

粟粒結核に起因した血球貪食症候群の1例

藤木 玲 白石 香 野田 和人 大下 祐一
 深堀 茂樹 城島 浩人 田中 健 力丸 徹
 相澤 久道

要旨：症例は76歳，女性。発熱，食欲不振が出現したため近医を受診，胸部単純X線写真で粟粒結核を疑われたため当科入院となった。入院時検査所見で2系統の血球減少，肝機能異常，高LDH血症，高フェリチン血症を認め，また胸部X線およびCT写真で両側肺野全体に拡がる小葉中心性の小結節影と右S⁶領域の肺泡充満性の浸潤影を認めた。尿抗酸菌群PCRで結核菌群陽性であり，また骨髓穿刺にて類上皮細胞肉芽腫，Ziehl-Neelsen染色陽性桿菌およびマクロファージの血球貪食像を認め，粟粒結核に起因した血球貪食症候群と診断した。抗結核剤およびステロイド剤を開始したところ速やかに寛解した。本症例は血清sIL-2R，IFN- γ ，M-CSF，IL-6などのサイトカインに加え血清IL-18が高値で，また接着分子である血清sICAM-1，sVCAM-1も高値であった。とくに血清IL-18は血球貪食症候群および結核症においてその病勢を反映して高値を示すことが報告されており，これらのサイトカインおよび接着分子が本症の病態に深く関与していると考えられた。

キーワード：血球貪食症候群，粟粒結核，IL-18，sICAM-1，sVCAM-1

はじめに

血球貪食症候群は末梢血や骨髓，リンパ節，脾臓などのリンパ網内系で血球貪食がみられ，リンパ球，組織球の増殖をみる疾患の総称である。成人例はほとんどが二次性で，感染症関連血球貪食症候群（Infection associated hemophagocytic syndrome: IAHS）やリンパ腫関連血球貪食症候群（Lymphoma associated hemophagocytic syndrome: LAHS）等がある。IAHSでは何らかの感染症に伴い各種サイトカインが過剰に分泌されることによって発熱，汎血球減少，DICなど多彩な臨床症状をきたすと考えられており¹⁾，結核症は以前よりIAHSの起因疾患のひとつとして知られている。今回われわれは粟粒結核に起因した血球貪食症候群の1例を経験した。本症例は血清sIL-2R，IFN- γ ，M-CSF，IL-6などのサイトカインに加え血清IL-18が高値で，また接着分子である血清sICAM-1，sVCAM-1も高値を示した。血清IL-18は血球貪食症候群および結核症においてその病勢を反映して高値を示すことが報告されており²⁾³⁾，これらのサイトカ

インおよび接着分子が本症の病態に深く関与していると考えられた。本症例は本症の病態を考えるうえで示唆に富む例と考えられたので報告する。

症 例

症 例：76歳，女性。

主 訴：発熱，食欲不振。

既往歴：特記すべき事項なし。ステロイド・免疫抑制剤など服用歴なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成14年3月頃より38.0℃の発熱，食欲不振が出現したため近医を受診し，胸部単純X線写真で両肺にびまん性に粟粒大の陰影を認めたため粟粒結核を疑われ，4月16日に当科入院となった。

入院時現症：身長164 cm，体重50 kg。意識清明。血圧120/90 mmHg，脈拍100/分（整）。呼吸数18/分。体温38.0℃。眼瞼結膜に貧血あり。表在リンパ節腫脹なし。胸部は聴診上，両側にcoarse crackleを認めた。心音は清。腹部では肝，脾，腎は触れなかった。四肢所見は特

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		BUN	20.2 mg/dl
WBC	8500/mm ³	Crea	0.84 mg/dl
N.st.	2.5 %	Na	133 mEq/L
N.seg.	85.0 %	K	4.1 mEq/L
Ly.	7.0 %	Cl	98 mEq/L
Eos.	0.0 %	Ca	8.39 mEq/L
RBC	287 × 10 ⁴ /mm ³	Serology	
Hb	9.4 g/dl	CRP	10.1 mg/dl
Ht	28.5 %	ESR	39 mm/hr
Plt	10.9 × 10 ⁴ /mm ³	Ferritin	2451.9 ng/ml
Coagulation test		ACE	20.0 IU/L
PT	73 %	β-D glucan	< 3.3 pg/ml
APTT	34.4 sec.	sIL-2R	9610 U/ml
Fib	393 mg/dl	IFN-γ	11.5 IU/ml
AT-III	69 %	M-CSF	2180 pg/ml
FDP	21.7 μg/ml	IL-1β	< 10 pg/ml
Biochemistry		IL-6	155 pg/ml
GOT	66 IU/L	IL-10	< 2.0 pg/ml
GPT	77 IU/L	IL-18	2900 pg/ml
LDH	266 IU/L	sICAM-1	1640 ng/ml
ALP	1166 IU/L	sVCAM-1	2450 ng/ml
γ-GTP	285 IU/L	VEGF	448 pg/ml
T. Bil	0.53 mg/dl	HGF	0.38 ng/ml
TP	5.54 g/dl	FGF-BASIC	< 10 pg/ml
Alb	2.87 g/dl	Blood gas analysis	
glucose	88 mg/dl	pH	7.47
HbA1c	4.6 %	PaO ₂	77 torr
T-Cho	149 mg/dl	PaCO ₂	36 torr
TG	89 mg/dl		

に異常を認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1) : 末梢血検査では WBC 8500/mm³ (Stab 2.5%, Seg 85.0%, Lym 7.0%, Eos 0%), RBC 287 × 10⁴/mm³, Hb 9.4g/dl, Plt 10.9 × 10⁴/mm³ と 2 系統の軽度の血球減少を認めた。凝固系では AT-III は低値を, FDP は高値を示したが PT, APTT, フィブリノゲンは正常であった。血液生化学検査では低アルブミン血症, 軽度の肝機能異常, LDH および ALP の上昇を認めた。中性脂肪は正常であった。血清検査では CRP 陽性および赤沈亢進を認めた。フェリチンは著明に上昇していた。サイトカインでは血清 sIL-2R, IFN-γ, IL-6, IL-18, M-CSF が高値であった。また血清 sICAM-1, sVCAM-1, vascular endothelial growth factor (VEGF) も高値を示した。胸部 X 線写真では右肺門部から右中肺野に拡がる浸潤影と両側肺野全体にびまん性小粒状影を認めた。胸部 CT 写真では両側肺野全体に拡がる小葉中心性の小結節影と右 S⁶ 領域に肺胞充満性の浸潤影を認めた (Fig. 1)。

経過 (Fig. 2) : 入院時より 38.0℃ 台の発熱が持続し, 画像所見等より粟粒結核を疑った。喀痰抗酸菌塗抹およ

び抗酸菌群 PCR は陰性であったが, 尿抗酸菌群 PCR で結核菌群陽性であった。また骨髓の clot 標本で類上皮細胞肉芽腫および Ziehl-Neelsen 染色陽性桿菌を認め, 粟粒結核と診断した。さらに骨髓塗抹標本所見でマクロファージの血球貪食像を認め (Fig. 3), Henter ら⁴⁾ の提唱する血球貪食症候群の診断基準に合致し, 粟粒結核に起因した血球貪食症候群と診断した。INH, RFP, EB, SM の 4 剤併用による抗結核治療を開始したが, 血小板がさらに減少傾向を示したためステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1.0g × 3 日間) を行ったところ速やかに反応し, 血球減少, 発熱, 肝機能異常は改善した。その後 prednisolone 60 mg/日に変更, 漸減していったが症状の再燃を認めなかった。また 1 カ月後には抗酸菌培養は陰性化し, 胸部 X 線および CT 所見も改善傾向を認めた。入院時に高値を示した血清フェリチンおよび LDH も臨床症状の改善に伴い低下した。また血清 IL-18 も臨床症状の改善後には低下していた。

考 察

血球貪食症候群は 1939 年に Scott ら⁵⁾ が histiocytic

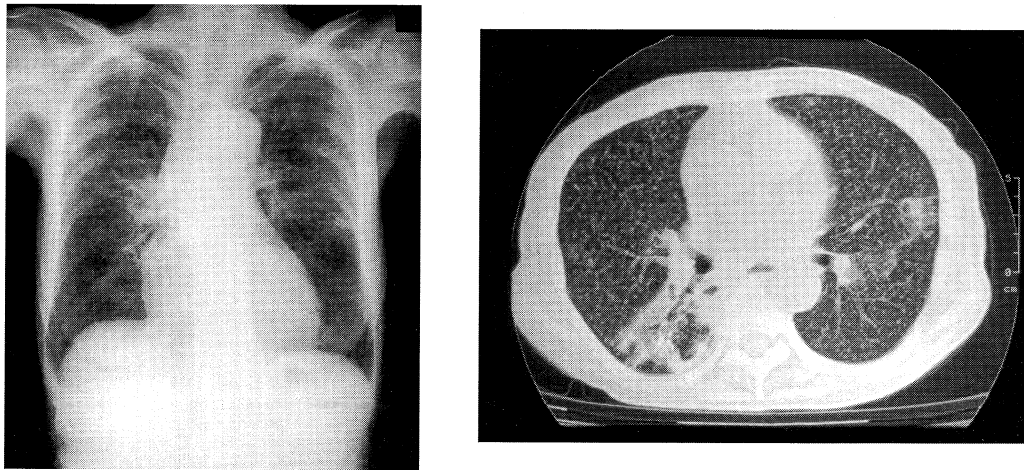


Fig. 1 Chest X ray and computed tomography on admission, showing disseminated miliary shadows in both lung fields and patchy infiltration in right S⁶.

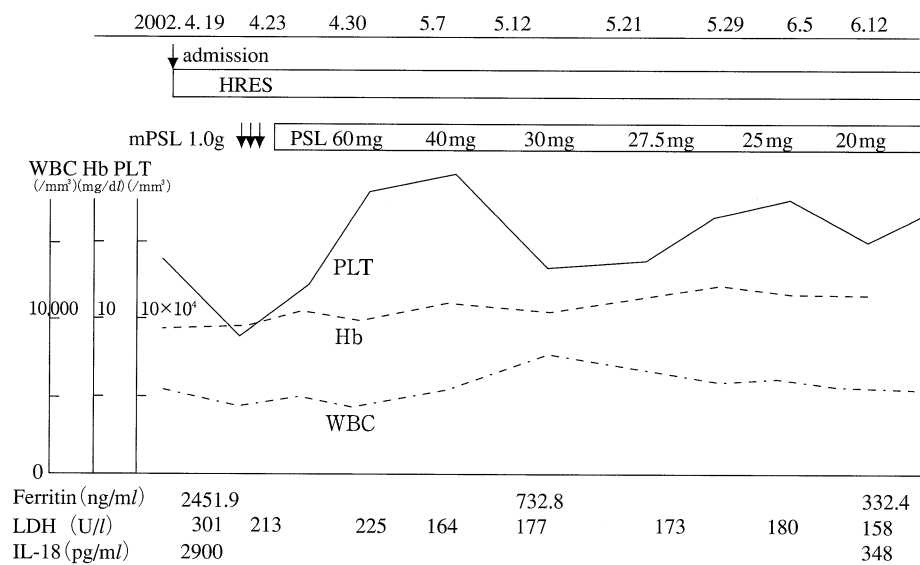


Fig. 2 Clinical course

medullary reticulosisとして最初に報告して以来、現在に至ってもその疾患概念、病態など多くの議論があり、未だ不明な点が多い疾患単位である。血球貪食症候群は家族性の一次性血球貪食症候群と悪性腫瘍や感染症に伴う二次性血球貪食症候群に大別される。感染症に伴う血球貪食症候群 (IAHS) はEBウイルスやサイトメガロウイルスなどのウイルス感染によるものの頻度が高いが、結核菌、肺炎球菌、大腸菌などによる細菌感染症に際してもみられるとされる。自験例は粟粒結核に伴って発熱、高LDH血症、高フェリチン血症、2系統の血球減少および骨髓での血球貪食像を認めることにより Henterら⁴⁾の提唱する血球貪食症候群の診断基準に合致し、粟粒結核に起因した血球貪食症候群と診断した。結核症に起因

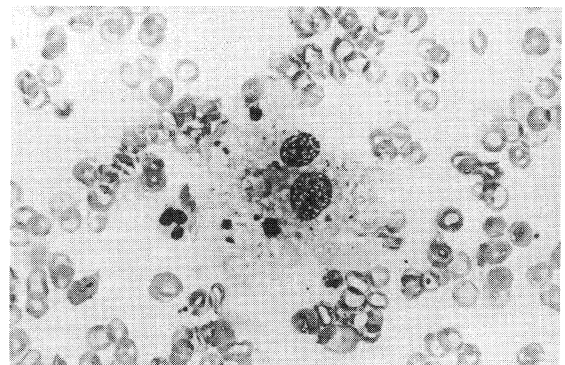


Fig. 3 Photomicrograph of bonemarrow specimen showing macrophage with hemophagocytosis.

Table 2 Reported cases of tuberculosis associated hemophagocytic syndrome in Japan

Case	Sex	Basic condition	Location of tuberculosis	Therapy	Outcome	Authors
1.	F	NHL	disseminated	antituberculosis, steroid	died	Ono et al. ⁶⁾
2.	F	CRF, aplastic anemia	disseminated*	antituberculosis, steroid, G-CSF	died	Yashima et al. ⁷⁾
3.	F	CRF, DM	disseminated*	(一)	died	Morita et al. ⁸⁾
4.	M	chronic alcoholism	disseminated	antituberculosis, steroid, VCR, VP-16	alive	Oyaizu et al. ⁹⁾
5.	F	Budd-chiari syndrome	bone marrow	antituberculosis, steroid, γ -globulin	alive	Toshida et al. ¹⁰⁾
6.	M	(一)	disseminated	antituberculosis, plasma exchange	alive	Goto et al. ¹¹⁾
7.	F	(一)	disseminated	antituberculosis, steroid	alive	present case

NHL: non Hodgkin lymphoma CRF: chronic renal failure DM: Diabetes mellitus

*diagnosed by autopsy

する血球貪食症候群についてはこれまで国内、国外で種々の報告がなされている^{6)~13)} (Table 2)。これらの報告によると本症のほとんどが成人例であり、結核症の診断では通常の肺結核よりも粟粒結核が多く、自験例もこれらの特徴に合致した例であった。血球貪食症候群の基礎疾患としての結核症の診断が剖検でついた例が多く報告されているが、自験例は早期に骨髓穿刺を施行したことで粟粒結核および血球貪食症候群の診断、早期治療が可能であった。さらにこれまでの報告では何らかの免疫異常を有した例に好発するとされている。これは基礎にある免疫抑制状態に種々の感染が加わって単球、マクロファージ、Tリンパ球の活性化が制御不能となり発症すると考えられているが、自験例は特に基礎疾患を有さない患者に発症した粟粒結核および結核起因性血球貪食症候群であった。

血球貪食症候群は活性化されたTリンパ球やマクロファージから異常に産生された各種サイトカインにより発熱、汎血球減少、DIC、肝機能異常などの多彩な臨床症状が引き起こされる病態と考えられる¹⁾。病態に関与するサイトカインとしてIL-2、IFN- γ 、IL-1、IL-6、TNF- α などが従来より知られており、そのなかでもIFN- γ やTNF- α が中心的な働きをするとされる¹⁾。自験例では血清sIL-2R、IFN- γ 、M-CSF、IL-6およびIL-18が高値であった。IL-18は主に単球/マクロファージより産生され、Tリンパ球に作用してIFN- γ を強力に誘導するサイトカインである。近年Takadaら²⁾が血球貪食症候群において血清IL-18がその病勢を反映して高値を示すことを報告した。この報告によると血清IL-18は血球貪食症候群の活動期においてコントロール群に比べ著明に上昇しており、発熱、肝機能障害など臨床症状の改善に伴いその病勢を反映して低下するとされる。また結核症においても血清IL-18はその病巣の拡がりをよく反映することが報告されている³⁾。このことから結核症に起因した血球貪食症候群では粟粒結核のような広範な結核感染に伴い活性化されたマクロファージがIL-18を過剰に産生し、IFN- γ やTNF- α を強力に誘導することで高

サイトカイン血症を引き起こし、多彩な臨床症状を惹起すると考えられた。また自験例でも血清IL-18は臨床症状の改善に伴って低下しており、病勢を反映するマーカーとしての有用性が示唆された。

さらに自験例では接着分子である血清sICAM-1、sVCAM-1が高値を示した。これらの接着分子は抗原提示細胞からTリンパ球への抗原シグナル伝達に重要な役割を演じ、炎症性疾患や悪性疾患で上昇するとされる。白石ら¹⁴⁾は血球貪食症候群において血清sICAM-1、sVCAM-1が高値を示すことを報告している。また結核症においても血清中のこれらの接着分子が病勢を反映して上昇することが知られており¹⁵⁾¹⁶⁾、本症では結核感染に伴う各種サイトカインの産生に影響を及ぼし、血球貪食症候群の発症に関与していると考えられる。これらの因子の血球貪食症候群への関与については今後さらなる検討が必要である。

細菌感染に伴う血球貪食症候群 (Bacteria associated hemophagocytic syndrome: BAHS) の治療は基本的に反応性かつself-limitingな病態であると考えられるためその治療は原疾患に対する治療が中心とされる¹⁷⁾。自験例では抗結核剤に加えステロイド治療を行ったところ速やかに寛解した。また結核症も順調に改善し、結核症の経過においてステロイド投与による影響は認めなかった。これまでの本邦での結核に起因した血球貪食症候群の報告例をみると生存例では抗結核剤のみならず、ステロイドや抗瘤剤による化学療法、 γ グロブリン大量療法、血漿交換などの治療がなされていた^{6)~11)}。結核症に起因した血球貪食症候群のみならずBAHSでは自験例のように種々のサイトカインの過剰産生が基本病態と考えられ、BAHSといえども原疾患の治療のみならず、ステロイドや免疫抑制剤などの高サイトカイン血症に対する治療も積極的に考慮すべきと考えられた。

今回、われわれは粟粒結核に起因した血球貪食症候群の1例を経験した。本症例は血清sIL-2R、IFN- γ 、M-CSF、IL-6、IL-18などのサイトカインや接着分子である血清sICAM-1、sVCAM-1が高値であり、これらの

サイトカインおよび接着分子が本症の病態に深く関与していると考えられた。本症の病態の詳細はまだ不明な点が多く、今後もさらなる検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Tsuda H: Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematology*. 1997 ; 65 : 215-226.
- 2) Takada H, Ohga S, Mizuno Y, et al.: Oversecretion of IL-18 in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a novel marker of disease activity. *Br J Hematology*. 1999 ; 106 : 182-189.
- 3) Yamada G, Shijubo N, Shigehara K, et al.: Increased levels of Circulating Interleukin-18 in Patients with Advanced Tuberculosis. *Am J Respir Care Med*. 2000 ; 161 : 1786-1789.
- 4) Henter J-I, Elinder G, Ost A, et al.: Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Sem Oncol*. 1991; 18 : 29-33.
- 5) Scott RB, Robb Smith AHT: Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939 ; 2 : 194-198.
- 6) 小野欧美, 板橋孝一, 酒井一郎, 他: 粟粒結核と肝障害, 汎血球減少を呈し, 経過中に自然軽快がみられた悪性リンパ腫の一例. *日胸疾会誌*. 1990 ; 28 : 1092-1097.
- 7) 八嶋亜希子, 成ヶ澤靖, 石田陽治, 他: 再生不良性貧血の経過中に発症した粟粒結核起因性血球貪食症候群. *臨床血液*. 1990 ; 39 : 392-397.
- 8) 森田孝一, 爾見正人, 西井ゆかり, 他: 全身性粟粒結核症に hemophagocytic syndrome を伴った 1 剖検例. *臨床血液*. 1995 ; 36 : 153-155.
- 9) 小柳津治樹, 吉村千恵, 若山俊明, 他: 結核, マイコプラズマ感染症を契機に発症した血球貪食症候群の 2 例. *日呼吸会誌*. 1998 ; 36 : 787-792.
- 10) 土至田勉, 阿久津靖, 児玉雄介, 他: 骨髄結核に起因する血球貪食症候群を示した Budd-chiari 症候群の 1 例. *日内会誌*. 2001 ; 90 : 2491-2493.
- 11) Goto S, Aoike I, Shibasaki Y, et al.: A successfully treated case of disseminated tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2001 ; 38 : E19.
- 12) Campo E, Condom E, Miro MJ, et al.: Tuberculosis-associated Hemophagocytic syndrome. *Cancer*. 1986 ; 58 : 2640-2645.
- 13) Moshe W, Yardene S: Histiocyte Hemophagocytosis in Miliary Tuberculosis. *Arch Intern Med*. 1984 ; 144 : 2055-2057.
- 14) 白石 香, 田中 健, 大窪恭光, 他: 感染症関連血球貪食症候群の臨床的検討. *感染症誌*. 2000 ; 74 : 630-637.
- 15) 四十坊典晴, 平澤路生, 犬塚 学, 他: 結核症における ICAM-1 抗原. *結核*. 1994 ; 69 : 9-12.
- 16) Lai CK, Wong KC, Chang CH, et al.: Circulating adhesion molecules in tuberculosis. *Clin Exp Immunol*. 1993 ; 94 : 522-526.
- 17) 川口裕之: Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. 「別冊 日本臨床血液症候群Ⅲ」, 第 1 版, 日本臨床社, 大阪, 1994, 362-364.

Case Report

A CASE OF HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME ASSOCIATED
WITH MILIARY TUBERCULOSIS

Rei FUJIKI, Kaori SHIRAISHI, Kazuhito NODA, Yuichi OHSHITA, Shigeki FUKAHORI,
Hiroto JOHJIMA, Ken TANAKA, Toru RIKIMARU, and Hisamichi AIZAWA

Abstract We reported a case of a 76-year-female with hemophagocytic syndrome caused by miliary tuberculosis. The patients had complained high fever over 38.0°C and anorexia. Her chest X-ray and computed tomography revealed disseminated miliary shadows in both lung fields. Laboratory examinations revealed anemia, thrombocytopenia and liver dysfunction. Bonemarrow aspirate revealed tuberculous granulomas and tubercle bacilli by acid-fast stains, and hemophagocytosis by macrophages. We diagnosed as miliary tuberculosis and tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome, and started antituberculous and steroid therapy. After these therapy, fever, laboratory examinations dramatically improved.

In this case, serum IL-18, sICAM-1, sVCAM-1 were elevated. These cytokines and adhesion molecules were

reported to elevate in both hemophagocytic syndrome and tuberculosis correlating with disease activity. We conclude that IL-18, sICAM-1, sVCAM-1 may play important roles in pathogenesis of tuberculosis associated hemophagocytic syndrome.

Key words: Hemophagocytic syndrome, Miliary tuberculosis, IL-18, sICAM-1, sVCAM-1

First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

Correspondence to: Rei Fujiki, First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-cho, Kurume-shi, Fukuoka 839-0011 Japan.