

エルトロンボパグにて慢性 C 型肝炎治療を完遂し得た 特発性血小板減少性紫斑病の 1 例

竹尾 高明¹⁾²⁾ 海野 啓¹⁾ 宮下 博之¹⁾ 中野 祐往¹⁾ 矢野 元義³⁾

難治性かつ慢性型の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対して、内服トロンボポエチン受容体作働薬 (エルトロンボパグ) が臨床応用されているが、エルトロンボパグは副作用としての肝機能障害に注意が必要であり、既に肝機能障害のみられる症例においてはその原因の評価はもちろん、同剤の投与に一層の慎重さが要求される。

今回我々は、1960 年代に ITP を初発し、頻回の輸血を受けた慢性 C 型肝炎合併の難治性 ITP 例に対してエルトロンボパグを投与した結果、本剤投与後の血小板数回復に続いて肝機能の改善も認められ、その後インターフェロン (IFN) 療法を開始、救済的な血小板輸血を要することなく治療を継続できた一例を経験した。

高度の血小板減少状態は、インターフェロン (IFN) 療法における出血リスクを高め、継続的治療の中止や延期を余儀なくされかねないが、慎重な評価と観察を前提に本剤を使用することで、同様の症例においても IFN 療法を安全に完遂できる可能性がある。

キーワード：ITP, エルトロンボパグ, 慢性 C 型肝炎, IFN, 血小板輸血

はじめに

難治性の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対して、トロンボポエチン受容体作働薬の有用性が認められ、本邦でも保険適応となっているが、副作用としての肝機能障害は無視できない。その頻度は約 10% と決して低くないが、今回、慢性 C 型肝炎合併の難治性 ITP 例に対してエルトロンボパグを投与し、血小板数回復に呼応した肝機能の改善を認め、さらにその後のインターフェロン (IFN) による C 型肝炎治療も血小板輸血を要することなく安全に施行できた 1 例を経験したので報告する。

症 例

48 歳、女性。

1967 年、2 歳時に ITP と診断され、紫斑、歯肉出血、鼻出血などの出血傾向を日常的に認めた。複数の専門施設において副腎皮質ステロイド療法、大量ガンマグロブリン療法 (IVIG)、脾臓摘出等が施行されたが、いずれも反応乏しく、血小板数は 1990 年に当院に転院後も $1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 前後で推移していた。

2008 年 2 月と 2009 年 3 月に、大量の性器出血により pre shock 状態で救急搬送され (血小板数 $0.7 \sim 1.0 \times 10^4/\mu\text{l}$)、いずれも PC10 単位を 2 回、また RBC はそれぞれ計 14 単位と計 8 単位を輸注した。最終的に 2009 年 6 月に子宮全摘出術が施行されたが、術中、術後に PC 20 単位を 2 回、10 単位を 2 回、RBC は手術当日に 14 単位、翌々日に 2 単位をそれぞれ輸注された。

手術後は婦人科的大量出血の不安からは解放されたが、鼻出血は頻回で、口腔粘膜、舌粘膜には常時径 20 mm 前後の粘膜出血を、また四肢には大小多くの紫斑を認めるなど、強度の出血傾向が続かなか、2010 年末よりエルトロンボパグが保険適応となったため、同剤の特性・副作用に関するインフォームドコンセントを得たうえで、2011 年 3 月より投与が開始された。7.5mg/day で維持投与されていたプレドニゾン内服はこの時点で中止となった。

なお、発症当時の輸血によると思われる慢性 C 型肝炎を合併 (2004 年 7 月 HCV-RNA 定量 1,700KIU/ml, genotype 1B) しており、軽度の肝機能障害が持続していた。消化器科の併診を継続するなか、エルトロンボパグによる血小板数の改善を経て、2013 年 4 月より慢性 C 型肝炎に対してペグインターフェロン (PEG-IFN α -2b)・リバビリン併用療法が開始された。

1) 市立四日市病院血液内科

2) 現：東海北陸ブロック血液センター

3) 市立四日市病院消化器内科

〔受付日：2014 年 12 月 19 日，受理日：2015 年 4 月 20 日〕

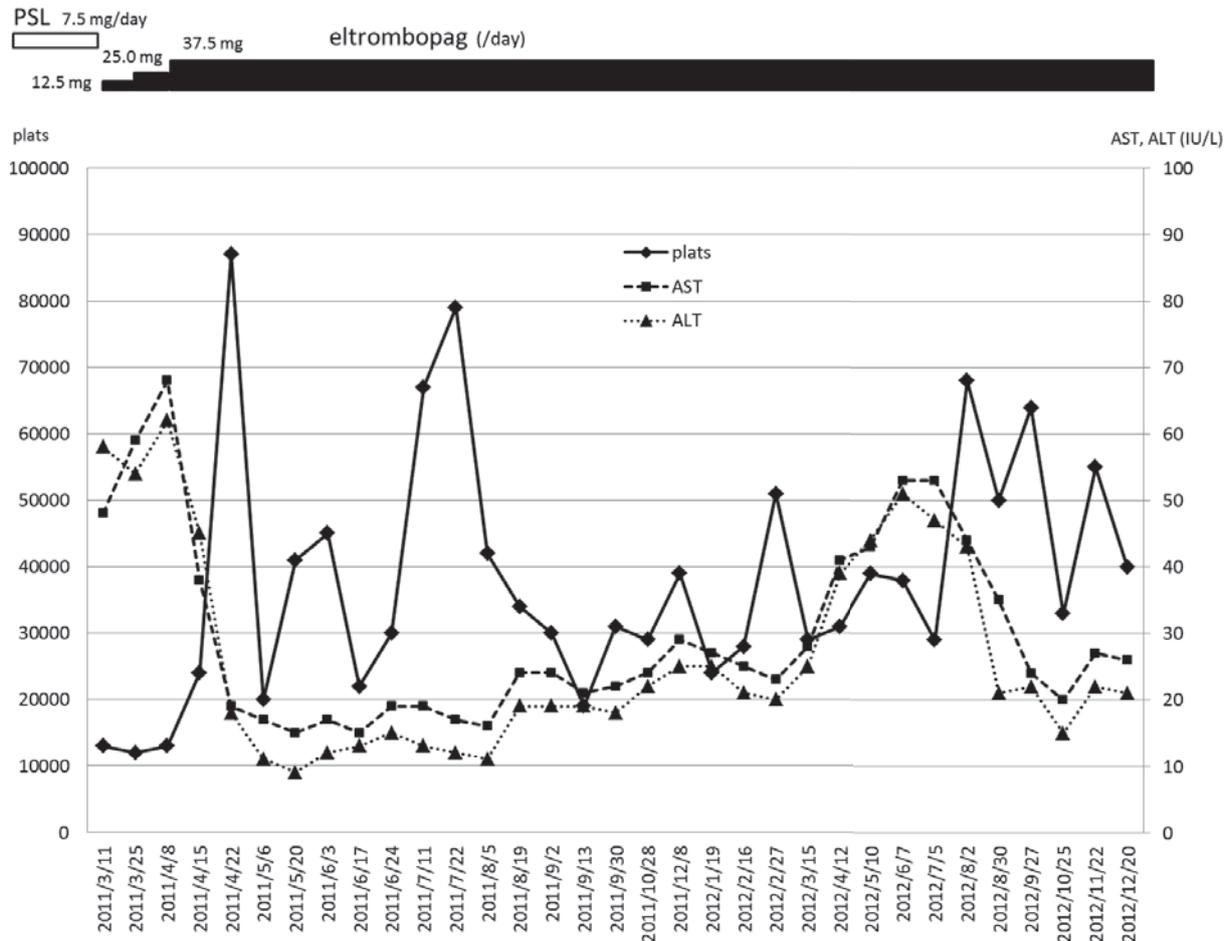


図1 eltrombopag 開始後の血小板数と AST・ALT 値の推移

結 果

図1に示すように、本剤を12.5mg/dayから開始、25mg/dayを経て37.5mg/dayに増量した後、血小板数は $8.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで急増、その後は同量にて $2 \sim 6 \times 10^4/\mu\text{l}$ で推移した。血小板数の増加に伴い、ALT、ASTのみでなく、コリンエステラーゼなどの改善傾向が認められた(図2)。

さらに、血小板数の安定的な推移を確認しつつ、消化器科よりC型肝炎に対するIFN療法が本人に提案され、同意が得られた2013年4月に開始となった。用量はPEG-IFN α -2b 80 $\mu\text{g}/\text{week}$ およびリバビリン 600mg/dayであったが、エルトロンボパグの継続によって、2014年4月2日のIFN最終投与日まで血小板数は安全域を推移し、この間の血小板輸血は全く不要であった(図3)。

なお、IFN投与終了後6カ月を経過した2014年9月時点でもHCV-RNA陰性を維持し、sustained viral response (SVR)と判定、同年12月の採血、画像検査でも異常を認めていない。

考 察

エルトロンボパグは2010年12月に本邦でも発売され、難治性ITP治療薬として広く臨床使用されている。本邦では同剤とロミプロスチムがTPO受容体作動薬として使用可能であるが、これらの薬剤は巨核球から血小板の産生に関与するシグナル伝達を活性化させて血小板を増加させ、副腎皮質ステロイドを中心とした従来の治療に不応性あるいは忍容性に問題がある慢性ITP症例に適応となる。

エルトロンボパグに認められる有害事象として、海外の長期試験(EXTEND試験)では頭痛26%、上咽頭炎23%、上気道感染症21%、疲労15%などがあるが、より注意を要する有害事象として肝機能障害12%、血栓塞栓症6%などが報告されている。ただ、肝機能障害に関しては臨床症状を伴うことなく可逆的であり、ほとんどの症例は投与継続もしくは投与中止により回復している¹⁾。いっぽう本邦における使用成績調査の中間報告(n=683)では、肝機能異常または肝障害が10.2%、血栓塞栓症が4.2%、頭痛が2.9%に認められており、肝機能障害について頻度的には大きな差はないものの、重篤例として血栓塞栓症3.5%、肝機能異常ま

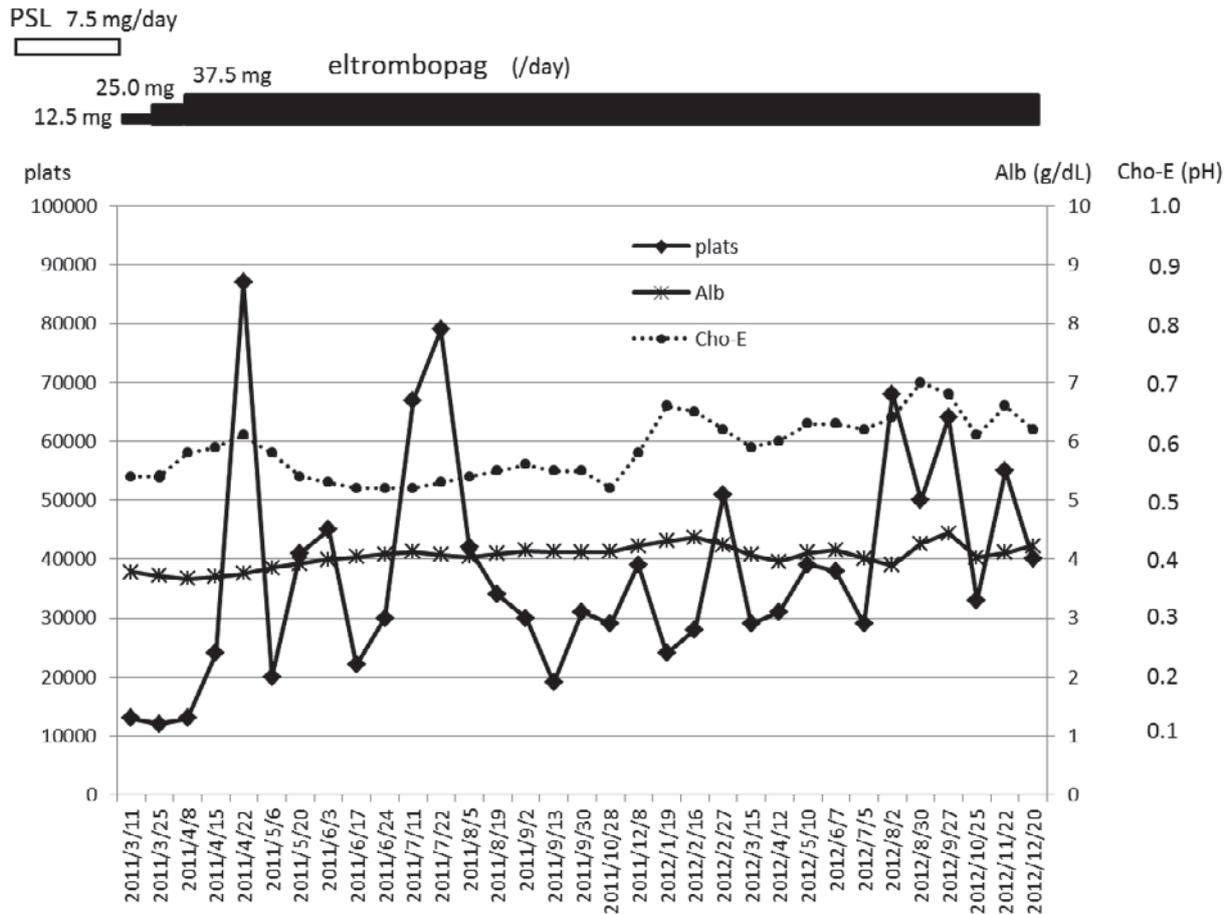


図2 eltrombopag 開始後の血小板数, アルブミン・コリンエステラーゼ値の推移

たは肝障害 1.2% が報告されている²⁾。ちなみに、ITP 症例ではなく肝硬変に伴う血小板減少症に対する待機的手術前投与の試験 (ELEVATE 試験) では、有意の輸血回避率が得られたものの、門脈系の血栓症を主とした重篤な合併症が問題となった³⁾。また、慢性 C 型肝炎・肝硬変患者への IFN 療法に供するエルトロンボパグの第 3 相試験では、血小板数増加による十分な IFN 用量維持もあって、有意に SVR の改善を認めたいっぽう、AST 上昇はプラセボ群よりむしろ少なかったものの、血清ビリルビン値上昇例はエルトロンボパグ群で有意に多かった⁴⁾。本例はエルトロンボパグ開始後に血小板数は明らかに増加、その後も安定的に推移し、IFN 治療を開始直後に一時的に血小板減少の進行を認めたものの、IFN 治療期間のほぼ全体を通じて 6~8 万の安全域が保たれ、血小板輸血による支持療法は不要であった。使用された PEG-IFN α -2b 製剤は、他の IFN 製剤と同様に間質性肺炎の既往や中枢・精神神経障害、血球減少症を有する患者等には慎重投与が求められ、リバビリン併用投与に際して、C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変それぞれに血小板数に応じた減量が勧められている。なお、本症例では IFN 治療開始約 7 カ月以降に

血小板数が 4 万まで減少したが、それまでのデータ推移および全身状態等を考慮して、同量を継続維持した。

エルトロンボパグの使用に伴う有害事象としては、やはり肝機能障害と血栓塞栓症に注意が払われるべきであろう。本例も慎重な観察のもとで投与を継続したが、幸い血小板数は比較的早期に反応がみられ、出血傾向は明らかに軽快し、懸念された肝機能障害の増悪についても、血小板数の回復を追う形でむしろ本剤投与前よりも改善傾向が認められた。なお血清ビリルビン値は一貫して正常域で推移した。

血小板の肝再生に与える影響については、丸山らが、血小板は幹細胞に物理的に接触することで血小板に含まれる HGF や IGF-1 などを放出し肝細胞の増殖を促進していること、血小板が肝類洞内皮細胞に物理的に接触することで血小板から SIP が放出され、肝類洞内皮細胞から IL-6 分泌を促し、肝細胞の増殖を促進していることを示唆すると報告しており、肝硬変患者に濃厚血小板を輸血する探索的臨床試験を施行している⁵⁾。また、田中らは、C 型慢性肝炎患者の血小板減少例に対して脾臓摘出術を施行し、Child-Pugh スコア、アルブミン値、コリンエステラーゼ値などが改善したと報告

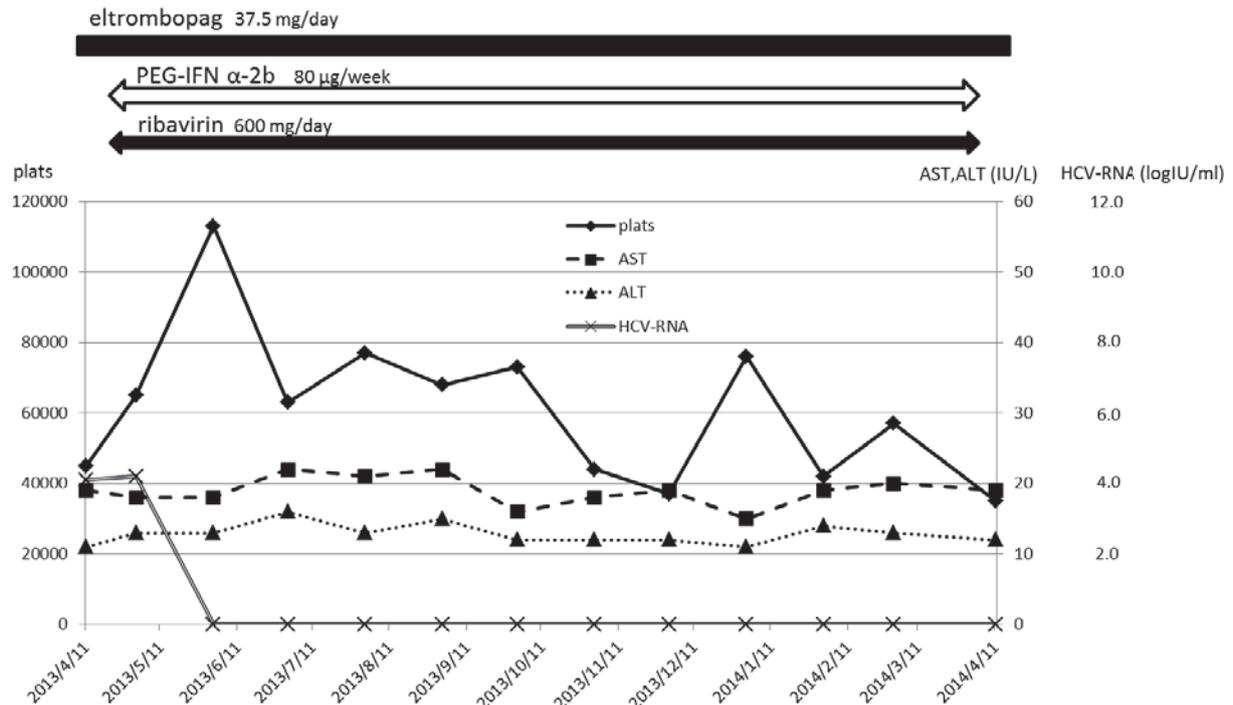


図3 IFN療法中の血小板数, AST・ALT値, HCV-RNA量の推移

している⁶⁾。本症例においても投与後血小板の有意の回復を認めた1カ月時点でALT, ASTの改善が認められ、投与約5カ月後にアルブミン値が改善、投与約9カ月後にコリンエステラーゼ値の改善を認めた。この経時的变化から、血小板数の増加によって肝機能の改善がもたらされた可能性が示唆された。

本例は小児期に発症したITPに対し、さまざまな治療が試みられたものの、実に40年以上にわたって高度の血小板減少状態とこれによる出血傾向に苦しめられてきた症例である。本人、家族からの聞き取りでも1967年の初発時から学童期には相当な回数 of 輸血を受けている。しかしC型肝炎関連では第一世代のC-100抗体によるスクリーニングですら、ようやく1989年の開始であり、残念ながら本例では輸血後C型肝炎を避ける術はなかったと言わざるを得ない。

もともと慢性に経過する血小板減少症に対しては血小板輸血の適応は乏しく、輸血療法の指針等による啓蒙効果もあって、今や一般診療科においても単なる血小板の実数減少というだけで直ちに血小板が輸注されるケースは殆どなくなったと思われる。ただ、安易な輸血は論外としても、同レベルの血小板値での出血傾向の個人差は意外に大きい。本症例の初発期の出血症状は相当に激しく、薬剤の効果が乏しかったことから無輸血コントロールは不可能であったと推察される。

輸血は効果的な支持療法であるが、限りある貴重な献血由来製剤によって成り立っている。またそれ故に、現在でも完全に感染症リスクを排除することはできな

い。ひとつの症例の輸血が回避されれば、感染リスクがひとつ減ると同時に、その単位数の多寡にかかわらず、製剤がさらに深刻、緊急な症例への有効な資源として準備・活用されることにもつながる。より適正、安全な出血傾向管理のあるべき姿を求めて、治療の選択肢を慎重に比較吟味し、提案していく努力を継続しなければならない。

おわりに

慢性C型肝炎を合併した難治性ITPに対し、エルトロンボパグを投与した結果、血小板数改善に伴って肝機能も改善し、さらにIFN療法も完遂できた症例を経験した。

本剤の副作用としての肝機能障害には注意を要するが、既に肝機能障害を合併したITP症例に対しても、明らかな薬剤性肝障害を除外し、かつ慎重に臨床経過を観察することで、本剤投与による血小板数の増加を十分に期待できると思われる。ほかに術がないとして断続的に血小板輸血が施行されている症例のなかには、本例と同様な可能性をもったケースも想定される。わずかな血小板数の回復であっても、それがもたらす影響は決して小さくない。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Saleh MN, et al: Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*, 121: 537—545, 2013.
- 2) グラクソ・スミスクライン株式会社：レボレード錠使用成績調査 中間報告書.
- 3) Afdhal NH, et al: Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 367: 716—724, 2012.
- 4) Afdhal NH, et al: Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology*, 146: 442—452, 2014.
- 5) 丸山 岳, 他：肝臓の発生・再生 血小板と肝再生. *生化学*, 84 (8) : 693—698, 2012.
- 6) 田中淳一郎, 他：慢性肝疾患における脾摘術の有用性. *日本門脈亢進症学会雑誌*, 15 : 324—330, 2009.

THE THERAPY FOR IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA PERFORMED SAFELY USING ELTROMBOPAG: A CASE OF COMPLICATED CHRONIC HEPATITIS C

Takaaki Takeo^{1,2)}, Akira Umino¹⁾, Hiroyuki Miyashita¹⁾, Yasuyuki Nakano¹⁾ and Motoyoshi Yano³⁾

¹⁾Division of Hematology, Yokkaichi Municipal Hospital

²⁾Present address: Tokai-Hokuriku Block Blood Center

³⁾Division of Gastroenterology, Yokkaichi Municipal Hospital

Abstract:

An oral thrombopoietin-receptor agonist (eltrombopag) is now available for use in patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), but the risk of liver dysfunction was found to be increased in those receiving eltrombopag. Thus, careful administration is required for patients with liver dysfunction, including better identification of the causes of liver damage.

We herein report a patient with refractory chronic ITP who had received numerous blood transfusions since the 1960s and had suffered chronic active hepatitis as a result of hepatitis C virus (HCV) infection. Eltrombopag increased her platelet counts, with subsequent improvement of liver function, and allowed interferon therapy to be initiated and continued without rescue platelet transfusion.

Severe thrombocytopenia increases the risk of bleeding during interferon therapy and often results in postponement, or even suspension, of serial administrations. Using a thrombopoietin-receptor agonist in accordance with strict treatment indications and careful observation may allow interferon therapy to be performed safely for some patients with complex disorders similar to those of our patient.

Keywords:

ITP, eltrombopag, chronic hepatitis C, IFN, platelet transfusion