

## 診 療

## ウイルス関連血球貪食症候群を合併した妊娠の1例

呉共済病院産婦人科

中山伸一郎 勝部 泰裕 本田 裕  
笠岡 永光 豊田 紳敬A Case of Pregnancy Complicated with Virus-associated  
Hemophagocytic Syndrome

Shinichiro YAMANAKA, Yasuhiro KATSUBE, Hiroshi HONDA,

Nagamitsu KASAOKA and Nobutaka TOYOTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kure Kyosai Hospital, Hiroshima

**Key words:** Virus-associated hemophagocytic syndrome • Pancytopenia • Varicella-Zoster virus •  
Pregnancy complication

## 緒 言

ウイルス関連血球貪食症候群 (Virus-associated hemophagocytic syndrome; VAHS) は、1979年 Risdall et al.<sup>1)</sup>により提唱された疾患概念で、ウイルス感染を契機に成熟組織球による血球貪食が起こり、発熱、汎血球減少、DIC、肝脾腫などの症状を呈する症候群である。VAHS 報告例のほとんどは小児例であり、成人例は稀有である<sup>2)</sup>。

今回我々は、水痘・帯状疱疹ウイルスによると思われる VAHS を合併した妊娠例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：23歳、初妊婦。

月経歴：初経11歳、30日型順。

既往歴：平成6年1月(妊娠7カ月)、水痘に罹患(症状から診断)。

家族歴・合併症：特記事項なし。

現病歴：平成5年7月22日からの月経を最終として無月経となり、近医受診し妊娠と診断され(分娩予定日：平成6年4月28日)、同医院で妊娠検診を受けていた。平成6年3月26日(妊娠35週2日)の検診で初めて尿蛋白2+となり、4月4日(妊娠36週4日)には尿蛋白3+に増悪し、さらに血圧上

昇もみられたため、妊娠中毒症の管理目的で同日当科を紹介受診した。

初診時6～7分ごとに軽度の子宮収縮があり、cardiotocogram にて、80bpm までの late deceleration がみられたため fetal distress と診断し、同日緊急帝王切開術を施行して1,542g の SFD 女児を Apgar score 9点で娩出した。術中出血量は羊水込みで500g であった。

ところで、図1のごとく3月30日に $19.0 \times 10^4/\mu\text{l}$  であった末梢血血小板数(PLT)は、4月4日の手術直前には $5.8 \times 10^4/\mu\text{l}$  に減少していた。ヘモグロビン(Hb) および白血球数(WBC) は $11.8 \text{ g/dl}$ ,  $5,400/\mu\text{l}$  で正常であった。血中FDP値は手術直後 $13 \mu\text{g/ml}$ , 第1病日 $16 \mu\text{g/ml}$  で、手術のための上昇も考えられたが、DIC 防止のためメシル酸ナファモスタット(フサン®, 萬有) (0.1～0.3 mg/kg/h) ならびにアンチトロンビンIII(1,500倍/day) の投与を開始した。血小板減少の原因として特発性血小板減少性紫斑病(ITP) や HELLP症候群が考えられたが、第6病日の骨髄所見は異常なく骨髄巨核球数は正常で、抗血小板抗体も陰性であったことから ITP は考えにくく、また末梢血検査で溶血はなく、表1のごとく LDH がやや高値であったものの GOT, GPT は正常で

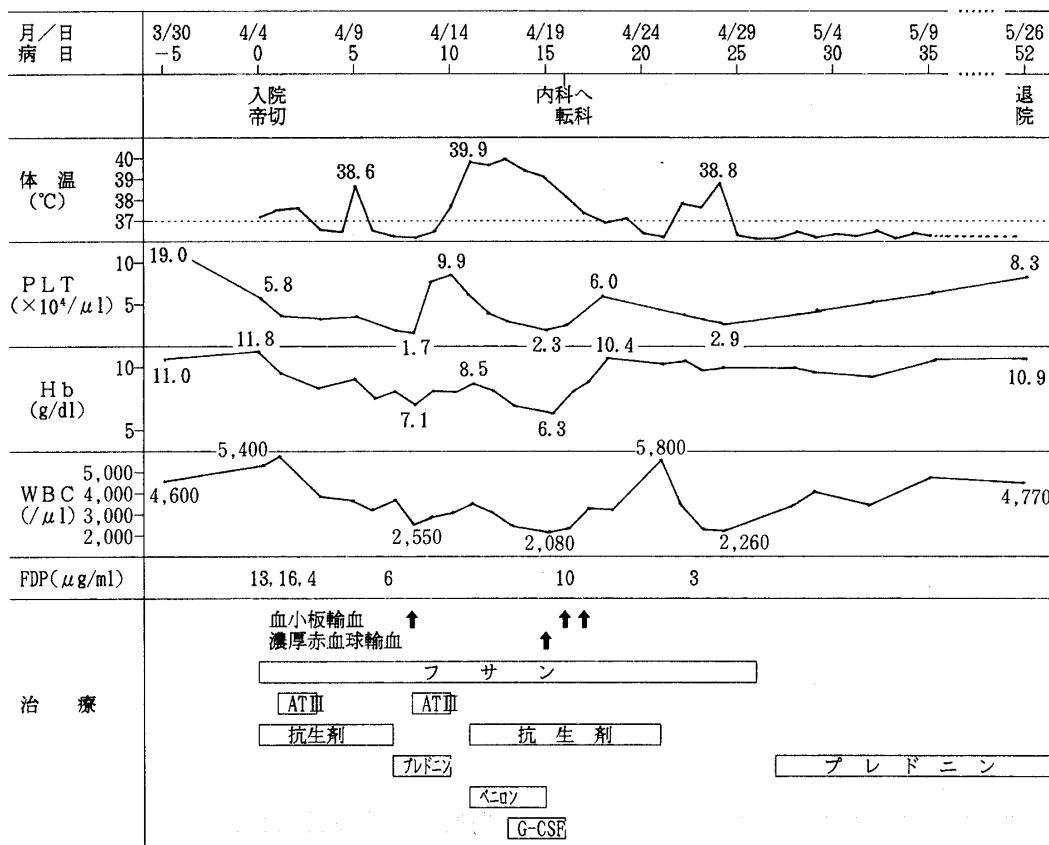


図1 臨床経過

表1 検査所見

病日	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	LDH (IU/l)	Fib (mg/dl)	PT (%)	APTT (sec)	ATIII (%)
0	22	18	575				
4	24	16	440	556	87.3	28.0	137
7	24	22	410	453			
13	41	38			99.4	32.5	
17	22	36	825				
24	10	17	341	236			
32	12	14	242				

HELLP症候群も否定的であった。Fibrinogen, PT, APTTは、治療効果とも考えられるが、いずれも正常値であった。第7病日には歯肉出血および鼻出血がみられ、この頃より40°C近くの発熱が約1週間続いた。術後、次第に汎血球減少が進み第8病日にはPLT  $1.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ , Hb 7.1g/dl, WBC  $2,550/\mu\text{l}$ まで低下したため、血小板輸血(12.5単位)に加えてプレドニゾロン(プレドニン®, 15mg/day)内服を行った。汎血球減少および発熱

の原因として術後の腹腔内出血や重症感染も考えられたが、腹部エコー・CTで異常所見はなく、血液培養も陰性であった。これらの治療により血球数は一時的に回復したものの、第15病日には再びPLT  $2.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ , Hb 6.3g/dl, WBC  $2,080/\mu\text{l}$ まで低下したため、 $\gamma$ -グロブリン(ベニロン®, 帝人) (2.5g/day)およびG-CSF(200 $\mu\text{g}/\text{day}$ )投与、抗生素点滴を追加し、血小板(20単位)および濃厚赤血球(2単位)輸血を行った。この時点まで汎血球減少の原因は不明であったが、第15病日に行なった第2回目の骨髄穿刺で初めて異常所見すなわち成熟組織球による血球貪食像を認め(写真1), VAHSが汎血球減少の原因と考えられた。末梢血血球数は、第24病日にPLT  $2.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ , WBC  $2,260/\mu\text{l}$ まで再度低下したが、プレドニゾロン(40→10mg/day)内服でゆるやかに回復し第52病日に退院した。なお、当科紹介時に認められた高血圧および蛋白尿は第4病日には無治療で正常化した。

1995年5月

山中他

505

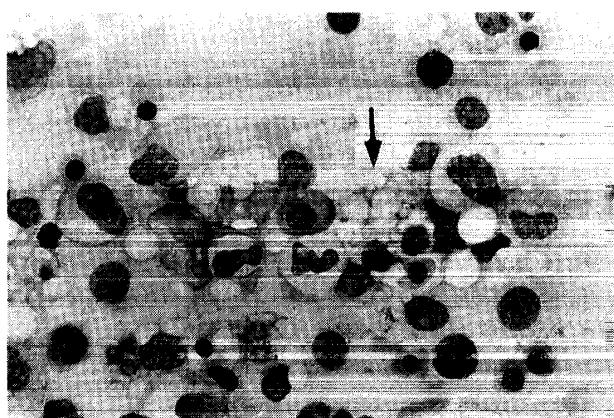


写真1 第15病日の骨髄像 (May-Giemsa染色,  $\times 400$ ).

血小板および赤血球系細胞を貪食している成熟組織球がみられる (矢印).

汎血球減少の原因については、骨髄での成熟組織球による血球貪食像があること、妊娠7カ月時の水痘罹患ならびにペア血清での水痘・帯状疱疹ウイルス抗体価の有意な変化 (5月16日:  $\times 64$  → 7月25日:  $\times 8$ ) があることより最終的にVAHSによるものと診断した。LDHがやや高値を示した原因としては、骨髄での血球破壊が考えられた。

新生児の末梢血血球数については、出生直後に  $21.0 \times 10^4/\mu\text{l}$  であったPLTは生後4日目に  $11.1 \times 10^4/\mu\text{l}$  まで低下したが、無治療で速やかに正常化した。Hb, WBCは正常値であった。また水痘・帯状疱疹ウイルス抗体(IgM)は陰性で、胎内感染は否定された。

### 考 察

1979年Risdall et al.<sup>1)</sup>は、組織球の増殖する疾患のうち「全身ウイルス感染症に関連した、異型性のない成熟組織球による著明な血球貪食像を伴う良性の全身性組織球増殖を特徴とする病態」をVAHSと呼称した。

VAHSを引き起こすウイルスとしては、EBウイルス<sup>1)~4)</sup>を筆頭にサイトメガロウイルス<sup>1)4)</sup>、単純ヘルペスウイルス<sup>1)4)</sup>、水痘・帯状疱疹ウイルス<sup>1)</sup>、風疹ウイルス<sup>5)</sup>などが報告されている。本症例ではペア血清での抗体価の比較で水痘・帯状疱疹ウイルスのみに変化がみられ、EBウイルス、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型は陰性又は変化なしで

あった。

VAHSは免疫機構の不十分な小児に多くみられ<sup>4)</sup>、ウイルス自体によるものか<sup>1)</sup>、ウイルスに対する免疫調節機構の異常によるものか<sup>6)</sup>は不明であるが、Tリンパ球からのIL-2, IFN- $\gamma$ により組織球が活性化されてTNF, IL-6などのサイトカインを産生し、このサイトカインにより組織球が活性化されるというオートクライン機構により組織球の全身的な異常活性化が起こり発症すると考えられている<sup>7)</sup>。

ウイルス疾患発症からVAHS発症までの期間を明記した報告は少なく、丸澤と濱本<sup>5)</sup>の例では4日間、Risdall et al.<sup>1)</sup>の報告では2~6週間であった。我々の症例は水痘発症から9~10週間後にVAHSを発症している。

臨床症状として、発熱<sup>1)3)5)8)9)</sup>、発疹<sup>1)5)7)8)</sup>、肝脾腫<sup>1)~3)7)~9)</sup>、リンパ節腫大<sup>1)~3)5)7)</sup>、黄疸<sup>7)</sup>、胸水<sup>7)</sup>などが出現するとされるが、本症例では発熱および歯肉出血、鼻出血がみられたのみであった。

検査所見の異常としては、末梢血における1~3系統の血球減少、肝腎機能低下、凝固系異常、骨髄での成熟組織球による血球貪食像があげられており<sup>1)~3)5)7)~9)</sup>、確立した診断基準はないが上記のうち発熱、血球減少、骨髄での血球貪食およびウイルスの関連があれば確実とされる<sup>10)</sup>。骨髄所見での注意点は二つあり、一つは発病初期の骨髄では2/3の例で異常がみられないことである<sup>10)</sup>。本症例の場合も第6病日の骨髄は正常であったが、第15病日には異常がみられた。もう一つの注意点は、異型性のない成熟組織球による血球貪食であることである<sup>1)</sup>。VAHSと臨床症状、検査所見が類似し鑑別を要する疾患に悪性組織球症があるが、本症はVAHSと異なり幼若組織球による血球貪食を特徴とする<sup>1)10)</sup>。

治療法に確立したものはなく、輸血やDICの治療<sup>3)8)10)</sup>のほか、組織球の異常な活性化を抑制するためのステロイド内服<sup>3)5)7)~9)</sup>、G-CSF<sup>3)10)</sup>、抗生素<sup>3)5)8)</sup>、 $\gamma$ -グロブリン<sup>3)5)8)</sup>、VP-16<sup>7)9)</sup>などの投与が報告されている。我々は血小板および濃厚赤血球輸血ならびにメシル酸ナファモスタッフ、ステロイド、G-CSF、抗生素、 $\gamma$ -グロブリンを用い、最

終的にはステロイド内服のみで回復した。

VAHSによる死亡率は30~40%と高く<sup>11)</sup>、特に成人例は予後不良である<sup>2)</sup>。我々の検索した限りでは、これまでに本邦で報告された成人例(16歳以上)は11例<sup>2)3)5)8)9)</sup>で男女差はなく、原因ウイルスはEBウイルス5例、風疹ウイルス1例、不明5例で、5例死亡(発症8日~7カ月後)、5例生存(報告時)、1例不明であった。本症例のように妊娠に合併した例および水痘・帯状疱疹ウイルスによる例はなかった。

妊娠とVAHSとの関連については、一般に妊娠は免疫抑制状態にある<sup>12)</sup>ことから、妊娠がVAHS発症の誘因となった可能性は考えられる。しかし妊娠中毒症とVAHSとの明らかな関連は指摘できず、単なる偶発合併症と考えられた。

稿を終えるにあたり、ご指導・ご協力頂きました当院血液腫瘍科日野理彦先生ならびに臨床病理科谷山清己先生、佐々木なおみ先生に深謝致します。

本論文の要旨は第47回日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会(1994年10月、岡山)で発表した。

### 文 献

1. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Kravit W, Balfour HH Jr, Simmons RL, Brunning RD. Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993-1002
2. 吉村典子、西岡新吾、谷田 徹、島 基、池本英司、亀井佳津子、阿河良廣、西野伸夫。Epstein-Barr virusによると思われるVirus-associated hemophagocytic syndrome(VAHS)の1例と本邦成人例の検討。感染症学雑誌 1991; 65: 472-476
3. 田辺雄一、廣重嘉一郎。EBウイルス感染に伴うウイルス関連血球貪食症候群(VAHS)。臨床と研究 1994; 70: 3942-3944
4. 山口 潜。ウイルス関連血球貪食症候群 Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS)。日本臨床 1990; 48: 1166-1169
5. 丸澤宏之、濱本健次郎。風疹ウイルスによると思われるvirus-associated hemophagocytic syndromeの成人例。臨床血液 1994; 35: 576-580
6. Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG, Koh G, Rivara FP, Mulder C. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome: Virological and immunopathological studies. *Blood* 1985; 65: 1097-1104
7. 大賀正一、松崎彰信、西崎真理、長嶋貴子、甲斐丈士、石井栄一、植田浩司、原 寿郎。ウイルス関連血球貪食症候群の病態と治療—18例の臨床像と免疫学的検討から—。日本医事新報 1993; 3606: 24-29
8. 野村昌作、越川佳代子、濱本健次郎、大久保 進、安永幸二郎。ステロイドとγグロブリンの併用が著効を示したVirus Associated Hemophagocytic Syndromeの1例。臨床血液 1992; 33: 1242-1247
9. 日高史郎、永山一成、福盛順子、大坪秀雄、松下格司、藤原 弘、有馬直道、田中弘允、上村寛和、松元 正。VP-16が有効であったVirus associated hemophagocytic syndrome (VAHS)の一成人例。臨床血液 1992; 33: 1547
10. 原 寿郎、宮崎澄雄。Virus-associated hemophagocytic syndrome(VAHS)。高久史麿、宮崎澄雄、斎藤英彦、溝口秀昭編 Annual Review 血液 東京:中外医学社, 1993; 67-71
11. McKenna RW, Risdall RJ, Brunning RD. Virus associated hemophagocytic syndrome. *Human Pathology* 1981; 12: 395-398
12. 佐藤和雄、正岡直樹、坂田寿衛。ウイルス母児感染。産科と婦人科 1990; 57: 1473-1479  
(No. 7609 平7・1・13受付)