

〈症例報告〉

ロミプロスチムが奏効した肺胞出血併発移植後血栓性微小血管障害症

佐野 史典, 近藤 英生, 和田 秀穂

川崎医科大学血液内科学

抄録 造血幹細胞移植後に発症する血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy : TMA) は、治療法が確立されておらず、多臓器不全や重症出血をきたす予後不良な疾患である。今回、造血幹細胞移植後 TMA と肺胞出血を発症し、ロミプロスチム投与が奏効した症例を経験したので報告する。症例は20歳代の男性。20XX年6月節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型と診断し、化学療法後に母子間末梢血幹細胞移植を施行した。再発することなく経過し、移植1年後に、免疫抑制剤を中止した。治療による腎機能障害を呈していたが、高血圧に伴い腎機能障害が増悪した。高血圧緊急症と判断し、直ちに降圧剤を開始したが、腎機能障害はさらに進行し、血小板数は徐々に低下し、その後0.8万/ μL まで急激に低下したため、精査治療目的に入院となった。貧血の進行、LD高値、ハプトグロビン低値、破碎赤血球の出現を認め、ADAMTS13活性の低下やインヒビターは認めなかったため、TMAと診断した。血漿交換療法や新鮮凍結血漿 (FFP) の定期輸注、rTM (recombinant thrombomodulin) 投与で治療したが、5週間経過しても血小板数や病態の改善を認めなかった。その後、入院38日目に肺胞出血を発症した。長期間のTMA存在下での血小板輸血はリスクが高いと考え、ロミプロスチムの投与を開始した。その結果、血小板数増加により、肺胞出血は改善し、新たな臓器不全症状がでることなく治療し得た。移植後TMAにおける確立された治療法はないが、血小板減少に伴う出血症状に対してロミプロスチムが有害事象なく奏効する可能性が示唆された。ロミプロスチムの適応外使用については川崎医科大学附属病院医療倫理委員会にて承認されている。

doi:10.11482/KMJ-J201945011 (平成30年12月19日受理)

キーワード：血栓性微小血管障害症、肺胞出血、ロミプロスチム

緒言

造血幹細胞移植後に発症する血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は、様々な病因が想定されているが、血管内皮細胞障害が共通の原因と考えられている¹⁾。発症すると、治療法が確立されておらず、多臓器不全や重症出血をきたす予後不良な疾患である。今回、造血幹細胞移植後 TMA と肺胞出血を発症し、ロミプロスチム投与で救命し得た症例を経験したので報告する。

症例

症例：20歳代、男性。

主訴：血小板減少

現病歴：20XX年6月初旬から嘔声と微熱が出現した。近医耳鼻科受診し、右反回神経不全麻痺を指摘され、精査目的に当院紹介となった。精査にて体表リンパ節の腫大を認め、前縦隔腫瘍や心嚢液貯留を認めた。体表リンパ節生検から、Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (ENKL) (病期：IV B, IPI; high-int) と診断し

別刷請求先
佐野 史典
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学血液内科学

電話：086 (462) 1111
ファックス：086 (464) 1194
Eメール：sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp

た. DeVIC 療法を 3 コース施行し, CT 検査にて寛解を確認した. 進行期 ENKL であることから, SMILE 療法を 1 コース施行後, 同種造血幹細胞移植をすることに決定した. ドナーソースは HLA 一致同胞がいないため, 臍帯血を選択した. 同年11月, 前処置(cyclophosphamide 50mg/kg × 2day) + total body irradiation 12Gy) を用いて HLA 4/6合致の臍帯血移植を施行した. しかし, 生着不全のため再移植を施行することとなった. ドナーソースには, 半合致である母を選択し, 20XX+ 1年1月, 前処置 (fludarabine 30mg/m² × 5day + cyclophosphamide 50mg/kg × 1day + anti-thymocyte globulin 2.5mg/kg) を用いて HLA3/6合致 (HLA-Cw 合致) の母子間末梢造血幹細胞移植を施行した. GVHD (graft versus

host disease) 予防には tacrolimus を使用した. 3系統生着し, 急性 GVHD は出現することなく退院した. その後, 外来で再発することなく経過し, 移植後1年経過し, 慢性 GVHD も出現なく経過できたため, day390 (20XX+ 2年2月) に免疫抑制剤を中止した. 移植前処置や tacrolimus による腎機能障害を呈していたが, 免疫抑制剤の中止後から就労し忙しさのため, 食事療法を継続することができず, 徐々に血圧が上昇し150/90mmHg 程度で経過していたところ, 20XX+ 2年5月に血圧190/120mmHg 程度まで上昇し, 進行性に腎機能障害が増悪したため, 高血圧緊急症と診断し降圧剤を開始した. 血圧コントロールできたが, 腎機能障害はさらに進行した. 腎代替療法の検討を行う必要がある

Table 1. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood biochemistry			
WBC	14,740 / μ L	TP	6.0 g/dl	Na	134 mmol/L
Neut	88	Alb	3.4 g/dl	K	5 mmol/L
Eos	0	Glb	2.6 g/dl	Cl	96 mmol/L
Baso	0	T-Bil	1.2 mg/dl	Ca	7.7 mg/dL
Mono	5	D-Bil	22 %		
Lym	7 (%)	ALP	181 U/l	Haptoglobin	<5.0 mg/dL
RBC	352 × 10 ⁴ / μ L	γ GT	110 U/l		
Hb	10.8 g/dL	LD	1,650 U/l	IgG	772 mg/dL
HCT	32.1 %	ALT	84 U/l	IgA	64 mg/dL
PLT	0.8 × 10 ⁴ / μ L	AST	46 U/l	IgM	64 mg/dL
Retic	4.6 %	Crn	7.89 mg/dl		
Red cell fragment	2.3 %	UN	145 mg/dl	Thrombomodulin	12.3 FU/ml
		UA	7 mg/dl		
		Glu	101 mg/dl	ADAMTS13 activity	69 %
		CRP	0.18 mg/dl	ADAMTS13 inhibitor	<0.5 BU/ m l
		CH50	47.4 U/ml	Cold hemagglutination	<4
		C3	80 mg/dL	Direct coombs'test	(-)
		C4	26 mg/dL	Indirect coombs'test	(-)
Coagulation					
PT-Sec	9.9 Sec				
PT-INR	0.8				
APTT	25.8 sec				
Fibrinogen	181 mg/dL				
FDP	82.7 μ g/ml				
AT- III	128.7 %				
vWF activity	156 %				
vWF antigen	172 %				
Urinalysis					
pH	6				
Protein	(3+)				
Glucose	(\pm)				
Ketone bodies	(-)				
Bilirubinuria	(-)				
Occult blood	(3+)				
Urobilinogen	Normal				
Protein content	554mg /dL				

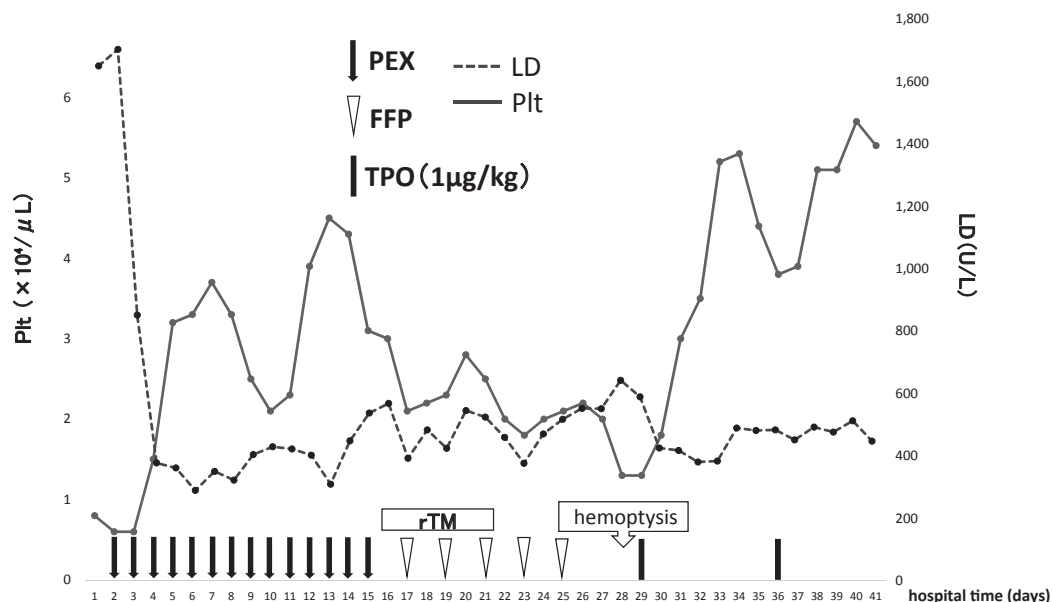


Fig. 1. Clinical course. Plasma exchange was performed 14 times. Thereafter, rTM was administered while FFP was administered. On the 28 th day he had hemoptysis and started taking TPO. PEX: plasma exchange, rTM: recombinant thrombomodulin, TPO: thrombopoietin receptor agonist

り治療方針決定のため、6月に腎生検を施行した。硬化糸球体を多く認め、間質の線維化・尿細管の萎縮が認められ、間質にリンパ球を認めたが、原因特定には至らなかった。移植後10万/ μL 前後で経過していた血小板数も徐々に低下し、7月の定期外来日の血液検査で0.8万/ μL まで急激な減少を認めたため、精査治療目的に入院となった。

身体所見：身長 174 cm，体重 58 kg，血圧 135/90 mmHg，脈拍 72 回/分・整，体温 36.6℃，SpO₂ (room air) 96%。眼瞼結膜軽度貧血様。眼球結膜黄染なし。口腔内出血なし。呼吸音正常。肝脾腫なし。体表リンパ節触知せず。両側下腿浮腫あり，圧痕性あり。両側下腿に点状出血あり。

検査所見：入院時検査所見を (Table 1) に示す。高度の血小板減少症に加え，網赤血球増加を伴う貧血を呈し，破碎赤血球を 2.3% 認めた。また，fibrinogen の低値と，FDP の高値を認め，軽度の肝機能障害と LD の著明な高値を認めた。ハプトグロビンは測定感度未満であり，直接および間接クームス試験は陰性であった。腎機能障

害を認めており，尿蛋白や潜血も陽性であった。vWF の抗原量は軽度増加を認め，ADAMTS13 活性は 69% で，インヒビターは認められなかった。便培養検査は陰性であった。

臨床経過：血小板の急激な減少，破碎赤血球の出現，LD の著明な高値とハプトグロビンが測定感度未満の溶血性貧血，腎障害の 3 徴候から，血栓性微小血管障害症 (TMA) の発症と判断した。直ちに血漿交換療法を開始した (Fig. 1)。TMA に伴った腎機能障害の増悪から急性腎不全となり尿量確保も困難となったため，血漿交換療法と同時に維持透析も開始となった。血漿交換療法の繰り返しにより，血小板の軽度の増加を認め，LD や FDP も低下傾向にあった。血漿交換療法を 14 回施行し，以後は FFP を週 3 回投与し経過を見ていたが，数日にて血小板の減少と LD の増加，破碎赤血球の増加を認めた。Recombinant thrombomodulin (rTM) を投与したが，病態の改善は得られなかった。入院 26 日目から上気道炎症状が出現し，その 2 日後の早朝に突然咯血し，呼吸困難と SpO₂ の著明な低下 (SpO₂ 80%，room air) を認めた。緊急

CTでは、左肺に陰影が出現し、肺胞出血と診断した(Figs. 2, 3). 集中治療室に入室し、挿管・人工呼吸器管理を開始した。挿管に伴う鎮静により血圧が低下し、肺胞出血の著明な増悪は回避できた。重篤な出血症状の出現のため、血小板輸血の投与を検討したが、血小板輸血によるTMAの増悪は免れず、腎臓以外の血栓塞栓症に伴う多臓器不全のリスクを考え、血小板輸血は施行しなかった。ただちに骨髓検査を施行し、骨髓内に巨核球が存在していることを確認後、ロミプロスチム(1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)の投与を開始した。2日後には効果がみられ、血小板数は5万/ μL 台を維持することができ、肺胞出血は増悪することなく改善し、抜管することが可能となった。計2回のロミプロスチム投与にて血小板数の回

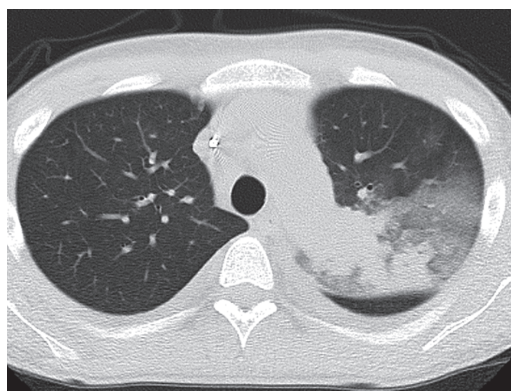


Fig. 2. CT: Consolidation in the left upper lobe, ground glass opacity(GGO) existed around that.



Fig. 3. Bronchofiber: Bleeding in the bronchi.

復を認めたが、維持透析からの離脱はできていない。その後、LD高値やハプトグロブリン低値については、持続しているが、腎臓以外の臓器不全症状は出現することなく経過している。ロミプロスチムの適応外使用については川崎医科大学附属病院医療倫理委員会にて承認されている(医倫-0057)。

考 察

TMAは、1952年にSymmersによって様々な基礎疾患に伴って血小板減少と溶血性貧血を認める病態に対して提唱された用語である²⁾。現在、TMAは全身もしくは腎臓内の血小板血栓による微小血管閉塞によって引き起こされる病態と理解されている³⁾。TMAの病態を示す代表疾患として、vWF切断酵素であるADAMTS13活性が著減することで発症する血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)、O157によって主に腎臓の血管内皮細胞が障害され発症する溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)、補体の過剰な活性化によって発症する非典型HUSがあり、二次性TMAの一つとして、造血幹細胞移植治療に関連した血管内皮細胞障害によって発症する移植後TMAが知られている。本症例は、血小板の急激な減少、クームス陰性の溶血性貧血と腎障害があり、PTやAPTTは正常で、フィブリノゲンやAT-Ⅲの低下がないことからDICは否定でき、TMAと判断した。そして、本症例の場合は、ADAMTS13活性の著減がなかったこととvWF抗原量の軽度増加があったことやO157の検出がなかったことから、移植後の二次性TMAと考えられた。しかし、造血幹細胞移植後1年以上経過しており、一般的な原因と考えられているカルシニューリン阻害薬は終了しており、慢性GVHD症状がなかったこと、発熱もなくCRPは陰性であり全身画像検査でも明らかな炎症所見を認めなかったことから、造血幹細胞移植治療による血管内皮細胞障害を伴っていた状況に、高血圧緊急症を併発したことにより、

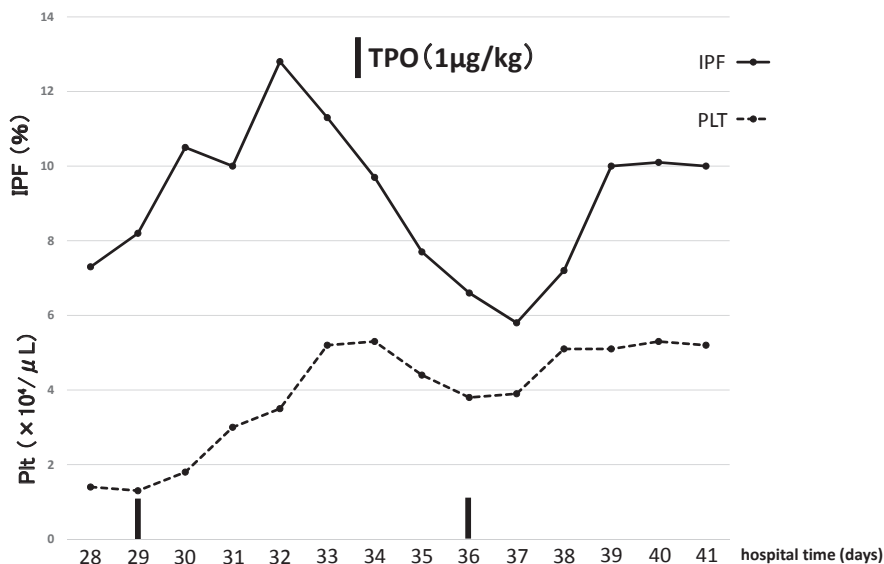


Fig. 4. Change of IPF in TPO administration. TPO was administered, IPF increased and platelets increased.

TPO: thrombopoietin receptor agonist

血管内皮細胞障害が増悪し TMA を発症したと考えられた。移植後 TMA の治療は確立されたものではなく、効果があると考えられている血漿交換療法⁴⁾と FFP の定期輸注, rTM 投与⁵⁾で治療した。しかし、血小板数の改善は認められなかった。経過中の突然の重症出血に対して、血小板輸血の投与を検討したが、血小板輸血による急激な血小板の増加は、「火に油を注ぐ」こと⁶⁾になり TMA を増悪させる可能性があった。しかし、移植後 TMA は、TTP とは異なり ADAMTS13 活性が著減しないことから、活動性出血が認められるときには血小板輸血は禁忌でないとする報告もある⁷⁾。このことから、当院では移植後 TMA 患者が重症出血をきたした場合には、FFP 輸注を継続しながら血小板輸血を施行してきたが、それにもかかわらず血小板輸血に伴う血栓塞栓症により多臓器不全をきたした症例を経験している。TPO 受容体作動薬は巨核球の成熟と血小板への分化を促進させ、薬剤開始後 5~7 日で血小板数が増加し始め、ピークは約 10~14 日後に得られる特徴を有する^{8, 9)} 薬剤である。血小板輸血による急激な血

小板数の増加を回避して、TPO 受容体作動薬であるロミプロスチムを投与して緩徐な血小板の増加を期待した。幼若血小板比率 (immature platelet fraction: IPF) は、骨髄の血小板産生能を反映しており、本例におけるロミプロスチム投与前後における変動を検討した。Day 29, 36 にロミプロスチムの投与後から IPF の増加を認め、それに合わせて緩徐な血小板数の増加を認めた (Fig. 4)。最近、造血幹細胞移植後血小板減少症に対して TPO 受容体作動薬を投与した症例が報告されてきているが、造血幹細胞移植後の二次性免疫性血小板減少症¹⁰⁾ や GVHD などに関連した血小板回復遅延症例¹¹⁾ に限定されている。本例は、ロミプロスチムを使用することで、血小板数を徐々に増加させ肺胞出血を止血でき、TMA による腎臓以外の多臓器障害を来たすことなく治療できた貴重な症例であると考えられた。

結 語

TMA による肺胞出血のために死亡している報告例¹²⁾はあるが、今回、我々はロミプロス

チムを使用することで、血小板の増加を確保し、出血症状の改善と、TMAを増悪させることなく経過をみる事ができた。移植後TMAにおける確立された治療法はないが、血小板減少に伴う出血症状に対してロミプロスチムが安全に奏効する可能性が示唆された。しかし、腎臓については、維持透析から離脱できていない状態であり、ロミプロスチムによる血小板増加が末期腎不全への移行を回避することができなかった原因の一つである可能性もある。今後もTMA存在下でのロミプロスチム投与については慎重に検討していく必要があると考える。

著者の利益相反開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

引用文献

- 1) Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S: Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 118: 1452-1462, 2011
- 2) SYMMERS WS: Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J* 2: 897-903, 1952
- 3) Moake JL: Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347: 589-600, 2002
- 4) 内山人二, 谷口享子, 加藤久人, 吉川修, 村上貞次, 梶田芳弘: 血栓性微小血管障害症 (TMA) を呈した悪性高血圧の若年者の1例. *日本透析医学会雑誌*40: 95-100, 2007
- 5) 松本雅則: 造血幹細胞移植後TMAの診断と治療. *日本造血細胞移植学会雑誌*5: 74-81, 2016
- 6) 松本雅則, 石指宏通, 八木秀男, 藤村吉博: ADAMTS13解析によるTTP/HUS診断. *Journal of Nara Medical Association* 57: 1-10, 2006
- 7) 松本公一, 加藤剛二: 小児幹細胞移植におけるGVHD未解決の課題と新しい展開 急性GVHDとTMA. *日本小児血液学会雑誌* 19: 90-95, 2005
- 8) 富山佳昭: 新規薬剤による免疫性血小板減少症の治療. *日本内科学会雑誌* 101: 2725-2732, 2012
- 9) Nurden AT, Viallard JF, Nurden P: New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 373: 1562-1569, 2009
- 10) 松本玲奈, 伊藤和広, 細野奈穂子, 松田安史, 田居克規, 酒巻一平, 青木剛, 山崎宏人, 中尾眞二, 山内高弘: 臍帯血移植後に二次性免疫性血小板減少症を発症した急性骨髄性白血病. *臨床血液*58: 433-437, 2017
- 11) Calmettes C, Vigouroux S, Tabrizi R, Milpied N: Romiplostim (AMG531, Nplate) for secondary failure of platelet recovery after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 46: 1587-1589, 2011
- 12) 庄田武司, 小谷卓矢, 武内徹, 榎野茂樹, 花房俊昭: 血栓性微小血管症と肺胞出血を合併し急激な経過をとった皮膚筋炎・強皮症の1例. *日本呼吸器学会雑誌*47: 227-231, 2009

〈Case Report〉

Transplantation-associated thrombotic microangiopathy and complicating diffuse alveolar hemorrhage successfully treated with romiplostim

Fuminori SANO, Eisei KONDO, Hideho WADA

Department of Hematology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT The treatment for thrombotic microangiopathy (TMA), which develops after hematopoietic stem cell transplantation, has not been established. TMA has a poor prognosis in which multiple organ failure and serious bleeding occur. We hereby report a case in which TMA and alveolar hemorrhage developed following hematopoietic stem cell transplantation, and romiplostim administration was effective for the treatment. The subject was a man in his twenties. He was diagnosed with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type in June 20XX and underwent mother-child peripheral stem cell transplantation after chemotherapy. No relapse had occurred, and the administration of immunosuppressive drugs was terminated one year after transplantation. Due to treatment, he had renal dysfunction, which was exacerbated by hypertension. We determined it to be hypertensive crisis and immediately initiated the administration of antihypertensive drugs. However, since renal dysfunction further advanced, the platelet count gradually decreased and then, suddenly dropped to 8,000/ μ L; he was then admitted to the hospital for intensive examination and treatment. The examination showed severe anemia, high lactate dehydrogenase (LD) levels, low haptoglobin levels, and the emergence of schizocytes, and neither a decrease in ADAMTS13 activity nor its inhibitors were observed. Therefore, the patient was diagnosed with TMA. Although the patient was treated with plasma exchange, periodical transfusion of fresh frozen plasma (FFP), and recombinant thrombomodulin (rTM) administration, neither the platelet count nor pathological conditions improved in five weeks. On day 38 of admission, the patient developed alveolar hemorrhage. We considered platelet transfusion to be very risky under the condition of a long-term presence of TMA and initiated romiplostim administration. Consequently, due to an increase in the platelet count, alveolar hemorrhage improved and the patient could be treated without any new symptoms of organ failure. Although there is no established therapy for patients with transplant-associated TMA, the results suggest that romiplostim may be effective for bleeding due to a decrease in platelet counts without causing adverse events. The off-label use of romiplostim has been approved by the medical ethics committee of Kawasaki Medical School Hospital.

(Accepted on December 19, 2018)

Key words : **Thrombotic microangiopathy, Alveolar hemorrhage pulmonary, Romiplostim**

Corresponding author
Fuminori Sano
Department of Hematology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 464 1194
E-mail : sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp

