

〈症例報告〉

臍帯血移植の3年後にヒトパルボウイルス B19 持続感染による赤芽球癆を発症した1例

廣瀬 匡¹⁾, 福田 寛文¹⁾, 岩永 侑佳²⁾, 近藤 陽介¹⁾, 安井 晴之進¹⁾,
山田 聖子¹⁾, 徳永 博俊¹⁾, 松橋 佳子¹⁾, 近藤 英生¹⁾, 和田 秀穂¹⁾

1) 川崎医科大学血液内科学,

2) 川崎医科大学附属病院臨床教育研修センター

抄録 造血幹細胞移植後に生じる貧血は、骨髄の造血能低下やウイルス感染症等の様々な背景が原因となることがあり、診断が困難であることが多い。ヒトパルボウイルス B19 (human parvovirus B19: PVB19) は伝染性紅斑の原因ウイルスであり、遺伝性球状赤血球症等の赤血球寿命が短縮している溶血性貧血患者では、急性赤芽球癆を呈することが知られている。PVB19は移植患者を含む免疫不全状態の患者で慢性貧血を引き起こすことがあり、腎移植患者などでの報告例は多く存在するが、臍帯血移植後における PVB19感染による後天性赤芽球癆の症例の報告はほとんどない。今回我々は、臍帯血移植が成功したのち3年を経て発症した PVB19が4か月以上持続感染している症例を経験したので報告する。 doi:10.11482/KMJ-J202046009 (令和元年10月30日受理)

キーワード: ヒトパルボウイルス B19, 赤芽球癆, 臍帯血移植後

緒言

ヒトパルボウイルス B19 (human parvovirus B19: PVB19) は、伝染性紅斑の原因ウイルスであり、赤血球寿命の短縮している溶血性貧血患者では、急性赤芽球癆を呈することが知られている。また、PVB19感染は移植患者を含む免疫不全状態の患者において慢性貧血を引き起こすことが報告されている¹⁾。今回我々は、悪性リンパ腫に対する臍帯血移植によって寛解を得たのち3年を経て、PVB19が4か月以上持続感染し、慢性に経過する後天性赤芽球癆を発症した症例を経験したので報告する。

症例

症例: 39歳, 男性

現病歴: X-3年6月, 悪性リンパ腫(皮膚原発 γ δ T細胞リンパ腫)に対して臍帯血移植を施行し寛解を得たのち, 免疫抑制剤(タクロリムス:経過観察中, 血中濃度はトラフ値で5.0~6.0と安定していたため, 内服量は0.4 mgと概ね一定であった)の内服を継続しながら外来経過観察中であった。X年5月中旬にふらつきと倦怠感, 両側下腿の筋肉痛が出現し, 血液検査で貧血の著明な進行が認められたため, 精査治療を目的に入院となった。

入院時身体所見: 血圧109/58 mmHg, 脈拍84回/分, 体温 36.9°C. 眼瞼結膜蒼白あり, 心収縮期雑音あり, 肺雑音なし, 下腿浮腫なし。

入院時検査所見(表1): 赤血球 $150 \times 10^4/\mu$ L, Hb 4.3g/dL, 網赤血球0.2%, MCV 94.0fLと

別刷請求先

廣瀬 匡

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学血液内科学

電話: 086 (462) 1111

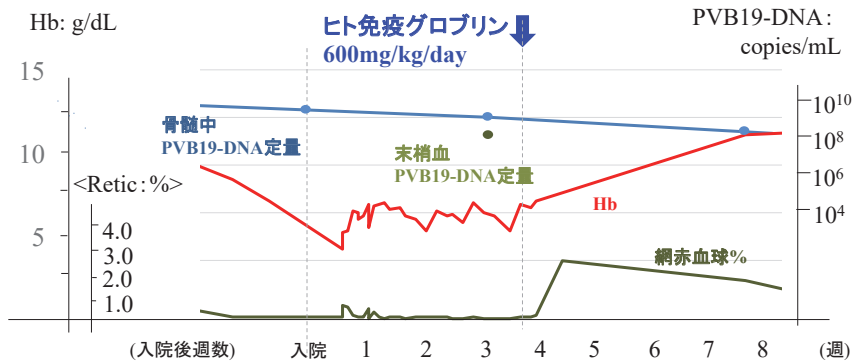
ファックス: 086 (464) 1194

Eメール: tadashi.hirose1@gmail.com

表1 入院時検査所見

血算		生化学		糖・脂質	
WBC	4,620 / μ L	TP	5.8 g/dL	Glu	270 mg/dL
Neu	55 %	T-Bil	0.3 mg/dL	HbA1c	8.7 %
Ly	36 %	ALP	657 U/L	TG	254 mg/dL
Mo	6 %	γ -GTP	11 U/L	T-cho	115 mg/dL
Ba	0 %	LDH	166 U/L	電解質	
Eo	0.5 %	Alb	3.4 g/dL	Na	136 mmol/L
RBC	150万 / μ L	ALT	3 U/L	K	5.8 mmol/L
Hb	4.3 g/dL	AST	6 U/L	Cl	105 mmol/L
Ht	38.2 %	Cre	1.75 mg/dL	IP	1.7 mg/dL
Retic	0.2 %	UN	51 mg/dL	補正 Ca	8.4 mg/dL
MCV	94 fL	UA	5 mg/dL	Mg	2.6 mg/dL
MCH	28.7 pg	CRP	0.34 mg/dL	Fe	204 μ g/dL
Plt	9.6万 / μ L			TIBC	220 μ g/dL
IPF	8.1 %			UIBC	16 μ g/dL
				フェリチン	502 ng/dL

赤血球輸血2単位 ↓ ↓ ↓ ↓



血清	PVB19-IgM	(±)	(+)	
	PVB19-IgG	(+)	(+)	
骨髓所見				
	cellularity	低形成	低形成	軽度低形成
	赤芽球(%)	3.8%	7.2%	17.8%
	巨大前赤芽球	+++	++	++

図1 入院後経過 著明な貧血に対し、適宜赤血球輸血を施行した。しかし入院後21日目でも貧血が遷延したため骨髓検査を再検したが、赤芽球癆の状態および巨大前赤芽球の出現が持続した。入院後25日目に高用量免疫グロブリンG療法を行ったところ、速やかに貧血の改善を認めた。

著明な正球形貧血および網赤血球の著減を認めた。その他、既往の糖尿病による腎障害とそれに伴った電解質異常が認められた。

入院後経過 (図1)：貧血の鑑別診断を目的に行った骨髓検査では、原疾患のリンパ腫は確認されず、また移植後キメリズムも100%ドナー

由来であった。しかし同時に赤芽球の著減に加え、PVB19感染に特徴的な巨大前赤芽球が多数認められた(図2)。骨髓内PVB19-DNA定量検査では 1×10^{10} copies/mLと著明な高値を示し、PVB19-IgM抗体が陽性であったことからPVB19感染による後天性赤芽球癆と診断した。

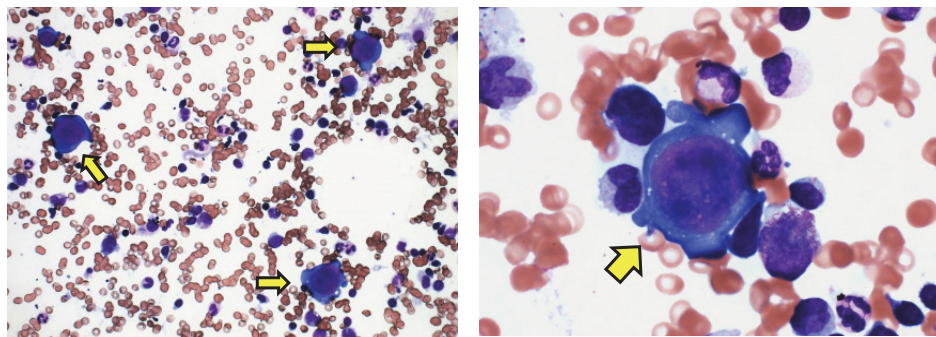


図2 骨髄検査 著明な赤芽球低形成 (1.0%) と巨大前赤芽球の出現 (矢印) を認めた。

また、同時に測定した血液検査のウイルス抗体価は、PVB19-IgM 陽性 (EIA; 0.82), PVB19-IgG 陽性 (EIA; 10.3) であった。IgG 抗体が既に陽性であったことから、経過観察により貧血は改善する可能性が示唆されたため、対症療法を行いながら経過観察した。しかし週に1回程度、赤血球輸血 (2単位) を施行し Hb 6.5~7.5 mg/dL が維持できるものの、網赤血球数の改善はみられず、定期的な赤血球輸血が必要な状態と判断した。さらに入院後21日目に実施した骨髄検査では赤芽球癆病態の改善がなく、依然として多数の巨大前赤芽球が認められた。また、骨髄内 PVB19-DNA は 1×10^9 copies/mL と高値が持続していた。一方で骨髄と同時に測定した末梢血 PVB19-DNA は 1×10^8 copies/mL であり、骨髄内で測定したウイルス定量値に比して 1.0 log copies / mL 少ない結果であった。

入院後25日目に、低γグロブリン血症に対して高用量免疫グロブリン G (600mg/kg × 1日) の点滴を行った。本症例の低γグロブリン血症は原疾患の寛解を確認していることから、純粋に免疫抑制によるものと考えられた。また、この際には PVB19 に対して高い抗体価を有する免疫グロブリン製剤 (EIA; 11.5) を選択した。高用量免疫グロブリン G 療法により、網赤血球の回復と明らかな Hb 値の改善がみられ、1か月以上赤血球輸血が必要でない状態が維持できている。

考 察

免疫不全状態における持続性 PVB19 感染の症例については、散発的に報告されているが、その病因や治療法については明らかにされていない^{2, 3)}。Eid ら⁴⁾ は臓器移植を含めた移植後に発症した赤芽球癆98症例を後方視的に検討しているが、その中に同種造血幹細胞移植後の PVB19 による赤芽球癆が20症例含まれている。しかし本論文では移植細胞ソース (骨髄, 末梢血, 臍帯血) 別での解析はなされておらず、臍帯血移植後の PVB19 持続感染に関する報告は我々が調べ得た範囲ではみられなかった。本症例は4か月以上にわたって PV B19 が排除されずに感染 (DNA 量が $10^8 \sim 10^{10}$ copies/mL を持続) するなど、遺伝性球状赤血球症等の溶血性貧血患者に併発するような急性赤芽球癆の臨床経過とは大きく異なっていた。その理由の一つとして考えられるのは、本症例の移植細胞ソースが臍帯血であったことがあげられる。骨髄移植時などの成人ドナー由来の造血幹細胞と異なり、出生直後に保存する臍帯血幹細胞は特殊な場合を除いて PVB19 に未感染であると推測される。また、乳児が PVB19 に感染した場合、貧血が数か月遷延するという報告もあることから⁵⁾、臍帯血移植後の PVB19 感染による赤芽球癆は、十分な中和抗体が得られるまでに数か月を有するため急性感染期だけで終結しない可能性があると考えられる。移植後に発症した赤芽球癆の中には、GVHD が軽快したためシクロスポリ

ンの予防内服を中止したところ、PVB19-DNA量が減少した症例が報告されている^{6,7)}。本症例も臍帯血移植後のGVHD予防として免疫抑制剤（タクロリムス）を長期にわたり内服中であった。乳児のPVB19の報告例⁵⁾は、乳児では獲得免疫が不十分であり、臍帯血の免疫が新生児の免疫状態を反映すると考えると、乳児と同等かさらに獲得免疫がない状態と考えられる。したがって臍帯血移植を行ったことにより免疫がリセットされ（新生児や乳児のように獲得免疫が不十分な状態になる）、さらに移植後に長期の免疫抑制剤の使用により、その不十分な免疫状態が遷延し、PVB19感染の遷延を招いたと考えられる。

治療に関しては、高用量免疫グロブリンG療法が有効であると考えられるが、投与量、投与期間は標準化されていない。本症例は発症から4か月が経過しているが、その時点でも骨髄内にはPVB19-DNA量が 10^8 copies/mLレベルで存在している。このことから、臍帯血移植後のPVB19持続感染症による赤芽球癆症例では、十分な抗体価が得られるまでに長期の時間を有する可能性があること、また免疫抑制剤内服を含む何らかの免疫抑制状態により、免疫グロブリン製剤の反復投与を必要とする可能性があると考えられる。また入院時のIgG値は755 g/dLで、免疫グロブリン製剤投与前は878 g/dLであったが、免疫グロブリン製剤投与後は1,448 g/dLへと上昇が確認できた。しかしながら、免疫グロブリン製剤投与1か月後のIgG値は892 g/dLと再び低下しており、今後も複数回にわたり免疫グロブリン製剤の投与が必要となる可能性がある。

結 語

臍帯血移植後3年を経て発症したPVB19持続感染による赤芽球癆を経験した。PVB19感染症は背景疾患により症状や経過が大きく異なる。免疫抑制状態で発症した赤芽球癆には免疫グロブリン製剤大量療法が有効であり、本症例においても著功を示し、PVB19のウイルス

量もグロブリン製剤使用により 10^{10} copies/mLから 10^8 copies/mLに減少した。つまりおよそ1/100ほどまでウイルス量が下降したといえる。ただし、明確な基準は存在しないものの、 10^8 copies/mLというウイルス量は絶対的なコピー数としては高値といわざるを得ないため、引き続き末梢血・及び骨髄内のウイルス量のモニタリングを行うべきである。

本症例は、末梢血中よりも骨髄中のPVB19-DNA量が多く1.0 log copies/mL程度の乖離がみられた。したがって、造血幹細胞移植後の赤芽球癆では、症例によっては重症度を判定するために骨髄内のPVB19-DNA定量の測定が有用であると考えられた。

引用文献

- 1) R. Jitschin, O. Peters, A. Plentz, P. Turowski, H. Segerer and S. Modrow: Impact of parvovirus B19 infection on paediatric patients with haematological and/or oncological disorders. *Clin Microbiol Infect* 17: 1336-1342, 2011
- 2) Frickhofen N, Chen ZJ, Young NS, Cohen BJ, Heimpel H, Abkowitz JL: Parvovirus B19 as a cause of acquired chronic pure red cell aplasia. *Br J Haematol* 87: 818-824, 1994
- 3) Flunker G, Peters A, Wiersbitzky S, Modrow S, Seidel W: Persistent parvovirus B19 infections in immunocompromised children. *Med Microbiol Immunol* 186: 189-194, 1998
- 4) Eid AJ, Brown RA, Patel R, Razonable RR: Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. *Clin Infect Dis* 43: 40-48, 2006
- 5) Belloy M, Morinet F, Blondin G, Courouce A.M, Peyrol Y, Vilmer E: Erythroid hypoplasia due to chronic infection with parvovirus B19. *N Engl J Med* 322: 633-634, 1990
- 6) Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS: Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 321: 519-523, 1989
- 7) Bianca E Gama, Vanessa E. Emmel, Michelle Oliveira-Silva *et al.*: Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis* 10: 201-205, 2008

〈Case Report〉

Red-cell aplasia due to persistent human parvovirus B19 infection three years after umbilical cord blood transplantation-a case study

Tadashi HIROSE¹⁾, Hirofumi FUKUDA¹⁾, Yuka IWANAGA²⁾,
Yosuke KONDO¹⁾, Harunoshin YASUI¹⁾, Seiko YAMADA¹⁾,
Hirotoshi TOKUNAGA¹⁾, Yoshiko MATSUHASHI¹⁾, Eisei KONDO¹⁾,
Hideho WADA¹⁾

1) Department of Hematology, Kawasaki Medical School,

2) Department of Medical Education and Training, Kawasaki Medical School Hospital

ABSTRACT Onset of anemia after hematopoietic stem cell transplantation can be caused by various background factors such as reduced hematopoiesis of the bone marrow and viral infection. Therefore, diagnosis is often difficult. Human parvovirus B19 (PVB19) due to acquired pure red-cell aplasia is the causative virus of erythema infectiosum, and it is well known that patients with hemolytic anemia with a short erythrocyte life span such as in the case of hereditary spherocytosis present with acute red-cell aplasia. PVB19 can cause chronic anemia in immunocompromised patients, including transplantation patients, and while there are many reported cases in kidney transplant patients, etc., there are few reported cases of cord blood transplantation. Here, we report a case of onset of PVB19 that occurred three years after successful umbilical cord blood transplantation and caused persistent infection for over a period of four months.

(Accepted on October 30, 2019)

Key words : Human parvovirus B19, Pure red-cell aplasia, Post cord blood cell transplantation

Corresponding author

Tadashi HIROSE

Kawasaki Medical School, Department of Hematology,

Kawasaki Medical School Hospital, 577, Matsushima,

Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 464 1194

E-mail : tadashi.hirose1@gmail.com