

●症 例

ニューモシスチス肺炎治療開始後に血球貪食症候群を発症したAIDSの1例

橋本 賢彦 高橋 孝輔 奥村 暢将
近藤 春香 深津明日樹 原 徹

要旨：32歳，男性．発熱と汎血球減少のために受診し，HIV感染およびニューモシスチス肺炎と診断された．トリメトプリム・スルファメトキサゾール（trimethoprim-sulfamethoxazole：TMP-SMX）の内服開始後，発熱と汎血球減少の増悪を認めた．高フェリチン血症と骨髓生検で血球貪食像を認めため血球貪食症候群と診断し，TMP-SMXの再開，抗レトロウイルス薬およびステロイドを投与することで病状の改善を認めた．HIV感染者に発症したニューモシスチス肺炎に血球貪食症候群を合併し，原疾患の治療により救命しえた1例を経験した．

キーワード：ニューモシスチス肺炎，血球貪食症候群，後天性免疫不全症候群

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP), Hemophagocytic syndrome (HPS),
Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

緒 言

血球貪食症候群（hemophagocytic syndrome：HPS）は，さまざまな要因により免疫応答の異常を生じ，活性化したマクロファージや組織球が大量の炎症性サイトカインを放出することによって血球の貪食や多臓器不全をきたす致死率の高い症候群で，小児と成人を含めると年間80万人に1人が発症している¹⁾²⁾．要因により一次性（遺伝的要因）と二次性とに大別され，二次性HPSの原因には感染症，悪性腫瘍，自己免疫疾患等が挙げられる．感染症の原因微生物としてはEpstein-Barrウイルスやヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV），ヘルペスウイルスなどのウイルス感染の報告が多いが，細菌，真菌，寄生虫感染も原因になりうる，呼吸器領域でも重要な病態である²⁾．HIV感染に合併するHPSはとくに予後不良とされている³⁾⁴⁾．また，PubMedで検索した範囲ではニューモシスチス肺炎（*Pneumocystis jirovecii* pneumonia：PCP）にHPSを合併した報告はケースシリーズの症例を含めて十数例と限られていた^{5)~8)}．今回我々は，PCP治療開始後にHPSを合併した後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome：

AIDS）患者に対し，PCPおよびHIVに対する治療とステロイドを投与することで改善しえた症例を経験した．

症 例

患者：32歳，男性．

主訴：発熱．

既往歴：なし．

喫煙歴：なし．

内服薬：なし．

現病歴：20XX年10月，数ヶ月前からの微熱と汎血球減少を主訴に当院内科へ受診した．骨髓穿刺の結果から再生不良性貧血が疑われ，12月に治療目的で入院した．しかし，入院時の検査で抗HIV抗体陽性が判明し，胸部CTで両側肺野にすりガラス陰影を認めたため呼吸器内科へ転科した．

入院時現症：身長156cm，体重40kg，意識清明，体温39.2℃，血圧93/51mmHg，脈拍90/分，呼吸回数18回/分，経皮的動脈血酸素飽和度94%（室内気），眼瞼結膜貧血あり，口腔粘膜疹なし，心雑音なし，呼吸音異常なし，腹部に圧痛なし，表在リンパ節触知せず．

入院時検査所見（Table 1）：HIV-1 ウェスタンブロット法陽性，HIV-1 RNA 2.9×10^5 copies/mL，CD4陽性細胞数4/μLとHIV感染および免疫不全状態を認めた．血中β-D-グルカン276.1pg/mL，KL-6 1,377 U/mLと高値を示した．

入院時画像所見（Fig. 1）：胸腹部造影CTでは両側肺野末梢優位にすりガラス陰影を認めた．肝臓，胆嚢，脾

連絡先：橋本 賢彦

〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔28

愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院呼吸器内科

(E-mail: thashimoto@kosei.anjo.aichi.jp)

(Received 20 Aug 2020/Accepted 11 Dec 2020)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Immunoserology	
WBC	8,200/ μ L	TP	7 g/dL	CRP	1.97 mg/dL
Neutro	90.7%	Alb	3.2 g/dL	CD4 positive cells	4/ μ L
Lympho	4.6%	CK	46 U/L	CD8 positive cells	107/ μ L
Mono	4%	AST	81 U/L	HIV-1 antibody WB	(+)
Eosino	0.5%	ALT	50 U/L	HIV-2 antibody	(-)
Baso	0.2%	LDH	431 U/L	HIV-1 RNA	2.9×10^5 copies/mL
RBC	329×10^4 / μ L	ALP	230 U/L	β -D-glucan	276.1 pg/mL
Hb	9.5 g/dL	γ -GTP	79 U/L	CMV antigen (C10, C11)	(-)
Ht	28.3%	Cr	0.81 mg/dL	CMV-IgG [EIA]	(+)
Plt	14.4×10^4 / μ L	BUN	19 mg/dL	CMV-IgM [EIA]	(-)
ESR (60min)	50 mm	Ferritin	1,252 ng/mL	EBV VCA-IgG [EIA]	(+)
		Haptoglobin	281 mg/dL	EBV VCA-IgM [EIA]	(-)
		KL-6	1,377 U/mL	EBV EBNA-IgG [EIA]	(+)
		sIL-2R	738 U/mL	<i>Toxoplasma</i> -IgG [EIA]	(-)
				<i>Entamoeba histolytica</i> antibody	(-)
Blood coagulation tests					
PT	86.9%				
APTT	35.7 sec				
Fibrinogen	266 mg/dL				

WB: Western blotting, HIV: human immunodeficiency virus, CMV: cytomegalovirus, EBV: Epstein-Barr virus.

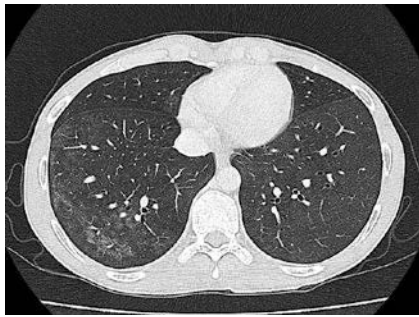


Fig. 1 Contrast-enhanced chest CT scan on admission showed ground-glass opacity in both lung fields.

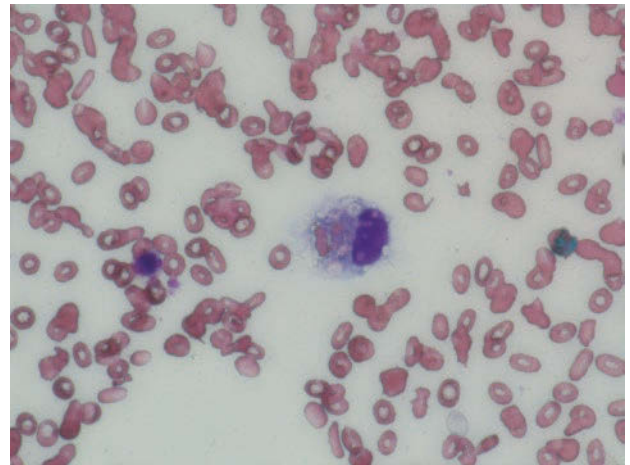


Fig. 2 Finding of bone marrow aspiration showed hemophagocytosis by macrophages (May-Giemsa staining, $\times 400$).

臓、脾臓に明らかな異常所見はなく、胸腹部に病的なリンパ節腫大は認めなかった。

入院後経過：気管支鏡検査を実施し、気管支肺胞洗浄液のグロコット染色で多数の *Pneumocystis jirovecii* の菌体を認めPCPと診断、トリメトプリム・スルファメトキサゾール (trimethoprim-sulfamethoxazole: TMP-SMX) の内服 (TMP 720mg/日, SMX 3,600mg/日) を開始した。治療開始前にその他の感染症の検索のために血清学的検査、頭部MRI、髄液検査および眼底診察を実施したが、結核やサイトメガロウイルスを含めその他合併感染を疑う所見は認めなかった。

TMP-SMX 開始後、熱型と検査所見は増悪し、内服開始1週間後には40°Cを超える発熱と汎血球減少 (WBC 900/ μ L, Hb 7.3g/dL, Plt 2.9×10^4 / μ L)、フェリチン値上昇 (21,841 ng/mL) を認めた。TMP-SMXによる薬剤性血球減少を考慮してTMP-SMXを休薬し、ペンタミジン (pentamidine) へ変更したが、その後も発熱や血球

減少、肝機能障害が悪化した。入院15日目に2回目の骨髓穿刺を実施し、入院前の穿刺では認めなかった血球貪食像を認め (Fig. 2)、診断基準HLH-2004に基づきHPSと診断した⁹⁾。TMP-SMXの再開 (TMP 720mg/日) に加え抗レトロウイルス療法 (antiretroviral therapy: ART) としてエムトリシタビン (emtricitabine) 200mg/日、テノホビルアラフェナミド (tenofovir alafenamide) 10mg/日、ドルテグラビル (dolutegravir) 50mg/日の内服、およびメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1,000mg/日の点滴を開始した。ステロイドおよびART開始後は熱型、血算およびフェリチンは改善に転じ、TMP-SMXをPCP予防量 (TMP 80mg/日) へ減量し、ステロイド減

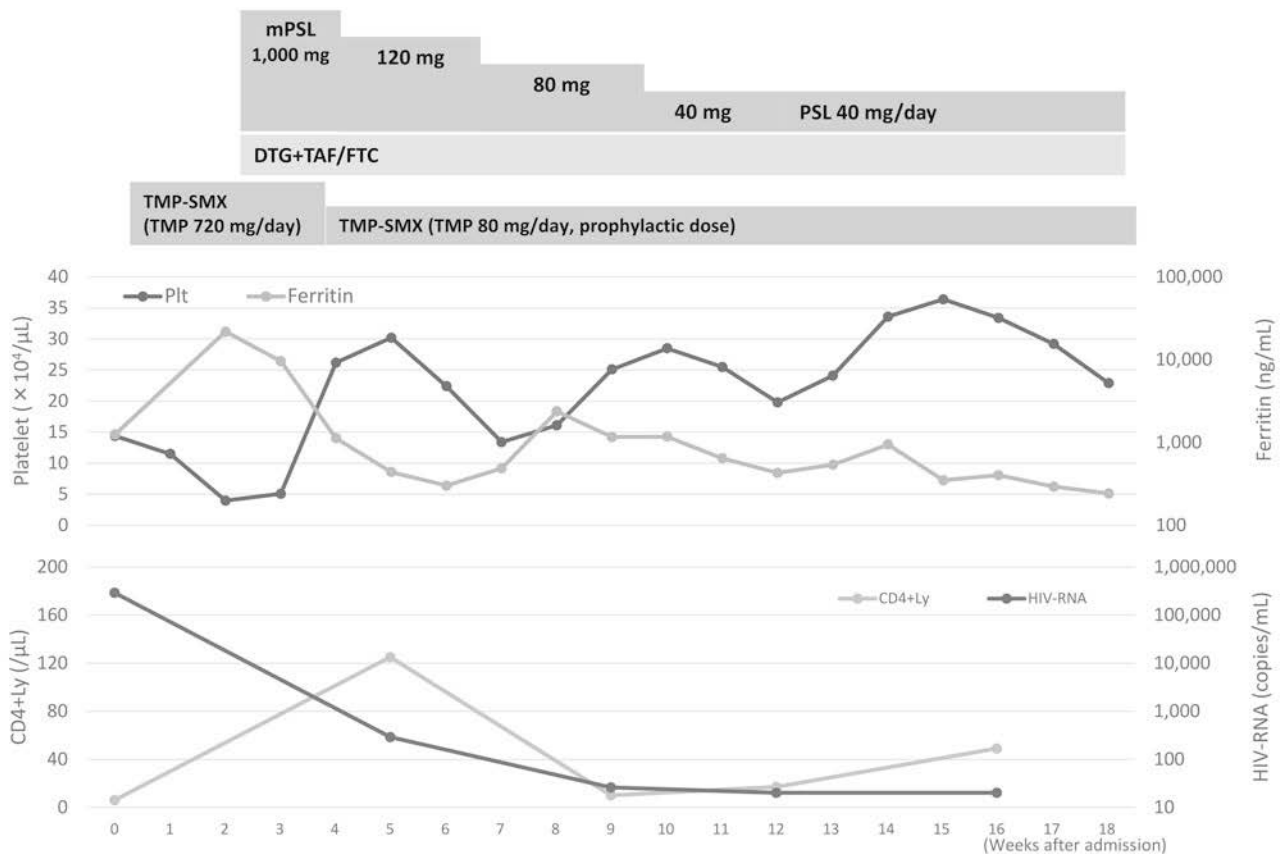


Fig. 3 Clinical course after admission. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, DTG: dolutegravir, TAF/FTC: tenofovir alafenamide fumarate/emtricitabine, TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

量後も再燃なく経過した (Fig. 3). 入院140日目には経口プレドニゾロン (prednisolone) 内服の下, 自宅退院となった.

考 察

本症例は AIDS 期における PCP 治療開始時に HPS を合併し, 原疾患に対する治療により救命しえた 1 例である. TMP-SMX の投与を開始したところ汎血球減少が悪化したため, 当初は TMP-SMX による血球減少と思われたが, 結果として TMP-SMX を含む原疾患への治療によって血球減少は回復し全身状態も改善した.

HIV はそれ自体の感染, または日和見感染症の合併によって HPS を発症する¹⁾. HIV 感染に HPS を合併した症例において HPS 発症の病因は 55% が血液疾患または悪性腫瘍によるもので, 41% が感染症であった⁴⁾. 感染症が病因と考えられた 23 例のうち, 原因微生物で最も多かったのは結核菌 (9 例), 次いでサイトメガロウイルス (5 例) であった.

HPS は制御不能な免疫機構によって生じる高度な炎症状態と考えられている. 感染をトリガーにマクロファージやリンパ球が活性化されると interferon- γ , tumor ne-

crosis factor- α , interleukin (IL)-6, IL-8, IL-18 などの上昇が観察される. これらの炎症性サイトカインの過剰産生が全身性の炎症を惹起すると同時に組織球やマクロファージを活性化し, 血球の貪食をきたす. トリガーへの免疫反応を適切に制御できないためにサイトカインストームが生じると考えられている²⁾¹⁰⁾. また, PCP 罹患時の免疫応答においては *Pneumocystis jirovecii* の菌体を貪食したマクロファージがさまざまなサイトカインを放出することが示されており¹¹⁾, PCP は HPS 発症のトリガーになると考えられる.

成人の二次性 HPS の救命率が 60~70% であるのに比べ HIV 感染者の HPS 合併例の救命率は 28% で, とくに CD4 陽性細胞が 200/ μL 未満の症例の救命率はわずか 21% であった^{2)~5)}. また, 肺炎・肺悪性腫瘍・肺水腫といった肺病変を伴う HPS 症例は肺病変を伴わない症例より死亡率が高いことも示されている (52.5% vs 20%)¹²⁾. なかでも肺感染症に伴う HPS 症例の院内死亡率は 56% と高値であった. 以上より AIDS 期に PCP を合併し, HPS を発症した本症例は致死経過をたどる可能性が高かったと考えられる.

二次性 HPS の治療はステロイドや免疫グロブリンを用

いた抗炎症療法と原疾患に対する治療，および血球減少や多臓器不全に対する支持療法が有効とされる²⁾⁵⁾。またHIV感染初期におけるHPSでは上記治療に加え早期のART開始が有効だったという報告がある³⁾¹³⁾。本症例はHIV感染初期ではなくAIDS発症期におけるPCPに合併した二次性HPSであるが，HPS発症後の病勢悪化が急激であり致命的な経過となる可能性が高いと考え，高サイトカイン血症に対するステロイド投与，PCPに対するTMP-SMX投与に加え，HIV感染に対する治療としてARTも並行して開始した。

本症例はPCPに対し標準治療のTMP-SMXの内服を開始したところ汎血球減少の増悪を認めた。薬剤性血球減少を疑いTMP-SMX内服を中止したが中止後も汎血球減少はさらに進行し，フェリチン値が上昇した。このため再度骨髄穿刺を行うことでHPSの診断が確定した。TMP-SMXの有害事象の一つに汎血球減少があり，PCP症例に対するTMP-SMX投与によって好中球減少は15～57%，貧血は17～19%，血小板減少は2～7%に生じると報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。TMP-SMX投与により血球減少を認めた場合，休薬後の血球変化やフェリチン測定によって薬剤性の血球減少かHPSのような病態の合併がないかを検討し，場合によっては骨髄穿刺の再検を考慮することが重要であると考えられた。

我々はAIDS患者のPCP発症例にHPSを合併し，PCP治療に加えステロイドとARTを併用することにより改善が得られた症例を経験した。呼吸器診療ではPCP症例を診察することは少なくない。そのなかでHPSが合併しうることには注意を要する。PCPに対するTMP-SMX治療開始後に血球減少を認めた場合には薬剤の有害事象だけでなくHPSを含めた検索が必要と考えられた。このような症例の頻度や最適な治療についてはさらなる調査・検討が必要である。

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) Rosado FG, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 2013; 139: 713-27.
- 2) Ramos-Casals M, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383: 1503-16.

- 3) Adachi E, et al. Hemophagocytic syndrome in an acute human immunodeficiency virus infection. *Intern Med* 2013; 52: 629-32.
- 4) Fardet L, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS* 2010; 24: 1299-306.
- 5) Bhatia S, et al. Candidiasis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e161-6.
- 6) Rivière S, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med* 2014; 127: 1118-25.
- 7) Machaczka M, et al. Haemophagocytic syndrome associated with Hodgkin lymphoma and *Pneumocystis jiroveci* pneumonitis. *Br J Haematol* 2007; 138: 672.
- 8) Pasic S, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonitis in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1480-2.
- 9) Henter JL, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.
- 10) Mazodier K, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood* 2005; 106: 3483-9.
- 11) Thomas CF Jr, et al. *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 2487-98.
- 12) Seguin A, et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest* 2016; 149: 1294-301.
- 13) 小川孔幸, 他. ドルテグラビルを含む抗HIV療法が奏効した急性HIV感染による血球貪食症候群症例. *日エイズ会誌* 2016; 18: 168-73.
- 14) Medina I, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med* 1990; 323: 776-82.
- 15) Hughes WT, et al. Adverse events associated with trimethoprim-sulfamethoxazole and atovaquone during the treatment of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis* 1995; 171: 1295-301.

Abstract

Hemophagocytic syndrome after starting *Pneumocystis jirovecii* pneumonia treatment in an AIDS patient: a case report

Takahiko Hashimoto, Kosuke Takahashi, Nobumasa Okumura,
Haruka Kondo, Asuki Fukatsu and Toru Hara
Department of Respiratory Medicine, Anjo Kosei Hospital

A 32-year-old man presented with a 2-month history of fever and pancytopenia. Based on the clinical examination, we diagnosed him with human immunodeficiency virus (HIV) infection and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP). A few days after receiving oral trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), his fever and pancytopenia worsened. Suspecting drug-induced pancytopenia, we discontinued TMP-SMX; however, his condition did not improve. We observed a marked increase in his blood ferritin levels and hemophagocytosis on bone marrow aspiration. Therefore, we diagnosed the patient with hemophagocytic syndrome (HPS). We restarted TMP-SMX and added antiretroviral drugs (emtricitabine, dolutegravir, and tenofovir) and high-dose corticosteroids to the regimen. Eventually, the fever, pancytopenia, and pulmonary opacities disappeared. Pulmonologists often treat PCP patients, and high rates of hospital mortality are reported in HPS patients who have HIV infection or pulmonary involvement. If cytopenia occurs in a PCP patient after TMP-SMX administration, we recommend that HPS be considered a cause of drug-induced cytopenia.