二次生体腎移植後にパルボウイルスB19感染に伴う赤芽球癆を発症した一例

神村直樹*、齋藤　満*,**、長尾貴代***、船越佑大*、森　瑞季*、武藤弓奈*、
関根悠哉*、佐藤博美*、小林瑞貴*、山本竜平*、成田伸太郎*、羽渕友則*,**
秋田大学医学部附属病院 泌尿器科*、秋田大学医学部附属病院 血液浄化療法部**、
秋田大学医学部附属病院 血液内科***

A case of pure red cell aplasia associated with parvovirus B19 infection after second living-donor kidney transplantation

Naoki Kamimura*, Mitsuru Saito*,**, Takayo Nagao***, Yudai Funakoshi*,
Mizuki Mori*, Yumina Muto*, Yuya Sekine*, Hiromi Sato*, Mizuki Kobayashi*,
Ryohei Yamamoto*, Shintaro Narita*, Tomonori Habuchi*,**
Department of Urology, Akita University Hospital, Akita, Japan*,
Division of Blood Purification, Akita University Hospital, Akita, Japan**,
Department of Hematology, Akita University Hospital, Akita, Japan***

＜緒言＞

腎移植後貧血（post-transplant anemia：PTA）は腎移植患者において比較的頻度の高い合併症であり、その原因は鉄欠乏、薬剤性、拒絶反応、感染症など多岐にわたる。パルボウイルスB19（parvovirus B19：PVB19）感染は、免疫抑制下にある腎移植患者において赤芽球癆を来す重要な原因の一つである。今回、二次生体腎移植後にPVB19感染に伴う赤芽球癆を発症した一例を経験したため報告する。

＜症例＞

患者：44歳、女性

既往歴：子宮腺筋症、両側卵巣チョコレート嚢胞、子宮内膜症、膵管内乳頭粘液性腫瘍、慢性湿疹、白皮症

現病歴：

IgA腎症を原疾患とする末期腎不全に対してX-26年に腹膜透析を導入され、X-24年に母親をドナーとする生体腎移植を施行された。その後、移植腎機能は緩徐に低下し、X-５年に透析再導入にいたる前に二次生体腎移植を施行された。二次移植後はタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル（MMF)、プレドニゾロンによる免疫抑制療法下に移植腎機能は安定していた。

X年Y月、２週間持続する不正性器出血を契機に末梢血中のヘモグロビン（Hb）11.2g/dLと低下を認めた。１ヶ月後、Hbは11.2g/dLから6.8g/dLまで急激に低下したが、下血などの消化管出血は認めなかった。不正性器出血の影響を考慮し低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素含有タンパク質（HIF-PH）阻害剤増量での経過観察としたが、再受診時（２週間後）のHb 6.7g/dLと低値が遷延し、倦怠感も持続していたため精査目的に入院となった。

入院時血液検査所見：

WBC5000/μL、RBC246×10^4μL、Hb6.7g/dL、Ht20.3%、Plt40.5×10^4μL、MCV82.3fL、MCH27.6pg、MCHC33.6%、RET% 0.7%、RET1700/μL、PT時間11.3秒、PT活性値122.5%、PT-INR0.90、APTT時間25.6秒、TP6.8g/dL、Alb4.3g/dL、BUN24.8mg/dL、Cre1.46mg/dL、eGFR32.0mL/min/1.73㎡、UA5.8mg/dL、LDH139U/L、AST9U/L、ALT10U/L、T.Bil0.5mg/dL、CK30U/L、ALP48U/L、γGTP14U/L、血糖145mg/dL、CRP9.87mg/dL、Na140mEq/L、K4.1mEq/L、Cl110mEq/L、Ca9.3mg/dL、P1.9mg/dL、Fe96μg/dL、TIBC286μg/dL、UIBC190μg/dL、TSAT33.6%、フェリチン196ng/mL、VB12 1040（基準値：197～771）pg/mL、葉酸18.5（基準値：3.9～26.8）ng/mL、Zn64（基準値：80～130）μg/dL、Cu140（基準値：71～132）μg/dL、IgG1084（基準値：861～1747）mg/dL、CMV核酸 陰性。

入院後経過：

入院時検査では上記の通り正球性正色素性貧血を認め、網状赤血球数の低下を認めた。便潜血検査は陰性であり、HIF-PH阻害薬の更なる増量および鉄剤静注を行ったが、貧血の改善を認めなかった。原因不明の進行性貧血として第４病日に血液内科にコンサルトしたところ、家族（長女）にリンゴ病の罹患歴があることが判明した。血清ヒトパルボウイルス（PVB）-19IgM抗体は陰性であったが、臨床的に赤芽球癆の疑いとし免疫グロブリン静注療法（５IVIg、５g/日）を施行し、第15病日に一旦退院とした（図１）。

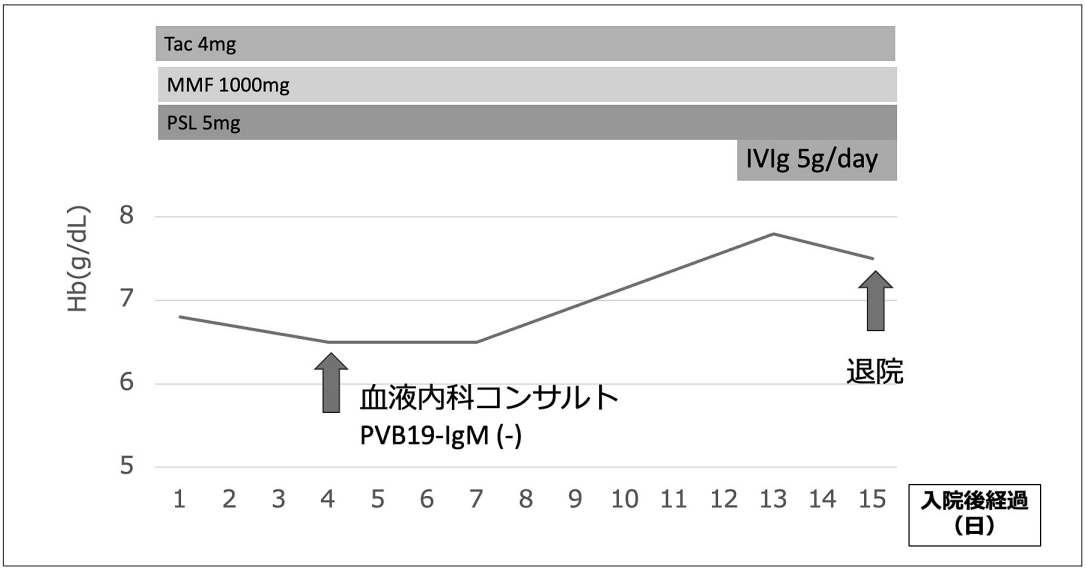


図１　入院中のＨｂの推移と治療経過
Tac：タクロリムス　MMF：ミコフェノール酸モフェチル　PSL：プレドニゾロン
IVIg：免疫グロブリン静注療法　PVB：ヒトパルボウイルス

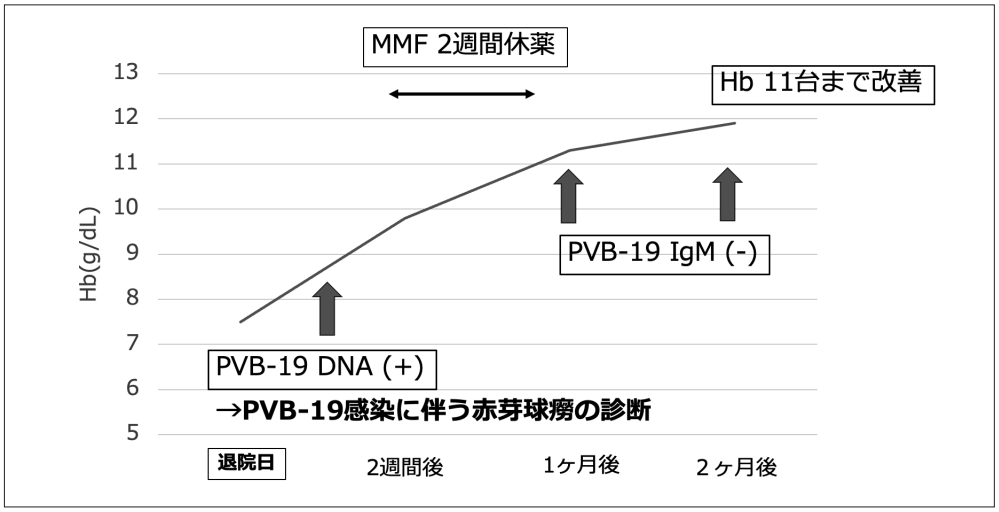


図２　退院後のＨｂの推移と治療経過
MMF：ミコフェノール酸モフェチル

退院１週間後、血中PVB-19DNAが陽性であることが判明し、赤芽球癆の確定診断に至った。退院１ヶ月後、MMFを２週間休薬したところHbは徐々に改善し、赤血球輸血を行うことなくHb11 g/dL台まで回復した。以後、貧血の再燃は認めていない（図２）。

＜考察＞

移植後貧血（post-transplant anemia：PTA）の原因は薬剤性、鉄欠乏、感染症など多岐に渡り、PVB-19感染もその一つである[1)]。PVB-19は赤芽球前駆細胞に感染し、赤血球産生を選択的に抑制することで赤芽球癆を来すことが知られている[2)]。赤芽球癆の治療としては赤血球輸血、自己免疫性機序が関与するものでは自己免疫薬の投与、感染を原因とするものでは抗原中和のためIVIg、などが挙げられる[2)]。IVIgが有効な理由としては、一般集団におけるPVB-19 IgG抗体の保有率は50～75%とされ[3)]、血漿分画製剤製造のための血漿プールにPVB-19 IgGが存在するためと考えられている[4)]。

EidらはPVB-19感染に伴う赤芽球癆では免疫抑制剤の減量とIVIgを推奨している[5)]。腎移植後にPVB-19感染による赤芽球癆を来した本邦の報告でも６例中４例でIVIgが実施されており、いずれの症例も比較的治療反応性が早く予後良好であった[6)]。本症例においても、IVIg投与とMMF休薬により速やかな貧血改善が得られ、輸血を回避することができた。

しかし、退院後２カ月が経過した時点でPVB-19 IgM抗体は陰性のままであり（図２）、IVIgの効果が消失した後に赤芽球癆が再燃する可能性があるため、今後も慎重なフォローを要すると考えられた。

＜結語＞

二次生体腎移植後にPVB-19感染に伴う赤芽球癆を発症した一例を経験した。原因不明の腎移植後貧血では、PVB-19感染の可能性を考慮した精査が重要である。

＜利益相反＞

本症例報告に関して開示すべき利益相反はない。

＜文献＞

1）2015年版日本透析医学会、慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン、透析会誌 49：89-158、2016.

2）Brown KE, et al. : Apoptosis induced by parvovirus B19 infection, Science 262: 114 -117, 1993.

3）Crabol Y, et al. : Intravenous immunoglobulin therapy for PRCA, Clin Infect Dis 56: 968-977, 2013.

4）Modrof J, et al.: Neutralization of human parvovirus B19 by plasma and intravenous immunoglobulins. Transfusion. 2008 Jan;48(1): 178-86, 2007.

5）Eid AJ, et al. : Parvovirus B19 infection after transplantation, Am J Transplant 13: 201-205, 2013.

6）出羽　彩、他：腎移植後PVB19感染症例の検討、移植 55：325-330、2020.