

術前に急激な血小板減少を来たし、ミコフェノール酸モフェチルの関与が示唆された生体腎移植の1例

伊藤 英¹, 大久保和俊¹, 岡田 能幸¹
 小河 孝輔¹, 田中友加里², 伊藤 哲之³
 宮田 仁美⁴, 松ヶ角 透⁴, 菱澤 方勝⁵

¹京都桂病院泌尿器科, ²京都桂病院看護部

³日本赤十字社和歌山医療センター泌尿器科

⁴京都桂病院腎臓内科, ⁵京都桂病院血液内科

A CASE OF THROMBOCYTOPENIA AS AN ADVERSE EFFECT OF MYCOPHENOLATE MOFETIL BEFORE BLOOD TYPE-INCOMPATIBLE LIVING-DONOR RENAL TRANSPLANTATION

Suguru ITO¹, Kazutoshi OKUBO¹, Yoshiyuki OKADA¹,
 Kosuke OGAWA¹, Yukari TANAKA², Noriyuki ITO³,
 Hitomi MIYATA⁴, Toru MATSUGASUMI⁴ and Masakatsu HISHIZAWA⁵

¹The Department of Urology, Kyoto Katsura Hospital

²The Department of Nursing, Kyoto Katsura Hospital

³The Department of Urology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

⁴The Department of Nephrology, Kyoto Katsura Hospital

⁵The Department of Hematology, Kyoto Katsura Hospital

We present a patient who developed thrombocytopenia before blood type-incompatible living-donor renal transplantation, which inhibited proper evaluation and treatment of thrombocytopenia. A 45-year-old woman with kidney failure of unknown etiology who was on peritoneal dialysis for 2 years was admitted after receiving immunosuppressive drugs at an outpatient clinic. The platelet count gradually decreased and eventually reached a level that could interfere with surgery. Mycophenolate mofetil was considered the cause of thrombocytopenia. Thus, it was discontinued, which increased the platelet count. The patient also received platelet transfusion, and renal transplantation was successfully performed as planned. The patient did not develop hemorrhage after the transplantation. The pretransplantation administration of mycophenolate mofetil was suspected to have caused thrombocytopenia in this patient. Hence, sudden decline in platelet count before surgery should be promptly investigated to identify potential causes in order of their likelihood. It is important to confirm that there is no evidence of platelet consumption or destruction.

(Hinyokika Kiyo 71 : 149-153, 2025 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_71_5_149)

Key words : Mycophenolate mofetil, Renal transplantation, Thrombocytopenia

緒 言 症 例

免疫抑制剤の発展により生体腎移植の成績は向上している¹⁾。一方で免疫抑制剤には様々な有害事象がありその対応が重要である。特に ABO 血液型不適合移植では、移植術の数週間前から免疫抑制剤の投与を開始するプロトコルを採用している施設が多い。そして、移植当日までの短い期間中に有害事象が出現した場合は早急な精査・対応を強いられる。今回生体腎移植の術前に薬剤性血小板減少を来たし、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) の関与が示唆された症例を経験したため報告する。

患 者 : 45歳, 女性
 主 訴 : 慢性腎臓病に対する生体腎移植目的
 現病歴 : 20XX年に慢性腎臓病に対する生体腎移植を希望して当院腎臓内科に紹介, 術前検査を経て当科に同年5月に手術目的で紹介となった。
 慢性腎臓病の原疾患 : 不明
 透析歴 : 43歳時から腹膜透析導入。血液透析歴はなし。
 既往歴 : 高血圧, 高尿酸血症, 高コレステロール血症

生活歴：喫煙なし，飲酒なし

アレルギー：薬剤・食物ともになし

リンパ球クロスマッチ：陰性

経過：移植前の全身精査で悪性疾患や活動性の感

染症を疑う病変はなかった。血液型はB型でA型の夫をドナーとした血液型不適合生体腎移植を20XX年9月に予定した。自施設での免疫抑制プロトコル（Fig. 1）に従って，手術の21日前（X-21日）から MMF

Figure1

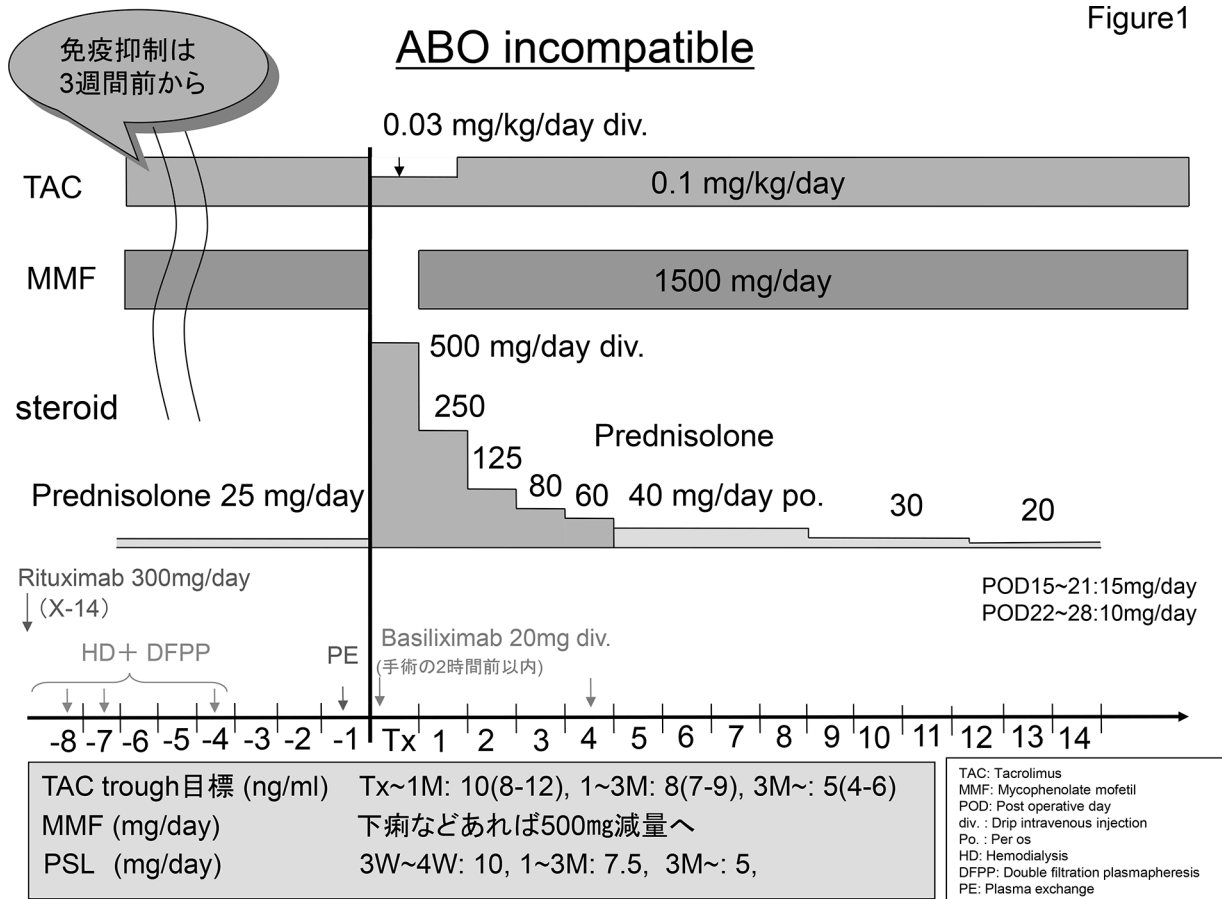


Fig. 1. Protocol of immunological preparations.

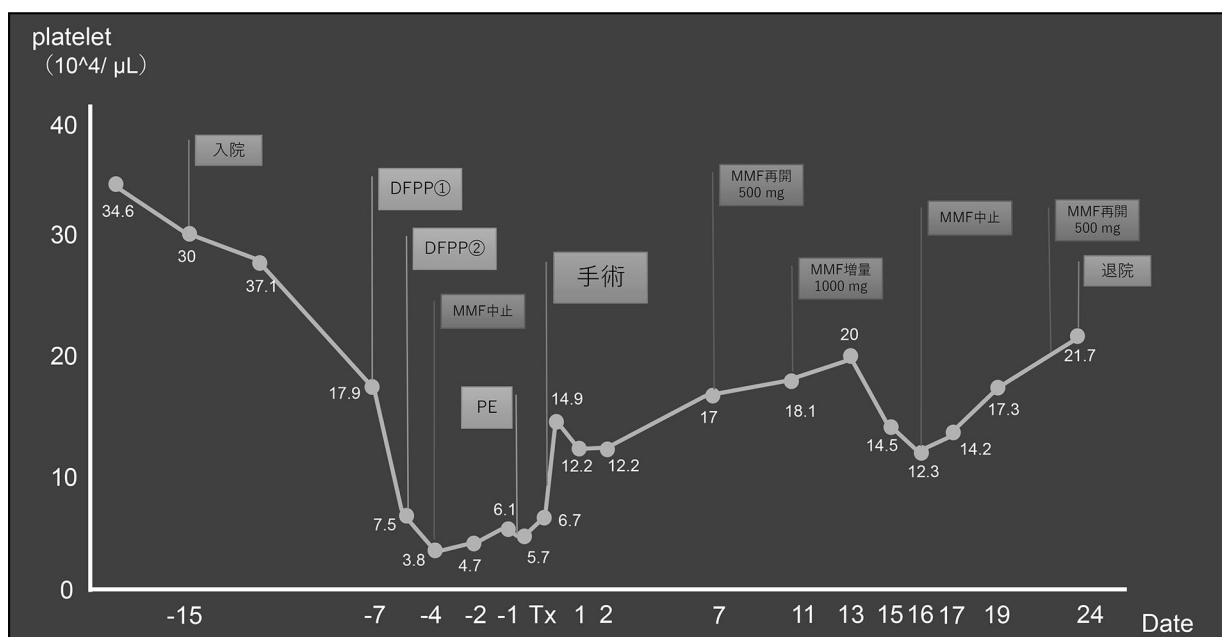


Fig. 2. Clinical course and platelet count.

1,500 mg/日, タクロリムス (TAC) 0.1 mg/kg/日, プレドニゾロン 25 mg/日を開始した. X-15日時点での血小板数は30万/ μ lであった. その後X-14日にリツキシマブ 300 mg/body を投与, X-7日とX-5日に二重濾過膜血漿交換 (DFPP) を施行した. X-4日に血小板は3.8万/ μ l まで低下した. 経過を見返すと免疫抑制剤導入後から徐々に血小板は減少していた (Fig. 2).

MMF による薬剤性血小板減少症を考慮し MMF を中止するとともに血液内科に精査を依頼した. 検査データでは WBC 16,480/ μ l, RBC 274×10^4 / μ l, 血小板 3.8万/ μ l と血小板数のみが低下していた. 幼若血小板数 (IPF) は3.4% (正常2~10%) で正常であった. FDP <2.5 μ g/ml, Dダイマー 0.6 μ g/ml であった. これらの結果から, 血小板減少の原因として破壊亢進または消費は否定的であり, 産生低下が原因と考えられた. 産生低下の原因として汎血球減少を認めず再生不良性貧血は否定的であり, 担癌患者でもないため骨髓癌腫症も否定的であった. 急激な発症かつ免疫抑制剤導入後に出現しており, 血液像からも薬剤性が疑われた. リツキシマブも原因薬剤として考えたが有害事象の頻度からは MMF をより強く疑った. MMF の中止から2日経過したX-2日には血小板数4.7万/ μ l となり上昇に転じた. また急激な血小板低下の前後で DFPP を行っていたため, 濾過膜による血液破壊の可能性も疑われた. DFPP および血漿交換を担当する腎臓内科と相談し, 移植前日に予定していた単純血漿交換 (PE) は分離法を膜分離法から遠心分離法に変更した. またX-4日に測定していた heparin-induced thrombocytopenia (HIT) 抗体の結果は手術前日に判明し, 陰性であった. 分離法で行った PE の前後で血小板数を測定したところ前は6.1万/ μ l に対して後は

5.7万/ μ l とほぼ低下しなかった. 移植当日は血小板が6.7万/ μ l まで改善したため予定通り移植を行った (Fig. 2). なお免疫抑制剤開始前の抗A抗体価について, IgM と IgG はそれぞれ8倍と16倍であったが, X-6日にはそれぞれ4倍と4倍, X-4日には2倍と2倍未満, X-5日には2倍と2倍未満と良好に低下していた.

腎移植の術中は oozing が遷延したため血小板を20単位輸血した. 術後, 血小板は上昇していき, 出血性合併症もなく経過したため, 術後7日目に MMF を500 mg/日で再開した. 術後13日目の血小板数は20万/ μ l と下がらなかったため術後14日目に MMF を1,000 mg/日へ増量した. しかし増量から2日後の術後16日目に再度血小板が20万/ μ l から12.3万/ μ l まで減少したため MMF を再度中止した. 中止直前の MMF 代謝産物である mycophenolate acid (MPA) のトラフ値は2.2 μ g/ml と適切な値であった. 中止後の血小板数は術後20日で17.3万/ μ l と正常域まで改善した. 術後1カ月で退院したが, この時点での血清クレアチニン値は1.05 mg/dl と腎機能は良好であった. 外来で MMF を500 mg/日で再開し, 術後1年を経過した現在も血小板数は下がらず投薬を継続できている. MPA のトラフ値は1.9 μ g/ml で, 100 mg/日内服時とほぼ同じ濃度であった. 血清クレアチニン値も1.08 mg/dl と良好な腎機能を保っている. またこの経過中において白血球数の減少は認めていない.

考 察

血小板減少を来す病態について考察する. 血小板減少の原因としては, ①産生低下, ②破壊亢進または消費, ③分布異常, ④喪失または稀釈, ⑤遺伝が挙げられる²⁾. このうち②に関しては血小板輸血が無効で

Table. Differential diseases causing thrombocytopenia

鑑別

○産生低下

- ・骨髓巨核球形成 (再生不良性貧血、骨髓癌腫症、薬剤性)
- ・無効造血 (巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群)
- ・遺伝性血小板減少症

○破壊亢進

- ・免疫学的機序
 - 自己免疫 (HIT、ITP等)
 - 同種免疫
- ・非免疫学的機序 (DIC、TTP、HUS)

HIT: ヘパリン起因性血小板減少症
ITP: 特発性血小板減少性紫斑病
DIC: 播種性血管内凝固
TTP: 血栓性血小板減少性紫斑病
HUS: 溶結性尿毒症症候群

あるため、原因の治療を行わない限り手術は難しい。原因となる疾患としてはヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、溶結性尿毒症症候群 (HUS) が挙げられる。本症例では HIT 抗体陰性³⁾、凝固・線溶系マーカー正常、a disintegrin-like and metalloproteinasin with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS-13) に対する抗体陰性⁴⁾、IPF 正常⁵⁾などの所見からこれらの疾患は否定的と判断した。また本症例の原因としては③④⑤も当てはまらず、残った①の産生低下が該当すると考えられた。

血小板の産生低下には複数の原因が考慮される (Table)。その中でも急速に血小板減少が進行した臨床経過から、投与した薬剤による影響を第一に考えた。術前に投与した薬剤のうち血小板減少の可能性があるのは MMF とリツキシマブで、それぞれ1.7%と13.6%に認めると報告されている^{6,7)}。しかしリツキシマブの血小板低下に関する報告のほとんどは血液疾患や自己免疫疾患のものである。臓器移植におけるリツキシマブの安全性を見た報告はランダム化二重盲検試験⁸⁾や前向きケースコントロール研究⁹⁾で血小板減少を認めなかったという報告がなされている。以上より MMF が原因薬剤として強く疑われた。一方 MMF は中止可能であったため直ちに中止したところ、翌日から血小板の低下は止まり上昇に転じた。また、移植後に MMF を再開したが、それにより再度急激な血小板減少を認めたため再現性ありと判断し、本症例の血小板減少は MMF による薬剤性と考えられた。

MMF は1995年に臨床に導入された薬剤で、現在は腎移植だけにかぎらず心・肝・肺・脾移植やループス腎炎などに適応をもつ免疫抑制剤として使用されている。MMF はプロドラッグであり、速やかに活性代謝物である mycophenolate acid (MPA) に代謝され、IMPDH (イノシンモノフォスフェート脱水素酵素) を阻害することで、de novo 系プリン代謝を阻害することでTおよびBリンパ球の増殖を抑制し、免疫抑制効果を発揮するとされている¹⁰⁾。

セルセプト®の添付文書によると白血球減少 (12.0%)、血小板減少 (1.7%)、貧血 (5.8%) とされているが、MMF による血小板減少症の詳細な報告は少ない。Vanhove ら¹¹⁾は MMF を含む免疫抑制プロトコルでの腎移植症例を検討し報告している。腎移植レシピエント749例のうち359例において530件の MMF 減量が行われた。そのうち血液毒性によるものは245件 (46.5%) で、さらにその内訳は、血小板減少にて MMF を減量したのは19件 (3.5%) にとどまっていた。一方、白血球減少は33.6%、汎血球減少は7.5%であった。また減量にいたるタイミングは平

均82日であった。本症例のように投与後2週間と早期に、かつ、血小板減少のみでの中止を余儀なくされた症例の報告はなく、稀な症例であったと考える。

MMF による血小板減少は容量依存性に起こるといわれており¹²⁾、本症例でも術後再開し 500 mg/日では血小板は下がらなかったが、1,000 mg/日に増量後再度血小板低下を認めた。このときの MPA のトラフ値は適切な値であったものの、AUC までは評価できていなかったのは反省すべき点である。また術前の血小板低下時についても、MMF の休止を最優先したため MPA 血中濃度に関するアセスメントは不十分であった。今後は AUC もふくめた血中濃度測定を積極的に行いたい。

本症例では IPF を測定することで血小板低下の原因が産生低下か、破壊亢進または消費のいずれかの目安をつけることができた。IPF は幼若血小板の総血小板数に占める比率を意味しており、血小板の回転率を反映していると考えられる¹³⁾。血小板の破壊が亢進し血小板寿命が短縮している血小板減少例では高値を示す。一方で、血小板産生低下による血小板減少例では正常範囲内に留まる。以上より血小板減少の原因精査に有用と考える。また検査時間も約1分と短い⁵⁾。原因が破壊亢進や消費の場合は、原疾患の治療を行わない限り血小板輸血が無効であるため手術が困難となるが、産生低下であれば輸血で血小板数を維持できるため手術が行える可能性が高い。そのため、IPF は移植直前の限られた時間の中で迅速に手術の可否を判断するのに有用と考える。

次に血漿交換の血小板への影響について考察する。血漿交換が血液型不適合移植の抗体除去に使用されるようになり生体腎移植数の増加に繋がった^{14,15)}。分離法には膜分離法と遠心分離法の2つがある。一般的に使用されているのが膜分離法である。どちらも濾過の効率は同等である¹⁶⁾。血小板への影響としては膜分離法では膜による血液破壊が原因と考えられており6.6%に血小板減少を認めたとの報告がある¹⁷⁾。一方遠心分離法では相対密度の影響による損失が考えられており、41%と高率に血小板減少が起きるとの報告もある¹⁸⁾。本症例では膜分離法のほうが血小板減少の頻度が高いというものの、膜分離による血球破壊の可能性も完全には否定できないと考え、前日の PE は遠心分離法に変更した。その結果移植前日の PE 前後で施行した血液検査では、血小板の減少はほとんどなかった。今回 DFPP の前後で血小板数を確認できていなかったため、膜分離法が与えた影響に関して正確に評価はできていない。そのため本症例の血小板減少に対する血漿交換 (膜分離法) の影響については証明できないが、今回の経験を活かし、今後は血漿交換の前後で血液検査を行いモニタリングすることが大切と考

えられた。

移植前の血小板減少が消費や破壊亢進でなければ移植可能としてよいのかどうかについて考察する。移植前の血小板減少の原因が破壊亢進や消費でなければ移植可能とするかどうかを論じた報告は、われわれが検索したかぎりではみあたらなかった。また臓器移植のガイドラインにおいても、血小板減少や血小板輸血に関する指針はなく、あくまで血液疾患などからのエビデンスを参考に対応するのが現実的であると考ええる。開腹手術などの侵襲的処置に対する治療的血小板輸血のカットオフ値は、5万/ μ l以上となっており¹⁹⁾、血小板輸血を行うことでこれを満たすことができれば移植を考慮できる。その結果、本症例では出血に関する合併症を起こすことなく移植術を実施できたが、移植手術を実施するかそれとも延期するかどうかは慎重に判断すべきであると思われる。

結 語

生体腎移植直前に急激な血小板減少を来した症例を経験した。本症例ではMMFの中止で血小板数が上昇、再開後の増量で血小板数が減少しており、MMFによる薬剤性血小板減少が強く疑われた。また、手術直前に血小板減少を認めた場合、原因が破壊亢進や消費でなければ血小板輸血も有効となるため血小板の増加や維持が可能となり、手術を行える可能性がある。破壊亢進や消費を起こす疾患を除外する手段として、IPF測定は有用と考えられた。

文 献

- 腎移植臨床登録集計報告(2022) 2021年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 日本臨床腎移植学会・日本移植学会
- 尾崎由基男: 血小板数の低下する疾患・病態の鑑別. 血栓止血誌 **19**: 447-450, 2008
- Althaus K, Hron G, Strobel U, et al.: Rosanna Abbate Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Res* **131**: e85-90, 2013
- 久保政之, 松本雅則: 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断: その現状と課題. 血栓止血誌 **33**: 399-407, 2022
- 小池由佳子: 網血小板/幼若血小板比率の臨床応用. 血栓止血誌 **29**: 555-557, 2018
- セルセプト添付文書第4版, 中外製薬株式会社, 日本, 2024
- リツキサン添付文書第11版, 中外製薬株式会社, 日本, 2024
- Hoogen MWF, Kamburova EG, Bass MC, et al.: Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Transplant* **15**: 407-416, 2015
- Ahmadi F, Khavidaki SD, Khatami MR, et al.: Rituximab-related late-onset neutropenia in kidney transplant recipients treated for antibody-mediated acute rejection. *Exp Clin Transplant* **15**: 414-419, 2017
- 臨床医のための腎移植ポケットマニュアル 138, 東京医学社, 2014
- Thomas V, Dick K, Kathleen J, et al.: Reasons for dose reduction of mycophenolate mofetil during the first year after renal transplantation and its impact on graft outcome. *Transplant Int* **26**: 813-821, 2013
- Khalil MAM, Khalil MAU and Khan TFT: Drug-Induced hematological cytopenia in kidney transplantation and the challenges it poses for kidney transplant physicians. *J Transplant* **1**: 1-22, 2018
- 網状血小板比率(RP%)・幼若血小板比率(IPF%) | 一般社団法人 日本血栓止血学会 用語集 (medical-words.jp)
- Marfo K, Lu A and Ling M: Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**: 922-936, 2011
- Takahashi K and Saito K: ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* **27**: 1-8, 2013
- M Keklik, S Çelik and E Yıldızhan: Comparison of centrifugal and membrane filtration modalities on therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* **37**: 217-222, 2022
- 渋谷統寿, 藤下 敏: 血漿交換療法に伴う副作用. 日臨 **49**: 567-571, 1991
- Guerrero GR, Ortizl HM and Vilugrón FJ: Intercambio plasmático terapéutico por plasmafiltración: experiencia de 11 años de un centro. *Rev Med Chile* **150**: 147-153, 2022
- 血液製剤の使用指針(平成28年改訂), 厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課, 日本, 2016

(Received on August 19, 2024)

(Accepted on December 13, 2024)