

—症例報告—

術前化学療法中に G-CSF 関連大動脈炎を発症した乳癌の 1 例

片山結美香¹ 中村 卓² 栗田 智子¹ 眞鍋恵理子¹
佐野 恵美¹ 桑名 正隆³ 三浦 友也³ 武井 寛幸¹

¹日本医科大学大学院医学研究科乳腺外科学分野

²札幌医科大学外科学講座乳腺・内分泌外科分野

³日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野

A Case of G-CSF-Associated Aortitis during Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

Yumika Katayama¹, Takashi Nakamura², Tomoko Kurita¹, Eriko Manabe¹,
Megumi Sano¹, Masataka Kuwana³, Tomoya Miura³ and Hiroyuki Takei¹

¹Department of Breast Surgery and Oncology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine

²Department of Surgery, Division of Breast Surgery, Sapporo Medical University

³Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine

Abstract

We report a case of aortic arteritis associated with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) administration during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. The patient, a 62-year-old woman, underwent treatment for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive left invasive ductal carcinoma. Eleven days after receiving pegfilgrastim (3.6 mg) for febrile neutropenia prophylaxis, she developed fever and chest pain. Despite a five-day course of oral levofloxacin, the symptoms persisted, prompting emergency transportation to our hospital.

Contrast-enhanced computed tomography (CT) revealed aortic wall thickening and perivascular fat stranding. After excluding infectious arteritis and primary vasculitis, we diagnosed pegfilgrastim-induced aortitis. Corticosteroid therapy with prednisolone (40 mg/day) was initiated on Day 11 after symptom onset, resulting in rapid defervescence and decreased inflammatory marker levels. The corticosteroid dose was gradually tapered and discontinued on Day 57, with no recurrence of vasculitis. Due to the risk of relapse associated with further G-CSF exposure, neoadjuvant chemotherapy was discontinued, and surgical treatment for breast cancer was performed.

G-CSF-associated aortitis is a rare adverse event, with an estimated incidence of approximately 0.47%. It typically presents within 10 days of G-CSF administration and manifests as fever, and chest or neck pain. This condition has been more frequently reported in Asia, particularly in Japan, and mostly affects women. Laboratory findings are generally non-specific, often showing leukocytosis and an elevated C-reactive protein level. Diagnosis is established primarily using contrast-enhanced CT.

Correspondence to Yumika Katayama, Department of Breast Surgery and Oncology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: s14-026ky@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

While corticosteroid therapy is often effective, some patients have spontaneous remission. As a result, optimal indications, dosage, and tapering strategies for corticosteroid use remain unclear. The prognosis is generally favorable, although serious complications such as aortic dissection have been reported. The case reported here represents a typical clinical course for a patient with G-CSF-associated aortitis. In patients developing fever during chemotherapy, it is essential to consider a broad differential diagnosis, including G-CSF-associated aortitis.

(日本医科大学医学会雑誌 2026; 22: 30-34)

Key words: breast cancer, granulocyte colony stimulating factor, aortitis, pegfilgrastim, neoadjuvant chemotherapy

緒言

Pegfilgrastimは血中半減期の長い持続型Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)製剤であり、がん化学療法による発熱性好中球減少症(Febrile neutropenia, FN)の発症抑制の適応で2014年に国内承認され、現在多くの症例で使用されている。大型血管炎は、稀だがG-CSF製剤の重大な副作用であり、FNに似た症状を呈することから診断に苦慮することも多い。今回、乳癌術前化学療法中にG-CSF関連大動脈炎を発症した1例を経験したため報告する。

症例

症例：62歳，女性。

主訴：発熱，胸痛。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，脂肪肝，喘息。

現病歴：左浸潤性乳管癌 cT1c N0 M0, cStage I, Estrogen receptor (ER) 陰性, Progesterone receptor (PgR) 陰性, Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) score 2+ (FISH 3.2), Ki-67 40%の診断で、術前化学療法としてtri-weekly Trastuzumab + Pertuzumab (Tmab + Pmab) + weekly Paclitaxel (wPTX)の併用療法を開始し、特記すべき有害事象なく計4サイクル(12週)完遂した。その後Epirubicin + Cyclophosphamide (EC)療法を開始し、FN予防目的にEC投与27時間後にジェーラスタボディーポッド®にてPegfilgrastim 3.6 mgが自動投与された。EC1サイクル目day12より38℃台の発熱あり、FNを想定してLevofloxacin (LVFX) 5日間内服指示するも改善乏しく、day17に近医を受診し、発熱、吸気時胸痛、炎症反応高値認め、当院救急搬送、同日入院となった。

来院時現症：身長162.5 cm, 体重72.8 kg, 意識清明, 体温37.7℃, 血圧116/69 mmHg, 脈拍87/min, 呼吸数16/min, SpO2 97% (room air)

血液検査 (Table 1)：白血球・炎症反応高値, 各種感染症検査陰性, 血液培養陰性, ANCA 陰性。

ウイルス抗原検査：COVID-19 抗原陰性, インフルエンザ抗原陰性。

尿検査：尿路感染所見なし, 尿培養陰性。

入院当日、血液・尿検査、単純CT (Fig. 1a)を施行したが、高度な炎症所見に対し熱源を示唆する所見は認めなかった。明らかな感染源は特定できなかったが、FNを第一に考えてTazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC) 4.5 g q8hで加療開始した。

入院2日目に放射線科CT読影にて胸部大動脈の壁肥厚を指摘され、また頸部痛出現もあり、血管炎が疑われりウマチ膠原病内科に診察を依頼した。前処置後に造影CT (Fig. 1b)を施行し、大動脈弓に局限するdouble ring-like patternを認めた。眼底造影検査、心エコーにて、血管炎症候群(大型血管炎)でみられる重大な合併症である眼虚血や心筋虚血などが無いことを確認した。側頭動脈の怒張・硬結などの特徴的な身体所見はなく、自己免疫抗体・各種感染症検査も陰性であった (Table 1)。

TAZ/PIPCでの改善が乏しく発熱が持続することから、Pegfilgrastimによる薬剤性血管炎と暫定診断し、EC療法Day22(発症11日目)からプレドニゾン(PSL) 40 mg/日で治療を開始した。治療開始後速やかに解熱・炎症反応改善がみられ、PSLを漸減しday42(治療開始21日目)にPSL20 mg/日で退院となった (Fig. 2)。外来でPSLを漸減し、治療開始57日目に投与終了となった。以降血管炎の再燃はなかったが、Pegfilgrastim再投与による再燃リスクを考慮して術前化学療法は終了とし、治療開始70日目(PSL投与終了14日目)に乳癌手術(乳房部分切除術、センチネルリンパ節生検)を行った。術後は病理

Table 1 Blood Test Results at Admission

WBC	21,900 / μ L	AST	22 U/L	TropT	0.012 ng/mL
Neut	87.2 %	ALT	37 U/L	NT-proBNP	424.0 pg/mL
Lympho	4.5 %	LDH	166 U/L	プロカルシトニン	0.24 ng/mL
Mono	8.0 %	ALP	183 U/L	血沈 (1時間値)	>140 mm/h
Eosino	0.1 %	γ GTP	45 U/L		
Baso	0.2 %	CK	27 U/L	MPO-ANCA	<0.2 IU/mL
RBC	245×10^4 / μ L	T-Bil	0.70 mg/dL	PR3-ANCA	<0.6 IU/mL
Hb	7.5 g/dL	BUN	22.5 mg/dL		
PLT	366×10^3 / μ L	Cre	0.92 mg/dL	HBs 抗原	陰性
		TP	5.6 g/dL	HBs 抗体	2.0 未満 mIU/mL
PT	57.3 %	Alb	2.4 g/dL	HBc 抗体	陰性
APTT	52.1 秒	CRP	34.66 mg/dL	HCV 抗体	陰性
D-dimer	2.7 ug/mL	Na	141 mmol/L	CMV 抗原	陰性
FDP	8.8 ug/mL	Cl	109 mmol/L	T-SPOT	陰性
		K	3.9 mmol/L	梅毒検査	陰性
		Ca	8.6 mg/dL		
		Glu	96 mg/dL		
		HbA1c	5.4 %		

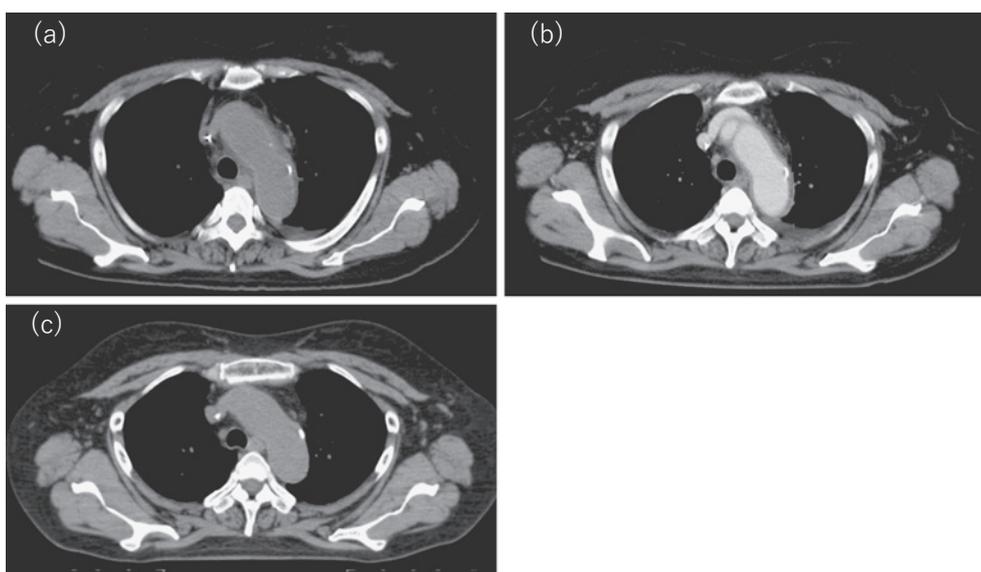


Fig. 1 CT Images Before and After Treatment with Prednisolone (PSL)

Non-contrast-enhanced CT (a) and contrast-enhanced CT (b) at admission show circumferential wall thickening of the aorta and areas of increased attenuation in the perivascular fat. Non-contrast-enhanced CT after PSL (c) demonstrates improvement in the aortic wall thickening.

学的完全奏効（原発浸潤癌巣の消失，リンパ節転移陰性）が得られ，術後薬物療法としてTmab+Pmab 14サイクルを実施した。

考 察

FNは感染症による致命的な経過や治療中断・減量による腫瘍治療効果の減弱につながるため，FN発症率の低下は化学療法において非常に重要である。乳癌

に対するDocetaxel+Cyclophosphamide (TC)療法においてpegfilgrastimの使用によりFN発症率は68.8%から1.2%に低下したと報告され¹，G-CSF適正使用ガイドラインでは，高リスクレジメンに対して一次予防投与が強く推奨されている。

G-CSF関連大動脈炎は2004年にDarieらにより初めて報告され²，2018年にはG-CSF製剤の重大な副作用として添付文書に追記された。その発症頻度は0.47%と稀であり，pegfilgrastim, filgrastim,

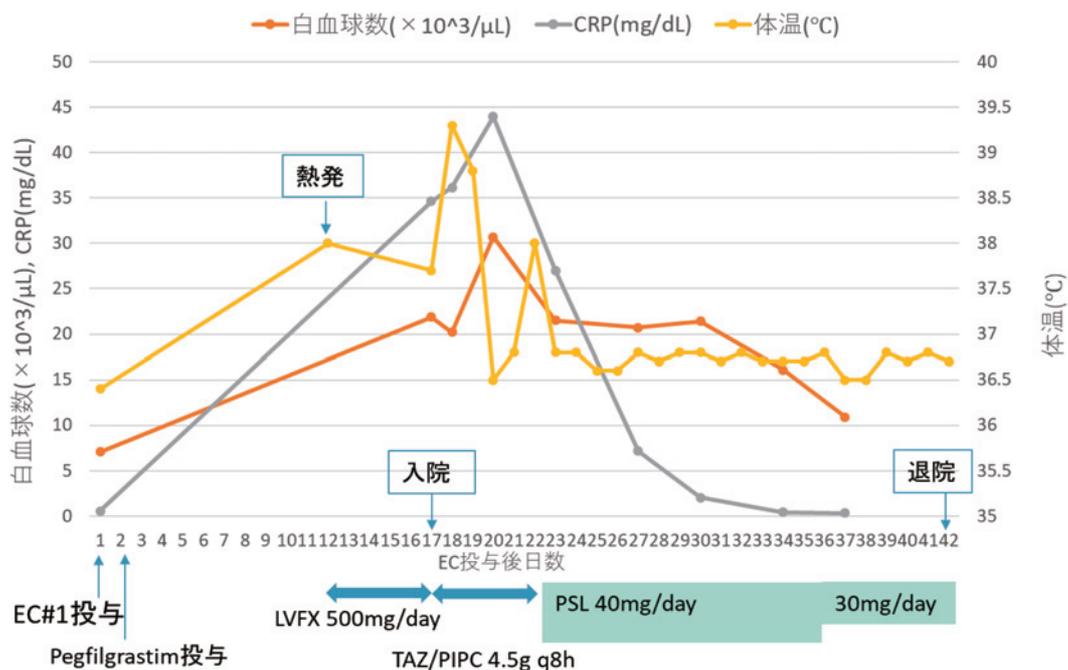


Fig. 2 Progress after EC administration
Following treatment with PSL, the patient's fever resolved and CRP levels improved rapidly.

lenograstim の順に頻度が高い³。主な症状は発熱、頸部・胸部痛で、G-CSF 投与後 10 日以内に発症することが多い点で FN との鑑別を要する⁴。報告はアジア、特に日本からが多く、女性が 8 割を占める⁵。原疾患は乳癌、悪性リンパ腫、子宮癌、卵巣癌などが多く、進行再発癌での報告が多い⁴。発症機序は明らかになっていないが、G-CSF 投与による IL-6 などの炎症性サイトカイン産生刺激が関与すると考えられている⁶。Hoshina らは化学療法による腫瘍崩壊によっても炎症性サイトカインが産生されると推測し、腫瘍量との関連も指摘している⁴。術前化学療法中の発症例で術後病理結果を報告されている症例は少なく、化学療法の治療効果と本症の発症との関連性について現時点での検討は困難である。

G-CSF 関連大動脈炎は、血液検査では白血球（好中球）増多、CRP 高値など非特異的な炎症所見のみで、IL-6 が CRP の推移に相関するという報告がある^{5,6}。血管炎症候群は罹患血管径に基づいて、大型血管炎（巨細胞性動脈炎/高安動脈炎）、中型血管炎（結節性多発動脈炎/川崎病）、小型血管炎（ANCA 関連血管炎など）に分類され、罹患血管の重複する血管炎症候群（大型血管炎）は G-CSF 関連大動脈炎と鑑別を要する。いずれも診断には造影 CT などの画像検査が用いられ、炎症血管の壁肥厚、周囲脂肪織濃度混濁、造影 CT 後期相にて大動脈壁の double ring-like pattern を認める⁷。G-CSF 関連大動脈炎は、胸腹部大

動脈などの弾性型動脈での発症が多く^{4,5}、巨細胞性動脈炎/高安動脈炎では胸腹部大動脈に加えて大動脈の分枝にも分布することが多い。臨床的に鑑別は困難であるが、再燃を繰り返すことの多い巨細胞性動脈炎/高安動脈炎に対し、self-limiting な臨床経過を呈するため G-CSF 関連大動脈炎と診断することがほとんどである。本症例では、巨細胞性動脈炎にみられる側頭動脈の怒張・硬結、眼虚血、顎跛行などを伴わないこと、高安動脈炎は 60 歳以下での発症が必須事項であることも根拠となり、これらの疾患が除外された。

治療に関しては、グルココルチコイド治療が著効する例が多いが、非投与で自然寛解を得られた例も複数報告があり^{4,5}、その適応や投与量・減量方法などについて明確なエビデンスはない。発症から寛解までの期間がグルココルチコイド投与例と非投与例でいずれも 16 日前後と有意差が出なかったという報告もある⁴。予後良好とされているが、大動脈解離などの重篤な合併症の報告もあり⁷、自然経過で改善が乏しい場合はグルココルチコイドによる治療は妥当と考える。本症例では、巨細胞性動脈炎/高安動脈炎の治療初期量である PSL 0.5~1.0 mg/kg/day を参考として、PSL 40 mg (0.67 mg/kg/day) で治療を開始した。巨細胞性動脈炎/高安動脈炎は再燃リスクが高いため、1~2 年かけての PSL 減量や維持量の継続が推奨されているが⁷、G-CSF 関連大動脈炎は比較的短期間での減量・治療終了が可能である。寛解後の同一の G-CSF 製剤

再投与は、血管炎再燃例が複数報告されており推奨されない。しかし、短時間作用型 G-CSF に変更して再燃なく経過した報告があり¹⁰、リスクベネフィットを勘案の上で許容される⁴。

結 語

今回報告した症例は、60代女性の pegfilgrastim 投与 10 日後に発症した発熱・胸痛であり G-CSF 関連大動脈炎としては典型的な症例であった。当疾患は FN との鑑別が治療開始において重要だが、再燃をくり返し生命・機能予後が不良な血管炎症候群との鑑別も重要である。化学療法中の発熱については、G-CSF 関連大動脈炎を含めた様々な鑑別疾患を念頭におく必要がある。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, et al: Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel /cyclophosphamide chemotherapy. 2015; 23: 1137-1143.
2. Darie C, Boutalba S, Fichter P, et al: Aortitis after G-CSF injections. Rev Med Interne 2004; 25: 225-229.
3. Oshima Y, Takahashi S, Tani K, Tojo A: Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis in the Japanese Adverse Drug Event Report database.

Cytokine 2019; 119: 47-51.

4. Hoshina H, Takei H: Granulocyte-colony stimulating factor-associated aortitis in cancer: A systematic literature review. Cancer Treatment and Research Communications 2021; 29: 10045.
5. 小林達則, 上山 聡: ステロイドの短期投与で寛解した乳癌術後ペグフィルグラスチム誘発大型血管炎の 1 例-67 報告例の検討. 臨床外科 2024; 79: 697-702.
6. Sato Y, Kaji S, Ueda H, Tomii K: Thoracic aortitis and aortic dissection following pegfilgrastim administration. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2017; 52: 993-994.
7. 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本眼科学会ほか: 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017 年改訂版). 2018.
8. 池田裕里恵, 奥泉 譲, 木原好則, 上原敦志, 新潟県立中央病院放射線診断科: G-CSF 製剤投与後に発症した大型血管炎 6 例の画像的検討. 新潟県立中央病院医誌 2019; 27: 10-13.
9. 千野辰徳, 大場崇旦, 山本佳那ほか: 乳癌化学療法中 Pegfilgrastim 投与後に動脈炎所見を認めた 1 例. 痛と化学療法 2018; 45: 1771-1774.
10. 山口 央: 免疫関連有害事象 (irAE) と自己免疫疾患 T 細胞の活性化が引き起こす多彩な全身症状とそのマネジメント. Hospitalist 2021; 9: 230-243.

(受付: 2025 年 10 月 8 日)

(受理: 2025 年 11 月 17 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。