

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2012年8月29放送

「感染症と血液疾患」

九州大学大学院 周産期・小児医療学教授
大賀 正一

はじめに

感染症と血液疾患は深く関わっています。血液疾患に伴う感染症(例えば、白血病治療の Febrile neutropenia)の病原体は、細菌、真菌、ウイルスと多彩です。慢性持続感染のときにも鉄再利用障害による貧血をみる場合がありますが、特定の病原体が原因というわけではありません。“感染症が発症に関与する血液疾患”としては、HTLV-1、EBウイルス、HIV、ITP、TORCH などが

あります。しかし、これらの感染症の患者にみられる血液異常は、白血病、リンパ腫/リンパ増殖症、血小板減少などで、“貧血”が主体ではありません。今回、“病原体”あるいは“感染症の病型”との関連が明らかな特定の感染症に伴って発症する小児期に注意すべき3つの貧血についてお話しします。

感染症と血液疾患 ～感染が誘因となる小児の貧血～

“感染症が発症に関与する血液疾患”としては、HTLV-1、EBウイルス、HIV、ITP、TORCHなどがある。しかし、これらにみられる血液の異常は、白血病、リンパ腫/リンパ増殖症、血小板減少などで、“貧血”が主体ではない。O157による溶血性尿毒症症候群は、貧血、血小板減少と凝固異常をきたす。デング熱は渡航歴のない日本人にはみられない。今回、“病原体”あるいは“感染症の病型”との関連が明らかな特定の感染症に伴って発症する注意すべき3つの貧血について概説する。

1. ピロリ菌と鉄欠乏性貧血 → 栄養による赤血球の産生障害
2. パルボウイルスと無形成発作 → 溶血性疾患と赤血球の産生障害
3. 肝炎と再生不良性貧血 → 免疫を介した造血障害

小児貧血の診断と考え方

貧血とは血液中ヘモグロビン (Hb) 濃度が生理的範囲を逸脱して減少した状態です。WHO の基準では、成人男子で 13 g/dl 未満、成人女子と小児 (6～14 歳) で 12 g/dl 未満、妊婦と乳幼児 (6 か月～6 歳) では 11 g/dl 未満を貧血と定義します。乳児は生後 2～3 か月ごろ、Hb 値 9～10 g/dl となる生理的貧血の時期があります。小児は Hb 濃度が年齢とともに変化し、先天性疾患もあるため、成人とは異なる診断の考え方が必要です¹⁾。

貧血はその成因から、赤血球の①産生障害と、②崩壊亢進・喪失（出血）、そして先天性と後天性に分類します。造血幹細胞の正常な分化と増殖が障害される骨髄不全が再生不良性貧血です。成人例のほとんどは後天性の特発性再生不良性貧血ですが、小児では新生児期から発症する先天性骨髄不全症候群や後天性の肝炎後再生不良性貧血が特徴的です。栄養性貧血も後天性産生障害です。再生不良性貧血や悪性貧血では、汎血球減少をきたします。赤血球の細胞膜、酵素、また Hb の合成障害をきたす遺伝性疾患として、それぞれ球状赤血球症、グルコース 6 リン酸脱水素酵素異常症、地中海貧血などがあります²⁾。各血球に対する自己抗体は免疫性血球減少症をおこします。

小児にみられる主な血液疾患

		先天性	後天性
赤血球	産生障害	骨髄不全症候群	再生不良性貧血 骨髄異形成症候群 鉄欠乏性貧血
	崩壊亢進	膜,Hb,酵素異常*	自己免疫性溶血性貧血
白血球	産生障害	白血病/リンパ腫	白血病/リンパ腫
	崩壊亢進	脾機能亢進症	自己免疫性好中球減少症
血小板と凝固因子		血友病	特発性血小板減少性紫斑病

* 遺伝性球状赤血球症、グルコース6リン酸脱水素酵素(G6PD)異常症、ビルビン酸キナーゼ(PK)異常症、地中海貧血(サラセミア)、不安定Hb症など

感染症と関連する貧血/ピロリ菌と鉄欠乏性貧血

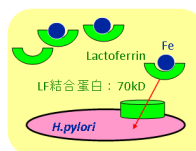
感染症による貧血として、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) 関連からお話します。

鉄欠乏性貧血は、思春期の女兒や離乳期の乳児にしばしばみられます。幼児では牛乳の過剰摂取が誘因となることもあります(牛乳貧血)。ピロリ菌の保菌者が頑固な鉄欠乏性貧血をおこします。この菌は、消化性潰瘍の原因で家族内感染も少なくありません。消化性潰瘍や炎症性腸疾患では慢性出血と鉄欠乏に加え、炎症による鉄の再利用障害から小球性貧血をきたします。しかし、ピロリ菌貧血患者の多くは消化器症状を訴えず、出血も炎症も鉄摂取不足も明かでない鉄欠乏性貧血になります³⁾。内視鏡と病理組織検査で、幽門前庭部に結節性胃炎などが確認されることもありますが、持続的な出血源となる消化管の潰瘍やびらんは見つか

ピロリ菌感染鉄欠乏性貧血の特徴

1. 患者の多くが消化器症状を訴えない。
2. 消化管出血が確認されない(便潜血陰性)。
3. 鉄の摂取不足がない。
4. 内視鏡および病理組織検査で、ピロリ胃炎が確認される(幽門前庭部の結節性胃炎など)。内視鏡で異常が確認されないことも多い。
5. 鉄剤に不応性もしくは依存性である。
6. 除菌により鉄剤補充が不要となる。
7. 本邦における抗生物質耐性菌の頻度は、近年増加傾向にある。過去にマクロライド系薬剤を長期使用した例では、除菌効率が下がることもある。

ピロリ菌感染鉄欠乏性貧血の発症機序



保菌者の胃粘膜にラクトフェリン(LF)が高濃度
→ LF結合蛋白からの鉄の取り込み
→ 菌が便中に排泄

胃粘膜上皮細胞

なぜ、一部の保菌者のみにおこるのか？

1. 鉄の吸収障害
ピロリ胃炎 → 体部萎縮 → アスコルビン酸の減少 → 鉄吸収能の低下
2. 宿主側の鉄需要増大
小児では思春期に多い。必ずしも女兒優位ではない。
3. 菌株の違い？
細胞空胞化毒素, IL-8産生, 細胞増殖亢進, アポトーシスの阻害など

りません。経口鉄剤の投与で軽快しても、中止後再燃して鉄剤依存になります。除菌により貧血は完治します。最近経験した3例は、いずれも思春期発症で明かな出血源はなく、家族内保菌者も含めて除菌後に完治しました。

この病態は、ラクトフェリン結合蛋白を介して鉄をとりこんだ菌が便に排泄されて鉄欠乏に至ると推定されています。しかし、なぜ一部の保菌者に貧血がおきるかは、菌株の種類、また個体の感受性など様々な因子が考えられています。

リンゴ病ウイルスと無形成発作

ヒトパルボウイルス B19 (B19) の初感染は、先天性溶血性貧血の患者に急激な貧血 (aplastic crisis) をおこします。先天性溶血性貧血の患児は程度の差はあれ感染に伴う非特異的な溶血亢進 (hemolytic crisis) をきたしますが、無形成発作は重症で輸血を必要とします。

健常小児が B19 の初感染をおこすと、リンゴ病 (伝染性紅斑) を発症します。

これは小学校低学年に多くほぼ5年毎に流行します。10~20日の潜伏期の後、両頬部に鮮明な紅斑 (リンゴの頬) が現れ、四肢伸側ときに体幹にも淡い網目状発疹がみられます。その約1週間前には微熱や感冒様症状などの前駆症状があり、このウイルス血症の時期に飛沫感染します。発疹期には感染力はほぼ消失しています。終生免疫が成立し、一生に一回しか発症しません。成人は関節炎や全身性紅斑性狼瘡 (SLE) に類似した病態を呈することがあり、妊婦が感染すると胎児水腫をおこします。

B19はヒトエリスロウイルスともよばれ、造血幹細胞に感染します。血液型のP抗原を受容体として、これを発現する赤芽球系前駆細胞、巨核球、血管内皮細胞、胎盤、胎児肝および心筋細胞を標的とします。P抗原が欠失するまれな血液型 (P_1^k) の宿主には感染しません。ウイルスの細胞接着にはP抗原が、細胞内侵入には $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンが必要で、両者を発現する幼弱な赤芽球系細胞が主な感染標的となります。造血前駆細胞 (CFU-GEMM) にも感染し、一過性に血小板や好中球減少をみることもあります。赤血球寿命が正常 (約120日) な宿主では貧血に至りませんが、これが短い溶血性貧血患者では感染赤芽球の成熟障害により著しい貧血をきたします。

典型例を提示します。この男児はHbが普段の半分になり胸痛のため緊急入院後輸血を必要としました。骨髄には巨大前赤芽球が確認されます。B19の他に無形成発作の原因となる病原体は見つかっていません。低補体血症は約70%にみられ網状赤血球数とともにB19感染症診断のよい指標です。

ヒトパルボウイルスB19による無形成発作

1. 先天性溶血性貧血 (遺伝性球状赤血球症など) の患者が、初感染のときに起こす重症貧血である。
2. 基礎疾患のない児が、このウイルスに感染すると、リンゴ病 (伝染性紅斑) を発症する。
3. B19は血液型P抗原を介して、赤芽球系前駆細胞に感染し造血障害を起こす。
4. 無形成発作の極期には、網状赤血球が末梢血から消失し、溶血症状は軽減するが、輸血を必要とする重症貧血を呈する。
5. 無形成発作後に両頬部の紅斑出現はまれである。
6. 児は、このウイルスに対して終生免疫を獲得する。

肝炎と再生不良性貧血

肝炎後または関連再生不良性貧血は、後天性再生不良性貧血の独立した疾患単位です。肝炎の発症から 2-3 か月で重症の汎血球減少を呈し、発症には免疫学的機序が想定されています。A, B, C, E, G 型肝炎ウイルス、TTV などの症例報告はありますが、主たる原因ウイルスは見つかっていません。欧米よりアジアに多く、思春期から若年成人男子に多くみられます。1988 年から 2005 年までの日本小児血液学会再生不良性貧血登録では、全 1300 例（うち 1000 例は特発性）の約 1 割が肝炎関連です。重症で致死性疾患ですが、抗リンパ球グロブリン（ATG）が有効です。

典型例を提示します。この 12 歳児は、重症肝炎で劇症化すれば肝移植を行う前提で転院してきました。10 日後には好中球数 $0/\mu\text{l}$ となりましたが、幸い細菌感染がなく経過して、ATG 療法を行い速やかに回復しました。敗血症を合併した 12 歳児には HLA 一致姉から骨髄移植を行いほぼ同じ好中球回復スピードで生着しました。いずれも肝炎極期から急速に好中球が消失した最重症型でしたが根治できました。

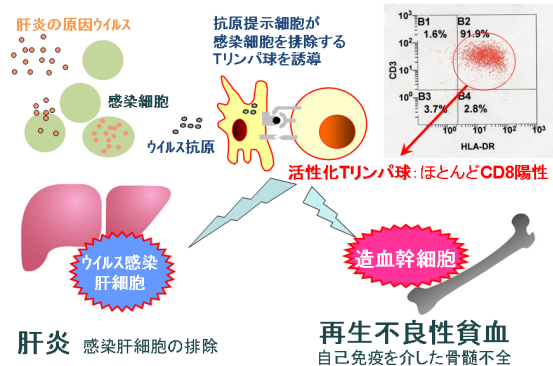
発症機序を示します。末梢血 T 細胞はほとんどが活性化 CD8 陽性で、これが感染肝細胞を排除し、さらに骨髄造血幹細胞を傷害すると考えられています。

特発性重症再生不良性貧血の小児には、HLA 一致同胞がいれば骨髄移植、いなければ免疫抑制療法が治療の第一選択です。しかし、免疫抑制療法の初回反応性は約 60%で 20%ほどが再発します。一方、肝炎関連のほとんどは急性発症する重症・最重症型貧血ですが、ATG 療法の有効率が 70%と高く再発もまれとされています。現在、ウマ

肝炎関連（肝炎後）再生不良性貧血

- 概念:** 急性肝炎発症後2~3か月以内に、高度な汎血球減少をきたす後天性再生不良性貧血
- 発症機序:** 1.免疫学的造血抑制の関与が想定
CD8陽性Tリンパ球による肝細胞および造血幹細胞への傷害
2.肝炎の主要な原因ウイルスは不明
- 頻度:** 再生不良性貧血の2~5%(欧米) 4~10%(アジア)
80%は思春期~若年成人. 男性に多い.
- 予後:** 適切な治療を受けなければ致命的,
抗リンパ球グロブリン(免疫抑制療法)が有効

肝炎関連再生不良性貧血の発症機序



小児特発性再生不良性貧血の治療選択

	骨髄移植(HLA一致同胞)	免疫抑制療法
Overall survival (10 yr)	>90%	50~60%
Failure-free survival (10 yr)	>90%	40%
造血回復までの期間	1か月以内	3か月~1年
免疫回復までの期間	1年半~2年	3か月~1年
無治療となる可能性	高い	低い
治療関連死	10~30%	<5%
晩期障害	不妊 高い	なし
	2次癌 固形腫瘍, LPD	MDS, AML
	その他*	成長, 内分泌学的問題
		長期薬剤副作用 白内障など

肝炎関連再生不良性貧血

- ① 80%が重症・最重症
- ② 免疫抑制療法の有効率70%
- ③ 再発はまれ

*移植後
(Cortic
LPD: lyn
leukemia

た薬剤
tosisなどが問題となる。
L: acute myelogenous

からウサギ由来製剤にかわり、治療の至適量が世界的に検討されています。

おわりに

小児の貧血は、成長過程に応じて遺伝性疾患も含めた鑑別疾患を考慮します。緊急輸血が必要な重症例を適切に治療するとともに、自覚症状がでにくい慢性貧血にも確定診断を行って対応することが重要です。近年、Fanconi 貧血など先天性骨髄不全症の造血細胞移植法も改良され成績も向上してきました。今後先天性貧血に対しては、患児の診断と治療だけでなく家族と次世代のために遺伝子診断と遺伝カウンセリングの必要性がますます高まるでしょう。

参考文献

- 1) 大賀正一： 貧血 小児診療のピットフォールⅡ. 臨床と研究 89:582-7, 2012
- 2) 菅野仁： 赤血球の膜および酵素異常による溶血性貧血の新知見. 血液・腫瘍科 59:294-9, 2009
- 3) 今野武津子： 思春期における診療 鉄欠乏性貧血. 小児科 50:1831-6, 2009