症例報告

特発性血小板減少性紫斑病の合併に対しロミプロスチムの治療効果により安全に血液透析を導入できた末期腎不全患者の1例

三浦 裕子¹ 山本 起代子² 立 衿 良 崇¹ 河 渡 恒 延¹
池 田 一 則¹ 葛 谷 明 彦¹ 佐 藤 元 美¹ 青 山 功¹
¹中京病院腎・透析科 ²中京病院血液内科

キーワード：特発性血小板減少性紫斑病，慢性腎不全，血液透析，トロンボポエチン受容体作動薬
〈要旨〉

症例は66歳，男性．慢性腎不全のため当院に通院中，下痢，嘔吐の症状が出現し，その後腎機能の増悪，血小板減少の進行を認め入院となった．血小板数低値は持続し，骨髓検査，血清学的評価から特発性血小板減少性紫斑病（ITP）と診断した．プレドニゾロン（PSL 40mg/日），ヘリコバクターピロリ菌の除菌治療を開始したが，4週間経過後も血小板数の改善はみられなかった．トロンボポエチン受容体作動薬（TRA）であるエルトロンプバグの内服でも反応がみられなかったが，ロミプロスチムの皮下注へ切り替え，増量したところ血小板数の改善がみられ，自己血管内シャントを使用して安全に血液透析を導入することができた．TRAは腎不全患者に対して慎重投与となっているが，今回末期腎不全，透析導入期にロミプロスチムを安全かつ有効に使用できた症例を経験したので報告する．

A case of end-stage renal disease complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura in which hemodialysis was initiated successfully with romiplostim

Yuko Miura¹, Kiyoko Yamamoto², Yoshitaka Tatematsu¹, Tsunenobu Godo¹, Kazunori Ikeda¹, Akihiko Kuzuya¹, Motoyoshi Sato¹, Isao Aoyama¹

¹Japan Community Health Care Organization Chukyo Hospital Nephrology, ²Japan Community Health Care Organization Chukyo Hospital Hematology

Key words : idiopathic thrombocytopenic purpura, chronic renal failure, hemodialysis, thrombopoietin receptor agonist

〈Abstract〉

A 66-year-old man treated for chronic renal failure was admitted to our hospital with acute onset of thrombocytopenia, following deterioration of renal function with symptoms of diarrhea and vomiting. His platelet count remained low after admission, and the results of serological and bone marrow examination led to a diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Initial therapy of oral prednisolone (40 mg/day) with *Helicobacter pylori* eradication was not effective, and thrombocytopenia persisted for the first four weeks. Then, in addition to the steroid, an oral thrombopoietin receptor agonist (TRA) drug, eltrombopag, was started, but the platelet count did not change. This oral TRA was then switched to a subcutaneously injectable TRA, romiplostim, which resulted in improvement of the thrombocytopenia and made it safe to initiate hemodialysis using arteriovenous fistula. TRAs must be administered with great caution to patients with renal dysfunction. We report here that romiplostim showed safety and efficacy in an ITP patient with end-stage renal disease.

緒 言

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) は血小板減少をきたす後天性免疫疾患である。これまで血小板減少の原因は自己免疫学的機序による血小板貪食・破壊のみと考えられてきたが、近年血小板産生抑制が併存することも明らかとなった¹⁾。

トロンボポエチン受容体作動薬 (thrombopoietin receptor agonist : TRA) は 2010 年に本邦で承認された慢性 ITP の治療薬で、エルトロンボパグ (レボレード®)、ロミプロスチム (ロミプレート®) が使用可能となっている。TRA の適応は、従来の治療に不応性、または忍容性に問題のある症例、血小板数や臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる症例に限られ、巨核球造血を促進することで血小板数を増加させることができる²⁾。上記 2 剤とも腎機能または肝機能障害を併存する症例に対しては未だ使用経験が少なく慎重投与となっているが、今回 ITP を合併した末期腎不全患者に対してロミプロスチムが著効し、シャント穿刺にて血液透析導入が可能となった 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者：66 歳，男性。

主訴：歯肉出血，血小板減少。

既往歴：慢性腎不全，アルコール性肝硬変，高血圧。

嗜好：喫煙なし，飲酒：焼酎 500 mL，ビール 700 mL 毎日。

家族歴：特記事項なし。

内服薬：バルサルタン (ディオバン®) 40 mg/日，アムロジピンベシル酸塩錠 (アムロジン®) 10 mg/日，インダパミド (ナトリックス®) 1 mg/日，炭酸水素ナトリウム錠 (マイラン®) 3,000 mg/日，球形吸着炭細粒 (クレメジン細粒®) 6 g/日。

注射薬：ダルベポエチンアルファ (ネスプ®) 180 μ g/月。

現病歴：慢性腎不全 (腎硬化症) のため当院に通院中，38℃ 台の発熱と下痢，嘔吐の症状が出現，2 日後に解熱したが，下痢は持続した。1 週間後には，Cre 8.4 mg/dL と腎機能増悪を認めた (1 か月前は Cre 5.8 mg/dL) が，血小板数に著変はなかった (Plt $12.3 \times 10^4/\mu$ L)。その 2 週間後に下痢は治まり，腎機能は Cre 7.9 mg/dL と横ばいであったが，血小板数の急激な低

下 (Plt $1.1 \times 10^4/\mu$ L) を認めた。薬剤による血小板減少を除外すべく，2 か月以内に変更した薬剤を元に戻し (ニフェジピン→アムロジピンベシル酸塩)，新たに追加した薬剤を変更して (フロセミド→インダパミド)，1 週間後に再検したが，Plt $0.8 \times 10^4/\mu$ L と低値が持続し，歯肉出血も出現したため，入院となった。

入院時現症：血圧 131/71 mmHg，脈拍 73/min，体温 37.0℃。眼瞼結膜に軽度貧血あり，歯肉より少量の持続出血あり，腹部は平坦軟で肝脾腎を触知せず，両側下腿浮腫軽度，紫斑・皮下血腫は認めず。その他皮膚所見なし。

検査所見：入院時検査所見を示す (表 1)。

画像所見：頭部 CT では明らかな出血像を認めない。胸部 X 線では CTR 47%，異常所見はなし。腹部 CT では両側腎萎縮を認めるが，脾腫や腹水はなく，リンパ節腫大も認めない。

臨床経過：入院時の血小板数は $0.5 \times 10^4/\mu$ L まで減少し，第 2 病日に骨髓穿刺を施行した。骨髓は正形成で，巨核球の増加はなく，また線維化や腫瘍性増生もみられなかった。染色体異常も認めなかったため，骨髓異形成症候群や血液系腫瘍の可能性は低いと考えられた。腎性貧血の治療中であったが経過中に貧血の進行はなく，採血の結果から巨赤芽球性貧血や溶血性貧血を伴って血小板減少をきたす疾患は否定的で，血清ハプトグロビンの減少は肝硬変による蛋白合成低下の結果と考えられた。血清学的検索では肝炎ウイルスや HIV 感染はなく活動性結核症も否定的で，膠原病を示唆する所見はみられなかった。またアルコール性肝硬変を合併しているが，血小板減少速度は速く，また脾腫も伴っておらず今回の血小板減少の直接の原因である可能性は低いと考えられた。薬剤ではバルサルタン，インダパミド，球形吸着炭細粒を中止したが，血小板減少は変わらず，PAIgG と幼若血小板比率 (immature platelet fraction : IPF) の高値 (表 1) を認めたため ITP の診断に至った。Plt $1 \times 10^4/\mu$ L 未満であったためヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori* : *H.pylori*) 菌の除菌療法よりステロイド治療を先行させ，第 4 病日よりプレドニゾロン (PSL) 40 mg/日の内服を開始した。第 8 病日に Plt $2.8 \times 10^4/\mu$ L まで上昇，口腔内出血も改善したため第 10 病日左前腕自己動静脈シャントを作製した。ただ血小板数の上昇は一時的で第 8 病日をピークに再び減少したため，第 18 病日より *H.pylori* 除菌療法を追加した。第 21 病日には Cre 10.75 mg/dL と腎機能が悪化，浮腫も出現し，尿毒症による血小板減少の可能性も否定できなくなったため，Plt $0.4 \times 10^4/\mu$ L と低値ではあったが第 22 病日

表 1 Laboratory data on admission

Blood cell count			D-Bil	0.1 mg/dL	抗核抗体	<20 倍	
RBC	292×10 ⁴ /μL	↓	TP	6.1 g/dL	↓	クリオグロブリン	(-)
Hb	9.0 g/dL	↓	Alb	3.4 g/dL	↓	蛋白分画	M 蛋白 (-)
Hct	28.0%	↓	AST	39 IU/L	↑		
MCV	95.9 fl		ALT	26 IU/L		直接 Coombs	(-)
MCH	30.8 pg		LDH	367 IU/L	↑	PAIgG	218 ↑
MCHC	32.1 %		ALP	240 IU/L		抗血小板抗体	(-)
Plt	0.5×10 ⁴ /μL	↓	ChE	95 IU/L	↓	抗 CLβ ₂ GPI 抗体	<1.2 U/mL
WBC	5,900/μL		β ₂ MG	19.4 mg/L	↑		
網赤血球	4.4%	↑				ヘリコバクターピロリ抗体	39 U/mL ↑
破碎赤血球	(-)		ビタ ミン B ₁₂	473 pg/mL		尿素呼気試験判定	(+) ↑
IPF※	12.4%	↑	葉酸	10.3 ng/mL		尿素呼気試験	17.2 ↑
			ハプトグロビン	<10 mg/dL	↓		
Blood chemistry			Coagulation test		HBs 抗原	(-)	
CRP	0.32 mg/dL				HBs 抗体	(-)	
BUN	103 mg/dL	↑	PT-INR	1.09	HCV 抗体	(-)	
Cre	8.65 mg/dL	↑	APTT	24.9 秒	HIV1.2 抗体	(-)	
eGFR	6	↓	fibrinogen	275 mg/dL	結核菌特異的 IFNγ	(-)	
UA	11.8 mg/dL	↑	FDP	12.9 μg/mL	↑		
Na	142 mEq/L		Immunological test/Others		O157 LPS 抗原	(-)	
K	4.2 mEq/L		IgG	1,301 mg/dL	ADAMTS13 活性	52.8%	
Cl	108 mEq/L		IgA	332 mg/dL	ADAMTS13inhibitor	(-)	
Ca	5.9 mg/dL	↓	IgM	109 mg/dL			
P	4.6 mg/dL		C3	70 mg/dL	※IPF : immature platelet fraction		
Fe	27 μg/dL	↓	C4	25 mg/dL	(幼若血小板比率)		
TIBC	179 μg/dL	↓	CH50	38.0 CH50/mL			
フェリチン	51.3 ng/mL		リウマトイド因子	<6.0 IU/mL			
T-Bil	0.5 mg/dL

図 1 Clinical course

に濃厚血小板輸注下にてダブルルーメンカテーテル(8 Fr)を右内頸静脈に挿入して血液透析を導入した。抗凝固剤にはメシル酸ナファモスタットを使用していたが透析導入後も血小板数に変化はなく、腎不全の影響は低いと考えられた。第29病日よりエルトロンボパグ 12.5 mg/日の内服を併用開始したが、全く血小板数に変化なく、第39病日よりロミプロスチム 50 μg /週の皮下注に切り替えた。効果不十分のため、第46病日より 100 μg /週へ増量したが、血小板数の改善は $\text{Plt } 1.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 程度にとどまり第53病日に 150 μg /週へ増量した。第58病日によりやうく $\text{Plt } 3.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ と上

昇を認め、内シャント穿刺を開始、その後も血小板数は順調に増加した。第60病日に尿素呼気試験にて陰性化を確認して第65病日に退院となった(図1)。

II. 考 察

ITP 患者は、国内に約2万人いるといわれている³⁾。以前は血小板表面の膜糖蛋白(GP II b/III a, GPIb/IX/V, GPII, GPV など)に対する自己抗体(血小板抗体)が何らかの原因で産生され、その抗体により血小板の破壊が亢進されることが主たる病態とされていた

が、最近では巨核球の血小板産生抑制も関与していることが明らかとなってきた^{4,5)}。

ITP は発症様式と自然経過から急性型と慢性型に分類され、発症後6か月以内に治癒するものは急性型、6か月以降も血小板減少が遷延するものは慢性型とされる。典型例では、急性型は小児に多くウイルス感染などの先行感染に引き続いて急激に発症し自然治癒することが多い。慢性型は成人に多く徐々に発症し推定発病から6か月以上にわたって経過し、発症時期が不明なことも多い。実際には発症時に急性型か慢性型かを判断することは困難なことが多く、本症例の場合も下痢症状が先行感染であった可能性はあるが、発症1か月以内に診断に至り治療介入をしているため急性か慢性かの区別は困難であった。

成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2012年版⁶⁾では、①無治療で血小板数が $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上維持できる、②治療中止（休薬）、あるいは維持量で $\text{Plt } 3 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上でかつ出血症状がない、ということを用いた治療目標としている。現在、本邦では治療のFirstlineに副腎皮質ステロイド、Secondlineに脾臓摘出術（脾摘）、Thirdlineで各種薬物療法が推奨されており、TRAはThirdlineの中で唯一保険適用のある薬剤である⁶⁾。

重篤な出血、術前や分娩前などの緊急治療を要する場合に一時的に血小板数を増加させる方法として γ グロブリン大量療法がある。 γ グロブリンの効果のピークは3～5日後、効果持続期間は3～4週間といわれている⁷⁾。血小板減少や出血傾向を合併する場合の血液透析の施行はシャント穿刺、抜針時に出血リスクを伴うため、 γ グロブリン大量療法を行った後に腹膜透析カテーテルを挿入し腹膜透析を導入するという選択肢も考えられた。しかし本症例では、患者自身が当初から血液透析を強く希望していたこと、ロミプロスチムの併用により比較的短い経過で血小板数が回復傾向に転じたことから最終的に腎代替療法として血液透析を選択した。

成人ITPの治療において*H.pylori*陽性例では急性、慢性にかかわらず除菌療法から始めることになっている。しかし $\text{Plt } 1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満の症例では、除菌により出血傾向が悪化するという報告から、ステロイド治療や免疫グロブリン大量療法を先行させることが推奨されている⁶⁾。本症例でもPSL 40 mg/日の経口投与から開始し、 $\text{Plt } 1 \times 10^4/\mu\text{L}$ を超えたところで*H.pylori*除菌療法を行った。*H.pylori*除菌に関して、腎不全患者では、通常量の3剤併用療法で高い除菌率が得られたという報告⁸⁾があるが、透析患者ではアモキシシリン

を通常量の半量（750 mg/日）にした3剤併用療法で十分な効果が得られたという報告⁹⁾がある。本症例では透析患者としてアモキシシリンを減量し除菌を達成できていたが、血小板数の改善はみられなかった。Secondlineとされている脾摘はITPの診断から6～12か月以上経過した症例が望ましいとされており、本症例でも、将来の感染のリスクや周術期の出血コントロールの問題を考慮して、脾摘は施行せず、ThirdlineのTRAを使用した。

本邦で使用可能なTRAには、内服薬であるエルトロンボパグと皮下注製剤であるロミプラスチムの2種類がある。エルトロンボパグは主に肝臓で代謝され、未変化体は尿中に排泄されない。また分子量は564と小さいが蛋白結合率は極めて高く（99.9%以上）透析性は低いとされている。薬物動態の検討では、腎機能低下によるエルトロンボパグの血中濃度変化は認められなかったという報告もある¹⁰⁾。それに対し、ロミプロスチムは分子量が59,000と大きく、透析性は低いと考えられている¹¹⁾。維持血液透析患者に合併したITPに対してTRAが奏功したという報告（ロミプロスチム¹²⁾、エルトロンボパグ¹³⁾）はあるが、腎不全患者への使用経験は少なく現時点では慎重投与となっている。

本症例ではエルトロンボパグによる治療反応性は乏しく、ロミプロスチムの皮下注射に切り替えたところ血小板数の上昇がみられた。内服が可能な患者に対しては通常エルトロンボパグから開始するが、エルトロンボパグの消化管からの吸収は食事や併用薬剤の影響を受けやすく、空腹時に内服するなど注意が必要である。本症例の場合、入院後から内服していた炭酸カルシウムが、エルトロンボパグの吸収を妨げていた可能性があった。PSLや*H.pylori*除菌の効果が遅れてできた可能性を完全には否定できないものの、血小板数の回復が初期治療開始から8週間以上経過しており、主にロミプロスチムの併用が治療効果発現に寄与したものと考えている。

今回、ステロイド使用下で中心静脈カテーテルを留置し、血液透析を施行しており、感染のリスクが高い状態であったことからエルトロンボパグからロミプロスチムへの切り替え、ロミプロスチムの増量については添付文書よりも早い段階で施行した。

本症例のようにエルトロンボパグ不応例でロミプロスチムが奏功したという報告は散見される。Aokiら¹⁴⁾の報告では、エルトロンボパグはJAK-STAT経路、MAPK経路を活性化することにより巨核球の増殖と分化を促進するのに対し、ロミプロスチムはJAK-STAT経路、MAPK経路に加えPI3K-AKT経路も活

性化させることで、内因性のトロンボポエチンにより近い効果が得られる可能性を指摘している。また Khellaf ら¹⁵⁾の報告では、エルトロンボパグで効果がみられなかった ITP 患者の 80% (10 人中 8 人) がロミプロスチムに反応し、またロミプロスチムで効果がみられなかった患者の 46% (13 人中 6 人) がエルトロンボパグに反応したとして、2 剤間に交差耐性が生じないという可能性も示唆されている。その効果の発現が異なる原因としては投与経路・吸収・代謝経路の違いや患者の吸収機能、併用薬物との相互作用、薬物代謝酵素やトランスポーター、受容体などの遺伝子多型 (SNP)、腎機能や肝機能、年齢・性別などの関与が考えられている。

また本症例ではアルコール性肝硬変を合併しているが、肝硬変に伴う血小板減少は脾臓での血小板破壊の亢進に加えトロンボポエチンの産生抑制が原因とされており、肝硬変が TRA への反応性に関与した可能性もある。

TRA の副作用として、① 使用中止による (ベースライン時以上の) 血小板減少の悪化、② 過剰な血小板増多による血栓症、③ 骨髄で細網線維形成促進 (長期投与による骨髄線維化)、④ 長期投与による白血病化のリスク (特に骨髄異形性症候群を合併した場合)⁷⁾がある。難治性 ITP に関しては、TRA の長期使用による安全性の検証が必要であり、また本症例のような腎不全患者では特に使用経験は少なく、今後も注意して経過をみていく必要がある。

結 語

末期腎不全患者に ITP を合併し、ステロイド、*H. pylori* 除菌治療に加え TRA を使用し、内シャント穿刺による血液透析導入が可能となった 1 例を経験した。TRA は腎不全患者に対して慎重投与となっているが、本症例においては短期間ではあるが十分な治療効果が得られ、かつ副作用はみられなかった。今後長期間の維持投与が必要となった場合には副作用の発現についてさらなる注意が必要である。

文献

- 1) 宮川義隆. 血小板増加薬の臨床開発. 臨床血液 2009; 50: 1434-43.
- 2) 宮川義隆. 特発性血小板減少性紫斑病に対するトロン

ボポエチン受容体作動薬の臨床導入. 血液内科 2011; 63: 369-75.

- 3) 倉田義之. 臨床個人調査票集計により特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患克服研究事業, 血液凝固異常症に関する調査研究 平成 20 年度総括・分担研究報告書, 2009, 38-44.
- 4) 柴田隆夫, 高松泰. トロンボポエチン受容体作動薬. 臨床と研究 2012; 89: 28-33.
- 5) McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. Blood 2004; 103: 1364-9.
- 6) 藤村励吾, 宮川義隆, 倉田義之, 桑名正隆, 富山佳昭, 村田満. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版. 臨床血液 2012; 53: 433-42.
- 7) 横山健次. 血液疾患における γ グロブリン大量静注療法. 炎症と免疫 2010; 18: 157-61.
- 8) Mak SK, Loo CK, Wong AM, et al. Efficacy of a 1-week course of proton-pump inhibitor-based triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with and without chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2002; 40: 576-81.
- 9) Itatsu T, Miwa H, Nagahara A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in hemodialysis patients. Ren Fail 2007; 29: 97-102.
- 10) Bauman JW, Vincent CT, Peng B, Wire MB, Williams DD, Park JW. Effect of hepatic or renal impairment on eltrombopag pharmacokinetics. J Clin Pharmacol 2011; 51: 739-50.
- 11) ロミプレート皮下注 総合製品情報概要, 協和発酵キリン株式会社.
- 12) Al-Jafar H, Giagounidis A, El-Rashid K, Al-Ai M, Hakim AA. Use of romiplostim in a hemodialysis patient with primary immune thrombocytopenia. Ann Pharmacother 2012; 46: e31. doi: 10.1345/aph.1R134. Epub 2012 Oct31.
- 13) 中山ちひろ, 神田真聡, 近藤真, 山本聡, 向井正也. 血液透析で eltrombopag を使用した免疫性血小板減少症の 1 例. 市立札幌病院病誌 2013; 72: 27-30.
- 14) Aoki T, Harada Y, Matsubara E, et al. Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations. J Clin Pharm Ther 2012; 37: 729-32.
- 15) Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. Hematologica 2013; 98: 881-7.