

症例報告

腎細胞癌緩和医療中に発症した idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) をエルトロンボパグで治療した1例

片岡 秀之

徳島県立中央病院臨床腫瘍科 (緩和ケアチーム)

(令和5年7月3日受付) (令和5年8月21日受理)

腎細胞癌多発骨転移肺転移の緩和医療中の患者の ITP にエルトロンボパグを投与、血栓症などの合併症の発症もなく8ヵ月間使用可能であった。

はじめに

がんの緩和医療中、ときに血小板減少症に遭遇する。その原因として、造血機能の低下や薬剤による骨髄抑制、骨髄腫腫症などがあげられる。今回、腎細胞癌の緩和医療中に ITP を発症し、エルトロンボパグで改善した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：79歳男性

主訴：右腸骨部痛

既往歴：左腎癌腎摘、膀胱癌経尿道的膀胱切除、腎癌再

発左後腹膜腫瘍摘除、左下葉肺癌葉切除、仙骨転移放射線照射 (30Gy) (X-2年5月)

現病歴：左腎癌腎摘後、多発骨転移、多発肺転移、気管分岐部リンパ節転移で緩和ケア外来にて緩和医療を行っていた。仙腸関節部転移の疼痛に対し、前医で処方されたトラマドール・アセトアミノフェン合剤、エトドラク、プレガバリン、ファモチジンを内服中であった。X年10月近医でヘリコバクター・ピロリ除菌をボノプラザンフマル酸塩・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシンで施行し、除菌は確認されていた。X年12月フォローの血液検査で血小板減少を指摘された (血小板8.9万/ μ L)。上記の薬剤のほか、サプリメントなどの摂取はなく、薬剤性、感染性、癌性などの要素を考え、経過観察とした。X+1年1月血液検査でさらに血小板減少 (3.2万/ μ L)、PT-INR 0.90, FDP 10 μ g/mL (基準値10以下) で DIC は否定的であった (表1)。薬剤性を疑い、ファモチジンは中止、エトドラクはセレコキシブ

表1 血液検査結果

WBC	6500 / μ ℓ	T-Bil	1.1 mg/dL	PT	129 %
Neut	67.1 %	AST	21 IU/L	PT-INR	0.9
Ly	22.8 %	ALT	20 IU/L	APTT	27.2 秒
Mo	5.1 %	LDH	194 IU/L	Fib	388 mg/dL
Eo	4.1 %	CRP	0.7 mg/dL	FDP	10 μ g/mL
Baso	0.9 %	TP	7.9 g/dL	ATⅢ	109 %
RBC	5.35 $\times 10^6$ / μ ℓ	Alb	5.1 g/dL		
Hb	16.6 g/dl	BUN	21.2 mg/dL	PAIgG	94 ng/10 ⁷ cells
RET	14.4 ‰	Cre	1.02 mg/dL		
PLT	3.2 $\times 10^4$ / μ ℓ	UA	3.8 mg/dL		
		Na	139 mEq/L		
		K	4.74 mEq/L		
		Cl	101 mEq/L		

に、トラマドール・アセトアミノフェン合剤はタベンタドールに変更した。血液内科で骨髓穿刺を施行した。病理所見で Cellularity は40%程度，M：E比 = 3：1程度で，顆粒球系，赤芽球系の maturation や集簇性には著変なく，巨核球が10個/HPF程度と増加しており ITP に矛盾しないとの所見であった。血小板関連 IgG は94.0 ng/10⁷cells (基準値46以下)，抗核抗体 40倍未満 (基準値40倍未満)，DS-DNAIgG 1.2IU/mL (基準値12以下) で，SLE などの膠原病は否定的であった。薬剤の変更でも血小板減少は継続 (2.4万/ μ L) していたため，ITP の診断で PSL0.5mg/kg で開始，消化器症状があるため，ファモチジンを再開した。X+1年2月疼痛の増悪を認めたため，タベンタドール100mg/日に増量，オキシコドン速放剤5mg/回，プレガバリン75mg/日に増量した。疼痛の増悪を認めたため，オキシコドン徐放錠30mg/日に変更し，プレガバリン150mg/日に増量した。血小板減少は継続 (2.6万/ μ L)，左大腿部に紫斑が出現するようになったため，PSL無効と判断し，エルトロンボパグ12.5mg/日を開始し，PSLを20mg/日に減量した。X+1年3月血小板増加傾向 (5.8万/ μ L) に増加し，紫斑も退色した。その後さらに血小板増加 (11.0万/ μ L)，紫斑もさらに退色し，PSL10mgに減量した。X+1年4月血小板増加 (16.9万/ μ L) を認め，紫斑は消失し，PSLを5mgに減量した。その後血小板値は正常化 (17.6万/ μ L) し，PSLを中止した (図1)。その後，状態悪化で内服困難になる X+1年12月までの8ヵ月間，エルトロンボパグによると思われる副作用は認められず，X+2年1月逝去となった。

考 察

血小板減少は癌患者に一般的によく認められる。主たるものとしては殺細胞性化学療法や放射線照射に伴う骨髓低形成である。ときに認められるものに骨髓浸潤，薬剤性，DIC などがある¹⁾。

緩和医療の場においては造血管腫瘍や骨髓機能不全の患者にしばしば認められ，また，進行した肝疾患や脾腫の患者，薬剤性の血小板減少なども認められる²⁾。

本例における使用薬剤での血小板減少の頻度として，トラマドール・アセトアミノフェン合剤は血小板減少の副作用報告なし³⁾，エトドラクは頻度不明⁴⁾，プレガバリンは0.3%未満⁵⁾，ファモチジンは0.1%未満⁶⁾であった。トラマドール単体で1%未満との記載⁷⁾があり，薬剤の変更を試みた。タベンタドール，オキシコドンでは血小板減少の記載はなく^{8,9)}，セレコキシブは0.2%¹⁰⁾であった。

緩和ケア病棟入院中の患者の報告例では癌腫として造血管腫瘍，消化器癌，前立腺癌などがあり，その原因は原病の造血管腫瘍によるものや敗血症，DIC によるものとの報告がある^{11,12)}。

腎細胞癌に合併する ITP は，本邦では本例を含め17例の報告 (医中誌) を認める (表2)¹¹⁻²⁸⁾。腎細胞癌緩和医療中の報告例は国内文献で調べられた限り本例が初めてである。

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) は，ほかに明らかな基礎疾患を有さず，抗血小板自己抗体により主として脾臓での血小板破壊が充進し血小板減少をきたす後天性の自己免疫性疾患であり，厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患 (特定疾患) に認定されている²⁹⁾。ITP と診断された場合，まずピロリ菌感染の有無について検討する。ピロリ菌陽性例においては除菌することにより，除菌成功例の50～70%で血小板数の増加が得られる。本症例は除菌療法後であり，除菌効果は確認済みであった。

ピロリ菌陰性，もしくは除菌療法にて血小板数の増加を得られなかった患者においてのファーストライン治療は副腎皮質ステロイド療法であり，治療目標を達成できない，長期間大量のステロイドが必要，合併症や副作用のためステロイド不耐容である患者は，セカンドライン治療に移行する。セカンドライン治療として，1) TPO-RA，2) リツキシマブ，および3) 脾摘が推奨されている。

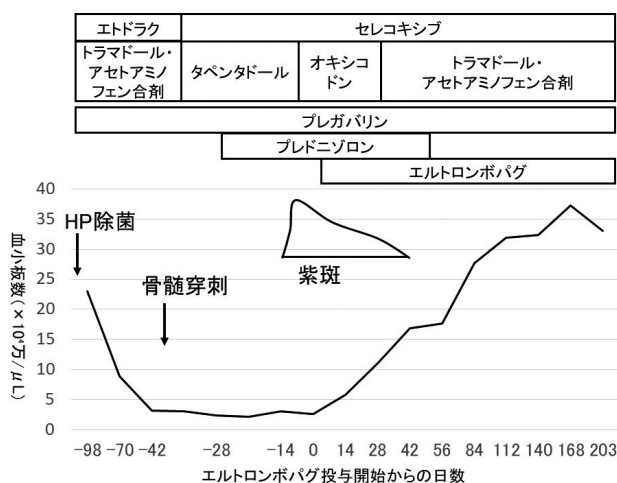


図1 オピオイドを含めた使用薬剤と血小板数の推移

表2 医中誌で検索しえた腎細胞癌と ITP 合併例

文献 著者	年齢 性別	ITPと腎癌の診断時期	ステロイド	γグロブリン	血小板輸血	侵襲的治療	その他
13 金井	74 男性	ITP先行, 腎は剖検	プレドニゾン	-	-	肺癌放射線照射	
14 阿部	42 女性	同時	プレドニゾン	-	-	腎摘, 脾摘	
15 瀬戸	29 女性	ITP先行	プレドニゾン	+	-	腎摘, 脾摘	
16 白岩	79 男性	同時	-	+	-	腎摘, 脾摘	
17 鈴木	81 男性	ITP先行	プレドニゾン	+	+	左腎動脈塞栓	
18 坂本	72 女性	同時	-	+	-	腎摘	
19 山田	67 男性	ITP先行	-	+	+	腎摘, 脾摘	
20 中野	59 男性	ITP既往	-	+	-	腎摘, 脾摘	
21 八木沢	25 男性	ITP既往	-	-	-	腎摘	
22 牧野	60 女性	同時	プレドニゾン	+	-	腎摘, 脾摘	
23 吉永	26 女性	ITP先行	プレドニゾン	+	-	腎摘, 脾摘	
24 西田	82 女性	同時	-	+	-	腎摘	HP除菌
25 高口	62 男性	同時	-	+	+	腎摘	
26 久保田	58 男性	同時	デキサメタゾン	+	+	腎部分切除	
27 Maekawa	48 女性	同時	デキサメタゾン	+	-	腎摘	
28 Nakazawa	73 男性	同時	-	+	+	腎摘	
本例	79 男性	腎癌先行	プレドニゾン	-	-	腎摘, 骨転移放射線照射	エルトロンボパグ

TPO-RA (Thrombopoietin receptor agonists) は巨核球および造血幹細胞に発現する TPO 受容体に結合し、巨核球分化・成熟を促進し、血小板産生を亢進する薬剤である。投与開始後5～7日目から血小板数が増加し始め、12～16日後に最大の血小板数となる。継続使用により血小板数の増加効果を維持することができる。TPO-RA はその薬理作用から、血栓症・骨髄線維化・芽球の増加などの副作用が懸念されている³⁰⁾。未診断の腎腫瘍合併の胃癌患者の ITP に対し PSL25mg とエルトロンボパグ併用中、下肢静脈血栓症、肺動脈多発血栓を発症した報告も認められ十分な注意を要する³¹⁾。本症例は PSL の使用においても血小板数は改善しなかったため、セカンドライン治療を考慮し、抗がん治療などを含む積極的治療を望まないため TPO-RA を選択した。

固形癌に合併する ITP に対するエルトロンボパグの使用は多数あり、手術例 (歯肉癌³²⁾・肝内胆管癌³³⁾・上顎口蓋歯肉癌³⁴⁾・乳癌³⁵⁾、化学療法例 (食道癌³⁶⁾・直腸癌³⁷⁾・胃癌^{38, 39)}・卵巣癌⁴⁰⁾・S 状結腸癌⁴¹⁾、肝細胞癌肝動脈内注入化学療法例⁴²⁾ を医中誌で検索しえたが、緩和医療中の症例は認めなかった。

ITP をはじめとする自己免疫性の血小板減少は血小板輸血を必要とする場合は少ない⁴³⁾。血小板輸血は赤血球輸血に比べて計画、実行が困難な場合が多く、施行に伴い、発熱、同種免疫、感染の問題も発生すること、輸血された血小板は寿命が短く、3～4日 で再投与が必要になることから、症状のコントロールの目的で行うことが基本である³⁰⁾。緊急時あるいは外科的処置などが必要になった場合には輸血の検討が必要となるが、終末期の場面では、高度な血小板減少に対するマネジメントの選択

が困難な場合が多く、倫理的なジレンマにおちいることもある。マネジメントの困難さや倫理的ジレンマは、患者、主治医チームともに可能であればさげたいと考える。TPO-RA は血栓症の副作用が懸念されるが、上記の困難さやジレンマを回避することができる一つの手段であると考えられる。

結 語

癌患者の緩和医療中に認められる血小板減少症の原因に ITP が認められること、ITP は緩和医療中であっても、適切な治療ができること、緩和医療中の血小板輸血などのジレンマを回避するための手段として TPO-RA が存在すること、本症例は懸念された血栓症の副作用は発症せず使用できたことを報告した。

文 献

- 1) Krauth, M. T., Puthenparambil, J., Lechner, K.: Paraneoplastic autoimmune thrombocytopenia in solid tumors. *Critical reviews in oncology/hematology.*, 81(1) : 75-81, 2012
- 2) Nancy, Y., Cynthia, W.: Anemia, cytopenias, and thrombosis in palliative medicine. *In : Oxford Textbook of Palliative Medicine* (Cherny, N. I., Fallon, M., Kaasa, S., Portenoy, K., *et al.*: eds.), 5th rev, Oxford University Press, Oxford, 2015, pp. 435-440
- 3) トラムセット® 配合錠医薬品インタビューフォーム

- 第9版(2020年5月改訂)
- 4) オステラック®錠100mg200mg 医薬品インタビューフォーム第12版(2020年7月改訂)
 - 5) リリカ®カプセル OD錠25mg75mg150mg 医薬品インタビューフォーム第2版(2022年7月改訂)
 - 6) ガスター®D錠10mg20mg 医薬品インタビューフォーム第17版(2020年7月改訂)
 - 7) ترامール®OD錠25mg50mg 医薬品インタビューフォーム第16版(2022年10月改訂)
 - 8) タベンタ®錠25mg50mg100mg 添付文書第4版(2021年4月改訂)
 - 9) オキシコンチン®TR錠5mg10mg20mg40mg 添付文書第4版(2020年10月改訂)
 - 10) セレコックス®錠100mg200mg 医薬品インタビューフォーム第1版(2021年8月作成)
 - 11) 沼澤理絵, 高田知子, 小川美和, 網淵真奈美: 血小板減少症を合併して緩和ケア病棟に入棟した症例の検討. *Palliative Care Research.*, 13巻 Suppl: Page S373, 2018
 - 12) 許山美和, 阿部文明: 血小板減少を来した終末期がん患者に関する検討. *Palliative Care Research.*, 11巻 Suppl: Page S377, 2016
 - 13) 金井伸江, 野崎宏幸, 西田一巳: 多重癌(肺癌, 右尿管癌, 左腎癌)と特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の合併した1剖検例. *日癌治療会誌*, 19: 2357-2358, 1984
 - 14) 阿部和彦, 清水俊寛, 佐藤仁: 腎細胞癌に合併した特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の1例. *日泌尿会誌*, 80: 1532-1533, 1989
 - 15) 瀬戸浩司, 中川昌之, 矢野彰一, 溝口裕昭 他: 特発性血小板減少性紫斑病を合併した腎細胞癌の1例. *西日泌尿*, 54: 1949-1953, 1992
 - 16) 白岩浩志: 特発性血小板減少性紫斑病に合併した腎細胞癌の1例. *茨城臨医誌*, 29: 167-168, 1993
 - 17) 鈴木光一, 田村芳美, 小林幹男, 村上博和 他: 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を伴った腎癌の肉眼的血尿に対する腎動脈塞栓術の経験. *北関東医*, 47: 190, 1997
 - 18) 坂本直孝, 長谷川淑博: 特発性血小板減少性紫斑病に合併した腎細胞癌に対して手術療法を施行した1例. *西日泌尿*, 59: 768-770, 1997
 - 19) 山田幸央, 堀江重郎, 黒崎剛之, 加藤温 他: 高度の特発性血小板減少性紫斑病と慢性腎不全を伴った腎癌の1例. *泌尿器外科*, 12: 1306, 1999
 - 20) 中野大作, 今川全晴, 奈須伸吉, 李文平 他: 腹腔鏡下脾・腎摘除術を施行した特発性血小板減少性紫斑病(ITP)合併腎細胞癌の1例. *泌尿器外科*, 14: 1289, 2001
 - 21) 八木沢久美子, 大野有希子, 鳥羽健, 土山準二郎 他: 腎細胞癌を合併した悪性リンパ腫の3例. *臨血*, 42: 616-620, 2001
 - 22) 牧野淳, 松浦康弘, 青壤信之, 脇田久 他: 左腎細胞癌にITPを合併した1例. *千葉医誌*, 78: 297, 2002
 - 23) 吉永敦史, 林哲夫, 大野玲奈, 吉田宗一郎 他: 特発性血小板減少性紫斑病を合併した腎細胞癌の1例. *泌尿紀要*, 51: 377-380, 2005
 - 24) 西田智保, 石崎淳, 柳原豊, 島本憲司 他: 特発性血小板減少性紫斑病を合併した腎細胞癌の1例. *西日泌尿*, 70: 214-216, 2008
 - 25) 高口大, 坪井俊樹, 田岡佳憲, 青輝昭 他: ITPを合併した腎細胞癌の1例. *泌尿器外科*, 26(1): 102, 2013
 - 26) 久保田恵章, 堀江憲吾, 永井真吾, 前田真一 他: 血小板値1.0万/ μ LのITPを合併した腎細胞癌に対する腹腔鏡下左腎部分切除. *泌尿器科紀要*, 59(12): 785-789, 2013
 - 27) Maekawa, S., Nagata, M., Watanabe, H., Nozaki, K., *et al.*: Resection of bulky chromophobe renal cell carcinoma resolved severe idiopathic thrombocytopenic purpura: A case report. *International Journal of Urology.*, 22(12): 1167-1169, 2015
 - 28) Nakazawa, S., Kawamura, M., Nakano, K., Ueda, N., *et al.*: Secondary immune thrombocytopenic purpura with renal cell carcinoma. *IJU Case Reports.*, 2: 250-252, 2019
 - 29) 富山佳昭: 特発性血小板減少性紫斑病. *臨床血液*, 49: 1298-1305, 2008
 - 30) 柏木浩和, 桑名正隆, 羽藤高明, 高蓋寿朗 他: 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019年改訂版. *臨床血液*, 60(8): 877-896, 2019
 - 31) 中村共生, 松本公宏, 藤田美美子, 山中隼 他: Eltrombopag内服中に静脈血栓症を発症した担癌状態の特発性血小板減少性紫斑病の1例. *日本内科学会関東地方会*, 667: 26, 2021
 - 32) 山村倫世, 野口一馬, 奥井森, 高岡一樹 他: γ -グ

- ロブリンとトロンボポエチン受容体作動薬投与にて手術したITP患者歯肉癌の1例. 日本口腔外科学会雑誌, **57**: 344, 2011
- 33) Hoshino, K., Harimoto, N., Muranushi, R., Araki, K., *et al.*: Successful resection of intrahepatic cholangiocarcinoma with idiopathic thrombocytopenic purpura using thrombopoietin receptor agonist: a case report. *Surgical Case Reports.*, **5**: 1-6, 2019
- 34) 上田美帆, 高岡一樹, 西田倫世, 吉川恭平 他: 難治性特発性血小板減少性紫斑病患者に対してトロンボポエチン受容体作動薬と γ -グロブリンを術前投与し頸部郭清術を行った1例. 日本口腔外科学会雑誌, **66**: 382-387, 2020
- 35) 高すみれ, 永田好香, 河野伸次, 佐伯俊宏 他: トロンボポエチン受容体作動薬で周術期管理を行ったITP併存乳癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌, **83**: 39-45, 2022
- 36) 布施弘恵, 五月女隆, 田仲弘行, 土井浩達 他: エルトロンボパグを併用し食道癌化学療法を安全に行うことができた特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). *臨床血液*, **53**: 1266, 2012
- 37) 草間香里, 藤巻克通, 大島理加, 関口章子 他: 特発性血小板減少性紫斑病を合併した直腸癌に対してエルトロンボパグ使用で化学療法継続が可能となった1例. 日本内科学会関東地方会, **594**: 60, 2013
- 38) 杉谷未央, 大西朗生, 山根裕介, 清田実希 他: 免疫性血小板減少症 (ITP) を合併した進行胃がんの1例. *臨床血液*, **60**: 1483, 2019
- 39) 磯崎豊, 那須隆紀, 水田昇, 廣瀬瞳 他: トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬を併用した全身化学療法が有用であった免疫性血小板減少症 (ITP) 合併進行胃癌の1例. 日本消化器病学会近畿支部例会プログラム・抄録集, **113**: 111, 2020
- 40) 平山拓史, 金彰午, 大田雅嗣, 角田三郎 他: 特発性血小板減少性紫斑病を併発した白金抵抗性再発卵巣癌の1例. *癌と化学療法*, **48**: 821-824, 2021
- 41) 坂井有里枝, 加藤知爾, 内藤恵里, 匹田祐樹 他: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を併発するも治療が奏効し化学療法を継続しえたS状結腸癌の一例. 日本消化器病学会関東支部例会プログラム・抄録集, **365**: 40, 2021
- 42) 土本雄亮, 朝井章, 福西新弥, 津田泰宏 他: 特発性血小板減少症を合併した肝細胞癌患者に対し, トロンボポエチン受容体作動薬を用いた経カテーテル的肝動脈化学動注療法を行った一症例. *肝臓*, **53**: 917, 2012
- 43) Jose, P., Jennifer, B.: The management of bleeding in palliative care. *In*: Oxford Textbook of Palliative Medicine (Cherny, N. I., Fallon, M., Kaasa, S., *et al.*: eds.), 5th rev, Oxford University Press, Oxford, 2015, pp. 467-479

A case of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) that developed during palliative care in a patient of renal cell carcinoma treated with eltrombopag

Hideyuki Kataoka

Department of Clinical Oncology (Palliative Care Team), Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

This is, to the best of our knowledge, the first reported case in Japan using eltrombopag for ITP that developed during palliative care for multiple bone metastases of renal cancer. Platelets decreased to 30,000 while tramadol and etodolac were prescribed as palliative care for multiple bone metastases. PSL 0.5 mg/kg was started, but no improvement was observed, and eltrombopag 12.5 mg/day was started, and platelets normalized. During the 8 months when the patient's condition deteriorated and oral administration was not possible, there were no noteworthy side effects, and the drug was able to be continued.

Key words : idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), renal cell carcinoma, palliative care, eltrombopag, opioid