

血球貪食症候群を契機に 全身性エリテマトーデスと診断された1例

藤原 瑠美[†] 笹木 晋¹⁾ 竹山 貴久¹⁾ 平 櫛 恵太¹⁾
山田 晴士²⁾ 久保西四郎²⁾ 太田 康介³⁾ 神農 陽子⁴⁾

IRYO Vol. 69 No. 1 (30-33) 2015

要 旨

症例は38歳女性。2週間以上持続する発熱、汎血球減少、LDH高値、全身リンパ節腫脹、脾腫にて当岡山医療センター紹介となった。高フェリチン血症、骨髓穿刺にて血球貪食像を認め、血球貪食症候群(Hemophagocytic Syndrome: HPS)と診断した。また、HPSの原因疾患として、悪性リンパ腫、感染症を除外し、全身性エリテマトーデス(Systemic Lupus Erythematosus: SLE)の診断基準のうち血球減少、抗核抗体陽性、抗dsDNA抗体陽性、タンパク尿陽性を認めたため、SLEと診断した。prednisolone (PSL)投与を開始したが、高熱は持続し、白血球の改善もみられなかったため、PSL増量に加えてcyclosporin Aを追加投与したところ、発熱、血球減少および高フェリチン血症は改善した。

HPSを契機にSLEと診断された症例は比較的まれであり、文献的考察を加えて報告する。

キーワード 血球貪食症候群, 全身性エリテマトーデス

はじめに

血球貪食症候群(Hemophagocytic Syndrome: HPS)は発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、汎血球減少、高フェリチン血症などを特徴とし、骨髓においてマクロファージ活性化と血球貪食を認める症候群である。二次性HPSの原因疾患としては、EBウイルス(Epstein-Barr virus: EBV)感染などの感染症、悪性リンパ腫、膠原病などが報告されている。今回、HPSを契機に診断された全身性エリテマトーデス

(Systemic Lupus Erythematosus: SLE)の症例を経験した。比較的まれな症例と考えられたため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

【症例】38歳女性

【主訴】発熱、頭痛

【現病歴】入院4カ月前より体重減少を認め、入院2週間前から発熱と頭痛が出現した。近医で抗生剤

国立病院機構岡山医療センター 教育研修部, 1) 同 総合診療科, 2) 同 血液内科, 3) 同 腎臓内科, 4) 同 臨床検査科 †医師

別刷請求先: 藤原瑠美 国立病院機構岡山医療センター 教育研修部 〒701-1192 岡山市北区田益1711-1

e-mail: r.fujiwara2014@gmail.com

(平成26年3月10日受付, 平成26年9月19日受理)

Systemic Lupus Erythematosus Diagnosed by Hemophagocytic Syndrome

Rumi Fujiwara, Susumu Sasaki¹⁾, Takahisa Takeyama¹⁾, Keita Hiragushi¹⁾, Haruto Yamada²⁾, Shiro Kubonishi²⁾, Kosuke Ota³⁾ and Yoko Shinno⁴⁾, Educational Training Division, 1) Department of General Medicine, 2) Department of Haematology, 3) Department of Nephrology, and 4) Laboratory Investigation Section, NHO Okayama Medical Center

(Received Mar. 10, 2014, Accepted Sep. 19, 2014)

Key Words: hemophagocytic syndrome, systemic lupus erythematosus

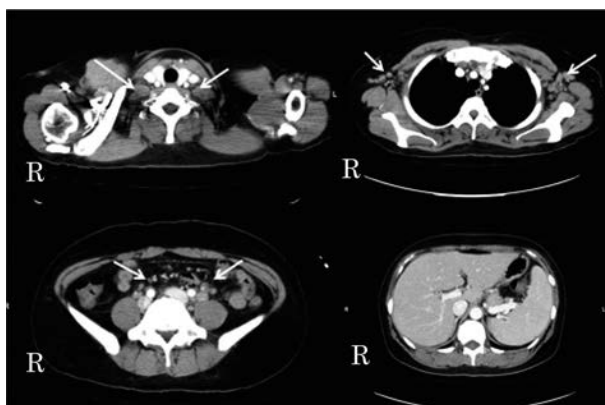


図1 入院時造影CT

を処方されるも解熱せず，入院3日前に他院を受診した。血液検査と造影CTより汎血球減少（白血球数 $2600/\mu\text{l}$ ），LDH高値，全身リンパ節腫脹，脾腫を認めたため，悪性リンパ腫とHPSの疑いで当岡山医療センター紹介受診，精査加療目的で入院となった。

【既往歴】流産（感染症が原因） 痔核（37歳時手術）

【アレルギー】なし

【家族歴】姉：バセドウ病（手術） 祖父：バセドウ病

妹：発熱をとまなう頸部リンパ節腫脹（詳細不明）

【入院時現症】体重 64.3 kg，身長 159.5 cm
意識清明，体温 37.0°C ，血圧 125/76 mmHg，
脈拍 76/min， SpO_2 98%（room air）

眼球結膜黄染なし。眼瞼結膜軽度蒼白。右後頸部に1-2 cm大の硬く，圧痛なく，可動性良好なリンパ節を触知した。腋窩リンパ節触知せず。呼吸音心音異常なし。

腹部平坦軟，腸蠕動音良好，心窩部に圧痛あり。下腿浮腫なし。

【検査所見】血液検査：表1のとおり

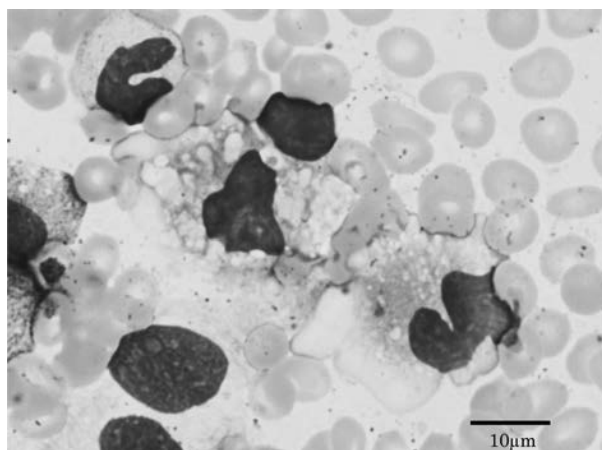
造影CT：頸部，腋窩など多発するリンパ節腫大，脾腫を認める。明らかな出血，壊死像は認めなかった（図1）。

骨髄穿刺：血球貪食像が散見されるが，異型細胞は認めなかった（図2）。

頸部リンパ節生検：傍皮質は増大しているが，リンパ腫細胞は認めない。

髄液検査：異常なし。

【臨床経過】入院時の血液検査では，白血球は前医にてG-CSFを投与されていたため正常値であったが，貧血，血小板減少，LDH高値，高フェリチン

図2 入院時骨髄穿刺所見 Wright-Giemsa 染色 $\times 600$

血症を認めた。また，骨髄穿刺にて血球貪食像を認め，HPSと診断した。骨髄穿刺にてリンパ腫細胞はみられず，頸部リンパ節生検でも反応性リンパ節腫大との結果であり，悪性リンパ腫は否定的であった。また，感染症検査ではEBV抗体検査は既感染パターン，サイトメガロウイルスアンチゲネミアと，抗ヒトパルボウイルスB19IgMは陰性であった。

入院初日よりcefepime $1\text{ g}\times 2/\text{day}$ を開始したが，高熱は持続し，白血球減少が進行したため，入院5日目よりprednisolone (PSL) $60\text{ mg}/\text{day}$ を開始した。血液検査にて血液異常，抗核抗体陽性，抗dsDNA抗体陽性であり，入院12日目よりタンパク尿が出現し，SLEの診断基準のうち4項目を満たしたため，HPSを併発したSLEと診断した。PSL開始後も高熱は持続し，白血球の改善もみられなかったため，入院13日目よりPSL $120\text{ mg}/\text{day} + \text{cyclosporin A (CYA)} 150\text{ mg}/\text{day}$ を開始した。その後，熱は $36-37^{\circ}\text{C}$ に解熱し，フェリチン低下，白血球上昇傾向を示した。また，入院28日目に施行した腎生検にてループス腎炎 (ISN/RPS分類 III-S (A/C)型 + V型) を認めた（図4）が，1日タンパク尿は 0.5 g 以下に改善しており，腎機能低下を認めなかったため，PSL+CYA投与が効果的と判断し，治療を継続した。

PSL, CYAは漸減し，入院100日目に退院となった。退院後，PSLの漸減を継続している。

考 察

HPSは，遺伝性で小児に多い一次性と二次性（反応性）に分類され，二次性のHPSは感染症，リン

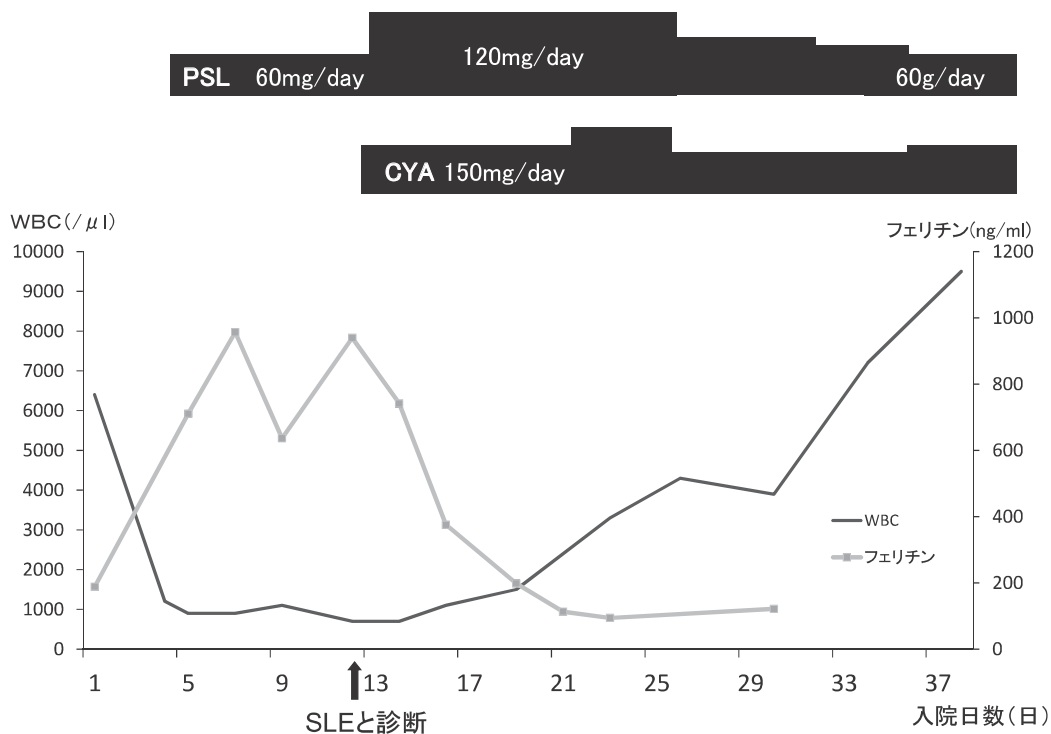


図3 臨床経過

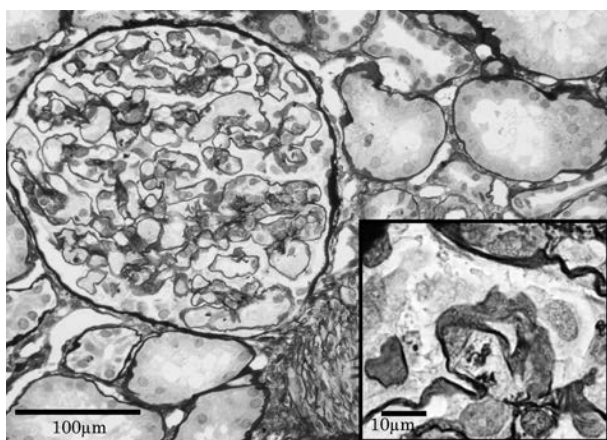


図4 腎生検所見 periodic acid-methenamine-silver (PAM) 染色, ×400, ×1000 (右下) 分節性の管内細胞増殖, 全節性のメサンギウム細胞増加, 係蹄基底膜に軽度の篆刻像と spike 形成を認める.

パ腫, 自己免疫疾患などを基礎に発症することが知られている。本国では感染症によるものが53%と最も多く, 次いでリンパ腫 (18%), そして膠原病自己免疫疾患 (9.3%) と報告されている¹⁾。

自己免疫疾患関連血球貪食症候群 (Autoimmune-associated Hemophagocytic Syndrome: AAHS) はほとんどすべてといってよい膠原病・自己免疫疾

患における発症が報告されており, とりわけ成人では SLE および成人発症ステイル病の頻度が高く, 小児では全身性若年性特発性関節炎で発症する頻度が高い。5年生存率は約90%といわれており, 他の HPS (EBV 関連 HPS: 約80%, T/NK 細胞リンパ腫関連 HPS: <15%) と比べると予後良好といえる。AAHS 発症機序については不明な点が多いが, ①リンパ球あるいはマクロファージの機能異常により過剰なサイトカインが産生され, これにより単球やマクロファージが活性化される結果, 周囲の自己血球が貪食される機序, ②抗血小板抗体など血球に対する自己抗体を介したⅡ型アレルギー, ③免疫複合体を介したⅢ型アレルギーによる機序も考えられている²⁾。

治療の原則は, 原疾患の活動性の抑制すなわちサイトカイン・ストームや自己抗体産生などの過剰な免疫反応の抑制であり, ステロイドをはじめとした免疫抑制療法が主体となる。ステロイド治療抵抗性のもにシクロホスファミドパルス療法, シクロスポリン療法, 免疫グロブリン療法の有効性も示されており, その他に血漿交換療法, ビンアルカロイド療法, エトポシド療法, メトトレキサート療法などの報告もある²⁾。

表 1 臨床検査所見

(血算)		(生化学)		(凝固系)	
RBC	4.03×10 ⁶ /μl	血糖	94 md/dl	PT	13.4 秒
Hgb	9.7 g/dl	TP	6.6 g/dl	PT-INR	1.05
HCT	29.1 %	ALB	3.4 g/dl	APTT	33.4 秒
MCV	72.2 f l	AST	49 IU/l	フィブリノーゲン	379 mg/dl
MCHC	33.3 g/dl	ALT	16 IU/l	FDP	6.6 μg/ml
PLT	8.3×10 ⁴ /μl	LDH	735 IU/l	D-dimer	2.2 μg/ml
Ret	0.7 %	ALP	208 IU/l		
		γ-GTP	14 IU/l	(尿検査)	
WBC	6400 /μl	ChE	212 mg/dl	pH	7.0
Stab	16 %	CRE	0.62 mg/dl	タンパク	(+)
Seg	61 %	UN	5 mg/dl	糖	(-)
Eo	0 %	TG	123 mg/dl	白血球	(-)
Ba	0 %	T-CHO	138 mg/dl	潜血	(2+)
Mo	2 %	Na	137 mEq/l		
Ly	0 %	K	3.4 mEq/l		
At-Ly	0 %	Cl	104 mEq/l		
Myelo	0 %	Ca	8.2 mg/dl		
Meta	0 %	T-Bil	0.4 mg/dl		
Promyelo	0 %	CRP	0.89 mg/dl		
Blast	0 %	フェリチン	188.4 ng/ml		
Plasma	0 %	可溶性IL-2レセプター	1690 U/ml		
(自己抗体)		(感染症)		(蓄尿検査 入院12日目)	
抗核抗体	640 倍	HB s 抗原	(-)	1Hタンパク尿	6.1 g
抗dsDNA抗体	97 U/ml	HB s 抗体	(-)		
抗Sm抗体	(-)	HCV抗体	(-)		
抗RNP抗体	(-)	CMVアンチゲネミア	陰性		
抗SS-A抗体	(-)	EBV抗VCA IgG	<10 倍		
抗SS-B抗体	(-)	EBV抗VCA IgM	<10 倍		
抗CL.β2GPI抗体	≤1.2 U/ml	EBV抗EBNA IgG	20 倍		
ループスアンチコアグラント	1.04	HTLV-1Ab	(-)		
PAIgG	1250 ng/10 ⁷ cells	HIV Ag/Ab	(-)		
		抗ヒトパルボウイルスB19IgM	(-)		
血清補体価	≤12.0 CH50/ml	急速血漿レアギン試験	(+)		
直接クームス	(+)	TP抗体	(-)		
ハプトグロビン	<10 mg/dl				

AAHSは一般的に症状が穏やかで治療への反応性が高いといわれている³⁾。本症例もステロイド、免疫抑制剤に対する反応性は良好であり、この点もAAHSの臨床像として矛盾はしない。

SLEにHPSが併発する頻度はWongらの報告によれば2.4%³⁾、Fukayaらの報告では4.6%⁴⁾である。さらに、1987年1月～2009年2月までに発表されたMEDLINEの英語論文では、SLE発症時のHPSは21例しか報告されておらず⁵⁾、今回の症例は比較的多いと考えた。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

1) Ishii E, Ohga S, Imashuku S et al. Nationwide sur-

vey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007; 86: 58-65.

2) 熊倉俊一. 膠原病による血球貪食症候群. *血液内科* 2011; 63: 666-71.

3) Wong KF, Hui PK, Chan JK et al. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med* 1991; 114: 387-90

4) Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology* 2008; 47: 1686.

5) Carvalheiras G, Anjo D, Mendonça T et al. Hemophagocytic syndrome as one of the main primary manifestation in acute systemic lupus erythematosus—case report and literature review. *Lupus* 2010; 19: 756-61.