

●症 例

急速な経過をたどったB型インフルエンザウイルス感染 に伴う血球貪食症候群の1剖検例

柳 昌弘* 高橋 知之 萬谷 峻史
齋藤 淳 山添 雅己

要旨：症例は46歳，男性．咽頭痛，咳嗽，発熱で近医を受診し，インフルエンザ迅速診断キットでB型陽性となり抗インフルエンザ薬を処方された．翌日に呼吸困難を認め他院を受診し，胸部X線写真および胸部CTで肺炎を指摘され当院搬送となった．インフルエンザ肺炎と診断し入院治療したが，多臓器不全が進行し30時間後に死亡した．病理解剖でインフルエンザ感染に続発した血球貪食症候群の存在が明らかとなった．B型インフルエンザウイルス感染による血球貪食症候群は稀であるが，健常者でも致命的転帰となりうるため注意すべきである．

キーワード：ウイルス関連血球貪食症候群，インフルエンザウイルス

Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS), Influenza virus

緒 言

ウイルスの先行感染あるいは再活性化に続発した血球貪食症候群をウイルス関連血球貪食症候群 (virus-associated hemophagocytic syndrome: VAHS) と呼び，自然経過で回復する軽症例から急速に多臓器不全に至る劇症例まで幅広い臨床像を呈する¹⁾．VAHSの原因となるウイルスは多種にわたるが，B型インフルエンザウイルスによるVAHSの発症頻度および予後は明確ではない．今回B型インフルエンザウイルス感染により致命的転帰となり，剖検によりVAHSと診断した症例を経験したため報告する．

症 例

患者：46歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：扁桃摘出 (10歳)，高血圧症 (45歳)．

常用薬：テルミサルタン/アムロジピン (telmisartan/amlodipine)．

喫煙歴：20本/日 (20～45歳)．

家族歴：特記事項なし．

ワクチン接種歴：インフルエンザワクチン接種なし．

現病歴：20XX年12月に3日前からの咽頭痛，咳嗽および前日からの発熱で近医を受診した．インフルエンザ迅速診断キットでB型陽性となり，ラニナミビル (laninamivir) を処方され帰宅した．翌日に呼吸困難を主訴に他院を受診し，胸部X線写真および胸部CTで肺炎を指摘され当院に紹介搬送となった．

入院時現症：身長176cm，体重72kg，血圧107/74mmHg，脈拍118/min・整，体温39.7℃，呼吸数35/min，SpO₂ 85% (リザーバー付きマスク15L/min)，意識清明．聴診上両側に水泡音を聴取した．心雑音なし．

入院時検査所見 (表1)：動脈血液ガス分析では著明な低酸素血症を伴うアニオンギャップ開大性代謝性アシドーシスが示唆された．血算では白血球数・血小板数の低下を認めた．生化学検査では肝機能・腎機能障害，血液凝固異常を認め，可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) 値およびフェリチン値の上昇を認めた．喀痰細菌培養より group A *Streptococcus* (GAS)，methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) が検出された．血液培養を2セット採取したが陰性であった．経胸壁心臓超音波検査では左室の壁運動に異常を認めなかった．

入院時画像所見：胸部X線写真 (図1) では右中下肺野，左下肺野に浸潤影を認めた．胸部CT (図2) では右肺，舌区，左下葉の気管支周囲に浸潤影およびすりガラス影を認めた．

入院後経過：インフルエンザ肺炎による急性呼吸不全

連絡先：柳 昌弘

〒041-8680 北海道函館市港町1-10-1

市立函館病院呼吸器内科

*現所属：市立室蘭総合病院呼吸器内科

(E-mail: hot1124yanagi@gmail.com)

(Received 19 Dec 2018/Accepted 28 Mar 2019)

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Urinalysis	
WBC	400/μL	TP	5.2 g/dL	White blood cell	(-)
Neut	35.0 %	Alb	2.9 g/dL	Occult blood	(±)
Lympho	29.0 %	T-bil	1.4 mg/dL	Protein	(2+)
Mono	0.0 %	ALP	177 U/L	Glucose	(-)
Eosino	1.0 %	AST	53 U/L	Ketone bodies	(±)
Baso	0.0 %	ALT	50 U/L	<i>S. pneumoniae</i> Ag	(-)
Myelo	5.0 %	LDH	444 U/L	<i>Legionella</i> Ag	(-)
Meta	29.0 %	γ-GTP	33 U/L		
Atypi-Ly	1.0 %	Na	130 mmol/L	Blood gas analysis	
RBC	530×10 ⁴ /μL	K	3.8 mmol/L	(O ₂ inhalation by reservoir mask, 15L/min)	
Hb	16.1 g/dL	Cl	98 mmol/L	pH	7.370
Ht	47.8 %	BUN	29.9 mg/dL	PaCO ₂	24.6 Torr
Plt	9.0×10 ⁴ /μL	Cr	2.18 mg/dL	PaO ₂	61.8 Torr
		Glu	71 mg/dL	HCO ₃ ⁻	13.9 mmol/L
		HbA1c	5.5 %	BE	10.4 mmol/L
				AG	20.2 mmol/L
				Lac	7.3 mmol/L
Blood coagulation test		Serology		Sputum	
PT	13.4 sec	CRP	33.94 mg/dL	Cytology	class I
APTT	57.3 sec	Procalcitonin	69.45 ng/mL	Bacterial	
Fib	516 mg/dL	Ferritin	343 ng/mL	GAS	3+
D-dimer	6.9 μg/mL	sIL-2R	5,770 U/mL	MSSA	1+
AT III	48 %	KL-6	161 U/mL	Acid-fast bacterial	
		SP-D	44.9 ng/mL	Smear	(-)
		β-D-glucan	<6 pg/mL	Tb-PCR	(-)
		EBV VCA-IgM	(-)	Culture	(-)
		EBV VCA-IgG	(+)		
		EBV EBNA	(+)		
		CMV PP65C7	(-)		
		HBs-Ag	(-)		
		HCV-Ab	(-)		
		HIV	(-)		

GAS : group A *Streptococcus*, MSSA : methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.



図1 入院時胸部X線写真。右中下肺野および左下肺野に浸潤影を認めた。

と診断し気管内挿管，人工呼吸管理を開始した。ウイルス・細菌混合性肺炎および急性呼吸窮迫症候群の合併も考慮し，ペラミビル (peramivir) 200mg/日，メロペネム (meropenem : MEPM) 2g/日，レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) 500mg/日，ヒドロコルチゾン (hydrocortisone) 200mg/日を投与した。入院7時間後に昇圧剤投与，大量補液にもかかわらず血圧維持が困難となり，アシデミアの進行のため持続的血液濾過透析を開始した。また，血性痰が多量に吸引され，プレッシャーサポートベンチレーション (PS 8cmH₂O, PEEP 12cmH₂O, FIO₂ 1.0) にてPaO₂ 57.7 Torrと酸素化不良のため体外式膜型人工肺も導入した。入院18時間後には白血球数400/μL，血小板数1.8×10⁴/μL，AST 833U/L，ALT 234U/L，BUN 26.5mg/dL，Cr 2.25mg/dLと血小板数の低下，肝機能・腎機能障害が進行し胸部陰影も悪化していた。呼吸・循環不全は改善せず，入院30時間後に死亡した。家族の了解を得て病理解剖を施行した。

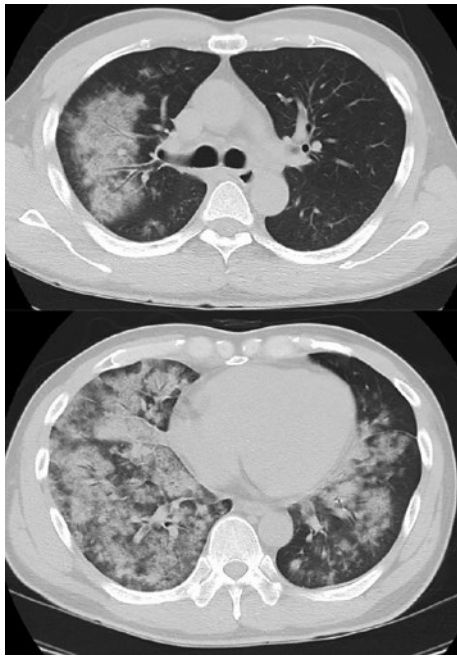


図2 入院時胸部CT. 右肺, 舌区, 左下葉の気管支周囲に浸潤影およびすりガラス影を認めた.

剖検所見：剖検肺は右1,460g, 左1,130g. 暗赤色で著明な肺うっ血を呈していた. 肺組織のhematoxylin-eosin (HE) 染色ではうっ血が主体であり (図3a), 一部の肺胞腔内に出血を認めた. 左下葉の一部にグラム陽性球菌による気管支肺炎を認めた (図3b). 肺胞腔内にびまん性肺胞障害を示唆する硝子膜の形成は認めなかった. 腎糸球体毛細血管内にフィブリン血栓を認め, 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) の所見と考えられた. 骨髄組織に核片および赤血球を貪食する組織球を多数認めた (図3c). 脾臓および膵臓周囲リンパ節にも組織球の増加, 血球貪食像を多数認めた. 悪性腫瘍の合併は認めなかった. B型インフルエンザウイルス感染および骨髄・脾臓・リンパ節の血球貪食細胞の増加よりVAHSと診断し, VAHSを契機にDIC, 多臓器不全が進行したと推測され, 非心原性肺うっ血が直接死因と考えられた.

考 察

血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome : HPS) は, 制御不能な過剰な免疫応答の持続による高サイトカイン血症によって惹起され, 発熱, 血球減少, 肝機能障害, DICなどの所見を特徴とする症候群である²⁾. 病理組織学的に骨髄などのリンパ網内系組織を中心に組織球の増加および血球貪食像が認められる¹⁾. HPSは家族性および二次性に分類され, 後者の原因として感染症, 自己免疫疾患, 悪性疾患などが知られており³⁾, ウイルス感染

に続発するHPSを「ウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS)」と呼び, その病因ウイルスとしてEpstein-Barr (EB) ウイルスなどのヘルペスウイルス科の報告例が多い¹⁾. PubMedおよび医学中央雑誌を用いて検索した範囲では, B型インフルエンザウイルス感染に続発したHPSの報告例は国外1例⁴⁾, わが国6例^{5)~10)}であり全例が軽快した. 一方, 1997年に香港で集団発生したA型インフルエンザウイルス (H5N1) 感染者18例中6例が死亡し, そのうち3例でHPSを合併していたとする報告¹¹⁾のほか, インフルエンザウイルスA/H1N1 2009に感染し人工呼吸管理を要した25例中9例がHPSを発症し, そのうち8例が死亡したとする報告¹²⁾など, A型インフルエンザウイルス感染に続発したHPSの報告例はB型インフルエンザウイルスより多くみられた. インフルエンザウイルス感染症全体におけるHPSの発症頻度, 予後, ウイルスの型別による差異について記述した報告は確認できなかった.

Tsudaは成人HPSの診断基準として, ①1週間以上持続する発熱, ②原因不明で進行性の少なくとも2系統以上の血球減少, ③骨髄中の成熟組織球の増加あるいは肝臓・脾臓・リンパ節の血球貪食細胞の増加, を挙げており¹³⁾, 本症例は発熱の持続期間が診断基準を満たさないが, その他の項目を満たしていた. また, 本症例のインフルエンザ肺炎の病型分類としてB型インフルエンザウイルスの証明に加え, 喀痰細菌培養よりGAS, MSSAが検出されたためウイルス・細菌混合性肺炎となるが, 血液培養では細菌が検出されず, 剖検肺でも左下葉の一部にしか気管支肺炎を認めなかったことから, B型インフルエンザウイルス感染に続発したHPSと診断した.

VAHSの治療は, ①病因ウイルスに対する治療, ②高サイトカイン血症の制御, ③ウイルス感染クローンの除去, ④支持療法, であり, 高サイトカイン血症の制御においてEBウイルス以外が原因のVAHSに対しては副腎皮質ステロイド, シクロスポリン (cyclosporin A), あるいは両者の併用がしばしば有効とされ, 血漿交換療法を急性期に導入する場合もある¹⁾. しかし, その治療選択に関する無作為化比較試験はなく症例報告および専門家個人の意見に基づいて治療されているのが現状であり¹⁴⁾, 前述したB型インフルエンザウイルス感染に続発したHPSの報告例では抗インフルエンザ薬のほか, 抗菌薬, 副腎皮質ステロイド (ステロイドパルス療法を含む), 免疫グロブリン療法が使用されていた. 本症例の鼻腔から採取した拭い液検体を国立感染症研究所に提出しインフルエンザ株と薬剤感受性の解析を依頼した結果, 山形系統のB型インフルエンザウイルスと判明し, 抗インフルエンザ薬に対する耐性は認めなかった. また, 本症例ではsIL-2R値およびフェリチン値が上昇していたことから高サイトカイン血症の存在が示唆された. 河島らはイン

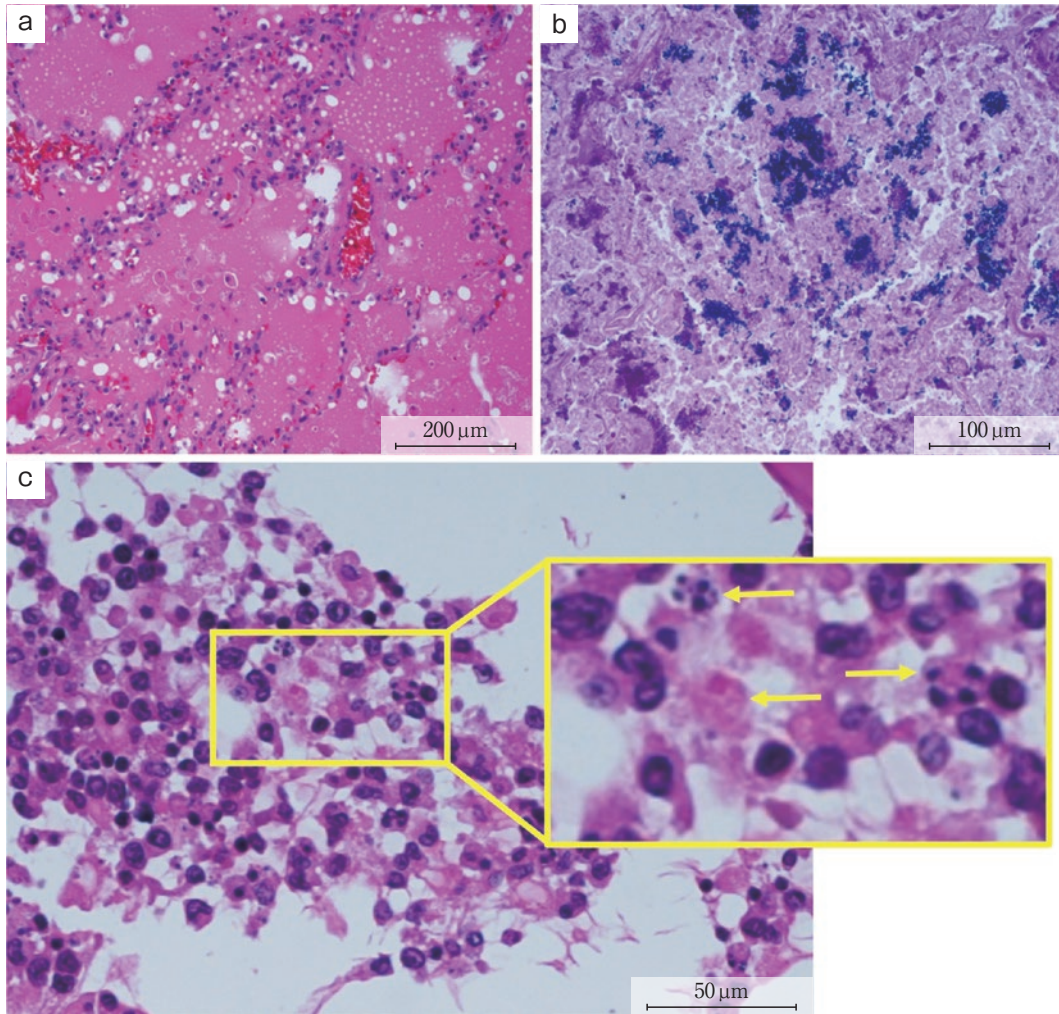


図3 剖検所見。(a) 肺組織はうっ血が主体であった (HE染色, $\times 20$)。 (b) 左下葉の一部にグラム陽性球菌による気管支肺炎を認めた (グラム染色, $\times 40$)。 (c) 骨髄組織に核片および赤血球を貪食する組織球 (矢印) を多数認めた (HE染色, $\times 40$)。

フルエンザウイルスがシアル酸を介して気道上皮に感染し、自然免疫応答が過剰反応することで高サイトカイン血症を起こす可能性がある」と報告している¹⁵⁾。一方、Jayashreeらは細胞傷害性T細胞およびナチュラルキラー細胞の機能異常によりウイルス感染細胞の排除ができず、抗原刺激が持続し高サイトカイン血症が生じる可能性について言及している⁴⁾。本症例の治療について高サイトカイン血症の制御の観点からステロイドパルス療法および免疫抑制薬、免疫グロブリン療法、血漿交換療法も検討すべきであったと思われる。

B型インフルエンザウイルス感染に伴うHPSの報告は稀であるが、本症例のように健常者においても急速で致命的転帰をたどる可能性があり注意すべきである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 津田弘之. ウイルス関連血球貪食症候群. ウイルス 2002 ; 52 : 233-8.
- 2) 前田明彦, 他. ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症いわゆるVAHS. 臨とウイルス 2011 ; 39 : 61-71.
- 3) Roupael NG, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis 2007; 7: 814-22.
- 4) Jayashree K, et al. Influenza B virus triggering macrophage activation syndrome in an infant. Indian J Crit Care Med 2017; 21: 802-3.
- 5) 城野憲二, 他. 悪性貧血患者に発症したインフルエンザウイルス関連血球貪食症候群. 臨血 1996 ; 37 : 511-3.
- 6) 古村久美子, 他. インフルエンザBウイルス感染に

- 続発した血球貪食症候群の一例. 岡山医検査 2006 ; 43 : 10-3.
- 7) 稲毛康司, 他. B型インフルエンザウイルス感染に続発したウイルス関連血球貪食症候群の1例. 小児臨 2007 ; 60 : 959-62.
- 8) Horai Y, et al. Influenza virus B-associated hemophagocytic syndrome and recurrent pericarditis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 178-82.
- 9) 松本尚也, 他. 当院で経験したインフルエンザB型の重症合併症の2例. *名寄病医誌* 2017 ; 25 : 21-4.
- 10) 村井 駿, 他. インフルエンザB感染によるVAHSを疑う所見を認めた1例. *埼玉医会誌* 2017 ; 1 : np37.
- 11) Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002; 34: S58-64.
- 12) Beutel G, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Crit Care* 2011; 15: R80.
- 13) Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 1997; 65: 215-26.
- 14) La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 190-6.
- 15) 河島尚志, 他. インフルエンザの病態. *臨と微生物* 2017 ; 44 : 691-8.

Abstract

An autopsy case of hemophagocytic syndrome associated with an influenza B viral infection that followed an aggressive course

Masahiro Yanagi*, Tomoyuki Takahashi, Takahumi Yorozuya,
Atsushi Saito and Masami Yamazoe

Department of Pulmonary Medicine, Hakodate Municipal Hospital

* Present address: Department of Pulmonary Medicine, Muroran City General Hospital

A 46-year-old man was seen by his family physician for a sore throat, cough and fever. He tested positive for influenza B virus on a rapid influenza diagnostic kit and was prescribed an anti-influenza drug. The following day, he had dyspnea and was seen at another hospital. Chest X-rays and a chest computed tomography (CT) scan indicated pneumonia and he was transported to our hospital. He was diagnosed with influenza pneumonia and was admitted for treatment, but multiorgan failure progressed and he died 30 hours later. Autopsy showed hemophagocytic syndrome (HPS) secondary to influenza infection. HPS due to influenza B viral infection is rare, but caution should be exercised in such patients since a fatal outcome is possible even in healthy individuals.