ウイルス関連血球貪食症候群例

— 伝染性単核球症に続発した成人例 —

平 篤史・原 渕 保明・久々湊 靖・形浦 昭克

An Adult Case of Virus Associated Hemophagocytic Syndrome Which Developed from Infectious Mononucleosis

Atsushi Taira, Yasuaki Harabuchi, Yasushi Kukuminato and Akikatsu Kataura

(Sapporo Medical University School of Medicine)

An adult case of virus associated hemophagocytic syndrome (VAHS) which developed from infectious mononucleosis (IM) is reported. A 21-year-old-man visited our clinic with complaints of high fever, sore throat, and cervical lymphadenopathy. The palatine tonsils appeared to be swollen with white plugs on the surface. Hematological examination revealed mononucleosis with atypical lymphocytes in the peripheral blood. The serum LDH level was elevated. Serum antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) showed a primary infection pattern. The patient, on the basis of these findings, was initially diagnosed with IM. The symptoms and laboratory data subsequently showed transient improvement; however, liver dysfunction, pancytopenia, and interstitial pneumonia ultimately developed. Bone marrow puncture was performed 29 days after admission and revealed infiltration of a number of mature histiocytes with erythrophagia, suggesting that VAHS had developed from IM. Combined chemotherapy with prednisolone, interferon, acyclovir, and VP-16, was not effective, and progressive liver dysfunction and pancytopenia advanced. He died 47 days later of disseminated intravascular coagulopathy.

Key words : virus associated hemophagocytic syndrome, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus

はじめに

ウイルス関連血球貪食症候群 (virus associated hemophagocytic syndrome : VAHS) は、1979年 Risdall ら¹⁾によって提唱された疾患概念で、全身のウイルス感染を契機とした著明な血球貪食像を伴う組織球増殖性疾患である。病理組織学的には良性の疾患群であるが、臨床的には必ずしも予後は良好とは言えず、不幸な転帰をとることもしばしばである。VAHS は小児科、血液内科領域での報告が散見されるが、耳鼻咽喉科領域では、今までに報告例がない。今回筆者らは EB ウイルスの初感染による伝染性単核球症を発症後、VAHS を続発し、不

幸な転帰をとった21歳の男性症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：21歳，男性。

主訴：発熱，咽頭痛，両側頸部リンパ節腫脹。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1991年10月13日，両側頸部リンパ節腫脹を自覚。さらに発熱，咽頭痛が出現したため同年10月24日当科初診。同日精査加療のため入院となった。

入院時現症：少量の白苔が付着した両側口蓋扁桃の発赤，腫脹，咽頭粘膜のびまん性発赤を認めた．また両側上深頸部から下深頸部にかけて，弾性硬，可動性良好な圧痛を伴う母指頭大～小豆大のリンパ節を多数触知．両側腋窩部，鼠径部にリンパ節を数個触知した．上腹部に軽度圧痛を認めたが，肝脾腫は触知しなかった．他に特記すべき異常所見は認めなかった．

入院時検査所見(表1)：血液学的には白血球数は8000/mm³であったが，その分画にて単核球が65%と増加を認め，異型リンパ球が9%認められた．赤血球数，血小板数，および凝固能に異常は認められなかった．血液生化学検査ではLDH 702 IU/lの上昇を認めた．血清学的にはPaul-Bunnell反応は陰性であったが，EBウイルス抗体価はVCA-IgGが640倍，VCA-IgMは20倍，EBNAが陰性で初感染パターンを呈していた．また末梢血リンパ球亜群は，OKT8 (CD8) 細胞が71.8%と著明に増加していた．頸部CTでは両側頸部に多数のリンパ節腫脹を認めた(図1)．

入院後経過(図2)：入院時の現症および検査所見より，EBウイルス初感染による伝染性単核球症(infectious mononucleosis: IM)と診断し，細菌の重複感染予防に抗生剤(minocycline 200 mgを7日間およびclindamycin 1200 mgを2日間)を投与し，肝底護剤による対症療法を行った．その結果，入院2日目にて解熱，同時に扁桃所見や頸部リンパ節腫脹の改善が認められた．しかし入院10日目より再度，発熱や肝機能の悪化が認められ，さ

図1 頸部CT像

両側頸部に多数のリンパ節腫脹(矢印)が認められる．

らに血小板減少が出現したため，prednisolone 40 mgを5日間投与した．

投与当初，症状は軽快したが，prednisoloneの減量とともに発熱や肝機能障害が再燃し，肝脾腫を触知するようになった．また，汎血球減少が徐々に進行してきたため，入院29日目に骨髄穿刺を行った．骨髄所見では成熟組織球が赤血球を貪食している像が多数確認された(図3)．この所見と先行するEBウイルス感染があることからVAHSと診断した．この頃より間質性肺炎を併発

表1 入院時検査所見

末梢血検査所見		凝固系検査所見		リンパ球表面マーカー	
白血球数 /mm ³	8000	PT	91.1%	OKT3	92.6%
分葉核球	26%	APTT	37.5秒	OKT4	17.8%
杆状核球	5%	TT	90%	OKT8	71.9%
リンパ球	47%	Fbg mg/dl	316.6	B1	2.0%
単球	9%	血液生化学検査		Leulla	4.2%
好酸球	0%			血清学的検査	
好塩基球	3%	血清総蛋白 g/dl	9.0	EB VCA IgG	×640
異型リンパ球	9%	A/G	1.1	IgM	×20
赤血球数 /mm ³	495万	GOT IU/l	36	IgA	×10
ヘモグロビン g/dl	15.1	GPT IU/l	45	EB EA IgG	<10
ヘマトクリット %	45.1	LDH IU/l	702	EBNA	<10
血小板数 /mm ³	25.4万	TTT U	9.4	Paul Bunnell	×32
		ZTT U	22.8	CRP mg/dl	2.89
		γGT IU/l	65

図2 入院後経過

し、11月27日内科に転科した。その後 prednisolone 50 mg および acyclovir 750 mg を8日間投与したが、効果は認めなかった。12月3日より interferon, 12月6日より VP-16 を100 mg 投与し、同時に対症療法の強化をはかったが、肝機能障害や汎血球減少がさらに悪化し、播種性血管内凝固症候群に陥った結果、12月9日(入院後47日目)、肺出血による急性呼吸不全にて死亡した。なお剖検は行われなかった。

考 察

1979年 Risdall ら¹⁾は、全身のウイルス感染を契機とした著明な血球貪食像を伴う組織球増殖性疾患をウイルス関連血球貪食症候群(virus associated hemophagocytic syndrome: VAHS)という概念として提唱した。VAHSの原因ウイルスとしてはEBウイルス、サイトメガロウイルスの報告が多いが、その他にもアデノウイルス、パラインフルエンザウイルス、風疹ウイルス、麻疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、および带状疱疹ウイルスなど多岐にわたっている^{1)~8)}。また同様の組

図3 骨髄所見(ギムザ染色 ×400)

異形成のない成熟組織球(矢印)が赤血球を貪食している像が認められる。

織像はブルセローシス、腸チフスや栗粒結核などの細菌感染症⁷⁾、リーシュマニアなどの原虫感染症⁸⁾などにも認められるという報告がある。

Risdall ら¹⁾の最初の報告では、19例中15例に免疫抑制剤や副腎皮質ステロイドが投与されていたことから、免疫抑制状態にある患者にウイルス感染が加わるか、もしくはウイルス感染そのものによって免疫能が低下することが、VAHSの発症に重要であると述べている。一般に伝染性単核球症ではEBウイルスに対して特異的な細胞傷害性T細胞が働き、自然治癒に導くことが知られている。Sullivan ら⁹⁾はEBウイルスによるVAHSにおいては、異型リンパ球や細胞傷害性T細胞が末梢血中に認められないことから、その病態にEBウイルスに対する特異的免疫応答機構の低下が関与していることを指摘している。実際にもEBウイルスに対する特異的免疫能の欠如が原因とされている慢性活動性EBウイルス感染症ではVAHSが頻発するとされている。本症例においては経過中末梢血リンパ球のCD4/CD8値が0.13～0.27%と著明な低値を示し、細胞傷害性T細胞の増加を認めたがVAHSを発症しており、本症の発症機序については今後とも検討の余地があると思われる。また、組織球の血球貪食亢進についても未だ不明な点が多いが、最近ではその病態にサイトカインが深く関与し、サイトカインによって異常に活性化された組織球が血球貪食に働くとの説が有力視されている¹⁰⁾。

VAHSの臨床症状は発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、皮疹、黄疸、下痢、痙攣、心膜炎、間質性肺炎、播種性

血管内凝固症候群、および腎障害というように多臓器にわたって認められる¹⁾。耳鼻咽喉科学的には著明な口内炎が認められた例が報告されている¹¹⁾が、その詳細については不明である。初診時の発熱はほぼ必発¹¹⁾であるが、頸部リンパ節腫脹は認められないこともある。本報告以外にこれまで耳鼻咽喉科医によるVAHSの症例報告はなく、咽頭痛を主訴とし急性扁桃炎を初発した報告例も見当たらない。

臨床検査所見は、血液学的には赤血球、白血球、血小板のうちいずれかひとつ、あるいは2つ以上の汎血球減少が認められる¹¹⁾¹²⁾、また凝固能に異常を認めることも多い。血液生化学所見ではGOT、GPT (GOT>GPT)の上昇、LDHの上昇(LDH3, 4, 5 優位)が認められ、高ビリルビン血症、低タンパク血症、低コレステロール血症などが認められる¹¹⁾¹²⁾。他に特記すべき異常所見としては血清フェリチンの著明な上昇がある。VAHSでは数千～数万ng/mlになり、その値の増減が病勢を反映するといわれており¹³⁾、実際に本症例においても9980ng/mlとやはり著明な上昇を認めた。

VAHSの診断には先行するウイルス感染の証明と組織生検による血球貪食像の証明が必須となる。組織所見は、骨髄のみならずリンパ節、肝、脾などのリンパ網内系組織に組織球が著明に増加しており、この組織球が赤血球、白血球、血小板さらには赤芽球や幼若顆粒球を貪食している像が認められるのが特徴的である¹¹⁾¹²⁾。組織球が増殖する疾患としては悪性組織球症が知られているが、Risdall ら¹⁾は悪性組織球症では未分化な大型の組織球が認められるのに対し、VAHSでは分化した成熟組織球が増殖し、貪食像はむしろVAHSに顕著であると報告している。本症例では先行するEBウイルス感染と骨髄所見にて異型性のない成熟組織球による赤血球貪食像が確認されたため、VAHSと診断した。

VAHSの臨床経過としては対症療法のみで自然軽快する型と多臓器不全を呈し予後が不良な重症型に分かれる¹⁴⁾¹⁵⁾。VAHSが提唱された当初には本疾患は本質的には自然治癒する疾患であるとし、抗腫瘍剤、免疫抑制剤および副腎皮質ステロイドは投与すべきではないとされていた¹¹⁾¹⁶⁾。しかしながら本症例のように汎血球減少や肝機能障害が進行し、致死的な例も少なからず報告されており¹¹⁾¹⁷⁾、最近では副腎皮質ステロイドと抗腫瘍剤の併用投与が積極的に行われている^{2)11)14)17)～23)}。副腎皮質ステロイドや抗腫瘍剤のVP-16は組織球の貪食能を阻害

する作用があるといわれている¹⁴⁾²²⁾。これらの薬剤の VAHS に対する治療成績としては有効性を示した報告¹¹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²²⁾²³⁾がある一方で、効果がなかった症例も多い²⁾²⁰⁾²¹⁾。他には免疫グロブリン大量療法が奏功した例⁵⁾、抗ウイルス剤として acyclovir や interferon が投与された例があるが、その効果については一概に断定できない²⁴⁾。本症例においては prednisolone, acyclovir, interferon, および VP-16 の多剤併用療法を行ったが、救命するには至らなかった。いずれにしても本疾患に対する有効な治療法はいまだ開発されていないのが現状である。

本症例のように伝染性単核球症から VAHS に陥った症例について大藺ら²⁵⁾は、17 例報告しているが、うち 6 例が死亡しており、決して予後が良好とはいえない。本症例も当初、伝染性単核球症の症状は軽快したが、結果的に VAHS を発症し不幸な転帰をとった。したがって、大部分は対症療法のみで比較的容易に治癒する伝染性単核球症においても、中には VAHS を発症し、予後不良な経過をとる症例があることを念頭に入れ、対処する必要がある。そのためには VAHS をできるだけ早期に診断することが重要といえる。こういった意味で、VAHS において血清フェリチンが著明な上昇を示し、その値が病勢を反映することが注目される¹³⁾。よって初診時に伝染性単核球症と思われても非定型的な経過がみられる場合には、VAHS も疑い経時的に血清フェリチン値に測定し、観察することが、VAHS の早期発見や予後の指標として有用と思われる。

まとめ

伝染性単核球症からウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS) を発症した一例について文献的考察を加えて報告した。症例は 21 歳男性で、当初 EB ウイルスの初感染による伝染性単核球症と診断され、症状は一時軽快していた。しかし、発熱や肝機能障害が再燃し、汎血球減少も出現したため、骨髄穿刺を施行した。その結果、赤血球貪食像が認められ、VAHS と診断した。prednisolone, acyclovir, interferon, および VP-16 の多剤併用療法を行ったが、播種性血管内凝固症候群を併発し、入院後 47 日目に死亡した。伝染性単核球症は耳鼻咽喉科の日常診療において比較的頻繁に認められ、比較的容易に治癒する疾患であるが、中には VAHS を発症し、予後不良な経過をとる症例があることを念頭に入れて対処する必要

性があると思われた。

参考文献

- 1) Risdall RJ, Mc Kenna RW, Nesbit ME, et al : Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* **44** : 993~1002, 1979.
- 2) McClain K : Epstein-Barr virus DNA in lymphocytes of patients with the virus associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **8** : 121~127, 1986.
- 3) Tomomasa T and Fukushima N : A case of virus associated haemophagocytic syndrome with hypoplastic anaemia. *Eur J Pediatr* **145** : 550~552, 1986.
- 4) Levy J, Wodell RA, August CS, et al : Adenovirus-related hemophagocytic syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **6** : 349~352, 1990.
- 5) 吉井秀樹, 桑野 聡, 古賀まゆみ, 他 : 免疫グロブリン大量療法が奏功した風疹ウイルスによる virus-associated hemophagocytic syndrome. *小児科診療* **54** : 1408~1411, 1991.
- 6) 菊田芳克, 大門和枝, 吉村洋三 : 麻疹 virus-associated hemophagocytic syndrome の 1 例. *小児科診療* **49** : 1261~1265, 1986.
- 7) Risdall RJ, Brunning RD : Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* **54** : 398~402, 1979.
- 8) Matzner Y, Behar A, Berri E, et al : Systemic leishmaniasis mimicking malignant histiocytosis. *Cancer* **43** : 398~402, 1979.
- 9) Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG, et al : Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Virological and immunopathological studies*. *Blood* **65** : 1097~1104, 1985.
- 10) 大賀正一, 松崎影信, 西崎真理, 他 : ウイルス関連血球貪食症候群の病態と治療 —18 例の臨床と免疫学的検討から—. *日本医事新報* **3606** : 24~29, 1993.
- 11) 江角典子, 日比成美, 東道伸二郎, 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.
- 12) 神田 仁, 赤羽太郎 : Virus-associated hemophagocytic syndrome. *小児科* **28** : 1469~1474, 1987.
- 13) 生嶋 聡, 江角典子, 峯 宏, 他 : Malignant histiocytosis/virus-associated hemophagocytic syndrome における血清フェリチン測定の意義. *臨床血液* **29** : 589~595, 1988.
- 14) 江角典子, 日比成美, 東道伸二郎, 他 : Virus associated hemophagocytic syndrome (VAHS). *小児科診療* **51** : 237~242, 1988.

- 15) 中野貴司, 北村賢司, 柴田丈夫, 他 : EB ウイルスによる virus associated hemophagocytic syndrome (VAHS) の 1 例. 小児科診療 **54** : 1428~1432, 1991.
- 16) Oslon NY and Oslon LC : Virus-associated hemophagocytic syndrome. Relationship to herpes group viruses. *Pediatr Infect Dis* **5** : 369~373, 1986.
- 17) 中瀬 勉, 森田孝一, 留奥 誠, 他 : 成人発症 hemophagocytic syndrome の 2 例. 臨床血液 **31** : 258~259, 1990.
- 18) 鈴木敏之, 花田 尚, 小野一朗, 他 : リボステロイドが有効であった virus associated hemophagocytic syndrome の 1 例. 日小児会誌 **89** : 2603~2607, 1985.
- 19) 青沼架佐賜, 杉山 裕 : 末梢血に細網細胞が認められ, 副腎皮質ステロイドが著効を示した virus-associated hemophagocytic syndrome の 3 小児例. 信州医誌 **33** : 128~135, 1985.
- 20) Danish EH, Dahms BB and Kumar ML : Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome. *Pediatrics* **75** : 280~283, 1985.
- 21) 高橋菜穂子, 黒住浩子, 兵頭行夫, 他 : Virus associated hemophagocytic syndrome と考えられる一部検例. 日小児会誌 **87** : 35~42, 1983.
- 22) Ambruso DR and Heys T : Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP 16-213. *Cancer* **45** : 2516~2520, 1980.
- 23) 土田昌宏, 月本一郎 : Virus associated hemophagocytic syndrome (VAHS) と周辺疾患の診断と治療. 小児科 **31** : 77~87, 1990.
- 24) McClain K : Virus-associated histiocytic proliferation in children ; frequent association with Epstein-Barr virus and congenital and aquired immunodeficiencies. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **10** : 196~205, 1988.
- 25) 大藺恵一, 竹内 滋 : 汎血球減少と DIC を合併した伝染性単核球症の 17 例. 小児科臨床 **39** : 301~305, 1986.

(原稿受付 : 平成10年 2 月18日
原稿採択 : 平成10年 3 月18日
別刷請求先 : 平 篤史
〒051-0012 室蘭市山半町 3 丁目 8 番 1 号
市立室蘭病院耳鼻咽喉科)