症 例

HIV を含むウイルス複合感染による成人ウイルス 感染血球貪食症候群 (VAHS) の1例

遠州総合病院病理検査室¹⁾, 藤田保健衛生大学医学部病態細胞²⁾

鈴木 利昭¹⁾ 社本 幹博²⁾ 新里 雅範²⁾ 正木 彩香²⁾

マクロファージの血球貪食現象は種々の感染症によって引き起こされることが知られている。今回われわれは human immunodeficiency virus (HIV), サイトメガロウイルス (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) の感染による virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) の1例を経験したので報告する。症例は30歳, 女性。発熱, 前胸部痛, 体重減少 (6 kg) を主訴に来院。血液検査で汎血球減少および肝機能異常を指摘された。ウイルス抗体価は, EBV-IgG および CMV-IgG が高値, C型肝炎ウイルス (HCV) は陰性であった。HIV は陽性であり, CD4 は26.7% と低値であった。内視鏡検査で食道に潰瘍が認められ, 食道生検標本の潰瘍部には炎症性細胞浸潤が強く, 扁平上皮細胞は空胞化が目立ち腫大状で, スリガラス状のやや腫大した核がみられウイルス感染が示唆された。免疫染色で CMV, EBV, HIV-p 24 が陽性所見を示した。骨髓穿刺では3系統の造血細胞が減少し, マクロファージの集簇が散在性に認められた。食道生検と同様に CMV, EBV, HIV-p 24 が陽性であった。これらのことより HIV による免疫不全に多種のウイルス感染が加わったために VAHS を引き起こした症例と考えられた。

Key words: Viral infection—VAHS—Cytology—Case report

I. はじめに

VAHS は発熱, 汎血球減少, 肝機能異常, 凝固異常を主徴とし, 肝脾腫, リンパ節腫大, 皮疹などを来す症候群であり, 病因となるウイルスとしては EBV, CMV, HSV, HIV などが報告されている¹⁾。発症は免疫力の弱い小児に比較的多くみられるが成人例も報

告されている。今回われわれは HIV をはじめ多種のウイルス感染を認めた成人症例を経験したので臨床検査結果, 細胞診所見, 免疫組織化学的検索所見および文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者: 30 歳, ブラジル出身日系女性(既婚), 1993 年来日し工員として働いていた。1995 年6月より7月下旬まで帰郷していた。

主 訴: 発熱, 前胸部痛, 体重減少

既往歴: 特記すべきことなし

家族歴: 夫が1993年に原因不明の急死

現病歴: 1995年7月下旬より腹痛があった。8月上旬腹部から前胸部にかけて痛みが強く近医受診。炎症性のものといわれて投薬を受けるも改善せず発熱, 体重減少もあり当院受診。治療および検査の目的で入院

A case of adult VAHS caused by HIV, CMV, and EBV mixed infection

Toshiaki SUZUKI¹⁾, C.T., I.A.C., Mikihiro SHAMOTO²⁾, M.D., Masanori SHINZATO²⁾, M.T., Sayaka MASAKI²⁾, M.T.

¹⁾Department of Pathology, Enshu General Hospital

²⁾Division of Pathological Cytology, Fujita Health University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 470-11 豊明市香掛町田楽ヶ窪1の98 藤田保健衛生大学医学部病態細胞 社本幹博

平成8年9月30日受付

平成9年2月14日受理

となる。

入院時：体温 38.4°C，脈拍 84，血圧 110/80，嘔吐（－），皮膚乾燥（－），浮腫（－），表在リンパ節触知しない。前胸部痛を訴えていた。

III. 入院時血液検査結果

表 1～4 に検査結果をまとめた。白血球および血小板の著明な減少を認め、赤血球は軽度の減少を示していた。凝固異常も認められ、赤沈値は亢進していた。LDH は高値であり GOT，GPT とともに軽度上昇し肝機能異常が認められたが，HCV は陰性であった。CRP が上昇し炎症反応が認められた。フェリチンは異常高値であり，CD 4 の低下が認められた。IgG および IgA が上昇し，各種ウイルスの抗体価も高かった。

表 1 血液一般検査

WBC	1.3×10 ³ (L)
RBC	3.67×10 ⁶ (L)
Hgb	11.7 g/dl
Hct	34.9%
Plt	36×10 ³ (L)
PT	12.6 sec (58%) (L)
A-PTT	28 sec (L)
フィブリノーゲン	200 mg/dl
D-ダイマー	4.μg/ml (H)
S-FDP	176 μg/ml (H)
ESR	1 h 33 mm 2 h 72 mm

(H) は高値，(L) は低値を示す

表 3 血清学的検査

IgA	469 mg/dl (H)
IgG	1940 mg/dl (H)
IgM	125 mg/dl
C 3	76 mg/dl
C 4	10 mg/dl (L)
HCV	(－)
梅毒反応	TPHA (－) ガラス板 (－)
リンパ球表面マーカー	
CD 4	26.7%

(H) は高値，(L) は低値を示す

IV. 画像診断および内視鏡所見

腹部エコーでは，胆嚢，腎に異常はなく肝は軽度腫大，脾は腫大していた。内視鏡検査では胃および十二指腸に異常はみられなかったが食道には長径 3.1～3.5 cm の潰瘍が認められ，その部位から生検が行われた。

V. 入院経過

発熱が続き病状は改善しなかった。肝機能も

表 2 生化学検査

T. P	7.3 g/dl
アルブミン	4.0 g/dl
総ビリルビン	0.64 mg/dl
ZTT	22.4 KuU (H)
GOT	76 IU/L (H)
GPT	47 IU/L (H)
LDH	964 IU/L (H)
AL-P	185 IU/L
γ-GTP	21 IU/L
CPK	21 IU/L (L)
アミラーゼ	108 U
BUN	22 mg/dl (H)
クレアチニン	0.8 mg/dl
総コレステロール	153 mg/dl
CRP	4.6 mg/dl (H)
フェリチン	2000 ng/ml (H)
アデノシンデアミナーゼ	50.2 IU/L (H)

(H) は高値，(L) は低値を示す

表 4 ウイルス抗体価

EBV	VCA-IgG (FA)	1280 倍
EBV	VCA-IgM (FA)	10 倍未満
EBV	VCA-IgA (FA)	40 倍
EBV	EBNA (FA)	40 倍
EBV	EA-DR IgG (FA)	10 倍未満
EBV	EA-DR IgA (FA)	10 倍未満
CMV	IgG (EIA)	47.4
CMV	IgM (EIA)	0.8 未満
HSV	IgG (FA)	40 倍
HSV	IgM (FA)	10 倍未満
HIV	(+)	
	gp 160 (env) (+), gp 110 (env) (+),	
	p 68 (pol) (+), p 55 (gag) (±), p 52	
	(pol) (+), gp 41 (env) (+), p 40 (gag)	
	(±), p 34 (pol) (+), p 25 (gag) (+),	
	p 18 (gag) (－)	

GOT, GPT, LDHともに上昇し, 9月12日には GOT 299 IU/L, GPT 147 IU/L, LDH 4195 IU/Lにまで上昇した。種々の治療に対する効果が現れないので強力な組織球増殖抑制効果のある VP-16 の使用も考えたが, 患者が帰郷を強く希望したため, 1995年9月14日退院となった。なお, 患者は帰郷後まもなく永眠したとのことであった。

VI. 病理学的, 病理組織化学的検索結果

骨髓塗抹標本でギムザ染色を行った。骨髓のクロットおよび食道生検については, H-E 染色, PAS 反応および免疫組織化学的検索を施行した。抗 CMV 抗体 (DAKO, 希釈済抗体), 抗 HSV 抗体 (DAKO, 希釈済抗体), 抗 HIV-p 24 抗体 (DAKO, 1:10) および抗 HIV-gp 41 抗 (American Bio-Technologis, 1:200) は酵素抗体法で検索した。EBV の検出には EBER oligonucleotides を用いて *in situ* hybridization 法を施行した。

骨髓塗抹標本では異型性はみられないが, 大型で泡沫状の胞体を有するマクロファージが豊富で, これらマクロファージは白血球や赤血球などの血球や, 細胞破片に対する貪食像が強く, 全体の 7.2% と上昇していた (写真 1)。一方, 3 系統の造血細胞ともに減少していた。クロット標本でもほぼ同様の所見が認められ, 種々の血球を貪食したマクロファージがみられ, 散在性に集簇索を形成し, この部位には変性細胞や細胞破片も認められた (写真 2)。同標本の免疫組織化学的検索結果は, CMV が多くの顆粒球やリンパ球の核に陽性であったが, HSV は陰性であった。一方, EBV は極少数のリンパ球に陽性であった (写真 3)。HIV-p 24 は少数のマクロファージの細胞質に陽性所見を示したが, HIV-gp 41 は陰性であった。

食道生検標本では潰瘍が認められ, 肉芽形成部にはリンパ球, マクロファージ, 好酸球, 形質細胞が浸潤し, 残存粘膜上皮内への炎症細胞の侵入が強く食道炎の所見を示していた。扁平上皮細胞は空胞状に腫大し, 細胞間浮腫が強く, 核はスリガラス状で核周囲の Halo もみられウイルス感染が示唆された (写真 4)。PAS 反応で真菌などの寄生物は認められなかった。同標本の免疫組織化学的検索結果は CMV がリンパ球および扁平上皮の核に陽性所見を示したが (写真 5), HSV は陰性であった。EBV はリンパ球の核に, HIV-p 24 はマクロファージの細胞質にそれぞれ陽性

所見を示したが (写真 6), ともに陽性細胞の数は極少数であった。HIV-gp 41 は陰性であり, 骨髓所見と同様の検索結果であった。HSV については食道, 骨髓ともに陽性所見は得られなかった。

VII. 考 察

VAHS は Risdall ら¹⁾により提唱された疾患概念である。現在は種々の感染症によって起こる類似の臨床像を呈する症候群を infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS) ととらえ, その中でウイルス感染によって起こるものを VAHS と考えている。原因となるウイルスは EBV^{2,3)}, CMV⁴⁾などのヘルペス属ウイルスが中心ではあるが, HIV⁵⁾などによる症例もみられる。今回われわれの経験した症例はこれらウイルスの複合感染であり, VAHS の基礎疾患としては自己免疫および類縁疾患, 免疫不全, 悪性腫瘍などがあげられており, 当症例は HIV 感染による免疫不全が最も考えられた。しかし EBV, CMV 感染⁶⁾と HIV 感染との前後関係については特定できなかった。VAHS の診断では⁷⁾, 骨髓でのマクロファージの血球貪食現象は必須であるが以下の 2 つの条件を満たさなければならないとされている。1 つは他の hemophagocytic syndrome である malignant histiocytosis (MH) および familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) の除外と, もう 1 つはウイルス感染の証明である。MH との鑑別は臨床的に重症例については鑑別が困難であるが本症例に出現したマクロファージは異型性が全くみられないことから鑑別が可能であった。また FHL については発症年齢が 30 歳の成人例のため, 否定することができた。HIV についてはウイルス抗体価のみならず食道粘膜の免疫染色によりウイルスの証明ができ, 骨髓ではマクロファージの細胞質内に HIV-p 24 が陽性所見を示していた。このことから骨髓も HIV のよい標的臓器であると同時にマクロファージも標的細胞であることが示唆された。CMV, EBV も免疫染色で陽性所見を呈していた。

入院期間が短かったため, ウイルス抗体価の血清学的追加検索が十分にできなかったが EBV については VCA-IgG が高値, VCA-IgM が低値を示し, さらにウイルス活性の指標となる EA-DR IgG も低値のため, 既感染が考えられた。CMV についても IgG が高値, IgM が低値であることから既感染の状態が考え

られた。しかし、ウイルス既感染の状態で免疫不全となり潜在性ウイルスが再活性化されても必ずしもIgM抗体が上昇するとは限らず、ウイルス感染の診断には、生検が可能であれば本症例のように組織化学的検索によるウイルスの同定が必要と思われた。

以上、ウイルス複合感染による成人 VAHS の症例を報告したが、本症例の原因ウイルスは HIV, CMV, EBV の複合感染か、HIV 感染が引き金となりその後 CMV, EBV 感染を併発したのかは確定できなかった。

Summary

We report a case of VAHS (virus-associated hemophagocytic syndrome) due to a mixed infection with HIV (human immunodeficiency virus), CMV (cytomegalovirus), and EB virus. The patient, a 30-year-old woman, complained of fever, frontal chest pain, and weight loss. Laboratory data revealed pancytopenia, a low level of CD 4-positive lymphocytes (26.7%), and abnormal liver function. Antibody titers of EB-IgG and CMV-IgG were high, HIV and HSV antigens were detected, but HBV was not. A biopsy specimen obtained from the esophagus revealed active ulceration with the infiltration of inflammatory cells. Squamous epithelial cells showed characteristic cytoplasmic vacuolation, suggesting a viral etiology. Immunohistochemically, CMV, EBV and HIV-p 24 were detected in the nuclei of these cells. Fine needle aspiration of the bone marrow revealed hypoplasia of the three main types of marrow cells and some aggregates of macrophages could be found in the bone marrow. CMV, EBV and HIV-p 24 were also detected in the marrow cells. We consider this to be a VAHS case, in which complicated infections with several viruses overlapped with

the immunodeficiency caused by HIV infection.

文 献

- 1) Risdall, R.J., McKenna, R.W., Nesbit, M.E., Krivit, W., Balfour, Jr. H.H., Simmons, R.L., et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993~1002.
- 2) 川口裕之, 宮下俊之, 水谷修紀. EBウイルスによる VAHS と T細胞. *臨床免疫* 1994; 26: 8~14.
- 3) 吉村典子, 西岡新吾, 谷田 徹, 島 基, 池本英司, 亀井佳津子・ほか. Epstein-Barr virus によると思われる Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) の 1 例と本邦成人例の検討. *感染症学雑誌* 1991; 65: 472~476.
- 4) 城野憲二, 平井信孝, 稲田知久, 津田弘之, 石原 明, 宮山東彦. サイトメガロウイルスによるウイルス関連血球貪食症候群を併発した成人 T細胞白血病の 1 剖検例. *臨床血液* 1994; 35: 177~182.
- 5) Sasadeusz, J., Buchanan, M., Speed, B. Reactive hemophagocytic syndrome in human immunodeficiency virus infection. *J. Inf.* 1990; 20: 65~68.
- 6) 花房秀次, 松田文子, 田中葉子, 上杉妙子, 太田俊彦, 佐藤敏美・ほか. AIDS に合併したサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の早期診断及び治療効果判定における CMV 抗原検索の有用性. *感染症学雑誌* 1994; 68: 1105~1111.
- 7) 原 寿郎, 宮崎澄雄. 赤血球系 Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS), *Annual Review 血液 (総説)* 1993; 67~71.

写真1 骨髓スミア標本, 多数のマクロファージが認められる (May-Giemsa 染色, $\times 40$)

写真2 骨髓クロット標本, マクロファージの集簇像 (H-E 染色, $\times 40$)

写真3 骨髓クロット標本, 矢印はEBV陽性のリンパ球を示す。陽性部位は, 5-bromo-4-chloro-3-indolylphosphate/nitroblue tetrazolium 基質溶液で暗青色に発色している ($\times 100$)

写真4 食道生検標本, 粘膜上皮は空胞状に腫大し, ウイルス感染を思わせる (H-E 染色, $\times 20$)

写真5 食道の粘膜上皮の核 (矢印) にCMVが陽性である。陽性部位は, ファーストブルー基質溶液で青色に発色している ($\times 40$)

写真6 食道粘膜組織下マクロファージの細胞質にHIVが陽性である。陽性部位は, 3, 3'-diaminobenzidine 基質溶液で褐色に発色している ($\times 40$)