咽頭痛, 発熱を主訴とした血球貪食症候群例

山中 由美¹⁾・山本 昌彦¹⁾・折原 廣巳¹⁾
太田 豊¹⁾・小田 恂²⁾・沢井 清³⁾

A Case of Hemophagocytic Syndrome

Yumi Yamanaka, Masahiko Yamamoto, Hiromi Orihara,
Yutaka Ota, Makoto Oda and Kiyoshi Sawai

(Toho University Sakura Hospital)

A 22-year-old male with a persistent sore throat and fever was admitted to our department of otolaryngology. Physical examination revealed an erythematous pharynx, swollen tonsils with exudate and multiple swollen lymph nodes with tenderness in the neck. Although he underwent medical treatment under a diagnosis of infectious mononucleosis, his fever persisted and the level of transaminases in his blood increased.

Furthermore he developed pancytopenia and a pre-DIC state with a bleeding tendency. A bone marrow puncture revealed the proliferation of monocytes and histiocytes and phagocytosis. These pathologic findings as well as a high serum ferritin level, multiple organ failure and hepatosplenomegaly suggested the diagnosis of hemophagocytic syndrome (HPS).

Malignant histiocytosis (MH) and virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) are classified as define HPS, a type of hemopathy. Abnormal proliferation and infiltration of monocytes and histiocytes with active phagocytosis are noted in various organs such as bone marrow, liver, spleen, lung and lymph nodes. Hemophagocytosis is induced by the excess production of cytokines by activated T-lymphocytes and macrophages. Although the patient underwent chemotherapy (CHOP, MEP) as well as treatment for DIC, he died of gastrointestinal hemorrhage and sepsis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*.

Key words : hemophagocytic syndrome (HPS), hypercytokinemia malignant histiocytosis (MH), virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS)

はじめに

耳鼻咽喉科医が血液疾患を治療することは少ないが、耳鼻咽喉科的症状の中に血液疾患が含まれることは多い。特に白血球や血友病などは以前から多くの報告があり、注意を要し念頭に置かなければならない疾患である。

今回我々は、咽頭痛、発熱主訴に来院し、伝染性単核球症の疑いの診断のもとに治療している間に汎血球減少、DICを併発し、さらに骨髓中に貪食細胞の増加とフェ

リチンの異常高値を認め、血球貪食症候群と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患者：22歳、男性。

主訴：咽頭痛、発熱。

既往歴：下腿皮膚移植(交通事故)。

家族歴：特記すべきことなし。

1) 東邦大学佐倉病院耳鼻咽喉科

2) 東邦大学医学部第一耳鼻咽喉科学教室

3) 東邦大学佐倉病院小児科

現病歴：平成4年8月8日頃より咽頭痛と発熱がみられたが自宅で安静にしていた。しかし症状の軽快がみられないため8月10日東邦大学佐倉病院耳鼻咽喉科を受診し、解熱傾向が認められないため翌日入院となった。

入院時所見：耳鼻咽喉科一般所見では、咽頭は前、後口蓋弓および咽頭後壁に著しい充血がみられ、両側扁桃は発赤腫脹し白苔が付着していた。上咽頭も同様に発赤と白苔がみられた。耳、鼻および喉頭は異常所見を認めなかった。頸部リンパ節は両側胸鎖乳突筋の前縁に沿って多数触知された。眼瞼結膜は特に蒼白の感じはなく、また黄疸もみられなかった。入院時の血液学的検査成績は表1に示した。この血液所見より、異型リンパ球3.5

%, EBVCAIgM 20倍, AST 43 IU/l, ALT 55 IU/l, LDH 1007 IU, CRP 5.9 mg/dl の異常値を認める。臨床症状, 検査所見より伝染性単核球症を疑い, 保存的に経過観察していたが, 弛緩熱が持続し, 出血傾向が出現した。8月13日には, AST, ALT, LDH の上昇(表2), 汎血球減少や腎機能低下がみられたために, 内科との兼科の下に治療を行うことにした。

フィブリノーゲン 100 mg/dl となったために骨髓穿刺を施行した。骨髓は正形成であったが, 赤芽球系が2%と著しく減少し貪食細胞が約3%と増加していた。骨髓像は, 図1に示すように, 大型で核/細胞比が大きく, 核小体を持ち細胞質が好塩基性の単球系の幼若細胞と思

表1 入院時臨床検査成績

末梢血算		生 化		EBV-VCA	
赤血球	511×10 ⁴ /μl	血清総蛋白	5.9 g/dl	IgG	80
ヘモグロビン値	15.3 g/dl	血清アルブミン	4.2 g/dl	IgM	20
ヘマトクリット値	44.3%	AST	43 mU/ml	IgA	<10
血小板	1.4×10 ⁴ /μl	ALT	55 mU/ml		
白血球	8000/μl	ALP	199 mU/ml		
Bas	0.0%	LDH	1007 U		
Eos	0.0%	T-B	0.7 ng/dl		
St	5.0%	BUN	13 ng/dl		
Seg	36.0%	Cr	1.0 ng/dl		
Mon	9.5%	UA	5.2 ng/dl		
Lym	46.0%	CRP	5.9 ng/dl		
A-L	3.5%				

表2 8月13日臨床検査成績

末梢血算		生 化		骨髓検査	
赤血球	475×10 ⁴ /μl	血清総蛋白	5.9 g/dl	正形成	
ヘモグロビン値	13.9 g/dl	血清アルブミン	3.2 g/dl	骨髓芽球	0%
ヘマトクリット値	40.2%	AST	305 mU/ml	前骨髓球	6.8%
血小板	4.1×10 ⁴ /μl	ALT	190 mU/ml	骨髓球	14.4%
白血球	4000/μl	ALP	616 mU/ml	後骨髓球	23.2%
Bas	0.0%	LDH	4385 U	杆状球	16.4%
Eos	1.0%	T-B	2.8 ng/dl	分葉球	4.4%
St	8.0%	BUN	27 ng/dl	好酸球	2.0%
Seg	66.0%	Cr	1.8 ng/dl	リンパ球	2.0%
Mon	1.0%	UA	10.8 ng/dl	幼若単球	16.0%
Lym	24.0%	CRP	13.1 ng/dl	単球	6.4%
A-L	1.0%	血清フェリチン	>3000 ng/ml	貪食細胞	2.8%
		VitB ₁₂	2260 pg/ml	赤芽球	2.0%
				M/E 比	33.6

図1-1

図1-2

図1 骨髓標本(×400)

大型で核/細胞比が大きく、核小体を持ち細胞質が好塩基性の単球系の幼若細胞が16%見られた。

われるものが16%見られた。血清フェリチン¹⁾は3000 ng/ml以上と極めて高値で、単球-組織球系の活性化²⁾が示唆され、EBウイルス感染に伴う血球貪食症候群と診断し、DICの治療と同時にプレドニンの投与を開始した。しかし、図2に示したように、臨床的所見の改善が得られず、肝脾腫、全身リンパ節腫脹、胸水貯留が認められ全身状態も次第に悪化し、血液内科に転科となった。胸水穿刺による細胞表面マーカー分析にて、Tcellマーカーを持つ細胞浸潤が認められ、臨床経過と併せて malignant histiocytosis もしくは Tcell lymphoma が疑われた。その後、化学療法が導入され CHOP 療法が2クール、MEP 療法が1クール施行された。一時的効果はあったものの胸腔内出血、消化管出血、敗血症、呼吸

不全、腎不全を呈し、平成4年10月16日多臓器不全、敗血症にて永眠した。

剖検所見：肝臓は4120gに腫大し、黄疸、肝細胞の萎縮、bile plugを認める。脾臓も490gに腫大し割面の膨隆を認める。両臓器でマクロファージの浸潤がみられた骨髄は高形成を示し、マクロファージの浸潤と貪食がみられた。鼻腔、上咽頭、咽喉頭所見は、特記すべき所見は無かった。

考 察

骨髄、肝、脾、肺、リンパ節などに活発な貪能をもった単球-組織球の異常増殖や浸潤が認められる血液疾患の一病態を、血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome, 以下HPS)と近年総称している²⁾。この症候群の特徴は貪食細胞が増殖し、自己の細胞が貪食、破壊され全身症状が引き起こされることである。その臨床症状としては発熱、体重減少、汎血球減少、肝脾腫、DICなどである。本症候群の病態は、malignant histiocytosis (MH), reactive histiocytic syndrome (RHS) に大別される(図3)³⁾。

MHは、Rappaport⁴⁾により提唱された病態であり、未熟な異型組織球の全身性増殖を特徴とする悪性腫瘍とされている。RHS⁵⁾はウイルス^{6)~10)}や細菌感染¹¹⁾を引き金として反応性に組織球が増殖し、血球貪食を来したものの総称であり、特に、ウイルス感染が先行したのち発症し、血球を貪食した成熟型組織球の増殖を特徴とする良性疾患を1979年 Risdallら¹²⁾は、virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS)と報告している。RisdallらはVAHSをMHから鑑別する際の指標に、VAHSではより成熟した組織球がみられ、貪食能が著しいのに比べ、MHではより未分化で大型、N/C比が高く、核小体が明らかなで好塩基性の胞体を持つ芽球様細胞の存在が特徴であり、貪食の程度はむしろ軽度とした。しかし、これらの相互の鑑別は非常に困難であり、RHSであっても臨床的には致命的経過をとることが少なくないといわれている¹³⁾。血球貪食は、Tリンパ球やマクロファージの活性化によるサイトカイン過剰状態によって引き起こされると考えられ、MHではこのサイトカインの過剰生産は腫瘍細胞によって起こり、RHSでは、細菌やウイルスによって免疫不適合が生じた結果、サイトカイン過剰¹⁴⁾の状態が起こるものと考えられている(図4)³⁾。今宿³⁾は、狭義のMHの確定診断には染

図2 臨床経過

HPS : hemophagocytic syndrome RHS : reactive histocytic syndrome
 MH : malignant histiocytosis VAHS : virus-associated hemophagocytic syndrome

図3 HPSを構成する病態(今宿晋作: 1990³⁾より改変)

*腫瘍性、反応性をともに含む

図4 HPSの症状発と hypercytokinemia (今宿晋作: 1990³⁾より改変)

色体のクローンの証明が必須であると報告している。しかし、最近の報告ではMH症例においてEBウイルス感染などが合併する例の報告¹⁵⁾¹⁶⁾がみられ、免疫学の

急速な進歩、特にリンパ球増殖疾患に対する分子生物学的解析が進むにつれ従来のMHという臨床病態の独立性に疑問が投げかけられている¹⁷⁾。

本症例は、ステロイド剤¹⁸⁾に対する反応が悪く、全身状態の悪化が急激であり、臨床的には、MH や Tcell lymphoma の可能性も否定することができないため、抗癌剤治療が行われた。胸水、骨髄からの異常クローンは証明されないため、狭義の MH とは断定できず、また免疫学的に、lymphoma を支持するデータは認められなかった。EB ウイルス感染が先行するが、VAHS と確定できる資料がないことより、HPS の診断が妥当であろうと考えた。

まとめ

咽頭痛、発熱の特徴を初発とした血球貪食症候群 (HPS) を経験した。扁桃炎の原因として EB ウイルスは比較的一般的なもので、これらの感染の経過中に HPS の病態が起こり、急激な転帰をとる場合もあり、念頭に置く必要があると思われる。

本論文の要旨は第55回耳鼻咽喉科臨床学会総会(横浜: 1993 年)にて口演した。

参考文献

- 1) 根本啓一, 大西義久: Malignant histiocytosis の臨床と病理. 日本臨床 47 : 583~587, 1989.
- 2) 山口 潜: ウイルス関連血球貪食症候群. 日本臨床 47 : 600~603, 1989.
- 3) 今宿晋作: 血球貪食症候群 (Hemophagocytic syndrome, HPS). 日小血会誌 5 : 349~360, 1990.
- 4) Rappaport H: Tumors of the hematopoietic system. Atlas of Tumor Pathology. PP 49~63, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1966.
- 5) Chan JKC, Ng CS, Law CK, et al: Reactive hemophagocytic syndrome; a study of seven fatal cases. Pathology 19 : 43~50, 1987.
- 6) McClain K, Gehrz R, Grierson H, et al: Virus-associated histiocytic proliferations in children; frequent association with Epstein-Barr virus and congenital or acquired immunodeficiencies. Am J Pediatr Hematol Oncol 10 : 196~205, 1988.
- 7) Blanche S, Caniglia M, Fisher A, et al: Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome, clinical presentation and treatment. Pediatr Hematol Oncol 6 : 233~235, 1989.
- 8) Jone JF: A perspective of Epstein-Barr virus disease. Adv Pediatr 36 : 307~346, 1989.
- 9) Boruchoff SE, Woda BA, Pihan GA, et al: Parvovirus S19 ~associated hemophagocytic syndrome. Arch Intern Med 150 : 897~899, 1990.
- 10) Marusawa H and Hamamoto K: Virus-associated hemophagocytic syndrome due to rubella virus in an adult. Rinsho Ketsueki 35 : 576~580, 1994.
- 11) Risdall RJ, Brunning RD, Hernandez JJ, et al: Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. Cancer 54 : 2968~2972, 1984.
- 12) Risdall RJ, MaKenna RW, Nesbit ME, et al: Virus-associated hemophagocytic syndrome. Cancer 44 : 993~1002, 1979.
- 13) 堂園浩一郎, 原武謙二, 堀江昭夫, 他: Virus-associated hemophagocytic syndrome の一部検例. 病理と臨床 9 : 263~267, 1991.
- 14) Ohga S, Matsuzaki A, Nishizaki M, et al: Inflammatory cytokines in virus-associated hemophagocytic syndrome. Am J Pediatr Hematol Oncol 15 : 291~298, 1993.
- 15) Wilson MS, Weiss LM, Gatter KC, et al: Malignant histiocytosis; a reassessment of cases previously reported in 1975 based on paraffin section immunophenotyping studies. Cancer 66 : 530~536, 1990.
- 16) 土田昌宏, 月本一朗: Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) と周辺疾患の診断と治療. 小児科 31 : 77~87, 1990.
- 17) Okada Y, Nakanishi I, Nomura H, et al: Angiotropic B-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. Pathol Res Pract 190 : 718~724, 1994.
- 18) Okuda T and Yumoto Y: Reactive hemophagocytic syndrome responded to combination chemotherapy with steroid pulse therapy. Rinsho Ketsueki 36 : 1316~1320, 1995.

(原稿受付: 平成8年12月9日
原稿採択: 平成9年3月12日
別刷請求先: 三瓶由美
〒143 東京都大田区大森西6-11-1
東邦大学医学部第一耳鼻咽喉科学教室)