

II. 症例報告

II. 1 難治性血栓性血小板減少性紫斑病に対するRituximabの使用経験

藪下 知宏 吉岡 聡 越智陽太郎 小野祐一郎
田端 淑恵 石川 隆之
神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科

要 旨

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) の初期治療として、血漿交換療法およびステロイド剤投与が重要である。しかし、初期治療抵抗性の難治性TTPが約3割程度存在する。難治性TTPの治療薬としてRituximabが近年注目されており、今回難治性TTP 2症例に対するRituximabの使用経験を報告する。症例1は、40歳女性。4日間連日の血漿交換施行後に、血漿交換を中断すると、病勢の再燃がみられた。血漿交換の再開にて病勢の改善を得たが、Rituximabの追加治療を行うことで血漿交換が離脱可能となった。その後、現在まで2年間無治療で再燃はみられていない。症例2は、血漿交換中にもかかわらず病勢が悪化し、ADAMTS13に対する抗体価が著増した。そこでRituximabを追加投与したが、原病の悪化により死亡した。Rituximab投与は、難治性TTPの一部の症例において有効である可能性がある。しかし、その適応については症例を蓄積し、十分に検証していく必要がある。

キーワード：血栓性血小板減少性紫斑病、血漿交換、Rituximab

(神戸市立病院紀要 55 : 9 - 14, 2016)

The use of rituximab for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: two case reports

Tomohiro Yabushita, Satoshi Yoshioka, Yotarou Ochi, Yuichirou Ono, Sumie Tabata,
Takayuki Ishikawa

Department of Hematology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

Abstract

Plasma exchange (PE) and steroids play a critical role in the initial treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). One-third of TTP patients show poor response to these first-line therapies. Rituximab has been reported as effective for refractory TTP in several retrospective studies. Herein, we report two refractory TTP cases who were treated using rituximab as a second-line therapy. One patient was a 40-year-old female who showed exacerbation shortly after discontinuation of PE for four consecutive days. After four weekly doses of 375 mg/m² rituximab, PE were successfully discontinued. She has remained in complete remission for more than 2 years under no medication. The other was a 71-year-old male who was complicated by cerebral infarction and failed to respond to conventional therapy. Rituximab was administered as a salvage treatment, but he died of TTP progression four days after the rituximab administration. These findings suggest that rituximab might exhibit favorable effect on some refractory TTP patients. More cases need to be accumulated to evaluate its application.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, rituximab, plasma exchange, PE

(Kobe City Hosp Bull 55 : 9 - 14, 2016)

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) は、古典的には溶血性貧血・血小板減少・腎機能障害・発熱・精神症状を5兆候とする血栓性微小血管症である。近年、その病態は von Willebrand 因子 (vWF) 切断酵素である a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) の活性低下を原因とした血小板血栓形成による血栓性微小血管障害であることが明らかになった¹⁾。TTPには先天的にADAMTS13遺伝子変異による活性低下を認める先天性TTP (Upshaw-Shulman 症候群) と、ADAMTS13に対する自己抗体 (ADAMTS13インヒビター) の出現により発症する後天性TTPが存在する。TTPの95%が後天性である。

後天性TTPは、適切な治療がなされないと致死的な経過をたどるが、適切な時期に血漿交換を導入することで治療成績は飛躍的に向上する。また、初期治療として同時に自己抗体産生抑制目的でステロイドの投与も併用される。しかしながら、一部にはステロイドを併用した血漿交換に不応性を示すTTP患者もみられる。近年、このような難治性TTPに対して抗CD20キメラモノクローナル抗体であるRituximabの有効性が報告されている。今回、当施設で難治性TTPに対しRituximabを投与した2症例を経験したので、報告する。

I. 症例

症例1

患者：40歳女性

主訴：紫斑、血尿

現病歴：20XX年2月に頸部の点状出血および労作時呼吸困難を自覚した。数日後、左膝、腹部にも点状出血が拡大し、血尿も認めるようになったため、当院を受診し、同日入院となった。

既往歴：橋本病

入院時現症：体温 37.5℃， 血圧 127 /91 mmHg, 脈拍 95 /分， 整。意識清明。口腔内に複数の点状出血を認める。心音・呼吸音は異常なし。腹部は平坦、軟、圧痛なし。肝臓・脾臓は触知せず。四肢浮腫なし。左膝・左上前腸骨稜に出血斑を認める。神経学的所見に異常を認めない。

入院時検査所見：入院時胸腹部CT検査では明らかな異常病変を認めず。T-Bil 2.3 mg/dL, D-Bil 0.7 mg/dL, Haptoglobin <10 mg/dL, LDH 657 IU/L, WBC 4,200 /μL, Hb 10.7 g/dL, plt 8,000 /μLと溶血性貧血および血小板減少を認め、破碎赤血球も確認された。Coombs試験は直接法・間接法いずれも陰性であった。ADAMTS13活性は1.2%未満と低値、ADAMTS13インヒビター 0.9 BU/mLと陽性であったため、後天性TTPと診断した。

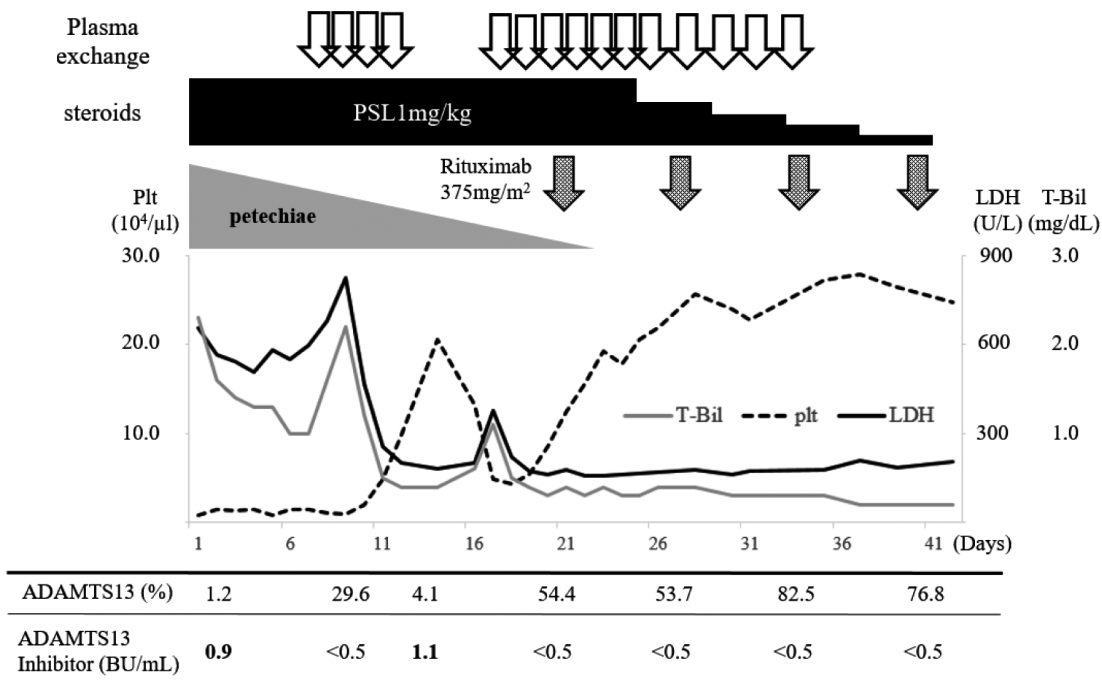


図1 症例1の臨床経過

臨床経過 (図1) : 入院日より、ステロイド (プレドニン 1 mg/kg/day) による治療を開始し、第7病日より血漿交換を2日間連日施行したところ、ADAMTS13 活性は 29.6% と上昇、ADAMTS13インヒビターは検出感度以下となった。第10病日まで血漿交換連日施行し、血小板数は205,000 / μ L と正常化し、溶血の指標であるLDH値も247 IU/L と低下したため、血漿交換を一旦中止した。しかし、第12病日には再度血小板数は48,000 / μ L と低下し、LDH値も480 IU/L と上昇を認めた。同日のADAMTS13 活性は 4.1% と低下し、ADAMTS13インヒビターは1.1 BU/mL と陽性でTTPの再燃と考えた。再度血漿交換を連日施行し、第21病日までに血小板・LDH値は緩徐に正常化した。血漿交換の離脱は困難であった。そこで、当院における倫理審査委員会の承認・患者の同意を得て、Rituximab 375 mg/m²を週1回、合計4回の投与を第21病日から行った。その結果、第28病日に血漿交換を終了し、第40病日にはステロイドも漸減・中止した。以後2年間の再発なく、経過している。また、Rituximab投与に伴うinfusion reaction・長期的な易感染性を背景とした感染症など、重篤な副作用は認められなかった。

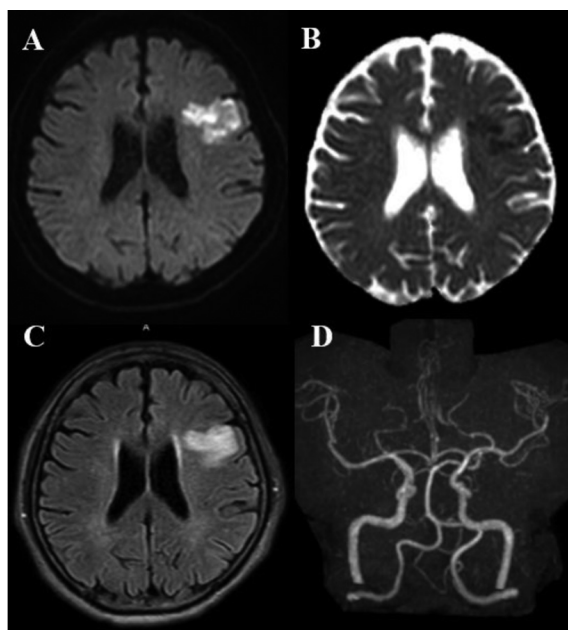


図2 症例2のMRI画像
A) 拡散強調画像、B) ADC map、C) FLAIR像、D) TOF MRA

症例2

患者 : 71歳男性

主訴 : 構音障害、痔核出血、血痰

現病歴 : 20XX年2月に痔核出血を認めたが、対症療法を行っていた。3月上旬になり、痔核出血の増悪・血痰を認め、さらには話し方が普段と異なったため、近医を受診した。血小板減少および貧血を認め、精査目的で当院へ紹介となった。

既往歴 : 高血圧、鼠径ヘルニア、外痔核

入院時現症 : 体温 37.1 °C, 血圧 150 / 59 mmHg, 脈拍 112 / 分, 整。Japan Coma Scale (JCS) 1, Glasgow Coma Scale (GCS) 14点 (E4V4M6) の意識障害あり。心音・呼吸音は異常なし。腹部は平坦、軟、圧痛なし。肝臓・脾臓は触知せず。四肢浮腫なし。体幹部や四肢に出血斑を認めず。構音障害あり。物品呼称に時間を要し、運動性失語あり。

入院時検査所見 : 頭部CT検査では、左前頭葉に低吸収域を認めた。頭部MRI (図2) 検査でも左前頭葉に拡散強調画像で高信号、同部位は Apparent diffusion coefficient (ADC) も低下して、FLAIRにて高信号を示し、脳梗塞急性期～亜急性期に矛盾しない所見であった。T-Bil 2.3 mg/dL, D-Bil 0.7 mg/dL, Haptoglobin < 10 mg/dL, LDH 1451 IU/L, WBC 7,800 / μ L, Hb 7.5 g/dL, plt 11,000 / μ L と溶血性貧血および血小板減少を認め、破碎赤血球も確認された。Coombs試験は直接法・間接法いずれも陰性であった。ADAMTS13活性は0.5%未満、ADAMTS13インヒビター 2.3 BU/mLであったため、後天性TTPと診断した。

臨床経過 (図3)：入院日より、連日の血漿交換およびステロイド (メチルプレドニゾン 1 mg/kg/day) による治療を速やかに開始した。血漿交換を第5病日まで連日施行したところ、血小板数は141,000 / μ Lと正常化し、LDH値も247 IU/Lと低下を認めたため、隔日に血漿交換を行う方針とした。しかし、翌日 (第6病日) には血小板数は83,000 / μ Lと低下し、LDH値も480 IU/Lと上昇を認めたため、再度連日血漿交換を行った。第7病日にはステロイドの増量 (メチルプレドニゾン 2 mg/kg/day) を行ったが、第8病日には血小板は9,000 / μ Lとさらに減少し、再開後の血漿交換の治療効果は乏しかった。同日のADAMTS13インヒビター測定値は20.2 BU/mLと高力価を示した。第10病日より、運動性失語症状の増悪を認め、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 500 mg/day) を行った。さらに、当院における倫理審査委員会の承認・患者の同意を得て、同日Rituximab 375 mg/m² (700 mg/body) を投与した。しかし、その後も血小板値は20,000 / μ L以下で推移し、溶血所見や意識障害が進行し、第14病日に原病増悪により、死亡した。

II. 考 察

現在、後天性TTPの標準治療は、抗ADAMTS13抗体の除去・ADAMTS13の補充・巨大vWF重合体の除去・vWFの補充・サイトカインなどの有害物質の除去を目的とした血漿交換療法、及び副腎皮質ホルモンによる免疫抑制療法である²⁾。血漿交換が導入される以前の致死率は9割程度であったが、現在は約8割程度の患者が長期生存可能となり³⁾、治療成績が著明に改善した。

しかしながら、標準治療に抵抗性の難治性TTPが約20-40%存在する^{4,5)}。難治性TTPは、多くの文献において4-7日間血漿交換施行後の血小板減少の再燃・臨床症状の悪化を認める症例として定義されている。難治性TTPに対して、海外では約10年前からRituximabの投与が試みられている。複数の後方視的症例解析において、Rituximab単剤の難治性TTPに対する寛解導入率は87-100%で、投与後約11-14日で血小板回復を認め、高い有効性が報告されている^{4,6,7)}。初発例に対する前向き臨床試験において、Rituximab非投与群の再発率が57%であったのに対し、Rituximab使用群では10%と有意な再発抑制効果も示された⁸⁾。本邦では、再発難治性TTPへのRituximabの適応拡大を目的とした医師主導治験 (JMA II A00160) が行われ、2016年にその結果が報告された⁹⁾。評価可能対象患者が6例と少数例であったが、全例においてRituximab投与後の血小板値の回復・ADAMTS13インヒビターの消失・ADAMTS13活性

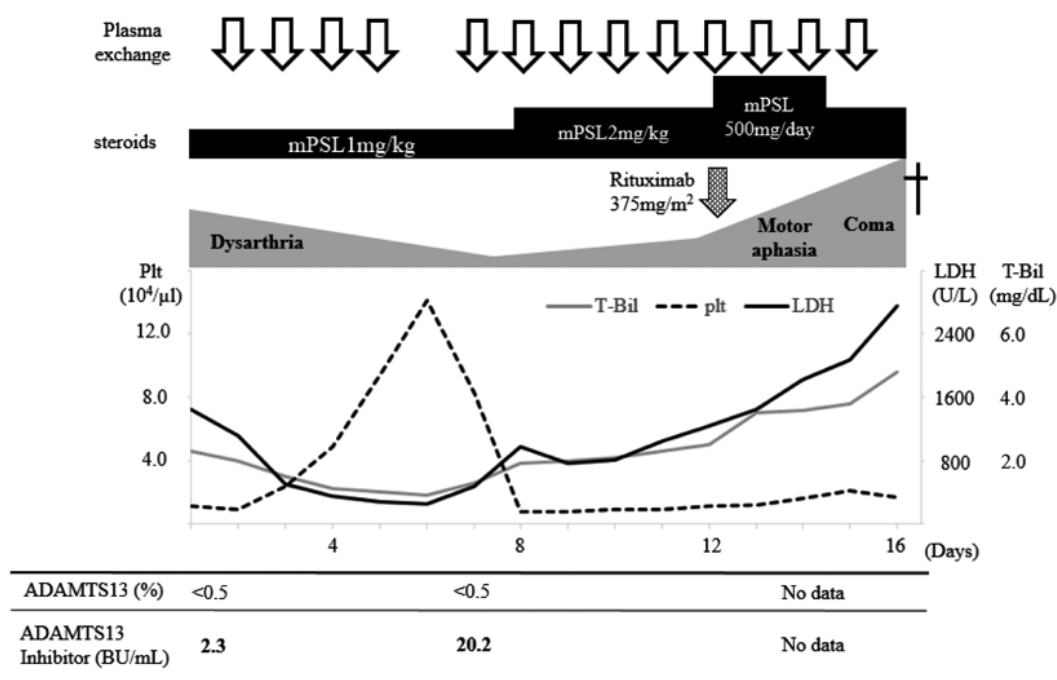


図3 症例2の臨床経過

の上昇・臨床症状の改善を認め、難治性TTPにおけるRituximabの有効性が示された。

今回提示した2症例は、血漿交換再開後の臨床経過・ADAMTS13抗体価・Rituximabの投与時期が異なっており、その転帰も異なった。

症例1では、血漿交換開始3日後のADAMTS13抗体価は感度以下に低下していたにも関わらず、第12病日の再燃時のADAMTS13インヒビターは1.1 BU/mLと初診時より高値を示していた。しかし、連日の血漿交換を再開すると、ADAMTS13インヒビターは再度感度以下となり、病状も徐々に改善を認めた。その後、血漿交換離脱目的で第21病日から4回にわたるRituximabの投与を行い、長期の寛解を維持している。症例2は、血漿交換治療中断後の再燃時のインヒビター活性は20.2 BU/mLと初診時の約10倍まで著明に上昇し、臨床症状の増悪を伴った。連日の血漿交換を再開し、ステロイド剤の増量を行ったが、その改善に乏しかった。さらに発症から第12病日にRituximab投与を行ったが、病状の急速な悪化を止められず、第16病日に中枢神経障害により死亡した。

症例2のように、血漿交換治療中にADAMTS13抗体価が初診時より上昇して、一旦軽快に向かった病状が再燃することはインヒビター boostingとして知られている¹⁰⁾。インヒビター boostingの程度は患者間で大きく異なり、初診時所見からその程度を予測することは困難とされている。

Rituximab投与後インヒビター産生抑制まで約2週間を要すると考えられており、症例2のように強いインヒビター boostingが生じた際にはRituximabを投与しても短期的なインヒビターの抑制効果は乏しく、死亡の転帰に至ったと考えられる。松本らが報告している本邦のTTP 186名を対象とした解析¹¹⁾によると、初診時ADAMTS13インヒビターが5 BU/mL以上である患者の割合が21.0%、10 BU/mL以上である患者の割合が8.1%であり、このような初診時インヒビター高値例においては、速やかなRituximab投与が必要ではないかと考察されている。しかし、症例2のように初診時インヒビターが高値でないものの、顕著なインヒビターboostingを生じる例もあることは念頭に置くべきである。

難治性TTPに対するRituximabの使用経験は少なく、今後さらに症例を蓄積し、Rituximabの対象とすべき症例の選択・開始時期など適正使用について検討していく必要がある。

文 献

- 1) Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al: von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 339: 1578-1584, 1998
- 2) Coppo P, Wolf M, Veyradier A, et al: Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 132: 66-74, 2006
- 3) Rock G.A, Shumak K.H, Buskard N.A, et al: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med* 325: 393-397, 1991
- 4) Tun N.M, Villani G.M: Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis* 34: 347-359, 2012
- 5) Shah N, Rutherford C, Matevosyan K, et al: Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol* 163: 514-519, 2013
- 6) Fakhouri F, Vernant J.P, Veyradier A, et al: Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 106: 1932-1937, 2005
- 7) Rubia J. de la, Moscardo F, Gomez M.J, et al: Efficacy and safety of rituximab in adult patients with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: results of a Spanish multicenter study. *Transfus Apher Sci* 43: 299-303, 2010
- 8) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al: A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 118: 1746-1753, 2011
- 9) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, et al: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol*

104: 228-235, 2016

- 10) Isonishi A, Bennett C.L, Plaimauer B, et al: Poor responder to plasma exchange therapy in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: visualization of an ADAMTS13 inhibitor complex and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion* 55: 2321-2330, 2015
- 11) Matsumoto M, Bennett C.L, Isonishi A, et al: Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan. *PLoS One* 7: e33029, 2012

(受付 2016年12月2日, 採択 2017年2月20日)