

# 末梢血に細網細胞が認められ、副腎皮質ステロイドが著効を示した Virus-associated hemophagocytic syndrome の3小児例

青沼架佐賜 杉山 裕 原 洋治  
塚田 昌滋 赤羽 太郎  
信州大学医学部小児科学教室

## Three Cases of Virus-associated Hemophagocytic Syndrome with Reticulum Cells in Peripheral Blood: The Effectiveness of Corticosteroid Therapy

Kesashi AONUMA, Hiroshi SUGIYAMA, Yoji HARA,  
Masashige TSUKADA and Taro AKABANE  
Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

We report three children with virus-associated hemophagocytic syndrome. They were 3 to 8 years old. The clinical features were high fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy and macular rash. Laboratory findings revealed peripheral blood cytopenia and abnormalities of liver function and coagulation parameters.

Reticulum cell proliferation and hemophagocytosis of moderate to marked degree were present in the bone marrow smears. In particular, reticulum cells were observed in the peripheral blood smears. They resembled well-developed macrophages differentiated from peripheral blood monocytes, which suggests some abnormal mechanisms inducing the monocyte-macrophage activation *in vivo*.

As to therapy, prednisolone was dramatically effective in all patients, whose clinical symptoms improved rapidly. *Shinshu Med. J.*, 33 : 128—135, 1985

(Received for publication December 15, 1984)

**Key words :** reticulum cell, corticosteroid, reticulosis, virus-associated hemophagocytic syndrome

細網細胞, 副腎皮質ステロイド, 細網症

### I 緒 言

細網症は細網内皮系の異常増殖であり、多彩な臨床症状を示し、良性な経過をとるものから悪性なものまでさまざまである。この本態については不明な点が多く、診断ならびに治療のうえで困難なことが多い。

1979年, Risdall ら<sup>1)</sup>は、骨髄に血球貪食の著明な

細網細胞が増殖し、良性の経過をとり、ウイルス感染症と関連が強い細網症を取り上げ、virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) と命名した。その後、小児例を中心に報告がみられるようになり<sup>2)3)</sup>、小児科領域で注目されるようになってきた。

著者らは、骨髄に著明な血球貪食像のみられる細網細胞の増殖と、末梢血中に細網細胞の出現がみられた、

VAHSの3小児例を経験し、いずれも prednisolone が著効を示したので報告する。

## II 結 果

### A 臨床観察 (表1, 図1)

#### <症例1>

3歳女児。

主訴：発熱，咳嗽，黄疸ならびに肝腫大。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：発熱，咳嗽が10日間続き，その間気管支肺炎として治療を受けていたところ，肝腫，黄疸，浮腫が認められ，さらに汎血球減少，脾腫も加わってきたため，昭和55年8月26日，精査の目的で当科へ入院となった。

入院時所見：皮膚は蒼白で黄疸がみられ，また全身に小斑状の紅斑がみられた。腹部は膨満し，腹水を認めた。肝は4横指触知されたが，脾および表在リンパ節は触知されなかった。

入院時検査成績：末梢血は汎血球減少症を呈し，GOT，GPTの軽度上昇，LDHの著増がみられた。胸部レ線では，両側下肺野の陰影増強と軽度の胸水を認めた。骨髄像では，細網細胞が24%と増加し，さかんな血球貪食が認められた。

入院後の経過：入院後，汎血球減少症，特に貧血および顆粒球減少が進行し，40°C台の発熱が弛張した。入院時の所見，入院後の経過より hemophagocytic reticulosis を疑い，prednisolone, 2mg/kg/day の投与を開始したところ，翌日より解熱し，速やかに汎血球減少や肝機能障害などが改善された。治療開始1週目より prednisolone を漸減，その後中止し，退院となった。なお経過中，ウイルス抗体価の測定では parainfluenza virus type 3 が  $\times 256$ ， $\times 512$  (PHA) と上昇していた。

#### <症例2>

4歳男児。

主訴：発熱，肝脾腫，頸部リンパ節腫脹。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：6日間の弛張熱があり，リンパ節腫脹と肝脾腫を指摘され，某病院へ入院した。検査の結果，汎血球減少症と播種性血管内凝固症候群 (DIC) が疑われたため，昭和59年4月9日，当科紹介入院となった。

入院時所見：皮膚は蒼白で，左頸部リンパ節の腫脹が認められた。肝は2横指，脾は3横指触知された。

入院時検査成績：汎血球減少があり，骨髄では細網

表1 入院時臨床症状

|         | 症例1   | 症例2        | 症例3    |
|---------|-------|------------|--------|
| 年 齢     | 3 歳   | 4 歳        | 8 歳    |
| 発 熱 期 間 | 24 日  | 9 日        | 9 日    |
| 肝 脾 腫 大 | (卅)   | (+)        | (+)    |
| リンパ節腫脹  | (-)   | (+)        | (+)    |
| 黄 疸     | (+)   | (-)        | (-)    |
| 皮 疹     | (+)   | (-)        | (+)    |
| 肺 浸 潤   | (+)   | (-)        | (-)    |
| 他 の 所 見 | 胸水・腹水 | 中枢神経症<br>状 | 無菌性髄膜炎 |

細胞が白血球や赤血球を貪食している像がみられた。また，LDH 著増，GOT，GPT の上昇がみられ，総コレステロールは 82mg/dl と低値を示した。免疫学的検査では IgM が 26mg/dl と低値を示し，同種血球凝集素価も低価を示した。十数種のウイルス抗体価を測定したが，有意な上昇はみられなかった。

入院後の経過：強力な抗生剤治療および DIC に対しヘパリン療法を行ったところ，解熱傾向がみられた。しかしながら，入院3日目には低体温となり，意識障害が出現し，プレシヨック状態が考えられた。臨床症状，検査所見より reticulosis と診断，prednisolone (2mg/kg/day) を投与した。その後，一般状態，汎血球減少症ならびに肝機能障害はすみやかに改善し，リンパ節腫脹や肝脾腫も縮小したため，prednisolone を漸減中止し，退院とした。現在も経過良好である。

#### <症例3>

8歳，男児。

主訴：発熱，頸部リンパ節腫脹，肝腫大。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：急性糸球体腎炎。気管支喘息。

現病歴：昭和59年9月20日，発熱がみられ，弛張した後いったん解熱するも9月27日に再び発熱と嘔吐がみられ，某病院に入院した。検査したところ，髄液検査で細胞増多 (344/3) がみられ，無菌性髄膜炎と診断，治療を受けた。その後，頸部リンパ節腫脹，四肢に紅斑が出現し，著明な肝機能障害および骨髄にて血球貪食が著しいため，reticulosis を疑われ10月5日，当科へ入院となった。

入院時所見：頸部に拇指頭大で塊状のリンパ節が触知され，肝は2横指触知された。

入院時検査成績：末梢血では白血球減少および軽度の血小板減少傾向がみられた。骨髄では細網細胞が

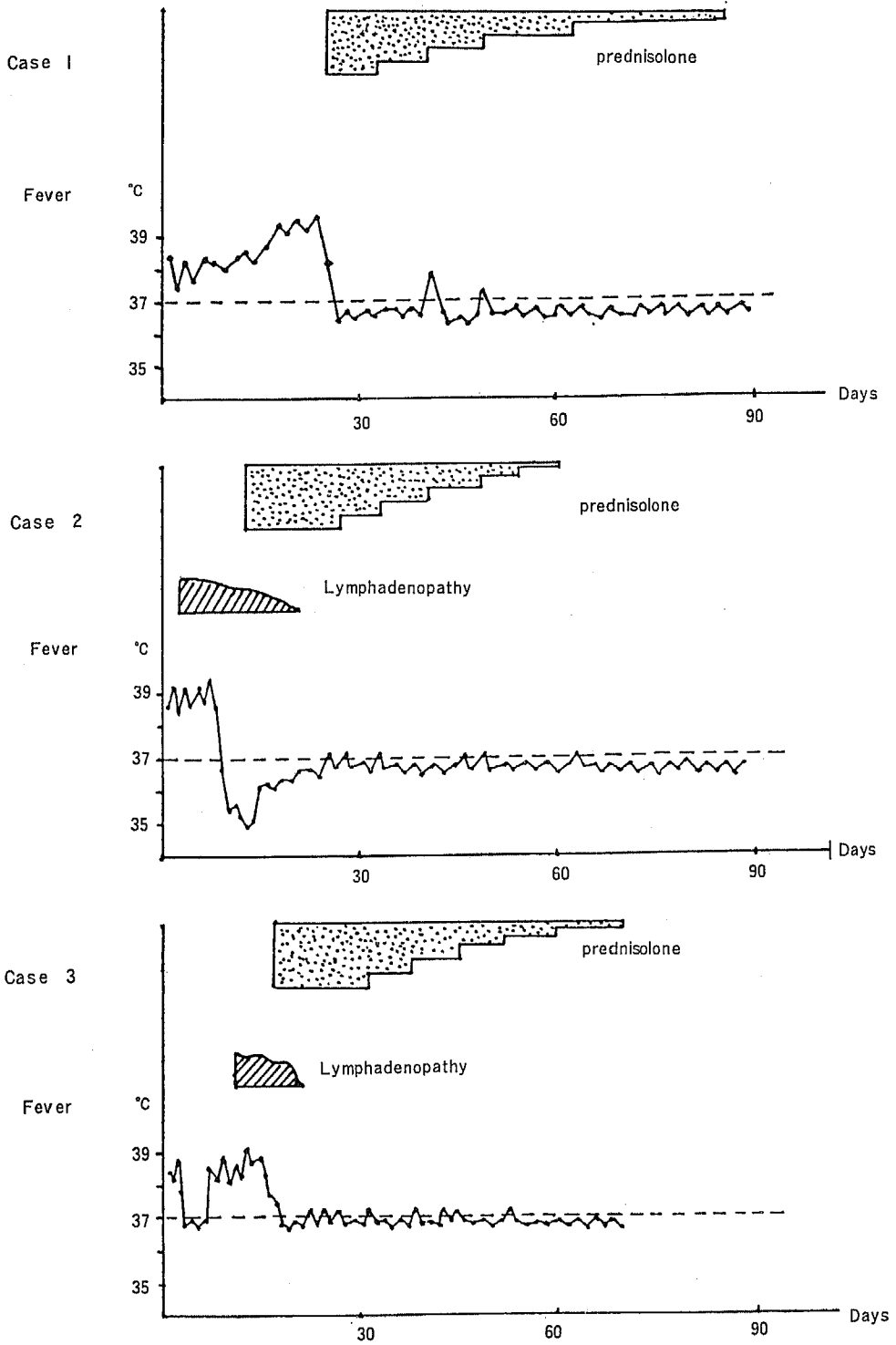


図1 臨床経過

## VAHS の3小児例

表2 入院時検査所見

| 症 例                               | 1     | 2     | 3     |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|
| Hb g/dl                           | 9.4   | 9.2   | 11.7  |
| RBC $\times 10^4$ /cmm            | 335   | 370   | 436   |
| Plat. $\times 10^4$ /cmm          | 3.3   | 4.2   | 13.1  |
| WBC /cmm                          | 4,200 | 800   | 4,100 |
| Band %                            | 7     | 1     | 3     |
| Seg.                              | 16    | 1     | 8     |
| Lymph.                            | 74    | 21    | 48    |
| Mono.                             | 2     | 60    | 22    |
| Eosin.                            | 0     | 10    | 14    |
| Reticulum                         | 1     | 7     | 5     |
| GOT Karmen                        | 192   | 319   | 1,206 |
| GPT Karmen                        | 76    | 69    | 833   |
| $\gamma$ -GTP mIU                 | 452   | 101   | 341   |
| LDH mIU                           | 1,017 | 3,751 | 2,520 |
| T. Bil mg/dl                      | 2.9   | 0.6   | 0.2   |
| T. Chol. mg/dl                    | 181   | 82    | 146   |
| Fibrinogen mg/dl                  | 128   | 156   | 131   |
| FDP $\mu$ g/dl                    | 16    | 32    | 32    |
| Ig A mg/dl                        | 168   | 104   | 190   |
| M                                 | 83    | 26    | 140   |
| G                                 | 558   | 974   | 1,077 |
| ESR 1hr/2hr                       | 5/16  | 8/21  | 12/33 |
| Bone marrow                       |       |       |       |
| Nucleated cell $\times 10^4$ /cmm | 3.55  | 3.95  | 7.25  |
| Megakaryocyte /cmm                | 15    | 0     | 15    |
| Myeloblast %                      | 0.0   | 3.2   | 2.8   |
| Pro.                              | 6.4   | 33.2  | 10.4  |
| Myelo.                            | 0.4   | 13.2  | 4.4   |
| Meta.                             | 0.0   | 10.8  | 9.6   |
| Band                              | 0.8   | 2.4   | 8.8   |
| Seg.                              | 0.0   | 10.0  | 6.8   |
| Eo.                               | 0.4   | 10.8  | 8.4   |
| Baso.                             | 0.4   | 0.8   | 0.0   |
| Mono.                             | 3.2   | 1.2   | 8.8   |
| Lymph.                            | 45.2  | 2.4   | 16.0  |
| Erythroblast                      | 19.2  | 7.6   | 17.6  |
| Reticulum                         | 24.0  | 4.4   | 6.4   |

6.4%と増加し、血球貪食像が著明であった。血液化学では GOT, GPT, LDH の高値がみられ、総コレステロールは軽度低値を示した。FDP も  $32\mu\text{g/dl}$  と上昇していた。種々のウイルス抗体価では、有意な上昇はみられなかった。

入院後の経過：DIC が疑われ、ヘパリン療法を行っ

た。Reticulosis の疑いにて prednisolone ( $2\text{mg/kg/day}$ ) を開始したところ、リンパ節腫大および肝腫は著明に改善し、血液骨髄所見および肝機能障害も改善した。その後 prednisolone を漸減し中止した。

## B 血液学的所見

末梢血の赤血球数は、 $335 \times 10^4$ ,  $370 \times 10^4$ ,  $436 \times 10^4$

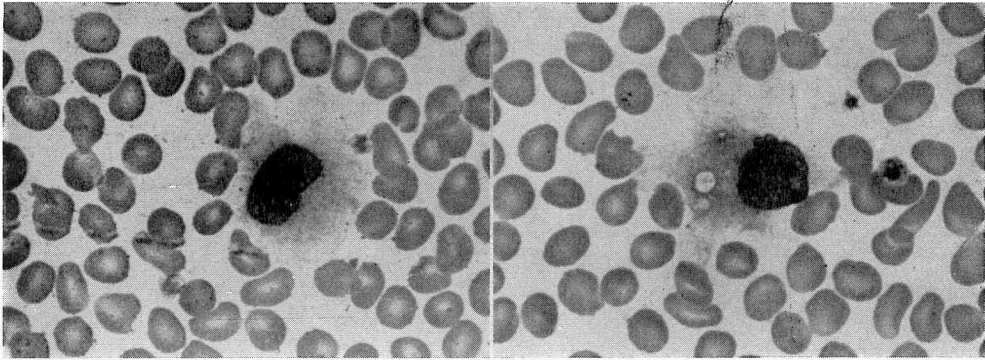


図2 末梢血にみられたマクロファージ類似の大型細胞。多数の空胞や貪食像がみられる。(×1,000)

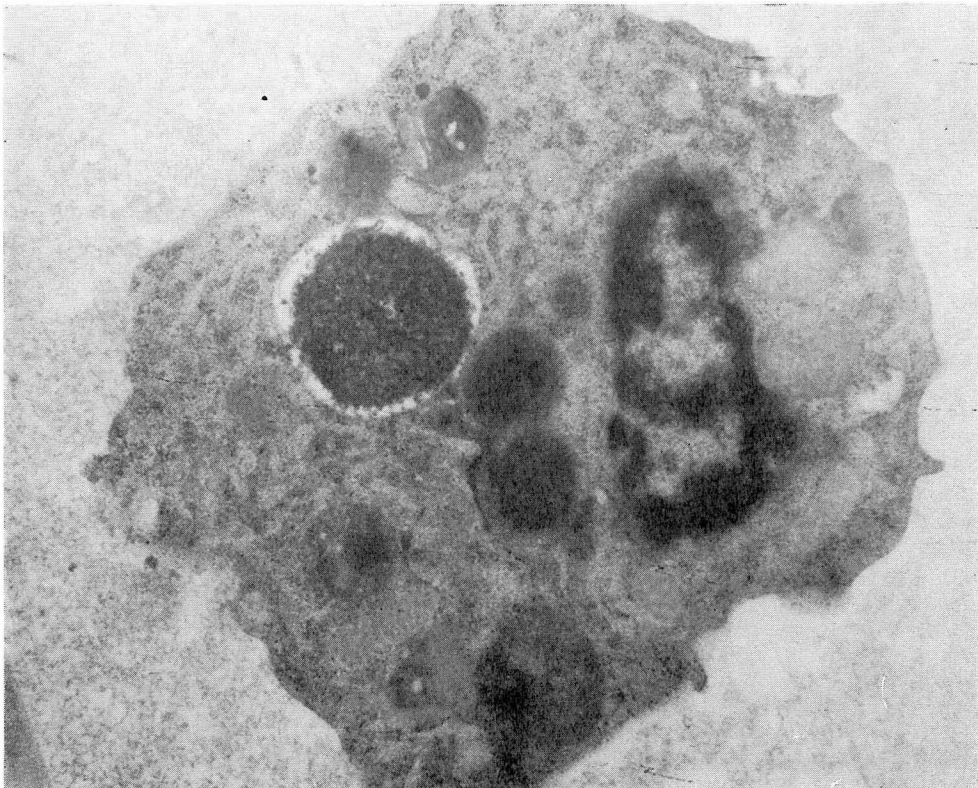


図3 末梢血にみられた大型細胞の電子顕微鏡像。細胞は成熟型を示し、胞体内に多数の phagosome がみられる。(×6,000)

(/cmm)であり、ヘモグロビン値は 9.4~11.7g/dl と中等度の貧血がみられた。血小板数は、 $3.3 \times 10^4$ 、 $4.2 \times 10^4$ 、 $13.1 \times 10^4$  と2例では著減していた。白血球数は 800~4,200/cmm であり、白血球減少症を呈しており、ことに百分率では好中球が著減していた(表2)。

末梢血塗抹標本に認められた大型の細胞は径25~30  $\mu\text{m}$ で、核はほぼ円形、その核網は繊細網状であり、胞体は大きく、大小の空胞が多数認められた。この空胞には、不定型の物質や血小板様のものが認められた。また、この細胞はペルオキシダーゼ活性は陰性であった(図2)。

表3 骨 髄 像

| 症 例           | 1   | 2   | 3  |
|---------------|-----|-----|----|
| 血 球 貪 食       | +++ | ++  | ++ |
| 細 網 細 胞 増 殖   | +++ | ++  | ++ |
| 骨 髄 低 形 成     | +++ | +++ | +  |
| 顆 粒 球 系 低 形 成 | +++ | —   | —  |
| 赤 芽 球 系 低 形 成 | ++  | ++  | +  |
| 巨 核 球 系 低 形 成 | —   | ++  | —  |

電顕像では、核の偏在した比較的大型の細胞がみられた。ミトコンドリアは比較的発達しており、粗面小胞体も多くみられた。また、大小の phagosome が多数認められ、中には高電子密度から低電子密度の物質が含まれていた(図3)。

骨髓塗抹標本では、骨髓像は症例1において特に低形成で、顆粒球系ならびに赤芽球系細胞が著減しており、リンパ球の相対的増加がみられた(表3)。

細網細胞は著しく増加しており、24%を占める例もあった。これら細網細胞は円形ないし橢円形で細胞質は淡青色であり、核に異型性はなく粗荒網状のものから繊細網状のものまでみられた。細網細胞には赤血球や血小板の貪食が多いが、赤芽球や幼若顆粒球から桿状核球までの有核細胞を1~数個貪食しているのがみられた。症例1では顆粒球—マクロファージ系造血前駆細胞(CFU-C)数が0と著減していた。

### III 考 察

Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) は、1979年 Risdall らにより命名された良性の細網症である。本症はウイルス感染症に合併して発症し、高熱、肝機能障害、凝固異常ならびに末梢血の血球減少がみられ、また骨髓像では、著しい血球貪食を示すが、特徴として異型性のない成熟した細網細胞が増殖している。

本症では細網細胞による血球貪食像がその主徴のひとつとしてあげられているが、血球貪食がみられる細網症は従来より注目されており、malignant histiocytosis<sup>4)</sup>, histiocytic medullary reticulosis<sup>5)</sup>, familial hemophagocytic reticulosis<sup>6)</sup>, familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis<sup>8)</sup> などの記載がみられる。これら疾患概念には重複するものがあり確立されていないが、一般に悪性の経過をとるも

のが多い。これに対し、経過が一般に良性で、いわゆる反応性と考えられる VAHS に著明な血球貪食像がみられたことは、その病態、発症機序のうえからも興味深い。Risdall ら<sup>1)</sup> は血球貪食のみられる malignant histiocytosis と VAHS との相異点をあげており、malignant histiocytosis では細網細胞が幼若で異型性がみられるが、VAHS では異型性に乏しい細網細胞が増殖していると述べている。著者らの3例でも、骨髓において血球貪食のみられる細網細胞が著しく増加していたが、その細胞には異型性がみられず、成熟傾向を示していた。malignant histiocytosis, histiocytic medullary reticulosis などの悪性の細網症では、リンパ節内における細網細胞の赤血球貪食像が主であるが<sup>9)</sup>、著者の3例では、骨髓における成熟した細網細胞が、赤血球のみならず各種の造血細胞を貪食している像が多く認められた。このような骨髓における異形成のない細網細胞が造血細胞を著明に貪食する像は、VAHS に特有なものとも考えられ、診断の一助ともなり得ると推測される。

Risdall ら<sup>1)</sup> の報告では、免疫抑制剤を使用している基礎疾患のある群に発症した VAHS は成人例が多く、基礎疾患のない群に発症したものでは全例とも小児であった。小児期の細網症には Letterer-Siwe 病や Hand-Schüller-Christian 病など小児特有なものがあるが、小児では細網症をおこしやすく、その概念の一部に VAHS が入るものと考えられる。しかしながら、従来より hemophagocytic reticulosis の報告は小児期では少なく、小児の VAHS は細網症の中では比較的まれな疾患ともいえよう。

成人における VAHS は、腎移植や SLE など基礎疾患のある患者や免疫抑制剤を使用している例にみられている<sup>1)</sup>。これらの症例はきわめて免疫不全状態にあると考えられ、免疫機構の不全が、本症の発症に関与していることは充分推測される。基礎疾患のない VAHS が小児例のみであることは、VAHS をおこす小児の免疫学的脆弱性を示唆するものと考えられる。また、著者らの症例の中に低 IgM 血症がみられたことは、免疫学的にみて興味深い。

本症ではウイルス感染症との関連性が強調されている。Risdall ら<sup>1)</sup> の報告では、基礎疾患のある例では免疫不全状態に好発するサイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、EB ウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスが同定されているが、基礎疾患のない小児例では必ずしもウイルスの同定はされていない。著者らの症

例のうち1例はパラインフルエンザ3型が推定されたが、他の症例では同定できなかった。しかしながら症例2においては低IgM血症がみられたことにより、ウイルスに対する易感染性が示唆され、また症例3においては無菌性髄膜炎が先行しており、何らかのウイルスが関与していたものと推測される。

本症の臨床症状は、高熱、肝脾腫大、リンパ節腫大、肺浸潤、発疹など多彩であるが<sup>1)</sup>これらの症状は細網症に一般にみられる症状であり、本症に特有とは言えない。臨床検査所見としては、肝機能障害、凝固障害や末梢血の血球減少症が特徴としてあげられている<sup>1)10)</sup>。著者らの症例においても全例に同様な所見がみられている。末梢血の血球減少症の発症機序としては、血球が大量に貪食されるためとも考えられるが、著者らの症例の中にCFU-Cが減少しているものがあり、造血幹細胞の障害から血球減少をきたす機序も一因として推測される。

Malignant histiocytosisには末梢血塗抹標本に異常細胞が出現することがあり<sup>10)</sup>、この細胞は幼若で異型性が強いといわれている。しかしながら、良性の細網症では異常細胞の出現はみられていない<sup>1)10)</sup>。著者らの症例では、少数ではあるが、明らかに成熟し、貪食像のみられる細網細胞の出現が認められた。Tsukadaら<sup>11)12)</sup>は末梢血単球の分化について検討を進めてきたが*in vitro*において、単球を培養すると、単球は大型の細胞となり、核は円形でその核網は繊細となり、胞体は広く、多数の貪食空胞をもつマクロファージに分化した<sup>11)12)</sup>。また、このマクロファージはペルオキシダーゼ活性が消失していた<sup>12)</sup>。著者らの症例に出現した成熟した細網細胞は、このマクロファージの形態と類似しており、ペルオキシダーゼ活性も消失

していたことより、この細胞は末梢血単球が血中あるいは組織内で分化し、末梢血中に出現したものと考えられる。この現象は生体内に単球—マクロファージを活性化する機序が強く働いているものと推測され、疾患の本態の一面を示すものであり、興味深い。また、他の良性細網症で成熟型の細網細胞が末梢血に出現するという報告がみられないことより、本症に特有なものとも考えられ、診断の一助となる。

治療については、一定した成果は得られていないが、著者らの全例に副腎皮質ステロイドが著効を示したことより、本症には副腎皮質ステロイドが有効な薬剤であると考えられる。同剤の作用機序に関しては、食食細胞の貪食作用に対する阻害的機序<sup>13)</sup>、単球のマクロファージへの分化の阻害作用<sup>14)</sup>、等論じられているが、いずれも推測の域を出るものではない。いずれにしても、本症は初期の臨床症状が重篤であり、早期の有効な治療が望まれることより、副腎皮質ステロイドは第1選択に用いられるべき薬剤と考えられる。

#### IV 結 語

Virus-associated hemophagocytic syndromeの3小児例につき、臨床所見ならびに血液所見に関し報告した。症例は、高熱、肝機能障害、凝固異常がみられ、末梢血では血球減少、骨髄では細網細胞の増殖と著しい血球貪食を示した。特に末梢血には細網細胞が出現し、一部に貪食像がみられた。この細胞は、成熟型マクロファージと形態が類似していた。このことは、末梢血単球が分化したものと推測され、本症における生体内での単球—マクロファージ系の活性機構の異常が関与しているものと考えられた。治療については、副腎皮質ステロイドが速効性を示した。

#### 文 献

- 1) Risdall, R. J., McKenna, R. W., Nesbit, M. E., Krivit, W., Balfour, H. H. and Simmons, R. L. : Virus-associated hemophagocytic syndrome : A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*, 44 : 993-1002, 1979
- 2) Liu Yin, J. A., Kumaran, T. O., Marsh, G. W., Rossiter, M. and Catovsky, D. : Complete recovery of histiocytic medullary reticulosis-like syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 51 : 200-202, 1983
- 3) 淵向 透, 船津龍之輔, 高野長那, 寺井泰彦, 藤原哲郎 : Virus-associated hemophagocytic syndrome と思われる一症例. 第25回日本小児血液研究会抄録集, 103-106, 1983
- 4) Byrne, G. E. and Rappaport, H. : Malignant histiocytosis. *GANN Mono. Cancer Res*, 15 : 145-162, 1973
- 5) Scott, R. B. and Robb-Smith, A. H. T. : Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*, 2 : 194-198, 1939

- 6) Buist, N.R.M., Jones, R.N. and Cavens, T.R. : Familial haemophagocytic reticulosis in first cousins. Arch Dis Child, 46 : 728-729, 1971
- 7) Fullerton, P., Ekert, H., Hosking, C. and Tauro, G.P. : Hemophagocytic reticulosis : A case report with investigation of immune and white cell function. Cancer, 36 : 441-445, 1975
- 8) 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
- 9) Zucker, J.M., Caillaux, J.M., Vanel, D. and Gerard-Marchant, R. : Malignant histiocytosis in childhood : Clinical study and therapeutic results in 22 cases. Cancer, 45 : 2821-2829, 1980
- 10) 今宿晋作, 橋田哲夫, 松村隆文, 江角典子, 新川正治 : 小児の Histiocytic medullary reticulosis および類縁疾患. 病理と臨床, 2 : 46-54, 1984
- 11) Tsukada, M., Komiyama, A., Yoshie, H., Yoda, S., Hara, T. and Akabane, T. : Differentiation of monocytes *in vitro* as demonstrated by scanning electron microscopy ; Cell defects in childhood acute leukemia. Acta Haematol Jpn, 46 : 100-105, 1983
- 12) Yoda, S., Tsukada, M., Hara, Y., Komiyama, A. and Akabane, T. : Impaired monocyte differentiation in children with acute lymphoblastic leukaemia : its evaluation by peroxidase activity and ultrastructure. Scand J Haematol, 525-530, 1984
- 13) 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
- 14) Viken, K.E. : The effect of steroid on differentiation and function of cultured mononuclear cells. Acta Pathol Microbiol Scand [C], 84 : 13-22, 1976

(59. 12. 15 受稿)