

Dr. J. Sawalla Guseh II : クローン病の既往のある 35 歳の女性が、頭痛、発熱および貧血を伴ってこの病院に入院した。患者は頭痛、疲労感および筋肉痛が出現して入院する 1 週間前までは普段通りであった。それから 2 日間、彼女は体調が優れず、頭痛はアセトアミノフェンでは改善しなかった。入院 5 日前に発熱を感じたが、体温（自宅で測定）は 37.8°C だった。便の頻度は、1 日あたり 1 回～3 回から 5～8 回に増加していた。便の色は茶色のままであったが、粘稠度は緩くなり、時には少量の粘液および血液が含まれていた。

入院 2 日前に、かかりつけ医に評価を依頼したところ、6 週間前では 13g/dL だったヘモグロビン値が、8g/dL であったと報告されている（参照範囲 12～16g/dL）。クローン病の暫定的な診断が行われ、プレドニゾンおよび静脈点滴が投与された。入院 1 日前、ヘモグロビン値は 7g/dL と報告されており、消化器内科医はプレドニゾンの服用を中止し、この病院の救急科に評価を依頼した。

救急科では頭痛、疲労感、筋肉痛が報告されたが、運動時の呼吸困難や動悸はなかった。彼女は不妊の歴があり、入院 4 週間前に卵胞刺激ホルモンの投与後に子宮内授精を試みたが妊娠しなかった。最後の月経は入院 2 週間前に始まり、月経周期は以前の月経よりも重く長かった。

患者は入院 9 年前にクローン病の診断を受けていた。2 年後、フリクシマブとアザチオプリンを投与している間に CMV 腸炎が発症し、治療はインフリキシマブ単独療法に変更された。入院 2 年前、彼女は内視鏡検査で炎症が持続していることが判明し、治療をベドリズマブに変更した。入院 8 週間前に、便のカルプロテクチン値の上昇が判明した後、ベドリズマブ用量の頻度が増加した。

患者はまた、正常な肝合成能でびまん性肝内病変を有する原発性硬化性胆管炎の既往があるが、入院 3 か月前の MRCP では明らかな病変は見つからなかった。治療には、ベドリズマブに加えて、セチリジンおよび鉄を含む出生前マルチビタミンが使用されていた。患者はタバコを吸うことはほとんどなく、お酒は機会飲酒で、不法薬物を使わなかった。彼女はインド系アジア人でニューイングランドに住み、エンジニアとして働いていた。彼女の 3 歳の息子は定期的にデイケアに出ていた。入院 10 日前に、息子に発熱と紅斑が顔面に発症したが、病院にかからず、2 日後に回復した。

検査では体温は 36.7°C、血圧は 103/66 mmHg、脈拍は 96 bpm、呼吸数は 18 回/分、酸素飽和度はルームエアーで 100% であった。意識清明で、眼球結膜黄染なく、眼瞼結膜は蒼白であった。口腔咽頭は正常で、頸部リンパ節腫脹はなく、発疹、点状出血、くも状血管腫、手掌紅斑もなかった。腸蠕動音は聴取され、腹部は軟で、平坦、圧痛はなかった。

脾腫もなかった。心音の I 音、II 音は正常であり、雑音はなかった。腕と脚に浮腫はなかった。直腸検査では、便潜血陽性を示した茶色の便が明らかになった。

腎機能及び凝固能を示す電解質、グルコース、総タンパク質、アルブミン、葉酸塩、ビタミン B12 およびフィブリノーゲンの血中レベルは正常であった。総ビリルビンは、1.1mg/dL (19 μ mol/L;基準範囲は、0~1.0mg /dL[0~17 μ mol/L]) であり、基準値の 0.3~0.7mg /dL (5~12 μ mol/L) から増加していた。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 1 型 p24 抗原および HIV 型 1 および 2 に対する抗体の血液検査は陰性であった。尿検査では、比重 1.003 (基準範囲 1.001~1.035) および pH6 (基準範囲 5~9) であり、グルコース、血液、タンパク質、ビリルビンおよびウロビリノーゲンについては陰性であった。他の結果を表 1 に示す。

末梢血塗抹標本の検査では、サイズが正常で中心蒼白で散在した球状赤血球が明らかになった。分化細胞または網状赤血球は存在しなかった。白血球および血小板は、いくつかの非定型リンパ球の存在を除いて、正常に見えた。赤血球 1 単位が輸血され、患者はこの病院に入院し、診断が行われた。

【鑑別疾患】

Dr. Steven J. Knuesel : この 35 歳の女性は、発熱、倦怠感、頭痛、正球性貧血を呈した。彼女の症状は当初、クローン病の発症に起因していたが、急速進行性の貧血は腸管の出血に比例していなかった。網状赤血球数は 0.5%未満であり、貧血に対する骨髓応答の不全 (網状赤血球産生の不在) を示した。この患者は貧血が主訴であるため、低増殖性の貧血を引き起こす疾患の鑑別診断をおく。

栄養不足

葉酸、ビタミン B12、鉄の欠乏は低増殖性貧血につながる。この患者はクローン病の既往があるため、小腸でのこれらのビタミンやミネラルの吸収障害の恐れがある。慢性的な腸管出血もまた、鉄分の欠乏につながる可能性がある。しかし、葉酸、ビタミン B12、および鉄の値はこの患者では正常であり、ヘモグロビン値およびヘマトクリットの急激な低下は、特に臨床的に有意な出血事象のない、慢性的な失血からくる低下よりも重篤であった。

全身性疾患

慢性疾患からくる貧血、甲状腺機能低下症および慢性腎不全は、異常または働いていないホルモンシグナル伝達を介して赤血球前駆細胞の活性に影響を及ぼす可能性がある。しかし、この患者は正常な腎機能であり、甲状腺機能低下症を示唆する症状もなかった。さらにこれらのプロセスは通常、貧血に対する骨髓反応の低下をもたらすもので、この患者に見られる網状赤血球産生の欠如とは対照的である。

低増殖性の貧血をもたらす可能性のある骨髄浸潤性疾患には、細菌感染、肉芽腫性疾患（例えばサルコイドーシス）、骨髄線維症、ライソソーム病および癌などの障害が挙げられるが、肉芽腫性疾患または癌を示唆する他の臓器の徴候や症状はなかった。彼女は抗インテグリン抗体であるベドリズマブで治療を受けていたが、ベドリズマブは臨床的に重要な全身免疫抑制を引き起こさず、潜伏性結核の再発リスクは、抗腫瘍壊死因子療法または免疫抑制剤を受ける患者よりも、この薬剤を受けた患者の方がはるかに低い。骨髄浸潤性疾患が血小板や白血球数に影響を及ぼすことを予想したが、この患者では正常であり、最終的に、骨髄浸潤性疾患では今回の貧血を説明することができなかった。

暴露歴

この患者には放射線の暴露、または例えばスルホアミドやミコフェノール酸モフェチルのような骨髄毒性のある古典的薬物の暴露は知られていなかった。アザチオプリンも貧血を引き起こしうるが、この薬剤の暴露は遠い過去に起こっていました。彼女の現在の治療薬（ベドリズマブ、セチリジン、妊婦用ビタミン剤）は貧血とは関連していない。

赤血球無形成

この患者は赤血球無形成が起きているか。抗体が媒介して起こる赤血球無形成は妊娠、ウイルス性肝炎、HIV 感染、白血病、リンパ腫、胸腺腫、自己免疫不全によって引き起こされうる。この患者は妊娠しようと子宮腔内人工授精を受けていたが、妊娠反応陰性であった。アミノトランスフェラーゼは正常であるためウイルス性肝炎は可能性が低い。HIV による赤血球無形成は重症患者では最も一般的に見られるがこの患者は HIV は陰性である。赤血球無形成は自己免疫状態と関連があり得るが炎症性腸疾患よりリウマチや SLE の方がはるかに典型的である。最終的に、突然発症した貧血はゆっくり進行する自己免疫疾患や癌よりはむしろ早い経過を示唆する。

パルボウイルス B19 感染

パルボウイルス B19 感染は今回のケースで重要である、なぜならこのウイルスは直接赤血球や赤血球前駆細胞に感染し低増殖性の貧血を引き起こす。この患者の初発症状である発熱、倦怠感、頭痛は成人パルボウイルス B19 感染で典型的である。小児においてはパルボウイルス B19 感染の古典的症状は紅斑(第 5 病期)であり、“slapped cheek”発疹が特徴である。その発疹は小児のパルボウイルス B19 感染の診断的根拠となり、血清学的検査は典型的に行われません。伝染性紅斑を強く示唆する発疹は入院 10 日前に患者の息子に発症しそれはこの患者の暴露歴をもっともらしく証明する。彼女の発熱、倦怠感、そして頭痛はパルボウイルス B19 感染が原因であり、低増殖性貧血は赤血球前駆細胞に直接ウイルスが感染したことが原因であると私は疑っている。

この患者の貧血はパルボウイルス感染による赤血球産生の停止のみに起因するのでしょうか。確かに急性パルボウイルス B19 感染はしばしば赤血球の一時的な抑制を起こしうるが、この患者にみられるヘモグロビンレベルの急激な減少を引き起こすことはまれである。

正常な状態では、赤血球は生体内で 120 間生存し、毎日全体の 0.83%の赤血球が壊されている。パルボウイルス感染では骨髄の障害を引き起こし正常な赤血球の損失を確実にするため、ヘモグロビンの予測可能な低下を引き起こす。しかしながらこの患者のヘモグロビンは 7g/dL であり、これはパルボウイルス B19 感染による赤血球産生抑制のみに起因する貧血で予測される数値より低い。貧血の急速な進行は 2 つの過程が考えられる：赤血球の損失か破壊の亢進である。パルボウイルス B19 感染の患者ではこの急激な貧血の進行は一過性無形成造血障害発作と呼ばれる。この患者は実質的な失血の既往はなく、非抱合型ビリルビンや LD の上昇は溶血性貧血に一致する。したがって今、私はパルボウイルス B19 感染が疑われる患者の一過性無形成造血障害発作に寄与する溶血性貧血の原因の鑑別に焦点を当てる。

溶血性貧血

溶血性貧血の評価において重要なステップは血管内科血管外のどちらかで赤血球破壊が確立していることである。血管内溶血は遊離ヘモグロビンを生じ、血漿中に放出され、ハプトグロビンに結合される。溶血が急速に起こると血液中のハプトグロビンの結合能力が圧倒され血漿中の遊離ヘモグロビンが上昇する。血症中の遊離ヘモグロビンはその後尿中に濾過されヘモグロビン尿を引き起こす。この患者は尿検査ではヘモグロビン尿は検出されておらず、溶血部位は血管外である可能性が高いと考えられる。血管外溶血は赤血球破壊を促進する赤血球に固有の異常または外因プロセスの異常の結果でありうる。

赤血球破壊の固有の原因

・赤血球膜障害

遺伝性赤血球症および遺伝性橢円赤血球症のような赤血球膜障害は赤血球の脆弱性の増加により先天性に溶血を引き起こす状態である。これらの疾患の軽度な形態は遅れて発見されることもあるが、典型的には小児のうちに診断される。なぜなら典型的に溶血性貧血の家族歴を持っているからである。遺伝性赤血球症または遺伝性橢円赤血球症の患者は末梢血の塗抹標本では本症例で報告される散在した球状赤血球よりはむしろもっと豊富な異常細胞が明らかになると期待していた。総じて、この患者は赤血球膜障害の可能性は低い。

G6PD 欠損症

急性ウイルス疾患によって暴露されたグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症 (G6PD 欠損症) の可能性はありますか。この状態の患者は、酸化ストレスによる血球内障害がある。細胞骨格が酸化され赤血球膜が破壊されるにつれて、赤血球は脆弱になり脾臓や肝臓にある溶血機構で傷つきやすくなる。もしこの患者が G6PD 欠損症であるなら、とりわけクローン病の既往もあり頻繁に医療機関を受診しているためもっと若いうちに特定されていたと予測される。

赤血球破壊の外的な原因

マラリアとバベシア症は古典的に赤血球破壊を引き起こす。彼女はアメリカ北東部に住んでおり最近の渡航歴もないためマラリアの可能性は低い。Babesia microti が流行してい

る地域に住んでいるがダニの暴露や輸血の既往はなく末梢血塗抹標本で血球内の寄生虫は明らかでなかった。さらに身体所見で脾腫はなく、それゆえ脾機能亢進や脾臓での赤血球破壊のような状態は可能性が低い。

・自己免疫性溶血性貧血

この患者が自己免疫性溶血性貧血の可能性はあるか。自己免疫性溶血性貧血は抗体が赤血球に結合する最適温度に従って冷式と温式に分類される。マイコプラズマ肺炎の患者にみられる冷式自己免疫性溶血性貧血では、赤血球表面抗原に対する IgM 抗体が赤血球破壊を引き起こす。赤血球破壊のメカニズムは補体結合と膜侵襲複合体の形成か肝臓と脾臓の貪食細胞による赤血球の貪食のいずれかである。冷式自己免疫性溶血性貧血の患者は末梢血塗抹標本では通常球状赤血球はみられない。

温式自己免疫性溶血性貧血では赤血球表面抗原に対する IgG 抗体が通常 37°C で赤血球膜と結合する。脾臓のマクロファージの Fc 受容体は赤血球表面にある IgG 分子の Fc フラグメントと相互作用し、貪食作用を生じる。貪食作用はしばしば部分的であり貪食をうけない残りの赤血球は球状赤血球を形成する。患者の末梢血塗抹標本で球状赤血球を認めることを考えると彼女は温式自己免疫性溶血性貧血の可能性がある。

要するに、温式自己免疫性溶血性貧血が背景にありそれに重なってパルボウイルス B19 感染が起き一過性無形成造血障害発作が起きたと考える。私はパルボウイルス B19 の IgM と IgG 抗体を調べるとともに核酸増幅検査と直接 Coombs 試験を薦めた。

Dr. Meridale Baggett (内科医) : Dr. Guseh、この患者の clinical impression は?

Dr. Guseh : この患者を診た際、彼女のプレゼンテーションのいくつかの特徴は注目に値するものだった。彼女の息子は発熱とパルボウイルス B19 感染による紅斑と一致する発疹を患っていた。さらに末梢血で網状赤血球はみつからずエリスロポエチンの完全に欠如していることが分かった。

この患者のプレゼンテーションは後天的な赤芽球癆と一致しておりそれが一時的または持続的かどうか知る恩恵はなかった。パルボウイルス B19 感染の患者では一過性無形成造血障害発作は正常な免疫状態の人に典型的に起こり、一方で慢性的な赤芽球癆は免疫不全者に典型的に起こる。この患者は自己免疫疾患の既往から考えると、彼女は自己免疫性溶血の過程を有する可能性は十分考えられる。我々は貧血の程度が溶血の程度に比例していないことに気づき、それゆえ我々は彼女の病気がパルボウイルス B19 感染による一過性無形成造血障害発作（もし持続するなら慢性的な赤芽球癆）であり低悪性度の自己免疫性溶血の過程が重なったと考えた。

【臨床的診断】

パルボウイルス B19 感染による一過性無形成造血障害発作と低悪性度の自己免疫性溶血性貧血

【Dr. Steven J. Knuesel の診断】

温式自己免疫性溶血性貧血に併発したパルボウイルス B19 感染による一過性無形成造血障

害発作

病理学的討論

Dr. George M. Eng: 我々はパルボウイルス B19 に対する IgM と IgG 抗体の酵素免疫測定を行なった。入院時には陽性であった (IgM14.1 (<0.9)、IgG1.4 (<0.9))。IgM の値は入院後 1 ヶ月ですぐ下がり、3 ヶ月後までわずかに検出可能であった。IgG の値は逆の傾向を見せ、最初の 1 ヶ月で増加し、その後プラトーに達した。これらはセロコンバージョンに矛盾しない。さらに、パルボウイルス B19 に対する定性的な PCR では入院時に陽性であり、治療経過中も陽性であった。さらにパルボウイルス B19 の感染の診断の証拠となった。

我々はこの患者が潜在的に溶血性貧血に罹患しているかどうか調べる追加の試験を行なった。入院の 2 ヶ月前、患者は不妊治療に関係した検査を施行された。抗体スクリーニングパネル (赤血球に対する同種抗体や自己抗体が存在するか調べる第一段階) は全般的に反応を示した。直接抗グロブリンテスト (患者の赤血球と抗 IgG 抗体を用いて行われる) は陽性で、これは自己抗体の存在を示唆する。しかしこの時、患者のヘモグロビンの値は正常であったため、赤血球に対する温式自己抗体があり、最小程度 (またはほとんどない) 貧血が生じていると考えられた。

入院で、他の抗体スクリーニングパネルが全般的に陽性で、前回のものに比して反応が強かった。繰り返し抗グロブリン試験は陽性であった。その後自己吸着を用いて行われた試験 (すなわち自己抗体を除去するために患者の赤血球を用いて、血清から診断に不必要な自己抗体を除く) は同種抗体の存在は確認できなかった。

管理についての討論

Dr. Rebecca Karp Leaf: 患者は以前直接抗グロブリン試験が陽性であったが、貧血は起こしていなかった。しかし、今回の入院時は、貧血があり乳酸脱水素酵素値が上昇し、末梢血には球状赤血球があった。直接抗グロブリン試験陽性に加えて、これらの結果は自己溶血性貧血に矛盾しない。

我々は彼女がパルボウイルス B19 に罹患するまで臨床的に重要な自己溶血性貧血は発症しておらず、彼女の無形成骨髄は末梢での赤血球の破壊を相殺することはできなかったとの仮説を立てた。パルボウイルス B19 は、このような骨髄抑制を引き起こすことに加えて、自己抗原認識を持つ抗ウイルス性自己抗体を誘導することにより潜伏していた自己溶血性貧血を悪化させる。

患者が病院にいた間、追加の赤血球輸血を受け、貧血は一過性に消失した。しかし、支持療法に関わらず、患者の貧血は持続し、疲労感も訴え続けた。パルボウイルス B19 のウイルス血症が持続しているにも関わらず、我々は温式自己免疫性貧血の治療の基本である糖質コルチコイドを用いた治療を考えた。感染症チームとのカンファの後、プレドニンを用いた治療を始めた。この治療を始めて 4 週間後、ヘモグロビンの値は上昇し、プレドニンの用

量は徐々に漸減した。葉酸もまた溶血の状況の中でエリスロポエチンの必要量を満たすように管理された。10週に渡るプレドニン療法で、ヘモグロビンの値、乳酸脱水素酵素の値、網赤血球数は正常化した。彼女の倦怠感は消え、妊娠できるかどうかについて周産期感染症サービスに相談した。

Dr. Andrea L. Ciaranello:私が患者を周産期感染症クリニックで見た時、彼女はひとつ包括的な質問をした。妊娠するのはいつだったら安全なのか？彼女は人工授精を続行することや、もし必要なら、体外受精を試すことを希望していた。

この質問に取り組むに当たって、我々は主に2つの課題を考慮する必要があった。一つ目は母体のパルボウイルス感染が胎児の発育にいかに関与するか、胎児の感染に母体の感染の時期が影響するかどうか。二つ目は、ウイルス血症が持続するときに行なったプレドニン治療を行なったことの影響も含めて、感染の症状が亡くなってからのパルボウイルスの持続する期間、またこれが時の発育にいかに関与するか。

妊娠中の母体のパルボウイルス感染は、胎児の発育にいくつか破滅的な影響を及ぼす。子宮内胎児死亡は、妊娠20週以前に感染した母体の場合はとてもリスクが高く（ $\geq 10\%$ ）、妊娠20週もしくはそれ以降に感染した場合はリスクは下がる（ $< 1\%$ ）。貧血、高拍出性心不全、胎児水腫が胎児の赤血球前駆体細胞と心筋細胞の破壊によって胎児に生じる。もしこれらが生じると、たとえ子宮内赤血球輸血ができたとしても、子宮内胎児死亡が起こるリスクは高い。

妊娠中の感染症が関連している致死性転帰という点に関して入手可能なデータはとて少ない。産前のルーティーンのスクリーニング検査に最近パルボウイルス感染したかどうかは含まれていない。しかし、小さい子供を持つ母親は妊娠中に感染しているであろう。このことは妊娠中のウイルス血症が胎児死亡に大いに関連しているとは言えないことを示唆する。加えて、サイトメガロウイルスのような他の感染症では、胎児感染は週ごとに、母体の感染と妊娠が経過するにつれてリスクが下がる。

正常な免疫応答の患者においてパルボウイルス B19 のウイルス血症が持続することは本来短いとされる。しかし最近移植を受けたとか化学療法を受けたとか高度もしくは未治療の HIV 感染があるといったような深刻な免疫抑制の患者においてウイルス血症が長引くことはしばしば見られ、大抵赤血球無形成か貧血が長引く。そのような免疫抑制の患者において、糖質コルチコイドを使用するとさらにウイルス血症と貧血を長引かしかねない。しかし、正常な免疫応答の患者では糖質コルチコイドの使用がウイルス血症の持続に影響したというデータがない。この患者でも使用されていたベドリズムは胃腸管に高い選択性を持って働くので他の多くの薬剤に比べ免疫抑制を起しにくい。

この患者において、パルボウイルス B19 にたいしての IgM、IgG 抗体を測ると同様に、パルボウイルス B19 に対しての量的質的 PCR を入院後 24 週行なった。24 週後、ウイルス量は量的 PCR では検出できなかった（ < 100 コピー/血清 1mL）。しかし質的 PCR は依然として陽性であった。われわれは PCR で追跡するのを続け、結果が陰性もしくはほんの少

し陽性であることが続けば、パルボウイルス B19 感染が人工授精や体外受精に禁忌ではなくなるであろう。

【最終診断】

パルボウイルス B19 感染による貧血と自己免疫性溶血性貧血