

著明な骨髓造血細胞の貪食がみられた hemophagocytic reticulosis の1小児例

原 洋 治 齋藤 寛治 塚田 昌滋
小宮山 淳 赤羽 太郎
信州大学医学部小児科学教室

A Case of Hemophagocytic Reticulosis Demonstrating Prominent Phagocytosis of Bone Marrow Cells

Youji HARA, Hiroharu SAITOH, Masashige TSUKADA,
Atsushi KOMIYAMA and Taro AKABANE

Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

The patient was a 3-year-old girl, who was admitted because of remittent fever, cough, jaundice and hepatomegaly. The hematological examination revealed pancytopenia. The bone marrow aspiration showed hypocellular marrow with an increased percentage of reticulum cells. The majority of reticulum cells phagocytized marrow cells including myeloid and erythroid cells in every stage of maturation. The number of CFU-C was markedly decreased, indicating that stem cells might be also phagocytized. There were increases in parainfluenza virus antibody titer. The patient was diagnosed as having hemophagocytic reticulosis, probably virus-associated hemophagocytic syndrome (Risda11), and showed rapid recovery when treated with prednisolone. *Shinshu Med. J.*, 30: 337-341, 1982

(Received for publication January 19, 1982)

Key words : reticulosis, hemophagocytosis, CFU-C, prednisolone

細網症, 血球貪食, 顆粒球・マクロファージ系幹細胞, プレドニゾロン

I 緒 言

細網症は、細網内皮系の異常増殖による疾患で、多彩な臨床症状を示す。またその経過は良性のものから悪性のものまであり、本態については不明な点が多い¹⁾。本症のなかには血球を著明に貪食する細網細胞の増殖がみられるものがあり注目されている。血球貪食のみられる細網症としては familial hemophagocytic reticulosis²⁾³⁾, histiocytic medullary reticulosis⁴⁾, malignant histiocytosis⁵⁾ などが報告されている。貪食される血球は主として赤血球であり、その機序として、血球自体の変化や細網細胞の活性化

などが推測されている。

従来より、本症に対し corticosteroid 剤や免疫抑制剤などが使われているが、予後不良のものが多く、一定した知見は得られていない。

著者らは、各種骨髓造血細胞を貪食した細網細胞の増殖と汎血球減少を併発した hemophagocytic reticulosis の1小児例を経験した。また本例では、prednisolone が著効を示したので報告する。

II 症 例

下〇裕〇, 3才, 女児。

主訴: 発熱, 咳嗽, 黄疸, 肝腫。

表1 Laboratory data on admission

Hb	9.4g/dl	ESR	5/16	LDH	1017mIU
Ht	27.9%	Blood culture	(-)	LDH-1 24%	LDH-2 45%
RBC	335×10^4 /cmm	Serum prot.	5.2g/dl	LDH-3 22%	LDH-4 8%
Plat.	3.3×10^4 /cmm	Alb.	58.15%	LDH-5 1%	
Ret.	0%	α_1 -Glo.	4.73%	T.Bil.	2.9mg/dl
WBC	4,200/cmm	α_2 -Glo.	8.83%	D.Bil.	2.4mg/dl
Band	7%	β -Glo.	13.49%	T.Chol.	181mg/dl
Seg.	16%	γ -Glo.	14.80%	Serum Cu	176 μ g/dl
Lymph.	75%	Immunoglobulin		Lysozyme	
Mono.	2%	IgA	168mg/dl	Urine	0.2 μ g/ml
PT.	10.8sec	IgM	83mg/dl	Serum	9.9 μ g/ml
PTT.	28.8sec	IgG	558mg/dl	LE test	(-)
Fibrinogen	128mg/dl	C3	106mg/dl	Thyroid test	(-)
FDP	16 μ g/dl	GOT	192Karmen	Microsome test	(-)
Osmotic fragility		GPT	76Karmen	RA	(-)
	0.46%/0.34%	ALP	623mIU	Anti-platelet Ab.	(-)
(Control	0.46%/0.36%)	γ -GTP	452mIU	Anti-WBC Ab.	(-)

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：昭和55年8月17日頃より、発熱、咳嗽が出現し、某病院にて、胸部レ線所見より気管支肺炎を疑われ、加療を受けたが、解熱傾向はなく、肝腫、黄疸、浮腫が認められるようになり、さらに汎血球減少、脾腫も加わってきたために、昭和55年8月26日、当科へ入院となった。

入院時所見：眼瞼粘膜はやや蒼白、眼球結膜は黄染していた。皮膚には、小斑状の紅斑、下肢には浮腫が認められた。胸部では、粗糙肺音音が聴取された。腹部は膨満し、腹水を認め、肝は4横指触知されたが、脾は触知されなかった。表在リンパ節は触知されなかった。

入院時検査成績：(表1, 2)末梢血では、軽度の貧血と白血球ならびに血小板の減少がみられた。血液化学では、GOT, GPTの軽度上昇、ALP, γ -GTPの上昇がみられた。LDHは著増し、分画ではII型が上昇していた。また血中コレステロールの低値が認められた。ウィールス抗体価の測定では parainfluenza virus type 3 が $\times 256$, $\times 512$ (PHA) と有意に上昇していた。胸部レ線では、両側下肺野の肺血管陰影の増強と、軽度の右胸水を認めた。骨髄塗抹標本のメイ・ギームザ染色では、骨髄像は、低形成性で、顆粒球系ならびに赤芽球系造血細胞の著減、リンパ球の相対

表2 Bone marrow

Nucleated cell	3.55×10^4 /cmm
Megakaryocyte	15/cmm
Myeloblast	0.0%
Pro.	6.4%
Myelo.	0.4%
Meta.	0.0%
Band	0.8%
Seg.	0.0%
Eosino.	0.4%
Baso.	0.4%
Mono.	3.2%
Proerythroblast	3.2%
Baso.	3.1%
Poly.	12.8%
Ortho.	0.4%
Plasma cell	0.0%
Reticulum cell	24.0%
CFU-C/ 2×10^6 bone marrow cell	0
(normal 198 ± 94 ; mean \pm SD)	

的增加がみられた。さらに特徴的な所見として、細網細胞が24.0%と増加しており、それらの細網細胞には著しい血球貪食が認められた(図1, 2)。細網細胞は円形ないし楕円形で、細胞質は淡青色をおび、核に異型性はなく、粗荒網状のものから、織細網状のものま

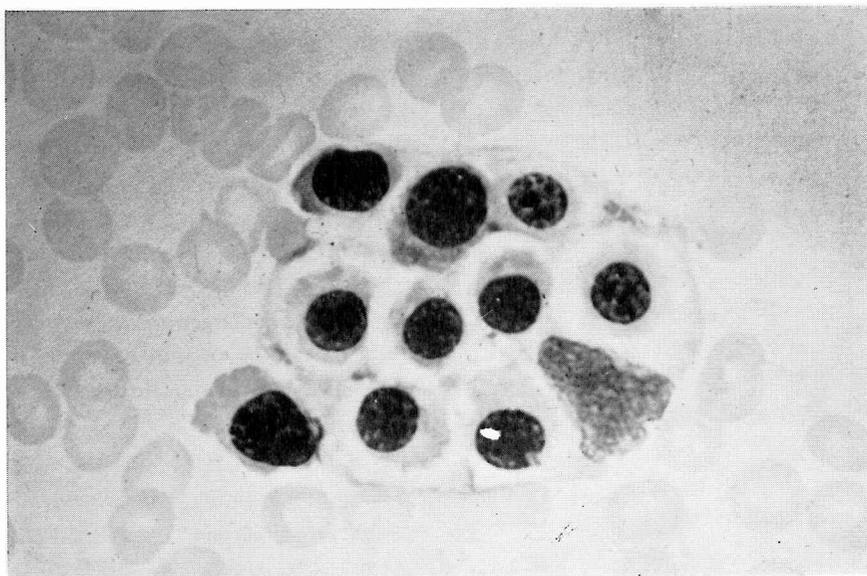


図1 骨髄中の細網細胞(赤芽球貪食)メイギームザ染色(×1,000)

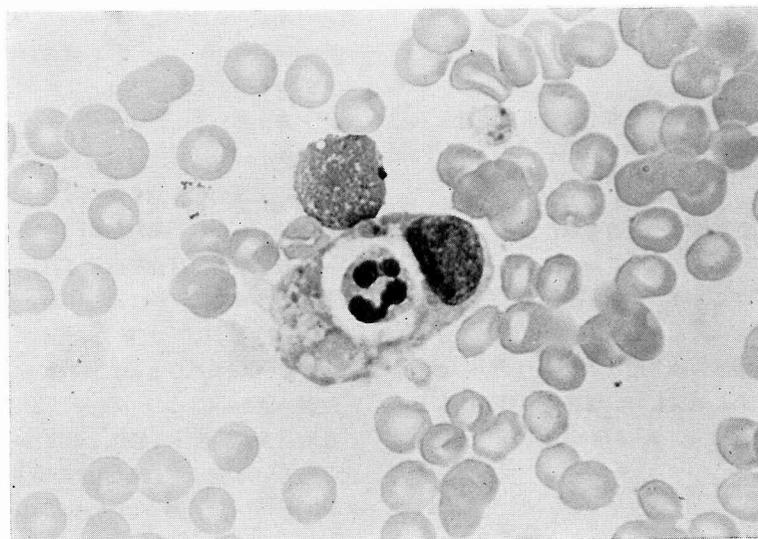


図2 骨髄中の細網細胞(好中球貪食)メイギームザ染色(×1,000)

でがみられた。細網細胞には、数個の多染性赤芽球を貪食しているものや、1～数個の後骨髄球と数個の血小板を貪食しているもの、あるいは多染性赤芽球、桿状球、後骨髄球などを貪食しているものが認められた。また顆粒球・マクロファージ系細胞(CFU-C)数が0と著減していたことより、幹細胞の貪食も推定された。

入院後の経過：(図3)入院後末梢血の血球減少は著しく、9月8日には、Hb 5.8g/dl RBC 230×10^4 /cmm と貧血は高度となり、白血球は、2,700/cmm と減少し、リンパ球が94%をしめ、著明な顆粒球減少症がみられた。また40°C 台の発熱が弛張し、血沈の亢進も著明になった。入院時所見、入院後の経過より、hemophagocytic reticulosis を疑い、prednisolone

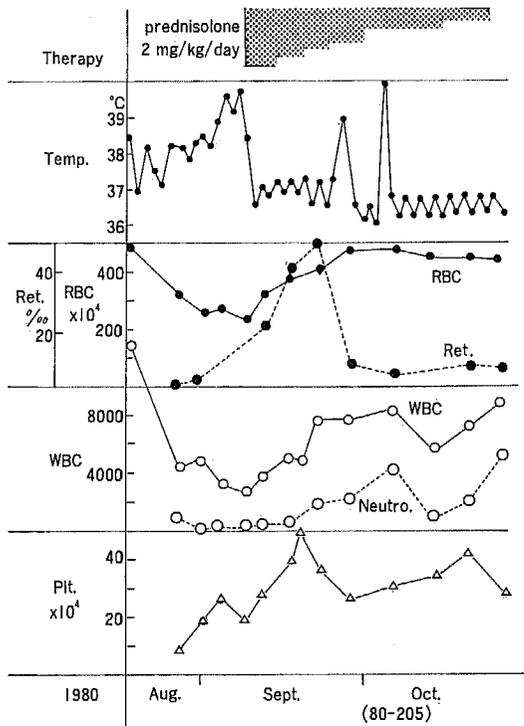


図3 臨床経過

入院後、末梢血に、高度な貧血と白血球・顆粒球の著明な減少がみられた。また40°C台の発熱が弛張した。しかし prednisolone 投与開始翌日より、解熱し、速やかに、貧血、白血球・顆粒球減少の改善をみた。

2mg/Kg/day (30mg/day) の投与を開始した。翌日より解熱し、速やかに貧血、白血球減少、肝機能障害などが改善された。治療開始1週日より prednisolone を漸減、その後中止し退院した。現在まで再発はみられていない。

III 考 察

細網症は、細網細胞が増殖し、多彩な臨床症状を示す疾患である。また、この細網細胞は、血球貪食が時にみられ注目されている。この様な疾患に対し、familial hemophagocytic reticulosis²⁾³⁾, histiocytic medullary reticulosis⁴⁾, malignant histiocytosis⁵⁾, familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis⁶⁾ などの記載がみられる。この臨床症状は、肝脾腫大と発熱を特徴的とするが、本例でも同様の症状がみられた。血球貪食がみられる細網症には、良性のものから悪性のものまであるといわれている。

悪性のもとしては、malignant histiocytosis があげられる。Byrne と Rappaport⁵⁾は、リンパ節の組織像より、細網細胞の異型性として、核膜の肥厚、粗な核クロマチン、不整な核小体をあげている。また Risdall ら⁷⁾は、骨髄における histiocyte の形態学的な悪性像を特徴としてあげている。本例では、骨髄で細網細胞が著しく増加し、血球を貪食している像が顕著にみられたが、この細網細胞は、細胞学的異型性に乏しく、良性のものと考えられる。

良性の hemophagocytic reticulosis の病因としては、ウィルス感染⁷⁾⁸⁾, 結核⁸⁾, hereditary spherocytosis の transient aplastic crisis⁹⁾などが報告されている。

近年、Risdall ら⁷⁾は、ウィルス感染に合併した良性の細網症に対して、“virus-associated hemophagocytic syndrome”と命名している。本症の特徴として、高熱、肝機能障害、凝固異常、末梢血の血球減少と、malignant histiocytosis に比べ著しい血球貪食を示し、異型性のない成熟した histiocyte が骨髄で増殖する像をあげている。本例では、parainfluenza virus type 3 の抗体価の上昇がみられ、臨床的にも近似していることより、本症の範疇に入るものと考えられる。

細網症では、一般に細網細胞に貪食されている血球は主として赤血球であるが、本例では、各種骨髄細胞の貪食像がみられ、また、CFU-C の著減が示すように、血液幹細胞の貪食が推測され、これが汎血球減少の原因となっているのではないかと考えられ興味深い。この様な現象は、溶血性貧血の際にみられる aplastic crisis も同様の機序と推定されているが⁹⁾, その詳細な検討は乏しい。

血球貪食が発現する機構としては、貪食細胞の活性化、あるいは貪食される血球の変化が考えられる。Risdall ら⁷⁾は、virus-associated hemophagocytic syndrome の際には、両者の機構のいずれかと推定している。

現在、細網症の治療は確立されていない。Malignant histiocytosis のような、悪性のものには、免疫抑制剤の多剤併用が試みられているが、良性のものには、これらの使用は禁忌とされている。本例のように良性なものに、prednisolone が著効した事は、興味深く思われる。Prednisolone の作用機序については、不明な点が多く、種々の推測がなされている。Handin と Stossel¹⁰⁾は、特発性血小板減少性紫斑病

における, corticosteroid の大量療法により, 血小板が増加する機構から, 貪食細胞の貪食作用阻害を推測している。また, corticosteroid は, monocyte の macrophage への分化を阻害するとの報告¹¹⁾ もみられ, 本剤は貪食細胞の抑制作用をもつものと考えられる。Rosse¹²⁾ は, immune hemolytic anemia で prednisolone が有効であることより, corticosteroid による, 血球と抗体との親和性の減少を推測しており, Butler と Rossen¹³⁾ は, methylprednisolone により, IgG が減少することから, corticosteroid による IgG の異化の亢進ならびに, IgG 合成の低下を考えている。Hemohagocytic reticulosis は, 小児においては, 非常にまれであり, 興味深く思われる。しかし, その病態・治療法には, 不明な点が多く, こ

れらの点について解明されることが望まれる。

IV 結 語

著明な骨髓造血細胞の貪食がみられた hemohagocytic reticulosis の 3 才女児例を報告し, 細網症について考察を加えた。

骨髓に増殖していた細網細胞は, 各種の骨髓細胞に著明に貪食しており, 顆粒球・マクロファージ系幹細胞 (CFU-C) の著減より骨髓幹細胞を含む貪食が推測され, これが本例にみられた汎血球減少の原因となっているのではないかと考えられる。

本例は, prednisolone の著効がみられたが, この作用機序についても考察を加えた。

文 献

- 1) 長尾 大: Reticulohistiocytosis の最近の知見—悪性細網症を中心に—。加藤英雄 (編), 現代小児科学大系, 年刊追補, pp.186-204, 中山書店, 東京, 1974
- 2) Buist, N.R. M., Jones, R.N. and Cavens, T.R.: Familial haemohagocytic reticulosis in first cousins. Arch Dis Child, 46: 728-729, 1971
- 3) Fullerton, P., Ekert, H., Hosking, C. and Tauro, G.P.: Hemohagocytic reticulosis: A case report with investigation of immune and white cell function. Cancer, 36: 441-445, 1975
- 4) Scott, R.B. and Robb-Smith, A.H.T.: Histiocytic medullary reticulosis. Lancet, 2: 194-198, 1939
- 5) Byrne, G.E. and Rappaport, H.: Malignant histiocytosis. GANN Mono. Cancer Res, 15: 145-162, 1973
- 6) Perry, M.C., Harrison, E.G., Burgert, E.M. and Gilchrist, G.S.: Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: Report of two cases and clinicopathologic review. Cancer, 38: 209-218, 1976
- 7) Risdall, R.J., McKenna, R.W., Nesbit, M. E., Krivit, W., Balfour, H.H. and Simmons, R.L.: Virus-associated hemohagocytic syndrome: A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer, 44: 993-1002, 1979
- 8) Chandra, P., Chaudhery, S.A., Rosner, F. and Kagen, M.: Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes, and erythrocytes. Arch Intern Med, 135: 989-991, 1975
- 9) Masera, G., Mieli, G., Petrone, M. and Porcelli, P.: Transient aplastic crisis in hereditary spherocytosis. Acta Haematol (Basel), 63: 28-31, 1980
- 10) Handin, R.I. and Stossel, T.P.: Effect of corticosteroid therapy on the phagocytosis of antibody-coated platelets by human leukocyte. Blood, 51: 771-779, 1978
- 11) Viken, K.E.: The effect of steroid on differentiation and function of cultured, mononuclear cells. Acta Pathol Microbiol Scand [C], 84: 13-22, 1976
- 12) Rosse, W.F.: Quantitative immunology of immune hemolytic anemia. J Clin Invest, 50: 734-743, 1971
- 13) Butler, W.T. and Rossen, R.D.: Effects of corticosteroids on immunity in man. J Clin Invest, 52: 2629-2640, 1973

(57.1.19 受稿)