<症例報告>

重症ヘルペス肝炎を合併したと考えられた
骨髄移植後の1剖検例

柿木嘉平太 橘 良哉 米島 博嗣
 荻野 英朗 里村 吉威 鵜浦 雅志¹⁾
 三輪 淳夫²⁾ 平松 活志 中沼 安二³⁾

要 旨：症例は45歳の男性。1995年2月1日に慢性骨髄性白血病に対して同種骨髄移植を行い、急性移植片対宿主病合併のため免疫抑制療法を受けていた。症状は軽快し、一時退院となったが、6月22日（移植後141日目）肺炎を発症し再入院となった。7月30日より前額部に水疱性皮疹（皮膚生検で単純ヘルペス感染(HSV)と診断）が出現した。このときALT 2394 IU/l, AST 2103 IU/l とトランスアミナーゼの急上昇を示す肝障害を認め、血小板数2.4万/ μ l, FDP 61.3 μ g/dl とDICの合併も認めた。8月5日、肺炎の増悪による呼吸不全により死亡した。剖検では、肝小葉中心性に出血性凝固壊死を認め、HSV-2のポリクローナル抗体を用いた免疫染色からもHSV-2感染による肝障害と推察された。免疫能の低下した宿主においては、HSV感染により重症肝炎を呈する場合があります。留意すべきと考えられた。

索引用語： 単純ヘルペスウイルス 急性肝炎 骨髄移植

はじめに

骨髄移植(bone marrow transplantation: BMT)後には、薬剤、輸血、放射線照射等の様々な原因により高頻度に肝障害を合併することが知られている^{1,2)}。また、BMT後の免疫抑制下では肝炎ウイルス以外にもEBウイルス、サイトメガロウイルス(CMV)等によるウイルス性肝障害も合併しやすいとされている²⁻⁴⁾。今回、我々はBMT後に単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)による重症肝炎を合併したと思われる症例を経験したので報告する。

症 例

症例：45歳、男性。

主訴：発熱、呼吸困難。

既往歴：30歳クモ膜下出血、胃潰瘍。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1994年12月、慢性骨髄性白血病の治療目的に当科入院し、翌年2月にHLAの完全一致した姉をドナーとして同種BMTを受けた。BMT後44日より皮膚・肝・消化器症状を示すgrade 4の急性移植片対宿主病graft-versus-host disease (GVHD)を合併したためステロイドパルス療法を行い、以後タクロリムスの投与を受けていた。症状は改善し同年5月27日に一時退院となった。外来にて経過観察していたが、発熱・呼吸困難が出現し6月22日（移植後141日目）胸部レ線検査にて肺炎が疑われ第2回入院となった。

入院時現症：意識は清明、皮膚にチアノーゼなし。黄疸（－）、貧血（－）。右背部下部に乾性ラ音を聴取した。心音に異常なし。腹部は平坦で軟。肝・脾は触

An autopsy case of severe herpes hepatitis after bone marrow transplantation

Kaheita KAKINOKI, Yoshiya TACHIBANA, Hiroshi YONESHIMA, Hidero OGINO, Yoshitake SATOMURA, Masashi UNOURA¹⁾, Atsuo MIWA²⁾, Katsushi HIRAMATSU, Yasuni NAKANUMA³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, ²⁾Department of Clinical Pathology, Toyama Prefectural Central Hospital

³⁾Second Department of Pathology, Kanazawa University

¹⁾富山県立中央病院内科, ²⁾同臨床病理科

³⁾金沢大学第2病理

<受付日1999年3月11日>

知せず、神経学的異常はなかった。

入院時検査成績(表)：血液学的検査では、赤血球数 294万/ μ l、ヘモグロビン値 10.4 g/dl と正色素性貧血を認めた。AST 52 IU/l、ALT 94 IU/l と軽度上昇を認め、ALP 1174 IU/l、 γ GTP 603 IU/l と胆道系酵素の著明な上昇を認めた。総ビリルビン値は 1.2 mg/dl と軽度上昇であった。また肝炎ウイルスマーカーは HBs 抗原、HCV 抗体ともに陰性であった。

入院後経過(図1)：入院時、胸部レ線および胸部 CT 検査にて間質性肺炎の所見を認めたため、抗生剤と CMV 感染症を疑いガンシクロビル投与を行った。また、GVHD の再燃を予防するためにプレドニゾロンを 10 mg/日から 60 mg/日へ増量した。入院後よりトランスアミナーゼ値は上昇傾向を示し 7 月 3 日の採血では AST 215 IU/l、ALT 672 IU/l と増加した。そこで薬剤性肝障害を疑いガンシクロビルおよび抗生剤の投与を中止したところトランスアミナーゼ値は低下傾向を示した。しかし、7 月 30 日頃より前額部全体に多発、散在する水疱と紅斑からなる皮疹が出現した。皮膚生検を施行したところ核内に球状の封入体を伴った表皮細胞を認め、HSV 感染による皮疹と診断した(図2)。また同時にトランスアミナーゼ値は急激な再上昇を示し、意識の混濁、傾眠傾向を認めた。8 月 4 日の採血では ALT 2394 IU/l、AST 2103 IU/l と高値を認め、また血小板数も 2.4 万/ μ l と減少し、FDP 値は 61.3 μ g/dl と増加し DIC の合併も認めた。胸部レントゲン写真上は間質影が増強し、翌 8 月 5 日に間質性肺炎の増悪による呼吸不全のため死亡した。

剖検：剖検肝は重量 1260 g で表面には ϕ 1-2 mm 大の乳白色壊死巣が無数に散在し、辺縁はやや鈍であった。H-E 染色では肝小葉構造は保たれているが、殆どの肝小葉内に focal あるいは perivenular に強い出血を伴った凝固壊死像を認めた。また、小葉内には apoptotic body も多数認められた。肝 GVHD に特徴的とされる胆管上皮細胞の好酸性変化や核異型は認められず、肝静脈や中心静脈の閉塞を示唆する所見も認めなかった。壊死巣周囲の肝細胞内には核封入体は認めなかった(図3)。次に、単純ヘルペスウイルス 1、2 およびサイトメガロウイルス抗原に対する免疫染色を施行したところ、単純ヘルペス 1 およびサイトメガロウイルスに関しては染色陰性であったが、単純ヘルペス 2 では類洞内リンパ球の核に濃染を認めた(図4)。なお副腎でも出血性凝固壊死の像を認めており、全身性 HSV-2 感染に伴った HSV 肝炎と考えられた。

考 察

近年、主として血液悪性疾患を対象とする BMT が増加傾向を示しており、BMT 後の肝障害が予後に多大な影響を及ぼしていることが指摘されている。原因としては、GVHD, veno-occlusive disease of the liver, 薬剤性、ウイルス性および原疾患の肝浸潤などがあげられるがこれらの要因が複数で関与していることも多いと言われており鑑別診断に苦慮するケースが多い^{1~4)}。一方、BMT 後の肝障害について肝生検や剖検による検討から比較的高頻度にウイルス感染を認めると報告されている²⁾。そのほとんどは不顕性感染であるが、原因ウイルスとして HCV や CMV が多く他には HSV や EB

表 入院時検査成績

WBC	8000/ μ l	ChE	4.7 IU/l
RBC	294 $\times$ 10 ⁴ / μ l	T.Chol	223 mg/dl
Hb	10.4 g/dl	BUN	13 mg/dl
Ht	31.8%	Cr	0.8 mg/dl
Plt	16.6 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Na	134 mEq/l
Hepaplastin	180%	K	4.0 mEq/l
ZTT	3.1 K.U.	Total protein	5.4 g/dl
TTT	8.8 K.U.	Albumin	58.2%
AST	52 IU/l	α_1 -globulin	8.1%
ALT	94 IU/l	α_2 -globulin	13.7%
LDH	497 IU/l	β -globulin	9.0%
ALP	1174 IU/l	γ -globulin	11.0%
γ GTP	603 IU/l		
T.Bil	1.2 mg/dl	HBsAg	(-)
		HCV-Ab	(-)

図1 臨床経過 IMP/CS: imipenem/cilastatin sodium, CEZ: cefazolin sodium, FLCZ: fluconazole, CyA: cyclosporin A, T. Bil: total bilirubin, ALT: alanine aminotransferase, γ GTP: gamma-glutamyl transpeptidase, BMT: bone marrow transplantation, GVHD: graft-versus-host disease

図2 前額部皮疹 肉眼所見では前額部を中心に直径3mm前後の発赤を伴った水疱の多発を認める(A). 皮膚生検組織像では水疱を形成し(B), 水疱内には封入体をもつ巨細胞を認める(C).

図3 剖検肝組織像(H-E染色) 肝小葉内に強い出血を伴った凝固壊死巣が散在しており(左, ×40), 肝静脈・肝内胆管には異常を認めず VODやGVHDを示唆する所見は認められない(右, ×100).

ウイルスなどが散見されている²⁻⁴⁾。

本症例では, BMT後約150日で著明なトランスアミナーゼの上昇を示す重症肝炎を呈し, その原因としてHSV-2感染が考えられた。一般に, HSVは非生殖器

を侵す1型と生殖器を侵す2型があり前者は主として口腔粘膜を介し, 後者は性的交渉によって感染するとされている⁵⁾。BMT後においては, HSV感染症は1~2週間目に口内炎や口唇炎として生じる頻度が高い^{2,3)}。

図4 剖検肝組織像(抗 HSV-2 抗体を用いた免疫染色) 類洞内浸潤リンパ球の核に濃染を認める。

多くは体内に既感染しているウイルスの再活性化によるものと考えられており、BMT 前のウイルス抗体価の高い症例で 82 %, 抗体価の低い症例でも 25 % に発症を認めると報告されている⁶⁾。本症例では BMT 前の HSV 抗体価は補体結合反応にて 16 倍と陽性で酵素免疫法でも IgG 型 HSV 陽性であった。また、GVHD に対して強力な免疫抑制療法を行ったため再活性化を来す危険性が高い状態にあったものと考えられた。HSV による肝障害は通常、健常者では一過性、軽度であり重症化することはまれとされている⁷⁾。しかし、消耗性疾患や免疫抑制療法中の症例では劇症肝炎を来すことも報告されている⁸⁻¹³⁾。HSV 肝炎の肝組織像は、出血性凝固壊死が特徴的であり典型例では壊死巣周囲の Cowdry A 型の核封入体を認める。壊死巣周囲の細胞内に免疫染色および電顕にて HSV が証明されれば確定診断となる^{7,14-16)}。本症例では肝および副腎内に出血性凝固壊死巣¹⁷⁾が認められ、免疫染色では肝類洞内リンパ球の核に濃染を認めた。また、同時期に HSV 感染による皮疹が出現しており、HSV の全身感染に伴った HSV 肝炎を来したのと考えられた。壊死巣周囲の肝細胞には HSV は証明されなかったが、Goodman らは HSV 肝炎の剖検例を検討した結果、ウイルスが肝組織内に証明されなかった症例に関しては抗ウイルス薬の投与が影響している可能性を報告している¹⁵⁾。

BMT 後などでの免疫抑制状態にある症例では、通常は軽度の肝障害しか来さない HSV 感染でも重症肝炎が発生することがあること、また頻度は少ないものの HSV 肝炎は一旦重症化すると致死的事であることを念頭におき、BMT 後の肝障害を検討する際には HSV 感染の可能性を考慮する必要があると思われた。

文 献

- 1) McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, et al: Intestinal and hepatic complication of human bone marrow transplantation. Part I. *Gastroenterology* 90: 460-477, 1986
- 2) McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, et al: Intestinal and hepatic complication of human bone marrow transplantation. Part II. *Gastroenterology* 90: 770-784, 1986
- 3) 木村之彦, 鈴木章孝, 外山圭助: 移植後感染症の特徴と治療, 「骨髄移植マニュアル」高久史麿, 手島博文, 北村 聖編, 中外医学社, 東京, 1996, p127-143
- 4) Azar N, Valla D, Abdel-Samad I, et al: Liver dysfunction in allogeneic bone marrow transplantation recipients. *Transplantation* 62: 56-61, 1996
- 5) 古田精市: ウイルス感染症-肝炎ウイルスによるものを除く-, *日本臨牀* 46: 802-806, 1988
- 6) 正岡 徹: ヘルペス群ウイルスハイリスクグループとその重症化について, *日本臨牀* 47: 395-400, 1989
- 7) Wight DG: Virus infections (other than hepatotropic viruses). In: *Systemic pathology. Liver, biliary tract and exocrine pancreas*. Edited by Wight DG. Volume 11, 3rd edition, Churchill Livingstone, New York, 1994, p125-134
- 8) Whitley RJ, Levin M, Barton N, et al: Infection caused by herpes simplex virus in the immuno-compromised host: natural history and topical acyclovir therapy. *J Infect Dis* 150: 323-329, 1984
- 9) Connor RW, Lorts G, Gilbert DN: Lethal herpes simplex virus type 1 hepatitis in normal adult. *Gastroenterology* 76: 590-594, 1979
- 10) Rubin MH, Ward DM, Painter CJ: Fulminant hepatic failure caused by genital herpes in a healthy person. *JAMA* 253: 1299-1301, 1985
- 11) Francis TJ, Osuntokun BO, Kemp GE: Fulminant hepatitis due to herpes hominis in an adult human. *Am J Gastroenterol* 57: 329-332, 1972
- 12) Taylor RJ, Saul SH, Dowling JN, et al: Primary disseminated herpes simplex infection

- with fulminant hepatitis following renal transplantation. *Arch Intern Med* 141 : 1519—1521, 1981
- 13) Williams TL, Morgan JR, Denzler TB : Fulminant herpes simplex hepatitis following coronary bypass and postcardiotomy syndrome. *Am Heart J* 110 : 679—680, 1985
- 14) 三宅和彦：その他のウイルスと肝。「ウイルス肝炎—肝感染症」鎌田武信，武藤泰敏編，中山書店，東京，1994，p279—291
- 15) Goodman ZD, Ishak KG, Sesterhenn IA : Herpes simplex hepatitis in apparently immunocompetent adults. *AJCP* 85 : 694—699, 1986
- 16) Wong KK, Hirsch MS : Herpes virus infection in patients with neoplastic disease. Diagnosis and therapy. *Am J Med* 76 : 464—478, 1984
- 17) Joseph TJ, Vogt PJ : Disseminated herpes with hepatoadrenal necrosis in an adult. *Am J Med* 56 : 735—739, 1974
-