

症例

抗 tocilizumab 抗体を検出し rituximab が奏功した TAFRO 症候群

渡邊真威¹⁾、勝岡優奈²⁾、横山寿行³⁾、伊藤俊広⁴⁾、一迫玲⁵⁾

- 1) 筑波大学附属病院 血液内科
- 2) 国立病院機構仙台医療センター 血液内科
- 3) 東北大学 血液免疫病学分野
- 4) 国立病院機構仙台医療センター 感染症内科
- 5) 東北大学病院造血器病理学共同研究部門

抄録

65 歳、男性。貧血、血小板低下を機に発症し、全身浮腫、胸水貯留、腎機能障害、リンパ節腫脹を認め、TAFRO 症候群の診断に至った。Tocilizumab 8mg/kg を 2 週ごとに使用し効果を得たが、徐々に輸注反応が出現した。投薬量を減量し、輸注反応は消失した。しかし、再度輸注反応が出現しはじめ、原疾患も再発した。急激に腎機能が悪化するも、Rituximab (RIT) を開始し、改善を得た。再発時の血液検査で抗 tocilizumab 抗体 (抗 MRA 抗体) を検出した。RIT 単独療法を 8 コース施行した後、RIT 維持療法を継続した。炎症反応の陰性化を維持したが、RIT の輸注反応を認め、RIT のバイオシミラーに切り替え、輸注反応の改善を認め、治療効果も維持した。TAFRO 症候群において key drug である tocilizumab は有効性が報告されている一方で、標準的投薬量は不明である。既存の報告では 8mg/kg で使用されるが、これよりも漸減した場合、tocilizumab の中和抗体が生じ、治療抵抗性となる可能性がある。tocilizumab を継続中に輸注反応が顕著となる場合、漸減ではなく RIT など別の治療薬を検討すべきである。また RIT 使用時に効果がみとめられても、輸注反応が問題となる場合、RIT バイオシミラーに切り替えることで治療効果を得ながら輸注反応を軽減できる可能性がある。

キーワード : Tocilizumab、TAFRO、Rituximab、抗 tocilizumab 抗体

1. はじめに

TAFRO 症候群は Takai¹⁾ らが提唱した thrombocytopenia、anasarca、fever、reticulin fibrosis、organomegaly の症候をしめす多中心性 Castleman 病の類似疾患である。多くの症例で multicentric Castleman disease (MCD) の病理像を示し MCD の一部とも考えられている。MCD が慢性的な経過をたどる一方で、TAFRO 症候群では急速・致死性の経過をたどる。TAFRO 症候群の治

療薬として tocilizumab があげられ²⁾、ほかに prednisolone (PSL)、cyclosporine (CsA)、rituximab (RIT) がある。これらの効果や使用の順番について一定の見解はなく、標準的投薬量や回数も不明である。このたび、tocilizumab 使用中に輸注反応を認め、漸減して継続可能となるも、抗 tocilizumab 抗体 (抗 MRA 抗体) を検出し、RIT に切り替えて全身状態の改善を得た症例を経験したため報告する。

2. 症例

患 者：65 歳、男性。

主 訴：食思不振。

既往歴：63 歳時、肺炎。

渡航歴：なし。

生活歴：機会飲酒。喫煙歴 10 本 / 日。アレルギー歴はなし。

現病歴：経過を fig. 1 に示す。X 年 Y 月から食思不振を認めた。徐々にふらつき、易疲労感、腹部膨満感を自覚し、Y+1 月に近隣医療機関を受診した。血液検査で血小板低下を指摘され、総合診療内科に入院となった。

入院時現症：身長 167.0cm、体重 62.5kg、体温 36.9℃、血圧 137 / 99 mmHg、脈拍 85 / min 整、SpO2 95% (room air)。意識は清明。心音、呼吸音に異常なし。腹部は膨満、軟で圧痛なし。肝脾腫を触知せず。表在リンパ節を触知しない。

入院時検査所見：入院時及び以後施行した検査所見を table. 1 に示す。血液一般培養検査、尿一般培養検査、脳脊髄液・胸水・骨髄液の抗酸菌培養検査を提出し、明らかな起炎菌を検出しなかった。T-SPOT は陽性。脳脊髄液と胸水の細胞診で腫瘍細胞を認めなかった。Epstein-Barr virus および human herpesvirus 8 の DNA 定量検査で血液中にウイルスを検出しなかった。ADAMTS13 活性は 30.3% で、inhibitor も検出せず、TTP も否定的であった。血清及び尿中蛋白免疫電気泳動で M 蛋白を検出せず、POEMS 症候群は否定的であった。骨髄穿刺生検を施行し、骨髄繊維症を認めた (fig. 2)。染色体は正常男性核型で、明らかな造血器悪性腫瘍を認めなかった。単純 CT 検査で胸水・腹水貯留を認めた (fig. 3A、fig. 3B)。他に炎症源や腫瘍性病変、肝硬変を示唆する所見を認めなかった。

入院後経過：急速に進行する全身浮腫、胸腹水の増加、炎症反応上昇を認め、腎機能、血小板低下を認めた。Day13 に左腋窩リンパ節生検を施行した (fig. 3C)。Day15 に当科へ転科とした。左腋窩リンパ節の病理学的検査では、間に形質細胞が目立つ多数のリンパ濾胞を認めた。免疫染色で形質細胞の kappa および lambda はおおむね同様の分布をしめし、反応性の所見であった。造血器悪性腫瘍を示す所見は

Blood cell count		Biochemistry		Viral status	
WBC	9700/ μ l	TP	5.8g/dl	HBs Ag	(-)
Neutro	75.6%	Alb	2.4g/dl	HBs Ab	(-)
Lympho	14.6%	T-bil	0.8mg/dl	HBc Ab	(-)
Mono	9.1%	AST	14 U/l	HCV Ab	(-)
Eosino	0.5%	ALT	11 U/l	HTLV-1 Ab	(-)
Baso	0.2%	LDH	252 U/l	HIV	(-)
RBC	452×10^4 / μ l	ALP	725 U/l		
Hb	13.3g/dl	γ GTP	114 U/l	EBV-IgG	(+)
Ht	39%	Cre	0.96mg/dl	EBV-IgM	(-)
Plt	4.3×10^4 / μ l	BUN	13mg/dl	EBNA	(+)
Coagulation		Na	138mEq/l	EBV-DNA	検出せず
PT	55%	K	3.7mEq/l	HHV8-DNA	検出せず
PT-INR	1.38	Cl	106mEq/l		
APTT	39.6sec	Ca	8mg/dl		
Fibrinogen	657mg/ml	P	3.3mg/dl		
AT	62%	CRP	19.5mg/dl		
FDP	11 μ g/ml				
D-dimer	4.1 μ g/ml	TSPOT	(+)		

Table. 1 入院時血液検査所見

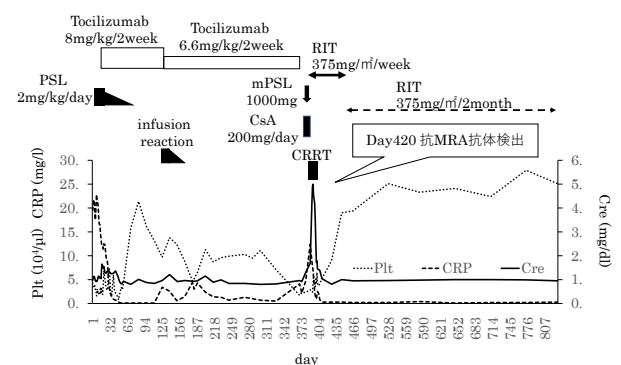


Fig. 1 本症例における、Plt、Cre、CRP の経過。Day125 に tocilizumab 投与時の輸注反応を示した。Tocilizumab 投与量を 6.6mg/kg に減量し、輸注反応は消失した。Day356 に tocilizumab の輸注反応が再燃した。

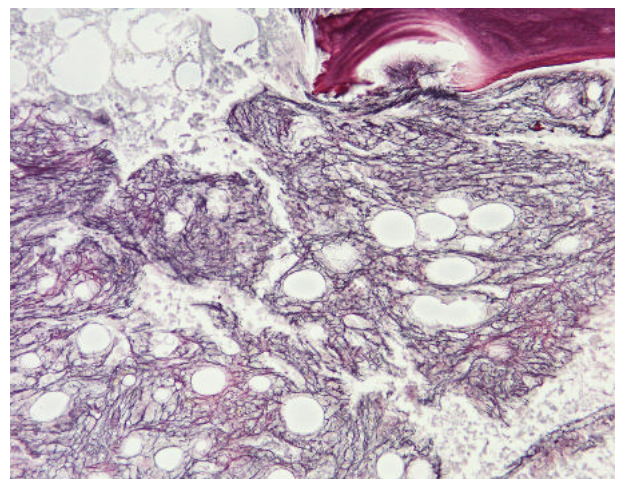


Fig. 2 骨髄生検の鍍銀染色所見 (弱拡大)。入院時骨髄生検で骨髄繊維症を認めた。染色体は正常男性核型で、造血器悪性腫瘍の所見は認めなかった。

なく、MCD に一致する所見を得た (fig. 4)。以上から TAFRO 症候群の診断に至った。Day19 から

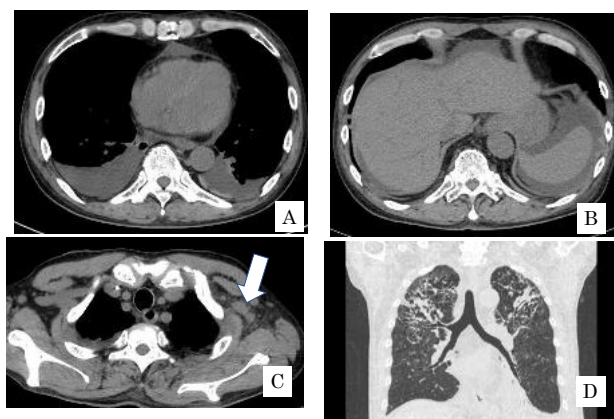


Fig. 3 A-D) 単純 CT 検査所見。

A) 入院時胸部単純 CT 検査所見。

B) 入院時腹部単純 CT 検査所見。

C) 胸部単純 CT 検査所見 (day18)。

D) 胸部単純 CT 検査所見 (day28)。

入院時胸水・腹水を認め、増悪傾向を示した。Day18 に直径 1.8cm のリンパ節を左腋窩に認め、生検した。Day28 に血痰を認め、胸部単純 CT 検査を施行し、気管支や血管に沿う陰影を認めた。

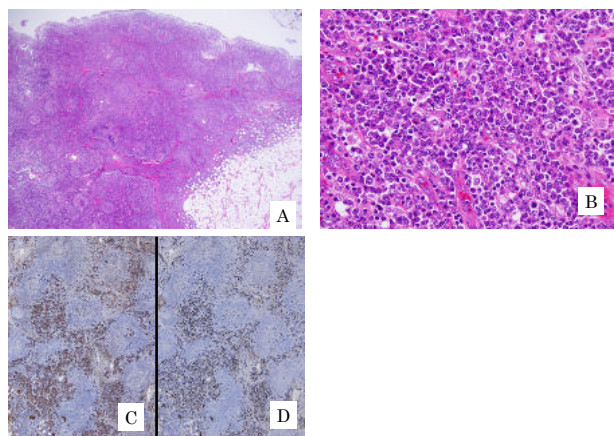


Fig. 4 A-D: 左腋窩リンパ節病理所見

A) Hematoxylin-eosin 染色 (弱拡大)。

B) Hematoxylin-eosin 染色 (強拡大)。

C) Kappa 免疫染色 (弱拡大)。

D) Lambda 免疫染色 (強拡大)。

周囲に形質細胞を伴う反応性濾胞を多数認めた。免疫染色で kappa、lambda の偏位はなく、造血器悪性腫瘍を認めなかった。MCD に合致する所見を得た。

PSL 2mg/kg/day を開始し、全身浮腫の軽度改善をみとめた。予防投薬として Sulfamethoxazole 400mg および trimethoprim 80mg の合剤を 1 日 1 錠、CPFG 50mg/day の投薬を開始した。しかし、腎機能と炎症反応は Cre 1.34mg/dl、CRP 8mg/dl

以下に改善しなかった。day28 に喀血を認めた。胸部単純 CT では気管支及び血管に沿う浸潤影を認めた。喀痰抗酸菌培養は陰性であったが、T-SPOT 陽性を踏まえ、isoniazid 300mg/day と pyridoxine 30mg/day 内服を併用し tocilizumab 8mg/kg を 2 週に 1 回で開始した。加えて、血液検査で aspergillus 抗原および β -D glucan は陰性であり、CPFG およびステロイド投与下で突然に認めた肺出血から mucormycosis も想定し、すでに使用していた CPFG 150mg/day に併用して L-AMPH-B 4mg/kg/day を追加して開始した。以後、Plt、CRP、腎機能、全身浮腫は改善し、CT 検査でも胸水・腹水の消失を確認した。退院後外来で投薬を継続したが、Day125 に 8 回目の投薬を施行した際、shivering、呼吸苦、SpO₂ の低下を認めた。9 回目施行時は前投薬に hydrocortisone 600mg を使用したが同様の輸注反応を認めた。Tocilizumab の投薬量を 80% 量に減量し、6.6mg/kg とした。さらに、前投薬も調整し、hydrocortisone 100mg・hydroxyzine pamoate 25mg・famotidine 20mg を tocilizumab 投与前に使用し輸注反応を認めなかった。治療を継続したが、day356 の tocilizumab 25 回目投薬で再度同様の輸注反応を認めた。26 回目の投薬時、輸注反応の増悪を認め、tocilizumab を中止し CsA200mg / 日の内服を開始した。以後、急激に全身浮腫の悪化を認め、TAFRO 症候群の再発と診断した。Day392 に methylprednisolone (mPSL) 1000mg を投与したが改善なく、腎機能は急激に悪化した。day393 に continuous renal replacement therapy (CRRT) を導入し、RIT 375mg/ m² /week を開始した。急速に全身状態の改善を認め、day400 に CRRT を離脱した。Day420 に血液検査で抗 MRA 抗体陽性を確認した。day451 に RIT 週 1 回・合計 8 回の投薬を完了した。Tocilizumab 不応時の急速な病態悪化を考慮し、患者の治療継続の強い希望も踏まえ、day465 から RIT 維持療法を開始し、2 か月ごとに 1 回の投薬を継続した。以後、血球、腎機能、炎症反応は正常化し、浮腫も消失を維持した。Day711 の RIT 維持療法 5 回目の投薬時 SpO₂ の低下を認め、輸注反応と判断した。hydrocortisone 100mg の点滴静脈内

投与を行い、速やかに改善した。6 回目の投薬でも同様の反応を示した。RIT のバイオシミラーに切り替えて day 830 に 7 回目の投薬を行った。以後、輸注反応なく治療を継続中である。

3. 考察

TAFRO 症候群の治療指針²⁾では PSL、CsA、tocilizumab、RIT が提示されている。我が国では PSL、CsA を初回治療として選択しやすい。腎機能障害を来しやすい疾患であり、CsA が使用しにくい場合も想定される。抗腫瘍薬には分類されない tocilizumab は現在において PSL 不応性の場合、救援療法として選択しやすく、関節リウマチ治療時と同様に 8mg/kg が選択される。一方で TAFRO 症候群に対する tocilizumab の標準的投薬量は不明である。

国内臨床試験において tocilizumab 点滴投与中に抗 MRA 抗体を検出した報告がある³⁾。関節リウマチで 601 例中 18 例 (3.0%)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎で 19 例中 1 例 (5.3%)、全身型若年性特発性関節炎で 128 例中 11 例 (8.6%)、キャスルマン病で 35 例中 1 例 (2.9%) で抗 MRA 抗体を検出している。Tocilizumab は生物製剤である性質上、輸注反応を認める場合がある。国内特定成績調査では、関節リウマチで 3.3% (61/7,901 例)、多関節型若年性特発性関節炎で 2.8% (5/179 例) に認められ、投与開始初期、特に初回投与時に比較的多く認められたと報告している³⁾。輸注反応は IgE を介した I 型アレルギーとは異なる非アレルギー反応と考えられている^{4) 5)}。生物製剤が単球やマクロファージ、T 細胞、NK 細胞など複数の免疫細胞に作用して炎症性サイトカインが放出され生じると考えられているものの、詳細な機序は不明である。各種臓器障害が生じてサイトカインが放出され、悪化する可能性もある^{6) 7)}。Tocilizumab もほかの生物製剤と同様に継続使用で輸注反応発症リスクが減少する³⁾。この点から Tocilizumab において生じる輸注反応も他の製剤で生じるものと類似した機序で発症している可能性がある。

Maini ら⁸⁾は関節リウマチの患者に対して

tocilizumab 投与を行う二重盲検試験の中で認めた、抗 MRA 抗体について報告している。Tocilizumab を 2mg/kg、4mg/kg、8mg/kg で使用し、methotrexate の使用にかかわらず、8mg/kg で使用した群では抗 MRA 抗体は検出していなかった。西本ら⁹⁾は tocilizumab 使用時にアナフィラキシー様反応を示した症例で抗 MRA 抗体として抗 Fab 抗体と IgE 抗体の両方を検出していたと報告している。本症例では tocilizumab を 8mg/kg より減量して使用し、輸注反応の改善と治療効果を得るも、TAFRO 症候群の再燃を認め、tocilizumab 不応性となった。その後、抗 MRA 抗体を検出したが、特異的な IgE 型抗体は検出しなかった。既存の報告と同様に tocilizumab を 8mg/kg より減量して継続したことが、中和抗体の出現に関係していたと考えられる。TAFRO 症候群の治療選択肢は少ないため、効果を認めた薬剤を継続できるよう、投与時間の延長と投薬量の減量を行い、可能な範囲で投薬を継続した。本症例の経過や前述の報告を考慮すると、TAFRO 症候群でも tocilizumab を漸減して使用する場合、その中和抗体を発生するリスクを考慮する必要がある。

投与法の調整で一時的に輸注反応は改善するも、再発した原因としては、中和抗体とオプソニン化した抗原抗体複合体の影響や、Tocilizumab の効果消失により原疾患が進行し、臓器障害が出現して生じた炎症反応も、輸注反応悪化を惹起した原因として想定される。そのため、初回時と再燃時では輸注反応出現の機序が異なっている可能性がある。

抗 MRA 抗体が検出された場合の TAFRO 症候群の標準的治療方法は確立していない。Tabata ら¹⁰⁾は Castleman 病と自己免疫性溶血性貧血を合併し、Tocilizumab で治療後、抗 MRA 抗体を検出した症例を報告し、RIT で改善したことを示した。本症例も同様に抗 MRA 抗体を検出し、RIT を使用して全身状態の改善を得ている。Castleman 病の類似疾患ともいわれる TAFRO 症候群においても、Tocilizumab 治療抵抗例並びに抗 MRA 抗体を検出した症例に対する RIT の使用は有益と考えられる。一方で、RIT の頻回使用は液性免疫低下による感染症リスクの増大にもつながる。そのため、どの程

度使用すべきか検討する必要がある。RIT の適正使用回数について、一定の見解はない。

本症例では再発時に急激な全身状態悪化を来した点や、患者の意思表示も考慮し RIT の使用方法を検討した。低悪性度リンパ腫で施行される治療方法を参考とし、RIT 週 1 回、合計 8 回投与を行ったうえで、2 か月に 1 回、2 年間の RIT 維持療法を行う方針とした。Day584 の血液検査で IgG 484mg/dl と一度 500 未満となるも、それ以外の血液検査では、IgG 500mg/dl 以上で推移している。原疾患が制御され、血中 IgG が 500mg/dl 未満が持続する場合、RIT は途中で中止すべきかもしれない。今後の推移を慎重に観察する必要がある。

RIT 維持療法の経過中、輸注反応を繰り返し認めた。患者と相談し、RIT の中止も検討した一方で、患者の治療継続のご希望も強く、過去の再発時に全身状態が急激に悪化した点も考慮した。RIT は分子量が大きく、バイオシミラー生成時に分子構造の異なる点が生じた結果、免疫応答に変化が生じる可能性を考慮し、RIT のバイオシミラーに切り替えて治療を継続した。輸注反応は改善し、病態を抑制しながら治療を継続している。すでに病勢が安定していたことから、バイオシミラーの治療効果があるように観察されていただけの可能性もある。しかし、RIT 使用が輸注対応で困難な場合にバイオシミラーにきりかえることも選択肢の一つとして考慮すべきかもしれない。なお、今後登場する可能性がある tocilizumab のバイオシミラーについて、tocilizumab 輸注反応時に切り替えを検討するかは想定すべき事案である。本症例のような経過の場合、輸注反応は機序が不明であるため、治療選択肢があれば基本的には異なる作用機序・分子構造を有し治療効果の期待できる RIT などへ切り替えを検討した方が安全と考える。この点は治療効果と合併症との釣り合いや、それぞれの薬剤における予後比較を検証し、症例に合わせて考慮すべきである。

4. 結語

TAFRO 症候群において、tocilizumab は有効性が報告されている一方で、標準的投薬量は不明である。8mg/kg で輸注反応が顕著となり、投薬量を漸

減して使用することも一時的な選択肢となるが、中和抗体の出現を考慮すべきである。TAFRO 症候群の悪化や、輸注反応を繰り返す場合、早期に RIT を含めた別の薬剤へ切り替える事を検討すべきである。さらに、RIT で輸注反応を示す場合はバイオシミラーに切り替えることも選択肢となる可能性がある。

TAFRO 症候群は希少疾患であり、より症例を抽出し、治療戦略を検討する必要がある。

5. 文献

- 1) K Takai, K Nikkuni, H Shibuya, H Hashidate. Thrombocytopenia With Mild Bone Marrow Fibrosis Accompanied by Fever, Pleural Effusion, Ascites and Hepatosplenomegaly. Rinsho Ketsueki 2010 May;51(5):320-5
- 2) 正木康史、川端浩、高井和江、他：新規疾患 TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 臨床血液 2016;57:195-203
- 3) 中外製薬株式会社. 医薬品インタビューフォーラム. https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/act/div/if/doc/act_if.pdf : 2020年 10月 6日アクセス.
- 4) Dillman RO, Hendrix CS. Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment. Support Cancer Ther 2003;1(1): 38-48
- 5) Heinz JL. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist 2007;12(5): 601-609
- 6) John PT, Mary ME, Nancy TS. Establishing clinical guidelines for the management of acute hypersensitivity reactions secondary to the administration of chemotherapy / biologic therapy. J Nurs Care Qual 2003;18(1): 80-86
- 7) Vogel WH. Infusion reaction: diagnosis, assessment, and management. Clin J Oncol Nurs 2010;14(2): 10-21
- 8) R N Maini, P C Taylor, J Szechinski, et al. Double-Blind Randomized Controlled Clinical

Trial of the Interleukin-6 Receptor Antagonist, Tocilizumab, in European Patients With Rheumatoid Arthritis Who Had an Incomplete Response to Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006 Sep;54(9):2817-29

- 9) 西本憲弘：関節リウマチ治療における新規生物製剤の治療方針の作成及びその検証に関する研究 ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体による関節リウマチの治療方針の作成に関する研究 関節リ

ウマチ治療における新規生物学的製剤の治療方針の作成及びその検証に関する研究 平成 16-18 年度 総合研究報告書 2007:36-40

- 10) Sakiko Tabata, Tomoaki Higuchi, Seishiro Tatsukawa, et al. Idiopathic Multicentric Castleman Disease with Autoimmune Hemolytic Anemia and Production of Anti-drug Antibody against Tocilizumab. *Intern Med.* 2019 Nov 15;58(22):3313-3318