

## 脾摘を目的としてロミプロスチムを用いた 免疫性血小板減少症の3症例

田 口 淳                      板 橋 めぐみ                      小 山 哲  
大 草 恵理子                  磯 貝 宜 広<sup>1)</sup>                      熱 田 幸 司<sup>2)</sup>  
新 谷 恒 弘<sup>2)</sup>                      白 石 好<sup>2)</sup>                          石ヶ坪 良 明<sup>3)</sup>

静岡赤十字病院 血液内科

1) 同 整形外科

2) 同 外科

3) 横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学

**要旨：**慢性免疫性血小板減少症の3例に脾摘術前の血小板増加を目的としてトロンボポエチン受容体作動薬ロミプロスチムを投与した。【症例1】33歳女性。挙児希望。投薬減量のため脾摘実施。ロミプロスチム1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ より投与開始し、5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ まで増量した。手術直前に血小板低下し、グロブリン製剤を併用した。【症例2】67歳女性。無菌性骨壊死のためステロイド減量目的に脾摘実施。ロミプロスチム2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ で血小板維持し脾摘を行った。術後に血小板 $73 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで上昇したが、血栓症を併発すること無く軽快退院した。【症例3】75歳女性。再燃時に治療不応性となり脾摘を計画。先行してエルトロンボパグ投与したが白血球 $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ に上昇。血小板の反応は見られず、ロミプロスチムに変更。5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ まで増量し、血小板増加したが白血球も $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上に再上昇した。脾摘予定直前に下肢動脈閉塞を発症。2度の血栓除去術後も循環改善せず下肢離断術を行った。血栓増悪時に血小板数は正常下限だったが、白血球は $50,000/\mu\text{l}$ 以上まで上昇を認め、血栓形成に関与したと推測された。

**Key word：**ロミプロスチム, TPO作動薬, 脾摘, ITP, 血栓症

### I. はじめに

免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia ; ITP) に対する免疫グロブリン大量療法 (IVIg) は、投与後24から48時間以内に65~80%の症例で血小板増加効果が発現する。この高い奏効率と比較的即効性であることから、これまで外科手術前や重篤な出血合併時の治療の中心であった。しかしIVIg不応例もあり、最大効果の持続期間が7日間程度と短期間であることが問題となることもあった。

ITPでは従来考えられていた消費性血小板減少に加え、巨核球増殖や血小板産生に対する抑制的な免疫反応が働いていることが明らかとなった<sup>1)</sup>。消費亢進の抑制を目的とした従来のITP治療は、ロミプロスチムとエルトロンボパグの2つのトロンボポエチン (thrombopoietin; TPO) 受容体作動薬の開発により、産生刺激で消費を凌駕する新たな局面を迎えた。臨床試験で示された高い奏功

率と共に、回復した血小板数を維持できるようになり、待機的手術症例では予定を確実なものとする利点がある。当院で実施した脾摘術を目的として前処置にロミプロスチムを用いた3症例について報告する。

### II. 症 例

#### 【症例1】

33歳、女性。

脾摘理由：第2子の挙児希望。

現病歴：2006年、過多月経と下肢紫斑を主訴に他院総合病院血液内科を受診。ITPと診断され、プレドニゾン内服で外来治療されていた。2008年8月、妊娠を契機に血小板 $0.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ に低下。産婦人科とともにITP合併妊娠の一括管理のため以後当院に転院となった。当院初診時の抗ヘリコバクターピロリ抗体は陰性。妊娠期間中プレドニ

ゾロン0.1~0.4 mg/kg/日で血小板 $6 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上と安定してたが、帝王切開予定1週間前より低下したためIVI g 0.4 g/kg/日の2日間投与を行い分娩した。分娩後は一時的に血小板数の正常化が得られたが、プレドニゾン漸減により再び $3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以下に低下した。ダナゾールを併用したが肝障害のため早期に中止。プレドニゾン減量の目的にメテノロンの併用を行い外来治療継続していた。

2010年、患者より第2子の挙児希望の申し出があった。胎児への影響から妊娠時は蛋白同化ホル

モンのメテノロンは中止を要するが、血小板数維持のため長期間プレドニゾロンの増量を行うことでの妊娠合併症が危惧された。また出産後の通院中も感染合併時に急激な血小板減少を来すことがあり、投薬減量と安定した血小板維持を目的として脾摘を行う方針となった。ロミプロスチム $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 週1回投与から開始。初回投与の1週間後に血小板 $6.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$ に上昇したが、以後低下したため徐々に投与量を増加し、 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ を維持量とした(図1)。脾摘予定3日前の検査で血小板数 $4.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ まで低下し、IVI g 0.4 g/kg/

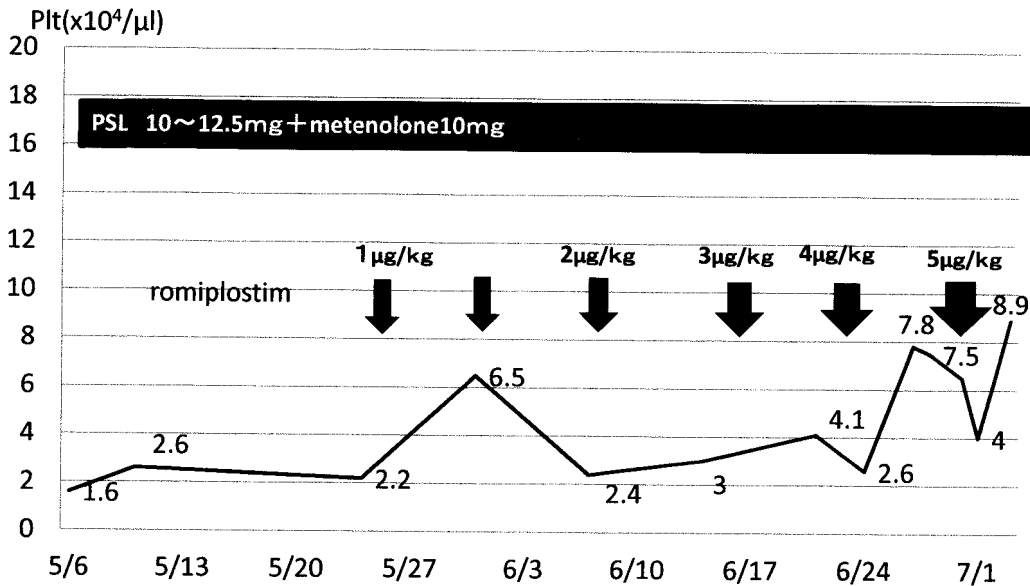


図1 症例1 ロミプロスチン投与時経過表  
PSL: プレドニゾン

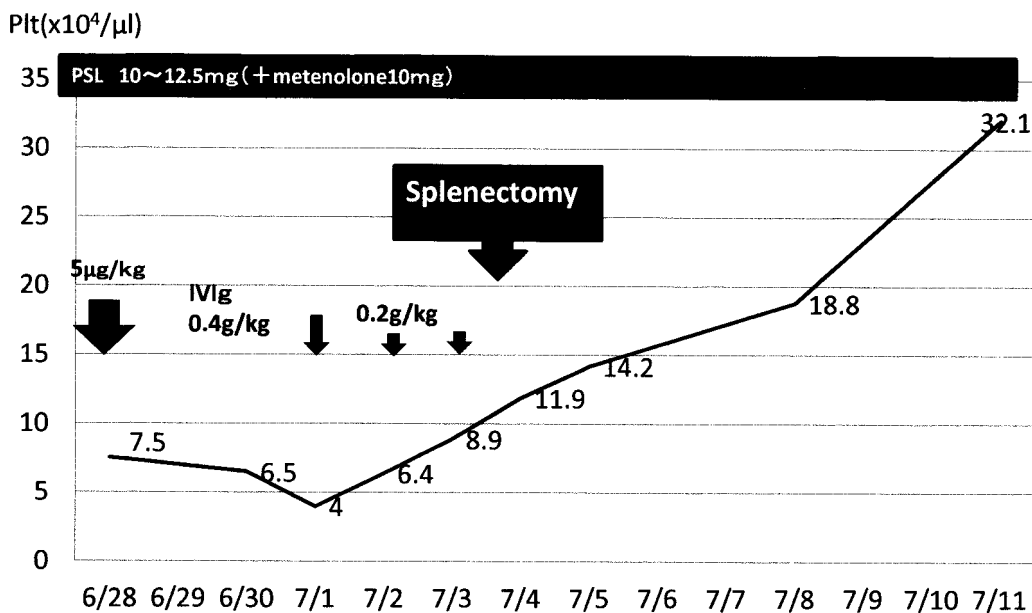


図2 症例1 脾摘時経過表  
IVIg: グロブリン製剤

日を投与。翌日血小板数回復見られたため0.2 g/kg/日で2日間追加し腹腔鏡下脾摘術を行った。脾摘後は血小板増加しメテノロンを中止した(図2)。以後も血小板は正常値を維持しているためプレドニゾロン10mg/日より漸減し中止可能となった。

【症例2】

67歳，女性。

脾摘理由：無菌性骨壊死合併のためステロイド減量目的。

現病歴：2002年健康診断で血小板減少指摘され，当院血液内科受診しITPと診断した。初発時抗ヘリコバクターピロリ抗体陰性。プレドニゾロン0.2~0.4 mg/kg/日内服で外来治療されていた。

2011年6月，左膝痛のため近医整形外科受診。magnetic resonance imagingで骨壊死を指摘された。この時プレドニゾロン20mg/日内服で，出血症状は伴わないが血小板数は維持目標の $3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以下であった。投薬減量と血小板増加のため脾摘を行うこととなり，ロミプロスチム1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ を開始した。初回投与1週間目より血小

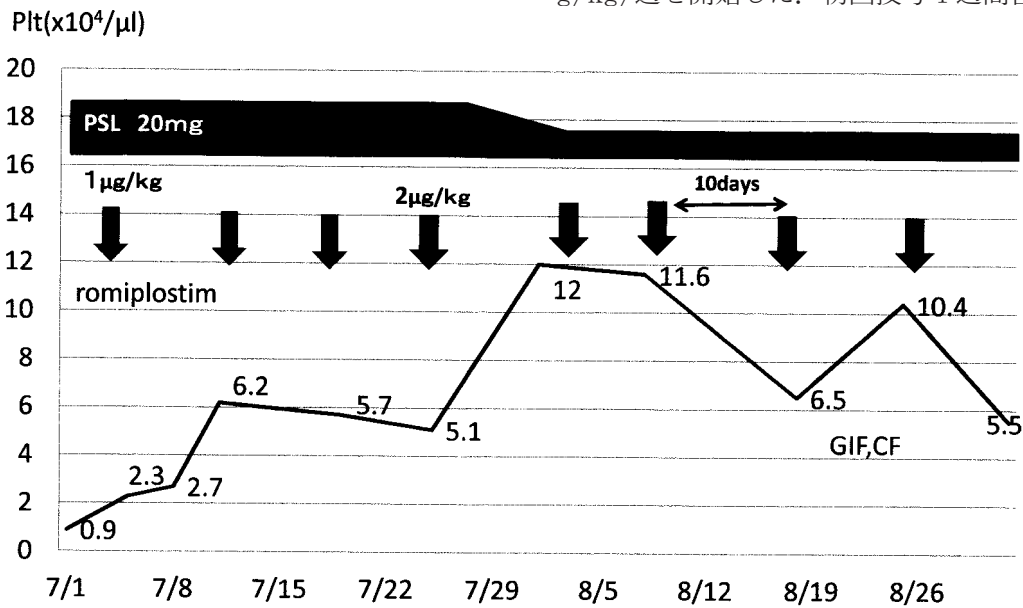


図3 症例2 ロミプロスチン投与時経過表

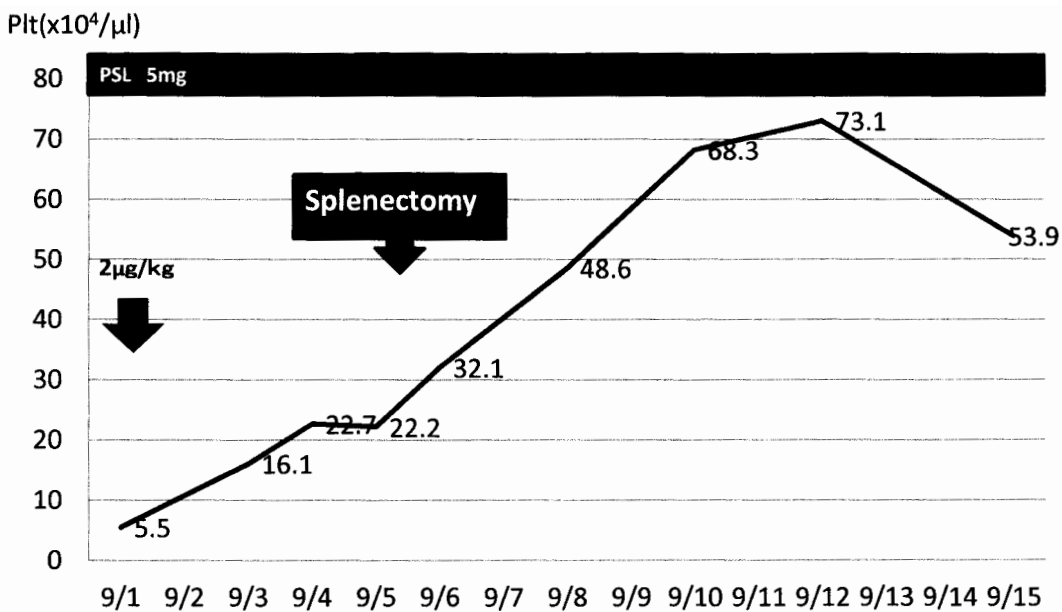


図4 症例2 脾摘時経過表

板数 5 万/ $\mu$ l 以上に上昇 (図 3)。2  $\mu$ g/kg/週で血小板数  $10 \times 10^4 / \mu$ l を維持し、プレドニゾロンを 0.1 mg/kg/日に減量して腹腔鏡下脾摘術を行った。脾摘後一過性に血小板数増加を来し、術後 8 日目に  $73 \times 10^4 / \mu$ l まで上昇したが血栓症を生じることなく自然軽快した (図 4)。

【症例 3】

75歳，女性。

主訴：血小板減少，両側耳下腺腫脹，頸部リンパ節腫脹。

現病歴：2010年 9 月，両側有痛性耳下腺腫脹のため総合病院耳鼻科受診。血小板減少を認め当院へ転送された。

既往歴：虫垂切除，子宮筋腫，高血圧。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

入院時検査所見：

末梢血検査 WBC  $3160 / \mu$ l (Neut 75% Eos 1.5% Lym 12.5% Mono 10.5%)，Hb 10.2 g/dl，MCV 93 fl，Ht 30.8%，Ret.  $7.1 \times 10^4 / \mu$ l，Plt  $0.9 \times 10^4 / \mu$ l

生化学的検査 T.Bil 0.6 mg/dl，LDH 219 IU/L，GOT 31 IU/L，GPT 19 IU/L，Alp 573 IU/L， $\gamma$ -GTP 67 IU/L，BUN 12.7 mg/dl，Cr 0.88 mg/dl，Amy 64 U/L，P-Amy 26 U/L，CRP 0.81 mg/dl

骨髓所見：有核細胞数  $13.6 \times 10^4 / \mu$ l，巨核球数  $31 / \mu$ l，芽球比率 1.5%，巨大好中球と軽度の赤芽球異型を認める。染色体G分染色法は正常核型 (46 XX)。

血清学的所見：PA-IgG 178，IgG 1432，IgA 116，IgM 21，直接及び間接クームス陽性，ハプトグロビン 57，IgG 4 10，SS-A <7，SS-B <7，RA(-)，抗ヘリコバクターピロリ抗体 <3 U/ml，HIV抗体，HBV抗原，HCV抗体，ATLAすべて陰性，mumps 抗体 (EIA) IgG 4.7 IgM 0.07，サイトメガロウイルス (CMV) 抗原 (C 10/C 11) 0/2陽性，抗CMV 抗体 (EIA) IgG 26.7 IgM 0.32  
 入院後経過：入院当日に血小板10単位輸注行ったが上昇は見られなかった。骨髓所見に軽度の異型が見られたが巨核球数は保たれ，血小板輸注抵抗性から免疫学的消費亢進と診断した。耳下腺腫脹原因検索のため針生検を予定し，IVIg 0.2 g/kg/日で開始した。投与 5 日目でも血小板上昇がみられないため生検を中止した。プレドニゾロン 1 mg/kg内服開始の直後より耳下腺腫脹は軽減。CMV 抗原 (C 10/C 11) 上昇したためガンシクロビル (GCV) 250 mg/日開始。プレドニゾロン開始後 3 週間でも血小板回復せず，ダナゾール 200 mg/日を併用した。その後CMV抗原陰性化に従い血小板数は増加し，プレドニゾロン 20 mg/日に減量し退院した (図 5)。退院後もCMV抗原

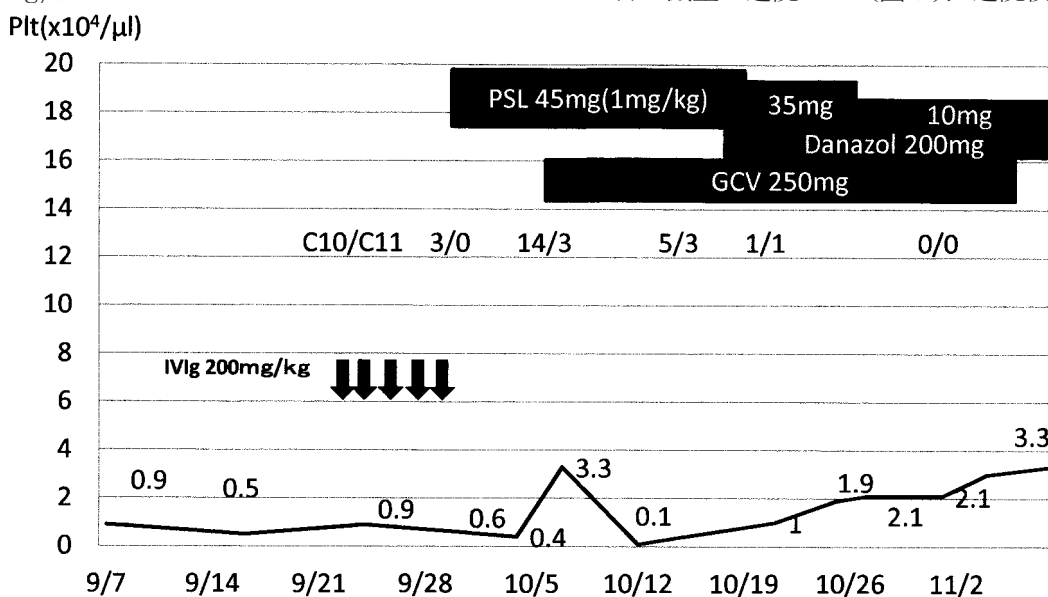


図 5 症例 3 初発時経過表  
 GCV：ガンシクロビル，C 10/C 11：血中サイトメガロウイルス抗原

上昇がみられたためバルガンシクロビル内服を併用しながらプレドニゾロンを継続した。

2011年4月、再度血小板 $0.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ に低下したため入院。CMV抗原陽性のためプレドニゾロン、ダナゾール、GCV併用したが今回は治療不応であった。脾摘を行う方針とし、エルトロンボパグ $12.5 \text{ mg/日}$ 連日内服開始。血小板増加せず $25 \text{ mg/日}$ に増量し継続したが、1か月後白血球 $20,000 / \mu\text{l}$ に上昇した。血小板増加が得られないためエルトロンボパグを中止し、ロミプロスチムに変更した。変更後白血球増加は改善、投与開始6週間後に $5 \mu\text{g/kg/週}$ まで増量したところより血小板の上昇が得られたが、同時に白血球の再上昇が認められた。

9月14日に一時退院し脾摘術待機としていたが、9月29日の受診時に左下肢痛の訴えがあった。左足首の脈波検出されず、急性動脈閉塞症の診断で同日緊急入院となった。

緊急入院時検査所見：

末梢血検査 WBC  $26950 / \mu\text{l}$  (Myel. 2%, Neut 80%, Eos 0%, Lym 15%, Mono 3%), Hb  $12.0 \text{ g/dl}$ , Plt  $14.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ , PT 11秒 (INR 0.95), APTT 27秒, フィブリノゲン  $492 \text{ mg/dl}$ , FDP  $7 \mu\text{g/ml}$ , AT-III 150%, プロテインC 128%, D-Dimer  $2.5 \mu\text{g/ml}$ , PAI-1  $30.5 \text{ ng/ml}$   
 生化学的検査 T.Bil  $0.6 \text{ mg/dl}$ , LDH  $524 \text{ IU/L}$ ,

GOT  $26 \text{ IU/L}$ , GPT  $16 \text{ IU/L}$ , Alp  $366 \text{ IU/L}$ , BUN  $15.3 \text{ mg/dl}$ , Cr  $1.10 \text{ mg/dl}$ , CRP  $3.67 \text{ mg/dl}$

骨髓所見 (9月8日) : 有核細胞数  $10.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ , 巨核球減少, 目視では確認あり, 芽球比率 1.5%, ベルオキシダーゼ陰性好中球0.3%. 染色体G分染色法 正常核型。

入院後経過：ロミプロスチムを中止し、ヘパリンとアルプロスタジルを開始。入院当日の9月29日と10月3日に緊急の血栓除去術を実施した。入院後も白血球増加は進行し、最高値で10月7日に $51,570 / \mu\text{l}$ まで上昇した。2度の血栓除去術にも関わらず下肢循環不全が増悪したため、10月11日左下肢離断術を行った。(図6)手術時白血球数 $36440 / \mu\text{l}$ ,血小板数 $4.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であった。術後の創感染時にも白血球 $20,000 / \mu\text{l}$ 以上に上昇し、術後1カ月を経過した11月14日まで $10,000 / \mu\text{l}$ 以上で持続した。ロミプロスチム中止後は血小板輸注、プレドニゾロン、GCV、ダナゾールのいずれにも不応性で血小板は $1 \text{ 万} / \mu\text{l}$ 未満から上昇せず経過している。このため脾摘は実施できていない。

### Ⅲ. 考 察

1994年、生体で産生される血小板産生因子TP Oのクローニングに成功した。これに先駆けて臨

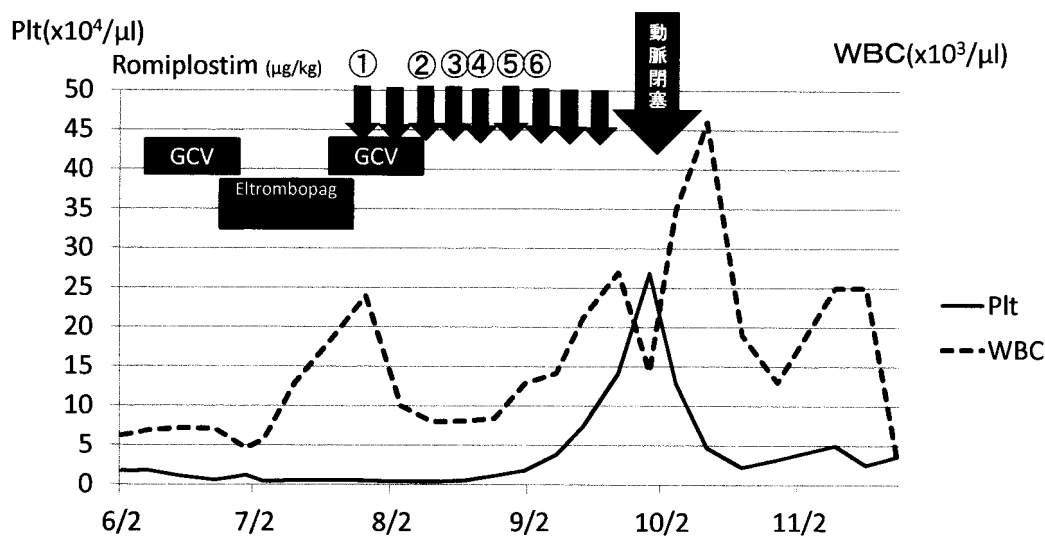


図6 症例3 トロンボポエチン受容体作動薬投与時経過表



床応用されたエリスロポエチンや顆粒球コロニー刺激因子と同様、血小板減少の様々な病態に対する遺伝子組み換え製剤 (recombinant human megakaryocyte growth and development factor: r-HuMGDF) 治療への期待が高まった。しかしr-HuMGDFの健常人での試験において、内因性TPOに対する中和抗体が誘導され血小板減少を来す例が生じたため臨床開発は中止された<sup>2)</sup>。

ロミプロスチムはTPO受容体結合配列を持つペプチドに、血液中半減期を延長する目的で免疫グロブリンFc部位を結合作用した遺伝子組み換え蛋白で、中和抗体産生を来すことなく血小板産生を促進する<sup>3)</sup>。慢性ITP患者を対象とした臨床試験において摘脾患者群の79%、非摘脾臓では88%に血小板 $5.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上の血小板増加効果が示された<sup>4)</sup>。

新規薬剤であるロミプロスチムは、本邦での投与開始量を $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ と規定されている。症例1と症例2では初回投与1週間後に血小板数 $> 5.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ へ上昇を認めたものの、繰り返す投与で低下したため維持量の増量が必要だった。2010年に報告されたヨーロッパ、米国、オーストラリアでの他施設臨床試験、2011年の本邦での第3相試験のいずれにおいても開始量は $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ であり<sup>5)6)</sup>、開始量を引き上げることで早期の目標血小板数到達が見込まれる。このことは脾摘前のように限定された期間の投与において準備期間の短縮とともに、投与回数を減らせるため医療費の抑制効果も期待できる。症例1では手術目的入院時の採血で血小板低下が計測され、IVIg併用で手術に臨んだ。術前2週の経過をみると、1週間の投与間隔では投与3日後ほどで血小板減少のちに回復がみられおり、IVIgの併用がなくても手術予定日に回復した可能性がある。症例2で脾摘後に血小板の過剰な回復を認めたが、これはITP患者への脾摘後にしばしば見られる反応で、TPO受容体作動薬の前処置特異的なものではない。非腫瘍性血液疾患では脾摘後90日以内の深部静脈血栓症と肺梗塞の発生率は各々0.63%、0.73%と報告されており、虫垂切除術より高い発生率ではあるが特別な対応を必要としない<sup>7)</sup>。しかし

ITPに限定した報告では、脾摘後に抗凝固療法を行わないと開腹、腹腔鏡下脾摘術ともに10%程度に肺梗塞を生じたとするものもあり<sup>8)</sup>、術後血栓防止療法が推奨されている<sup>9)</sup>。

非脾摘患者におけるロミプロスチム治療は従来の治療と比べても血栓症の増加は示されていない<sup>5)</sup>。一方で本態性血小板血症や真性多血症では、血小板数ではなく白血球数増加が血栓症の危険因子として報告されている<sup>10)</sup>。症例3は初診時に骨髄に軽度の異型が見られたが、貧血や白血球増加を伴わなかった。また造血障害の原因となるサイトメガロウイルス抗原が検出されており、感染に由来する異常とも考えられた。初回治療では標準的なITP治療にGCVを併用して血小板の正常化が得られており、治療反応性からも血液腫瘍性疾患は否定的であった。しかしTPO受容体作動薬のエルトロンボパグ、ロミプロスチムの投与時に、いずれの薬剤に対しても白血球増加を来している。TPO受容体 (c-Mpl) はTPOの結合で2量体を形成し、JAK 2とSTAT 3, STAT 5がチロシンリン酸化される。C-Mplは未分化な造血幹細胞にも発現しており<sup>11)</sup>、TPO作動薬がJAK 2を介して、潜在的な骨髄増殖性疾患形質をもった細胞の増殖刺激となったことが推測された。TPO作動薬投与中に白血球増加が見られた場合は、即座に中止する必要があることが強く示唆された。

#### IV. 結 語

慢性ITPに対するTPO受容体作動薬ロミプレート投与は、持続的な血小板増加効果を示し手術前投与において有用であった。しかし、他の治療に抵抗性のため投与した1例において、エルトロンボパグ、ロミプロスチム両薬剤で白血球増加を来した。継続投与による血小板回復時に重篤な血栓症を合併しており、TPO受容体作動薬投与時に検査を頻回に行い、白血球増加時には中止を要することが示唆された。

#### 参考文献

- 1) Mc Millian R, Wang L, Tomer A, et al.

- Suppression of in vitro megakaryocyte production by anti platelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004; 115:1364-1369
- 2) Li J, Yang C, Xia Y, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001; 98:3241-3248
  - 3) Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; 355:1672-1681
  - 4) Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombopenic purpura: a double-blind randomized control trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403.
  - 5) Kuter DJ, Rummel D, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010; 363:1889-1899.
  - 6) Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol* 2011; 94:71-80
  - 7) Rodeghiero F, Ruggeri M. Short-and long-term risk of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indication? *Br J Haematol.* 2012; 158:16-29.
  - 8) Mohamed SY, Abdel-Nabi I, Inam A, et al. Systemic thromboembolic complication after laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura in comparison to open surgery in the absence of anticoagulant prophylaxis. *Heatol Oncol Stem Cell Ther* 2010;3:71-77.
  - 9) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigational and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-186.
  - 10) Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak 2 mutation status. *Blood* 2007; 15;109:2310-2313.
  - 11) Kobayashi M, Laver JH, Kato T, et al. Thrombopoietin supports proliferation of human primitive hematopoietic cells in synergy with steel factor and/or interleukin 3. *Blood* 1996;88:429-436

## Use of romiplostim prior to splenectomy in 3 patients with chronic immune thrombocytopenia.

Jun Taguchi, Megumi Itabashi, Satoshi Koyama, Eriko Okusa,  
Norihiro Isogai<sup>1)</sup>, Kouji Atsuta<sup>2)</sup>, Tsunehiro Shintani<sup>2)</sup>, Kou Shiraishi<sup>2)</sup>,  
Yoshiaki Ishigatsubo<sup>3)</sup>

Department of Hematology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

1)Department of Orthopedic Surgery, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

2)Department of Surgery, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

3)Department of Internal Medicine and Clinical Immunology,  
Yokohama City University Graduate School of Medicine

**Abstract** : To increase platelets count prior to splenectomy, we treated 3 patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) with thrombopoietin receptor agonist romiplostim. **【Case 1】** A 33 years old female who wanted to become pregnant, so we planned splenectomy to quit taking metenolone and decrease dosage of predonizolone. Splenectomy was performed at the dose of romiplostim 5 mcg/kg/week, combination with administration of intravenous immunoglobulins (IVIg) 3 consecutive days before operation. **【Case 2】** A 67 years old female with aseptic bone necrosis. Splenectomy was performed at the dose of romiplostim 2 mcg/kg/week. After the operation, platelet count increased for a week, up to  $730 \times 10^9/L$ , without arising any thrombotic event. **【Case 3】** 75 years old female with relapsed ITP resistant to steroid, IVIg and danazol. At first, elthrombopag was administered for a month. Despite increasing of white blood cell(WBC) count up to  $20 \times 10^9/L$ , platelets count remained below  $10 \times 10^9/L$ , so we switched to romiplostim. Platelet counts had begun to increase at the dose of romiplostim 5 mcg/kg/week, accompanied with WBC count going up again. A several days before scheduled date of splenectomy, she suddenly developed left lower limb artery obstruction. Though emergency thrombectomy had done twice, the circulatory insufficiency worsened. Then we decided to perform amputation. At the time of the onset of thrombosis, platelet count remained lower normal range. In contrast with platelet, WBC count went on increase, up to  $50 \times 10^9/L$ , for a week after quit administrating romiplostim. This leukocytosis might be exacerbation factor of thrombosis.

**Key word** : immune thrombocytopenia, splenectomy, romiplostim, thrombosis