

血球貪食症候群を伴った腸球菌による感染性心内膜炎の一例

崎山 広大	Kodai SAKIYAMA	野口 淳史	Atsushi NOGUCHI
松本 洸	Ko MATSUMOTO	川村 拓朗	Takuro KAWAMURA
竹中 駿	Shun TAKENAKA	橋口 淳一	Junichi HASHIGUCHI
島田 幸輝	Koki SHIMADA	吉田 知恵	Chie YOSHIDA
大谷 恵隆	Yoshitaka OTANI	永嶋 貴博	Takahiro NAGASHIMA

北見赤十字病院 内科・総合診療科

Department of Internal Medicine / General Medicine, Kitami Red Cross Hospital

要旨: 血球貪食症候群は感染症や自己免疫疾患など様々な疾患を背景として発症し、副腎皮質ステロイドを始めとした免疫抑制治療が行われることが多い疾患である。今回我々は感染性心内膜炎を背景として発症し、免疫抑制療法を併用せずに手術と抗菌薬で治癒した血球貪食症候群を経験したので報告する。症例は 83 歳男性。不明熱のため当院へ紹介受診となり、貧血と血小板減少のため骨髄穿刺を行った結果血球貪食症候群と診断した。その後血液培養から *Enterococcus faecalis* が検出され経胸壁心エコーで大動脈弁の疣腫を認めたため感染性心内膜炎と診断し抗菌薬治療を行った。手術適応であったため他院の心臓血管外科にて弁置換手術を施行され、その後抗菌薬治療のみで感染性心内膜炎は治癒し、血球貪食症候群も鎮静化した。

キーワード: 血球貪食症候群, 感染性心内膜炎, 腸球菌

I. 序 論

血球貪食症候群(HPS)は強い炎症症状に加えマクロファージなどの組織球が血球細胞を貪食する疾患であり、成人では基本的に感染、悪性腫瘍、膠原病などの二次性の原因を考え¹⁾、治療は一般的には免疫抑制療法である²⁾。今回我々は感染性心内膜炎(IE)に伴って HPS を発症し、免疫抑制療法なしに感染症の治療のみで治癒した一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

症例: 83 歳, 男性

主訴: 発熱

既往歴: 高血圧, 洞不全症候群, 大動脈弁閉鎖不全症 (AR), 前立腺肥大症

生活歴: 喫煙 78 歳まで 1 日 10 本×50 年間。飲酒 焼酎水割りを 1 日グラス 2 杯。

現病歴: 3 ヶ月前より発熱と倦怠感があった。3 週間

前に前医を受診した際の血液検査では CRP 3.0mg/dL, 単純 CT で軽度の脾腫を指摘されたのみだった。2 週間前の再診時に経胸壁心エコー検査を施行されたが疣贅はなかった。その後も 39°C 以上の発熱が頻発し、血小板減少も来したため精査目的に X 日に当院へ紹介となった。経過が長く全身状態は良好であったため外来でフォローしたところ貧血と血小板減少の進行を認めたため X+8 日に入院し精査を行うこととなった。

入院時現症: 身長 160cm, 体重 52kg. 意識清明, 体温 37.5°C, 脈拍数 76 bpm, 血圧 115/50 mmHg, SpO₂ 98%(室内気). 眼瞼結膜蒼白なし, 結膜点状出血なし, 頸静脈怒張なし, 呼吸音清, 心音は第 3 肋間胸骨左縁を最強点とする拡張期雑音を聴取する。四肢関節の腫脹や圧痛はなし, 下腿浮腫なし, Osler 結節なし, Janeway 発疹なし。

外来検査所見: <血算>WBC 5.86×10³/μL (Neu 74.6%, Lym 20.6%, Mono 2.0%, Eos 0.75%, Baso 0.3%), Hb 10.2 g/dL, Ht 30.7%, Plt 59×10³/μL. <生化学>AST 32U/L, ALT 29 U/L, ALP 209 U/L,

LD 279 U/L, T-Bil 0.7 mg/dL, Alb 3.1 g/dL, BUN 16.1 mg/dL, Cr 1.13 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 100 mEq/L, CRP 4.62 mg/dL, PCT 0.38 ng/mL, フェリチン 301 ng/mL. β D グルカン <6.1 pg/mL, 可溶性 IL-2 受容体 3168 U/mL, ANA <40 倍, MPO-ANCA <1.0 U/mL, RF 10 IU/mL, EBVCA-IgM 0.0(-), EBVCA-IgG 9.1(+). <凝固系> PT 16.2 秒, PT-INR 1.45, APTT 43.5 秒, Dダイマー 2.8 μ g/dL. <心電図> 洞調律, 完全右脚ブロック波形. <胸部単純 X 線> 特記すべき所見なし. <造影胸腹部 CT> 長径 13cm の脾腫大を認めた(図 1). リンパ節腫脹はなく, その他特記すべき所見を認めなかった.

入院後経過: 入院同日に行った骨髄穿刺の所見では血球貪食像が散見され, 芽球はなかった(図 2). HPS と診断し, 感染症スクリーニング検査, 血液培養を提出とした. X+10 日に 39°C 以上の発熱が頻発し, さらに血球減少が進行したためプレドニゾン(PSL)50mg/day で治療を開始とした. 同日の夜に血液培養 4 本全てからグラム陽性連鎖球菌が検出され, セフトリアキソン(CTRX)2g/day の投与を開始し, PSL は中止とした. X+11 日に経胸壁心エコーを再検したところ大動脈弁に 16mm×9mm の疣腫があり(図 3), severe AR を伴っていたため IE と診断し, さらにバンコマイシン(VCM)を追加投与した. X+12 日に *Enterococcus faecalis* と同定されたため VCM を終了として, アンピリシリン(ABPC)8g/day と CTRX 4g/day の併用に切り替えた. 心エコー所見からは待機的な手術適応であったため, X+18 日に他院の心臓血管外科へ転院となり大動脈弁置換術が施行された. 術中所見では無冠尖に穴が開いており 2cm 程度の菌塊が付着していた. 菌塊の培養からも *Enterococcus faecalis* が証明された. 術後は CTRX とピペラシリン(PIPC)による抗菌薬治療が継続された. その後発熱と炎症は鎮静化し, PSL を投与することなく血球も回復したため X+53 日に退院となった.

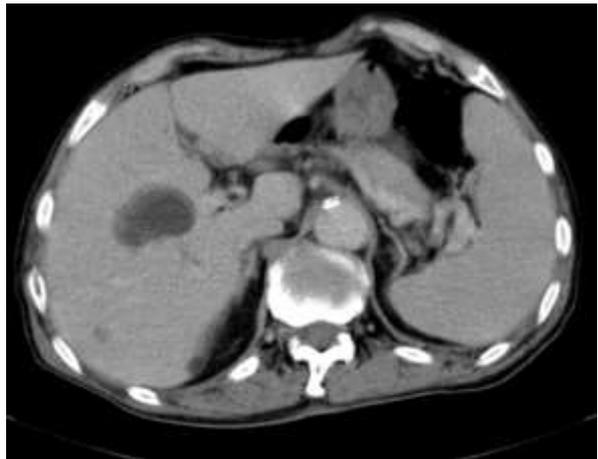


図 1. 造影 CT (外来初診時 X 日): 長径 13cm の脾腫大を認める.

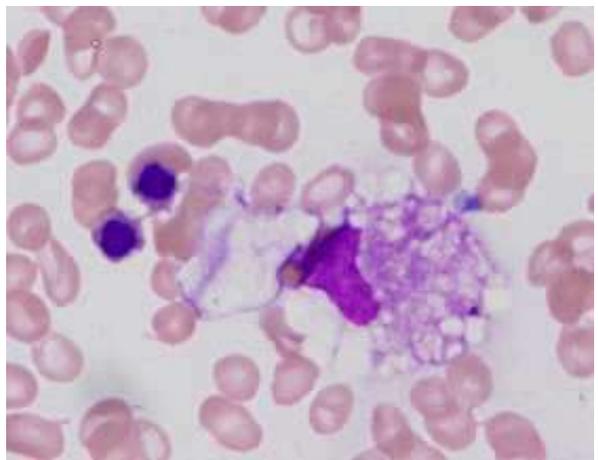


図 2. 骨髄像(X+8 日): マクロファージによる血球貪食像を認める.

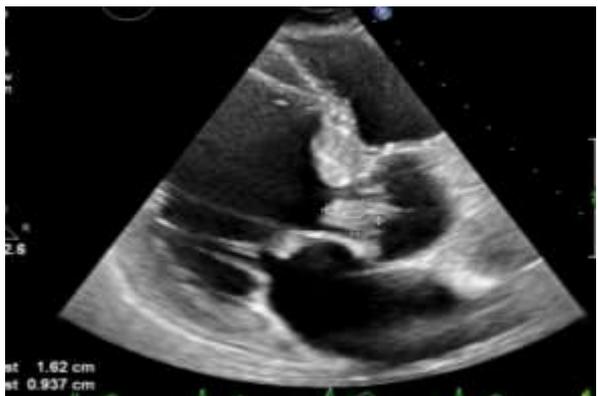


図 3. 心エコー所見(X+11 日): 大動脈弁に 16mm×9.3m の疣腫を認め, severe AR を伴っていた.

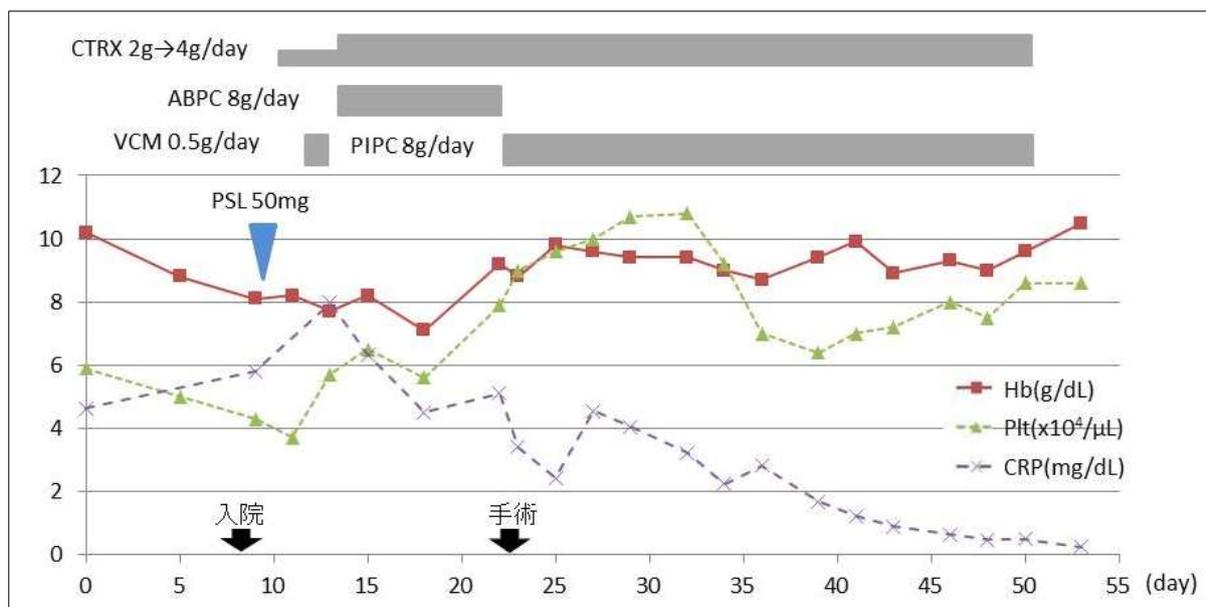


図 4. 臨床経過

Ⅲ. 考 察

HPS は骨髄やリンパ節など網内系における組織球・マクロファージによる血球貪食と特徴とする疾患である。成人では基本的に感染、悪性腫瘍、膠原病などを基礎疾患として発症する二次性 HPS であることが多い¹⁾。一次性 HPS ではいくつかの遺伝子変異を背景として細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞の細胞障害活性の低下が起こり、ウイルス感染が生じると感染細胞の排除ができず T 細胞や NK 細胞の増殖が生じて過剰なサイトカイン産生が引き起こされると考えられる^{1,3)}。一方成人に発症する多くの二次性 HPS については背景疾患が多様であるが、一次性 HPS と同様に活性化 T 細胞や NK 細胞、マクロファージ由来のサイトカインネットワークの破綻による高サイトカイン血症により引き起こされるとされている。診断基準には HLH-2004 が使用されている²⁾。しかし HLH-2004 は一次性 HPS を主な対象として作成されたため、2009 年には早期診断のために二次性 HPS も包括した診断基準が提案されている³⁾が診断能についての十分な検証はなされていない。本症例では HLH-2004 の診断基準を満たしており HPS の診断としている。HPS の疫学について、Ramos-Casals らは 1974 年～2011 年までに報告された 17 歳以上の HPS 2,197 例の検討を行っている⁴⁾。背景疾患についての検討では、一部で重複がある

ものの感染症 1108 例(50.4%)、悪性腫瘍 1047 例(47.7%)、自己免疫疾患 276 例(12.6%)、その他 184 例(8.3%)であった。感染症 1108 例中、細菌感染症は 206 例(18.5%)であった。また悪性腫瘍のうち 865 例(82.6%)は悪性リンパ腫であった。HPS の治療は、高サイトカイン血症を背景とした病態から免疫抑制療法が有用とされている。

表 1. 血球貪食症候群の診断基準(HLH-2004). 文献 2)より引用

1. HPS に合致する分子学的診断.
2. 以下の 8 項目のうち 5 項目を満たす.
 - ①発熱
 - ②脾腫
 - ③2 系統以上の血球減少
 - ④高トリグリセリド血症(≥ 265 mg/dL)または低フィブリノゲン血症(≤ 150 mg/dL)
 - ⑤骨髄、脾臓またはリンパ節での血球貪食像
 - ⑥NK 細胞活性の低下あるいは消失
 - ⑦血清フェリチン値 ≥ 500 ng/L
 - ⑧可溶性 IL-2 受容体 $\geq 2,400$ U/mL

上記の 1 または 2 のいずれかが認められれば HPS と診断する。

表 2. 本症例と既報症例の比較.

症例	原因菌	治療	経過
83 歳男性(本症例)	<i>Enterococcus faecalis</i>	手術 + 抗菌薬	day45 に退院.
28 歳男性 ⁶⁾	Group G streptococci	抗菌薬 + IVIG	day56 に回復.
29 歳男性 ⁷⁾	<i>Abiotrophia defective</i>	手術 + 抗菌薬 + mPSL + IVIG + G-CSF	術後に創部感染を伴った. Day111 に退院.
40 歳女性 ⁸⁾	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	手術 + 抗菌薬 + Dexamethasone	day77 に退院.
37 歳男性 ⁹⁾	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	手術 + 抗菌薬	day42 に治療終了.

IVIG = intravenous immunoglobulin. mPSL = methylprednisolone.

G-CSF = granulocyte colony stimulating factor.

HLH-2004 プロトコール²⁾では一次性 HPS に対してはデキサメタゾン, エトポシド, シクロスポリン併用療法を行うとされ, 難治例では造血幹細胞移植を推奨している. 二次性 HPS では背景疾患を特定することが重要であり, 抗菌薬などの原疾患に対する治療に加えて副腎皮質ステロイドやシクロスポリンなどによる免疫抑制療法やγグロブリン療法を実施する^{1,5)}. 成人の IE による HPS 症例の治療に関する報告は少なく, 我々の検索し得たのは 4 例のみであった⁶⁻⁹⁾. また, 腸球菌を原因とする症例報告はなかった. その内 3 例⁶⁻⁸⁾では IE に対する抗菌薬や外科治療に加えて, HPS に対して副腎皮質ステロイドやγグロブリン療法を併用しており, メチルプレドニゾンパルス療法を行った症例⁷⁾では創部感染のため 111 日の入院を要していた. Costescu Strachinaru DI らの報告⁹⁾では僧帽弁 IE に HPS を伴った症例に対して, 本症例と同様に抗菌薬と外科治療のみで治癒した. 報告されている症例数が少ないため, 結論を出すことは難しいが, 本症例と過去の文献からは, IE を背景とした HPS においては激しい血球減少がなければ IE の治療のみに専念することも選択肢として検討されることが示唆されたと考えられる.

IV. 結 語

HPS を伴った感染性心内膜炎心内膜炎の一例を経験した. IE に続発する二次性の HPS では, IE の治療のみで治癒し得ることが示唆された.

V. 文 献

- 1) 熊倉俊一. HPS の病態・診断・治療. 血栓止血誌 2008; 19(2): 210~215.
- 2) Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(2): 124-131.
- 3) AH Filipovich. Hemophagocytic lymphohistiocytosis(HLH) and related disorders. *Hematology* 2009; 127-131.
- 4) Ramos-Casals M, Brito-Zerón M, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383: 1503-1516.
- 5) 白石香, 田中健, 大久保恭光ら. 感染症関連血球貪食症候群の臨床的検討. *感染症誌* 2000; 74(8). 630-636.
- 6) Naffaa M, AwadJ, Oren I, et al. Group G streptococcal endocarditis-associated hemophagocytid syndrome. *Int J Infect Dis* 2013; 17(12): e1237-1239.
- 7) Kieman TJ, O'Flaherty N, Gimmere R, et al. Abiotrophia defective endocarditis and associated hemophagocytic syndrome-a first case report and review of literature. *Int J Infect Dis* 2008; 12(5): 478-482.
- 8) Xu P, Zeng H, Zhou M, et al. Successful management of a complicated clinical crisis:

A patient with left-sided endocarditis and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a rare case report and literature review. *Medicine* 2017; 96(51): e9451.

- 9) Costescu Strachinaru DI, Chaumont M, Gobin D, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated to *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis- a case report. *Acta Clin Belg* 2018; 73(3): 220-223.