

症例報告

HIV 増加時に再燃を来した HIV 関連血小板減少症の 1 例

小野澤真弘, 橋野 聡, 岡田 耕平, 守田 玲菜, 高畑むつみ,
重松 明男, 加畑 馨, 近藤 健, 浅香 正博, 今村 雅寛
北海道大学病院造血細胞治療センター

緒言: HIV 関連血小板減少症 (HIV-TP) は HIV 症例においてよく知られた合併症である。我々は、HIV の上昇に続いて血小板減少を認めた HIV-TP の 1 例を報告する。

症例: 44 歳男性が血小板減少のため当院入院となった。1 歳時に血友病 A を診断され、28 歳時には HIV/HCV 混合感染を指摘された。30 歳時より CD4 低下を認め ddI 開始となった。34 歳時より当科フォローとなり、血小板 2-5 万/ μ l, HIV-RNA 100-400 copy/ml で推移した。41 歳時一時的な HIV-RNA の上昇 (11000 copies/ml) に続いて、血小板 9000/ μ l まで低下した。HIV-TP の診断で、プレドニゾロン (PSL) 投与し血小板は回復した。入院後 3TC を追加し、HIV-RNA は検出感度以下に減少した。PSL 中止後も血小板 10 万/ μ l 前後で推移した。今回の入院 1 ヶ月前に、HIV-RNA 再度上昇し、再び血小板減少が進行した。入院後血小板は 3000/ μ l まで減少し、PSL を開始した。PSL 開始後血小板は速やかに上昇した。HIV 薬剤耐性検査で ddI, 3TC に対する高度耐性が認められたため、抗 HIV 薬を AZT+TDF/FTC+rATV に変更した。糖尿病があること、PSL による精神症状が強いこと、血小板減少の再燃が懸念されたことから、脾摘を行った。脾摘後、血小板は 40 万/ μ l 台にまで回復した。

結語: 本症例は 2 度の HIV-TP 急性増悪に先行して、HIV-RNA の上昇を認めた点が興味深い。HIV の増加は HIV-TP 再燃のきっかけとなり得ると考えられた。

キーワード: HIV 関連血小板減少症, 特発性血小板減少性紫斑病, 脾摘, 薬剤耐性

日本エイズ学会誌 11: 238-242, 2009

緒言

HIV 関連血小板減少症はよく知られた病態である。HIV の巨核球への直接感染や、HIV に対する抗体が血小板にも交差反応するなど、いくつかの機序が想定されている。今回我々は、2 度の血小板減少発症に先行して、HIV-RNA の上昇を認めた症例を経験した。本疾患の病態と治療を考える上で興味深い 1 例であり報告する。

症例

44 歳男性。主訴は出血傾向、血小板減少。

1 歳時に血友病 A と診断。28 歳時に HIV/HCV 感染を指摘。30 歳時より CD4 低下を認め ddI 内服開始となった。34 歳時より当科フォローとなり、血小板 2-5 万/ μ l, HIV-RNA 100-400 copies/ml で推移した。骨髓穿刺では正形成髄で多数の成熟巨核球を認めた。骨髓細胞に異型性はなく、HIV 関連血小板減少症 (HIV-TP) としてフォローされた。41 歳時血小板 9000/ μ l まで低下し、HIV 関連血小板減少症の診断で入院、プレドニゾロン (PSL) 60 mg から投与し血小板は回復した (図 1a)。入院前に一時的な HIV-RNA

の上昇 (11000 copies/ml) を認めたが、入院後 3TC を追加し、検出感度以下に減少した。以後 PSL 中止後も血小板 10 万/ μ l 前後を維持し、HIV-RNA は検出感度以下で経過していた。2006 年 3 月~2007 年 2 月に HCV に対して PEG-IFN α 2a 単独療法を行い、施行中は HCV-RNA は検出感度以下となったが、治療終了後再び HCV-RNA の上昇を認めた。2007 年 4 月 HIV-RNA 779 copies/ml と再度上昇し、5 月には PAIgG の上昇 (PAIgG 1110 ng/ 10^7 cells) と、血小板減少 (Plt 2.5 万/ μ l) を認めたため、精査加療のため入院となった。

既往歴として 36 歳時尿管結石、41 歳時 HIV-TP 治療時より糖尿病を認めた。

家族歴は母親が血友病保因者であり、父は糖尿病であった。

入院時現症は四肢に紫斑散在している状態であった。幼少時からの関節出血により両肘関節の拘縮を認めた。肝脾、表在リンパ節は触知しなかった。

入院時の採血では血小板 1.2 万/ μ l だった (表 1) が、入院後も血小板減少進行 (Plt 3000/ μ l) したため PSL 60 mg 投与を開始したところ、投与翌日より速やかな血小板回復を認めた (図 1b)。入院時の HIV 薬剤耐性試験では ddI, 3TC 両薬剤に高度耐性のウイルスが検出されていた (表 2) ため、AZT+TDF/FTC+rATV に変更した。その後血小板

著者連絡先: 小野澤真弘 (〒060-8638 札幌市北区北 14 条西 5 丁目 北海道大学病院第三内科)

2009 年 4 月 9 日受付; 2009 年 7 月 28 日受理

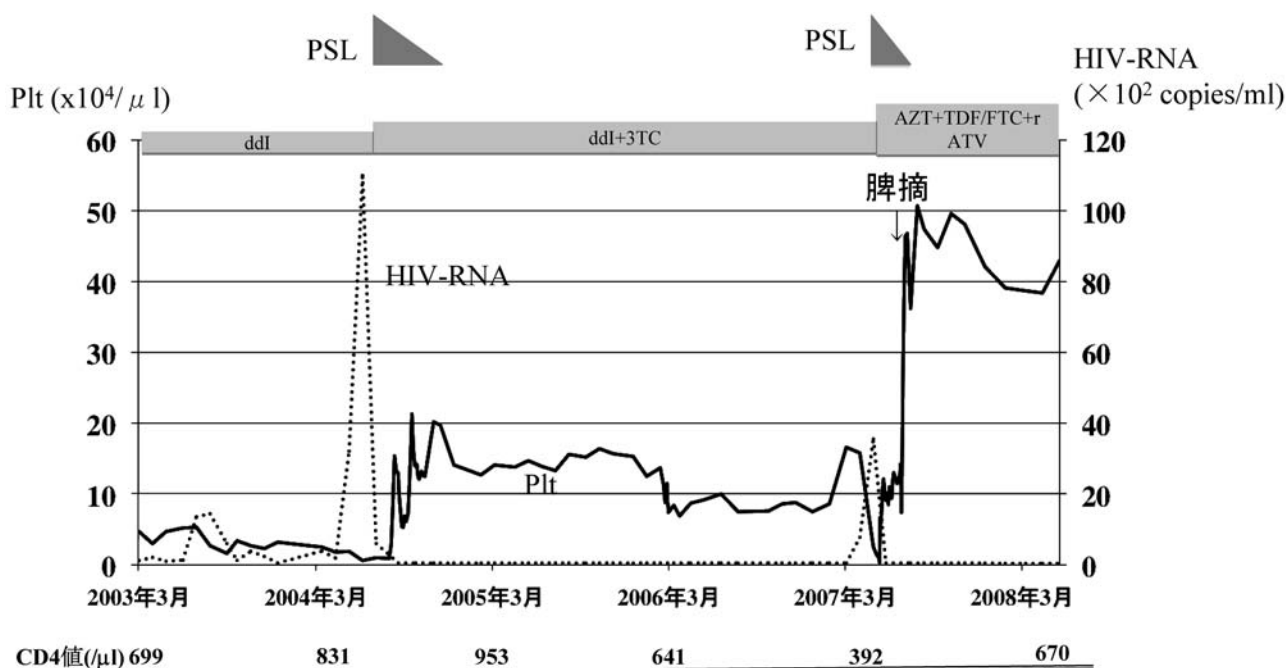


図 1a 全臨床経過

表 1 入院時採血所見

血算		生化学		凝固	
WBC	8300 / μl	TP	6.8 g/dl	PT	12.0 sec
CD4	524 / μl	Alb	4.2 g/dl	APTT	45.0 sec
RBC	$462 \times 10^4/\mu\text{l}$	AST	44 IU/l	Fib	214 mg/dl
Hb	15.2 g/dl	ALT	71 IU/l	FDP	<2.6 $\mu\text{g/ml}$
Hct	44.0 %	LDH	305 IU/l	<u>感染症</u>	
MCV	95.3 fl	T-Bil	1.6 mg/dl	<i>Helicobacter pylori</i> 抗体 陰性	
MCH	32.8 pg	D-Bil	0.2 mg/dl	尿素呼気試験 陰性	
MCHC	34.5 %	ALP	419 IU/l	HBsAb	82.6 mIU/ml
Plt	$1.2 \times 10^4/\mu\text{l}$	γ -GTP	21 IU/l	HBsAg	(-)
		Na	140 mEq/l	HBcAb	96.7%
		K	3.7 mEq/l	HCV-RNA	1690000 copies/ml
		Cl	102 mEq/l	HIV-RNA	3550 copies/ml
		BUN	13 mg/dl		
		Cre	0.7 mg/dl		
		UA	5.4 mg/dl		
		CRP	0.19 mg/dl		
		HbA1c	7.6 %		

は 10 万/ μl 前後で推移した。画像上脾腫 ($\phi 12.1 \text{ cm}$) があること、PSL による精神症状が強いこと、糖尿病の合併があること、PSL 減量後の HIV-TP 再燃の可能性が考えられたことから、本人と相談の上 PSL 30 mg まで減量したところで脾摘を行った。これまで無症候であったが胆石も認め

たため、同時に胆摘も行った。脾摘後はこれまでのベースの値から更に血小板上昇し、血小板 40 万/ μl 台にまで回復した。その後も血小板値は 40 万/ μl 前後を維持しており、以後 HIV-TP は再発していない。

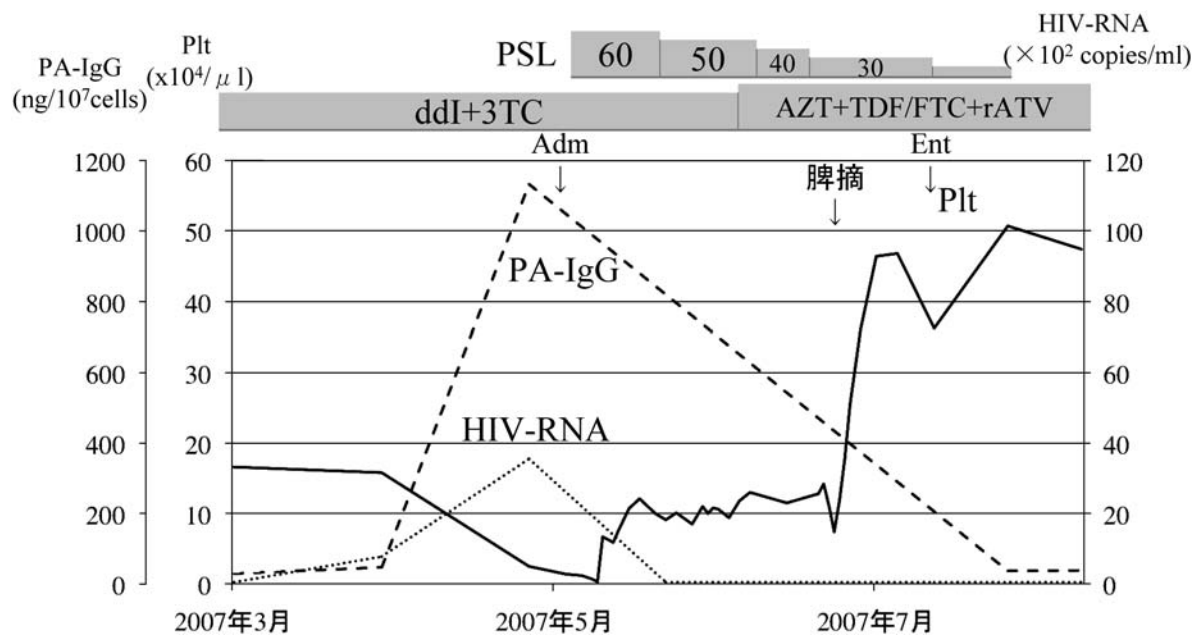


図 1b 今回入院時臨床経過

表 2 HIV 薬剤耐性検査

NRTI resistance mutations : M41L, L74V, M184I	PI major resistance mutations : None
NNRTI resistance mutations : None	PI minor resistance mutations : None
Other mutations : R83K, D123E, I135T, S162H, I195M, G196E, A272S	Other mutations : I15V, M36I
NRTI	ATV Susceptible
3TC High-level resistance	DRV Susceptible
ABC Intermediate resistance	FPV Susceptible
AZT Susceptible	IDV Susceptible
D4T Potential low-level resistance	LPV Susceptible
DDI High-level resistance	NFV Susceptible
FTC High-level resistance	SQV Susceptible
TDF Susceptible	TPV Susceptible
NNRTI	
DLV Susceptible	
EFV Susceptible	
NVP Susceptible	

出典 : International AIDS society-USA Drug Resistance Mutations Group Panel (August/September 2006)

考 察

HIV 関連血小板減少症 (HIV-related thrombocytopenia : HIV-TP) は HIV 感染患者に高率に出現する合併症であり, 5-30% の症例が併発すると言われている¹⁾。HIV によ

る血小板減少には, 通常の ITP と同様の抗血小板抗体を介する機序の他, 巨核球への感染を介して血小板産生を抑制する機序もある。巨核球前駆細胞には CD4, CXCR4 が存在しており, それを介して HIV が感染する。HIV が感染した細胞は巨核球への成熟が阻害されその結果, 血小板が

低下すると考えられている²⁾。当初 AZT による血小板増加効果が報告され、血小板数が増加するメカニズムは HIV の巨核球系細胞への感染による血小板産生低下の改善効果および免疫機序による血小板の破壊の低下によるものと推定された^{3,4)}。その後 HIV 感染に対する標準的治療である HAART も HIV-TP に対して有効であることが明らかにされた⁵⁾。血小板数の増加と CD4 リンパ球数との間には相関が認められなかったと報告されている⁵⁾。Abouafia らによると、HAART により血小板数が増加した症例 9 例において、再発例は 1 例も無かったと報告している⁶⁾。一方 HIV 感染において HIV-TP が起きる別の機序として、HIV の特定の抗原に対する抗体が血小板に存在する抗原と交差反応を起こすことが推測されており、HIV-TP の症例の一部で HIV gp120/gp160 と血小板糖蛋白 IIb/IIIa の両方に結合する交差抗体が報告されている⁷⁾。本症例は骨髄では多数の巨核球を認めており、2 度の HIV-TP の急性増悪の前に、HIV-RNA 上昇を来していることから、HIV-RNA 上昇に対する免疫反応が血小板に対する交差抗体産生のきっかけになった可能性が考えられた。

HIV-TP に対する治療としては、プレドニゾロンの投与が 50% 強の症例で有効とされているが、ステロイド漸減中止後に血小板 5 万/ μ l 以上を維持できる症例は一部である¹⁾。脾摘は難治性の HIV-TP の半数以上に有効であり、ITP と同様に長期の寛解維持効果が期待できる^{8,9)}。脾摘後には感染のリスクが高まる可能性があるため、その適応は慎重に検討する必要があるが、脾摘後の感染は増加しないとする報告もある⁸⁾。また、脾摘により、AIDS の進行や生存率の低下は認めないとされている⁹⁾。非 HIV 感染者の特発性血小板減少性紫斑病においては *H. pylori* 感染の関与が病因となり、除菌により血小板上昇が得られる症例があることが報告されている¹⁰⁾ が、本症例では *H. pylori* 感染は認めなかった。文献上もこれまで、HIV-TP と *H. pylori* 感染を関連づけた報告はされてない¹⁾。HCV 感染もまた血小板減少を伴うことが知られている¹⁾が、本症例では今回の入院経過中は HCV-RNA に対する治療を行わずに血小板回復しており、血小板減少に対する HCV の影響はなかったものと思われる。

本症例は脾摘が有効だったことから、HIV の巨核球への感染による産生低下よりも、脾臓での血小板破壊や自己抗体の産生が中心機序だったと考えられた。本症例では HIV-RNA の上昇が HIV-TP 増悪の契機になっており、適切な HAART 療法で HIV-RNA を検出感度に抑え続けることも HIV-TP 再燃予防に重要と思われた。

結 語

HIV 増加時に再燃を来した HIV 関連血小板減少症の 1

例を経験した。HIV 関連血小板減少症はよく知られた病態であるが、本症例は 2 度目の血小板減少発症に先行して、薬剤耐性 HIV-RNA の上昇を認め、PSL 投与、抗 HIV 薬変更により、血小板値の上昇と HIV-RNA の減少を認めた。PSL 投与により血小板は増加したが、脾摘により更なる血小板増加を認め、PSL 中止後も再燃を認めていない。HIV 関連血小板減少症再発例においても脾摘は有効な治療手段の一つと考えられる。

文 献

- 1) Liebman HA : Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008 : 212-218, 2008.
- 2) Kowalska MA, Ratajczak J, Hoxie J, Brass LF, Gewirtz A, Poncz M, Ratajczak MZ : Megakaryocytes precursors. Megakaryocytes and platelets express the HIV co-receptor CXCR4 on their surface : determination of response to stromal-derived factor-1 by megakaryocytes and platelets. Br J Haematol 104 : 220-229, 1999.
- 3) Ballem PJ, Belzberg A, Devine DV, Lyster D, Spruston B, Chambers H, Doubroff P, Mikulash K : Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 327 : 1779-1784, 1992.
- 4) Najean Y, Rain JD : The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV infection. J Lab Clin Med 123 : 415-420, 1994.
- 5) Arranz Caso JA, Sanchez Mingo C, Garcia Tena J : Effect of highly active antiretroviral therapy on thrombocytopenia in patients with HIV infection. N Engl J Med 341 : 1239-1240, 1999.
- 6) Abouafia DM, Bundow D, Waide S, Bennet C, Kerr D : Initial observation on the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated autoimmune thrombocytopenia. Am J Med Sci 320 : 117-123, 2000.
- 7) Bettaieb A, Fromont P, Louache F, Oksenhendler E, Vainchenker W, Duédari N, Bierling P : Presence of cross-reactive antibody between human immunodeficiency virus (HIV) and platelet glycoproteins in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. Blood 80 : 162-169, 1992.
- 8) Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S, Delfraissy JF, Laurian Y, Clauvel JP, Seligmann M : Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. Blood 82 : 29-32, 1993.

- 9) Lord RV, Coleman MJ, Milliken ST : Splenectomy for HIV-related immune thrombocytopenia : comparison with results of splenectomy for non-HIV immune thrombocytopenic purpura. *Arch Surg* 133 : 205–210, 1998.
- 10) Hashino S, Mori A, Suzuki S, Izumiyama K, Kahata K, Yonezumi M, Chiba K, Kondo T, Ota S, Toyashima N, Kato N, Tanaka J, Imamura M, Asaka M : Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol* 77 : 188–191, 2003.

Recurrence of HIV-related Thrombocytopenia Accompanied by Emergence of a Drug-resistant Virus

Masahiro ONOZAWA, Satoshi HASHINO, Kohei OKADA, Rena MORITA, Mutsumi TAKAHATA, Akio SHIGEMATSU, Kaoru KAHATA, Takeshi KONDO, Masahiro ASAKA and Masahiro IMAMURA
Stem Cell Transplantation Center, Hokkaido University Hospital

Objective : HIV-related thrombocytopenia (HIV-TP) is a well-known complication in HIV patients. We report a case of HIV-TP that was exacerbated following the transient increase of HIV-RNA.

Case Report : A 44-year-old male was admitted to our hospital due to thrombocytopenia. He was diagnosed with hemophilia A at the age of 1 year, and HIV and HCV infections were diagnosed when he was 28 years old. At the age of 30 years, he was prescribed ddI due to a progressive decrease in CD4 count. He was followed in our hospital from the age of 34 years, and thereafter his platelet count and HIV-RNA were around $20\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$ and 100–400 copies/ml, respectively. When he was 41 years old, his platelet count dropped to $9 \times 10^9/\text{L}$ after a transient increase in HIV-RNA (11000 copies/ml). HIV-TP was diagnosed and was successfully treated with prednisolone. After addition of 3TC, HIV-RNA decreased to an undetectable level. Platelet count remained around $100 \times 10^9/\text{L}$ after cessation of prednisolone administration. One month before admission, a transient increase in HIV-RNA was observed and then platelet number decreased. His platelet count decreased to $3 \times 10^9/\text{L}$ after admission, and treatment with prednisolone was started. An immediate response to prednisolone treatment was observed. Since a drug resistance study revealed HIV highly resistant to both ddI and 3TC, antiviral therapy was changed to AZT+TDF/FTC+rATV. Due to complication of diabetes and psychiatric side effects of steroids, as well as concern about recurrence of thrombocytopenia, he underwent splenectomy. After splenectomy, the platelet count increased to $400 \times 10^9/\text{L}$.

Conclusion : Our case was unique in that an increase in HIV-RNA was preceded by two episodes of thrombocytopenia. The transient increase of HIV-RNA might have triggered the recurrence of HIV-TP in our case.

Key words : HIV-associated thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, splenectomy, drug-resistant