

Case 33-2007: A 49-Year-Old HIV-Positive Man with Anemia

(New England Journal of Medicine 2007; 357:1745-1754)

【HIV 感染症】

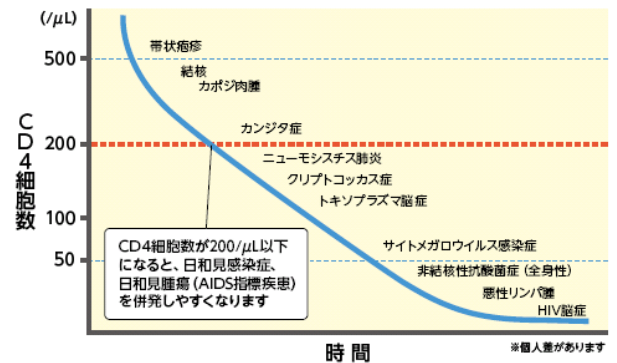
指標：CD4 細胞数 (正常値 500~1000/ μ l)、ウイルス量

HIV viral load: 91,200 copies/ml

CD3+, CD4+ cells: 610/mm³ (5 週間前)

AIDS 指標疾患 (23 種)

A. 真菌症	1. カンジタ症 (食道、気管、気管支、肺) 2. クリプトコッカス症 (肺以外) 3. コクシジオイデス症 ¹⁾ 4. ヒストプラズマ症 ¹⁾ 5. ニューモシスチス肺炎	E. 腫瘍	16. カボシ肉腫 17. 原発性脳リンパ腫 18. 非ホジキンリンパ腫 (a.大細胞型・免疫芽球型、b.Burkitt型) 19. 浸潤性子宮頸癌 ³⁾
B. 原虫感染症	6. トキソプラズマ脳症 (生後1ヶ月以後) 7. クリプトスポリジウム症 (1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの) 8. インスポラ症 (1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの)	F. その他	20. 反復性肺炎 21. リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成: LIP/PLH complex (13歳未満) 22. HIV脳症 (痴呆又は亜急性脳炎) 23. HIV消耗性症候群 (全身衰弱又はスリム病)
C. 細菌感染症	9. 化膿性細菌感染症 ²⁾ 10. サルモネラ菌血症 (再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く) 11. 活動性結核 (肺結核又は肺外結核) ^{1), 3)} 12. 非結核性抗酸菌症 ¹⁾		
D. ウイルス感染症	13. サイトメガロウイルス感染症 (生後1ヶ月以後で、肝、脾、リンパ節以外) 14. 単純ヘルペスウイルス感染症 ⁴⁾ 15. 進行性多巣性白質脳症		



【貧血】

表4 赤血球恒数による貧血の分類と検査所見, 病態, 原因

赤血球恒数	赤血球恒数 MCV	MCHC	分類	その他の検査所見			病態と原因
MCV(平均赤血球容積)	80以下	30以下	小球性 低色素性 貧血	Fe ↓ ↑	UIBC ↑ ↓	フェリチン ↓ ↑	鉄欠乏性貧血, 慢性出血 慢性の血管内溶血 ^(注1) 慢性感染症, 慢性炎症 一部の鉄芽球性貧血 まれにサラセミア
MCH(平均赤血球 Hb 量)	80~100 または 101以上 ^(注2)	31~36	正球性 または 大球性貧血	網赤 ↑ ↑	白血球 ↓ ↓ * * ↑ *	血小板 ↓ ↓ ↓ * * *	再生不良性貧血 脾機能亢進症 急性白血病 慢性白血病 種々の続発性貧血 骨髄線維症
MCHC(平均赤血球 Hb 濃度)	101以上	31~36	大球性貧血	骨髄巨赤芽球 + +	VB12 → *	葉酸 ↓ *	悪性貧血 胃全摘後巨赤芽球性貧血 回腸切除後巨赤芽球性貧血 葉酸欠乏性巨赤芽球性貧血 赤白血病 肝硬変, 甲状腺機能低下症 高度の寒冷凝集や連鎖形成

の、前に。

まずは、白血球数&血小板数の異常の有無を確認

WBC: 2600 /mm³

Plt: 269000/mm³

今回の症例では、貧血の進行が速いこともポイント。

【鑑別診断】

出血、溶血

臨床所見から消化管出血等の所見は得られない。また、網状赤血球が低値であることから否定的。微小血管性溶血性貧血は血小板減少や末梢血の塗抹標本で分裂赤血球を認めるが、今回はどちらも見られていない。

確かに直接クームス試験は陽性であるが、自己免疫性溶血性貧血を示唆するような球状赤血球は見られず、また LDH の上昇もほとんど見られない。

赤血球の産生障害

エリスロポエチンが高度上昇しているにもかかわらず、網状赤血球が低値を示していることから、赤血球の産生障害が強く疑われる。

鉄、ビタミン B₁₂、葉酸は正常範囲内の値を示している。

感染症としてはヒトパルボウイルス B19、B 型、C 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルスは陰性であった。EB ウイルスの PCR は陽性であったが、特に急性の感染症の徴候は見られていない。

貧血を引き起こす薬物は多い。HIV 感染症に関連するものとしては、抗ウイルス薬、特に核酸系逆転写酵素阻害薬は貧血と関連があるが、今回これらの薬物は中断している。また ST 合剤はニューモシスチス・カリニ肺炎、トキソプラズマ感染症の予防にしばしば使われるがこの患者は服用していない。他にも様々な薬物が挙げられるが、今回の症例ではこの 6 か月間、ほとんど内服薬を変更していない。カルニチン、coenzyme Q10 は貧血との関係はほとんどないと考えられている上、これらの薬物も 2 週間前に中止している。現在も内服している薬物の中で貧血と最も関連があるのはバルプロ酸だが、何年も服薬しているため、貧血の原因とは考えにくい。

HIV 感染症

HIV ウイルス量が多く、CD4 陽性細胞の少ない患者では特に、貧血がしばしば見られる。今回の症例では 11 か月前に抗ウイルス薬を中止したことにより HIV ウイルス量の増加および CD4 陽性細胞の減少がみられる。

赤芽球癆

エリスロポエチンが高い、貧血、reticulocytopenia からは赤芽球癆が最も考えられる。特発性であるかバルプロ酸、ウイルス感染、抗ウイルス薬などによる続発性のものであるかは不明。

Table 2. Differential Diagnosis of Acquired Pure Red-Cell Aplasia.

Drugs (most commonly phenytoin)

Infections

Parvovirus B19

Mumps

Hepatitis

Epstein-Barr virus

HIV (rarely)

Neoplasms

Non-Hodgkin's lymphoma

Thymoma

Hodgkin's lymphoma (rarely)

Myelodysplastic syndromes

Autoimmune diseases

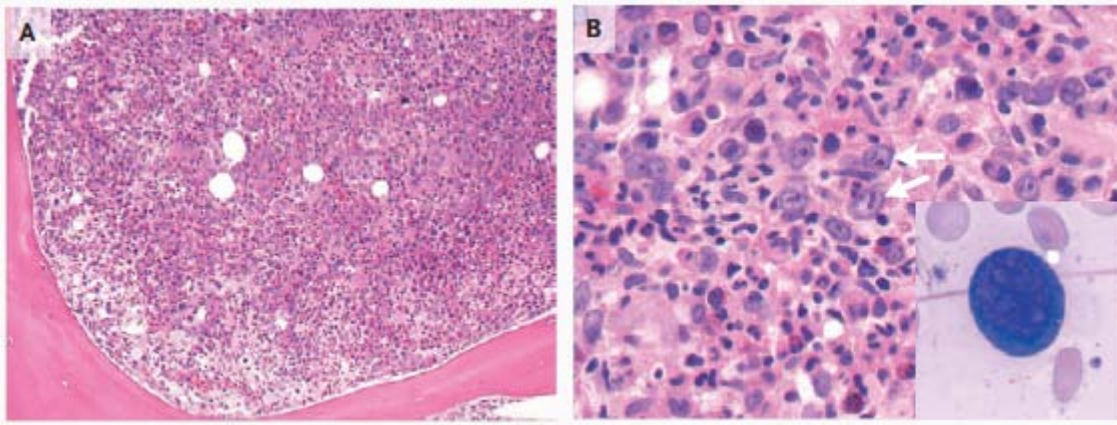
Pregnancy

Allogeneic bone marrow transplant from an ABO-incompatible donor

Idiopathic cause (50% of cases)

貧血が重症であったため濃厚赤血球輸血を施行し、貧血の精査のために骨髄生検が施行された。

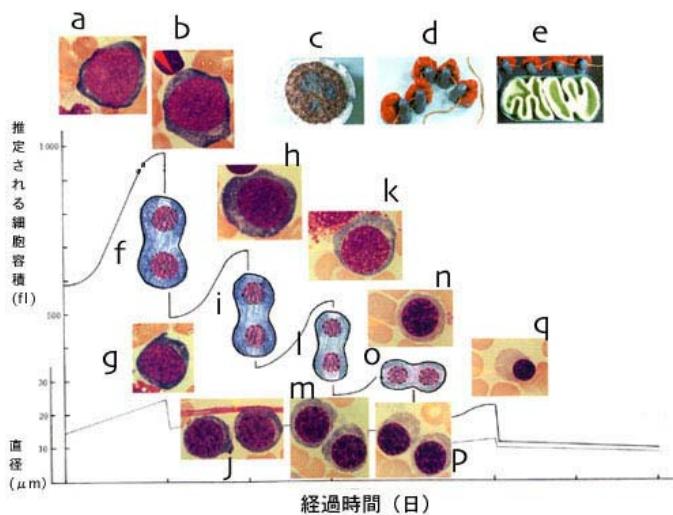
【骨髓所見】



骨髓を見るときは漫然と見るのではなく、

白血球、赤血球、血小板の3系統についてそれぞれ見ていく

参考までに。



再生不良性貧血では造血幹細胞が障害されるため、全ての系統の血球が減少する。今回の症例では骨髓球および巨核球の産生は障害されていないため、再生不良性貧血は除外される。

これらのことから赤芽球癆が最も考えられる。

赤血球産生は感染、自己免疫反応、薬物によって抑制されることがある。

免疫学的染色では、パルボウイルス B19、EB ウイルスは陰性であった。

リンパ腫などの悪性腫瘍の所見は見られなかった。

【その後の経過】

バルプロ酸は中止され、また HAART 療法が再開された。1ヶ月後、ウイルス量は改善したが、貧血は続いた。

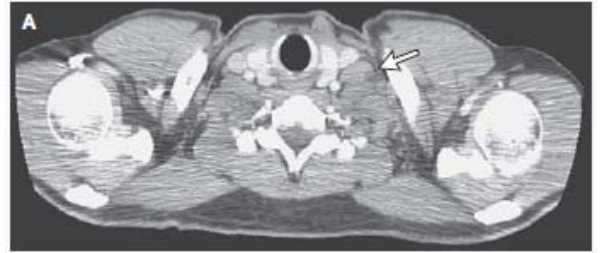
特発性の赤芽球癆が最も疑われたため、プレドニゾンによる治療が開始された。しかし翌日発熱、血液培養からサルモネラによる敗血症がわかったため、プレドニゾンを中止し抗菌薬による治療が行われた。

続発性赤芽球癆の原因として胸腺腫も考えられたため、胸部 CT がとられた。

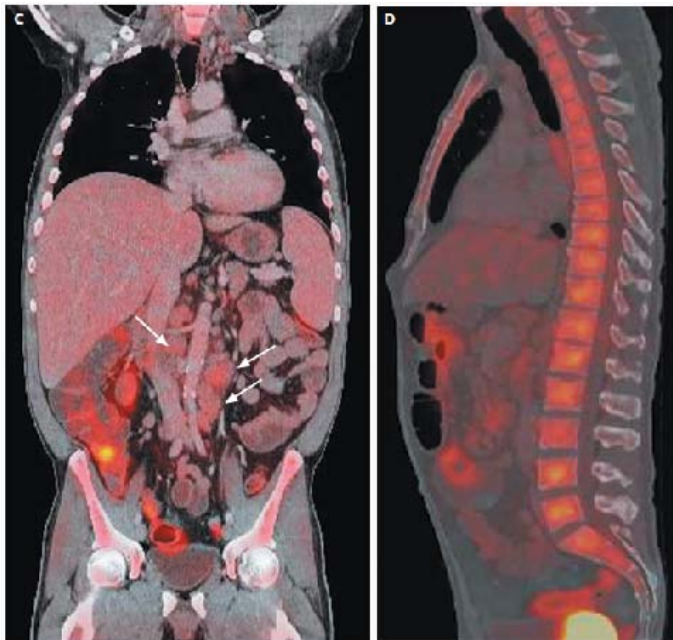
[CT 所見]

右上鎖骨リンパ節に腫大を認めた。(右図)

また、右肺門部リンパ節および気管分岐部リンパ節にも腫大を認めた。



6日後全身の PET-CT スキャンがとられた。すると、上鎖骨および気管分岐部リンパ節に FDG のとりこみがあった。また、腸間膜リンパ節にもとりこみがみられ、さらに骨にもびまん性にとりこみがあった。



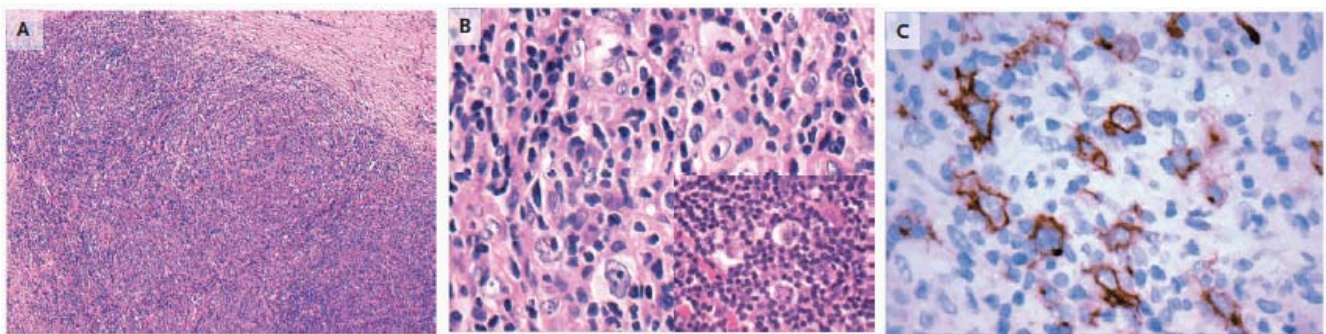
腹腔内リンパ節へのとりこみはリンパ腫としては濃度が低い。

また骨髄へのびまん性にとりこみも普通は見られない。GCS 因子あるいはエリスロポエチンによる治療の際に見られることがあるが今回の症例では行われていない。

骨髄の過形成を反映している可能性もある。

PET の検査結果からは一概にはいえないが、CT の所見およびこの患者が免疫不全状態であったことから、リンパ腫が疑われた。HIV 感染者では Hodgkin's リンパ腫に比べ非 Hodgkin's リンパ腫の方が多いため、非 Hodgkin's リンパ腫の可能性が高い。

左深頸リンパ節の生検が行われた。



A, B: HE 染色

C: 免疫学的染色(CD30)

【診断】

Hodgkin's リンパ腫による赤芽球瘍

【治療および経過】

Ann Arbor ステージ分類で stage III Hodgkin's リンパ腫であった。Doxorubicin、bleomycin、vinblastine、dacarbazine が開始された。濃厚赤血球輸血も続けられた。

125 日目には網状赤血球も正常範囲内になり、ヘマトクリットも改善、輸血が必要なくなった。およそ 200 日目、完全寛解となった。しかし治療を終えて 3 ヶ月後、背部痛がみられ、ヘマトクリットも減少していた。左鎖骨下リンパ節生検にて CD30 陽性 RS 細胞がみられた。

サルベージ化学療法 (liposomal doxorubicin、vinorelbine、gemcitabine)、さらには自家末梢血幹細胞移植が実施され、現在は vinblastine による治療が続けられている。

【最後に】

最終的にはとっても珍しいというところに落ち着いた症例でした。でも、途中までの思考過程は比較的典型的な貧血の鑑別としてよい勉強になるのではないのでしょうか。