< 症例報告 >

血球貪食症候群を併発した劇症肝炎の1例

野崎 昌俊 乾 あやの* 十河 剛* 小松 陽樹 藤澤 知雄*

要 旨：血球貪食症候群は、発熱、凝固異常、肝機能異常を特徴とし、重症な場合は意識障害を伴うため、劇症肝炎と臨床的に鑑別するのが困難な場合がある。筆者らは、血球貪食症候群を契機に劇症肝炎を発症した15歳男児を経験した。血球貪食症候群に対してはステロイド剤、血漿交換、シクロスポリンにより終息させることができたが、肝細胞の広範な壊死を阻止することはできず、かつ肝細胞は再生できなかった。原因不明の脳症を伴う肝機能異常では血球貪食症候群も念頭にいれ、病初期にできる限りの肝生検(経頸静脈的肝生検を含め)と骨髓検査が重要であると考えられた。今後さらに、両者を鑑別するためのサイトカインマーカーを同定する必要がある。

索引用語： サイトカイン 肝移植 予後

はじめに

血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome, 以下HPSと略)の病態は、感染症などを契機としたT細胞およびマクロファージの異常活性化によるTNF- α 、IFN- γ などを中心としたサイトカインの過剰産生である^{1,2)}。その結果、発熱、汎血球減少、血管内皮炎による凝固能異常、ミトコンドリアの機能障害によるトランスアミナーゼの高値などがみられ、劇症肝炎との鑑別が困難な場合が少なくない。しかし、HPSでは血球を貪食した異常細胞はみられるが、肝細胞の広範な壊死や肝内への炎症細胞の強い浸潤はみられず、劇症肝炎とは区別される。我々はHPSを契機に劇症肝炎に至った症例を経験したので報告する。

症 例

症例：15歳、男児。

主訴：発熱、黄疸、意識障害。

家族歴：特記事項なし。血族結婚なし。3人兄弟の長男。

既往歴：特記事項なし。現病発症までに常用薬の内服歴なし。

現病歴：2001年12月1日より38°C台の発熱、筋肉痛がみられ近医にて投薬を受けるも改善せず、8日に同医に入院した。抗生剤[8-10日アスピロキシリン(ASPC):2g/日, 11-13日セフォペラゾンナトリウム(CPZ):2g/日, 14-17日塩酸ミノサイクリン(MINO):200mg/日, 15-17日はASPC:2g/日で併用]、鎮痛剤[ロキソプロフェンナトリウム:8-11日60mg/日, 16-25日80mg/日]にて加療されていた。発熱が持続するため20日よりプレドニゾロン30mg/日の投与を開始された。この時、AST 41 IU/l、ALT 24 IU/lと正常範囲内であったが、LDH 553 IU/l、フェリチン2,690 ng/mlと上昇していた。翌日には解熱したが、25日よりAST 45 IU/l、ALT 49 IU/lと軽度の上昇がみられ、27日にはAST 196 IU/l、ALT 214 IU/l、LDH 726 IU/lとさらに上昇し、同日夜より38.8°Cの発熱がみられ、その後38°C台の弛張熱が続いた。30日にはAST 2,055 IU/l、ALT 2,530 IU/l、LDH 2,140 IU/lと4桁まで上昇し、総ビリルビン1.7 mg/dl、直接ビリルビン1.3 mg/dlと上昇した。その後も臨床症状が改善しないため、2002年1月1日

A case of hemophagocytic syndrome associated with fulminant hepatitis

Masatoshi NOZAKI, Ayano INUI*, Tsuyoshi SOGO, Haruki KOMATSU, Tomoo FUJISAWA*

Department of Pediatrics, National Defense Medical College

* Department of Pediatrics, International University of Health and Welfare, Atami Hospital

防衛医科大学校小児科

*現 国際医療福祉大学附属熱海病院小児科

<受付日 2004年7月20日><採択日 2004年9月30日>

に君津中央病院小児科へ転院した。抗生剤[1-8日, ホスホマイシンナトリウム(FOM):4g/日], γ グロブリン等で加療されるも弛張熱は続き, 黄疸, 肝機能の増悪がみられ, 4日よりPT 38.7%, ヘパラスチンテスト 33.7%と凝固障害がみられた。7日頃から軽度の意識障害が認められたため, 8日(第39病日)当科へ紹介入院となった。

入院時現症:身長171 cm(+0.51 SD), 体重65 kg(+0.57 SD), 血圧116/58 mmHg, 心拍数106/min, 呼吸数23/min, 体温:40.7°C, 意識状態は呼びかけに対して開眼し, 疎通性はあるが傾眠傾向であり, 肝性昏睡II度と判断した。皮膚は黄染し, 癒合傾向のある径が約5 mmの紅色小丘疹を全身に認めた。眼球結膜も黄染していた。腹部はやや膨隆し, 肝は軟で圧痛はなかったが右季肋下に3 cm触知した。脾は触知しなかった。

入院時検査所見(表1, 2):血小板数が軽度低下している以外には他の血球系の減少はなかった。直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症とLDH高値を含むトランスアミナーゼ値の高値がみられ, ASTのアイソザイムはミトコンドリア分画(m-GOT)が高値であった。総コレステロールは正常下限であったが, トリグリセラ

イドは正常上限であった。フェリチン, インターロイキン2レセプター抗体(IL-2R), 尿中 β 2マイクログロブリン(β 2-MG)が高値であり, HPSを代表とする高サイトカイン血症とミトコンドリアの機能障害と判断した。NK細胞活性は3%と低下していた。一方, プロトロンビン時間(PT)とヘパラスチンテスト(HPT)は低下し, また肝細胞増殖因子(HGF)が上昇し, 脳波では1~1.5 Hzの δ 波優位の徐波がみられ劇症肝炎も疑われた。しかし, 劇症肝炎あるいはHPSの原因となる細菌やウイルス学的検索は可能な限り行ったが, 有意な病原体の関与は認められなかった。

臨床経過(図1):当科の入院時は, 肝性昏睡II度, 持続する高熱, トランスアミナーゼ高値でかつm-GOTの上昇, フェリチン高値, 尿中 β 2-MG高値, 凝固能低下などからHPSによる劇症肝不全を疑い, 血漿交換, シクロスポリン投与, メチルプレドニゾロンパルス療法を行った。これにより, 速やかに解熱し, フェリチンや尿中 β 2-MG, IL-2Rなどのサイトカインマーカーは低下したが, 脳症は進行し, 1月10日(第41病日)には肝性昏睡III度へ, 42病日には肝性昏睡IV度に進行した。この頃よりトランスアミナーゼ値の急激な低下と総ビリルビン値の上昇がみられ, 触診にて肝

表1 入院時検査所見 (1)

血算		生化学		2.5 AS 活性	819 pmol/dl
WBC	13,900/ μ l	T-bil	12.4 mg/dl	HGF	9.73 ng/ml
Band	49%	D-bil	8.4 mg/dl	AFP	6 ng/ml
Seg	43%	AST	1128 IU/l	PIVKA 2	<1 mAU/ml
Eo	1.0%	ALT	1135 IU/l	セルロプラスミン	17.5 mg/dl
Mono	2.0%	mGOT	30 IU/l	Cu	77 μ g/dl
Lymph	5.0%	LDH	765 IU/l	尿中 Cu	600 μ g/day
RBC	4.90×10^6 / μ l	ALP	359 IU/l	アミノ酸分析 Fischer 比	0.899
Hb	13.9 g/dl	LAP	295 IU/l	免疫	
Ht	39.9%	γ -GTP	42 IU/l	CRP	1.6 mg/dl
Plt	7.8×10^4 / μ l	TBA	180.8 μ mol/l	IgG	1350 mg/dl
凝固		TP	5.2 g/dl	IgA	229 mg/dl
PT	18.8 s(29.3%)	Alb	2.9 g/dl	IgM	122 mg/dl
APTT	46.4 s(cont 30.3 s)	T-cho	130 mg/dl	ANA	40 倍
HPT	18.9%	TG	154 mg/dl	IL-2 R	14400 U/ml [正常値: 220-530 U/ml]
Fibg.	212 mg/dl	Glu	105 mg/dl	Ferritin	39590 ng/ml [正常値: 23-250 ng/ml]
FDP	7 μ g/ml	BUN	11 mg/dl	T/B/NK Cell	[正常値: 60.3-83.5/4.9-20.9/3.3-20(%)]
D-dimer	11.7 μ g/ml	Cre	0.80 mg/dl		75.8/18.9/1.8(%)
TAT	22.5 mg/ml	Na	125 mEq/l	CD 4/8 比	0.51 [正常値: 0.79-3.15]
トロンボモジュリン	55.5 U/ml	K	3.5 mEq/l	NK 細胞活性	3% [正常値: 10-20%]
VW 因子	376%	Cl	82 mEq/l	尿中 β 2-MG	2107 μ g/l [正常値<200 μ g/l]
第 V 因子	53%	CK	106 IU/l		
		Ammonia	53 μ mol/l		

表 2 入院時検査所見 (2)

細菌検査			
血液, 便, 尿, 咽頭		有意菌は認められず	
ウイルス学的検索			
EB	VCA	IgM	(FA) <10 倍
		IgG	(FA) 40 倍
	EA	IgG	(FA) <10 倍
		EBNA	
	DNA		<2.0×10 コピー/100 万個 (real time PCR)
CMV		IgM	(EIA) <0.7 UA/ml
		IgG	(EIA) 6.8 index
CMV	C 10, C 11 抗原		(-)
HHV-6	DNA		<2.0×10 コピー/100 万個 (real time PCR)
HHV-7	DNA		<2.0×10 コピー/100 万個 (real time PCR)
パルボウイルス B19	IGM		(EIA) (-)
IgM-HA			(EIA) (-)
HBsAg			(EIA) (-)
sAb			(EIA) (-)
cAb			(EIA) (-)
HCVAb			(CLEIA) (-)
アデノ			(CF) <4 倍
インフルエンザ(迅速抗原)		A (-) B (-)

図 1 臨床経過

図2 第53病日の骨髓像(May-Giemsa 染色×1000):マクロファージが赤芽球や好中球を貪食している。

図3 剖検肝(HE×100):広範な肝細胞の脱落があり、再生像はみられない。脱落部にはリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認める。

は触れなくなった。劇症肝炎の増悪と考え、血液濾過透析も開始した。しかし、脳症の改善は得られなかった。10日にわたる血漿交換によっても脳症は進行し、PT値の悪化を認めたため、内科的治療は限界と考え、informed consentを得たのちに肝移植を目的に12日(第43病日)、慶応大学病院に転院となった。翌日(第44病日)には、脳症がV度まで進行していたため、14日(第45病日)深夜、母親をドナーとして生体部分肝移植術を施行することとなった。しかし、ドナーの開腹直後、患児の心機能の低下がみられ手術は断念した。15日(第46病日)の骨髓検査ではマクロファージが有核細胞数25,500個のうち3.2%にみられ、そのうちの55%に血球貪食像がみられていた。その後は血液濾過透析、シクロスポリン、ステロイドの投与が継続され、心機能は改善し、脳症も肝性昏睡II度まで回復した。しかし、21日(第53病日)より汎血球減少(白血球数 $1,700/\mu\text{l}$, Hb 8.8 g/dl , 血小板数 $1.7\text{ 万}/\mu\text{l}$)がみられ、黄疸(総ビリルビン 24.3 mg/dl , 直接ビリルビン 15.2 mg/dl)の増強と凝固能の低下(PT 17%)もみられ、骨髓像では(図2)、有核細胞数34,000個のうちマクロファージが8.2%で、その90%に血球貪食像がみられ、HPSの増悪がみられた。HPSのコントロールのため、26日(第58病日)再度当科へ転院となった。再転院後も血漿交換、血液濾過透析、シクロスポリンの投与等の内科的治療を継続した。31日(第63病日)の骨髓像では有核細胞数64,000個のうちマクロファージは1.0%でその50%に貪食像がみられるのみでHPSは改善していた。しかし、黄疸、凝固能は全く改善せず、31日夕から腹膜炎を併発し、2月1日(第64病日)には腹腔内出血がみられ、3日(第66病日)に死亡した。死

図4 剖検肝(HE×400):残存する肝細胞は膨化している。

亡直後、家族の同意を得て、肝の necropsy を行った。広範な肝細胞の脱落があり、再生像はみられなかった。脱落部にはリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認めた(図3)。残存する肝細胞は膨化していた(図4)。

考 察

HPSには様々な同義語があり、hemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophage activation syndromeなどの病名でも知られている³⁾。この病態は制御不可能な高サイトカイン血症として把握することができる。Cytotoxic T細胞やNK細胞の殺細胞機能障害により感染や薬剤など様々な原因によって刺激され、活性化されたリンパ球の細胞融解が障害され増殖が続き、サイトカインの過剰産生が起これ、その結果としてマクロファージの活性化が血球貪食に至ると考えられる^{1, 2)}。この時に関与するサイトカインはTNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-1 β , M-CSFなどとされている⁴⁾。HPSの症状は、①発熱、②皮疹、③凝固異常、④2

系統以上の血球減少, ⑤肝機能異常, ⑥肝脾腫などが特徴的とされる。これらの症状は異常に活性化されたサイトカイン等によって説明することが可能である。すなわち, ①発熱: $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, ②③皮疹と凝固異常: 活性化された血管内皮細胞による血管炎, ④2系統以上の血球減少: M-CSFによる骨髓抑制, ⑤⑥肝機能異常と肝脾腫: Kupffer細胞を中心とした肝網内系の活性化, と考えられる。さらに重症のHPSでは, 昏迷や意識障害など劇症肝炎と酷似した中枢神経症状もみられる⁵⁻⁷⁾。HPSの肝組織像の特徴は^{2, 8)}, 肝臓の基本構造は保たれており, 丹念に検索するとKupffer細胞の過形成, 血球を貪食する活性化したマクロファージの増殖がみられる。肝細胞は保たれているのが一般的であり, 壊死は存在しても部分的で, 劇症肝炎でみられるような広範な肝細胞壊死は認められない。終末像は, 劇症肝炎と異なり著明な肝脾腫を呈することが特徴である。

劇症肝炎と劇症肝不全の定義については, 我が国と欧米とで差異がみられる。すなわち, 我が国では劇症肝炎という病名が多用されているのに対し, 欧米では劇症肝不全という症候名で呼ぶことが多い。その理由は欧米では, いわゆる“肝炎”以外を原因とする肝不全例が多いのに対し, 我が国を含めた東南アジア地域ではウイルス性劇症肝炎が多く, 我が国では90%以上がウイルス性とされる⁹⁾。また, 毎年報告されている劇症肝炎全国集計の2002年度の結果(第29回日本急性肝不全研究会で報告)では1歳以下は除外され, 年齢分布も平均年齢±標準偏差では急性型が 47.2 ± 15.5 歳, 亜急性型が 49.4 ± 18.6 歳, LOHFが 49.4 ± 16.4 歳でほとんど小児期の劇症肝炎については集計の対象になっていない。しかし, 小児期の劇症肝炎の成因についての全国集計は1991年以降報告されておらず, この時点でも約2/3では成因が不明である¹⁰⁾。さらに小児期は欧米と同様に肝炎以外の原因による肝不全例が多い¹¹⁾。このように, 小児期の劇症肝炎あるいは劇症肝不全の成因を突き止めるためには, できる限り病理組織学的な検索をすることが重要と考えられる。

HPSの原因ウイルスが肝炎ウイルスであったとの報告もあり^{12, 13)}, 逆にHPSの原因の中で最も頻度の高いEBウイルスによる劇症肝炎の報告もある^{14, 15)}。とくにFeranchak¹⁵⁾らの報告では, EBウイルス関連の劇症肝炎の小児例に肝移植を行い良好な経過を得ている。このように劇症肝炎とHPSを鑑別することが困難な場合がある。さらに, HPSの補助診断として特異的

に上昇するとされるサイトカインに $\text{IFN-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$, IL-18 などが挙げられているが³⁾, 劇症肝炎でも肝内のマクロファージから同様のサイトカインが過剰に産生されていることがあり¹⁶⁾, 血中のサイトカインの変動からも両者を鑑別することは困難である。

本症例については, ①肝機能異常がみられる以前の発熱の原因究明がなされていないこと, ②肝機能異常がみられた初期に, 病理組織学的に肝細胞の壊死やリンパ球浸潤などのいわゆる“肝炎”像の有無が不明であったことから, HPSならびに劇症肝炎の発症時期と成因を確定することはできなかった。このような点から適切な時期に肝生検を行えば, 両者の鑑別は可能とも考えられるが, 多くの症例では凝固異常のために肝生検や骨髓検査の時機を逸してしまうことが多い。最近, 経頸静脈的肝生検が可能となり, 凝固異常や肝移植を考慮している症例が適応となっている¹⁷⁾。本症例でも経頸静脈的肝生検を用いて早期に肝生検を施行すれば肝の病理組織像を正確に把握できた可能性がある。

本症例は, ①10日以上続く発熱, ②進行する血球減少, ③骨髓での血球貪食細胞の増加, がみられ, 検査上も高フェリチン血症, 尿中 β_2 -MG高値, 高LDH血症, 肝機能異常などがみられ, HPSの診断基準は満たしていた。一方, 肝機能異常を症状発現とすると, その後13日目に意識障害がみられ, この時点でのPTが38.7%で劇症肝炎亜急性型の診断基準も満たしていた。本症例では肝機能異常が出現する以前に多種類の抗生剤ならびに鎮痛剤が長期間投与されており, 肝機能異常の原因には薬剤の可能性も考えられたが十分な検索ができず, 劇症肝炎の成因としても不明であった。

HPSの治療としては, ①異常に活性化されたサイトカインの除去を目的とした血漿交換, ②ミトコンドリア内膜の保護と異常活性化したT細胞の抑制に対するシクロスポリン投与, ③異常活性化マクロファージならびにT細胞の鎮静化に対するメチルプレドニソバルス療法が一般的になってきている。一方, 劇症肝炎では, 原因も多岐にわたるため, 人工肝補助療法, 肝炎の鎮静化, 感染症対策や栄養管理が一般とされるが, 確立された治療法はなく, 内科的治療に限界がくれば適切な時期に肝移植の適応を検討することが重要である。

本症例では, 肝性昏睡II度発症時, HPSの診断基準を満たしていたため, メチルプレドニゾロンバルス療法を中心としたステロイド剤とシクロスポリンの投与, 血漿交換および血液濾過透析を約1カ月間施行し,

血清フェリチン, sIL-2, LDH の低下傾向および骨髓での血球貪食像の消失がみられ, HPS の病勢は終息に向かっていた。しかし, 肝炎は進行し, 理学所見上, 肝臓は縮小傾向がみられ, 組織像からは広範な肝細胞の脱落があり, その中に再生像はなく, hemophagocytosis もみられず, 臨床的にも肝組織学的にも劇症肝炎に合致するものであった。本症例では HPS に引き続き, 何らかの機序で劇症肝炎に至ったと考えられた。同様の報告は成人例で久野ら¹⁸⁾が報告している。この例でも肝細胞の広汎な壊死を認めたのは長期にわたる経過の終末像であった。

臨床的に劇症肝不全像を呈した HPS の症例報告は散見されるが^{6, 13)}, 本症例のように長期にわたり内科的集約治療を行い, かつ病理組織学的に証明した症例は, 我々の検索した範囲では久野らの報告¹⁸⁾以外なかった。本症例では人工肝補助療法で生命を維持しつつ, 免疫抑制療法により HPS が鎮静化するまでに 3 週間程度の時間を要しており, この間にマクロファージを介した微小循環障害, IL-1 や IL-6 を介した肝障害などにより肝細胞壊死に至ったと考えられた。

本症例では HPS は集約的治療により終息させたものの, 肝予備能は改善せず唯一の救命処置として肝移植の適応と考えた。

HPS は一般的に骨髄移植が有効であるが, 肝移植は無効である。実際に HPS に肝不全を合併した例に対し肝移植を施した症例では¹⁹⁾, 肝移植を施行して 44 日後に HPS の進行により死亡している。

劇症肝炎と HPS は鑑別が困難な場合があり, 原因不明の劇症肝炎では HPS も念頭にいれ, 必ずフェリチン, sIL-2, 尿中 β 2-MG などのサイトカインを反映する指標を検索しつつ, 可能なかぎり, 病初期に骨髓検査や経頸静脈的肝生検を施行することが病態解明には重要と考えられた。今後さらに, 両者を鑑別できるサイトカインマーカーを同定する必要がある。

謝辞: 本症例をご紹介頂いた君津中央総合病院小児科沼田朋子先生, 村山圭先生に深謝いたします。また, 肝移植のご検討をいただいた慶應義塾大学医学部移植外科星野健先生に深謝いたします。

本症例の要旨は第 34 回日本肝臓学会東部会 (2002 年 11 月 29 日, 於: つくば) にて発表した。

文 献

- 1) 河 敬世. HPS の疾患概念の変遷. 臨床血液 1999; 40: 81-2
- 2) Arico M, Danesino C, Pende D, et al. Pathogenesis of Haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Hematol 2001; 114: 761-9
- 3) 今宿晋作. 血球貪食症候群. 小児内科増刊号 2003; 35: 1220-4
- 4) 横田俊平. 高サイトカイン血症症候群: その現況. Molecular Medicine 1996; 33: 980-8
- 5) Akima M, Sumi SM. Neuropathology of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. Hum Pathol 1984; 15: 161-8
- 6) Matsumoto H, Fujisawa T, Inui A, et al. Macrophage activation syndrome, the first sign of acute lymphoblastic leukemia in children? J Pediatr 2001; 138: 953
- 7) 山本克哉, 大竹正俊, 高柳 勝: 中枢神経系病変を示した血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome) に対する cyclosporin A および methylprednisolone パルス療法の効果. 脳と発達 2002; 34: 66-71
- 8) Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V, et al. Hepatic manifestation of Hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. Am J Gastroenterol 2001; 96: 852-7
- 9) 与芝 真. 劇症肝炎の診断基準をめぐって. 日消誌 1999; 96: 803-8
- 10) 原田友一郎, 長田郁夫, 田中雄二, 他. 小児劇症肝炎の診断と治療. 小児科臨床 1991; 44: 3167-7
- 11) 乾あやの, 野崎昌俊, 十河 剛. 急性肝不全 (劇症肝炎も含む). 小児内科 (増刊号) 2003; 34: 504-10
- 12) Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the international registry. Leukemia 1996; 10: 197-203
- 13) 山岸由幸, 加藤真三, 松永聖子, 他. A 型劇症肝炎に血球貪食症候群 (HPS) を合併した 1 例. 肝臓 2000; 41: 699-700
- 14) Papatheodordis GV, Delladetsima JK, Kallierou L, et al. Fulminant hepatitis due to Epstein-Barr virus infection. J Hepatol 1995; 23: 348-50
- 15) Feranchak AP, Tyson RW, Narkewits MR, et

- al. Fulminant Epstein-Barr viral hepatitis : orthotopic liver transplantation and review of the literature. *Liver Transpl Surg* 1998 ; 4 : 469—76
- 16) Toshima K, Mochida S, Ohno A, et al. Contribution of CD 14 to endotoxin-induced liver injury may depend on types of macrophage activation in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 246 : 731—5
- 17) Sheila Sherlock, James Dooley. Biopsy of the liver. In: *Diseases of the Liver and Biliary System*. Blackwell, Oxford, 2002
- 18) 久野千津子, 中村 稔, 真弓武仁, 他. 成人スチル病として経過観察中に急性肝炎を発症した hemophgocytic syndrome の1例. *日本臨床免疫学会誌* 1995 ; 18 : 256—64
- 19) Parizhsakaya M, Reyes J, Jaffe R. Hemophagocytic syndrome presenting as acute hepatic failure in two infants: clinical overlap with neonatal hemochromatosis. *Pediatr Develop Pathol* 1999 ; 2 : 360—6
-