

スニチニブ投与に伴う薬剤性血小板減少に対して γ グロブリン投与が奏功した進行性腎細胞癌の 1 例

岡崎 智, 堀 淳一, 渡邊 成樹, 橋爪 和純
小林 進, 安住 誠, 北 雅史, 岩田 達也
松本 成史, 柿崎 秀宏
旭川医科大学腎泌尿器外科

SUCCESSFUL MANAGEMENT BY IMMUNOGLOBULIN FOR SUNITINIB- INDUCED THROMBOCYTOPENIA IN A PATIENT WITH ADVANCED METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Satoshi OKAZAKI, Jun-ichi HORI, Masaki WATANABE, Kazumi HASHIZUME,
Shin KOBAYASHI, Makoto AZUMI, Masafumi KITA, Tatsuya IWATA,
Seiji MATSUMOTO and Hidehiro KAKIZAKI

The Department of Renal and Urologic Surgery, Asahikawa Medical University

An 81-year-old man was referred to our hospital because of a right renal tumor with vena cava thrombus and multiple lung metastases that were detected by computed tomography (CT) scan during evaluation of respiratory discomfort. We started medical treatment with sunitinib at a dose of 50 mg daily in a 2-week-on, 1-week-off schedule after confirming clear cell renal cell carcinoma by tumor biopsy. After 2-week sunitinib treatment, thrombocytopenia continued and platelet count decreased to $1.8 \times 10^9/l$ at day 11 after stopping sunitinib. We needed to administer a total of 60 units platelet transfusion because of persistent thrombocytopenia. Bone marrow aspiration did not reveal myelosuppression or carcinoma invasion to bone marrow. Under the clinical diagnosis of drug-induced thrombocytopenia secondary to sunitinib, we started immunoglobulin therapy at day 23 after stopping sunitinib. Platelet count returned to normal 10 days after starting immunoglobulin. The patient developed exacerbating lung metastasis and carcinomatous lymphangiosis during subsequent course and died of renal cell carcinoma 79 days after starting sunitinib. Thrombocytopenia after sunitinib therapy is often encountered but prolonged thrombocytopenia is rare after stopping sunitinib. This case suggests that immunoglobulin therapy is effective for drug-induced prolonged thrombocytopenia through immunological mechanism.

(Hinyokika Kyo 62 : 73-76, 2016)

Key words : Sunitinib, Drug induced thrombocytopenia

緒 言

スニチニブ内服に伴う血小板減少は頻度の高い有害事象だが、通常は休薬により改善する。今回、われわれはスニチニブ休薬後に重篤な血小板減少が長期間遷延化した進行性腎細胞癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 81歳, 男性
主 訴 : 呼吸苦
家族歴 : 特記すべきことなし
既往歴 : 高血圧, 心房細動
内服薬 : ベラパミル (ワソラン®), バルサルタン (ディオバン®)
現病歴 : 2014年 8 月に呼吸苦を来し, 近医を受

診。CT で多発肺転移, 下大静脈に腫瘍塞栓を伴う右腎腫瘍を認め (Fig. 1), 9 月に当科紹介。精査加療目的に当科入院となった。

入院時現症 : 身長 160 cm, 体重 54 kg, 腹部圧痛なく, 身体所見にも異常を認めなかった。Performance status (PS) は 1 であった。

入院時検査所見 : LDH 202 U/l, クレアチニン 0.62 mg/dl と正常。ALP 309 U/l, CRP 3.70 mg/dl と上昇を認めた。血算ではヘモグロビン 11.7 g/dl と軽度の貧血を認めたが, 白血球 $9,640/\mu l$, 血小板 $274 \times 10^9/l$ と正常範囲内だった。

入院後経過 : 以上より, 臨床病期 T3bN0M1, MSKCC criteria intermediate risk の腎癌と診断した。本人の年齢, 全身状態を考慮すると, 即時手術は根治性がないにもかかわらず侵襲が大きく周術期死亡などのリスクが高いと判断し, 腎腫瘍生検にて組織型を確

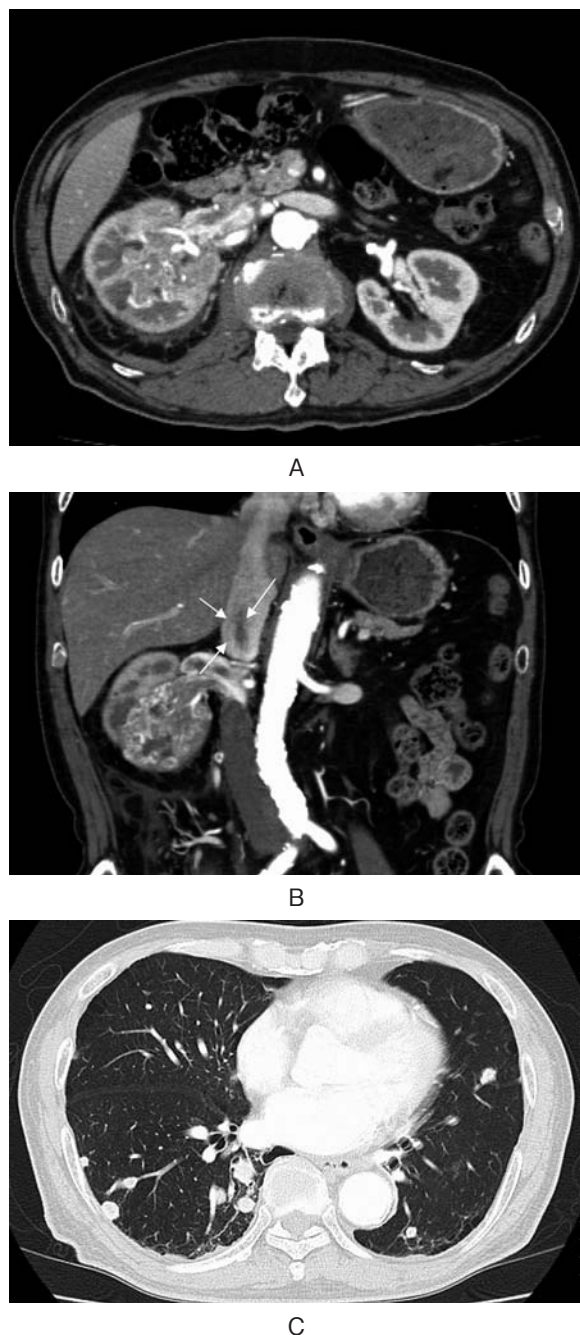


Fig. 1. CT showed a right renal tumor (A) with vena cava thrombus (B) and multiple lung metastases (C).

認後に、分子標的薬による全身治療を開始する方針とした。腎腫瘍生検にて淡明細胞型 grade 3 であることを確認後、肺塞栓予防のためIVCフィルターを留置し、スニチニブ 50 mg/day、2 週投与 1 週休薬の予定で開始した。

スニチニブ 1 コース目の第15日から休薬期間に入ったが貧血、血小板減少が持続 (Fig. 2) した。第22日にヘモグロビン値は 7.2 g/dl、第25日に血小板は $18 \times 10^9/l$ まで減少し、濃厚赤血球輸血および血小板輸血を施行した。消化管出血などは認めなかったが、第26および35日にも赤血球輸血を施行し、その後ヘモグロ

ビン値は 8~9 g/dl で推移した。白血球は第23日に $2,430/\mu l$ と最下点となったが、G-CSF 投与を施行しなくとも自然に回復した。一方、血小板減少は遷延し、第30日および第33日に血小板輸血を施行した後も $20 \sim 30 \times 10^9/l$ で推移した。このように重篤な血小板減少のみが遷延することから、腎癌の骨髄浸潤による血小板低下の可能性を除外する目的で骨髄穿刺を施行した。骨髄所見では巨核球数がほぼ正常で、骨髄抑制の所見を認めず、癌細胞の骨髄浸潤は認めなかった (Fig. 3)。また、感染徴候はなく、破碎赤血球や溶血所見を認めないことから、DIC や血栓性微小血管障害症の合併を疑う所見もなかった。以上より、スニチニブによる薬剤性血小板減少と臨床診断し、第37日目に γ グロブリン 5 g/day を 4 日間投与した。また、これに先立って呼吸状態の悪化あり、CT で癌性リンパ管症像を認めたため (Fig. 4)、プレドニゾロン 30 mg/day を 8 日間投与し、以後漸減した。プレドニゾロンおよび γ グロブリン投与後は血小板輸血が不要となり、 γ グロブリン投与開始後10日で血小板はほぼ正常化した。その後、全身状態は改善したものの、患者および患者家族より緩和医療の希望あり、第65日に退院となった。退院後、呼吸状態の悪化を認め、2 週間後に癌死した。スニチニブは結局最初の 2 週間の投与のみで、再開できないままであった。

考 察

スニチニブ内服に伴う薬剤性血小板減少症は頻度が低く、文献上海外の報告を含めても 6 例しか報告されていない。ここでの薬剤性血小板減少症とは、スニチニブの薬理作用そのものによる骨髄抑制の部分症としての血小板減少は除外する。薬剤性血小板減少症では、薬剤投与による抗血小板抗体の産生が関与していると考えられており、この抗体によって血小板破壊や血小板の前駆細胞である巨核球の破壊が引き起こされることから、薬剤性免疫性血小板減少症と呼ばれることもある¹⁾。薬剤性血小板減少症を来す薬剤はいくつか報告があるが、血小板減少が遷延したものとしては、麻疹/水痘/風疹に対するMMRワクチン、白血病治療薬のアレムツズマブ、関節リウマチ治療薬の金製剤などがある²⁻⁴⁾。また、ヘパリン起因性血小板減少症のように、ヘパリン投与によって産生された血小板活性化抗体が凝固系の過剰な活性化を誘発し血栓性血小板減少を来す病態などもある。

本症には確立した診断基準はなく、米国では原因薬剤の中止によって血小板数が回復し、再投与によって再度血小板減少を認めること、血小板減少を来すほかの原因が除外されることなどが判断基準となる⁵⁾。しかし、本症例のように遷延性血小板減少を来した場合には、すでに薬剤感作された患者に原因薬剤を再

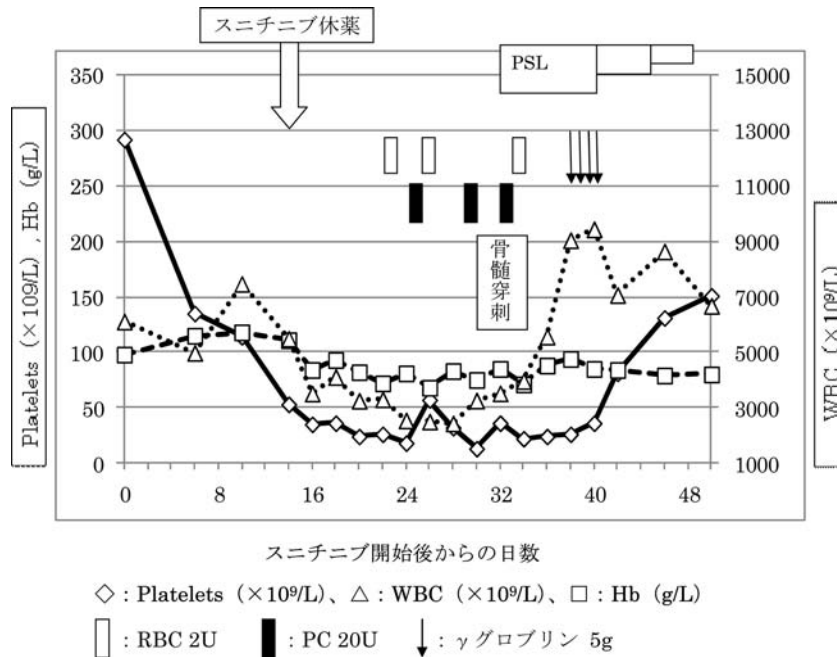


Fig. 2. Clinical course during treatment.

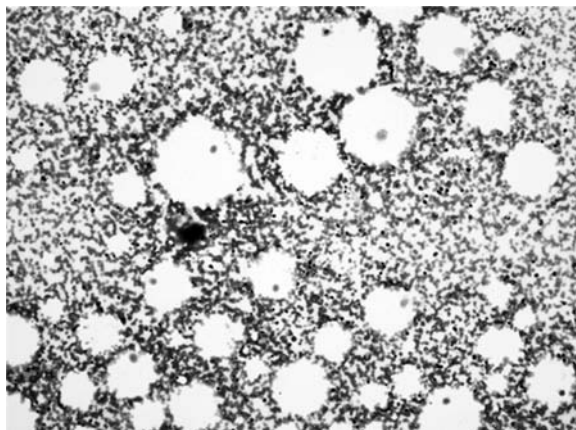


Fig. 3. Blood smear showed nearly normal number of megakaryocytes and absence of carcinoma invasion to bone marrow.

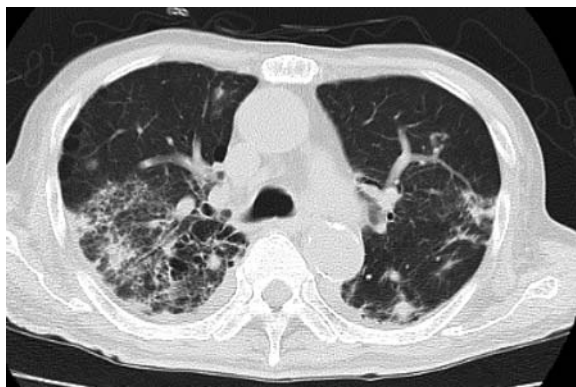


Fig. 4. CT showed progressive lung metastasis and carcinomatous lymphangiosis.

減少を来すほかの原因を除外するためには骨髄穿刺は必須であろうと考えられる。骨髄穿刺では、巨核球数が正常～高値であることが重要な所見であり、これを診断の根拠とする報告もある⁶⁻⁷⁾。本例でも、骨髄穿刺で巨核球数はほぼ正常であった。また、感染を示唆する所見がないことから、敗血症やDICの存在が否定された。さらに、末梢血にて破碎赤血球や溶血所見を認めないことから、血栓性微血管障害症の合併も否定された。白血球や赤血球値が回復に転じた後も血小板減少が遷延したこと、 γ グロブリン投与直後から血小板減少が軽快したこと、通常の骨髄抑制とは異なり、スニチニブ投与による薬剤性血小板減少症を合併したと考えられた。現状ではスニチニブ投与によって産生される抗血小板抗体を検出することができないため、本疾患は除外診断とならざるを得ず、確定診断は非常に困難であると考えられる。

治療法としては、原因薬剤を中止した上で、自己免疫現象を抑制する目的でステロイドや γ グロブリンの投与、脾臓摘除などが有効とされる⁴⁾。また、産生された抗血小板抗体を除去する目的で血漿交換が行われることもある⁸⁾。通常、薬剤性血小板減少症では原因薬剤の中止後5～8日間で血小板値が回復に転じる⁹⁾が、自験例も含めスニチニブに伴う薬剤性血小板減少症では休薬のみでは血小板値が回復に転じなかった^{6,7,10,11)}。このため、他の報告でも白血球やヘモグロビン値が回復した後も血小板減少が遷延した場合、または血小板輸血後も血小板値が $10 \times 10^9/l$ 未満と著明な低値の場合に、 γ グロブリン(0.12～1 g/kg)およびプレドニゾン(1 mg/kg)の投与を開始した。この結果、 γ グロブリン投与直後から10日間程度で血

投与することはさらに重篤な血小板減少を引き起こす可能性が高く、現実的ではない。このことから血小板

血小板値は上昇に転じ、血小板値は1～3週間程度で正常化した⁸⁻¹¹⁾。

自験例の血小板減少の病態について考察する。患者は81歳と高齢ではあったものの、全身状態良好であったことから、スニチニブの抗腫瘍効果を保ちつつ副作用軽減を目的として Najjar らの報告に従い2週内服1週休薬のスケジュールで投与を開始した¹²⁾。薬剤性血小板減少症の発症リスク因子として、肝腎機能障害、骨髄抑制状態、高齢者、自己免疫疾患合併例などが挙げられている⁵⁾。自験例では、スニチニブ投与後3～4週にかけて汎血球減少を認めたことから、これらリスク因子のうち骨髄抑制状態と高齢者の2項目が該当する。スニチニブ内服による骨髄抑制の状態で何らかの有害事象として抗血小板抗体が産生され、血小板破壊が惹起されたと考えられる。ただ、自験例ではベラパミル内服によってスニチニブの血中濃度が上昇し、血小板減少が遷延した可能性も否定できないであろう。

自験例の反省点として、抗腫瘍効果を重視してスニチニブ 50 mg/day にて治療開始としたが、やはり高齢であることを考慮してスニチニブ 37.5 mg/day、またはパゾパニブで治療を開始するオプションもあったと思われる。また、ベラパミル内服によるスニチニブ血中濃度上昇に關しての担当医の認識が不十分であり、さらに病棟薬剤師によるチェック機構が不十分のためにベラパミル内服中止が第22日と遅れてしまったことも反省すべき点である。これらが薬剤性血小板減少症の発症に寄与した可能性は十分にあると思われる。今後は、スニチニブ 50 mg/day の治療適応につき十分吟味した上で、多種に及ぶスニチニブと相互作用のある薬剤の存在を念頭におくべきである。分子標的薬の処方にあたっては薬剤の相互作用の有無につき、担当医と病棟薬剤師間で密接に情報交換を行い、連携していくことが重要である。本症例の経験から、白血球やヘモグロビン値が回復した後も血小板減少が遷延した場合、または血小板輸血後も血小板の著明な低値が続く場合には積極的に薬剤性血小板減少症を疑い、 γ グロブリンおよびプレドニゾロン投与を考慮すべきであると思われる。

結 語

スニチニブ内服に伴う血小板減少は頻度の高い有害事象であり、通常は休薬により改善するが、稀にスニチニブ休薬後も血小板減少が遷延することがある。血小板減少が遷延した場合、薬剤性血小板減少症が背景

に存在していることがあり、免疫学的機序により γ グロブリンおよびプレドニゾロン投与が奏功する可能性が示唆された。

本論文の要旨は第394回日本泌尿器科学会北海道地方会にて報告した。

文 献

- 1) George JN: Drug-induced thrombocytopenia. Up To Date
- 2) Mantadakis E, Farmaki E and Buchanan GR: Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr* **156**: 623, 2010
- 3) Cuker A, Coles AJ, Sullivan H, et al.: A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Blood* **118**: 6299, 2011
- 4) Adachi JD, Bensen WG, Kassam Y, et al.: Gold induced thrombocytopenia: 12 cases and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* **16**: 287, 1987
- 5) 藤村欣吾: 薬剤性血小板減少症. *治療* **89**: 12, 2007
- 6) Matsumoto K, Yokohama A, Yuzuriha A, et al.: Sunitinib induced immune thrombocytopenia. *Kitakanto Med J* **61**: 175, 2011
- 7) 市岡大士, 末富崇弘, 辻本一平, ほか: スニチニブ投与中に重篤な遷延性血小板減少を来した腎細胞がんの1例. *泌尿器外科* **27**: 1038, 2014
- 8) 安原 功, 新田泰樹, 保田紘一郎 ほか: Oxaliplatin による薬剤性血小板減少症の2例. *日臨外会誌* **71**: 913-917, 2010
- 9) Rousan TA, Aldoss IT, Cowley BD Jr, et al.: Recurrent acute thrombocytopenia in the hospitalized patient: Sepsis, DIC, HIT, or antibiotic-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* **85**: 71-74, 2010
- 10) Trinkaus M, Trudeau M and Callum J: Drug-induced immune thrombocytopenia purpura secondary to sunitinib. *Curr Oncol* **15**: 152-154, 2008
- 11) Ansari Z and George MK: Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia secondary to sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma: a case report. *J Med Case Reports* **7**: 54, 2013
- 12) Najjar YG, Mittal K, Elson P, et al.: A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* **50**: 1084, 2014

(Received on June 15, 2015)

(Accepted on November 2, 2015)