

— 症例報告 —

## 坐骨骨髄炎の加療中に生じた血球貪食症候群の1例

宮 副 貴 光, 守 谷 充 司, 三 浦 佐和子  
木 村 礼, 高 橋 拓 大, 澁 谷 悠 馬  
相 原 悠, 宮 林 拓 矢, 川 合 英一郎  
鈴 木 力 生, 新 田 恩, 北 村 太 郎  
西 尾 利 之, 高 柳 勝, 村 田 祐 二  
大 浦 敏 博, 八 田 益 充\*, 高 木 英 誠\*\*  
津 田 雅 視\*\*

### はじめに

血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome: HPS) は発熱, 肝脾腫, 血球減少を呈する重篤な疾患である。感染症や薬物, 手術などの外的要因が発症の誘因であることが知られている。今回, 左内外閉鎖筋炎と左坐骨骨髄炎の加療中に血球貪食症候群を発症し, リンパ球刺激試験の結果より Cefotaxime の関与が示唆された1例を経験したので報告する。

### 症 例

患児: 10歳, 男子

主訴: 発熱, 左股関節痛

周産歴: 35週, 2,600g, 自然分娩で出生。

既往歴: アレルギー性鼻炎。

現病歴: 入院前日より発熱, 嘔気, 左股関節痛が見られたため近医を受診した。急性胃腸炎と診断され, 制吐剤と整腸剤を処方された。翌日も症状が持続するため近医を再受診したところ, 炎症反応の高値を認めた。経過から化膿性股関節炎が疑われ当院紹介となり, 精査, 加療目的で入院となった。

入院時身体所見: 身長 143.0 cm, 体重 37.5 kg,

体温 38.6°C, 心拍数 113/分, 呼吸数 24/分, SpO<sub>2</sub> 96%, 意識清明であるが倦怠感を認めた。左股関節を他動的に動かすと前方への30度程度の屈曲で疼痛があった。車いすからベッドに移る程度であれば一時的に立位可能であったが歩行は困難であった。胸腹部に異常所見はなく, 神経学的異常所見も認めなかった。

入院時検査所見: 血液検査にて WBC 8,600/μl, CRP 12.3 mg/dl と炎症反応の高値を認めた(表1)。骨盤部のMRI検査において, T2強調像にて左内外閉鎖筋と左坐骨に高信号域を認めた(図1A, B)。血液培養検査は陰性であった。

入院後経過: 炎症反応が高値であることと骨盤部MRI所見より左内外閉鎖筋炎と左坐骨骨髄炎と診断し Cefotaxime と Clindamycin で治療を開始した(図2)。第3病日の血液検査にて炎症反応の低下が見られ, 第4病日に解熱した。第7病日の骨盤部MRIにおいて, 左内外閉鎖筋の高信号域病変の拡大を認めた(図1C)。また左坐骨の高信号域病変には変化ないものの, 左恥骨にも新たな高信号域病変を認めた(図1D)。臨床症状, 検査値に軽快みられることから抗菌薬は有効と考え, 加療を継続することとした。

第16病日に39°C台に再度発熱した(図2)。第17病日に眼球結膜充血, 口唇発赤腫脹, 体幹を中心とする紅斑, 腹痛を認めた。血液検査では WBC 2,600/μl, CRP 1.65 mg/dl, 血小板 6.9×10<sup>4</sup>/

仙台市立病院小児科

\*同 感染症内科

\*\*同 放射線科

表 1. 検査所見 (入院時)

WBC	8,600	/ $\mu$ l	ALP	760	U/l	IgG	1,246 mg/dl
RBC	464	$\times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	283	U/l	IgA	72 mg/dl
Hb	13.8	g/dl	CHE	355	U/l	IgM	50 mg/dl
Ht	39.4	%	$\gamma$ -GTP	19	U/l	C3c	128.6 mg/dl
Plt	17.2	$\times 10^4$ / $\mu$ l	Amylase	80	U/l	C4	24.9 mg/dl
			TP	7.1	g/dl	CH50	49.4 U/ml
PT	46.2	%	Alb	4.1	g/dl	T-CHO	130 mg/dl
APTT	47.9	sec	BUN	11	mg/dl	HDL-CHO	75.2 mg/dl
Fib	564	mg/dl	Cre	0.47	mg/dl	LDL-CHO	41 mg/dl
AT III	94	%	UA	5.6	mg/dl	TG	69 mg/dl
FDP	6.3	$\mu$ g/ml	Na	134	mEq/l		
D-dimer	2.45	$\mu$ g/ml	K	4.3	mEq/l	Urinalysis	
			Cl	100	mEq/l	Protein	(+/-)
			Ca	9.3	mEq/l	Glucose	(-)
T-bil	0.7	mg/dl	IP	2.5	mEq/l	OB	(-)
D-bil	0.2	mg/dl	CK	51	U/l	Leukocyte	(-)
AST	33	U/l	Ferritin	156	ng/ml	Ketone body	(2+)
ALT	24	U/l	CRP	12.3	mg/dl	Sediments	normal

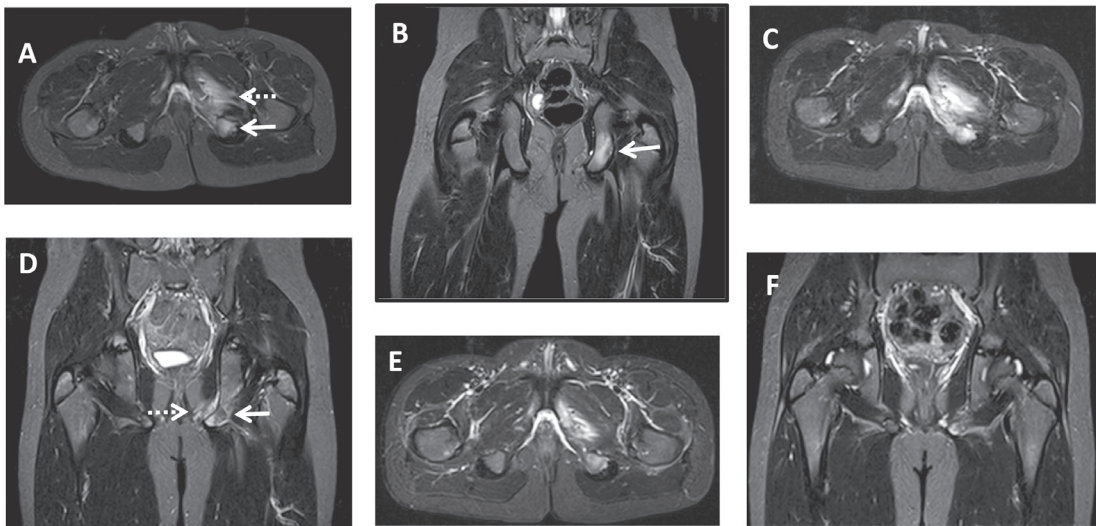


図 1. 骨盤部 MRI 所見

- A: 入院日 (T2 強調横断像) 左内外閉鎖筋 (—>), 小内転筋 (--->) に高信号を認める。  
 B: 入院日 (T2 強調冠状断像) 左坐骨 (—>) に高信号を認める。  
 C: 第 7 病日 (T2 強調横断像) 高信号域の拡大を認める。  
 D: 第 7 病日 (T2 強調冠状断像) 左坐骨 (—>), 左恥骨 (--->) に高信号を認める。  
 E: 第 27 病日 (T2 強調横断像) 高信号域の縮小を認める。  
 F: 第 27 病日 (T2 強調冠状断像) 左坐骨, 左恥骨の高信号域の縮小を認める。

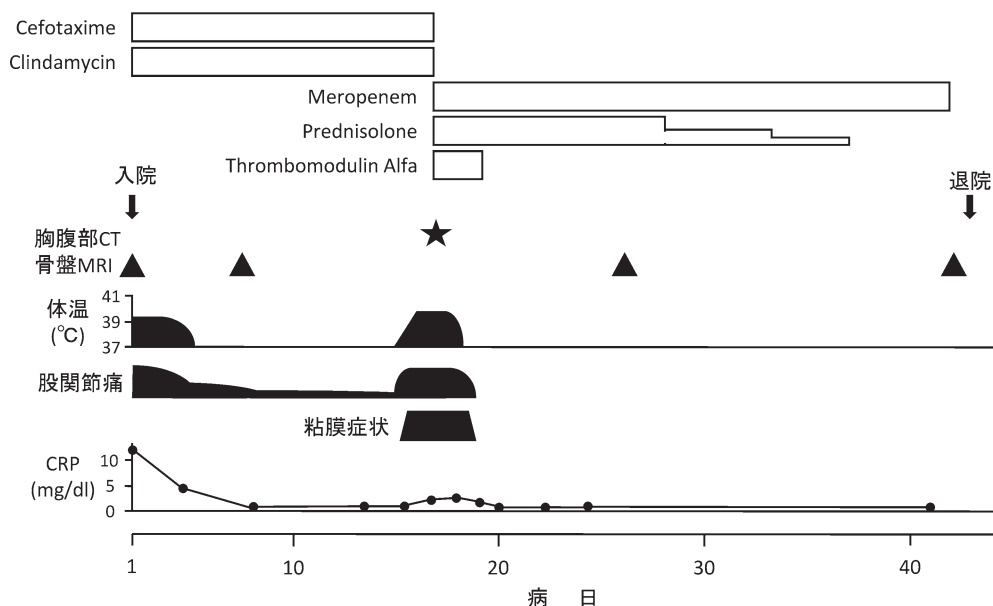


図2. 臨床経過

μl, D-dimer 106.8 μg/ml, フェリチン 2,570 ng/ml と白血球と血小板の減少, 凝固系の異常及びフェリチンの上昇を認めた (表2). 腹痛の原因検索のため腹部造影 CT 施行するも腹痛を来す所見はなかった. 新しい感染病巣は考えにくく, 臨床症状や検査結果から, Cefotaxime もしくは Clindamycin による薬剤性アレルギーを契機とする血管炎とそれに伴う DIC と診断した. 抗菌薬を Cefotaxime と Clindamycin から Meropenem に変更し, Prednisolone の投与 (60 mg/日) を開始, さらにガンマグロブリンの大量療法 (1 g/kg/回) を追加した. また, DIC に対しては, Thrombomodulin Alfa 投与を行った. 第18病日に解熱し, 眼球結膜充血や口唇発赤腫脹は消失した. 白血球と血小板が低値であるため悪性疾患否定目的に第19病日に骨髄穿刺を施行したところ, マクロファージによる血球貪食像が軽度確認され血球貪食症候群と診断した. 以降, 症状の再燃なく Prednisolone の投与量を漸減することが出来た. 第27病日に骨盤部 MRI 施行し画像上, 高信号域の縮小を認めた (図 1E, F).

第42病日, 6週間の抗菌薬投与を終了した.

歩行時は症状がないが, 走行時やボールを蹴るときに軽度違和感が生じる状態で第43病日に退院した. 退院後, 薬剤によるリンパ球刺激試験 (Drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) を施行したところ, Cefotaxime に対するリンパ球幼若化反応が陽性であった.

## 考 察

血球貪食症候群は発熱, 肝脾腫, 出血傾向, 発疹, 神経症状などを呈する疾患である. 血液検査では, 汎血球減少, 高フェリチン血症, 肝機能障害, 脂質異常, 凝固異常, 骨髄検査では血球貪食細胞の増加を認める<sup>1)</sup>. 血球貪食症候群を起こす基礎疾患としては悪性腫瘍, 膠原病, 免疫不全症などが報告されているが<sup>2)</sup>, 本症例のように特別な基礎疾患を持たない例も多い. また, 発症の誘因としては感染症や薬剤などの外的要因が挙げられる<sup>3)</sup>. 抗生物質では ST 合剤, Actinomycin D, Penicilin G<sup>4~6)</sup> の関与が疑われた症例が報告されている. 病態として NK 細胞, 細胞障害性 T 細胞の機能低下のために標的細胞や抗原提示細胞を排除できず, 抗原刺激が持続するためにサイトカ

表 2. 検査所見 (第 17 病日)

WBC	2,600	/ $\mu$ l	AST	176	U/l	CK	68	U/l
RBC	485	$\times 10^4$ / $\mu$ l	ALT	45	U/l	Ferritin	2,570	ng/ml
Hb	14.0	g/dl	ALP	468	U/l	CRP	1.65	mg/dl
Ht	42.0	%	LDH	1,399	U/l			
Plt	6.9	$\times 10^4$ / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	25	U/l			
			Amylase	134	U/l	Urinalysis		
PT	52.0	%	TP	7.1	g/dl	Protein	(-)	
APTT	38.5	sec	Alb	3.9	g/dl	Glucose	(-)	
Fib	233	mg/dl	BUN	10	mg/dl	OB	(-)	
AT III	98	%	Cre	0.41	mg/dl	Leukocyte	(-)	
FDP	261.9	$\mu$ g/ml	UA	4.3	mg/dl	Ketone body	(-)	
D-dimer	106.8	$\mu$ g/ml	Na	137	mEq/l	Sediments	normal	
			K	3.9	mEq/l			
			Cl	102	mEq/l			
T-bil	0.4	mg/dl	Ca	8.7	mEq/l			
D-bil	0.1	mg/dl	IP	4.5	mEq/l			

インが上昇することが上記症状を引き起こしていると考えられている<sup>1)</sup>。本症例では DLST の結果 Cefotaxime に対するリンパ球の幼若化反応が示された。Cefotaxime の投与により刺激された T 細胞がサイトカインを過剰に産生し、その結果マクロファージが活性化され血球貪食症候群を発症した可能性がある。

骨髄炎の治療は Cierny-Mader 分類を用いて重症度を評価し、治療する報告がなされている<sup>7)</sup>。本症例は皮質骨及び骨髄の両方に炎症を認めるため Stage 3 に分類される。Stage 3 に対する治療は、4 週間から 6 週間の抗菌薬投与が推奨されており、本症例も合計 6 週間の抗菌薬投与を行う方針となった。また、小児の骨髄炎の起病因菌として *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* が多いため<sup>8)</sup>、これらの抗菌薬に対する感受性を考慮し、Cefotaxime と Clindamycin を投与した。

血球貪食症候群の治療としては、まず感染症や薬剤などの誘因となる病態の改善、除去が重要である。軽症ではステロイド投与、ガンマグロブリン大量投与、中等症では早期からシクロスポリン、エトポシドを併用する。重症、治療抵抗例では化学療法や造血幹細胞移植も考慮する<sup>1)</sup>。本症例で

は血球貪食症候群の症状が出現した際、速やかに原因として疑われた抗菌薬の変更を行い、Prednisolone 投与及びガンマグロブリンの大量療法行ったところ症状は改善した。

本症例では、Cefotaxime により T 細胞が刺激されサイトカインを過剰に産生し、血球貪食症候群を発症した可能性がある。しかし、現時点では薬剤を誘因とする血球貪食症候群で高サイトカイン血症が持続する機序については詳細不明である<sup>3)</sup>。また、本疾患はサイトカインによる細胞・組織障害が急激に進行することで全身状態が急変することもありうる。そのため、的確な診断と早期治療介入を行うことは極めて重要である。今後更なる症例の蓄積により、病態の解明が期待される。

## 結 語

左内外閉鎖筋及び左座骨骨髄炎の加療中に薬剤が原因と考えられる、基礎疾患のない血球貪食症候群の 1 例を報告した。誘因を速やかに除去しステロイド投与及び、ガンマグロブリン大量投与を行うことで寛解が得られた。今後も同様の症例が蓄積されることで病態の解明が期待される。

## 文 献

- 1) 今村 豊 他：血球貪食症候群. 医学と薬学 **63** : 151-162, 2010
- 2) Ramos-Casals M et al : Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* **383** : 1503-1516, 2014
- 3) 柳 秀高：血球貪食症候群—診断に重点を置いて—. 呼吸 **33** : 1028-1033, 2014
- 4) 森本 哲 他：Hypercytokinemia と T-cell 活性化を認めた薬剤 (ST 合剤) 過敏症の一例. 日本小児血液学会会誌 **7** : 406, 1993
- 5) 川口裕之 他：ウイルス腫瘍の経過中, 治療に関連して発症した HPS の 1 例. 日本小児血液学会会誌 **7** : 407, 1993
- 6) 茂木洋一 他：ペニシリン G が原因と思われた血球貪食症候群の 1 例. 小児科臨床 **49** : 2099-2103, 1996
- 7) Calhoun JH et al : Osteomyelitis of the Long Bones. *Semin Plast Surg* **23** : 59-72, 2009
- 8) 東條雅宏 他：小児の感染症 骨髄炎・関節炎. 小児科臨床 **52** : 763-768, 1999