

著明な肺浸潤, DIC を呈した EB ウイルスによる Virus Associated Hemophagocytic Syndrome の 1 例

井上重夫, 大沼祥子, 小澤 晃
福井晃矢, 渋谷秀則, 山本克哉
阿部淳一郎, 加藤晴一, 大竹正俊
中川 洋

はじめに

最近, 小児の組織球増殖性疾患が話題になっており, Virus associated hemophagocytic syndrome (以下 VAHS) もそのひとつである。今回我々は, DIC, 肺浸潤及び胸水等の症状を呈したものの, 保存療法のみで軽快した EB ウイルス(以下 EBV) によると思われる VAHS の一例を経験したので報告する。

症 例

症例: M.T. 3歳 女児

主訴: 発熱, 咳

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1990年12月21日より咳嗽, 鼻汁出現。22日より発熱, 食欲低下もみられた。24日には顔面, 及び上腕伸側に濃赤色の発疹が出現し, 近医受診。25日咳嗽が増強し同医受診, 胸部 X 線写真にて急性肺炎と診断され, 投薬を受けるも改善せず, 26日に末梢血液検査の結果, 白血球減少, 血小板減少, 及び肝機能障害等を指摘され, 当科紹介入院となった。

入院時現症: 体重 13 kg, 体温 37.5°C, 脈拍数 114/分, 呼吸数 36/分, 血圧 88/50 mmHg。意識は清明で, 顔面頰部及び両側上腕伸側に濃赤色発疹を認めたが, 出血斑はみられなかった。眼球結膜の充血を認め, 軽度の咽頭発赤がみられた。胸部では, 両側肺野に湿性ラ音を聴取した。腹部では,

肝は 2.5 横指触知するも, 脾は触知しなかった。頸部リンパ節は両側とも小指頭大までの腫脹を認めたが, 腋窩及び鼠径部のリンパ節は触知しなかった。神経学的には異常は認められなかった。

入院時検査成績 (表 1, 表 2): 末梢血で白血球数 1,200/mm³, 血小板数 2.9 万/mm³ と著明な白血球および血小板減少を認めたが貧血はみられなかった。白血球分画では核の左方移動を示し, 一方異型リンパ球は認められなかった。血沈は 1 時間値 3 mm と亢進を認めず, PT, APTT の軽度の延長と, Fibrinogen の低下および血中 FDP の上昇を認め, 厚生省研究班の DIC スコア 6 点と pre DIC の状態であった。生化学検査では GOT, GPT, LDH, T-Bil の上昇, TP, アルブミンの低下および低 Na 血症を認めた。又, 血清フェリチンは 3,622 ng/ml と著明に上昇していた。胸部 X 線写真では, 右肺門部に浸潤陰影があり側面で背側に少量の胸水を認めた。

骨髓所見は有核細胞数 5.2 万/mm³ と低形成で, 特に M/E 比は 46.9 と赤芽球系の低形成が著明で, 成熟組織球が 5% と目立ち, 図 1 の如く赤血球, 時に桿状核球, 血小板などの貧食像がみられた。免疫学的検査では, 免疫グロブリン値の高値を認めたが, 血清補体価は正常であった。リンパ球の表面マーカーの解析では CD4, 51.0%, CD8, 35.8%, CD4/CD8 比 1.42 と正常範囲であった。ウイルス学的検査では, 表 2 に示す如く EB. VCA IgG, EB. VCA IgM および, EB. EA-DR IgG 陽性, 一方 EB. EBNA 陰性と EBV の初感染の所見を示した。以上の結果より本症例を EBV

表1 入院時検査成績

CBC		Blood chemistry		Bone marrow	
WBC	1200 /mm ³	GOT	237 IU/l	NCC	5.2×10 ⁴ /mm ³
Meta	3 %	GPT	154 IU/l	Megk.	31.3 /mm ³
Band	22 %	ALP	419 IU/l	M/E	46.9
Poly	34 %	LDH	2535 IU/l	Histiocyte	5.0 %
Eo	0 %	T-Bil	1.9 mg/dl	Malignant cell	(-)
Ly	35 %	TP	5.2 g/dl	Hemophagocytosis	(+)
RBC	412×10 ⁴ /mm ³	Alb	2.9 g/dl	Immunological findings	
Hb	11.2 g/dl	BUN	11.0 mg/dl	T-cell subsets	
Ht	32.7 %	Cr	0.4 mg/dl	CD4	51.0 %
Plt	2.9×10 ⁴ /mm ³	Na	132 mEq/l	CD8	35.8 %
ESR	3 mm/hr	K	4.3 mEq/l	CD4/CD8	1.42
CRP	2.0 mg/dl	Cl	105 mEq/l	Immunoglobulin	
Coagulation study		Ferritin	3622 ng/ml	IgG	1520 mg/dl
PT	66 %	Urinalysis		IgA	286 mg/dl
APTT	49.1 sec	Protein	(-)	IgM	781 mg/dl
Fibrinogen	103 mg/dl	Sugar	(-)	Coombs Test	
FDP	14.3 μg/ml	Urob.	12.0 mg/dl	Direct	(-)
		Sed.	n.p.	Indirect	(-)
				Compliment	
				C3	84.1 mg/dl
				C4	27.2 mg/dl
				CH50	42.0 U/ml

表2 ウイルス学的検査所見

	28/XII	8/I	16/I	19/III
EB. VCA IgG (FA)		640×	1280×	640×
EB. VCA IgM (FA)	10×	20×	10×	10×
EB. EA-DR IgG(FA)		<10	20×	40×
EB. EBNA (FA)		<10	<20	<20
CMV. IgM (EIA)	(-)		(-)	
HSV-1. IgM (EIA)	(±)		(-)	

による VAHS と診断した。

入院後経過 (図2) : 入院後、補液および抗生物質投与にて、経過観察したが、入院翌日、胸部 X 線写真にて胸水の貯留が進行し (図3)、又、フィブリノーゲンが 88 mg/dl と低下したため、DIC に対して、メシル酸ナファモスタットの投与を開始し、加えて、ガンマグロブリンの投与を行って経過を観察した。以上の治療により、入院5日目には解熱し、胸部 X 線写真での胸水貯留も入院

10 日目には消失し、更に、肝腫および発疹も入院 15 日目には消退した。検査所見も徐々に改善し、入院 21 日目にはすべて正常化し、23 日目に退院した。

考 察

VAHS は 1979 年に Risdall ら¹⁾により提唱された症候群で、骨髄での“非腫瘍性”成熟組織球による活発な血球貪食像を特徴とし、発熱、汎血球減少、肝機能障害、凝固障害 (DIC)、肝脾腫、肺浸潤、高フェリチン血症など多彩な臨床像を示す。最近、本疾患を含め、小児の組織球増殖性疾患については、表3の様に分類整理されてきている²⁾。増殖している組織球の種類によりランゲルハンス細胞など抗原提示細胞系疾患と単球・マクロファージなど抗原処理細胞系疾患にまず大別され、更に、後者は良性と悪性に分類される。VAHS は抗原処理細胞系の非腫瘍性の増殖を示す疾患

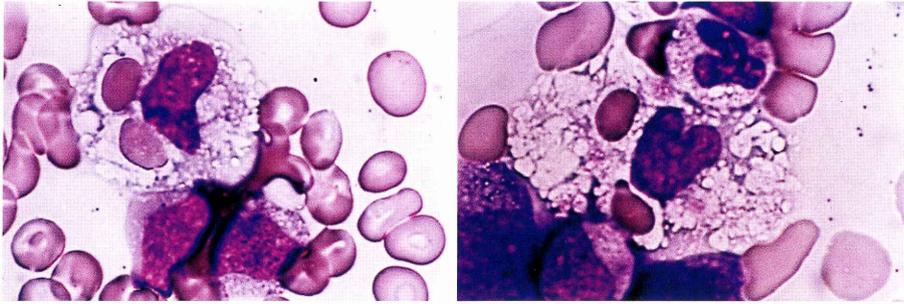


図1. 骨髓像

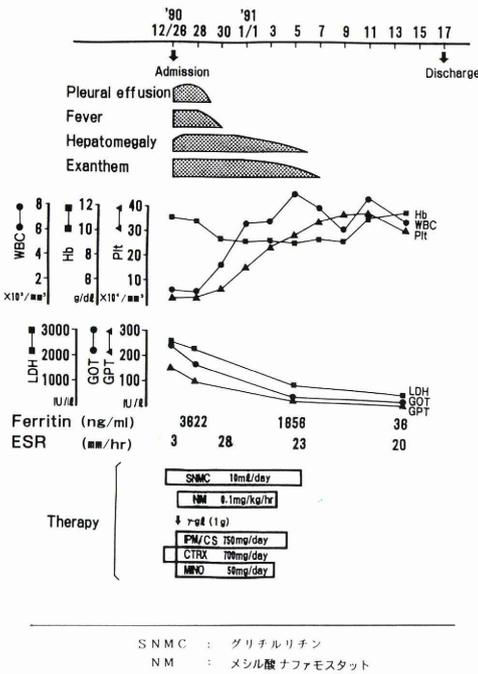


図2. Clinical course

の、感染に伴う血球貧食症候群 (IAHS) のうち、ウイルス感染による一群として分類される。病因となるウイルスはヘルペス属ウイルスが多く、基礎疾患がない症例ではEBVが最も多いとされる。本症例も特に基礎疾患のない症例であるが、EBVの感染が原因と考えられた。

血球貧食像を示す組織球増殖性疾患としてVAHSと鑑別を要する疾患には表4のごとく、家族歴を有する家族性血球貧食リンパ組織球症(以下FEL)と、組織球系の真の悪性腫瘍である悪性

組織球症(以下MH)がある³⁾。MHは、骨髓において増殖している組織球が未熟で、血球貧食像はむしろVAHSより少ないとされ、強力な化学療法が必要である。本症例は、家族歴を有さず、骨髓においては成熟型の組織球の増殖を認め、その組織球が著明な血球貧食像を示したことよりVAHSと診断された。

本症の治療は、特異的な方法はなく、保存療法が主体となる。多臓器不全を呈する重症例に対しては、プレドニン、免疫抑制剤、さらに、VP-16などの抗悪性腫瘍剤が使用されるが、悪化例もあり有効性については議論のあるところである。本症例においては、輸液、抗生物質、ガンマグロブリン、メシル酸ナファモスタット、グリチルリチンなど対症療法のみで対処したが重症化せずに軽快した。

予後に関しては、本症は本来self-limitedな疾患であるとされるが重症例ないし死亡例の報告も多く、死亡率は30-40%という報告もあり⁴⁾、生命予後については決して楽観できない。江角ら⁵⁾は本邦15例の分析から予後因子について検討し、以前のMHでの報告と同様に、VAHSにおいても死亡例では腎不全、けいれん、2週間以内のDIC発症のいずれも認められていると報告している。本症例はけいれん、腎障害を発症することなくDICのみで軽快した。また、本症例にみられた肺浸潤或は胸水の有無に関しては、江角らの報告の15例中5例に肺浸潤か胸水のひとつ以上認められているが全例生存しており、更に我々が調べた限りその他の本邦報告例中胸水を認めて死亡し

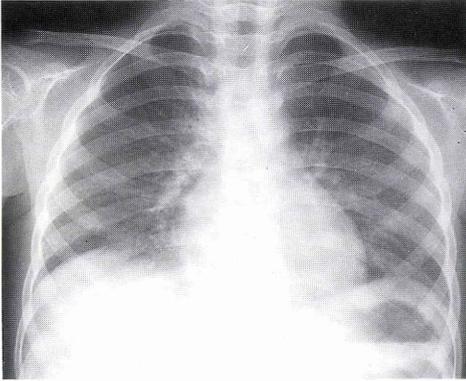


図3-a. 第1病日の胸部X線像

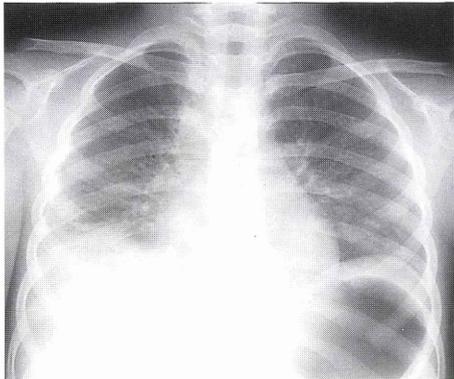


図3-b. 第2病日の胸部X線像

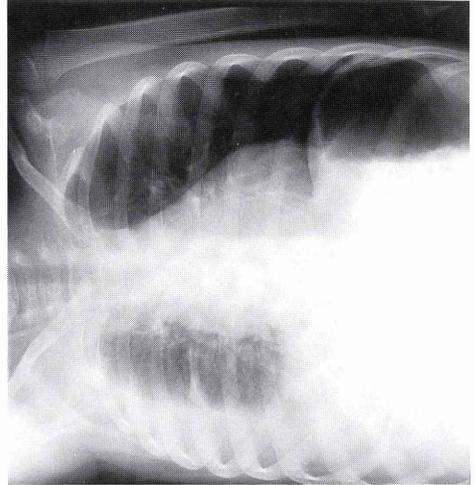


図3-c. 第2病日のDecubitus position

た例は内山ら⁶⁾の1例のみであるが直接の死因は腎障害であり、肺浸潤或は胸水は予後を左右する因子ではないと思われた。

本症の発症機序に関しては、個体の免疫学的機序の関与が推察されているが、いまだに完全には解明されていない。最近、リンフォカインの関与が注目されてきており、例えばEBVではSullivanら⁷⁾によりEBVがリンパ球の増殖・免疫芽球化を強力に刺激し、その増殖した細胞が組織球を活性化するサイトカインを産出することが報告されているが、EBVに限らず、血球貧食の亢進については、感染によって貧食される側の細胞の膜

表3 小児にみられる主な組織球増殖性疾患

抗原提示細胞の 非腫瘍性増殖	抗原処理細胞の 非腫瘍性増殖	抗原処理細胞の 腫瘍性増殖
Langerhans 細胞組織球症 (LCH)	家族性血球貪食リンパ組織球症 (familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis, FEL) 感染に伴う血球貪食症候群 (infection-associated hemo- phagocytic syndrome, IAHS) 壊死性リンパ節炎 巨大リンパ節腫大を伴う洞組織球症 (sinus histiocytosis with mas- sive lymphadenopathy)	急性単球性白血病 (AMoL, FAB分類 M5) 悪性組織球症 (malignant histiocytosis, MH) 真の組織球性リンパ腫

文献2)より引用

表4 組織球症の鑑別診断

	VAHS	FEL	MH	本症例
家族歴	—	+(80%)	—	—
年齢	小児	乳幼児	全年齢	3歳
経過・予後	急性・良	急性・不良	急性・不良	急性・良
発熱	+	+	+	+
肝脾腫	+	+	+	+
リンパ節腫脹	+	+	+	+
血球減少	+	+	+	+
アルブミン	↓	↓	↓	↓
凝固因子	↓	↓	↓	↓
GOT/GPT	↑	→~↑	↑↑	↑
LDH	↑↑	→~↑	↑↑	↑↑
フェリチン	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
組織球	成熟	成熟	未分化	成熟
血球貪食像	+	+	少ない	+
治療法	保存療法 重症型には Pred 使用 ウイルスにより ACV など	積極的な支持療法を機を失わず行う 交換輸血, 血漿交換, 血液透析, 腹膜灌流 人工換気, 昇圧剤, 利尿剤, 抗凝固療法, IVH, 感染症対策など	強力な化学療法 ADR, VCR, CYP, Pred, VP16, AraC	保存療法 メシル酸- ナファモスタット γ-glb グリチルリチン 抗生物質

文献3)より改変

抗原の変化や貧食細胞自体の変化が起こる事によると考えられていた¹⁴⁾が、この変化の過程で感染に対して産出される様々なリンフォカインが関与していると考えられ、この様な phagocytosis inducing factor を産生するリンパ腫由来の細胞株も報告されている⁸⁾。又、本症でみられる骨髄抑制の一つの機序として、hematopoiesis を抑制する monokines 或は lymphokines 例えば IL-1, γ-interferon 或は TNF 等の過剰産出が報告されている⁹⁻¹²⁾。本症例は EBV-VAHS の例であるが、リンパ球の減少は認められたものの、CD4/CD8 比が正常範囲であり、NK 活性, mitogen に対する反応等は病勢が急速に改善したこともあって、検査できていないため、細胞性免疫機能については残念ながら評価できなかった。又リンフォカイン

については検討していない。

最後に VAHS と診断されても進行する例や逆に MH と診断されても治癒する例などがあることは良く知られているが、両者では当然治療法が全く異なるため、今後、症例の蓄積により早期に基礎的には免疫学的な病態の解明、一方臨床的には診断基準および治療方針の確立などが待たれる。現在のところは VAHS と思われる症例を見ても常に MH なども念頭において充分な経過観察と早期診断および早期治療に心がける事が必要である。

まとめ

EBV による VAHS の一例を報告した。予後不良因子とされる DIC および著明な肺浸潤を呈し

たが、保存的治療にて軽快した。本症の病態については未だ充分には解明されておらず、今後の症例の蓄積により明らかにされることが期待される。

本論文の要旨は、第33回日本小児血液学会(1991年9月19日、京都)、第168回日本小児科学会宮城地方会(1991年11月9日、仙台)にて発表した。

文 献

- 1) Risdall, R.J., et al.: Virus-associated hemophagocytic syndrome; A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* **44**, 993-1002, 1979.
- 2) 今宿晋作: Langerhans' cell histiocytosis および類縁疾患. *小児科診療* **54**, 2567-2574, 1991.
- 3) 土田昌宏 他: Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) と周辺疾患の診断と治療. *小児科* **31**, 77-87, 1990.
- 4) McKenna, R.W., et al.: Virus associated hemophagocytic syndrome. *Hum. Pathol.* **12**, 395-398, 1981.
- 5) 江角典子 他: Virus associated hemophagocytic syndrome (VAHS); 自験8症例のまとめと臨床上の問題点について. *小児科* **27**, 1551-1560, 1986.
- 6) 内山浩志 他: 発熱, 汎血球減少, 高LDH血症を呈した1歳5カ月の女兒. *小児科診療* **53**, 1888-1900, 1990.
- 7) Sullivan, J.L., et al.: Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome: Virological and immunopathological studies. *Blood* **65**, 1097-1101, 1985.
- 8) Simrell, C.R., et al.: Stimulation of phagocytosis by a T-cell lymphoma-derived lymphokine. In: Vitetta ES, Ed. B and T cell tumors. New York: Academic Press 1982: 247-252.
- 9) Reiner, A.P., et al.: Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine* **67**, 369-388, 1988.
- 10) Schooly, J.C., et al.: Inhibition by interleukin-1 of the action of erythropoietin on erythroid precursors and its possible role in the pathogenesis of hypoplastic anaemias. *British Journal of Haematology* **67**, 11-17, 1987.
- 11) Murray, H.W., et al.: In vitro and in vivo activation of human mononuclear phagocytes by interferon-gamma; studies with normal and AIDS monocytes. *J. Immunol.* **138**, 2457-2462, 1987.
- 12) Mannell, D.N., et al.: Tumor necrosis factor production and natural killer cell activity in peripheral blood during treatment with recombinant tumor necrosis factor. *Br. J. Cancer* **60**, 585-588, 1989.