

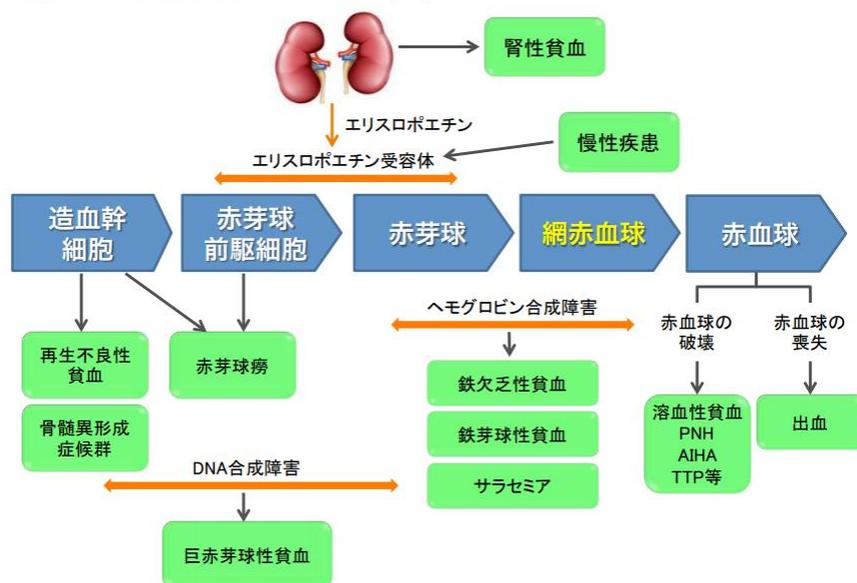
Case 6-2018

A 35-Year-Old Woman with Headache, Subjective Fever, and Anemia

(N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8) 753-60)

【鑑別診断】今回は貧血に特に注目する。Ret が低いことから低増殖性貧血である。

赤血球産生過程と貧血



- ・鉄、葉酸、ビタミン B12 が正常であり、鉄欠乏性貧血や巨赤芽球性貧血は否定的。
- ・慢性疾患、甲状腺機能低下症、CKD による貧血で、赤血球前駆細胞の活動性が低下することがあるが、この患者は腎機能も正常であり、甲状腺機能低下症を示唆するような症状もない。
- ・結核感染、肉芽腫性疾患（サルコイドーシスなど）、骨髓線維症、リソソーム病、悪性腫瘍が骨髓へと浸潤すると低増殖性貧血を起こしうる。しかし、この患者では肉芽腫性疾患や悪性腫瘍を示唆するような多臓器の関与する症状は見られない。Crohn 病に対して抗インテグリンヒト化モノクローナル抗体であるベドリズマブを投与されているが、ベドリズマブは消化管に特異的に働く生物学的製剤であるので、免疫抑制を起こしにくい。また、骨髓浸潤があれば血小板や白血球数も影響を受けるはずだが、それらは正常値であり、骨髓浸潤が貧血の原因である可能性は低いと考える。
- ・この患者はサルファ薬やセルセプトといった骨髓毒性を持つ薬剤や放射線への暴露歴はない。アザチオプリンは貧血を起こしうるが、服用していたのはかなり以前であり、現在服用している薬の中に骨髓毒性や貧血に関連するものはない。

・脊髄での造血が低下する病気として骨髄異形成症候群や再生不良性貧血が考えられるが、これらでは白血球、血小板も含めた汎血球減少が見られる点が合致しない。

以上より最も考えられるのは**赤芽球癆**である。

<赤芽球癆の分類>

赤芽球癆は末梢血の網赤血球と骨髄の赤芽球が著減する疾患であり、先天性のものは**Diamond-Blackfan 貧血**と呼ばれる。

後天性のものは抗体により惹起され、妊娠、ウイルス性肝炎、**HIV 感染**、白血病、リンパ腫、胸腺腫、自己免疫疾患 (**RA, SLE >> IBD**) などによる主に慢性のものと、ヒトパルボウイルス **B19 感染**や薬剤による急性・一過性のものがある。

今回の患者は妊娠、**HIV 感染**が否定され、肝機能も正常であり、何より急激な貧血の進行から後者の原因が考えられる。

パルボウイルス **B19** は赤芽球や赤芽球前駆細胞に直接感染し、それを破壊することから低増殖性貧血を引き起こす。この患者の最初の症状である熱、疲労感、頭痛はパルボウイルス **B19** の成人感染での典型的な症状である。小児への感染は伝染性紅斑（りんご病）として知られ、この患者の息子の 10 日前の紅斑は伝染性紅斑と考えられ、無治療で軽快している点もそれを支持する。

パルボウイルス **B19** の感染だけでも一過性の造血抑制は起きるが、この患者の **Hb 値は 7g/dL** であり、感染だけでここまで貧血が進行するとは考えにくい。この急激な貧血の進行を一過性無形成発作といい、溶血性貧血を持つ患者がパルボウイルス **B19** に感染した場合に起こる。この患者では間接優位のビリルビン上昇や **LDH** の上昇が見られることから溶血性貧血による赤血球の破壊亢進があると考えられる。

<溶血性貧血の分類>

溶血はその起こる部位により血管内容血と血管外溶血に分けられる。血管内容血では血中に遊離ヘモグロビンが放出され、その担体がハプトグロビンである。溶血が急速に進むと、ハプトグロビンの遊離ヘモグロビンへの結合能を上回り、血中の遊離ヘモグロビン上昇およびそれが尿へと排泄される状態としてのヘモグロビン尿を引き起こす。この患者では尿中ヘモグロビンが陰性であり、これは血管外溶血を示唆する。血管外溶血は先天的および後天的な赤血球の破壊亢進に大別される。

▶先天性

赤血球膜蛋白異常…遺伝性球状赤血球症や遺伝性楕円赤血球症がある。一般的には小児期に診断されるはずであり、また溶血性貧血の家族歴があることが一般的である。末梢血塗抹染色でも異常な形態の赤血球がもっと豊富にみられるはずである点も合致しない。

G6PD 異常症…**glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD)**異常により補酵素である

NADPH を十分に供給できず、赤血球膜上で活性酸素をうまく処理できず膜が損傷を受けて溶血を生じる。X 染色体劣性遺伝であり、もっと早期に発見されているはずである。

▶後天性

マラリアやバベシアは赤血球の破壊を亢進する。この患者の居住地からバベシアは考慮されるが、マダニに刺されたあるいは輸血を受けたというエピソードはなく、末梢血塗抹染色でも細胞内寄生虫が見つかっていないことや脾腫がないことから否定的である。

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)…自己の赤血球膜抗原に対する抗体が生じ、抗原抗体反応により赤血球膜が変化を受け、補体・貪食細胞などによる赤血球融解を生じる。抗体の種類により冷式と温式に分けられる。

冷式では寒冷凝集素という IgM 抗体により肝臓での血管外溶血が起きるが、末梢血塗抹染色で球状赤血球は通常みられない点がこの患者には合致しない。

温式では IgG 抗体が赤血球表面を覆い、その IgG の Fc 領域に脾臓内のマクロファージの Fc 領域が結合することで、貪食を引き起こす。貪食が部分的である場合には球状赤血球を形作り、この患者で球状赤血球が見られたことは温式自己免疫性溶血性貧血を示唆する。

まとめると、この患者では元々存在していた温式自己免疫性溶血性貧血にパルボウイルス B19 の感染が重なったことによる一過性無形成発作が起きたと考えられる。

パルボウイルス B19 の抗体価を測定した所、IgM が 14.1(基準値<0.9)、IgG が 1.4(基準値<0.9)であった。(IgM は感染後 1 カ月急速に減少していき、その後 3 カ月ほどかけて測定限界以下になる。IgG は感染後 1 カ月増加していき、その後プラトーに到達する。)

パルボウイルス B19 の PCR 定量分析も陽性であり、感染は証明された。

直接 Coombs 試験によるスクリーニングで赤血球に対する自己抗体の存在が確認され、赤血球結合 IgG の定量分析も陽性であったことから、温式自己免疫性溶血性貧血の存在は確定的であったが、この検査を行ったときにはすでに Hb 値は正常化しており、この患者の溶血は最小限であると考えられる。

入院後経過としては、輸血により貧血は一過性に消失したものの、その後再び貧血や疲労感が持続したことから、副腎皮質ステロイドによる治療（温式自己免疫性溶血性貧血の標準治療）を開始した。パルボウイルス B19 の持続感染の悪化を考慮し、感染症科へのコンサルトを行ったが、プレドニゾロンによる治療が継続となり、投与後 4 週間経過し Hb 値が増加したことからプレドニゾロンを漸減していった。溶血に伴う造血需要の増加に対応するべく、葉酸も合わせて投与していき、10 週間のプレドニゾロン治療の末、Hb、LDH の値は正常化し、現在は周産期感染症診療サービスにより妊娠可能性について議論中である。24 週間後のフォローではパルボウイルス B19 の PCR 定量分析により IgG、IgM 抗体価は検出限界以下になったものの、定性 PCR では依然として陽性であり、今後この患者が不妊治療として子宮内受精や体外受精を行っていく中でパルボウイルス B19 の感染が悪影響を及ぼすことのないように経過観察していく方針となっている。

<パルボウイルス B19 について>

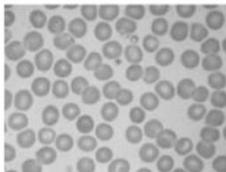
ヒトパルボウイルス B19 は (1) 本鎖 (DNA) ウイルスであり、小児に感染すると伝染性紅斑を生じる(104I26b, 102A12b など)が、成人に感染すると発熱、頭痛、顔面の紅斑 (著明でない)、両側の手・足首・膝関節などの関節痛をきたすが、無症状であることも多い。

妊婦に妊娠 20 週以前に感染すると、10%以上の確率で、妊娠 20 週以後の感染では 1%以下の確率で子宮内胎児死亡を引き起こす。その原因は、胎児の赤血球前駆細胞や心筋細胞への感染により (胎児貧血) (100B70b)や (胎児水腫) (106A2c, 103I2a など)を引き起こすことによる。

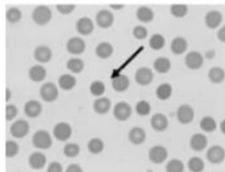
溶血性貧血の患者にパルボウイルス B19 が感染すると一過性無形成発作が起こる危険がある(105D43c, 87E28c)。妊婦も溶血性貧血患者も輸血適応となる場合があるため、輸血製剤のスクリーニング検査として HBV, HCV, HIV, HTLV-1, 梅毒とともにパルボウイルス B19 の検査も行われている。

<貧血で見られる赤血球の形態異常について>

● 正常赤血球

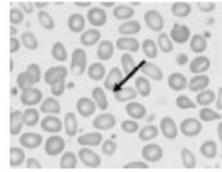


● 球状赤血球



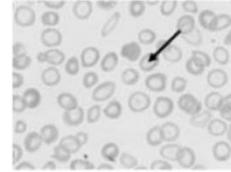
遺伝性球状赤血球症
自己免疫性溶血性貧血
微小血管症

● 楕円赤血球



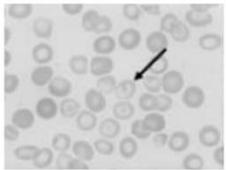
遺伝性楕円赤血球症
骨髄異形成症候群
鉄欠乏性貧血

● 菲薄赤血球



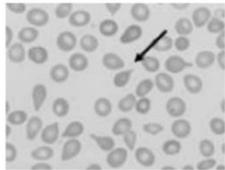
鉄欠乏性貧血
慢性炎症性疾患の貧血

● 標的赤血球



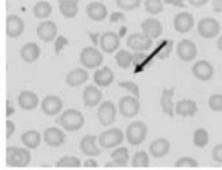
サラセミア、閉塞性黄疸
鉄芽球性貧血
鉄欠乏性貧血

● 涙滴赤血球



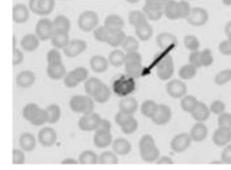
骨髄線維症
骨髄の線維化

● 破碎赤血球



TTP、HUS、薬剤性
行軍血色素尿症

● マラリア原虫



三日熱
熱帯熱マラリア

【Take Home Message】

- ・貧血の鑑別では MCV および Ret に着目する。Ret の低下は造血の抑制を示唆する。
- ・赤芽球癆のうち急性のものはパルボウイルス B19 の感染によるものが多く、溶血性貧血患者に感染すると一過性無形成発作により重度の貧血を起こす。