

●症 例

ICI治療中のCOVID-19ワクチン接種後にAIHAが増悪したLCNECの1例

陣野 一輝 塩津 伸介* 松本 祥生
田中 駿也 弓場 達也 内匠千恵子

要旨：症例は50歳男性。自己免疫性溶血性貧血を合併した肺原発大細胞神経内分泌癌に対する複合免疫療法中にCOVID-19ワクチンを接種した。接種2週間後に貧血の進行と左上肢腫脹を認め入院となった。直接Coombs試験陽性、間接ビリルビン・LDH・網状赤血球数が上昇傾向であり、自己免疫性溶血性貧血の再燃と診断した。ステロイドの増量により速やかに貧血の改善を認めた。免疫チェックポイント阻害薬治療中にCOVID-19ワクチンを接種する際は、自己免疫性疾患や腫瘍随伴症候群の増悪に注意する必要がある。

キーワード：自己免疫性溶血性貧血、大細胞神経内分泌癌、免疫チェックポイント阻害薬、

新型コロナウイルス感染症、ワクチン接種

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA), Large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC),
Immune checkpoint inhibitor (ICI), Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Vaccination

緒 言

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) のパンデミックに対し、発症・重症化予防のためにCOVID-19に対するワクチンが開発された。これらのワクチンの有効性や安全性は健常者を対象とした臨床試験で検証されている¹⁾が、自己免疫疾患の既往がある患者についての安全性は明らかではない。免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) は、従来の化学療法に優る有効性が示され適応疾患が拡大している一方、免疫学的有害事象 (immune-related adverse event : irAE) に対するマネジメントが重要であり、自己免疫性疾患を有する場合には特にirAEに対して警戒が必要である²⁾。ICI投与による腫瘍随伴症候群の増悪も懸念される³⁾。本報告では、自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia : AIHA) を合併した大細胞神経内分泌癌 (large-cell neuroendocrine carcinoma : LCNEC) に対する複合免疫療法中のCOVID-19ワクチン接種に伴いAIHAが増悪した症例について詳述する。

症 例

患者：50歳、男性。

主訴：全身倦怠感、歩行時のふらつき。

既往歴：AIHA, LCNEC。

内服歴：プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 2mg/日、スルファメトキサゾール/トリメトプリム (sulfamethoxazole/trimethoprim : ST) 合剤、ランソプラゾール (lansoprazole)、フルコナゾール (fluconazole : FLCZ)、フェブキシostat (febuxostat)。

家族歴：特記すべきことはない。

アレルギー：なし。

喫煙歴：20本/日×30年。

現病歴：20XX年2月に歩行時のふらつきを認め当院へ受診されたことを契機に混合型AIHAと診断された。悪性腫瘍を含め続発性AIHAを疑う疾患を認めなかった。PSL内服により貧血は速やかに改善した。PSLを漸減し、7月26日からPSL 2mg/日となったがAIHAの病状は安定していた。一方、20XX年4月に意識障害の精査のため施行された頭部CT、頭部造影MRIで転移性脳腫瘍が疑われた。脳腫瘍の外科的切除標本では比較的広い胞体と明瞭な核小体を認める異型細胞が血管周囲性に増殖し、免疫染色にてchromogranin A, synaptophysin, CK7, CK20, CD56陽性の腫瘍細胞を認め、肺原発を疑うLCNECと診断された。術後の胸部CTでは左上葉に5.4mmの結節を認め、肺原発LCNEC (cT1aN1M1b) と診断した。

20XX年6月に肺小細胞癌に準じた治療として複合免疫

連絡先：塩津 伸介

〒605-0981 京都府京都市東山区本町15-749

京都第一赤十字病院呼吸器内科

*現所属：京都第二赤十字病院呼吸器内科

(E-mail: sshiotsu@koto.kpu-m.ac.jp)

(Received 5 Dec 2023/Accepted 31 Jan 2024)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	10,690 / μ L	TP	7.2 g/dL
Neu	49.0%	Alb	3.4 g/dL
Lym	10.0%	AST	14 U/L
Mon	9.0%	ALT	6 U/L
Eos	32.0%	T-bil	0.7 mg/dL
Bas	1.0%	D-bil	0.1 mg/dL
RBC	178×10^4 / μ L	ALP	90 U/L
Hb	5.9 g/dL	LDH	398 U/L
Ht	18.9%	BUN	20 mg/dL
MCV	106.2 fL	Cre	1.66 mg/dL
MCHC	31.2%	Na	136 mmol/L
Reticulocyte	9.6%	K	4.3 mmol/L
Plt	45.8×10^4 / μ L	Cl	101 mmol/L
		Fe	46 μ g/dL
Coagulation		Ferritin	926 ng/mL
PT-INR	1.2	Vitamin B ₁₂	227 pg/mL
APTT	31.4 sec	Folic acid	4.9 ng/mL
D-dimer	10.9 μ g/mL	Haptoglobin	127 mg/dL
Serology		Infectious markers	
CRP	7.9 mg/dL	β -D-glucan	<6.0 pg/mL
CH ₅₀	40 U/mL	CMV ag	(-)
ANA	$\times 40$	HBs ag	(-)
		HBs ab	200.3 mIU/mL
Urinalysis		HCV ab	(-)
Protein	(-)		
Glucose	(-)		
Occult blood	(-)		
Bilirubin	(-)		

療法 [シスプラチン (cisplatin) 140mg, day 1 + エトポシド (etoposide) 150mg, day 1, 2, 3 + デュルバルマブ (durvalumab) 1,500mg, day 1] を導入した。ワクチン接種の2週前に3コース目を開始した。3コース目開始時のHb 9.9 g/dL。化学療法に伴う骨髄抑制は認めなかった。最良総合効果はstable disease (SD) であり、3コース後はprogressive disease (PD) であった。20XX年8月にmRNA-1273ワクチンを初回接種した。接種1週後に左上肢 (ワクチン接種側) 優位に両上肢腫脹を認め、2週後に全身倦怠感、歩行時のふらつきのため臨時受診され、貧血の進行を認め入院した。

入院時現症：身長173cm、体重74kg、SpO₂ 94% (室内気)。呼吸数15/分。血圧113/74mmHg。脈拍115/分・整。体温37.2℃。意識清明。眼瞼結膜：貧血を認めた。眼球結膜：黄疸なし。呼吸音・心音に異常なし。腹部異常なし。左上肢に腫脹・熱感を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：Hb 5.9 g/dL, MCV 106.2 fL, MCHC 31.2%の大球性正色素性貧血を認めたが、ビタミンB₁₂や葉酸の低下を認めなかった。好酸球と網状赤血球の増多、LDHの上昇を認めた。以前と比較し間接

ビリルビンは上昇していた。直接Coombs試験陽性 (IgGおよびC₃陽性)、寒冷凝集反応512倍。尿検査では尿潜血は陰性であり、尿中ウロビリソンの増加を認めなかった。新型コロナウイルス抗原定量検査：陰性。胸腹部造影CT (Fig. 1)：左肺尖部の原発巣が5.4mmから9.3mmに増大。頭部CT (Fig. 1)：左前頭葉の転移巣の増大や頭蓋内出血を認めなかった。上部・下部消化管内視鏡検査：明らかな出血源を認めなかった。便潜血検査：陰性。骨髄検査：細胞密度60%の正形成性骨髄。顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比0.61。赤芽球過形成と成熟好酸球増多を認めた。

入院後経過：網状赤血球の増多やLDH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・下部消化管内視鏡検査で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り出血による貧血は否定された。血液内科にコンサルトし、直接Coombs試験が陽性であったことからAIHAの再燃と診断された。活動性の感染症や自己免疫疾患を疑う病歴や検査所見を認めず、骨髄検査からはリンパ増殖性疾患は否定された。入院8日目にメチルプレドニゾロン (methylprednisolone)

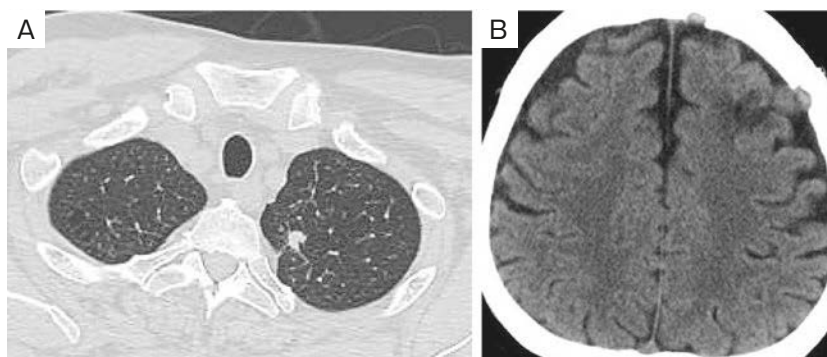


Fig. 1 Enhanced chest computed tomography (CT) scan (A) and unenhanced head CT (B) on admission. The enhanced chest CT showed an enlargement of the nodule in the left upper lobe from 5.4 mm to 9.3 mm. The head CT showed no changes in the metastatic lesion in the left frontal lobe and no intracranial bleeding.

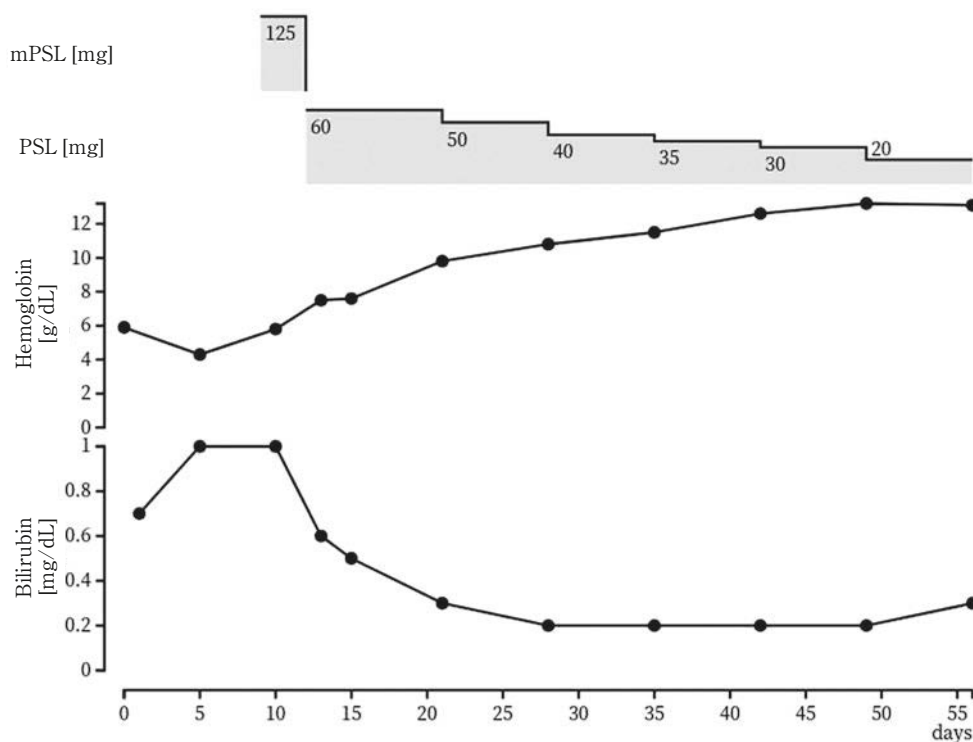


Fig. 2 Clinical course. Day 1 indicates the date of admission. After administration of methylprednisolone, hemoglobin rapidly increased and total bilirubin decreased. PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone.

lone) 125 mg/日の点滴静注を開始すると速やかにヘモグロビンが上昇し、総ビリルビンは低下した (Fig. 2)。

考 察

本症例では、LCNECによる腫瘍随伴症候群として続発性AIHAを合併した可能性が示唆された。固形腫瘍は稀ではあるものの続発性AIHAの基礎疾患の一つとして挙げられる⁴⁾。肺癌に続発するAIHAの報告も認めるが⁵⁾、LCNECに続発するAIHAの報告は検索した限りでは認

めなかった。しかしAIHAは稀な疾患であり、LCNECと同時期に発症していることから、LCNECの腫瘍随伴症候群としてAIHAを発症した可能性が高い。続発性AIHAの原因として、固形腫瘍以外に自己免疫疾患やウイルス感染症、リンパ増殖性疾患、薬剤などがある⁴⁾。

COVID-19ワクチンとAIHAの関連性について詳述する。COVID-19を契機として自己免疫性疾患を発症することがあり、血液学的疾患としては免疫性血小板減少性紫斑病やAIHAの頻度が高い⁶⁾。COVID-19ワクチン接種

後に自己免疫性疾患を発症する報告も認め、血液学的有害事象は免疫性血小板減少性紫斑病やAIHA、血栓性血小板減少性紫斑病、ワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症が多く報告されている⁷⁾。赤血球膜蛋白質であるankyrin-1と新型コロナウイルスのスパイク蛋白質との分子的類似性による免疫学的交差反応がCOVID-19患者のAIHAの合併に関与している可能性がある⁸⁾。COVID-19ワクチンによるAIHAの10万投与あたりの新規発症率は、BNT162b2が0.006例、mRNA-1273が0.011例、Ad26.COV2.Sが0.005例と非常に低い⁹⁾。AIHA患者のCOVID-19ワクチン接種後の増悪率についてはデータが不足しているが、Fattizzoらの報告ではAIHA患者56人に対して4人が臨床的に有意なHb低下を認め¹⁰⁾、COVID-19ワクチンによりAIHAが増悪する可能性は考えられる。

ICIおよび他の薬剤とAIHAの関連性について検討する。AIHAはICIによるirAEとして発症することがあり、抗PD-1抗体薬および抗PD-L1抗体薬投与後0.15%から0.25%でAIHAを発症すると報告されている¹¹⁾。ICIによるAIHAの機序として、自己抗体の産生を伴う免疫系の活性化、制御性T細胞の活性低下に伴う自己寛容の低下に関与している可能性がある¹²⁾。自己免疫性疾患がICIによるirAEのリスクを上昇させるかどうかは一定の見解を得られておらず²⁾¹³⁾、AIHA患者がICI投与により増悪した症例報告は検索した範囲では認められなかった。しかし、腫瘍随伴症候群を合併している症例ではICI投与により50%で腫瘍随伴症候群が増悪すると報告されており³⁾、本症例においても腫瘍随伴症候群としてのAIHAがICIの投与により増悪した可能性が考えられる。薬剤性AIHAはICI以外にも多くの原因薬物が報告されているが、約半数がセファロsporin系抗菌薬が原因である¹⁴⁾。カルボプラチンやST合剤、プロトンポンプ阻害薬も原因薬物として報告されている¹⁴⁾が、本症例ではST合剤とランソプラゾールは半年以上前から投与されており、その期間でのAIHAの病状は安定していたことから関与の可能性は低いと判断した。シスプラチンによる薬剤性AIHAは数例の症例報告がみられるのみで稀である。フルコナゾール、フェブキソスタット、エトポシドによる薬剤性AIHAの報告は検索した限りでは認められなかった。以上からICI以外の薬剤によるAIHA増悪の可能性は低いと考えられた。

前述したように、COVID-19ワクチンとICI投与がいずれもAIHA増悪に関連した可能性がある。ICI治療中のCOVID-19ワクチンの接種により、irAEの新規発症リスクは上昇しないと報告されているが¹⁵⁾、自己免疫性疾患や腫瘍随伴症候群の増悪リスクが上昇するかどうかの報告は現時点では認めない。本症例では、COVID-19ワクチン接種後に両上肢の腫脹を認め、その後急激な貧血の

進行を認めた。COVID-19ワクチン接種とICIの両方の影響で免疫応答が過剰に賦活化された結果、AIHAが増悪した可能性が示唆された。ICI治療中にCOVID-19ワクチンを接種する際には、自己免疫性疾患や腫瘍随伴症候群の増悪に注意する必要がある。

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) Polack FP, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
- 2) Menzies AM, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 368-76.
- 3) Manson G, et al. Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 337.
- 4) Jäger U, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the first international consensus meeting. *Blood Rev* 2020; 41: 100648.
- 5) Honan W, et al. Autoimmune haemolytic anaemia (AHA) and lung carcinoma. *Br J Clin Pract* 1986; 40: 35-6.
- 6) Taherifard E, et al. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology* 2021; 26: 225-39.
- 7) Mingot-Castellano ME, et al. COVID-19 vaccines and autoimmune hematologic disorders. *Vaccines* 2022; 10: 961.
- 8) Angileri F, et al. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? *Br J Haematol* 2020; 190: e92-3.
- 9) Jacobs JW, et al. Autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenia following SARS-CoV-2 and non-SARS-CoV-2 vaccination: 32 years of passive surveillance data. *Br J Haematol* 2023; 201: 227-33.
- 10) Fattizzo B, et al. SARS-CoV-2 vaccination in patients with autoimmune cytopenias: the experience of a reference center. *Am J Hematol* 2021; 96: E413-6.
- 11) Tanios GE, et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the food and drug ad-

- ministration database and review. *Eur J Haematol* 2019; 102: 157–62.
- 12) Hwang SR, et al. Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022; 36: 365–80.
- 13) Leonardi GC, et al. Safety of programmed death-1 pathway inhibitors among patients with non-small-cell lung cancer and preexisting autoimmune disorders. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1905–12.
- 14) Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 8: 73–9.
- 15) Hibino M, et al. Safety and immunogenicity of mRNA vaccines against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a multicenter observational study in Japan. *J Thorac Oncol* 2022; 17: 1002–13.

Abstract

A case of exacerbation of autoimmune hemolytic anemia after COVID-19 vaccination during immune checkpoint inhibitor therapy in a patient with large-cell neuroendocrine carcinoma

Kazuki Jinno, Shinsuke Shiotsu*, Shoki Matsumoto, Syunya Tanaka, Tatsuya Yuba and Chieko Takumi

Department of Respiratory Medicine,

Japanese Red Cross Society Kyoto Daiichi Hospital

* Present address: Department of Respiratory Medicine,

Japanese Red Cross Society Kyoto Daini Hospital

A 50-year-old man diagnosed with primary pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma complicated by autoimmune hemolytic anemia received a COVID-19 vaccine while undergoing combination immunotherapy. Two weeks after vaccination, he was admitted due to progressing anemia and swelling of the left upper limb. The direct Coombs test was positive, and there was an upward trend in indirect bilirubin, lactate dehydrogenase, and reticulocyte count, leading to the diagnosis of a recurrence of autoimmune hemolytic anemia. Prompt improvement in anemia was observed with an increase in steroid dosage. It is necessary to be cautious about exacerbation of autoimmune diseases and paraneoplastic syndrome after COVID-19 vaccination during immune checkpoint inhibitor therapy.