

ロミプロスチムを使用した難治性乳児免疫性血小板減少症(ITP)の1例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 長谷川, 茉莉, 加藤, 文代, 星加, 将吾, 萩原, 幸世, 杉原, 茂孝 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031776

ロミプロスチムを使用した難治性乳児免疫性血小板減少症 (ITP) の1例

東京女子医科大学東医療センター小児科

ハセガワマツリ カトウ フミヨ ホシカ ショウゴ ハギワラ サチヨ スギハラ シゲタカ
長谷川茉莉・加藤 文代・星加 将吾・萩原 幸世・杉原 茂孝

(受理 平成29年1月31日)

A Case of Infant with Refractory Immune Thrombocytopenia (ITP) Treated with Romiplostim

Matsuri HASEGAWA, Fumiyo KATO, Shogo HOSHIKA,

Sachiyo HAGIWARA and Shigetaka SUGIHARA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

We report a case of a male infant with refractory immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim.

The patient had received intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy for ITP since the age of 3 months, but was hospitalized for recurrent thrombocytopenia.

On admission, there was no mucous membrane bleeding. Bone marrow examination, revealed increased megakaryocytes and characteristic findings of ITP. Because oral prednisolone and IVIg had no effect, we decided on observation. However, as he grew, his risk of bleeding for injury increased. We decided to use either a thrombopoietin (TPO) receptor agonist or rituximab. There are few reports of infants receiving TPO receptor agonists, but there are reports of infant deaths after used rituximab, and the remission rate with TPO receptor agonists is better than with rituximab. Therefore, we administered romiplostim, a TPO receptor agonist. We started romiplostim 2 months after ITP recurrence. His platelet count increased to $1 \times 10^4/\mu\text{L}$ at 6 weeks after the start of therapy, and reached $20 \times 10^4/\mu\text{L}$ without further treatment at 2 years after relapse. We assume his ITP is in remission.

Use of a TPO receptor agonist may be an effective non-operative treatment in refractory infantile ITP.

Key Words: infant with refractory immune thrombocytopenia (ITP), romiplostim, thrombopoietin (TPO) receptor agonist, Rituximab

緒 言

小児の免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia: ITP) に対し, 日本では2004年に日本小児ITP研究会より発表された「小児ITP診断・治療・管理ガイドライン」に沿った治療が行われている¹⁾. トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬やリツキシマブなど新規薬剤の登場により治療の選択肢が広がってきているが, 難治例に対する治療法は確立していない. 幼児以上の難治性ITPに対し, TPO受容体作動薬を使用した症例の報告は散見されるが, 乳

児ITPに対し使用した報告はない. 今回, 免疫グロブリン, 経口ステロイド薬に不応であり, TPO受容体作動薬による治療を行った難治性乳児ITPを経験したので報告する.

症 例

患者: 4か月, 男児.

主訴: 点状出血, 血小板減少.

出生歴: 在胎37週4日, 出生時体重2,520g, 正常分娩で出生, 仮死なし.

予防接種歴: 生後2か月よりHib, PCV, ロタ,

✉: 長谷川茉莉 〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10 東京女子医科大学東医療センター小児科
E-mail: hasegawa.matsuri@twmu.ac.jp

Table 1 Laboratory findings on admission

<Complete blood count>		<BM examination>	
WBC	10,500 / μ L	NCC	19.5×10^4 / μ L
RBC	380×10^4 / μ L	Megakaryocyte	234 / μ L
Hb	10.5 g/dL	Myelogram	
Ht	31 %	blasts	0.2 %
Plt	1.3×10^4 / μ L	promyelocytes	1 %
MPV	10.0 fL (8.2-12.8)	myelocyte	7 %
		metamyelocyte	5 %
Thrombopoietin	0.63 fmol/mL	band form	11.2 %
<i>H. pylori</i> stool antigen test (-)		segment neutrophils	7.4 %
CMV antigen (C7-HRP):		eosinophils	2.8 %
Positive cell 1 / Whole cell 50,000		proerythroblasts	0 %
Abdominal ultrasonography:		basophilic erythroblast	2.6 %
no hepatosplenomegaly		polyphilic erythroblast	4.4 %
		orthophilic erythroblast	13.8 %
		monocytes	8.6 %
		lymphocytes	36.2 %

HBV を、生後 3 か月より四種混合を接種している。

家族歴：出血性疾患の既往なし。

現病歴：生後 3 か月時に発熱・咳嗽・下痢を認め、近医を受診し、血小板減少 (1.6×10^4 / μ L) と両下腿の点状出血を指摘された。ITP が疑われ、東京女子医科大学東医療センター小児科紹介入院となった。凝固系正常で、臨床的に ITP と診断した。経静脈免疫グロブリン (IVIg) 1 g/kg を施行し、血小板数 28.1×10^4 / μ L に回復したため、入院 8 日目に退院となった。退院 5 日目より左肩に点状出血再出現し、退院 6 日目の退院後診察で血小板数 1.3×10^4 / μ L と血小板減少を認めたため、精査・加療目的に同日入院となった。

退院後は内服薬もなく、新たに発生した感染兆候も認めなかった。

入院時現症：体重 6.8 kg、身長 64.9 cm、体温 36.9 °C、心拍数 102 回/分、呼吸数 28 回/分、全身状態良好で粘膜出血を認めないが、左肩に点状出血を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：血液一般検査で血小板数 1.3×10^4 / μ L と減少し、平均血小板容積 (MPV) は正常範囲内だった。白血球数、赤血球数は正常で形態の異常も認めなかった。骨髓検査では芽球の増加は認めず、巨核球が増加し、巨核球周囲の血小板凝集付着像の欠如などの ITP に特徴的な所見を認めた。便中 *H. pylori* 抗原陰性で、腹部超音波検査では肝脾腫を認めなかった。トロンプオエチンは 0.63 fmol/mL だった。入院中に施行したいずれの尿検査・便潜血反応も異常なかった。CMV 抗原は陰性

だった。

入院後経過 (Fig. 1)：入院 2 日目に血小板 0.7×10^4 / μ L と低下したため、IVIg 1 g/kg を施行した。入院 5 日目に血小板数 4.4×10^4 / μ L に増加したが、再び、 1.4×10^4 / μ L に減少し、トラネキサム酸の内服を開始した。入院 15 日目より経口プレドニゾロン 2 mg/kg/日での治療を開始したが、効果は乏しく、速やかに漸減中止した。なお、トラネキサム酸については副作用と思われる嘔吐を認めたため入院 19 日目に中止した。IVIg での加療も施行したが、反応が徐々に乏しくなったため、無治療での経過観察の方針とした。血小板数 1×10^4 / μ L 以上を目標とするも、血小板数は徐々に減少し、 $0.5 \sim 0.9 \times 10^4$ / μ L を推移するようになり、無治療では目標の血小板数 1×10^4 / μ L を達成できないと判断し、両親へ適応外使用であることを文書を用いて、説明同意を得た上で、入院 50 日目よりロミプロスチムの投与を開始した。開始時の血小板数は 0.5×10^4 / μ L で、ロミプロスチム初回量 1 μ g/kg で投与を開始し、血小板数 $5 \sim 20 \times 10^4$ / μ L でのコントロールを目標に徐々に増量した。投与 6 週目頃より血小板数 1×10^4 / μ L 台を維持した。入院 4 か月後 (投与 10 週目) にロミプロスチム最大投与量 (10 μ g/kg) に達し、入院 6 か月後に退院となった。

退院後、保育園に入園し、感染に罹患する機会が増加した。感染時には血小板数が 40×10^4 / μ L を越えることがあり、ロミプロスチムをスキップした。非感染時でも血小板数が 10×10^4 / μ L 以上を維持したため、発症 7 か月 (0 歳 9 か月) よりロミプロスチム

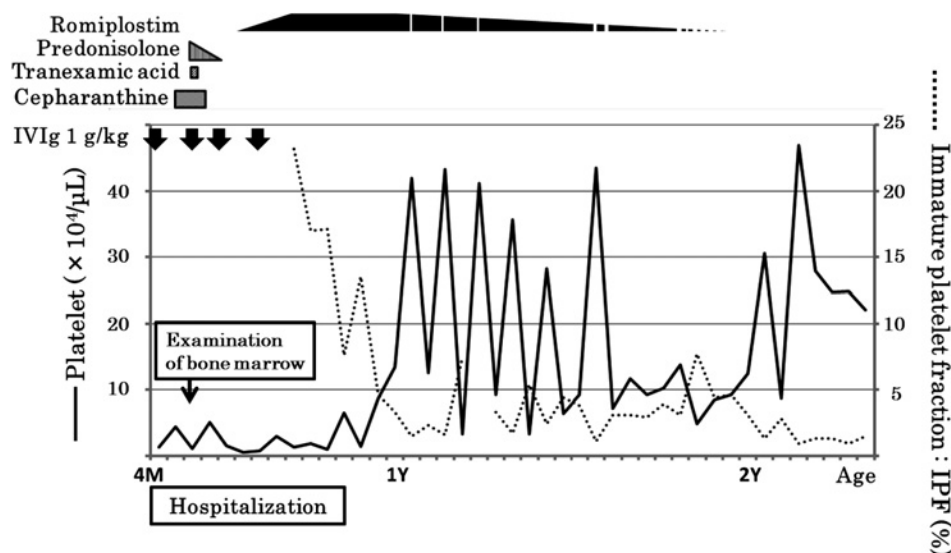


Fig. 1 Clinical course

の減量を開始した。しかし、発症9か月(1歳1か月)頃より感染に罹患することが減少し、非感染時には血小板数 $5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上の維持のためにロミプロスチムを減量しつつ、定期的な投与を要した。発症1年9か月(2歳)にロミプロスチムを中止したが、血小板数 $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 前後を維持でき、寛解に至ったと考えられた。発症2年(2歳3か月)より血小板数 $20 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上を維持できている。

当院では経過途中より幼若血小板比率 (immature platelet fraction : IPF) の測定が可能となった。血小板数が低いときには IPF は高値を示していた。また、血小板数が増加すると IPF は減少し、血小板数が減少すると IPF は増加していた。

考 察

ITP では重症出血や粘膜出血がない場合、日本の従来のガイドラインでは血小板数が2万以上であれば無治療、2万以下であれば介入を勧められてきた¹⁾。国際標準化基準では血小板数に関わらず無治療が第一選択である²⁾。本症例は再燃の ITP で、症状は紫斑のみであり、重症出血や粘膜出血を認めなかったため、IVIg か経口ステロイドが治療の主な選択肢である。無治療と高用量ステロイドの適切度は有意差がない。本症例は経口ステロイドに不応であり、経口ステロイドでの加療中、不機嫌により母親が精神的に追い詰められた経過があった。高用量ステロイドでの寛解の可能性は低く、副作用による不機嫌のリスクを避け、「無治療」での経過観察を行ったが、血小板数は常に $1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下であった。患児は生後4か月であり、発達とともに活動範囲が拡大し、

外傷に伴う出血のリスクは増加すると考えられた。母親の精神的負荷を軽減するためにも、血小板数を $1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上に保つ必要があると考えられ、新規薬剤である TPO 受容体作動薬やリツキシマブの使用を検討した。

TPO 受容体作動薬は、巨核球・血小板産生因子である TPO の受容体に結合し巨核球の成熟を促進し、血小板産生を亢進させる薬剤である³⁾。TPO は巨核球のみならず、造血幹細胞にも作用し、巨核球数を増加させ、血小板数を増加させる。よって、TPO 受容体作動薬による血小板数の増加は薬剤投与開始後5~7日で認められ、血小板数のピークは約14日後に得られる。

現在、日本で使用可能な TPO 受容体作動薬は経口薬のエルトロンボパグと皮下注製剤のロミプロスチムである。両薬剤とも初回投与量から開始し、血小板 $5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上を保つように漸増していき、血小板数は $5 \sim 20 \times 10^4/\mu\text{L}$ でコントロールし、増加しすぎる場合には適宜減量を試みる。

副作用は大きく2つ挙げられる。1つめは骨髓線維化で、定期的な血液検査で3系統の異常を認めた場合には骨髓検査でのフォローなどが必要となる。2つめは血栓塞栓症である。小児では一般的に血栓形成のリスクは少ないが、ITP では血小板の凝集機能が亢進しており、ITP であること自体が血栓形成のリスクとなるため、注意が必要である。

エルトロンボパグは成人に対する臨床試験は既に行われているが、小児に対して海外の臨床試験は現在進行形で結論が出ていない (0.5 mg/kg から開始

し、最大2 mg/kgまで増量し、安全性と有効性を検証中)。成人を対象とした臨床試験での寛解率は海外第III相試験(RAISE study)で79%との報告がある⁴⁾。また、食事や多価イオンを含む制酸剤・乳製品の相互作用による血中濃度の低下や錠剤を簡易懸濁した際の血中濃度の上昇が報告されている⁵⁾。

一方、ロミプロスチムは海外で第I/II相試験としてプラセボ対象無作為化比較試験で既に小児への有効性が示されている⁶⁾。

リツキシマブは、血小板に対する自己抗体を産生するB細胞を破壊することで血小板減少を防ぐ薬剤で、治療効果発現は1~7週間後と幅がある。2歳半~18歳の慢性ITP患者に対する臨床試験での寛解率は64.7%だった⁷⁾。

①TPO受容体作動薬は乳児での使用報告は少なく、リツキシマブは乳児での使用経験がある。②TPO作動薬は今後、新たな副作用が報告される可能性はあるが、現段階では大きな有害事象の報告はない。しかし、リツキシマブを使用した乳児では、使用7か月後に脳出血で死亡した例や感染症合併例の報告がある⁷⁾。③寛解率はリツキシマブに比べ、TPO作動薬の方が高い。以上より、TPO受容体作動薬を使用することとし、薬用量、服薬コンプライアンスや人工乳との相互作用を考え、皮下注製剤であるロミプロスチムの使用を決定した。

ロミプロスチム投与開始後の血小板数の増加は従来の報告より乏しく、本症例は慢性ITPとなった。しかし、発症2年を経て寛解に至り、TPO受容体作動薬が難治性乳児ITPに対し、有効である可能性が示唆された。

結 語

従来の治療に反応不良なITPの乳児例を経験した。TPO受容体作動薬、リツキシマブは共に小児ITPに適応のある薬剤ではなく、乳児ITPでの使用経験も少ないが、本症例は経口ステロイド不応例で

あり、ロミプロスチムを選択した。ロミプロスチム投与後は血小板数が維持できていた。発症1年9か月ほどでロミプロスチムを離脱でき、寛解が得られた。従来の治療に不応な難治性乳児ITPの治療として、TPO受容体作動薬が有効である可能性が示唆された。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 白幡 聡, 石井榮一, 江口春彦ほか: 小児特発性血小板減少性紫斑病—診断・治療・管理ガイドライン—. 日小児血液会誌 **18**: 210-218, 2004
- 2) Neunert C, Lim W, Crowther M et al: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood **117**: 4190-4207, 2011
- 3) 森麻希子, 花田良二: 【血液凝固・線溶・血小板—血栓と止血】ピンポイント小児医療 トロンボポエチン受容体作動薬. 小児内科 **46**: 272-276, 2014
- 4) Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study. Lancet **377**: 393-402, 2011
- 5) Wire MB, Bruce J, Gauvin J et al: A randomized, open-label, 5-period, balanced crossover study to evaluate the relative bioavailability of eltrombopag powder for oral suspension (PfOS) and tablet formulations and the effect of a high-calcium meal on eltrombopag pharmacokinetics when administered with or 2 hours before or after PfOS. Clin Ther **34**: 699-709, 2012
- 6) Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ et al: A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. Blood **118**: 28-36, 2011
- 7) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD et al: Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood **107**: 2639-2642, 2006
- 8) 今泉益栄, 松原康策, 前田尚子ほか: 血小板・ITP ITPに関する最近の展開—病態研究, 用語の国際標準化, 新規治療薬—. 日小児血がん会誌 **49**: 373-381, 2012