

ステロイド治療中の透析導入期患者に発症した結核症による血球貪食症候群の 1 例

堀 麻友子*¹ 吉田 令子*² 青山 功*² 市田 静憲*²

A case of tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in a hemodialysis patient under steroid therapy

Mayuko HORI*¹, Reiko YOSHIDA*², Isao AOYAMA*², and Sizunori ICHIDA*²

*¹Department of Nephrology, Nagoya Medical Center,

*²Department of Nephrology, Nagoya First Red Cross Hospital, Aichi, Japan

要 旨

血液透析導入期に発症した血球貪食症候群(HPS)を呈した滲出性結核の 1 例を経験したので報告する。症例は 70 歳、女性、既往は肺結核。平成 19 年 11 月、半月体形成性糸球体腎炎による腎不全のため血液透析導入後他院で維持透析中であった。同年 12 月上旬より発熱出現、細菌感染を考慮し抗生物質による治療を行うも第 3 病日に血圧低下、白血球・血小板の著明な低下を認めた。敗血症性ショックを疑い、抗生物質を変更しエンドトキシン吸着を施行した。その後血圧上昇、CRP 低下、白血球数の回復を認め、一見治療が奏効したかに思われた。しかし全身倦怠感、肝機能悪化が続き、ビタミン B₁₂、LDH、尿酸値上昇などより血液疾患が疑われた。第 17 病日、汎血球減少の進行とともに呼吸循環状態悪化のため、ICU 管理となった。同日行った骨髄検査スミア上著明な血球貪食像と異常リンパ球を認めたことより、リンパ腫関連血球貪食症候群(LAHS)と診断、ステロイドパルス+CHOP 療法を施行したが、全身状態の改善はみられず第 21 病日永眠となった。死後、結果の判明した骨髄検査病理標本および剖検で血球貪食像と多臓器に壊死を伴う滲出性病変および結核菌を多数認め、結核による HPS と診断された。

結核は透析患者における重要な感染症であるが非典型例では診断が困難である。リンパ腫、EB ウイルス感染以外の二次性 HPS では軽症型となるものが多いが、本症例は重篤で特異な経過をたどった症例であると考えられた。抗生物質治療によって、一見症状が改善しているような経過であったが、この間に潜在していた結核菌による急速進行の HPS をきたし致死的となった。透析患者の感染症としての結核の重要性を改めて認識させられた症例であった。

A 70-year-old woman was referred and admitted to our hospital with fever of unknown etiology. She had a past medical history of pulmonary tuberculosis. Ten weeks before admission she was diagnosed with acute renal failure caused by crescentic glomerulonephritis. Oral steroid therapy was not effective and she required dialysis. On admission, she was started on empiric antibiotic treatment, with the suspicion of bacterial infection. On the 3rd hospital day, she developed sudden hypotension and underwent direct hemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber. Soon after, her blood pressure normalised. Her inflammatory level apparently then improved in terms of white blood cell count and C-reactive protein, although severe fatigue and liver dysfunction persisted. On the 17th hospital day, her blood pressure went down again, accompanied by progressive pancytopenia and significant increase in serum vitamin B₁₂, lactate dehydrogenase and uric acid. The patient was transmitted to the intensive care unit where she received bone marrow aspiration. The result revealed marked hemophagocytosis. Suspecting lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (HPS), we administered high-dose steroid and combination chemotherapy. The treatment had no effect, and the patient died on the 21st hospital day. The autopsy demonstrated a large number of tuberculous bacilli, marked hemophagocytosis and necrosis

without granuloma formation in multiple organs, leading to the pathological diagnosis of tuberculosis-associated HPS.

Tuberculosis in one of the major causes for morbidity and mortality in hemodialyzed patients. It often shows atypical clinical manifestation and is difficult to diagnose. HPS in general runs a mild course unless it is lymphoma or EB virus-associated. This case seemed like bacterial infection improved with antibiotics but turned out to be a rapidly progressive tuberculosis-associated HPS. A careful examination and extensive laboratory workup is necessary to rule out tuberculosis, particularly in patients undergoing hemodialysis.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 1091-1095.

Key words : hemophagocytic syndrome, tuberculosis, crescentic glomerulonephritis, pancytopenia

はじめに

血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome : HPS)とは、高熱の持続、汎血球減少、肝機能障害、DIC、高LDH血症、高フェリチン血症などの検査所見を示し、骨髄などのリンパ網内系組織での組織球の増殖と血球貪食細胞の存在により診断される¹⁻³⁾。二次性HPSは軽症から重症まで多様な病態を示す。成人HPSでは悪性腫瘍関連HPSが約半数を占め、次いで感染症関連HPSがあげられる。また後者ではEBウイルス関連が最も多いが、近年、結核関連HPSの報告数も増えてきている。今回われわれは、透析患者における不明熱に対し原因検索を行い、HPSに対する治療を行ったが、病理学的に結核関連HPSと診断された1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 70歳、女性

主 訴 : 発熱、全身倦怠感

既往歴 : 40年前結核治療歴あり

家族歴 : 特筆すべきことなし

生活歴 : 喫煙歴なし、飲酒なし

現病歴 : 約7カ月前、頭痛、血圧上昇のため近医受診、尿蛋白を指摘され当院紹介となり、腎生検予定となっていたが、痛風と考えられる右第一趾痛、両下肢浮腫でER受診、Cr 6.66 mg/dLと急激な腎機能悪化のため緊急入院、腎生検を施行し壊死性半月体形成性糸球体腎炎と診断された。このときMPO-ANCA、PR3-ANCA、抗GBM抗体は陰性であった。特発性急速進行性糸球体腎炎と診断し、プレドニゾン40mgより内服開始するも腎機能改善せず、血液透析導入し、約2週間前退院となった。入院中、関節痛改善後は発熱を認めなかった。2日前より発熱出現、透析クリニックにて抗生物質による治療を受けるも改善せ

ず、当院再入院となった。このときのプレドニゾン内服量は15mgであった。

入院時所見 : 身長145cm、体重41.1kg、血圧162/75mmHg、脈拍96/分、体温36.2°C、意識清明、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、咽頭発赤腫脹なし、表在リンパ節触知せず、胸・腹部異常所見なし、下腿浮腫あり

入院時検査所見 : Table 1

経 過 : 発熱の原因として、まず細菌感染を疑ったが、入院時の各種細菌培養検査はすべて陰性、胸部X線で肺炎像は認めなかった。ウイルス学的検査、抗酸菌塗抹検査、ツベルクリン反応検査を施行するも陽性所見なく、原因の確定はできなかった。自己免疫性疾患については血液検査や症状から否定的であった。発熱原因を特定できる所見は得られなかったが、臨床経過、一般検査所見などより、まずは細菌感染症を念頭にCZOP1g/日で治療を開始した。第3病日の透析開始前に血圧が低下、CRP 27.0 mg/dL、WBC 400/ μ Lで敗血症性ショックを疑い、エンドトキシン吸着を施行、抗生物質をMEPM、MINO、VCMに変更した。その後、高熱はみられずCRPは低下傾向、WBCは回復傾向となって改善を示唆する所見を認めた。しかし、赤血球数および血小板数の緩やかな低下や肝逸脱酵素の上昇は続き(Fig. 1)、全身倦怠感の改善も乏しかったため、他の疾患の存在が疑われた。

入院中の検査所見(Table 2)で可溶性IL-2レセプター、ビタミンB₁₂の上昇、高フェリチン血症、高LDH血症、高尿酸血症を認め、血液疾患が強く疑われたため翌日骨髄検査の予定とした。しかし、同日の朝より、呼吸状態が悪化して下顎呼吸となり末梢冷感が出現。血圧は50mmHg台に、心拍数も30/分以下にまで低下して、意識レベルもJCSIII-300となった。心臓マッサージ、ボスミン投与にて血圧上昇するも呼吸状態の改善はみられず、挿管、CHDFを施行しICU管理となった。緊急の骨髄検査では骨髄スメア像(Fig. 2)にて異常な形態のリンパ球、著しく多数の活性化マ

Table 1. Laboratory findings on admission

Biochemistry		Blood coagulation		Serology	
TP	4.5 g/dL	PT	15.4 sec	CRP	16.7 mg/dL
Alb	2.4 g/dL	INR	1.35	antinuclear Ab	×80 speckled
AST	170 IU/L	APTT	38.1 sec	RAPA	—
ALT	153 IU/L	DD	73.77 ng/mL	ASO	40
LDH	1,639 IU/L	FDP	109.3 μg/mL	ASK	80
Na	138 mEq/L	Urinalysis	specific gravity	β-D-glucan	7 pg/mL
K	4.5 mEq/L			endotoxin	3 pg/mL
Cl	96 mEq/L	pH	5.5	IgG	313 mg/dL
BUN	40 mg/dL	protein	>300 mg/dL	IgA	36 mg/dL
Cr	3.84 mg/dL	OB	—	IgM	11 mg/dL
UA	5.8 mg/dL	glucose	—	C3	114 mg/dL
T-Chol	206 mg/dL	RBC	5~9/HPF	C4	54 mg/dL
TG	356 mg/dL	WBC	1~4/HPF	CH50	52.1 U/mL
BG	96 mg/dL	granular cast	2+	MPO-ANCA	<10
HbA _{1c}	5.0 %			EB virus VCA-IgM antibody	<10(-)
				EB virus VCA-IgG antibody	40(+)
				EB virus EBNA antibody	<10(-)
Hematology				CMV IgM(EIA)	—
WBC	11,300/μL (N/L 96/2)			CMV IgG(EIA)	+
RBC	2.96 × 10 ⁴ /μL			blood culture	—
Hb	9.4 g/dL			urine culture	—
Ht	27.7 %			blood acid-fast bacteria smear	—
Plt	21.0 × 10 ⁴ /μL			urine acid-fast bacteria smear	—
				tuberculin test	$\frac{0 \times 0}{25 \times 20}$ (0 × 0)

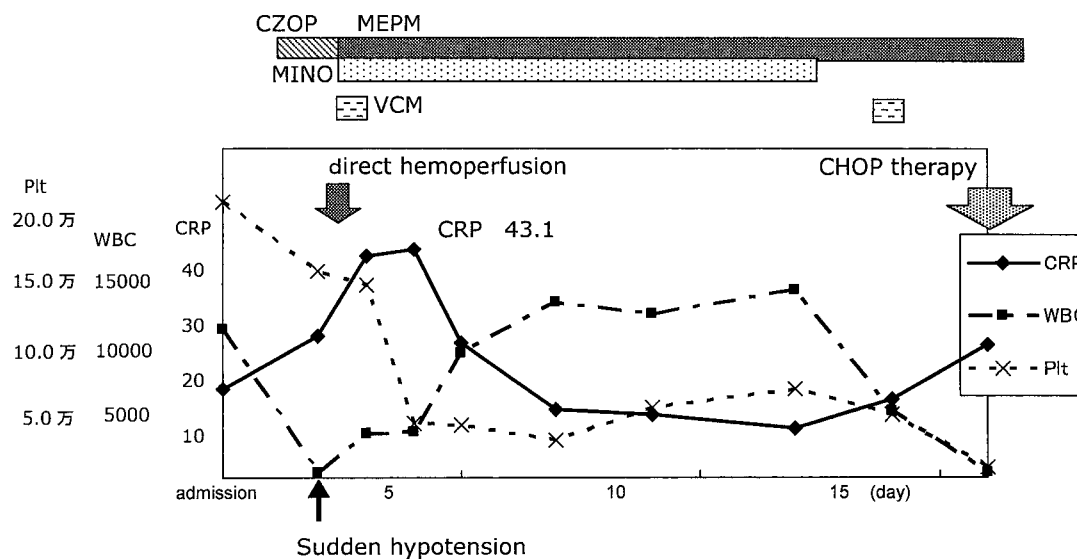


Fig. 1. Clinical course

クロファージと貪食像を認めたことより、血管内リンパ増殖症(IVL)によるリンパ腫関連 HPS と診断した。ステロイドパルス療法, シクロホスファミド 750 mg/m², 塩酸ドキシソルピシン 150 mg/m², 硫酸ビンクリスチン 1.4 mg/m²に

よる CHOP 療法を開始したが、その後も汎血球減少, 血圧低下, 呼吸状態は悪化し, 第 21 病日に永眠となった。家族の承諾を得て病理解剖を行った。

結核菌の血行性散布による肉芽腫反応を伴わない壊死性

Table 2. Laboratory findings on 3rd hospital day

Biochemistry		Hematology	
TP	4.0 g/dL	WBC	14,200/ μ L
Alb	1.6 g/dL	Hb	7.4 g/dL
T-Bil	10.2 mg/dL	Plt	68×10^3 / μ L
D-Bil	8.1 mg/dL		
I-Bil	2.1 mg/dL	Blood coagulation	
AST	113 IU/L	PT	112 %
ALT	21 IU/L	INR	0.95
LDH	979 IU/L	APTT	34.2 sec
UA	8.0 mg/dL	FDP	169.6
Cr	5.14 mg/dL	Serology	
T-Chol	130 mg/dL	sIL-2 R	18,400 U/mL
TG	356 mg/dL	haptoglobin	73 mg/dL
VB ₁₂	>1,500 pg/mL	CRP	9.5 mg/dL
folic acid	5.0 ng/mL		
TIBC	81 μ g/dL		
ferritin	14,300 ng/mL		

病変を腎臓、肝臓、脾臓、肺、膵周囲、骨髄に認めた。腎組織には半月体形成性糸球体腎炎、急性尿管障害の所見を認めた。サイトメガロウイルス感染像を肺、胃、膵臓にも認めたが、骨髄には認めなかった。全身諸臓器への結核感染像は肉芽腫形成を伴わず、滲出性結核による HPS と診断された。

考 察

血球貪食症候群(HPS)は、高熱が持続、汎血球減少や肝機能障害、DIC、高LDH血症、高フェリチン血症などの検査所見を特徴とし、リンパ網内系組織での組織球の増殖と血球貪食細胞の存在によって診断される症候群である。HPSの機序としては、何らかの原因により過剰に活性化されたT細胞とマクロファージが産生するサイトカインにより、サイトカインネットワークの破綻をきたすとともに高サイトカイン血症が持続することによる⁴⁾。HPSは大きく一次性、二次性に分けられ、成人では二次性HPSが多く、悪性腫瘍関連が半数以上を占め、その他感染症関連と自己免疫関連が含まれる。悪性腫瘍関連HPSは、ほとんどがリンパ腫関連HPSでB細胞リンパ腫(B-LAHS)とT/NK細胞リンパ腫(T/NK-LAHS)に二分され^{5,6)}、前者の代表が血管内リンパ増殖症で後者の代表がEBウイルス関連リンパ腫であるが、両者とも予後は非常に悪い。その理由として、B細胞性腫瘍の場合は好発年齢が中年～老年と比較的高く、表在リンパ節腫脹を伴わず診断が困難な例が多いためであり、T/NK細胞リンパ腫の場合は、原疾患自体の予後

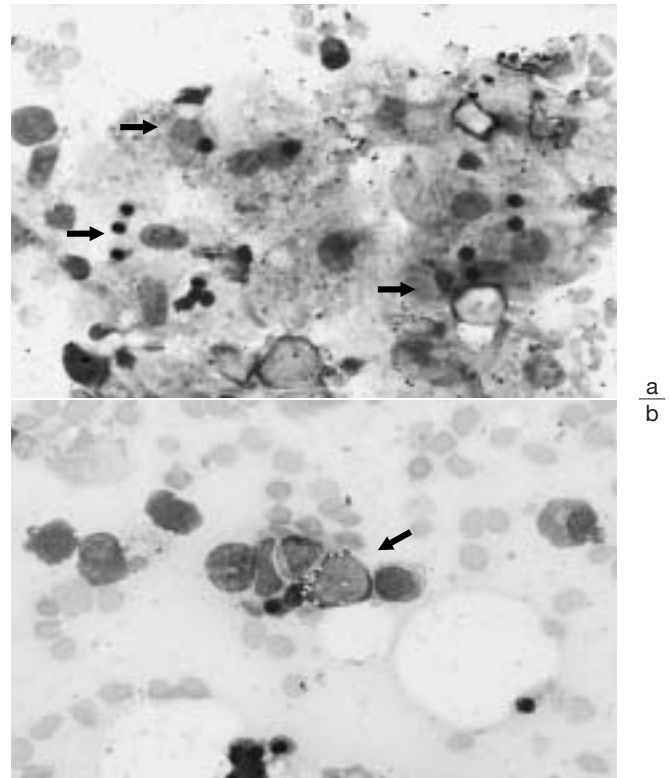


Fig. 2. Bone marrow aspiration (Wright-Giemsa staining)
a : Hemophagocytosis b : Abnormal lymphocytes

が悪いのに加え、著明な高サイトカイン血症を引き起こすためと考えられている^{7,8)}。

自己免疫関連HPSは、原疾患の活動性に一致して発症するのが特徴で、本症例では血液検査所見、身体所見などから否定的であった。感染症関連ではEBウイルスが最も多く重症化しやすい。中等度以上のHPSの原因は悪性リンパ腫を除くとEBウイルスである場合がほとんどである。その他多くの感染症関連HPSは軽症であることが多い。近年、結核などの感染で中等度以上のHPSと思われる症例報告も散見されるが、本症例ではこれに合致する。結核性HPSの英文症例報告を検索し、得られた36症例の解析を行ったreviewがある⁹⁾。平均年齢46±22歳で、末期腎不全患者が約2割と多くを占め、死亡率が50%、治療された場合は29例中19例が生存したことなどが記されている。

HPSの治療は原疾患治療に加え、高サイトカイン血症に対する治療を要する¹⁰⁾、その治療選択ははまだ標準化されていない。近年、河らによって提示されている重症度分類や治療の試案では、GOT/GPT比、LDH値、フェリチン値、血小板数をスコア化してMild type、Intermediate type、Severe typeに分類し、それぞれに対する治療法が示されている(Table 3)⁵⁾。Intermediate typeの場合、Tリンパ球とマ

Table 3. Classification of hemophagocytic syndrome

1. Primary HPS Indication of allogeneic stem cell transplantation (SCT)
2. Secondary HPS (1) Mild type : low grade fever and pancytopenia, good general condition ↓ Observation, or single use of prednisolone/high-dose γ globulin
(2) Intermediate type : intermediate between mild type and severe type ↓ Immunochemotherapy to control activated T cells and macrophages
(3) Severe type : high grade fever and pancytopenia, liver dysfunction, DIC, increased serum ferritin and LDH, poor general condition, poor response to immunochemotherapy ↓ multi-drug chemotherapy and/or SCT

クロファージの異常活性化の抑制を目的に、ステロイドとシクロスポリンや VP-11 の併用を行うが、これに抵抗性を示した場合は Severe type で、予後不良と考え、躊躇せず多剤併用療法、場合によっては造血幹細胞移植、血漿交換も考慮する⁴⁾。生前診断がつかなかった本症例に関しては、著明な血球貪食像と EB ウイルス感染の確証が得られなかったことから、血管内リンパ腫関連の Severe type HPS として治療を行った。重度の血球貪食をきたす原因疾患として、結核などの感染症も十分考慮すべきであることを再認識させられた。本症例では、抗生物質の変更後、高熱が終息し、CRP 低下傾向を示し、バイタルサインも安定化したことより治療が奏効したかのような印象を抱いてしまった。また、感染症による HPS としては非典型的で、中等度以上の重篤な症状を呈している点も診断に難渋した理由と考えられる。

一般に、結核菌における病理学的な基本的反応は滲出性、繁殖性、増殖性、硬化性の 4 種に分類される¹¹⁾。滲出性反応は、結核菌が組織に定着した際に最初に起こる非特異的な反応で、最初はマクロファージ主体の滲出から成り、その後中心部もしくは全体が乾酪壊死に陥りやすい。結核の発病形式には、初感染後およそ 1 年以内に起こる初感染発病、初感染後時期を経てから発病する再燃性発病、初感染成立後に他の菌が入り込んで起こる再感染性発病があ

る。HIV 感染など細胞性免疫の低下が著しい状態で発症した結核症は、たとえ再燃性発病であってもリンパ行性・血行性の進展が著しく、初感染発病に似た病態をとる。本症例では病理解剖にて多臓器に肉芽腫を伴わない壊死性病変と多量の結核菌の集簇を認めた。ステロイド使用下の透析患者という免疫不全状態において、結核感染が、非常に急激な病変形成を多臓器に起こしたために、病理学的には肉芽腫を伴わず、早期にみられる滲出性病変のみであったと考えられる。そのため、肺を含めた多臓器に結核感染が存在したにもかかわらず、結核に特徴的な画像所見を認めなかった。非典型的な臨床経過であったため、HPS の原因として結核の診断をつけることは困難であったが、早期に診断がついていれば、予後改善していた可能性もある。

腎臓内科における診療では、各種腎症に対するステロイド治療や免疫抑制薬投与、維持透析など免疫抑制状態の患者とかかわる機会が多く、結核などの感染症の重要性を再認識し、また、治療反応性の評価には慎重を期して、その後の治療方針決定を的確に行うことが肝要である。

文 献

1. 今宿晋作. 血球貪食症候群概説. 炎症と免疫 1998 ; 6 : 251-258.
2. 津田弘之. ウイルス関連血球貪食症候群. 炎症と免疫 1998 ; 6 : 260-266.
3. 津田弘之. 血球貪食症候群とは 特に診断と問題点. 臨床病理 2008 ; 48 : 741-745.
4. 河 敬世. 標準的治療のない血液疾患 治療の新たな可能性(II)血球貪食症候群. 臨床血液 2003 ; 44 : 1-7.
5. 河 敬世, 坂田顕文, 竹下泰史, 井上雅美. 血液疾患の EBM/ガイドラインの作成と検証に向けて 血球貪食症候群の診断と治療. 臨床血液 ; 2005 : 46 : 418-423.
6. 河 敬世. 血球貪食症候群の病態と治療. 日内会誌 2004 ; 93 : 1666-1672.
7. 高見昭良, 他. B 細胞性腫瘍関連血球貪食症候群自己末梢幹移植を施行した 2 例の検討. Int J Hematol 1998 ; 67 (Suppl) : 73.
8. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome : underlying disorders and selection of the most effective treatment. Int J Hematol 1997 ; 66 : 135-151.
9. 高見昭良. 血球貪食症候群の治療. 臨床血液 1999 ; 40 : 108-111.
10. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculous-associated haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis 2006 ; 6 : 447-454.
11. 蛇沢 晶, 安田公彦, 馬場基男, 田村厚久, 永井英明, 長山直弘. 結核症の病理. 病理と臨床 2003 ; 21 臨時増刊号 : 178-185.