

報 告

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に伴う免疫性血小板減少症に対する
eltrombopag olamine の有効性

さいたま赤十字病院血液内科

サトウ ヒロユキ コミヤ ユウスケ ホシノ シゲル
佐藤 博之・小宮 佑介・星野 茂

(受理 平成25年1月22日)

Efficacy of Eltrombopag Olamine in Immune Thrombocytopenia Associated
with Diffuse Large B-cell Lymphoma

Hiroyuki SATO, Yusuke KOMIYA and Shigeru HOSHINO

Department of Hematology, Saitama Red Cross Hospital

A 78-year-old man visited our hospital because of thrombocytopenia, indicated by continuous nasal bleeding. He had no signs of any other underlying disease or condition, except for a left cervical lymph node about 1 cm in diameter. The elevated level of PAIgG and megakaryocytic hyperplasia in his bone marrow pointed toward idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), and he was administered prednisolone (PSL). However, although initial remission was seen, repeated recurrence of thrombocytopenia after tapering necessitated dose escalation of PSL. Thus, eltrombopag olamine (REVOLADE®) was administered 11 months later and it significantly improved thrombocytopenia. From that time, enlargement of the left cervical lymph node was observed. Biopsy of the lymph node revealed hyperplasia of abnormal B-lymphocytes, and thus, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) was diagnosed and chemotherapy (R-CHOP regimen) was administered. Because R-CHOP improved not only the lymph node involvement but also the platelet count, eltrombopag olamine was discontinued and PSL was tapered. Although lymphoproliferative disorder is a cause of immune thrombocytopenia, only 16 cases of concurrent immune thrombocytopenia and DLBCL have been reported thus far. Here, we report a case of DLBCL-associated immune thrombocytopenia that was misdiagnosed as ITP, was unresponsive to steroid therapy for over about a year, and was eventually successfully treated with eltrombopag olamine.

Key Words: diffuse large B-cell lymphoma, immune thrombocytopenia, eltrombopag olamine

緒 言

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) は、非ホジキンリンパ腫の 30~40% を占める最も頻度の高いリンパ腫の一亜型で、組織学的には大型異型 B リンパ球のびまん性増殖によるリンパ節の既存構造破壊を特徴とする。月単位での進行を示し、リンパ節病変を主体とするが約 40% では主病変はリンパ節外である。

一方、免疫性血小板減少症は、自己免疫機序による血小板の破壊亢進、産生抑制のため血小板数低値をきたす症候群で、基礎疾患や薬剤など明白な原因のないものを特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic

thrombocytopenic purpura : ITP) と呼ぶ。治療の第一選択はステロイド剤や、ヘリコバクター・ピロリ菌 (ピロリ菌) 除菌療法だが、治療抵抗性の場合脾摘が行われ、脾摘無効など難治例では eltrombopag olamine (レボレード®錠) などトロンボポエチン (thrombopoietin : TPO) 作動薬が使用される。免疫性血小板減少症のうち二次性のものは全体の 20% を占め、全身性エリテマトーデスなど膠原病、HIV など各種感染症、免疫不全、リンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative disorder : LPD) が原因となるが、慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia : CLL) 以外の LPD を基礎疾患とした報告はま

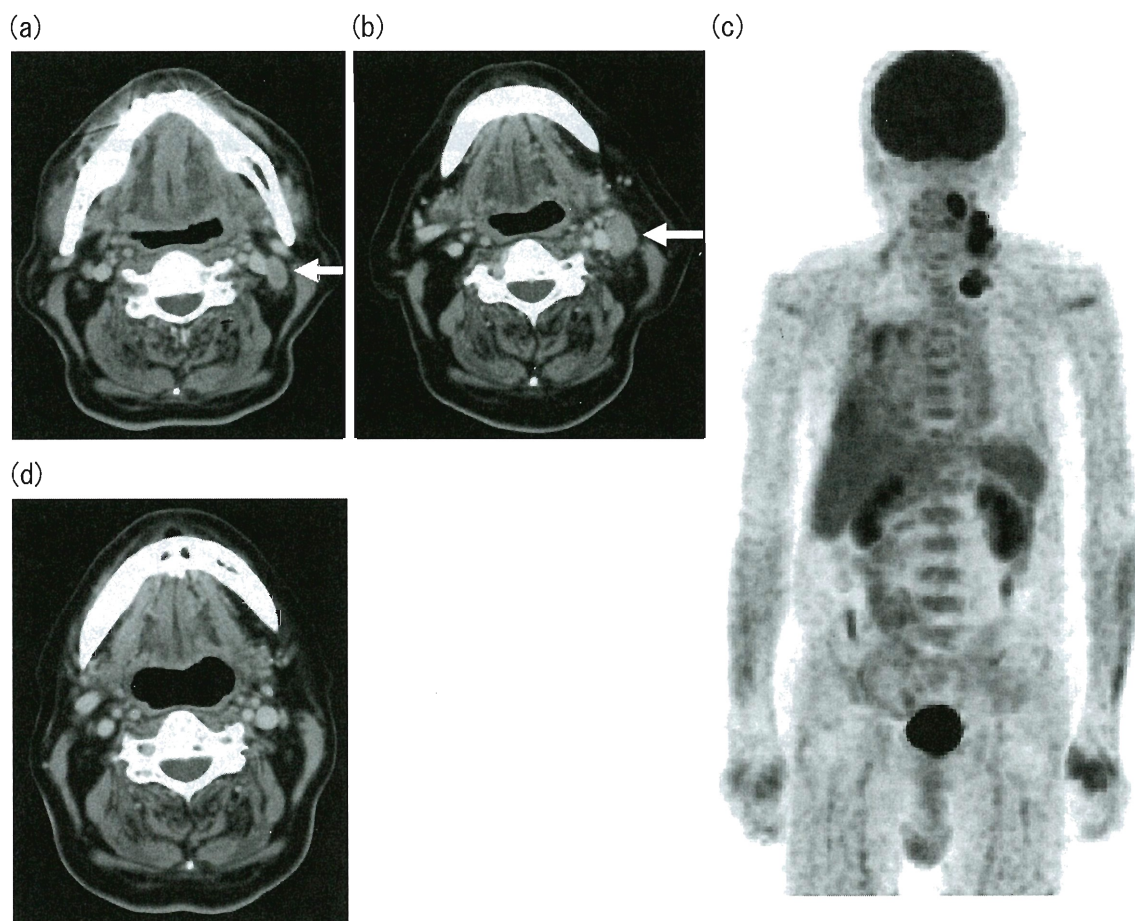


Fig. 1 Radiographic findings: (a) A computed tomography scan obtained before PSL administration showed a left internal jugular lymph node about 1 cm in diameter (arrow). (b) The enlarged left cervical lymph node (arrow) was detected 1 month after the start of eltrombopag olamine. (c) Positron emission tomography showed pronounced uptake of fluorodeoxyglucose in the left tonsil, cervical nodes, and supraclavicular nodes. (d) Enlargement of lymph nodes disappeared after the completion of R-CHOP therapy.

れである。

今回我々は、初診時 ITP と診断するも約 1 年間のステロイド治療に反応せず、eltrombopag olamine が有効であった DLBCL に伴う免疫性血小板減少症を経験したため報告する。

症 例

患者：78 歳男性

主訴：鼻出血

既往・家族・生活歴：特記すべき事項なし。

現病歴：生来健康。1 ヶ月前より鼻出血が持続するようになり、耳鼻科で加療を行うも改善なく血液内科を受診した。血小板数 0.1 万/ μl のため入院となった。身体所見上は皮膚に紫斑を認めるのみで、リンパ節腫脹や肝脾腫など他に異常所見を認めなかった。入院時検査所見では、血小板の著明な減少以外特記すべき所見を認めず、HCV、HIV、各種自

己抗体も陰性であったが、PAIgG 高値で、尿素呼気試験にてピロリ菌陽性であった。骨髓検査では巨核球産生増加以外異常所見なく、flow cytometry 上も異常細胞は認めなかった。全身 CT では左内深頸リンパ節腫大を認めるも 1cm 程度で、その他有意なリンパ節病変は認めなかった (Fig. 1a)。以上の結果より ITP と診断し、ピロリ菌の除菌とともに、prednisolone (PSL) 30mg ($0.5\text{mg}/\text{kg}$) の投与も開始した (Fig. 2)。その後徐々に血小板数は増加し第 16 病日に退院となった。頸部リンパ節も一旦消失した。

第 22 病日より PSL 減量開始したが、ピロリ菌陰性化にもかかわらず、PSL 12mg まで減量すると血小板数は $1\sim 2$ 万/ μl まで低下するため、PSL の増減を繰り返した。11 ヶ月後、再度、血小板数 2.1 万/ μl と低下したため eltrombopag olamine 12.5mg 併用開始。以後血小板数は 13.5 万/ μl まで上昇したため

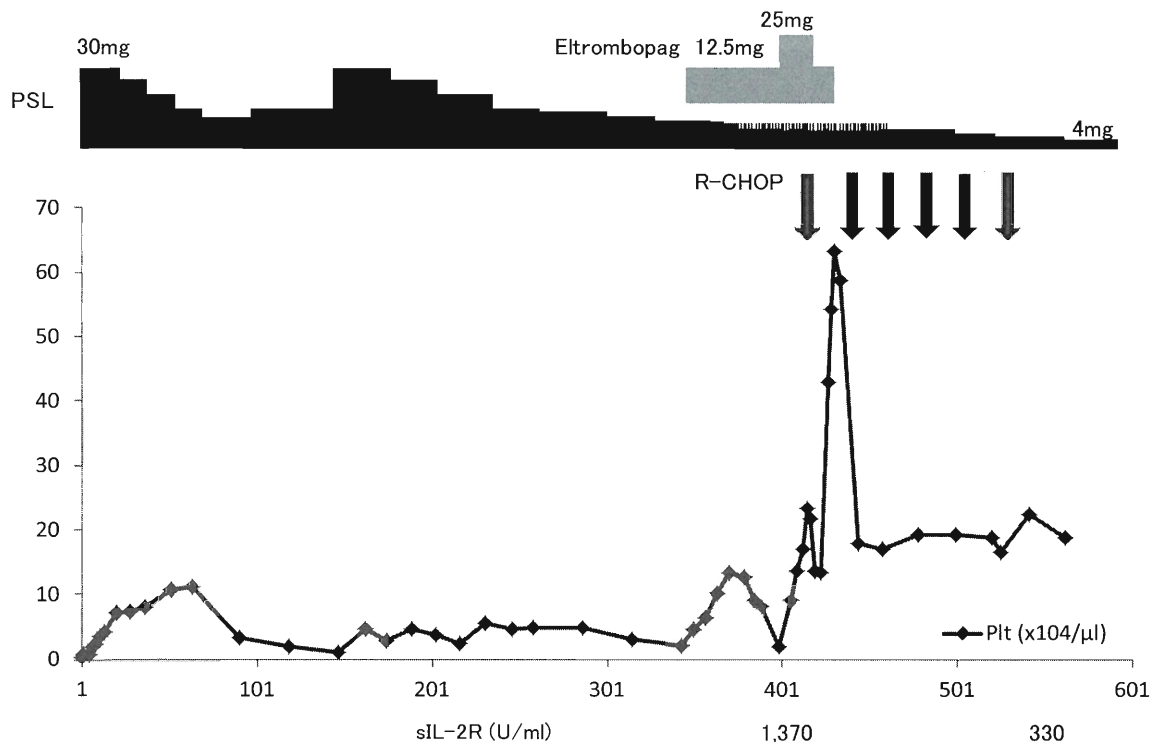


Fig. 2 Clinical course of our patient

PSL: prednisolone, Eltrombopag: eltrombopag olamine, R-CHOP: chemotherapy consisting of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone

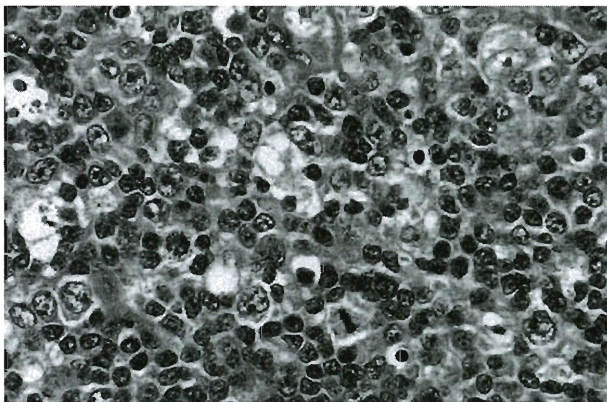


Fig. 3 Left cervical lymph node biopsy: Hematoxylin and Eosin staining showed that abnormal intermediate- to large-sized cells were admixed with small lymphocytes.

PSL 減量を再開し, eltrombopag olamine は 25mg まで増量した (Fig. 2). 12 ヶ月後左頸部腫脹を訴えたため CT 施行したところ, 同部のリンパ節腫脹再出現を認めた (Fig. 1b). FDG-PET/CT 検査では左口蓋扁桃腫大と, 左頸部, 左鎖骨上に最大径 2cm のリンパ節腫大を認め, 同部位に SUVmax 11.1 の FDG 集積を認めた (Fig. 1c). 頸部リンパ節生検では, 既存のリンパ節構造は失われ, 小型リンパ球に

混在し, 中～大型の異常細胞がびまん性に増生していた (Fig. 3). 異常細胞は免疫染色上 CD79a 陽性の B 細胞で, flow cytometry でも $\kappa(-)$ $\lambda(+)$ の単クローン性 B 細胞を認めたため, DLBCL と診断した. 骨髄検査では巨核球産生増加以外, リンパ腫細胞の浸潤など異常所見を認めず, リンパ腫病変は左口蓋扁桃と左頸部, 左鎖骨上リンパ節腫脹であったため臨床病期 IIA と判断した. 検査所見では血小板数はほぼ正常化していたが, sIL-2R は 1,370U/L と高値を認めた.

DLBCL の治療として, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone による化学療法 (R-CHOP 療法) を開始したところ, さらに血小板数は増加したため eltrombopag olamine は治療開始 2 週間後に中止. 継続投与していた PSL も徐々に減量した. 3~4 週間間隔で R-CHOP 療法を 6 回施行後, リンパ節病変は消失 (Fig. 1d), 血小板数は正常範囲内を維持し, sIL-2R も正常化した (Fig. 2).

考 察

免疫性血小板減少症の原因となる LPD として頻度の高いのは CLL で, 免疫性血小板減少症中の 2% を占める¹⁾. 一方, CLL 以外の LPD で免疫性血小板

減少症を呈する頻度は0~1.8%とまれである²⁾。特にDLBCLについては現在までに16例の報告のみで、本例同様免疫性血小板減少症が先行する報告例もある^{3)~6)}。

DLBCLを合併した免疫性血小板減少症はリンパ腫の治療に反応する例が多いが、ステロイド減量中に再燃するなど⁶⁾、ITPの標準的治療への反応性は不良である。そのためDLBCLの診断に必要な組織学的検索ができず、確定診断に難渋した報告もある⁷⁾⁸⁾。なおrituximabは単独で難治性ITPに対する有効性が証明されているが⁹⁾、DLBCL合併免疫性血小板減少症に対して使用した1例では無効であった¹⁰⁾。

本例でITP発症時に見られた左頸部リンパ節腫脹は1cm程度と軽度であったことから、何らかの病態に伴う反応性の病態や、非特異的な腫脹の可能性が高いと判断していた¹¹⁾。しかし後方視的には、PSL 30mg相当のステロイド治療で退縮する非ホジキンリンパ腫も報告されていること¹²⁾、PSLへの血小板数の反応性不良であったことなどから、当初よりDLBCLの病変であった可能性があり、本例はDLBCLに伴う免疫性血小板減少症であったことが推測される。

Eltrombopag olamineなどのTPO作動薬は、難治性ITPの80~90%に有効と報告されている¹³⁾¹⁴⁾。これまでにDLBCL合併免疫性血小板減少症にTPO作動薬を投与した報告はromiplostimを使用した1例のみであり、本例同様血小板数の明らかな改善を認めている¹⁵⁾。DLBCLに伴う免疫性血小板減少症に対してTPO作動薬が有効であると思われ、血小板数低値のため組織学的検索や化学療法が困難な例では、一時的なTPO作動薬の使用も選択肢に挙げるべきだが、より正確な治療効果の判断には今後の症例の蓄積が必要と考えられる。

結 論

本例はDLBCLに伴う免疫性血小板減少症に、eltrombopag olamineを使用し有効であった初めての例であるため、報告した。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Cines DB, Bussel JB, Liebman HA et al: The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* **113**: 6511-6521, 2009
- 2) Hauswirth AW, Skrabbs C, Schutzinger C et al: Autoimmune thrombocytopenia in non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* **93**: 447-450, 2008
- 3) Fink K, Al-Mondhiry H: Idiopathic thrombocytopenic purpura in lymphoma. *Cancer* **37**: 1999-2004, 1976
- 4) Caminal Montero L, Susano RC, Marroquin AG et al: [Immune thrombocytic purpura as the form of presentation of a non-Hodgkin's lymphoma]. *Rev Clin Esp* **194**: 998-999, 1994
- 5) 窪田哲也, 大畑雅典, 小林 誠ほか: Evans 症候群に合併した肺原発悪性リンパ腫の1例. *日呼吸器会誌* **40**: 965-969, 2002
- 6) Tan J, Wei J, Ni X et al: Immune thrombocytopenic purpura occurred prior to multiple extranodal diffuse large B cell lymphoma. *Platelets* **22**: 79-81, 2011
- 7) Baudard M, Pagnoux C, Audouin J et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura as the presenting feature of a primary bilateral adrenal non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* **26**: 609-613, 1997
- 8) Yamamoto E, Ozaki N, Nakagawa M et al: Primary bilateral adrenal lymphoma associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Leuk Lymphoma* **35**: 403-408, 1999
- 9) Godeau B, Porcher R, Fain O et al: Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* **112**: 999-1004, 2008
- 10) Uchiyama M, Sato K, Ikeda T: Diffuse large B-cell lymphoma complicated with autoimmune thrombocytopenia. *Intern Med* **50**: 1215-1218, 2011
- 11) Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA et al: Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol* **20**: 570-582, 1993
- 12) Spurr CL, Wilson WL: The treatment of lymphomas with adrenocortical substances. *South Med J* **48**: 1335-1338, 1955
- 13) Bussel JB, Cheng G, Saleh MN et al: Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **357**: 2237-2247, 2007
- 14) Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* **371**: 395-403, 2008
- 15) Al-Nawakil C, Park S, Chapuis N et al: Salvage therapy of autoimmune thrombocytopenic purpura revealing non-Hodgkin lymphoma by the thrombopoietin receptor agonist romiplostim. *Br J Haematol* **156**: 145-147, 2012