

臨床病理検討会報告

インフルエンザ感染により ウイルス関連血球貪食症候群を併発した一例

臨床担当：志藤 茜 (研修医)・柳 昌弘 (呼吸器内科)
病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

A case of virus associated hemophagocytic syndrome due to influenza infection.

Akane SHIDO, Masahiro YANAGI, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : Influenza – pneumonia – Virus Associated Hemophagocytic Syndrome

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】40歳代，男性。

【主 訴】発熱，呼吸困難。

【既往歴】高血圧にて近医通院中であった。扁桃腺摘出術（10歳頃），原因不明の発熱で1ヶ月入院（26歳頃）したことがある。

【処方薬】テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合1錠1×朝食後

【現病歴】

X年12月25日より風邪症状を認めていた。27日の夜から発熱を認めていた。28日に体調が悪化したため前医Aを受診したところ，インフルエンザBと診断され，ラニナミビルの吸入を開始した。しかし29日になっても症状の改善がみられず，前医Bを受診した。その際の胸部Xp検査，胸部単純CT検査で肺炎像を認めたため，同日当院へ救急搬送となり，精査加療目的に当院呼吸器内科入院となった。

【生活社会歴】自宅で1人暮らし。勤務店の従業員にインフルエンザ罹患者がいたとの情報があるが，詳細不明であった。

インフルエンザ予防接種歴：なし

喫煙歴：1日20本未満（20～45歳）

職業歴：理容師

【入院時現症】Japan coma scale 0, Glasgow coma scale E4V5M6, 体温39.7度（腋窩），脈拍：146回/min, 血圧：109/66mmHg, SpO₂：88%（リザーバーマスク15L/min), 呼吸数：40回/min

意識は清明で，呼吸苦を訴えており，四肢末梢にチア

ノーゼを認めた。咳嗽や皮疹は認めなかった。

【入院時検査所見】

〈血液〉

[血算]		[生化学]			
WBC	400 μ /l	T-Bil	1.4 mg/dl	BUN	29.9 mg/dl
RBC	530 $\times 10^3/\mu$ l	TP	5.2 g/dl	Cr	2.18 mg/dl
Hb	16.1 g/dl	Alb	2.9 g/dl	Na	130 mEq/l
Plt	9 $\times 10^3/\mu$ l	AST	53 U/l	K	3.8 mEq/l
[インフルエンザ迅速]		ALT	50 U/l	Cl	98 mEq/l
A型	(-)	LD	444 U/l	CRP	33.94 mg/dl
B型	(+)	ALP	177 U/l	PCT	69.45 ng/ml

〈動脈血液ガス（リザーバー付きマスクで酸素15L/min投与下）〉pH 7.370, pCO₂ 24.6mmHg, pO₂ 61.8mmHg, HCO₃⁻ 13.9mmol/l, ABE -9.3mmol/l, Glu 71mg/dl, Lac 7.3mmol/l

〈胸部X線写真（図1）〉右肺中下肺野と左下肺野主体の浸潤影を認めた。



図1 胸部X線写真

（連絡先）〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2018年12月30日 受理日：2019年3月11日



図2 胸部単純CT

〈胸部単純CT (図2)〉右肺全体と左下葉優位に、気管支透瞭像と気管支周囲のすりガラス影・浸潤影を認めた。心嚢液貯留や胸水貯留は認めなかった。肺門・縦隔リンパ節の腫大は認めず、その他の腹部臓器に特記所見はなかった。

〈喀痰培養〉Group A streptococci 2+

【喀痰細胞診】(X年12月29日)

〈病理組織学的所見〉：組織球と変性した好中球が散見され、線毛円柱上皮細胞も少数認めた。背景に細菌を認めるが、明らかな悪性所見は認めなかった。

【臨床経過】

大量の酸素投与にも関わらず動脈血液ガスの酸素分圧は低く、Bilevel positive airway pressure を装着したが、呼吸不全が持続したため、鎮静のうえ、気管挿管を施行した。

インフルエンザに対して抗インフルエンザ薬であるペラミビルの投与を開始した。

元々収縮期血圧は90mmHg程度であったが、挿管時に鎮静薬を使用した頃より血圧低下傾向あり、適宜ノルアドレナリンを使用し昇圧を行なった。右内頸静脈からCVカテーテルを挿入し、ノルアドレナリン持続静注を開始したが、全身状態・呼吸状態の増悪と共に血圧も徐々に低下し、敗血症性ショックを念頭に輸液負荷を継続し、バソプレシン精密持続静注を施行した。体表の軽度発赤を認めた。また、血糖低値、Na軽度低値を認め、敗血症による副腎不全を考え、ヒドロコルチゾンを精密持続静注開始した。

呼吸不全に加えて代謝性アシドーシスの進行も認め(Lac>7.0mmol/l, BE<-15mmol/l)、持続血液透析濾過を開始した。その間にも徐々に呼吸状態は増悪を続け、喀痰吸引ではピンク(赤色)の泡沫状喀痰が多量に吸引されることから、V-V extracorporeal membrane (V-V ECMO) 施行の方針となった。ECMO開始後の酸素化は一時的に改善したが、血圧は改善せず、代謝性

アシドーシスは経時的に進行を認めた。補液や昇圧剤投与継続したが血圧の改善はなく、敗血症から播種性血管内凝固症候群を惹起し、多臓器不全の病態となったと考えられた。全身状態が極めて不良であり、来院後約29時間で死亡した。遺族の承諾を得られ剖検を施行した。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- (1) 直接死因はなにか。
- (2) 肺の病理所見はインフルエンザ二次性細菌性肺炎で矛盾しないか。
- (3) 免疫不全を示唆する所見の有無。

III. 病理解剖所見

身長 176cm, 体重 79.3kg. 体表鬱血著明。体表部リンパ節は触知しない。

肺野は左胸水 400ml, 右胸水 100ml. 気管粘膜鬱血著明。左側肺 1130g, 右側肺 1460g. 下葉に地図状の不整形結節あり。前縦隔・腓周囲・腸間膜リンパ節腫脹あり。屍血量 200g. 心臓 435g. 肝臓 1495g. 鬱血軽度。腓臓 135g. 脾臓 85g.

左腎臓 185g, 右腎臓 185g. 鬱血軽度。

左副腎 10g. 右副腎 7.5g. 左睾丸 53.5g.

右睾丸 48g. 甲状腺 13g.

大動脈に動脈硬化症は認められない。食道著変なし。胃大弯側に点状出血あり。腸管は軽度浮腫あり。直腸粘膜の出血があり、直腸内から薬剤の錠剤が発見された。

以上より、著明な肺鬱血水腫が直接の死因と考えられたが、インフルエンザ肺炎以外の感染症も否定できない所見であった。リンパ節腫脹の原因が不明であり、免疫不全なども否定できない剖検所見であった。

【病理解剖学的最終診断】

主病変：

1. ウイルス関連血球貪食症候群 (Virus Associated Hemophagocytic Syndrome, VAHS) (Influenza B)

副病変：

2. 急性肺鬱血水腫
3. DIC (腎糸球体フィブリン血栓)
4. 気管支肺炎 (MSSA)
5. 縦隔、腹腔内胚中心変性性リンパ節炎
6. 近位尿管細管壊死変性
7. 出血性直腸炎

【主要病理組織所見及び総括】

肺：両側鬱血水腫著明であった（図3）。一部に細菌性気管支肺炎の所見を認めた（図4, 5）。

腎：糸球体内にfibrin thrombiを認め（図6）、播種性血管内凝固症候群の所見であった。近位尿管壊死が著明であった（図7）。

リンパ節：germinal centerの硝子化を伴うlymph adenitisを認めた。FDC network, Centrocyte, centroblastの消失があり、免疫亢進と破綻が示唆される所見であった（図8）。

脾臓：白髄の萎縮あり。

副腎：皮質出血あり。

消化管：erosionを著明に認め、間質炎症細胞のapoptosisが散見していた。

骨髄：erythrophagocytosis, hemophagocytosisを認めた（図9）。Apoptotic bodyが多数認められ、VAHSとして矛盾しない所見であった。

以上より、VAHSがきっかけとなり、DIC、腎不全、多臓器不全となり、肺鬱血水腫の進行により死亡したと考えられる。リンパ節は胚中心のFDC network消失を伴う硝子化が認められ、免疫の亢進と破綻が示唆された。

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

(1) 直接死因について

肺鬱血が著明であり、臨床的にも病理組織学的にも、直接死因は肺鬱血に伴う酸素化不良と考えられた。

なお、全身状態不良であったが、心臓エコーにて比較的心機能は保たれていたこと、心嚢液貯留は認めなかったこと、病理組織学的所見より、インフルエンザウイルスに伴う心筋炎の可能性は低いと考えられた。

(2) 肺の病理所見はインフルエンザ二次性細菌性肺炎で矛盾しないか

劇的な経過を辿ったことより、臨床上からは重症化する可能性があるインフルエンザ二次性細菌性肺炎の合併が予想されたが、病理組織学的所見上、一部にグラム陽性球菌の細菌像が観察されたが、肺野は鬱血が著明であるものの、細菌性感染の病態への関与は低いと考えられた。

(3) 免疫不全を示唆する所見の有無

急激かつ重症の経過を辿ったことより、何らかの免疫不全を伴っている可能性が考えられた。病理組織学的所見では、骨髄の血球貪食像を認めており、インフルエンザウイルスに伴う血球貪食症候群による、免疫の亢進と破綻が示唆された。

V. 症例のまとめと考察

インフルエンザ罹患を契機に発症した重症呼吸器不全、敗血症、多臓器不全により急性の経過で死に至った一例を経験した。

インフルエンザ感染の重症化は、脳炎や心筋炎、ウイルス性肺炎によるacute respiratory distress syndrome (ARDS)などのウイルス感染自体による合併症によるものと、基礎疾患の増悪によるものに大別される。本症例では、既往に高血圧と気管支喘息はあるが、いずれもコントロール良好とのことで、直接の死因につながったとは考えにくい。

また、インフルエンザ肺炎の若年発症については高柳らの84症例の検討によれば¹⁾、本症例に合致する、非高齢者（23～44歳で13%）・基礎疾患のない症例（17%）・ワクチン接種者（18%）と、少なからぬ頻度でインフルエンザ肺炎は発症するとの報告であった。なお、この報告では溶連菌合併は認めなかった。インフルエンザ肺炎の死亡例については、全体の8%であったが、血球貪食症候群（hemophagocytic syndrome：HPS）合併の有無については記載がなかった。

また、本症例では喀痰培養よりA群溶連菌が検出された。一般にインフルエンザ肺炎における複数病原体感染の原因微生物としては、肺炎球菌・ブドウ球菌・インフルエンザ桿菌の頻度が高いとされている。インフルエンザ感染がA群溶連菌感染の劇症化と関連があるという報告がある²⁾。なかには、HPSを続発し、急激な経過で死亡した報告もある³⁾。これはインフルエンザ感染細胞に対してA群溶連菌の親和性が高いことが原因とされている⁴⁾。また、Beutelらの報告⁵⁾によれば、ICU管理を行なったインフルエンザ症例25症例のうち9例がHPSに罹患し、8例が死亡した。

本症例でも同様に、インフルエンザウイルスに感染し、HPSを発症し、播種性血管内皮細胞障害や多臓器不全などの重症な経過となったと考えられた。本症例ではHPSの診断基準は満たさないが、経過が急性であり診断を満たす前に重篤な転帰となったことや、骨髄に血球貪食像を認めており、HPSを合併していた可能性が高いと考えられた。A群溶連菌感染と本症例の関連であるが、病理組織学的所見では、腫瘍臓器に細菌感染像はほぼ認めHPS惹起の一因となった可能性が考えられた。インフルエンザ感染に伴うHPSの合併については十分な病態の解明はあるといえず、これからの症例の蓄積が望まれる。

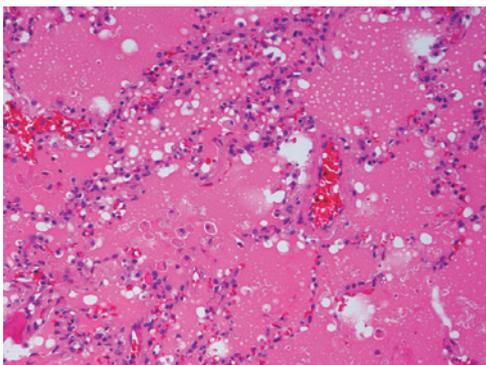


図3 肺内は著明な薙血所見を認めた。(HE 染色)

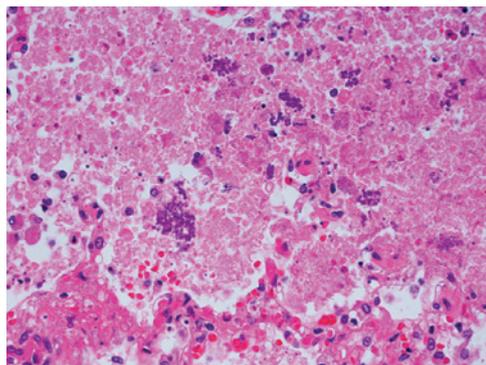


図4 肺内の一部に細菌性気管支肺炎の所見を認めた。(HE 染色)

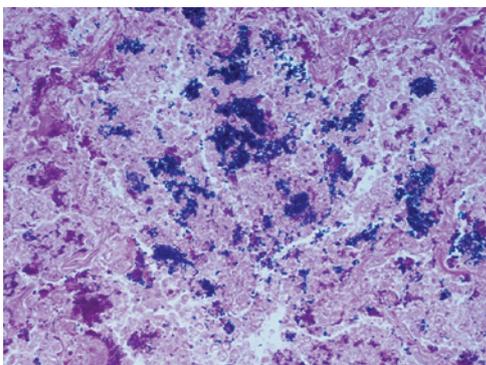


図5 図4部のグラム染色(肺; HE 染色)

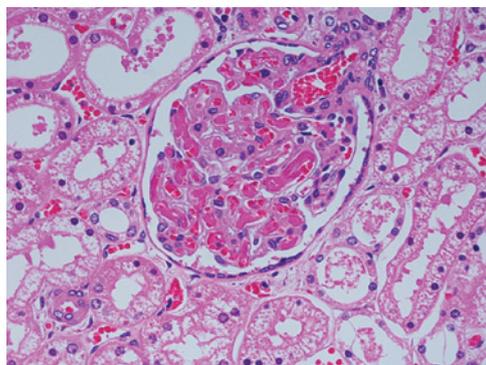


図6 腎糸球体には血管内フィブリン血栓を認めた。(HE 染色)

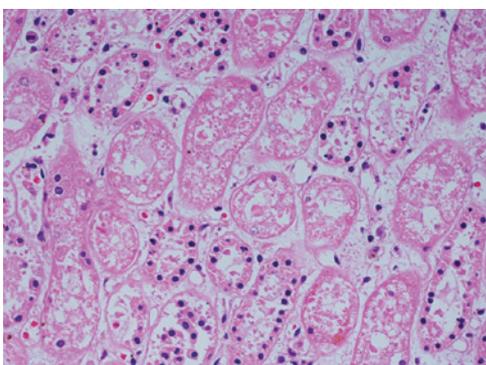


図7 近位尿管壊死を認めた。(HE 染色)

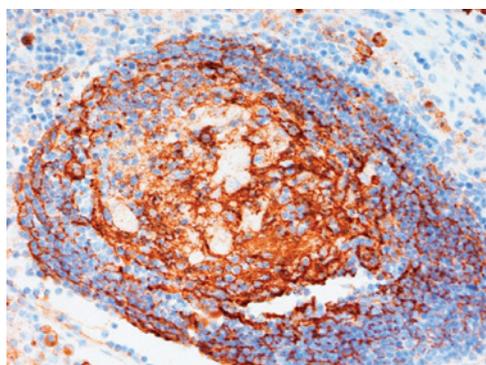


図8 Folliculolysis : FDC network loss を認めた.

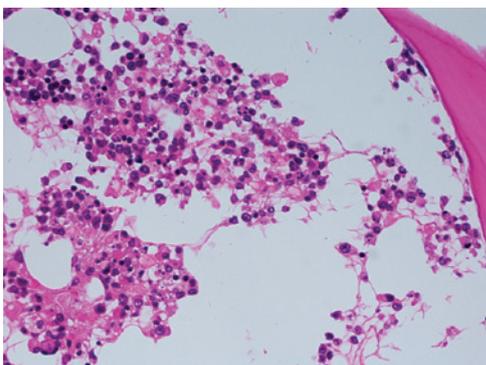


図9 erythrophagocytosis, hemophagocytosis を認めた。(ギムザ染色)

【文 献】

- 1) 高柳昇, 他. インフルエンザ肺炎84例の臨床像. 日呼吸会誌. 2006; 44: 681-688.
- 2) Bhat N, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. N Eng J Med 2005; 353: 2559-67.
- 3) 小野雄一郎, 他. インフルエンザ A/H1N1pdm09 と A 群溶連菌の重複感染から血球貪食症候群をきたした 1 例. 日集中医誌. 2013; 20: 253-6.
- 4) 浜田茂幸, 他. 劇症型感染症を引き起こす A 群レンサ球菌のゲノム解析と病原性因子. 蛋・核・酵 2005; 50: 253-61.
- 5) Beutel G, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. Crit Care 2011; 15: R80.