症例報告

サイトメガロウイルス関連血球貪食症候群および肺炎を併発した全身性エリテマトーデス

田中 康博^{*2}, 瀬尾龍太郎^{*1}, 永井 雄也^{*1}, 森 美奈子^{*1}
戸上 勝仁^{*1}, 藤田 晴之^{*1}, 倉田 雅之^{*1}, 松下 章子^{*1}
前田 明則^{*1}, 永井 謙一^{*1}, 小谷 宏行^{*3}, 高橋 隆幸^{*1}

Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemophagocytic syndrome and pneumonia

Yasuhiro TANAKA^{*2}, Ryutaro SEO^{*1}, Yuya NAGAI^{*1}, Minako MORI^{*1},
Katsuhiro TOGAMI^{*1}, Haruyuki FUJITA^{*1}, Masayuki KURATA^{*1}, Akiko MATSUSHITA^{*1},
Akinori MAEDA^{*1}, Kenichi NAGAI^{*1}, Hiroyuki KOTANI^{*3} and Takayuki TAKAHASHI^{*1}

^{*1}Department of Hematology and Clinical Immunology, Kobe City Medical Center General Hospital, Japan

^{*2}Yasuhiro Tanaka is currently at the Department of Hematology and Oncology,
Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan

^{*3}Department of Medicine, Kobe-Japan Post Hospital

(Received November 29, 2007)

summary

A 58-year-old female with systemic lupus erythematosus (SLE) and anti-phospholipid syndrome (APS) was referred and admitted to our hospital because of fever and pancytopenia. She had been taking small dose of prednisolone and azathioprine since 2003 with stable SLE and APS. Two weeks before the admission, she developed fever and common cold-like symptoms and was admitted to a hospital. Antibiotics were ineffective and thrombocytopenia manifested. Under a diagnosis of progressive SLE, bolus methylprednisolone was administered. However, she became pancytopenic and was transferred to our hospital. A bone marrow aspirate showed the hemophagocytosis and chest CT scanning revealed interstitial pneumonia. Cytomegalovirus (CMV) antigenemia test gave a positive result. A diagnosis of CMV-induced hemophagocytic syndrome (HPS) and CMV pneumonia was made. Gancyclovir resolved the pancytopenia, pneumonia, and fever. There have been only 3 reported cases of CMV-related HPS in collagen disease.

Key words—cytomegalovirus; hemophagocytic syndrome; interstitial pneumonia; systemic lupus erythematosus; gancyclovir

抄 録

症例は 58 歳の女性。31 歳より全身性エリテマトーデス (SLE) および抗リン脂質抗体症候群 (APS) のため prednisolone と azathioprine を内服し SLE と APS は安定していた。2004 年 10 月、発熱を伴う感冒様症状が出現したので近医に入院。抗生剤は無効で血小板減少が出現したので、SLE の増悪との診断のもとステロイドパルス療法が施行された。しかし、汎血球減少へと進展したので当院へ転院となった。骨髓穿刺で血球貪食像が認められ、胸部 CT で肺門部を中心とするスリガラス影が認められた。同日の cytomegalovirus (CMV) antigenemia が陽性であった。以上より、CMV 関連血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome ; HPS) および CMV 肺炎と診断。azathioprine を中止し prednisolone を減量して gancyclovir を開始。これにより解熱し汎血球減少は改善した。現在、外来通院中で CMV 感染の再発を認めていない。SLE などの膠原病に CMV 関連 HPS を併発することは稀であるため報告する。

緒 言

systemic lupus erythematosus (SLE) は多臓器に病変を来す自己免疫疾患でしばしば anti-phospholipid syndrome (APS) を合併する¹⁾。SLE に対しては prednisolone (PSL) が有効であるが、不応性

^{*1}神戸市立医療センター中央市民病院免疫血液内科

^{*2}京都大学医学部血液腫瘍内科

^{*3}神戸通信病院内科

の場合には免疫抑制剤の併用,あるいは大量 methylprednisolone (mPSL) の点滴投与 (mPSL パルス療法) が行われる²⁾. この免疫抑制剤の併用や mPSL パルス療法は免疫不全状態を招来し, 種々の感染症, 特に日和見感染が問題となってきた³⁾.

cytomegalovirus (CMV) は日和見感染症の原因ウイルスのひとつである. 健常者での初感染では一過性の急性肝障害や伝染性単核球症を引き起こすが⁴⁾, 免疫不全状態では腸, 肺, 中枢神経系, 眼などの全身臓器に重篤な炎症を引き起こし, 時に致命的になる⁵⁾. 近年, SLE などの膠原病に対する免疫抑制療法の普及により CMV 感染が問題となってきたため迅速な診断および治療が必要となりつつある³⁾.

今回, 我々は PSL と azathioprine を併用していた APS 合併 SLE 患者が mPSL パルス療法後に, 膠原病では稀な CMV 関連血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome ; HPS) を発症したので報告する.

症 例

患 者 : 58 歳, 女性, 主婦.

主 訴 : 発熱.

既往歴 : 58 歳よりステロイド糖尿病のためインシュリン療法中.

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 1977 年 (31 歳時) に SLE と診断され近医に通院していた. 2003 年 2 月に左後頭葉に脳梗塞を発症し精査の結果, APS の併発が明らかとなった. 同年 5 月よりステロイド糖尿病のため PSL は 5 mg/day に減量され, azathioprine 50 mg/day が併用された. これにより SLE と APS は安定していた. 2004 年 10 月 17 日より発熱および感冒様症状が出現したため 10 月 20 日近医に入院した. PSL が 30 mg/day に増量され抗生剤投与が行われたが解熱はみられなかった. 入院時には白血球 (WBC) 数 $1.2 \times 10^9/L$, ヘモグロビン (Hb) 濃度 11.2 g/dl, 血小板 (Plt) 数 $111.0 \times 10^9/L$ であったが 10 月 26 日には WBC $1.3 \times 10^9/L$, Hb 9.0 g/dl, Plt $91.0 \times 10^9/L$ と血球減少が進行したため SLE の増悪との診断のもと, 同日より mPSL 1 g/day によるパルス療法が開始された. しかし, 発熱は持続し, 11 月 1 日には WBC $1.1 \times 10^9/L$, Hb 9.1 g/dl, Plt $76.0 \times 10^9/L$ と汎血球減少が進行したため 11 月 2 日当院へ転院となった.

入院時現症 : 身長 162 cm, 体重 65 kg, 体温 38.6 °C, 血圧 146/60 mmHg, 脈拍 109/分, 経皮酸素飽和度 (SpO₂) 95% (room air). 意識清明, 眼瞼結膜は貧血様で, 表在リンパ節は触知しなかった. 聴診上肺に異常は認めず, 心音は亢進していたが雑音は聴取しなかった. 肝は右肋弓下 2.5 cm 触知したが脾は触知しなかった. 両下肢に軽度の浮腫を認めた. 神経学的には異常所見を認めなかった.

検査所見 (表 1) : 入院時の血液検査では WBC $1.3 \times 10^9/L$ (metamyelocyte 1%, band 34%, segment 14%, lymphocyte 45%, monocyte 3%, atypical lymphocyte 3%), Hb 9.2 g/dl, Plt $90.0 \times 10^9/L$ と汎血球減少を認めた. CRP は 10.9 mg/dl, LDH は 498 IU/L と共に上昇を認めた. GOT 66 IU/L, GPT 80 IU/L, γ -GTP 270 IU/L, Alp 498 IU/L と軽度の肝胆道系障害を認めた. 免疫学的検査では IgG 605 mg/dl, IgA 67 mg/dl, IgM 108 mg/dl と免疫グロブリンの低下を認めた. 抗核抗体と抗 RNP 抗体は陽性で補体の低下は認めず, 抗 DNA 抗体も陰性であったため SLE の活動性は低いと考えられた. また, フェリチン 3285 ng/ml, soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) 4540 U/ml, interferon- γ (IFN- γ) 151 pg/ml, interleukin-18 (IL-18) 3860 pg/ml といずれも高値であった.

腹部超音波検査と CT 撮影では軽度の脾腫を認めた. 骨髄検査ではマクロファージに貪食された赤血球や血小板が認められた (図 1). 胸部単純レントゲンでは右 cost-phrenic angle の鈍化と右下肺野に浸潤陰影を認めた. 胸部 high-resolution CT では右下肺野に bronchovascular bundle の肥厚と, 肺門部

図 1 骨髄中の血球貪食像. マクロファージの細胞質中に赤血球, 血小板が貪食され, 食胞形成がみられる. Wright-Giemsa 染色, $\times 1,000$.

表1 入院時検査所見

WBC	1.3×10 ⁹ /L	Glucose	137 mg/dl	IgG	605 mg/dl
metamyel	1.0%	TP	4.8 g/dl	IgA	67 mg/dl
Band	34.0%	Alb	2.8 g/dl	IgM	108 mg/dl
Seg	14.0%	T-bil	0.7 mg/dl	C ₃	72 mg/dl
Lym	45.0%	CHE	202.0 ΔpH	C ₄	28 mg/dl
Mon	3.0%	GOT	66 IU/l	CH ₅₀	28.0 u/ml
atypical Lym	3.0%	GPT	80 IU/l	抗核抗体 (+)	(27.3)
RBC	2760×10 ⁹ /L	γ-GTP	270 IU/l	LE test (-)	
Hb	9.2 g/dl	ALP	303 IU/l	抗 DNA 抗体	<5 IU/ml
Ht	26.6%	LDH	498 IU/l	抗 Sm 抗体 (+ -)	(23.5)
Plt	90×10 ⁹ /L	UA	3.0 mg/dl	抗 RNP 抗体 (+)	(21.4)
Ret	21‰	BUN	8 mg/dl	抗 SS-A 抗体 (+ -)	(26.4)
		Cr	0.6 mg/dl	抗 SS-B 抗体 (-)	
PT (INR)	1.02	CRP	10.9 mg/dl	Lupus anticoagulant (-)	
APTT	31.5 sec	HbA1c	7.8%	抗 β ₂ GP1 抗体 (-)	
Fib	404 mg/dl	Fe	23 μg/dl	骨髓検査:	
D-dimer	3.8 μg/ml	UIBC	135 μg/dl	有核細胞数	17.5×10 ⁴ /μl
AT-III	77.2%	Ferritin	3285 ng/ml	巨核球数	44/μl
FM test (-)		sIL-2R	4540 U/ml	M/E 比	0.86
		IL-18	3860 pg/ml	赤芽球	43.2%
		IFN-γ	151 pg/ml	顆粒球	37.2%
				悪性細胞は認めず	

C₃, C₄, CH₅₀ の正常範囲は各々 65-135, 13-35, 29-48. sIL-2R (soluble IL-2 receptor), IL-18 および IFN (interferon)-γ の正常値は各々 450, 211, 20.6 以下.

図2 肺 CT 像 (high resolution). 肺門部を中心にスリガラス様陰影が認められる.

を中心とするスリガラス様陰影を認めた (図2). 11月5日のCMV antigenemiaがWBC 15万個あたり101/97細胞と強陽性であったためCMV関連HPSおよびCMV肺炎と診断した.

臨床経過

入院後, azathioprine を中止して PSL 20 mg/day

を継続し11月6日よりgancyclovir 500 mg/day 点滴静注を開始. これによって白血球および血小板減少は速やかに改善し, 11月11日にはCMV antigenemia は陰性化し, 11月12日には解熱した. 胸部レントゲン所見は改善し11月18日にはCT撮影でも肺野陰影は消失した. gancyclovir 投与は計2週間継続した. PSL は15 mg/day に減量し, 11月20日退院となった. 以後, 再燃を認めていない.

考 察

本症例の場合, 汎血球減少の原因として薬剤性血球減少, 血球貪食症候群, およびSLEの増悪が考えられた. azathioprine を中止しても血球減少は改善せず, 理学所見, 症状および免疫学的検査所見よりSLEの増悪は否定的で, 骨髓検査で血球貪食像を認めたため血球貪食が血球減少の原因と考えられた. HPSは家族性と反応性に大別され, 反応性はさらに薬剤, 感染症, 腫瘍および膠原病関連に分類される. 感染症関連HPSはさらにウイルス性, 細菌性, 結核性などに細分類される. ウイルス性HPSの原因ウイルスとしてはEpstein-Barr virus, herpes virus, CMV, human parvovirus B19など多岐にわたる⁶⁾. 本例の場合, 病歴聴取より家族性は否

定的であるため反応性であり, 上記のように SLE の活動性は乏しいため膠原病関連は否定的で, 薬剤関連も考えにくい状況であった. 一方, CT で間質性肺炎を認め, CMV antigenemia が陽性で, sIL-2R および IFN- γ も高値であったため CMV による HPS と診断した. CMV 感染の要因として前医での mPSL パルス療法が考えられるが, パルス療法前にすでに血小板減少が認められており, 少量の PSL と azathioprine の服用に加えてインシュリンを必要とする糖尿病を併発していたことを考慮すると, この時点で CMV 感染症および CMV 関連 HPS を発症していた可能性は否定できない. Ho らは臓器移植後において CMV の再活性化は PSL のみでは生じにくく, 免疫抑制剤の投与によって生じやすいと報告しており⁴⁾, 森らは inflammatory connective tissue disease においても同様の報告をしている³⁾. また, azathioprine を内服していた Crohn 病の小児患者に CMV 関連 HPS を発症したという報告もある⁷⁾. すなわち, azathioprine は CMV 感染のリスクファクターの 1 つであることが示唆される.

CMV による HPS は成人 T 細胞性白血病や臓器移植後の合併症として散見されるが⁸⁻¹⁰⁾, 本例のように膠原病に合併した報告は 3 例のみである^{5,11,12)}. 基礎疾患として, 1 例は本例と同様に SLE で⁵⁾, 残りは各々, 成人発症 Still 病¹¹⁾, 関節リウマチ¹²⁾である. そのうち 2002 年に Sakamoto らは SLE に合併した CMV 腸炎および HPS の症例を報告しているが, その患者は死亡しており⁵⁾, CMV 感染症に伴う HPS は致命的になり得ることを示唆しており, 注意が必要である.

CMV 感染の検査方法としては CMV antigenemia 法¹³⁾のほかに shell vial 法や PCR によるウイルス量測定がある¹⁴⁾. この中で, shell vial 法や PCR 法は高感度のために偽陽性が多く, 必ずしも臨床病態と相関しない¹⁴⁾. 一方, antigenemia 法は感度が高く偽陽性率が少なく臨床病態とも相関し¹⁴⁾, 迅速に結果が得られるため 3 つの中で最も有用と考えられる. 辻らは 2001 年に CMV antigenemia 法が膠原病に合併した CMV 感染症の早期診断に有用であったと報告している¹⁵⁾. 今後, 膠原病で免疫不全状態にある患者では CMV 感染に注意を払い, 疑われる場合には CMV antigenemia を早期に測定する必要がある.

文 献

- 1) Ruiz-Irastorza, et al. : Systemic lupus erythematosus. *Lancet* **357** : 1027-1032, 2001.
- 2) Toubi, E., et al. : Systemic lupus erythematosus vasculitis : a current therapeutic overview. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* **6** : 87-97, 2004.
- 3) Mori, T., et al. : Incidence of cytomegalovirus reactivation in patients with inflammatory connective tissue diseases who are under immunosuppressive therapy. *J. Rheumatol.* **31** : 1349-1351, 2004.
- 4) Ho, M. : Observations from transplantation contributing to the understanding of pathogenesis of CMV infection. *Transplant. Proc.* **23** (Suppl 3) : 104-109, 1991.
- 5) Sakamoto, O., et al. : Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemophagocytic syndrome and colitis. *Intern. Med.* **41** : 151-155, 2002.
- 6) Tsuda, H. : Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int. J. Hematol.* **65** : 215-226, 1997.
- 7) Babu, T.G., et al. : Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome in a child with Crohn's disease receiving azathioprine. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **39** : 418-421, 2004.
- 8) Shirono, K., et al. : Adult T cell leukemia with cytomegalovirus associated hemophagocytic syndrome. *Rinsho Ketsueki* **35** : 177-182, 1994 [in Japanese, Abstract in English].
- 9) Yokoyama, T., et al. : Cytomegalovirus disease accompanied by severe hypoproteinemia in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Rinsho Ketsueki* **37** : 358-361, 1996 [in Japanese, Abstract in English].
- 10) Karras, A., Thervet, E., Legendre, C. : Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients : report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* **77** : 238-243, 2004.
- 11) Amenomori, M., et al. : Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome in a patient with adult onset Still's disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* **23** : 100-102, 2005.
- 12) Sekiuchi, M., et al. : Hemophagocytic syndrome associated with hypercytokinemia in a patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* **43** : 696-702, 2003 [in Japanese, Abstract in English].

- 13) Van der Bij, W., et al. : Rapid immunodiagnosis of acute cytomegalovirus infection by monoclonal antibody staining of blood leukocyte. *J. Med. Virol.* **25** : 179–188, 1988.
- 14) Tanabe, K., et al. : Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay, polymerase chain reaction, serology, and shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation. *Transplantation* **64** : 1721–1725, 1997.
- 15) Tsuji, T., et al. : Cytomegalovirus antigenemia assay as a usual tool for early diagnosis and therapy for cytomegalovirus infection in three cases with collagen disease. *Jpn. J. Clin. Immunol.* **24** : 29–35, 2001 [in Japanese, Abstract in English].