

症例報告

タクロリムス再投与後に血小板減少を認めた全身性エリテマトーデス (SLE) の一例

佐藤 稔之,^a 福士 素子,^b 鈴木 仁志,^b 畑中 貞雄,^b 土屋 節夫,^c 細野 雅祐,^a
石川 正明,^d 大河原雄一,^e 小寺 隆雄,^f 大野 勲^g

^a 東北薬科大学分子認識学教室, ^b 東北薬科大学病院薬剤部, ^c 東北薬科大学臨床薬剤学教室,
^d 東北薬科大学薬物治療学教室, ^e 東北薬科大学保健管理センター,
^f 東北薬科大学病院リウマチ膠原病センター, ^g 東北薬科大学病態生理学教室

A case of systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with thrombocytopenia after readministration of tacrolimus

Toshiyuki SATOH,^a Motoko FUKUSHI,^b Hitoshi SUZUKI,^b Sadao HATANAKA,^b Setsuo TSUCHIYA,^c
Masahiro HOSONO,^a Masaaki ISHIKAWA,^d Yuichi OHKAWARA,^e Takao KODERA,^f and Isao OHNO^g

(Received November 20, 2014)

A 58-year-old man was treated with tacrolimus and prednisolone for interstitial pneumonia complicated with SLE. Five days after starting the treatment, the number of platelets in peripheral blood began to be decreased and was kept to be lower during the usage of the medicine. We suspected him as medicine-induced, rather than disease-complicated, thrombocytopenia by the association of the usage with the decrease. In the treatment of diseases complicated with thrombocytopenia, it would be important to observe not only the change of platelet counting but also symptoms and physical findings due to thrombocytopenia for finding medicine-induced thrombocytopenia as early as possible.

Key words — thrombocytopenia; systemic lupus erythematosus (SLE); tacrolimus

1. 諸言

血小板は骨髄中で巨核球から生成される細胞であり, 出血時の止血, 血液の凝固に関わっている. 約 2×10^{11} 個の血小板が日々生成され, その寿命は 7~10 日間で最終的に脾臓のマクロファージにより破壊される.¹⁾

血小板の正常値は約 $15 \sim 35 \times 10^4/\text{mm}^3$ で, 通常 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下を血小板減少症と定義している.¹²⁾ 血小板減少症の原因には先天性と後天性のものがああり, 先天性のものには ADMTS13 遺伝子異常による先天性血栓性血小板減少性紫斑病などが含まれる. また, 後天性血小板減少症の原因には, 原疾患 (膠原病や特発性血小板減少性紫斑病など) 自体によるものや, 薬剤あるいは放射線による骨髄抑制などがある. 中でも薬剤による血小板減少症は, 抗潰瘍薬, 免疫抑制薬, 抗リウマチ薬など多くの薬剤により複雑な機序で発症することが報告されている.¹⁾

今回, 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) 患者の薬物療法中に複数の

使用薬剤に対する副作用と血小板減少を認め, その血小板減少の原因として原疾患の増悪か薬剤性かを判別するのに苦慮したが, 継時的に症状や使用薬剤, 検査値の変化を検討することで最終的に tacrolimus (TAC) の関与が示唆された症例を経験したので報告する.

2. 症例

患者 58 歳, 男性

主訴 悪寒, 息切れ

既往歴 白内障 (平成 6 年, 38 歳)

高血圧 (平成 13 年, 45 歳~)

糖尿病 (平成 16 年, 48 歳~)

関節リウマチ (平成 23 年, 55 歳~)

家族歴 特記事項なし

生活歴 喫煙・飲酒なし

アレルギー歴 特記事項なし

現病歴

平成 22 年 6 月から朝のこわばりや肩, 手, 肘な

どに痛みが出現した。症状, 検査値などから, 関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) として methotrexate (MTX) が投与されたが, 無効であったため平成 22 年 12 月 2 日から infliximab (INF) が開始となった。その後, 当初の効果が減弱したため, 平成 24 年 3 月から INF を増量したが, 平成 24 年 3 月下旬の胸部レントゲン写真にて異常陰影が認められたため INF は中止となった。経過中に抗 DNA 抗体が 270 IU/mL と上昇したため SLE と診断され, prednisolone (PSL) 60 mg/day が開始となり, その後漸減された。この間に胸部異常陰影は軽快した。平成 24 年 11 月 27 日の時点で PSL は 10 mg/day まで減量されていたが, 関節炎の症状が出現したため, etanercept (ETN) 50 mg の投与が開始となった。しかし, ETN 投与部位に炎症反応が出現したため certolizumab pegol (CZP) へと変更となった。PSL 9 mg/day まで減量したところ, 発熱したため SLE 再燃と判断し, 平成 25 年 8 月 28 日に入院, PSL 40 mg/day と TAC 3 mg/day が開始された。治療開始後, 血液検査で血小板の減少傾向が確認されたが, TAC 投与は継続のまま経過観察とし, PSL を 30 mg/day まで減量し退院となった。その後, PSL はさらに漸減されたが, 血清 K 値が 7.6 mEq/L と高値を示したため TAC を中止し, azathioprine (AZP) 125 mg/day が新たに開始となった。しかし, 肝酵素の値が ALT 281 IU/L, γ -GTP 1800 IU/L と上昇したため AZP も中止となった。関節炎症状のため更なるステロイドの減量も難しく, 平成 26 年 1 月 24 日から CZP 皮下注 200 mg と PSL 22.5 mg/day の併用療法が開始となった。その後順調に経過したため PSL は 20 mg/day まで減量できたが, 皮疹が新たに出現したため平成 26 年 3 月 18 日より cyclophosphamide (CPA) 50 mg の併用が開始となった。その後, PSL は 14 mg/day まで減量されたが, 6 月 27 日の胸部レントゲン写真で再び異常陰影を認めたため精査・加療目的で入院となった。

外来での治療薬

イソニアジド錠 100 mg

1 回 3 錠 (1 日 3 錠)

朝食後 毎週月・木曜日

エルデカルシトールカプセル 0.75 μ g

1 回 1 カプセル (1 日 1 カプセル)

朝食後

酸化マグネシウム錠 330 mg

1 回 2 錠 (1 日 6 錠)

毎食後

シクロホスファミド錠 50 mg

1 回 1 錠 (1 日 1 錠)

朝食後

シタグリプチンリン酸塩水和物錠 50 mg

1 回 1 錠 (1 日 1 錠)

朝食後

スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合顆粒 2 g/包

1 回 2 g (1 日 2 g)

朝食後 毎週月・木曜日

ダイオウ 1 g/包

1 回 1 g (1 日 2 g)

朝夕食後

ニフェジピン CR 錠 20 mg

1 回 1 錠 (1 日 1 錠)

朝食後

ピコスルファート Na 水和物内用液 0.75%

頓用便秘時 1 回 15 滴前後

ヒトインスリン注射液 100 単位/mL

1 日 3 回 毎食直前

12 単位 - 21 単位 - 8 単位

プレドニゾロン錠 1 mg

1 回 4 錠 (1 日 4 錠)

朝食後

プレドニゾロン錠 5 mg

1 回 1 錠 (1 日 2 錠)

朝夕食後

ポリスチレンスルホン酸 Ca 経口液 20%

1 回 2 包 (1 日 6 包)

毎食後

メトホルミン塩酸塩錠 250 mg

1 回 1 錠 (1 日 2 錠)

朝夕食後

ランソプラゾール OD 錠 15 mg

1 回 1 錠 (1 日 1 錠)

夕食後

レバミピド錠 100 mg

1 回 1 錠 (1 日 2 錠)

朝夕食後

入院時身体所見

身長 : 167.5 cm

体重 : 68.8 kg

体温 : 36.6°C

血 圧：128/98 mmHg
 脈 拍：90/min
 呼吸数：21/min
 SpO₂：96%

入院時検査値

Table 1 参照

入院後の経過

外来からの投薬はCPAを除き継続し、胸部異常陰影に対しては細菌性肺炎を考慮して、biapenem (BIPM), minocycline (MINO), micafungin (MCFG) が開始となった。上記治療で胸部異常陰影が改善しなかったことから、SLEによる間質性

Table 1. Laboratory data on admission

Item	Result	Item	Result	Item	Result
Total bilirubin	0.4 mg/dL	WBC	4.4 × 10 ³ /mL	Total lymphocyte	396/mL
AST	18 IU/L	RBC	3.56 × 10 ⁶ /mL	Neutrophil	2772/mL
ALT	13 IU/L	Hb	12.3 g/dL	IgG	967 mg/dL
LDH	266 IU/L	Ht	37.5%	IgA	389 mg/dL
ALP	167 IU/L	MCV	105.4 fL	IgM	157 mg/dL
γ-GTP	32 IU/L	MCH	34.5 pg	C3	99 mg/dL
ChE	165 IU/L	MCHC	32.7%	C4	21 mg/dL
BUN	11 mg/dL	Plt	112 × 10 ³ /mL	CH50	39/mL
Scr	0.43 mg/dL	Promyelocyte	0%	ANA	40
Uric acid	6.2 mg/dL	Myelocyte	3%	Anti-DNA antibody	42 IU/mL
eGFR	152	Metamyelocyte	3%	Anti-RNP antibody	≤7 IU/mL
Total protein	5.7 g/dL	Stab leucocyte	5%	Anti-M antibody	≤7 IU/mL
Alb	3.1 g/dL	Segmented leukocyte	52%	C-ANCA	<1 EU
KL-6	590 U/mL	Eosinophil	0%	MPO.ANCA	<1 EU
Na	141 mEq/L	Basophil	0%	Anti-dsDNA IgG antibody	<10 IU/mL
K	4.2 mEq/L	Lymphocyte	9%		
Cl	104 mEq/L	Monocyte	28%		
Ca	8.4 mg/dL	Atypical lymphocyte	0%		
CRP	3.67 mg/dL	Erythroblast	0		

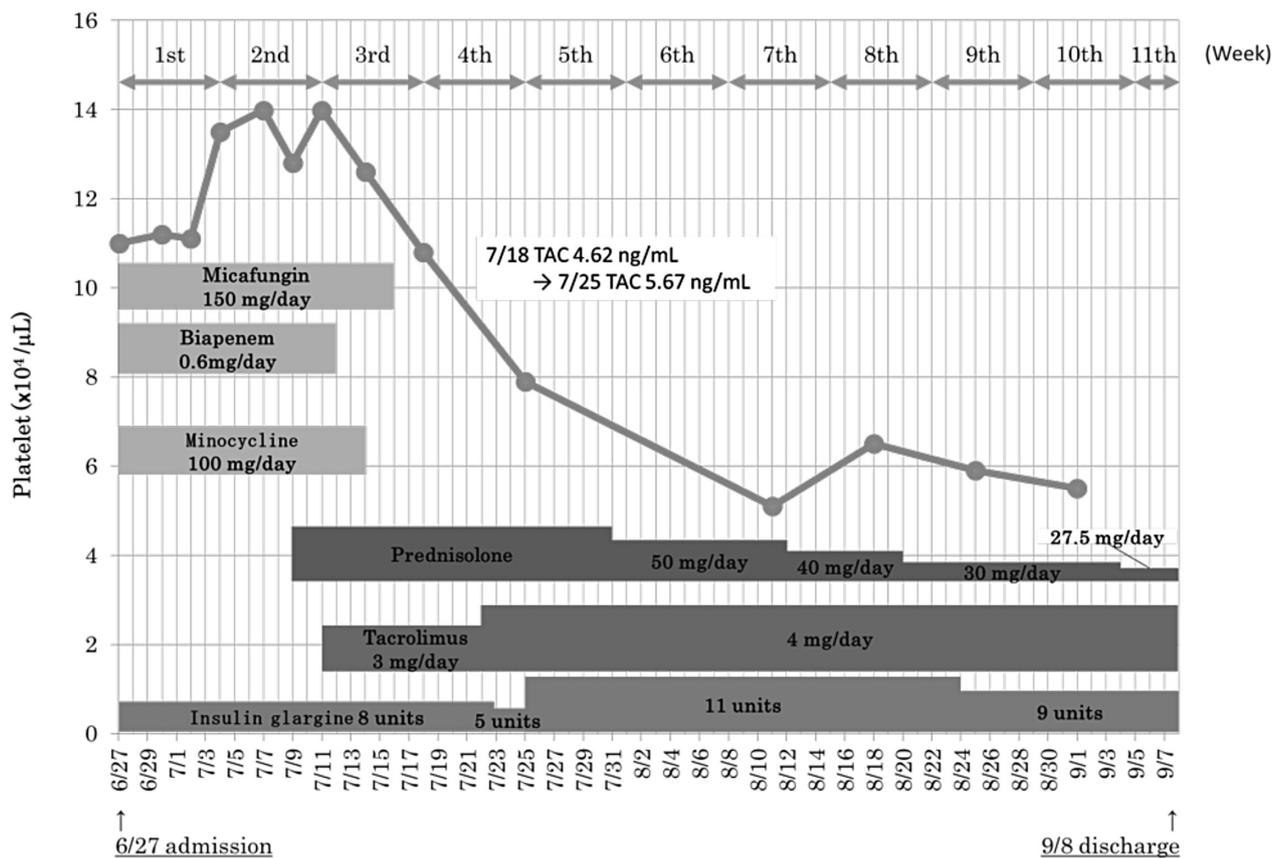


Fig. 1. The change of platelet countings and administrated medicines in the hospital.

The administration of tacrolimus, prednisolone and insulin glargine is associated with the decrease of platelet countings.

肺炎と考え、平成26年7月9日よりPSLを60 mg/dayに増量し、平成26年7月11日から再びTAC 3 mg/dayの内服が開始となった。TAC内服後より次第に血小板が減少し、TAC開始7週日以降 $5\sim 6\times 10^4/\mu\text{L}$ で推移したが、自覚・他覚症状は特に認められなかったためTAC投与は継続された。平成26年9月8日、胸部異常陰影は改善し、その他の膠原病関連症状も認められなかったため退院となった (Fig. 1)。

退院時処方

イソニアジド錠 100 mg
1回3錠 (1日3錠)
朝食後 毎週月・木曜日
イトラコナゾール内用液 1%
1回10 mL (1日10 mL)
朝食後 毎週月・木曜日
インスリン グラゲン注射液 100 単位/mL
1日1回 寝る前 9 単位
エルデカルシトールカプセル 0.75 μg
1回1カプセル (1日1カプセル)
朝食後
酸化マグネシウム錠 330 mg
1回2錠 (1日6錠)
毎食後
シタグリプチンリン酸塩水和物錠 50 mg
1回1錠 (1日1錠)
朝食後
スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合顆粒 2 g/包
1回2 g (1日2 g)
朝食後 毎週月・木曜日
ダイオウ 1 g/包
1回1 g (1日2 g)
朝夕食後
タクロリムス水和物カプセル 1 mg
1回2カプセル (1日4カプセル)
朝夕食後
テルミサルタン錠 40 mg
1回0.5錠 (1日0.5錠)
朝食後
ニフェジピン CR 錠 20 mg
1回1錠 (1日1錠)
朝食後
ピコスルファート Na 水和物内用液 0.75%
頓用便秘時 1回15滴前後

ヒトインスリン注射液 100 単位/mL
1日3回 毎食直前
12 単位 - 21 単位 - 8 単位
プレドニゾン錠 5 mg
朝 3.5 錠, 夕 2 錠 (1日 5.5 錠)
朝夕食後
ポリスチレンスルホン酸 Ca 経口液 20%
1回2包 (1日6包)
毎食後
メトホルミン塩酸塩錠 250 mg
1回1錠 (1日2錠)
朝夕食後
ランソプラゾール OD 錠 15 mg
1回1錠 (1日1錠)
夕食後
レバミピド錠 100 mg
1回1錠 (1日2錠)
朝夕食後

3. 考 察

血小板数が $10\times 10^4/\mu\text{L}$ 以下となった場合を血小板減少症と定義している。²⁾ また、血小板減少症でも、緊急性がなく血小板数が $3\times 10^4/\mu\text{L}$ 以上で出血傾向を認めない場合は、無治療で経過観察となる場合が多い。³⁾ 本症例では平成26年6月27日の入院後、4週目頃から血小板数が $10\times 10^4/\mu\text{L}$ 以下となり、第7週目以降退院まで $5\times 10^4/\mu\text{L}$ 程度で推移した。この血小板減少の原因としていくつかの機序が考えられたが、症状の経過と検査所見、各薬剤の使用タイミングと再投与における血小板減少傾向との関係から、最終的にTAC単独またはTACとPSL併用による相互作用が強く疑われた。

本症例における血小板減少の発生機序として、①SLE自体の活動性悪化または血小板を減少させる疾患の合併、②血小板に対する自己抗体による血小板破壊の亢進、³⁾ ③薬剤性、④上記①～③が重複したものなどが考えられる。SLEでは25～50%の症例で血小板数が $10\sim 15\times 10^4/\mu\text{L}$ 程度に低下し、10%の症例で $5\times 10^4/\mu\text{L}$ 以下になると報告されている。⁴⁾ しかし、本症例では、血小板数が低下した際にSLEの活動性悪化を示す検査値 (抗核抗体、血清補体価など) や症状悪化が認められなかったことから、原疾患悪化によるものとは考えにくい。また、SLEでは抗リン脂質抗体症候群 (anti-phospholipid antibody syndrome ; APS) の合併による血小板数

減少に注意する必要がある。APSはSLE患者の15～40%に合併し、抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibodies; aPL) 陽性の患者では20～40%に血小板数の減少が認められる。⁵⁾ APSの診断には β 2 glycoprotein I (β 2GPI) 依存性抗 cardiolipin 抗体 (anticardiolipin antibody; aCL), ループスアンチコアグラント (Lupus anticoagulant; LA) などのaPLの検出が必要⁵⁾で、このaCL抗体価と血小板数減少との間には相関性があることが示されている。^{6,7)} 本症例においては、aCLが1.2以下 (基準値; 3.5以下), LA (希釈ラッセル蛇毒試験; dRVVT) が中和前 35.1 sec, 中和後 32.9 sec, 中和前/中和後=1.07 (基準値; 1.3未満) で、両者とも基準範囲内だったことからAPSの合併に伴う血小板減少の可能性は低いと考えられる。

抗血小板抗体の関与については経過中に抗血小板自己抗体の測定を行っていないため、詳細は不明である。SLEにおける抗血小板自己抗体の産生機序には、原疾患自体によるもの、特発性血小板減少性紫斑病の合併、薬剤誘発性のものなどがある。いずれも免疫学的機序を介するため、それらを鑑別することは困難なことが多いが、何らかの機序で抗血小板抗体が産生されていた可能性は否定できない。

入院中の薬剤の使用状況と検査値の変化を詳細に検討した結果、薬剤性の血小板減少が最も強く疑われた。その中で肺炎に対して使用したBIPM, MINO, MCFGはそれらの投与終了後から血小板数の減少傾向がみられた (Fig. 1) ため、原因薬剤としての可能性は低いと考えられる。一方、血小板減少傾向の出現とTAC, insulin glargineの使用開始、ならびにPSL増量の時期が一致していたことから (Fig. 1), これらの各薬剤単独か、またはそれらの相互作用で血小板減少が出現したものと考えられた。

ステロイドホルモン製剤投与中の副作用に血栓症があり、⁸⁾ その発症機序には微小血管障害および血管内皮細胞障害による血小板血栓の産生亢進が関与している。正常な血管内皮細胞には、prostaglandin I₂ (PGI₂), nitric oxide (NO), adenosine diphosphatase (ADPase) を介した血小板活性化の抑制作用, thrombomodulin (TM) と protein C (PC) による凝固系の制御, 組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator; t-PA) による線溶系の賦活などの機能があり、これらの機序で血管内皮細胞は強力な抗血栓作用を維持している。⁹⁾ 一方、ステロイドホ

ルモン製剤は血管内皮細胞のアポトーシス誘導や内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase; eNOS) の活性低下を介して正常な血管内皮細胞の抗血栓作用を障害して血栓形成を促し、¹⁰⁾ その結果、血中の血小板が大量に消費されて血小板減少が出現する。しかし、本症例では入院前からすでにPSLの投与ならびにその増減が行われており、その間の血小板数は比較的安定していたことから、今回の血小板減少にPSLが、単独で関与していた可能性は低いと考えられる。

TACはカルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitor; CNI) に分類される免疫抑制剤の一つであり、その強力な免疫抑制作用により各種免疫疾患の治療や臓器移植の際に用いられている。本症例では初回のTAC投与時 (平成25年8月) にも血小板減少傾向を認めた既往があり、このときはTAC開始後に血清K値の上昇とともに出現し、TAC中止後その両者とも回復している。そしてTAC再投与の際には、投与後短時間で血小板減少が出現している。一般に、薬剤性の血小板減少では原因薬剤の再投与による血小板減少は初回投与時に比べ早期に (数時間～5日以内) 出現することが多い。²⁾ 本症例でも、今回のTAC再投与時の血小板減少傾向がこの原因薬剤再投与時の血小板減少の出現パターンと一致したことは、TAC単独で今回の血小板減少に深く関与していた可能性を示唆する。

TACが血小板減少を引き起こす機序として、血管内皮細胞障害に引き続いて生じる多量の血栓形成とそれによる消費性血小板減少が考えられる。実際、CNIは基底膜から血管内皮を剥離・溶解し、血栓形成が亢進すると報告されている。¹¹⁾ この血管障害は、特に血中濃度が上昇すると起こりやすくなるが、血中濃度には依存しないとの報告もあり一定の見解が得られていない。¹²⁾ 本症例では、TAC 3 mg/day と 4 mg/day 投与中の血中濃度はそれぞれ 4.62 ng/mL, 5.67 ng/mL で目標血中濃度 (5～10 ng/mL) の下限またはそれ以下であった。薬剤による血小板減少は投与量に依存しないことが多いとの報告もあることから、²⁾ 今回のTACの血中濃度は高濃度ではなかったが血管内皮障害を引き起こし、血栓形成を介して血小板減少を引き起こした可能性がある。さらに、TACは前述したステロイドホルモン製剤と同様の機序で血管障害や血管内皮障害を引き起こし血栓形成と血小板減少に関与することも報告されている。^{13,14)} したがって、TACとPSLが

それぞれの機序, または同様の機序を介した相互作用で血小板減少をきたした可能性も否定できない。

Insulin glargine に関しては, 今回我々が調べた範囲において血小板減少に関する報告はなかった。しかし, 併用薬剤との相互作用による可能性も否定できないため, 今後, 他の投与症例を注意深く検討して血小板数減少との関連性を明らかにしていく必要がある。

本症例では, 過去 TAC 投与中に血小板減少を認めていたが, 原疾患の治療を優先し TAC の投与が継続された。TAC 再投与により血小板減少が同様に出現したが, 疾患のコントロールが良好となり, PSL の漸減も順調に行われた。血小板減少の原因としてほかの薬剤 (PSL, insulin glargine) も考えられたこと, 血小板低下が $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 程度までで経過観察可能な範囲であったことから TAC 投与を中止するには至らなかった。本症例のように副作用の原因薬剤がある程度絞られていても, 疾患のコントロールのために中止や変更が難しいケースも存在する。したがって, 副作用が発生する可能性が高い患者であることがあらかじめわかっている場合, または疑わしい薬剤を長期間投与する予定の患者の場合, 副作用の発現を示唆する検査値や症状の変化と薬剤の効果とのバランスを総合的に評価し, 使用薬剤継続の可否を慎重に判断して行くことが重要であると考え。

REFERENCES

- 1) 木崎昌弘編著, “カラーテキスト血液病学 第2版”, 中外医学社 (2013).
- 2) 厚生労働省, 「重篤副作用疾患別マニュアル 血小板減少症」, <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f17.pdf>
- 3) 草生真規雄, 山路 健, 高崎芳成, 日本アフェレンス学会雑誌, **31**(1), 33-40 (2012).
- 4) Peter H Schur., Nancy Berliner., Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus in adults, In : UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (accessed on Sep 12, 2014).
- 5) 古川 真, 渥美達也, 小池隆夫, *Jpn. J. Clin. Immunol.*, **26**(5), 267-273 (2003).
- 6) 清水宏明, 市川幸延, 小林信昌, 川田 勉, 内山光昭, 守内順子, 高屋正敏, 渡辺克仁, 有森 茂, 日本臨床免疫学会誌, **14**(2), 141-148 (1991).
- 7) 川上郁子, 倉田典之, 徳田道則, 浅野太郎, 入野昭三, リウマチ, **31**(2), 151-158 (1991).
- 8) 厚生労働省, 「重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症 (血栓塞栓症, 塞栓症, 梗塞)」, <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f21.pdf>
- 9) 丸山征郎, 循環制御, **18**(2), 179-184 (1997).
- 10) 赤池雅史, 松本俊夫, *CLINICAL CALCIUM*, **17**(6), 864-870 (2007).
- 11) Zoja C., Furci L., Ghilardi F., *Lab. Invest.*, **55**, 455-462 (1986).
- 12) Mach-Pascual S., Samii K., Beris P., *Am. J. Hema.*, **52**, 310-312 (1996).
- 13) Textor S. C., Burnett J. C. Jr., Romero J. C., *Kidney Int.*, **47**, 1426-1433 (1995).
- 14) Brown Z., Neild G. H., *Transplant. Proc.*, **19**, 1178-1180 (1987).