

当院で経験したインフルエンザB型の重症合併症の2例

Two cases of severe complications with influenza type B

松本 尚也, 坪田 朋佳, 堀井 百祐, 中村 英記,
Naoya Matsumoto Tomoka Tsubota Moyu Horii Eiki Nakamura

真鍋 博美, 平野 至規, 室野 晃一
Hiromi Manabe Yoshiki Hirano Koichi Murono

Key Words : インフルエンザB型, 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH), 心筋炎

はじめに

インフルエンザの合併症は、一般的には肺炎、クループ症候群、熱性けいれん、脳症、筋炎などが知られている¹⁾。2015年12月～2016年5月の当院の状況は、小児科でインフルエンザB型と診断されたのは1144人であり、そのうち11人が入院していた。入院の契機は、肺炎、クループ症候群などの呼吸器合併症、熱性けいれんなどの中枢神経系、発熱による全身状態不良などが見られた。今回我々は、インフルエンザの合併症としてはあまり知られていない、2次性の血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) と心筋炎を経験したので報告する。

症例 1

患児：4歳 男児

主訴：発熱、咳嗽

既往歴：局在関連てんかん

家族歴：特記事項なし

予防接種歴：インフルエンザワクチンは5か月前に接種 (1回)

現病歴：発熱から第3病日に当科外来を受診し、インフルエンザB型の診断でペラミビルを投与した。白血球、血小板の2系統の血球減少とフェリチンの上昇を認め、第5病日に精査加療目的に入院とした。

入院時現症：呼吸音は両側清明、心雑音は認めなかった。肝腫大はないが、軽度脾腫を認めた。皮膚に皮疹や紫斑は認めなかった。

検査所見：初診時 (第3病日) と入院時 (第5病日) の検査所見を表1に示す。初診時は好中球数

の減少、血小板減少、フェリチンの増加を認め、インフルエンザの迅速検査でB型が陽性であった。入院時はsIL-2RとTGの増加を認め、再度インフルエンザの迅速検査でB型が陽性であった。咽頭ぬぐい液のウイルス分離からも後日、インフルエンザB型が同定された。EBウイルス、サイトメガロウイルスのIgGは陰性であった。

骨髄検査所見 (第5病日) : Giemsa染色で、弱拡大 (図1) において同一視野に多数のマクロファージを認め、マクロファージの増加 (3.6%) を確認した。また、強拡大 (図2) では、マクロファージが多数の血球を貪食している像を認めた。臨床経過：HLHの診断基準 (表2)²⁾ のうち、発熱、脾腫、2系統の血球減少、トリグリセリドの増加、フェリチンの増加、血球貪食像を認め、8分の5項目以上を満たしHLHと診断した。

治療経過を図3に示す。外来でペラミビルを投与した後も発熱が続いていたため、第5病日から入院し、ペラミビルの再投与を行った。HLHに対しては、他の臓器障害がなくDICもないことから軽症の2次性HLHと考え、プレドニゾン単独投与で治療を開始した。入院後は速やかに解熱し、好中球と血小板は徐々に増加し、フェリチンも低下を認めた。プレドニゾンは漸減し、外来で中止後も症状の再燃なく経過した。

症例 2

患児：8歳 男児

主訴：発熱、咳嗽

既往歴：僧房弁閉鎖、心房心室不一致、Fontan術後

家族歴：特記事項なし

予防接種歴：インフルエンザワクチンは未接種

現病歴：発熱から第2病日に当科外来を受診し、

1) 名寄市立総合病院 小児科

Department of Pediatrics, Nayoro City General Hospital

インフルエンザB型と診断しオセルタミビルを処方した。第4病日にも発熱が遷延し定期フォローのため外来を受診した際、完全左脚ブロックを認めたため、心筋炎を考慮し加療目的に入院とした。入院時現症：呼吸音は両側清明、心雑音は認めなかった。胸痛はなく、浮腫は認めなかった。

画像所見：胸部レントゲン像ではCTR 51%と心拡大はなく、肺野透過性低下は認めなかった。心臓超音波検査（第5病日）では心室収縮能の低下はなく（EF 74%）、房室弁逆流は軽度であるが以前より増悪は見られなかった。

検査所見：AST 34U/L, LDH 216U/L, CK 31U/L, BNP 6.0pg/mL, トロポニン I 4.0pg/mL, H-FABP 0ng/mL と心筋マーカーの上昇は認めなかった。

入院時の心電図（図4）で、以前まではなかった左軸偏位（Axis -39°）と、V1～V4で幅広く深いS波、V5,V6でR波の分裂とQRS幅の延長（0.120秒）を認め、完全左脚ブロックの所見であった。房室ブロックやST変化は認めなかった。

臨床経過：心電図所見から、インフルエンザによる心筋炎と診断した。入院後はペラミビルの投与

と大量免疫グロブリン静注療法（2g/kg）を行った。第7病日には解熱が得られ、房室ブロックや不整脈へは進行せず、心筋障害や逸脱酵素の上昇はなく、第10病日に退院とした。退院後の外来フォローの心電図（図5）で左脚ブロックの消失を認めた。

表1 検査所見

初診時検査所見（第3病日）					
WBC	1,600 / μ l	TP	6.7 g/dl	BUN	10.5 mg/dl
Neut	14 %	ALB	4.3 g/dl	Cre	0.38 mg/dl
Lymp	76 %	T-Bil	0.3 mg/dl	CRP	4.25 mg/dl
Mono	10 %	ALP	472 U/l	フェリチン	15783 ng/ml
RBC	412 $\times 10^4/\mu$ l	AST	152 U/l	迅速flu A/B	-/+
Hb	12.7 g/dl	ALT	18 U/l		
Ht	34.4 %	LDH	2161 U/l		
Plt	8.6 $\times 10^4/\mu$ l	CK	83 U/l		

入院時検査所見（第5病日）					
PTINR	0.88	sIL-2R	1370 U/ml	EB VCA IgM	(-)
APTT	32.9 sec	T-CHO	190 mg/dl	EB VCA IgG	(-)
Fib	178 mg/dl	TG	362 mg/dl	CMV IgG	(-)
D-d	1.53 μ g/ml	迅速flu A/B	-/+	咽頭ぬぐい液ウイルス分離	influenza B

表2 HLHの診断基準

HLHの診断基準：HLH2004 (Henter et al. 2007 PBC)

以下の1) または2) のいずれかを満たせばHLHと診断する

- 1) 一次性HLHの遺伝子異常が同定されている (PRF1, Unc13D, STX11, STXBP2 など)
- 2) 下記の判定基準8項目のうち5項目以上を満たす

臨床所見

- 1) 発熱 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
- 2) 脾腫

検査所見

- 3) 末梢血の3系統のうち2系統以上の血球減少
Hb <9.0 g/dL (新生児は <10g/dL)、
血小板 <100,000/ μ L、好中球 <1,000/ μ L
- 4) 高トリグリセリド血症 (TG ≥ 265 mg/dL) または低フィブリノーゲン血症 (Fib ≤ 150 mg/dL)
- 5) 高フェリチン血症 (≥ 500 ng/mL)
- 6) NK細胞活性低下もしくは欠損
- 7) sIL-2R 高値 ($\geq 2,400$ U/mL)

組織学的所見

- 8) 骨髄、脾臓、またはリンパ節の血球貪食像 (悪性所見なし)

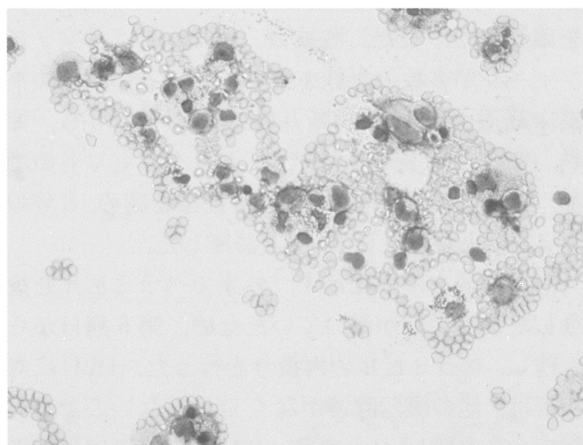


図1 症例1の骨髄像（第5病日，Giemsa染色）弱拡大200倍

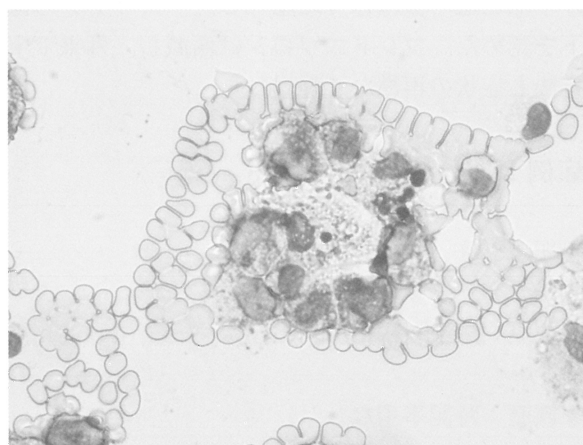


図2 症例1の骨髄像（第5病日，Giemsa染色）強拡大400倍

治療経過

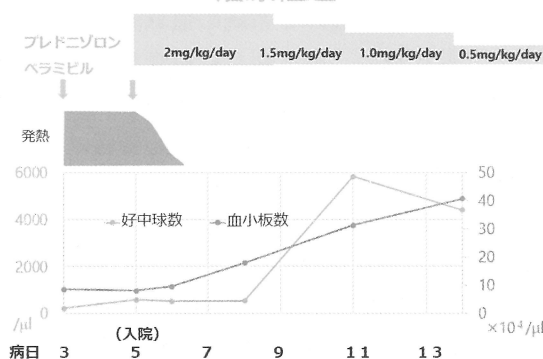


図3 症例1の臨床経過

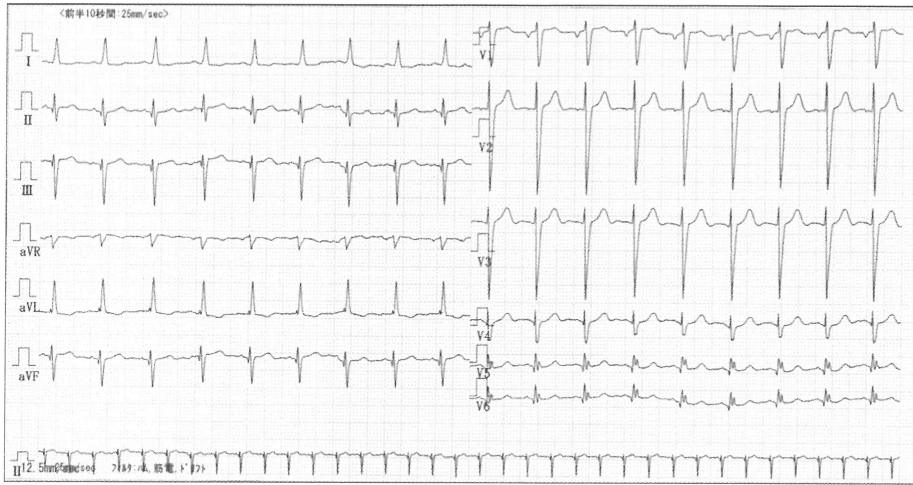


図4 症例2の入院時心電図（第4病日）

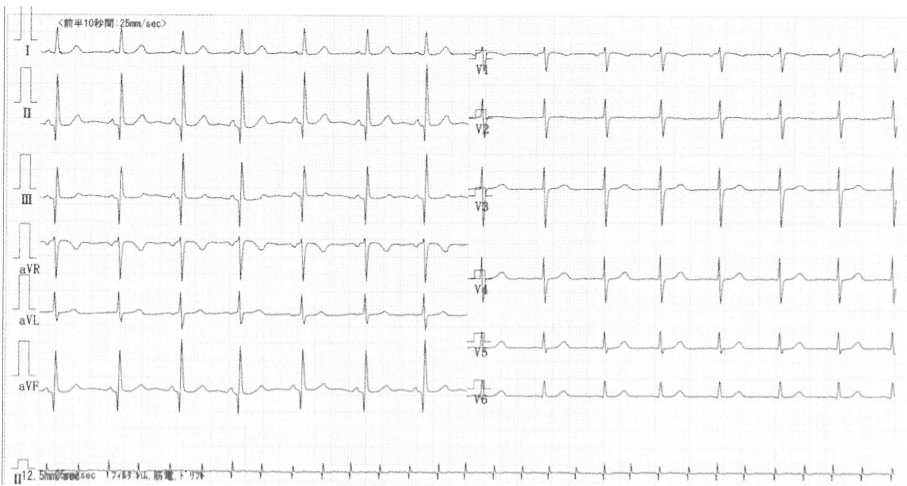


図5 症例2の退院後の心電図（第19病日）

表3 過去の国内のインフルエンザB型によるHLHの報告例

著者	報告年	年齢	治療	経過	予後
古村ら	2006	30歳	PSL単剤	入院病日20日目に退院	治癒 後遺症なし
稲毛ら	2007	5歳10か月	PSL 2mg/kg/day	第32病日（入院後20日間）に退院	治癒 後遺症なし
自験例	2016	4歳6か月	PSL 2mg/kg/day	第14病日（入院後11日間）に退院	治癒 後遺症なし

考 察

①インフルエンザウイルスとHLHについて

HLHは高サイトカイン血症により惹起され、発熱、血球減少、肝脾腫、播種性血管内凝固（DIC）を主症状とする症候群である。HLHは原発性と二次性に分類され、原発性HLHは家族性HLHと種々な免疫不全症からなる。二次性HLHはウイルス、細菌、寄生虫、真菌などの感染症、悪性リンパ腫（LAHS）、自己免疫疾患に続発するものである³⁾。

HLHの原因ウイルスは、EBウイルスが最多（54%）で、その他サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型や8型で起こることが知られている⁴⁾。本症例のようなインフルエンザによる

HLHの報告は少なく、パンデミックの際のA型に伴うものが数例報告されているが、インフルエンザB型の合併症は過去に国内で2例のみであった⁵⁾⁶⁾。どちらもプレドニゾロン単剤の投与で改善が得られていた。自験例と合わせて表3に示す。本症例では早期に診断し治療を開始することができ、重症にならずに治癒した。発熱の遷延時には、末梢血と同時にLDH、フェリチンなどのサイトカインを反映するマーカーもチェックすべきと考えられる。

②インフルエンザウイルスと心筋炎について

心筋炎の多くは細菌やウイルスなどの感染を契機に発症する。原因ウイルスは、小児ではアデノウイルスとエンテロウイルス、特にコクサッキー

ウイルスが多い。インフルエンザウイルスによるものもあるが、心筋炎全体の1%未満とまれである。しかし、インフルエンザによる死亡例のうち約13%が心筋炎との報告があり、心筋炎を疑った場合には急性期の迅速な対応が重要である⁷⁾。

本症例では、先天性心疾患術後の定期フォローアップ中に心電図異常を認め、早期に治療介入することができ、肺うっ血や心不全といった心筋炎による症状を呈することなく治癒した。肺うっ血や心不全、不整脈といった症状が疑われる場合は、採血での心筋マーカーのチェックや心電図検査をすべきと考えられる。

おわりに

インフルエンザB型に合併した二次性HLH、心筋炎を経験した。2例とも比較的まれな合併症であるが、早期に診断され治療により後遺症なく治癒した。インフルエンザは日常的によく遭遇する疾患であるが、潜在的に多彩な病態が起こっている可能性があり、注意が必要と考えられる。

- 1) 尾崎隆男：インフルエンザに伴う多彩な合併症, *Pharma Medica* 33巻11号：29-32, 2015.
- 2) 慶野大, 森鉄也, 後藤裕明 ほか：新生児期における血球貪食性リンパ組織球症, *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 25巻2号：119-125, 2016.
- 3) 前田明彦, 佐藤哲也, 堂野純孝 ほか：ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症いわゆるVAHS, *臨床とウイルス* 39巻1号：61-71, 2011.
- 4) Fatih Demircioğlu, Elif Kazancı Dildar Bahar Genç et al: H1N1 Infection-Related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Child, *Turk J Hematol* 30(4) : 426-428, 2013.
- 5) 古村久美子, 後藤剛, 三宅恵美 ほか：インフルエンザBウイルス感染に続発した血球貪食症候群の一例, *岡山医学検査* 43巻1号：10-13, 2006.
- 6) 稲毛康司, 児玉律子, 田原悌 ほか：B型インフルエンザウイルス感染に続発したウイルス関連血球貪食症候群の1例, *小児科臨床* 60巻5号：959-962, 2007.
- 7) 和泉徹, 磯部光章, 河合祥雄 ほか：循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年合同研究班報告）急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン（2009年改訂版）, *日本循環器学会ホームページ*
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_izumi_h.pdf