

レフルノミド使用で寛解がみられた 犬の難治性免疫介在性血小板減少症の1例

馬場直子 佐々木由枝 佐々木厚

(2005年11月2日 採択)

要約

従来の免疫抑制剤に反応せず、進行性に悪化していった免疫介在性血小板減少症のミニチュア・ダックスフンドの1症例に対して、免疫抑制剤であるレフルノミドを投与したところ劇的な改善がみられた。犬の難治性免疫介在性疾患においてレフルノミドの併用を試みる必要があると考えられる。

キーワード：免疫介在性血小板減少症、レフルノミド

1. はじめに

免疫介在性血小板減少症 (ITP)、免疫介在性溶血性貧血 (IMHA) などの免疫介在性血液疾患の治療は、内科的にはコルチコステロイド、シクロフォスファミド、アザチオプリン、ダナゾール、シクロスポリン、クロラムブシル、人免疫グロブリン、新しい薬剤としてはタクロリムス、セファランチン、遺伝子組換えインターフェロンなどが知られている。

今回我々は従来の薬剤では反応が得られなかった免疫介在性血小板減少症の症例に対し、人の自己免疫疾患に用いられているレフルノミドを投与し良好な結果が認められたので、その概要を報告する。

2. 症例

ミニチュア・ダックスフンド、2歳齢、去勢済みの雄。ワクチン・犬糸状虫症の予防済。

(1) 病歴

昨日からの突然の嘔吐、食欲廃絶、元気消失で上診。

(2) 初診時 (第1病日) の身体検査所見

意識の軽度の低下、中程度の脱水、脾臓の腫大。それ以外は著変無し。

(3) 初診時のCBCおよび生化学検査所見

PCVはやや上昇し、TPの低下、ALPの上昇が見られた。Na/K比は正常であった (表1)。ヘモグラムでは異型細胞は認められなかったが、リンパ球と好酸球が減少しストレス像を呈し、血小板数は150,000/ μ lであった。

(4) 血液凝固系検査所見

いずれも正常範囲内 (表2)。

(5) 画像検査所見

胸部X線検査所見は正常範囲内、腹部X線検査所見は脾臓の拡大と小腸内に軽度のガスが見られた。

(6) 仮診断と治療および経過

検査結果が得られるまで、急性膵炎、播種性血管内凝固症候群 (DIC) との仮診断で輸液療法、レギュラーヘパリンの投与、抗生剤、H₂ブロッカー、制吐剤の投薬を開始した。

第3病日まで嘔吐は止まり、フードを食べ始めた。しかし血小板は連日減少していった。凝固系検査でDICは否定され、免疫介在性血小板減少症 (ITP) が疑われたため骨髓検査とエールリッヒア抗体検査を行った。

ITPの仮診断の基にピンクリスチンの1週間ごとの投与、ドキシサイクリン、プレドニゾロン1mg/kg bid、アザチオプリンの治療を開始した。ヘパリン療法は継続した。

Naoko BABA, Yoshie SASAKI & Atsushi SASAKI (写真・コメント):
岡谷動物病院 (〒394-0004 長野県岡谷市神明町 2-5-14)



猫3頭・雄の高校生3頭がいます。動物とまったく世の中の役に立たない無駄な時間をすごすのが趣味です。

表1 血液および生化学検査所見

		第1病日	第30病日	第66病日
WBC	/ μ l	11,000	11,600	11,600
PCV	%	49	20	42
TP	g/dl	5	5	5.2
pl	/ μ l	150,000	13,000	343,000
BUN	mg/dl	10	12.4	9.3
Cr	mg/dl	0.5	0.3	0.4
ALT	U/l	72	88	334
ALP	U/l	438	1941	1072
T-Bil	mg/dl	0.4	3.1	0.5
Alb	g/dl	3.1	2.6	3.1

治療開始4日目、白血球が2,000/ μ l、好中球はほとんどゼロまで減少し、アザチオプリンによる骨髄抑制と判断し休薬。G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）の投与を行った。アザチオプリンに変えてシクロスポリン・10mg/kg/dayの投与を開始した（第11病日）。

この時点での血小板数は、90,000/ μ l。さらにプレドニゾロンを2mg/kg bidまで増量した。

第13病日、血小板数は130,000/ μ lまで上昇したが白血球数が1,600/ μ lまで減少、好中球もほとんどゼロに減少した。また嘔吐が始まりこれらはシクロスポリンの副作用と考えられた。

1週間の投与時のシクロスポリンの血中濃度のトロフレベルは280。骨髄抑制と嘔吐が激しく投与を中止した。中止後速やかに好中球は正常に戻った。

そこで比較的骨髄抑制の少ないセファランチン5mg/kg/dayとダナゾール5mg/kg/bidを併用しはじめた。しかし投与後も血小板減少は進行し、投与5日目まで60,000/ μ lに減少したためセファランチンを中止した。またエールリッヒアのIgG抗体価が、1:50以下との検査結果からビブラマイシンを中止した。

飼い主には初日から脾臓摘出に関して何度も相談したが同意は得られなかった。

そこで人ガンマグロブリン製剤（ガンマガード）を1.0g/kg 静脈内投与を行った。

しかし投与後も血小板減少症は進行し、投与3日目に37,000/ μ lに減少した。そのため、タクロリムスの投与を開始した。投与量は0.1mg/kg/bidとした。

翌日から血小板が上昇しはじめ、50,000/ μ lに増加したが、好中球の減少も発現した。G-CSFの使用とタクロリムスの投与量の減量でも好中球の減少は進行し、血小板数も減少し始めたためやむなく投与を中止した。

血小板はさらに減少し、紫斑、鼻出血、血尿、眼房出血、

表2 血液凝固系検査所見

PT	7.9	sec
aPTT	14	sec
Fib	243	mg/dl
FDPs	2.5未満	μ g/ml
AT-III	105	%

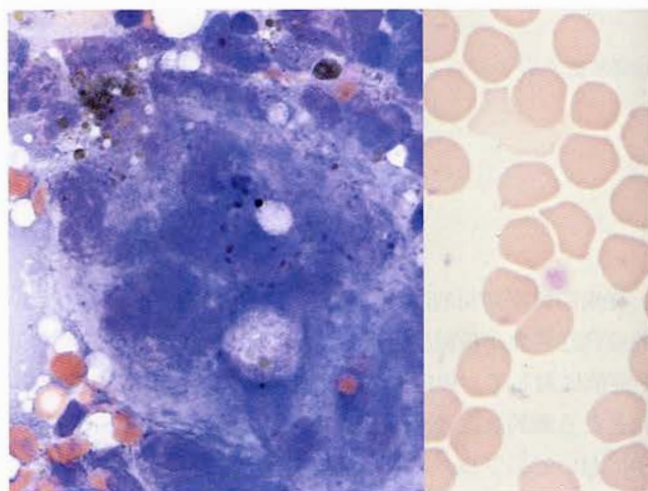


写真1 骨髄および血液塗抹検査所見

粘膜の点状出血が見られるようになった。

この時点で再びDICの合併を再評価するために凝固系検査を行った。結果は正常範囲内であった。

タイピングとクロスマッチングを行い、全血100mlの輸血を行った。

この時点での免疫抑制剤はプレドニゾロンのみとし、シクロフォスファミドの150mg/m²を静脈内に投与した。激しい骨髄抑制のためG-CSFを投与した。しかしシクロフォスファミドの効果は見られなかった。

(7) 診断および治療経過

検査センター（アマネセル）の骨髄と抹梢血の検査結果では、骨髄低形成、骨髄劣、骨髄巨核球の存在が認められ、エールリッヒア感染は否定された。これらは特発性免疫介在性血小板減少症の診断を支持する所見であった（写真1）。1週間ごとのビンクリスチンの投与は3回行ったが効果は認められなかった。

診断：特発性免疫介在性血小板減少症。

第21病日、出血傾向は進行し、元気・食欲は無くなり、1日中横たわった状態になった。

血小板は10,000/ μ lまで減少し、血液塗沫上もゼロに近い所見であった。

メレナから血便が始まり、吐血も始まった。

血液検査で、高ビリルビン血症が認められ (3.1mg/dl)、血液の自己凝集が認められた。

50%以上の球状赤血球も認められた。貧血は急速に進行し、第30病日にはPCV20%まで減少した(表1)。

クームス検査の結果は、37℃陰性、4℃陰性であったが、総合的な臨床所見および検査所見から免疫介在性溶血性貧血(IMHA)の合併症と考え、エバンス症候群と判断した。

再度100mlの全血輸血を行った。輸血後血小板は、20,000/ μ l、PCVは30%に上昇したが臨床症状の改善は認められず、出血傾向も進行した。

第32病日、プレドニゾン2mg/kg sidに加えレフルノミド4mg/kg sidの投与を開始した。

投与2日目 PCV 25% pl 30,000/ μ l

投与5日目 PCV 25% pl 80,000/ μ l T-Bil 0.9mg/dl

投与7日目 PCV 30% pl 150,000/ μ l T-Bil 0.6mg/dl

臨床症状も改善を見せ始め、吐血、下血、血尿が減少し始めた。好中球減少症は認められなかった。

投与10日目 PCV 31% pl 176,000/ μ l T-Bil 0.5mg/dl

食欲・元気が向上し、立ち上がるようになった。全身に広がった紫斑や粘膜の出血や鼻出血も減少し、前眼房の出血も減少していった。

投与14日目 PCV 39% pl 28,800/ μ l

レフルノミドによる有害作用はこの時点では見られなかった。

投与28日目 PCV42% Pl 34,300/ μ l

食欲・元気は正常まで改善し、紫斑も含めた臨床症状はすべて消失した(表1)。

レフルノミドによる胃腸障害や肝臓・腎臓の障害は見られず、好中球減少症も認められていない。

3. 考 察

ITPやIMHAは小動物臨床において、もっとも良く遭遇する免疫介在性の血液疾患である。症例によっては、グルココルチコイド単独では十分に反応せず、さらに免疫抑制剤が必要になることもある。

しかし、これら免疫抑制薬による最も効果的な治療法についての研究成果は得られていない。また、免疫抑制薬の有害作用も重大であり、再発する可能性が高い^{1, 2, 4)}。

新しい免疫抑制薬としては、シクロスポリンやタクロリムスがある。またセファランチンの有効性も報告されてい

る。

今回、既存の治療法には反応せず、セファランチン、シクロスポリンやタクロリムスの新しい薬剤にも反応がなく、免疫抑制剤によって重度の好中球減少症を発症するミニチュア・ダックスフンドのITPの症例に対して、人の抗リウマチ薬や臓器移植の免疫抑制剤として使用されているレフルノミドを使用して良好な反応を得ることができた。獣医領域では、ステロイド抵抗性の自己免疫疾患(IMHA, ITP, 多発性筋炎, 多発性関節炎, 関節リウマチ: RA), 臓器移植, 全身性組織球症, 炎症性または軟化性の脳病変の治療に使用され(肉芽腫性髄膜炎: GME)その効果が期待されている⁷⁾。

レフルノミドはピリミジン合成阻害剤であり、IL-2のシグナル伝達機構の一部であるチロシンキナーゼを阻害することで、T細胞、B細胞の増殖を抑制する。薬用量は4mg/kg sidが使用され、血中濃度はトロプレベル(最低値)で20mcg/mlになるように用量を調節し、通常の維持量である0.5mg/kg/dayまで漸減していく^{3, 5-7)}。しかし現時点では血中濃度を測定することは不可能である。

今回の症例では、投与80日の時点では有害作用はまったく認められていないが、さらに長期投与の有害作用を観察していく必要がある。

ミニチュア・ダックスフンドでは若年性の消化器型リンパ腫が報告されている。

この症例では様々な検査や身体検査からはリンパ腫を疑う所見は得られなかったが、ITPを最も合併する疾患はリンパ腫であり、ITP, IMHAを診断したら徹底的にリンパ腫をはじめとする悪性腫瘍との鑑別診断が必要である。

獣医学領域でのレフルノミドの報告はまだ少く、適応症例、投与量、血中濃度、有害作用、および組み合わせる薬剤の選択等検討すべき問題が多く存在する。しかしさまざまな疾患において作用時間が早く、副作用の少ない薬剤として大きな治療への可能性を秘めている薬剤であることから、今後、多くの症例を重ねて検討を行う必要がある。

謝辞 稿を終えるにあたり、Veterinary Medical Network (<http://www.vmn.ne.jp/>)を通して、貴重なご助言をいただいた亘 敏弘先生、三浦あかね先生、およびVMN事務局の方々に深謝する。

引用文献

- 1) Hohenhaus,A.E. (2002) : 血液病学, シラバス No. 29, 日本動物病院会.
- 2) Carr,A.P. (2005) 動物救命救急学, シラバス No. 41, 日本動物病院会.
- 3) Gregory,C.R., Stewart,A., Sturges,B. et al. (1998) : *Transplant. Proc.* 30, 4143-4148.
- 4) Day,M.J. (1999) : 犬と猫の臨床免疫学 (辻本 元・大野耕一 監訳), 69-87, 学窓社.
- 5) 大野耕一, 宇野元子, 鈴木日吉ほか (2003) : 日獣会誌 56, 669-672.
- 6) McCullough,S. (2005) 獣医臨床シリーズ (前出吉光 監訳), 33 (6), 83-84, 学窓社.
- 7) Taylor,S.M. (2005) スモールアニマル・インターナル・メディスン第3版 (長谷川篤彦・辻本 元 監訳), 1051-1052,1133, インターズー.

