

赤芽球癆を合併した全身性エリテマトーデスの一例

村井 優之¹⁾ 松田 風音²⁾ 梅北 邦彦¹⁾
木村 賢俊¹⁾ 橋倉 悠輝³⁾ 宮内 俊一¹⁾
矢部 遥子⁴⁾ 大八木秀明⁵⁾ 宮崎 泰可¹⁾

要約：全身性エリテマトーデスと赤芽球癆の合併は稀である。症例は19歳の日本人女性で、重度の貧血で入院となった。骨髓検査の所見から赤芽球癆（PRCA）の診断となったが、血液検査で抗核抗体が陽性などから膠原病が疑われ、当科へ入院となった。他の貧血の原因を精査した後、全身性エリテマトーデス（SLE）とPRCAの合併と診断した。プレドニゾロンとヒドロキシクロロキンによる治療を開始し、速やかに両疾患の病状が改善した。PRCAを合併したSLEの特徴として、治療経過中に再燃を繰り返しやすいと報告されている。PRCAはSLE患者における難治性貧血の原因となる可能性があるため、注意が必要である。

〔令和7年1月15日入稿，令和7年9月1日受理〕

はじめに

全身性エリテマトーデス（SLE）患者において、貧血は一般的な症候の一つである。SLEにおける貧血の主な原因として、慢性炎症に伴う貧血、鉄欠乏性貧血、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）などがある¹⁾。

赤芽球癆（PRCA）は赤芽球前駆細胞であるBFU-E（Burst-forming unit-erythroid）やCFU-E（Colony-forming unit-erythroid）が障害される疾患である²⁾。遺伝子異常や薬剤、悪性腫瘍、自己免疫疾患など様々な原因が報告されている³⁾。SLEとPRCAの合併は稀である⁴⁾。

今回、我々はSLEとPRCAを同時に診断した一例を経験したため報告する。

症 例

症例は19歳女性。既往歴や膠原病の家族歴はない。職場の健康診断でHb 7.2 g/dLと貧血を指摘され、A病院を受診した。鉄剤を投与されたが貧血の改善がなく、B病院へ入院となった。

身体診察で、体表面から肝脾腫や多発リンパ節腫脹が触知でき、悪性リンパ腫などの造血器腫瘍を疑って骨髓生検が施行されたが、骨髓検査はPRCAの所見であった。また、血液検査で抗核抗体が陽性であり、PRCAとSLEの合併が疑われて、治療のため当科へ入院となった。

入院時、身長 145 cm、体重 50.5 kg、BT 37.1度、HR 102 bpm、BP 126/78 mmHg、SpO₂ 98%（室内気）だった。身体診察では、顔面全体に淡い紅斑があり、硬口蓋と舌にいくつかの潰瘍がみられた。両頸部や両腋窩に複数の小豆大のリンパ節を触知し、右季肋部の一横指下まで肝臓を触知した。

血液検査（Table 1）では、Hb 7.8 g/dLと低値で、網赤血球数 1.29万/ μ Lと低下していたが、白血球や血小板の減少はなかった。また、補体の低下と抗ds-DNA抗体の上昇があった。抗核抗体はHomogenous型の640倍で、Cytoplasmic型も陽性だ

-
- 1) 宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野
 - 2) 宮崎大学医学部附属病院卒後臨床研修センター
 - 3) 宮崎大学医学部附属病院検査部
 - 4) 独立行政法人労働者健康安全機構横浜労災病院リウマチ・膠原病内科
 - 5) 独立行政法人労働者健康安全機構横浜労災病院血液内科

った。抗SS-A抗体も上昇していたが、その他の測定できた自己抗体は陰性だった。尿定性検査は、尿蛋白1+、尿潜血1+で、尿沈渣検査では赤血球円柱がみられた。尿蛋白/Cre比は0.3 g/g・Creと軽度の蛋白尿がみられた。CT検査では前縦隔の軟部影

と、頸部や腋窩リンパ節腫大、肝脾腫がみられた。リンパ節はB病院で生検されており、反応性リンパ節腫大に矛盾しない所見であった。前縦隔の軟部影はMRI検査の結果から正常胸腺と判断した。

Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Table 1. Results of laboratory tests at admission.

Biochemistry	Value	Normal range	Blood count	Value	Normal range	Imunological tests	Value	Normal range
Total protein(g/dL)	8.1	6.7-8.3	WBC($10^3/\mu\text{L}$)	5.8	3.3-8.6	IgG(mg/dL)	2,492	820-1740
Albumin(g/dL)	3.4	3.8-5.3	Neutrophils(%)	52.3	40-70	IgA(mg/dL)	118	90-400
Na(mmol/L)	136	137-146	Lymphocytes(%)	23.7	25-50	IgM(mg/dL)	636	52-270
K(mmol/L)	4.1	3.6-5.0	Eosinophils(%)	20.4	0-5	C3(mg/dL)	65	80-140
BUN(mg/dL)	7.3	8-20	Basophils(%)	0.2	0-1	C4(mg/dL)	5	11-34
Cre(mg/dL)	0.42	0.46-0.79	Monocytes(%)	3.4	3-11	CH50(U/mL)	17	25-48
T-Bil(mg/dL)	0.3	0.2-1.2	RBC($10^4/\mu\text{L}$)	257	380-480	Antinuclear antibodies(titers)		
AST(U/L)	30	13-30	Haemoglobin(g/dL)	7.8	11.3-15.2	Homogenous pattern	640	0-39
ALT(U/L)	33	7-23	Haematocrit(%)	23.6	34-43	Cytoplasmic pattern	(+)	(-)
LD(U/L)	208	124-222	MCV(fL)	91.8	83-96	anti dsDNA antibody(IU/mL)	151	0-10
γ -GTP(U/L)	15	9-32	Reticulocytes($10^4/\mu\text{L}$)	1.29	4-6	anti Sm antibody(U/mL)	6.4	0-4.9
ALP(U/L)	88	38-113	Reticulocytes(%)	0.5	1-2	anti RNP antibody(U/mL)	7.5	0-3.4
CRP(mg/dL)	1.11	0-0.14	Platelet count($10^4/\mu\text{L}$)	30.3	13-37	anti CL-IgG(U/mL)	8.3	0-12.3
Fe($\mu\text{g/dL}$)	97	40-188	Infectious disease tests			anti CL β 2GP1-IgG(U/mL)	0.7	0-3.5
UIBC($\mu\text{g/dL}$)	105	137-325	RPR(R.U)	2.9	0-1	Lupus anticoagulant	0.9	0-1.2
Ferritin(ng/mL)	127	2-151	TPHA	(-)	(-)	anti SS-A antibody(U/mL)	144	0-7
Zn($\mu\text{g/dL}$)	80.2	80-130	Parvovirus B19-IgM	(-)	(-)	DAT	(+)	(-)
Vitamin B12(pg/mL)	429	233-914	EBV VCA-IgG(titer)	80	0-10	IAT	(+)	(-)
Folic acid(ng/mL)	12.3	3.6-12.9	EBV VCA-IgM(titer)	<10	0-10	Urinalysis		
Haptoglobin(mg/dL)	164	83-209	EBV EBNA(titer)	<10	0-10	Protein	(1+)	(-)
			EB EADR-IgG(titer)	<10	0-10	Occult blood	(1+)	(-)
						RBCs cast/(HPF)	1—4	0
						WBCs cast/(HPF)	1—4	0
						U-TP/Cre(g/g · Cre)	0.27	0

Abbreviation: Na, sodium; K, potassium; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; T-Bil, total bilirubin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LD, lactate dehydrogenase; γ -GT, γ -glutamyltransferase; ALP, alkaline phosphatase; CRP, C-reactive protein; Fe, iron; UIBC, unsaturated iron binding capacity; Zn, zinc; WBC, white blood cells; RBC, red blood cells; MCV, mean corpuscular volume; RPR, rapid plasma reagin test; TPHA, treponema pallidum hamagglutination; EBV-VCA-IgG, Epstein-Barr virus capsid antigen immunoglobulin G; EBV-VCA-IgM, Epstein-Barr virus capsid antigen immunoglobulin M; EBV-EBNA, Epstein-Barr virus nuclear antigen; EBV-EADR-IgG Epstein-Barr virus early antigen diffuse and restrict complex immunoglobulin G; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; IgA, immunoglobulin A; C3, complement 3; C4, complement 4; CH50, 50% haemolytic unit of complement; Anti-dsDNA antibody, anti-double strand deoxyribonucleic acid antibody; Anti-Sm antibody, anti-Smith antibody; Anti-RNP antibody, anti-ribonucleoprotein antibody; Anti-CL-IgG, anti-cardiolipin immunoglobulin G; Anti-CL β 2GPI-IgG, anti-cardiolipin β 2glycoprotein1 immunoglobulin G; Anti-SSA antibody, anti-Sjögren syndrome A antibody; DAT, direct antiglobulin test; IAT, indirect antiglobulin test; RBCs cast, red blood cells casts; WBCs cast, white blood cells casts; HPF, high power field; U-TP/Cre, urine-total protein creatinine ratio.

2012 (SLICC2012) の基準を満たし、SLEと診断した。疾患活動性としては、SLE Disease Activity Index (SLEDAI) -2K 12点であった。また、口唇生検でfocus score ≥ 1 で、シェーグレン症候群の合併と診断した。

前医で鉄剤やビタミンB12、葉酸の補充が開始されていたが、当科入院時に貧血の改善はみられなかった。クームス試験は陽性だったが、ハプトグロビン 164 mg/dLと正常で、溶血性貧血を疑う検査所

見に乏しかった。B病院の骨髓検査の結果から、PRCAと診断した (Figure 1)。

プレドニゾロン (PSL) 50 mg/dayで開始し、その後ヒドロキシクロロキン 200mgで併用した。PSL開始数日で網赤血球が上昇し、続けてHb値も上昇した (Figure 2)。抗ds-DNA抗体 50 IU/mLまで低下し、SLEDAI-2K 8点まで疾患活動性が改善した。

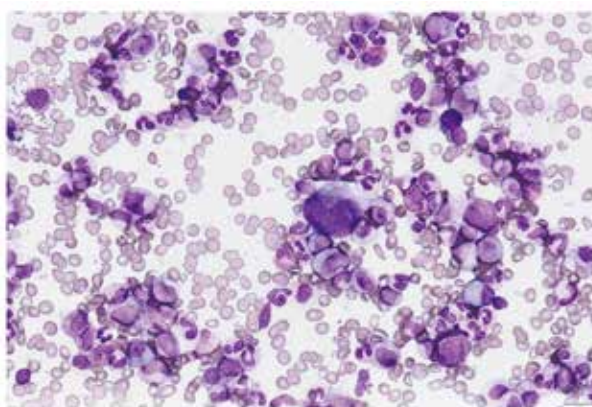


Figure 1. The pathological finding of bone marrow aspirate (BMA) specimen.

BMA specimen shows predominant granulocytes with a significant decrease in erythroblasts (myeloid:erythroid ratio >5). The maturation of megakaryocytes and granulocytes is preserved (or normal). (May-Giemsa stain, $\times 400$).

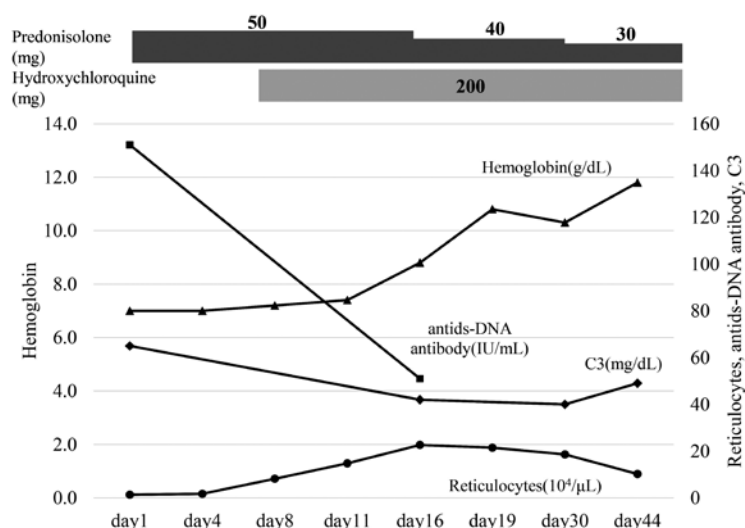


Figure 2. The clinical course of the patient.

Hemoglobin, reticulocyte, antidsDNA antibody, and complement levels after initiating treatment. Abbreviation: Antids-DNA antibody, anti-double strand deoxyribonucleic acid antibody; C3, complement 3.

考 察

既報では、185例のPRCAのうち、SLEの症例は1例のみであり⁴⁾、両疾患の合併は稀である。PRCAとSLEの合併例において、SLEが先行する症例が多いが⁵⁾、今回のような同時発症や、PRCAが持続する症例もある。それゆえにSLE患者の貧血の原因として、PRCAの合併はどの段階でも念頭におく必要がある。本症例では高度の肝脾腫やリンパ節腫脹が認められ、造血器腫瘍の除外も兼ねて骨髓検査やリンパ節生検が実施された。PRCAの診断には骨髓検査が必須であり、PRCAでは悪性リンパ腫や骨髓異形成症候群などの造血器腫瘍の合併もしばしばあることから³⁾、骨髓検査は臨床的意義が大きいため積極的に実施するべきである。

今回の症例では、直接クームス試験は陽性であったが、溶血を疑う所見はなく、AIHAの合併はないと判断した。既報では、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)にPRCAが合併するSLE症例も報告されている^{6, 7)}。直接クームス試験が陽性のSLE患者の中で、AIHAを合併している割合は50%程度と報告されている⁸⁾。直接クームス試験が陽性であっても、重度の貧血があるSLEでは、PRCAを含めた他の貧血の原因を検索する必要がある。

本症例は、免疫血清学的にはSLEに典型的な所見が多くあったが、身体所見は口内炎と淡い顔面の紅斑と、軽微な皮膚粘膜所見の他に目立ったものはなかった。これによって、貧血と診断された当初からSLEの合併を疑う事が困難であった。既報では、PRCAを合併したSLE患者では胸膜炎、蛋白尿、精神症状、白血球減少や血小板減少の頻度が、非PRCA合併例と比較して少ない事が報告されている⁹⁾。また、SLE患者において、PRCAを発症した時に、しばしばSLEの理学所見や血清学的な悪化がみられない事がある⁹⁾。このように、PRCAを合併するSLEにおいては、SLEに伴う身体所見や検査異常が軽微になる事があり、診断や治療に関して注意が必要である。

以前は慢性腎不全患者に対するerythropoiesis-stimulating agent (ESA) 製剤の投与によって、抗erythropoietin (EPO) 抗体が産出され、PRCAを発

症する症例がみられた¹⁰⁾。ESA製剤の改良や、投与経路の変更により、現在はほとんどみられない合併症である¹¹⁾。SLEにおけるPRCAの発症機序の一つとしても、抗EPO抗体が関与する機序⁷⁾が想定されており、SLE患者の15.2%に抗EPO抗体が検出される¹²⁾。また、貧血が重症化する程、抗EPO抗体が検出される割合が高くなる¹⁰⁾。PRCA合併のSLEにおいて、治療の奏功に伴い、抗EPO抗体価が低下する⁷⁾。既報では抗EPO抗体があるSLEは血清のEPO値が低い傾向があった⁷⁾。本症例においては、前医で測定されたEPO値は高値で、抗EPO抗体の関与はなかったかもしれない。

PRCAとSLEの合併例に対する治療は定まったものはない。プレドニゾロンとヒドロキシクロロキンの組み合わせはしばしば初期治療として用いられる組み合わせである⁵⁾。しかしながら、これらの治療で寛解に入る症例は約70%程であり、多くの患者で再燃を繰り返すため、シクロスポリンやリツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンなどの併用が必要になる⁵⁾。本症例では、ステロイドとヒドロキシクロロキンの併用で十分な治療効果を示したが、一旦貧血の改善が得られても、再燃徴候がないかを注意深くみていく事が望ましい。

PRCAに合併したSLEの予後は比較的良好である。既報では、24症例中1例のみでPRCAの悪化による死亡がみられた⁵⁾。しかしながら、PRCAの再燃を繰り返すと、頻回な輸血による鉄過剰症などの合併のリスクが出てくる³⁾。PRCAを早期に診断をして、長い間安定した状態に持っていく事は非常に重要である。最終的に、PRCAとSLEの合併症例において、約8割が免疫抑制剤の複数の併用が必要になったとする報告もある⁵⁾。今後症例が蓄積されていく事で、早期から適切な治療選択ができ、患者の予後のさらなる改善が望まれる。

今回我々はSLEとPRCAを同時に発症した一例を経験した。SLE患者において、重度の貧血や、再燃を繰り返す貧血がみられた場合、悪性腫瘍も含めた多数の貧血の原因の除外が必要となる。SLEに合併したPRCAの治療反応性は良好ではあるが、再燃を繰り返す事も少なくない。今後の治療戦略のさらなる発展が望まれる。

著者や共著者のCOI開示：本論文の発表内容に関して特に申告なし。

参 考 文 献

- 1) Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis*. 2000 ; 59 : 217-22.
- 2) Rossert J, Macdougall I, Casadevall N. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA) treatment and re-treatment: multiple options. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 ; 20 : iv23-26.
- 3) Fumihiko I, Nakazawa H, Harigae H, et al. 赤芽球癆診療の参照ガイド令和4年改訂版. http://http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/pure_red_cell_aplasia.pdf. Accessed 14 March 2024.
- 4) Hirokawa M, Sawada KI, Fujishima N, et al. PRCA Collaborative Study Group. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group. *Haematologica*. 2008 ; 93 : 27-33.
- 5) Lobbes H, Mahévas M, Alviset S, et al. Pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus, a nationwide retrospective cohort and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 ; 61 : 355-66.
- 6) Harada N, Nagasawa K, Okamura T, et al. A case of systemic lupus erythematosus with autoimmune hemolytic anemia and with a history of pure red cell aplasia. *Jpn J Clin Immun*. 1990 ; 13 : 286-91.
- 7) Hara A, Wada T, Kitajima S, et al. Combined pure red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus with anti-erythropoietin autoantibodies. *Am J Hematol*. 2008 ; 83 : 750-2.
- 8) Skare T, Picelli L, Dos Santos TA, et al. Direct antiglobulin (Coombs) test in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2017 ; 36 : 2141-4.
- 9) Habib GS, Saliba WR, Froom P. Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 ; 31 : 279-83.
- 10) Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA, et al. Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk. *J Am Soc Nephrol*. 2004 ; 15 : 2728-34.
- 11) Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med*. 2004 ; 351 : 1403-8.
- 12) Tzioufas AG, Kokori SI, Petrovas CI, et al. Autoantibodies to human recombinant erythropoietin in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with anemia. *Arthritis Rheum*. 1997 ; 40 : 2212-6.

A case of systemic lupus erythematosus complicated by pure red cell aplasia

Masayuki Murai¹⁾, Kazene Matsuda²⁾, Kunihiro Umekita¹⁾, Masatoshi Kimura¹⁾,
Yuki Hashikura³⁾, Shunichi Miyauchi¹⁾, Yoko Yabe⁴⁾, Hideaki Ohyagi⁵⁾, Taiga Miyazaki¹⁾

¹Division of Respiriology, Rheumatology, Infectious Diseases, and Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

²Center for Post-Graduation Clinical Training, University of Miyazaki Hospital

³Department of Clinical Laboratory, University of Miyazaki Hospital

Department of ⁴Rheumatology, ⁵Hematology, Japan Organization of Occupational Health and Safety, Yokohama Rosai Hospital

Abstract

Complications of systemic lupus erythematosus (SLE) and pure red cell aplasia (PRCA) are rare. Here, a 19-year-old Japanese woman was admitted for severe anemia. She was diagnosed with PRCA according to pathological findings in the bone marrow. In addition, immune serological tests were positive for antinuclear antibody (ANA). Therefore, she was transferred to our hospital for further examination for connective tissue disease. After excluding other causes of anemia, she was diagnosed with SLE complicated with PRCA and then treated with prednisolone and hydroxychloroquine. Treatment alleviated complications of both diseases promptly, warranting a reduced dose of prednisolone as planned. Patients with SLE complicated with PRCA are reportedly prone to relapse anemia. PRCA may be a cause of refractory anemia in patients with SLE.

Key words : systemic lupus erythematosus, pure red cell aplasia, prednisolone, hydroxychloroquine, anemia