2015.3.28
近畿ITP研究会

発熱を伴う貧血・血小板減少症例の検討

明和病院　血液内科
林　　邦雄

Case 63y, female

PI:RAの既往あり、メトトレキサート(MTX)(2mg)2C/日（週１）ので治療を受けていた。
2012.12 血便(外痔核)、GIF,CFで問題なし。
CTで慢性肝炎、脂肪肝の疑いで肝臓内科受診、
貧血、血小板減小で血液内科。
2013.1下肢の皮下出血、浮腫
2013.2 38℃

WBC 20700/μl
Stab 1%
Seg 98%
Lym 1%
Mo 1%
Eo 0.5
Ba 0.5
Hb 7.5g/dl
Platelet 2.3*10E4/μl

AST	60
ALT	28
LDH	234
ALP	566
γGTP	47

INFA(-)INFB(-)

ANA	160
Ferritin	328
IgG	1581
IgA	248
IgM	101

Lab. Data（入院時）

WBC 25200/ μl
Stab 1%
Seg 95%
Lym 3 %
Mo 1%
Eo 0
Ba 0
Atypical Lym 0
Hb 7.5g/dl
Platelet 2.4*10E4/ μl

Tpro	6.1 g/dl
Alb	2.9 g/dl
ZTT	15.2
Tbili	0.8 mg/dl
Dbili	0.4 mg/dl
AST	39U/l
ALT	15U/l
LDH	220 U/l
ALP	566 U/dl
γGTP	45U/l

CRP	3.36 mg/dl
procalcitonin	0.84 μg/L
Ferritin	372
Haptoglobin	47mg/dl
B-D-glu	less than 5
ANA	80 (speckled)
C3	89 mg/dl
C4	10mg/nl (l)
sIL2R	866 U/ml
PAIgG	75ng/10M

3.11 Bone marrow

NCC	4.4 10E4/μl
Mgk	78.1 /μl
Blast	1.0
My	3.4
Meta	2.6
St	11.3
Seg	29.9
Eo	4.0
Ba	1.4
Mono	3.4
Lym	18.3
Plasma	1.6

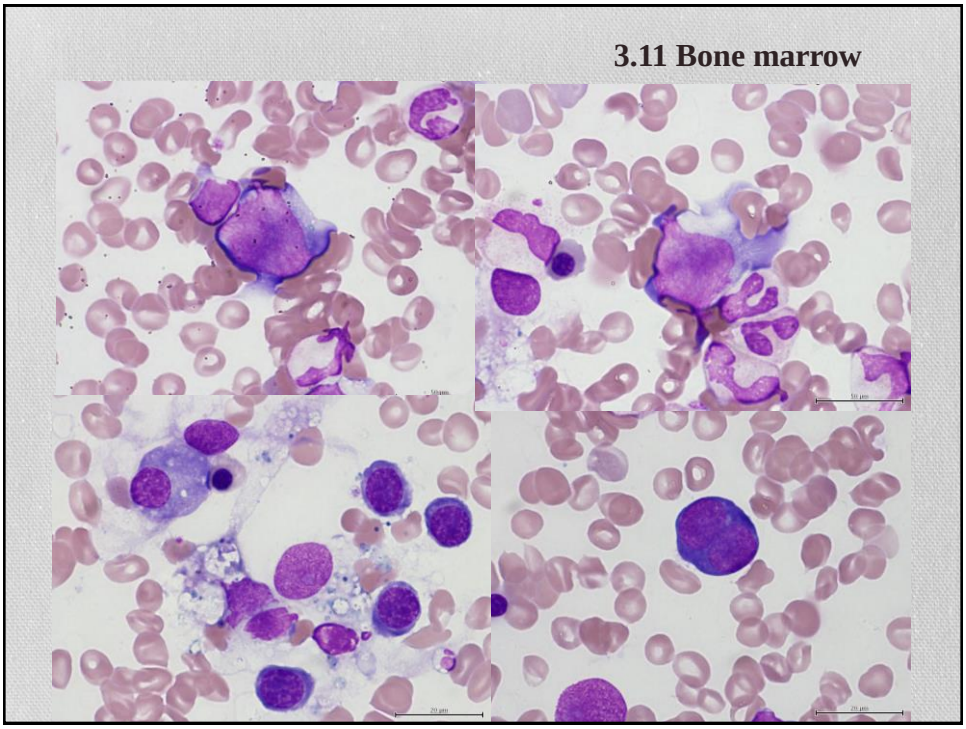
Pro Ebl	0.6
Ba	1.0
Poly	15.3
Ortho	1.2
Mitosis	0.4
M/E	3.0
Macrophage	0.8

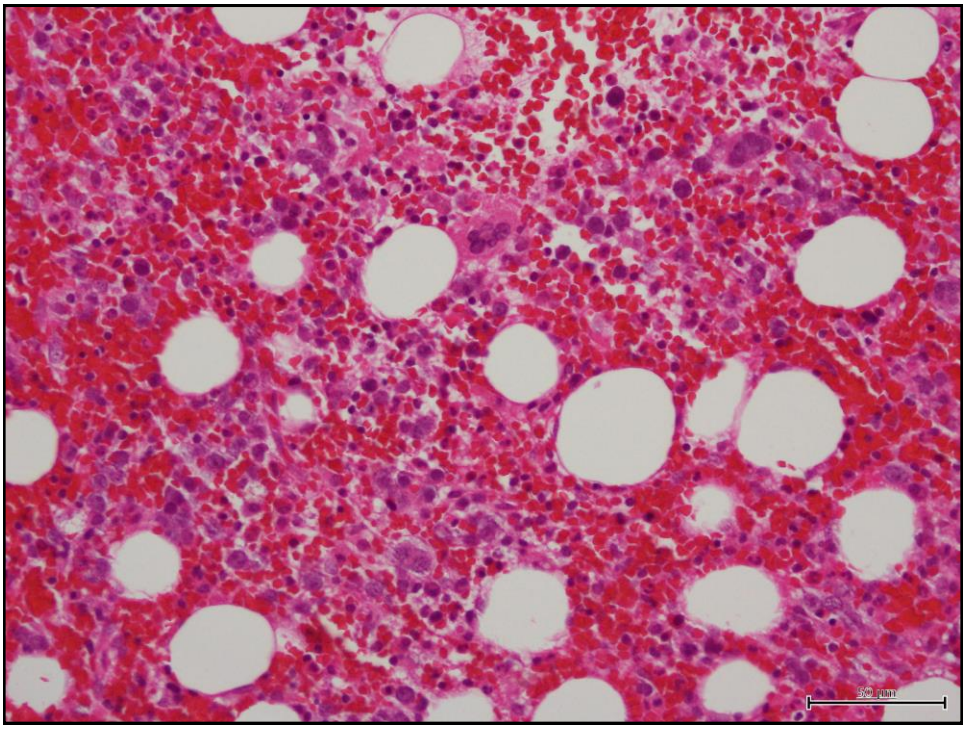
in the clot

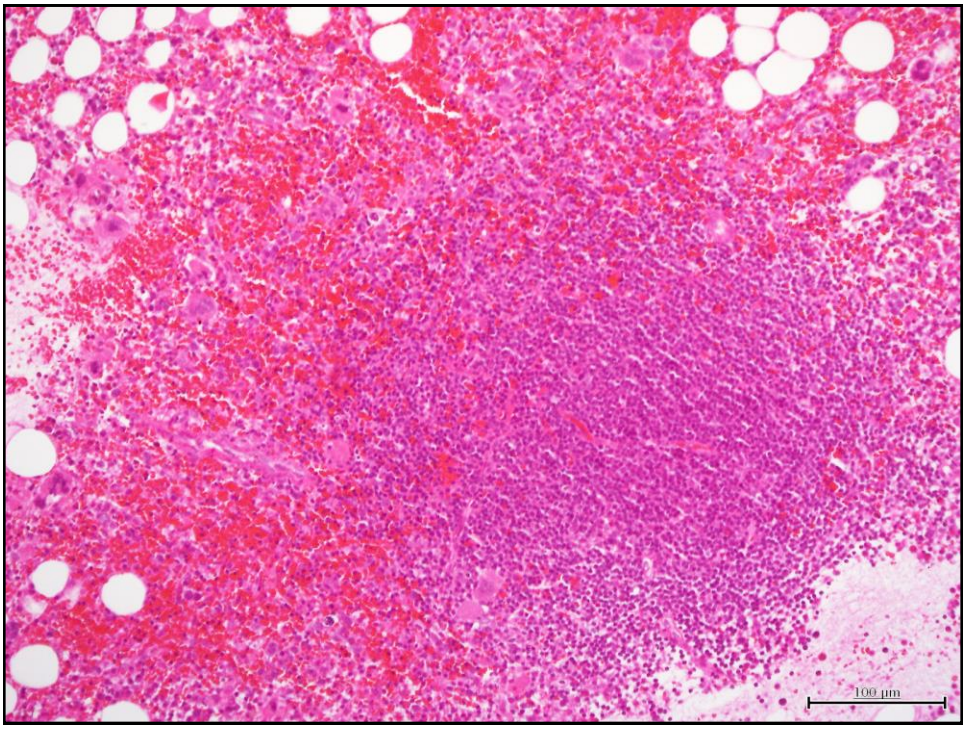
increased MgK

lymphoid follicule

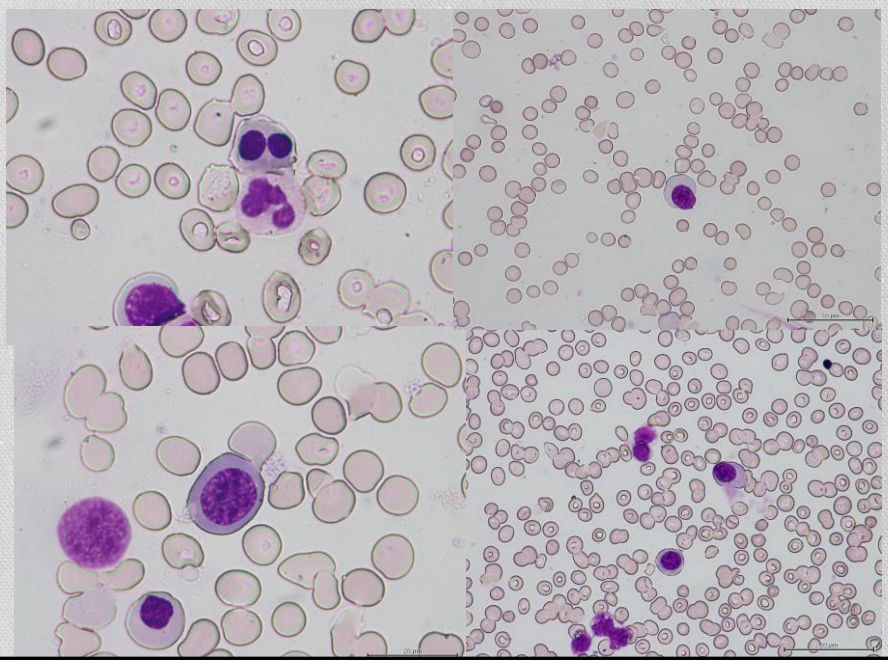
3.11 Bone marrow

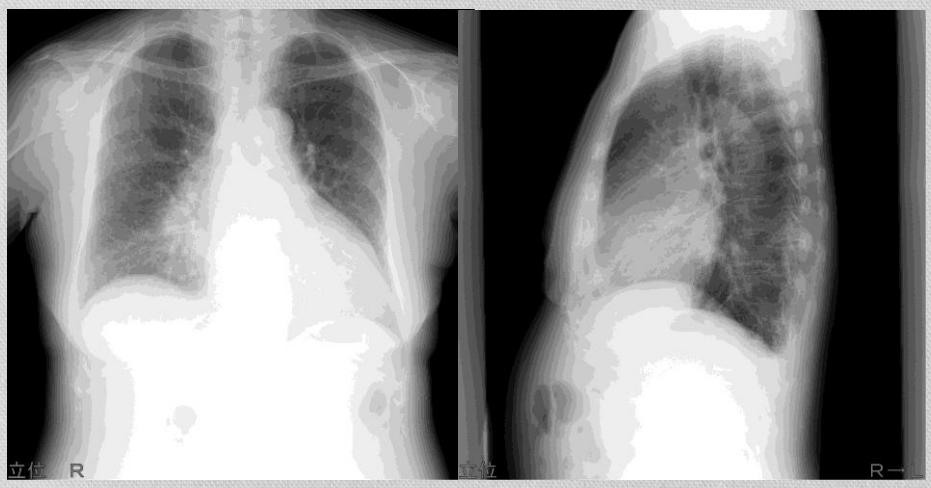




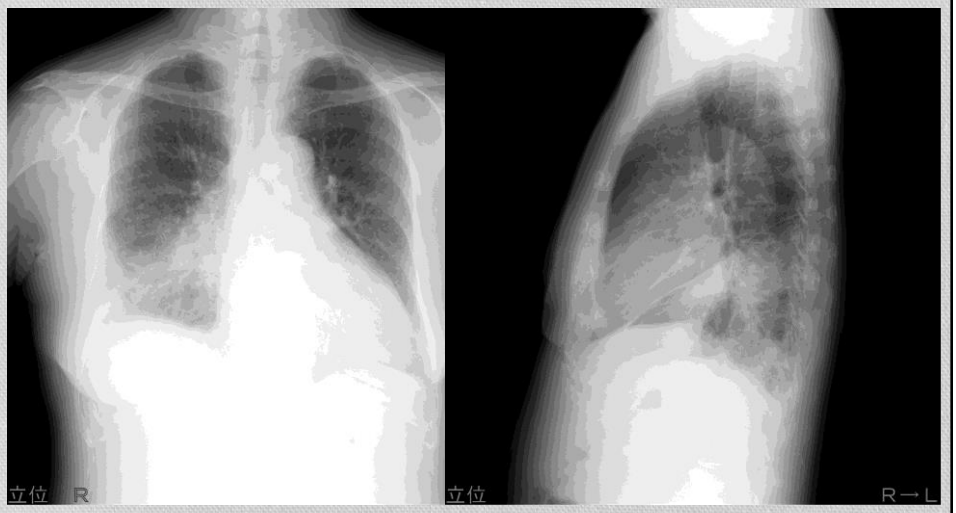


3.8 Peripheral Blood





2013.2.21



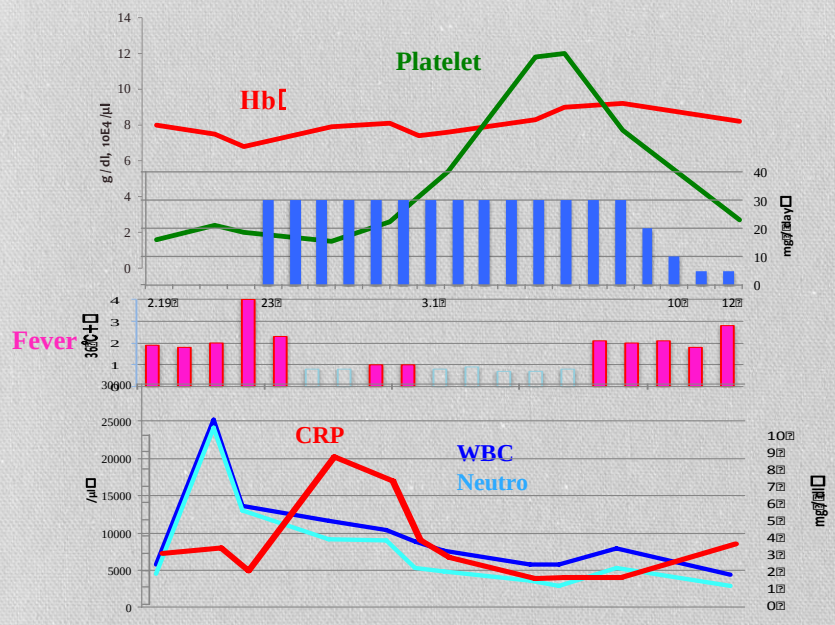
2013.2.25

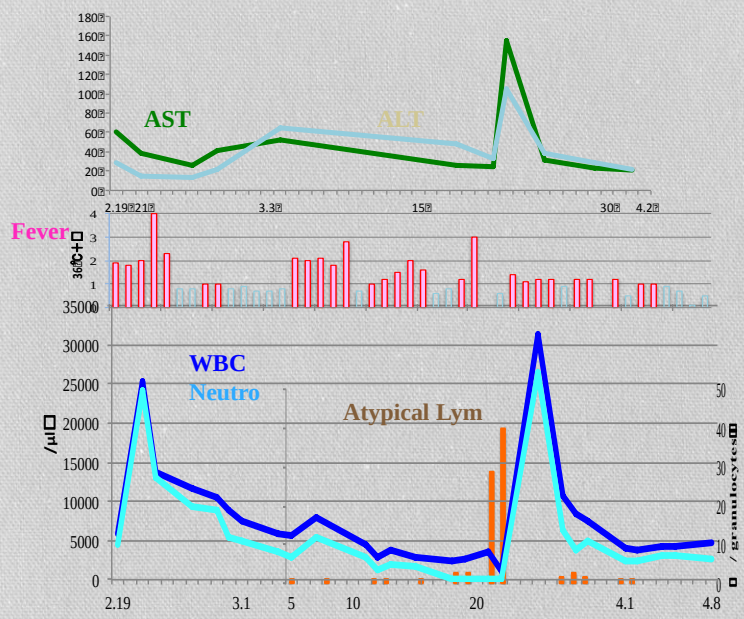
1. MTX- DLST (drug lymphocyte stimulation test)max 反応942cpn
（PHA幼弱化反応 SI 400.7 cpnより高い）

2. PAIgG (platelet associated IgG) 75ng/10M（陽性）

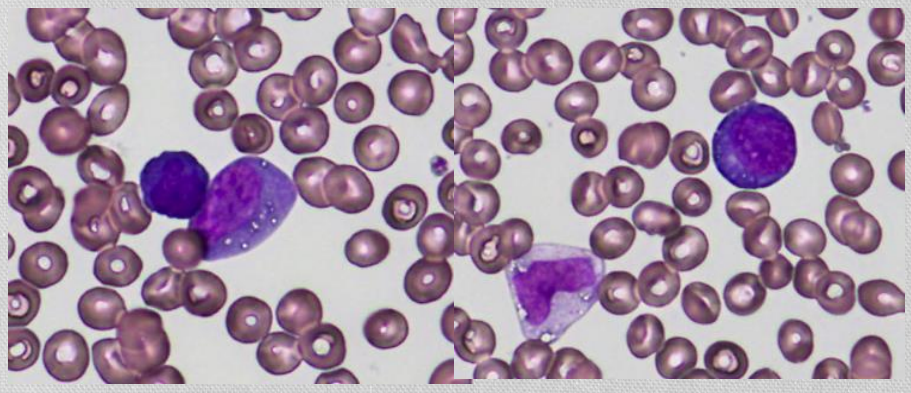
3. 寒冷凝集素cold agglutinin (CA) 1: 4096（高い）
Direct Coombs Test, Indirect Coombs Testともに陰性

診断1. RA治療薬,
薬剤性の血小板減少
診断2. RAを背景にした
寒冷凝集素症による貧血
診断3. 肺炎





Atypical Lym in PB



PB , 2013.3.21

PB

WBC 3500/ µl	
Myelo	1 %
Stab	0
Seg	1
Lym	46
Mo	15
Eo	6
Ba	2
Atypical Lym	29%
Hb	9.1 g/dl
Platelet	3.8 *10E4/ µl

BM

NCC	2.3 10E4/µl	Pro Ebl	0.2
Mgk	12.5 /µl	Ba	0.6
Blast	1.0	Poly	47.8
My	20.0	Ortho	3.1
Meta	2.0		
St	0	Mitosis	0.6
Seg	0	M/E	0.5
Eo	1.8	Reticu	0.2
Ba	0.4	Macrophage	0.8
Mono	2.5		
Lym	11.5		
Plasma	5.5		

2013.3.21

Diagnosis 3-1.

PSL維持治療後、白血球減少（Neutropenia）が発症、
好中球の割合が1%～2% (絶対数で11～48/µL)となった。

anti-human neutrophil-specific antigens (HNA)-1 は検査できていないが、免疫学的機序が考えられた。

末梢血ではAtypical Lymphocytesが出現、その形態は主にplasma様で、多いときは白血球の 29% (1010/µl), 40%(440/µl)に増加した。sIL2Rの上昇、肝障害を合併した。身体的には咽頭痛を訴えがあり、病態は infectious mononucleuosis –like syndromeであった。

Diagnosis 3-2.

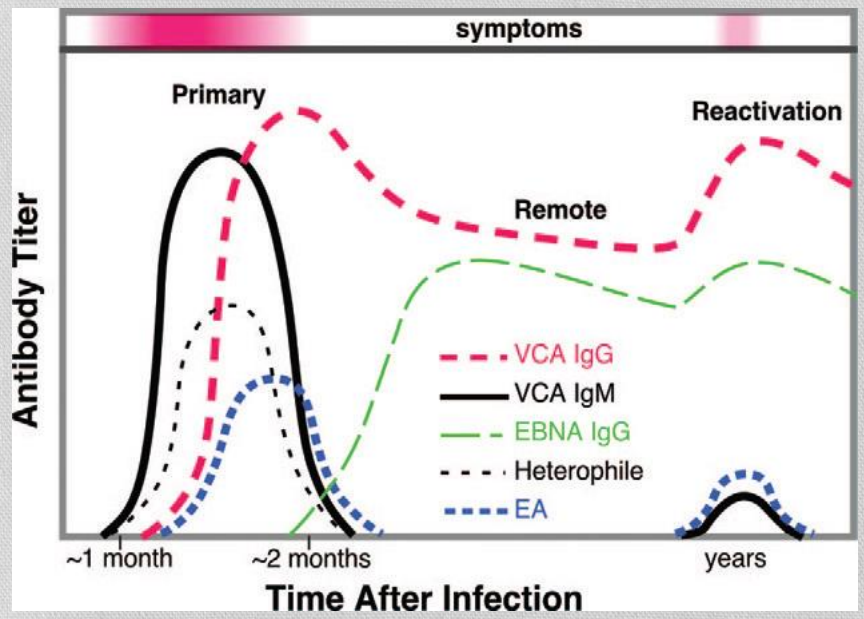
EBV について

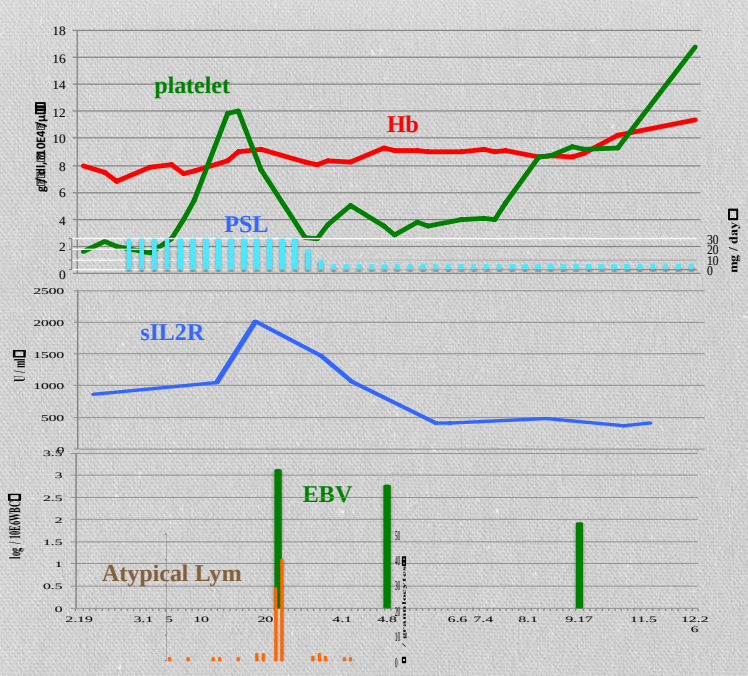
viral load はPCR法でEBV DNA ＝3.1*10E3 (latent EBV infectionsや reactivation一般 のcut-off level [=10E2.5]は超えた値)。

EB virus抗EA IgG =0. 7 で陽性、EB IgM =10未満、 EB抗EBNA=10、 (EBV初期感染は否定)。

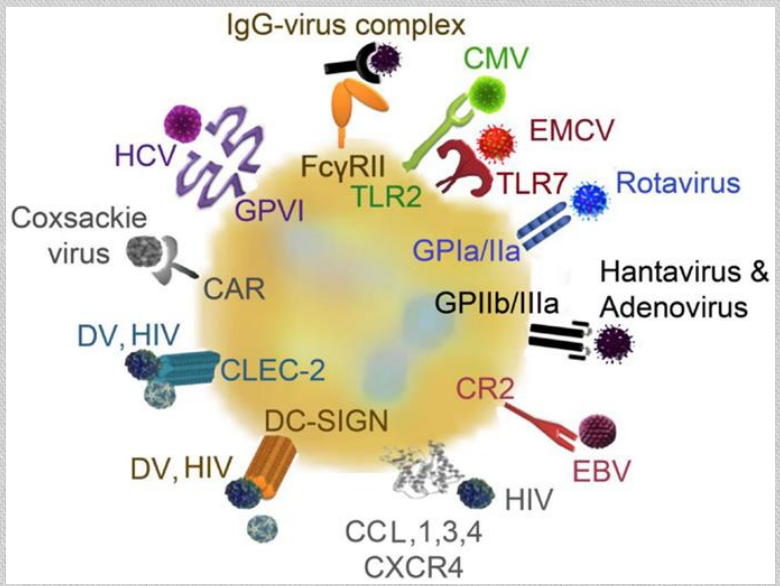
EBVの増殖の程度と相関すると言われるanti-diffuse and restricted early antigen IgG (anti-EADR IgG) は10未満陰性 (慢性活動性感染も否定)。

診断： EBVのreactivation（再活性化)とEBV感染症。



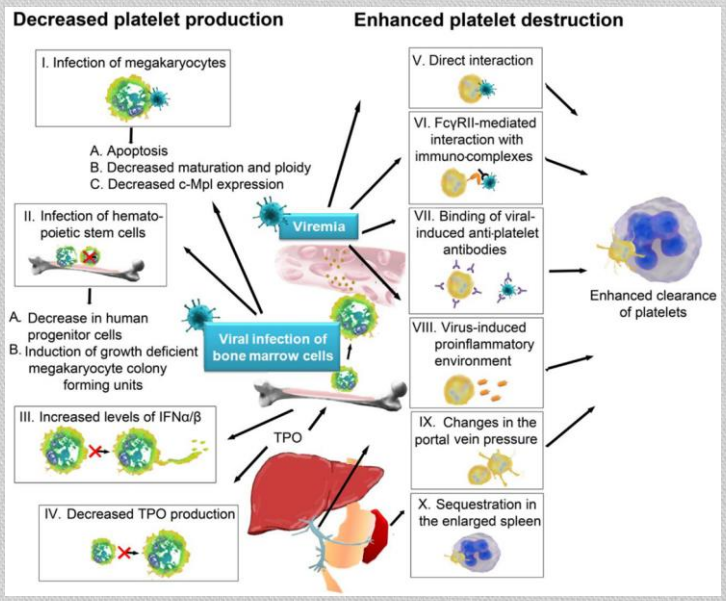


Platelet receptors for viruses



Front. Immunol., 18 December 2014

Mechanisms of virus-induced thrombocytopenia

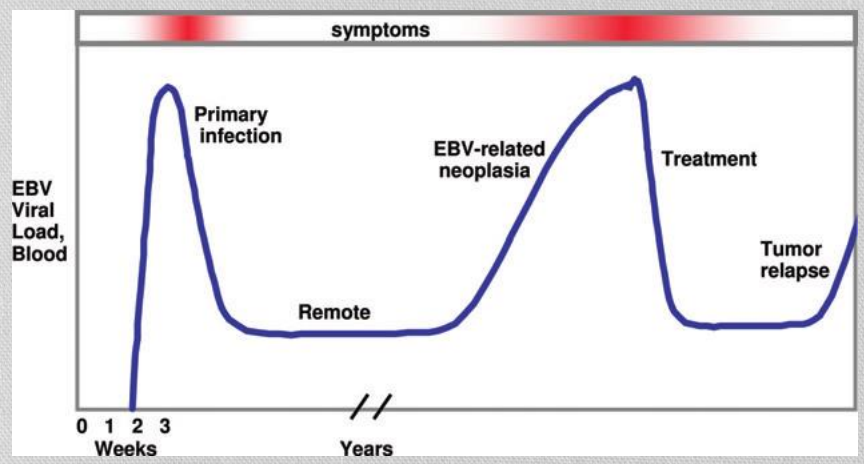


Front. Immunol., 18 December 2014

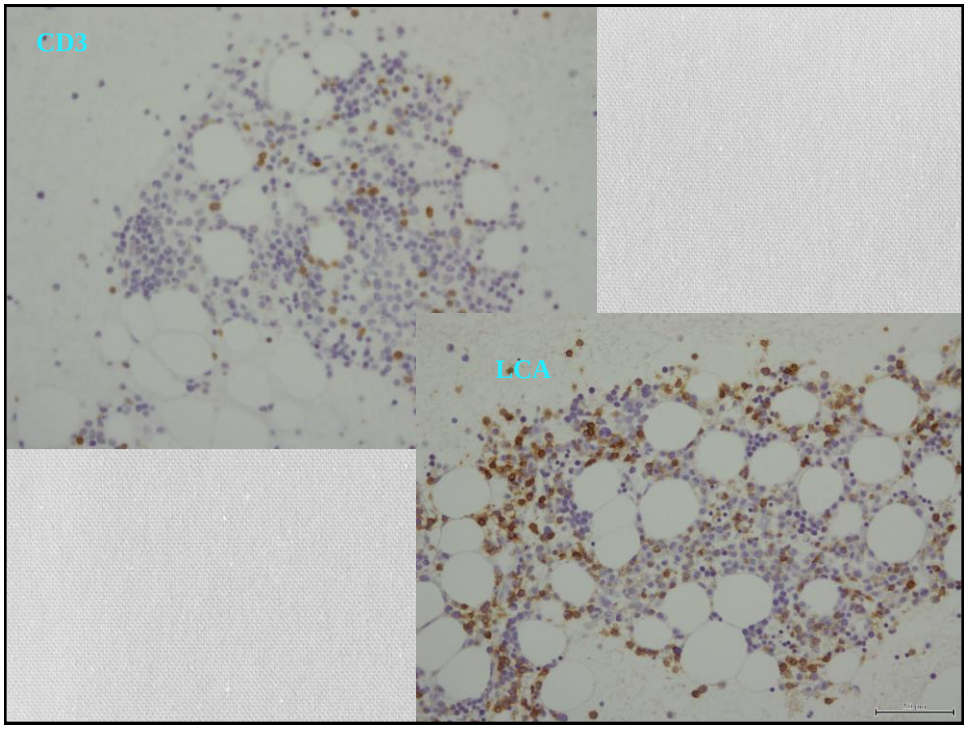
Treatment to EBV disease

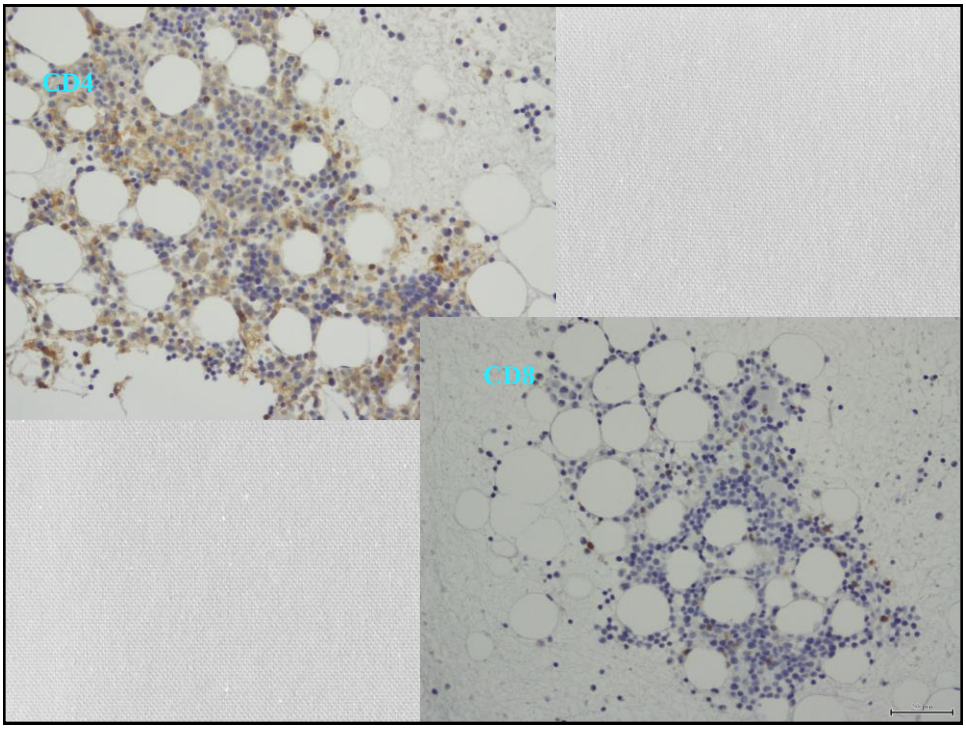
Supportive only in most cases
Acyclovir, etc. of limited value
Widespread belief in value of steroids despite suspicion of increased serious complications. Role for prednisone (1 mg/kg) in UAO (upper air obstruction), Hemolytic anemia, Myocarditis, HPS

"Although therapy with short-course corticosteroids may have a beneficial effect on acute symptoms, because of potential adverse effects, their use should be considered only for patients with impending airway obstruction, massive splenomegaly, myocarditis, hemolytic anemia or HLH (Hemophagocytic Lympho-histiocytosis)



1. Memory B celll = 1/10E5 B cells
2. Persistent infection=Primary infected CD4 T cells/ NK cells
3. EBV-AHS=Primary infected CD8 T cells
4. CAEBV= infected CD4 T cells, NK cells





Discussion

1. CADによる貧血
2. Drug-induced immune-thrombocytopenia（DIT）
3. Virus-related thrombocytopenia（VRT）

DITの発症率は年に100万例に10名と頻度は高くないが、DITを発症させる可能性の薬剤は数百種あると言われている。そのため血小板減少の原因が不明な時は、一度処方歴と血小板の動きを検討しDLSTの検査も行ってみる必要がある。PSLはDITに有効である。

高齢、悪性疾患や免疫系疾患、そして医原性による免疫不全は日常臨床でしばしば遭遇する。血小板減少を合併する場合、細胞性免疫の抑制から発症するlatent virus活性化、virus infectionのリスクを念頭にVRTの病態を精査する必要性をこの症例は示唆している。

RAがEBV associated autoimmune disease (the potential role of EBV in the pathogenesis of RA) であり、それに対する長期のリュマトレッス治療は、今回のEBV reactivation、EBV diseaseの発症に関連すると思われる。

Summary

CADによる貧血、**Drug-induced immune-thrombocytopenia**（**DIT**）による血小板減少後、**infectious mononucleosis-like syndrome**を発症した症例の経過は、**RA**とそれに対する**MTX**治療による免疫障害から発症した**EBV reactivation**による**EBV disease**によることが推察された。