG抗体価は基準値未満であり、膠原病を示唆する自己抗体および各種感染症検査に有意な所見は認めなかった (Table 1)。骨髄生検では、骨髄巨核球数は $47/\mu\text{L}$ と保たれており、顆粒球/赤芽球比は正常であり、3系統の細胞に異型を認めず、骨髄腫腫症などを示唆する所見を認めなかった (Fig. 3)。血小板減少をきたしうる他疾患はい

連絡先：酒井 徹也

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

^a 国立がん研究センター東病院呼吸器内科

^b 国立病院機構長崎医療センター呼吸器内科

^c 国立がん研究センター東病院血液腫瘍科

(E-mail: tetsakai@east.ncc.go.jp)

(Received 21 Aug 2022/Accepted 3 Oct 2022)

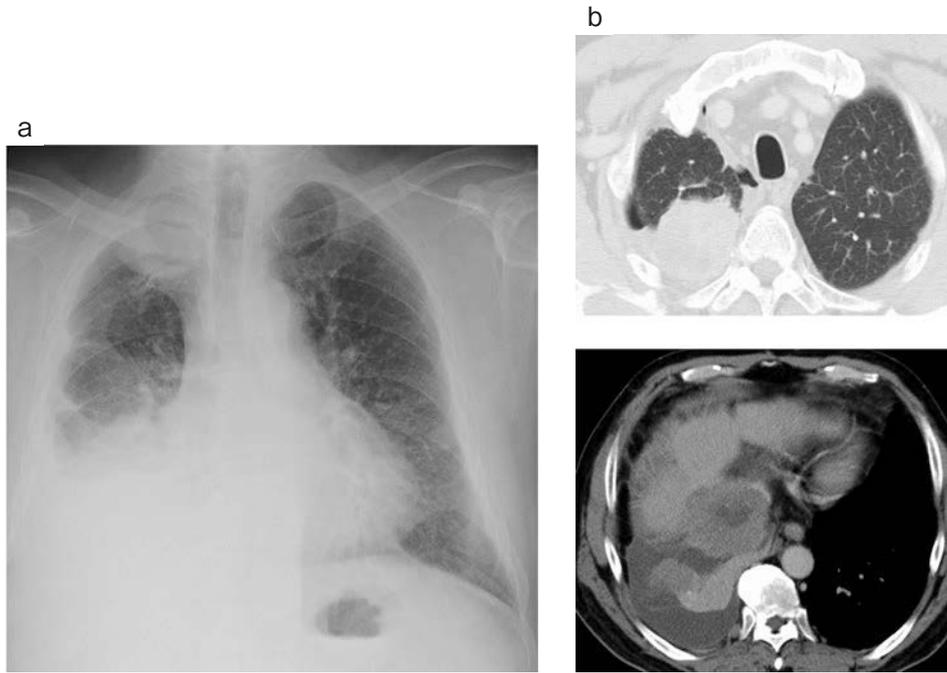


Fig. 1 Chest X-ray (a) and chest CT (b) on admission. The chest CT showed a mass at the apex of the right lung, pleural dissemination, pleural effusion, and abdominal lymph node metastasis.

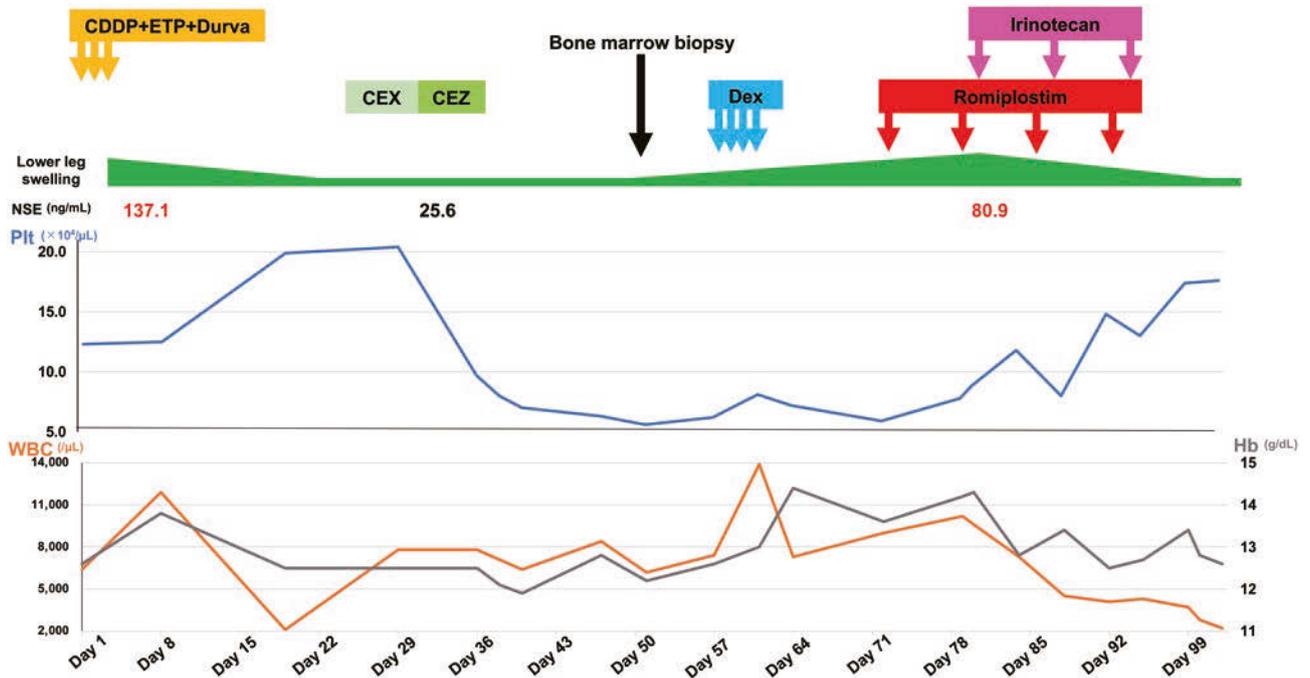


Fig. 2 Clinical course. The patient was refractory to dexamethasone, but the platelet count increased with the addition of romiplostim. CDDP: cisplatin, ETP: etoposide, Durva: durvalumab, CEX: cefalexin, CEZ: cefazolin, Dex: dexamethasone.

いずれも否定的であり、ITPと診断した。皮下出血など出血所見はなかったが、SCLCの急激な増悪を認め、治療の継続が必要と考えられたため、まずITPの治療を開始した。第57病日からデキサメタゾン40mg/bodyの4日間

投与を行ったが、効果が乏しかったため、第72病日にロミプロスチム (romiplostim) 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ の皮下投与を開始した。以降、血小板数の上昇を認め、第79病日には $8.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで上昇したため、第80病日よりSCLCに

Table 1 Laboratory findings

| A. On admission | | | |
|-----------------|------------------------------|---|----------------------|
| Hematology | | Serology | |
| WBC | 6,400 / μ L | CRP | 1.59 mg/dL |
| RBC | 427×10^4 / μ L | Tumor markers | |
| Hb | 12.6 g/dL | CEA | 1.4 ng/mL |
| Ht | 38.7 % | NSE | 137.1 ng/mL |
| MCV | 90.6 fL | CYFRA | 2 ng/mL |
| MCH | 29.5 pg | SCC | 1.1 ng/mL |
| MCHC | 32.6 % | ProGRP | 52.2 pg/mL |
| Plt | 12.3×10^4 / μ L | | |
| Biochemistry | | | |
| TP | 7.3 g/dL | | |
| Alb | 3.7 g/dL | | |
| AST | 36 U/L | | |
| ALT | 27 U/L | | |
| LDH | 111 U/L | | |
| ALP | 498 U/L | | |
| BUN | 22 mg/dL | | |
| Cre | 0.86 mg/dL | | |
| Na | 144 mmol/L | | |
| K | 3.8 mmol/L | | |
| Cl | 104 mmol/L | | |
| B. Day 50 | | | |
| Hematology | | Serology | |
| WBC | 6,200 / μ L | CRP | 0.56 mg/dL |
| RBC | 411×10^4 / μ L | Coagulation | |
| Hb | 12.2 g/dL | PT | 17.8 sec |
| Ht | 37.7 % | APTT | 66.8 sec |
| MCV | 91.7 fL | PT-INR | 1.56 |
| MCH | 29.7 pg | Fib | 299 mg/dL |
| MCHC | 32.4 % | FDP | 14.8 μ g/mL |
| Plt | 5.6×10^4 / μ L | AT III | 67 % |
| Biochemistry | | Immunology | |
| TP | 6.9 g/dL | PA-IgG | 244 ng/ 10^7 cells |
| Alb | 3.5 g/dL | Antinuclear antibody | (-) |
| AST | 27 U/L | Anti-platelet antibody | (-) |
| ALT | 18 U/L | Anti- <i>Helicobacter pylori</i> antibody | (-) |
| LDH | 290 U/L | Anti-cardiolipin antibody | (-) |
| ALP | 211 U/L | HBs antigen | (-) |
| BUN | 16 mg/dL | Anti-HCV antibody | (-) |
| Cre | 0.73 mg/dL | Anti-HIV antibody | (-) |
| Na | 141 mmol/L | CMV-pp65 antigen | (-) |
| K | 4.3 mmol/L | | |
| Cl | 105 mmol/L | | |
| Haptoglobin | 44 mg/dL | | |

PA-IgG: platelet associated immunoglobulin G.

対する二次治療 [イリノテカン (irinotecan) 60 mg/m², day 1, 8, 15] を開始した。その後もロミプロスチムを併用しながら、血小板数を 17×10^4 / μ L 程度に維持し、イリノテカンの継続が可能であった。

考 察

ITPは、自己抗体による血小板の破壊亢進により後天的に血小板数が低下する疾患であり、 10.0×10^4 / μ L以下の血小板数低下を認めるが、赤血球数および白血球数は

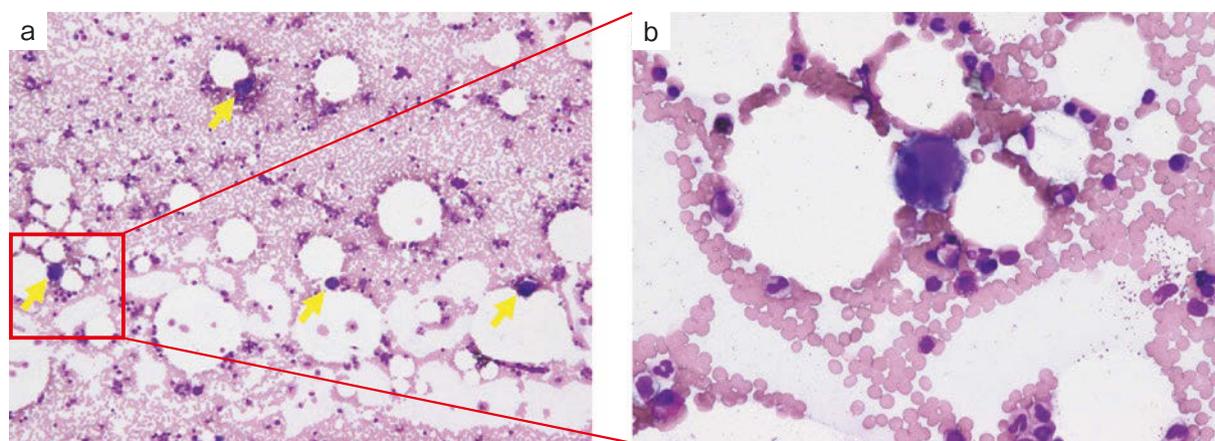


Fig. 3 Bone marrow smear (May-Giemsa stain). Megakaryocytes (arrows) had not decreased (a, $\times 100$). There was no tumor cell infiltration or dysplasia (b, $\times 400$).

Table 2 Summary of reported cases of immune-related thrombocytopenia in lung cancer

| First author/ Year | Age/ Sex | Tumor type | ICI agent | Cycles | Lowest Plt ($\times 10^4/\mu\text{L}$) | PA-IgG (ng/ 10^7 cells) | Other irAE | irAE treatment | AE Grade | irAE outcome | Post treatment |
|---------------------------------|-------------|---------------|---------------------------------|--------|---|--|--------------------------|-------------------------------|-------------|-----------------|-------------------|
| Bagley/2016 ³⁾ | 34/M | Sq | nivolumab | 8 | 3.3 | NR | none | TPO-RA | 3 | improved | none |
| Karakas/2017 ⁵⁾ | 78/M | NSCLC | nivolumab | 6 | 0.5 | NR | none | steroid | 4 | improved | none |
| Jotatsu/2018 ⁴⁾ | 62/M | NSCLC | nivolumab | 2 | 0.16 | 473 | hypothyroidism | steroid | 4 | improved | nab-paclitaxel |
| Delaney/2019 ²⁾ | 72/M | NSCLC | nivolumab | 1 | 0.2 | NR | NR | steroid, IVIG | 4 | improved | NR |
| Delaney/2019 ²⁾ | 55/M | NSCLC | nivolumab | 27 | 1.3 | positive (titer is not reported) | NR | steroid, IVIG, RTX, TPO-RA | 4 | not improved | NR |
| Delaney/2019 ²⁾ | 76/M | NSCLC | pembrolizumab | 3 | <0.5 | NR | NR | steroid, IVIG, TPO-RA | 4 | improved | pembrolizumab |
| Mori/2019 ⁶⁾ | 77/M | NSCLC | nivolumab | 1 | 0.2 | 1,130 | pneumonitis | steroid | 4 | improved | none |
| Song/2019 ⁷⁾ | 65/M | NSCLC | pembrolizumab + chemotherapy | 7 | 0 | NR | none | steroid, IVIG, TPO-RA | 4 | improved | none |
| Hasegawa/ 2019 ⁸⁾ | 82/F | Ad | nivolumab | 2 | 0.2 | 223 | none | steroid, IVIG, TPO-RA | 5 | died | none |
| Liu/2020 ⁹⁾ | 82/F | Ad | durvalumab | 12 | 1.2 | NR | none | steroid, IVIG | 5 | died | none |
| Mouri/2020 ¹⁰⁾ | 66/M | Ad | pembrolizumab | 1 | 0.3 | 154 | none | steroid | 4 | improved | NR |
| Ito/2020 ¹¹⁾ | 79/M | Ad | pembrolizumab | 1 | 0 | 59.5 | none | steroid, IVIG, RTX, TPO-RA | 4 | improved | nab-paclitaxel |
| Present case | 55/M | SCLC | durvalumab + chemotherapy | 1 | 5.6 | 244 | adrenal insufficiency | steroid, TPO-RA | 2 | improved | irinotecan |

ICI: immune checkpoint inhibitor, irAE: immune-related adverse event, Sq: squamous cell carcinoma, NSCLC: non-small cell lung cancer, Ad: adenocarcinoma, SCLC: small cell lung cancer, NR: not reported, TPO-RA: thrombopoietin receptor agonist, IVIG: intravenous immunoglobulin, RTX: rituximab.

正常であり、かつ血小板減少をきたす他疾患が除外される場合に診断される。本症例では、骨髄検査の結果から血液悪性疾患やSCLCの骨髄転移が除外され、抗核抗体、抗リン脂質抗体などの各種自己抗体は陰性であり、自己免疫疾患に随伴する血小板減少も否定的であった。その他、二次性ITPの原因となる後天性ヒト免疫不全ウイルスやサイトメガロウイルス感染も否定的であった。また、抗菌薬投与終了後も血小板減少が持続しており、抗菌薬

による血小板減少である可能性は低いと考えられた。本症例は殺細胞性抗癌剤による骨髄抑制では説明のつかない長期間の血小板1系統の減少であり、ICI併用中に生じていることから、免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) としてのITPと考えられた。

ITPの治療適応は、出血症状および血小板数に基づいて決定する。血小板数 $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満、あるいは出血症状を認める場合は治療を開始するが、それ以外では無治

療で経過観察することが一般的である¹⁾。一次治療は副腎皮質ステロイド、二次治療としてはTPO-RA、リツキシマブ (rituximab)、脾臓摘出が推奨されている¹⁾。ステロイドはプレドニゾロン (prednisolone) 0.5~1.0mg/kgが一般的であるが、即効性を期待しデキサメタゾン 40mg/bodyの4日間投与も選択される¹⁾。

本症例は血小板数 $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上で出血症状がないことから、ITPとしては無治療経過観察が適当と考えられたが、SCLCが急速に進行し、抗癌剤治療を継続する必要があったためITPに対する治療を行った。デキサメタゾンには不応であったため、早急に二次治療としてTPO-RAを開始したところ、血小板数の増加を認めたため、SCLCに対する二次治療の開始が可能であった。

irAEとしてのITPの頻度は0.9%と報告され²⁾、非常に稀である。肺癌における報告は少数ながら存在するが、いずれも非小細胞肺癌である (Table 2)^{2)~11)}。すべての報告がGrade 3以上であり、2例の死亡も報告されていることから、注意すべき有害事象と考えられる。発症時期の中央値はICI投与から2.5サイクル (1~27サイクル) と治療開始早期に多く、過半数の症例ではステロイド治療が無効であり、TPO-RA、リツキシマブ、経静脈的免疫グロブリン療法などの集学的治療を要している。ITP治療後に肺癌に対して化学療法を継続した症例は25% (3/12例) と少数であった。1例でICIの再投与が行われたがITPの再発をきたしており、再投与には十分な注意が必要である。irAEとしてのITPをきたしたSCLCの報告は本症例が初めてである。一般にSCLCは進行が早く、化学療法の有効性が高いことから、治療を継続するためにITPに対しても積極的な治療介入を行う必要があると考えられる。

今回我々は、SCLCに対する薬物療法で生じたirAEと考えられるITPに対してデキサメタゾンおよびロミプロスチムにより化学療法の継続が可能であった1例を経験した。SCLCは化学療法の有効性が高いことから、治療中に出現したITPは積極的な治療介入を行い、化学療法を継続することが重要と考える。

なお、本論文の要旨は、第190回日本肺癌学会関東支部学術集会 (2021年7月、Web開催) において発表した。

謝辞：本症例の診断および治療に際しご協力をいただきました。国立がん研究センター東病院呼吸器内科の先生方、血液腫瘍科 永田啓人先生、病理・臨床検査科 石井源一郎先生、中井登紀子先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：後藤 功一：講演料 (アストラゼネカ株式会社)、研究費・助成金 (アストラゼネカ株式会社、協和キリン株式会社)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 厚生労働省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「ITP治療の参照ガイド」作成委員会. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版. 臨血 2019; 60: 877-96.
- 2) Delaney 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.
- 3) Bagley SJ, et al. Immune thrombocytopenia exacerbated by nivolumab in a patient with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treatment Communications* 2016; 6: 20-3.
- 4) Jotatsu T, et al. Immune-mediated thrombocytopenia and hypothyroidism in a lung cancer patient treated with nivolumab. *Immunotherapy* 2018; 10: 85-91.
- 5) Karakas Y, et al. Immune thrombocytopenia induced by nivolumab in a metastatic non-small cell lung cancer patient. *Oncol Res Treat* 2017; 40: 621-2.
- 6) Mori H, et al. Immune thrombocytopenia induced by nivolumab in a patient with non-small cell lung cancer. *Respir Med Case Rep* 2019; 28: 100871.
- 7) Song P, et al. Eltrombopag treatment for severe refractory thrombocytopenia caused by pembrolizumab. *Eur J Cancer* 2019; 121: 4-6.
- 8) Hasegawa T, et al. Nivolumab-related severe thrombocytopenia in a patient with relapsed lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2019; 13: 316.
- 9) Liu X, et al. Immune thrombocytopenia induced by immune checkpoint inhibitors in solid cancer: case report and literature review. *Front Oncol* 2020; 10: 530478.
- 10) Mouri A, et al. Severe thrombocytopenia associated with pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): a case report and literature review. *In Vivo* 2020; 34: 877-80.
- 11) Ito M, et al. Eltrombopag olamine for refractory immune-related thrombocytopenia induced by pembrolizumab in a non-small cell lung cancer patient. *Lung Cancer* 2020; 146: 362-5.

Abstract**Extensive stage small cell lung cancer with immune thrombocytopenic purpura: a case report**

Mao Sasamoto^a, Tetsuya Sakai^a, Hajime Oi^a, Takaya Ikeda^b,
Junichiro Yuda^c and Koichi Goto^a

^aDepartment of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East

^bDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

^cDepartment of Hematology, National Cancer Center Hospital East

The patient, a 55-year-old man, was treated with cisplatin, etoposide, and durvalumab combination chemotherapy as first line therapy for extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC). On the 35th day, thrombocytopenia of $9.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ was observed, and on the 50th day, platelets decreased to $5.6 \times 10^4/\mu\text{L}$. The diagnosis of immune thrombocytopenic purpura (ITP) was made based on the exclusion of other thrombocytopenic diseases, normal bone marrow findings, and elevated platelet associated immunoglobulin G. The patient was treated with high-dose dexamethasone, but only transient platelet elevation was observed, so romiplostim was administered. Thereafter, the platelet count increased and chemotherapy was possible. It is important to aggressively treat ITP that appears during treatment of ES-SCLC and to continue chemotherapy.