混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD) の治療中にhuman herpes virus-6 (HHV-6) の再活性化に伴う血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome : HPS) を来した 1 例

北垣内みえ¹⁾ 多田久里守¹⁾ 田村 直人¹⁾ 高崎 芳成¹⁾
李 鍾碩²⁾

要 旨

症例は 40 歳, 女性. 倦怠感, 手指腫脹を主訴に某年 8 月当院受診した. 精査目的に入院し MCTD の基準を満たしたため, プレドニゾロン (PSL) 40 mg/日の投与を開始した. 治療反応性良好であったが発熱, 汎血球減少, 肝機能障害, フェリチン上昇が出現, 骨髓生検で HPS の診断に至った. 当初原病に伴う HPS と考えたが, 血中 HHV-6 DNA 値の上昇が判明し, HHV-6 の再活性化により HPS を発症したと判断した. ガンシクロビル投与と PSL の減量で病態は改善した. 膠原病治療中に発症した HPS の原因として潜在性の HHV-6 再活性化も考慮する必要がある.

[日内会誌 103 : 2571~2573, 2014]

Key words 混合性結合組織病, human herpes virus-6, 血球貪食症候群, ガンシクロビル

症 例

患者 : 40 歳, 女性. 主訴 : 手指腫脹と倦怠感.
既往歴 : 特記事項なし. 現病歴 : 某年 3 月より手指腫脹と Raynaud 現象, 倦怠感が出現し, 症状改善ないため 5 月に近医受診. 膠原病疾患を疑われ, 7 月に当科を紹介受診した. 初診時の採血で ANA 2,560 倍, 抗 U1-RNP 抗体 128 倍が指摘さ

れ, 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD) を疑い, 精査・加療目的に 8 月 8 日入院となった.

入院後経過 (図 1)

抗 U1-RNP 抗体陽性, 手指腫脹, Raynaud 現象, 顔面紅斑, 拡散能低下, 筋原性酵素上昇より, MCTD と診断. 筋力低下に対して 9 病日よりブ

[第 601 回関東地方会 (2013/11/09) 推薦][受稿 2014/05/07, 採用 2014/05/14]

¹⁾ 順天堂大学膠原病内科, ²⁾ 三和病院内科

Case Report; A case of adult human herpes virus-6 associated hemophagocytic syndrome with mixed connective tissue disease.

Mie Kitagaichi¹⁾, Kurisu Tada¹⁾, Naoto Tamura¹⁾, Yoshinari Takasaki¹⁾ and Shouseki Lee²⁾ : ¹⁾ Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine, Japan and ²⁾ Department of Internal Medicine, Sanwa Hospital, Japan.

図 1

著明な血球貪食を伴う組織球

図 2

レドニゾロン (prednisolone : PSL) 40 mg/日 (1 mg/kg) を開始した。治療開始後、速やかに臨床症状・検査値とも改善したが、28 病日より 38 度台発熱と炎症反応が上昇した。発熱以外の症状に乏しく各種培養提出後経過観察としたが、培養検査は陰性で、1 週間以上発熱が遷延したことから血球減少、フェリチン上昇、肝機能上昇より血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome : HPS) が示唆され 40 病日に骨髓生検を施行した。骨髓で組織球による貪食像が判明し、診断確定

となった (図 2)。

当初 MCTD に伴う HPS と考え、ステロイドパルス、シクロスポリン追加し、高サイトカイン血症に対して血漿交換療法も実施したが病態の改善なく、47 病日にシクロホスファミドパルス、54 病日に 2 度目のステロイドパルスを実施、55 病日より PSL 80 mg/日へ増量するも症状は遷延した。

また、64 病日より破碎赤血球、見当識障害などの血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) を示唆する症状もみられ、同日より再度血漿交換を再開し、破碎赤血球は消失した。

HPS の原因検索も並行し、53 病日提出の網羅的病原微生物検出試験において血中 HHV-6 DNA が検出され、67 病日提出の髄液検体からも HHV-6 DNA が確認された。前者は健常人でも検出され得るが、後者の検出は脳炎の合併を疑う所見であり、破碎赤血球を伴う見当識障害に関しては ADAM-TS13 活性低下もインヒビターも検出されなかったことから、HHV-6 再活性化により血栓性微小血管障害や脳炎を発症したものと考えた。

HHV-6 脳炎に対して、HHV-5 (CMV) 治療薬

であるガンシクロビル（ganciclovir：GCV）が有効であったとの報告があり、68 病日よりGCVを開始したところ、速やかに解熱し、汎血球減少や肝障害、見当識障害も回復を認めた。HHV-6 copy数を血中、髄液中でfollowしながら、GCVを継続し、PSL 30 mgまで減量した時点で自宅退院となった。

考 察

本症例の原因となったHHV-6は、HHV-5（CMV）、HHV-7と同じβヘルペスウイルス亜科に属するヘルペスウイルスで、突発性発疹の原因ウイルスとして知られており、他のヘルペスウイルス同様初感染後潜伏感染する¹⁾。90%以上の成人の体内に潜伏感染していると報告されており、宿主が免疫抑制状態に陥った際に再活性化する。GVHD (graft-versus-host disease) 様皮疹、間質性肺炎 (interstitial pneumonia：IP)、脳炎、骨髄抑制や血栓性微小血管障害 (thrombotic micro-angiopathy：TMA)、腸炎などの様々な病態に関与すると報告されており、本症例でもHPS、血栓性微小血管障害、脳炎を合併した^{2, 3)}。HPSとは組織球がサイトカインの影響を受け制御機能を失い、無秩序に異常増殖および活性化することにより引き起こされる疾患で、臨床的特徴としては高熱、肝脾腫、高LDH血症、高フェリチン血症、播種性血管内凝固症候群、血球減少と網内系組織での組織球の増殖と貪食像を呈する。一方、TTPは自己抗体であるADAMTS13インヒビターが出現し、ADAMTS13活性が低下することによって発症し、全身の細小血管に血小板血栓が形成される。血小板減少、微小血管症性溶血性貧血と、末梢組織の虚血による脳、腎などの臓器障害を来すが、本症例では経過

中ADAMTS13に関する検査異常は確認できず、TTPの関与は否定的と考えた。

本症例では当初、自己免疫疾患によるHPSを疑ったが、MCTD自体はPSLへの反応性が良好で、病勢が安定しつつあったことと、血清中・髄液中HHV-6 copy数の有意な上昇を認めたことから、HHV-6によるHPS、血栓性微小血管障害、脳炎と判断した⁴⁾。

MCTD加療中にHHV-6再活性化を来とし、VAHS (virus-associated hemophagocytic syndrome)を合併した1例を経験した。経過中、破碎赤血球が出現し、精神症状も合わせてTTPも鑑別に挙げたため、単純血漿交換療法も併用したが、GCV投与⁵⁾に伴い症状は改善した。血漿交換の離脱後も問題なく経過し144病日に自宅退院となった。小児領域や移植領域での報告が多いHHV-6だが⁶⁾、膠原病疾患の治療過程でHPSを合併した場合はHHV-6も含めたウイルスの再活性化を考慮し検索を行う必要があると推察される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Yamanishi K, et al: Identification of human herpes virus-6 as a causal agent for exanthema subitum. *Lancet* 1: 1065-1067, 1988.
- 2) Sawada J, et al: An adult case of relapsing human herpesvirus-6 encephalitis. *Internal Medicine* 46: 1617-1620, 2007.
- 3) Asada H: GVHD and HHV-6. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 3: 399-405, 2009.
- 4) 豊嶋崇徳：造血幹細胞移植とウイルス感染症. *臨床とウイルス* 39: 51-60, 2011.
- 5) 湯 華民, 他：ヒトヘルペスウイルス6とヒトヘルペスウイルス7. *ウイルス* 60: 221-236, 2010.
- 6) 吉川哲史：HHV-6と免疫異常. *臨床とウイルス* 39: 27-32, 2011.