

症例報告

非細菌感染による敗血症に血球貪食症候群の合併が
病理解剖で判明した1例JA 長野厚生連佐久総合病院佐久医療センター 救命救急センター¹⁾, 同 病理診断科²⁾牛丸 遥香¹⁾, 宮村 保吉¹⁾, 田中 啓司¹⁾, 岡田 邦彦¹⁾, 塩澤 哲²⁾

要 約

70歳台の女性。7日前からの全身倦怠感と食思不振を主訴に前医を受診し、憩室炎の疑いで入院した。入院3日目に血圧が低下し、腎盂腎炎による敗血症性ショックの診断で当院に転院搬送された。集学的治療を行ったが奏功せず、転院後約20時間で死亡した。死因究明のために行った病理解剖では、細菌感染を示唆する所見はなく、心筋・肝臓・腎臓に多彩なリンパ球浸潤を認め、血球貪食症候群を伴う劇症型心筋炎が死因と考えられた。ウイルス感染症が原因と考えられたが、核酸の網羅的解析でも原因微生物は同定できなかった。敗血症診療において集学的治療に反応が乏しい場合は、別の原因微生物や他の病態を再考する必要がある。

はじめに

敗血症の原因は、国や地域、院内外感染などにより疫学は異なるが、一般的に細菌感染症が最も多く、ウイルスや真菌などの非細菌感染症は少ない。そのため非細菌感染症による敗血症の診断や治療には難渋する。今回、腎盂腎炎による敗血症性ショックとして治療したが救命に至らず、病理解剖を行うことでウイルス感染による血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome: HPS) とリンパ球性劇症型心筋炎が死因と考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 70歳台、女性

主 訴: 全身倦怠感、食思不振

既往歴: 骨粗鬆症、下肢静脈瘤

内服薬: エディロールカプセル 0.75 μ g/日

現病歴: X-9日から全身倦怠感と食思不振を自覚した。X-3日より下痢と嘔吐が出現し、X-2日に近医受診し、憩室炎の疑いで入院加療となった。X日に収縮期血圧が80mmHg台まで低下し、尿検査で膿尿と

細菌尿を、CT検査で左腎周囲の脂肪織濃度上昇を認め、腎盂腎炎による敗血症性ショックの加療目的に当院へ転院搬送となった。

転院時現症: GCS E3V5M6(14)、血圧 85/61mmHg (血管作動薬投与なし)、心拍数 117回/分 (洞調律)、呼吸数 24回/分、SpO₂ 88% (酸素 6 L/分)、体温 37.8℃であった。心雑音や副雑音は聴取せず、腹部に圧痛や腹膜刺激徴候はなく、Murphy 徴候は陰性であり、costovertebral angle (CVA) 叩打痛はなかった。

転院時検査所見: 動脈血液ガス分析ではアニオンギャップ非開大性代謝性アシドーシスとそれを代償する呼吸性アルカローシスの状態であった。血液検査では好中球優位の白血球増多とCRP高値、血小板減少、肝腎機能障害を示し、尿検査では細菌尿であった (表1A)。転院同日に前医で撮像された単純CT像では左腎上極周囲に脂肪織の不整な濃度上昇があった。また縦隔リンパ節と傍大動脈リンパ節の腫大があり、その周囲の脂肪織の濃度はわずかに上昇していた。脾腫はなかった。

入院後経過: 前医と同様に、腎盂腎炎による敗血症性ショックと診断し、抗菌薬治療や輸液療法を継続し、ノルアドレナリン (0.04~0.4 μ g/kg/分)・バソプレシン (0.015~0.04U/分)・ヒドロコルチゾン (200mg/日)を持続投与した。しかし、循環不全は経時的に増悪し、乏尿が続き、転院翌日の血液検査では血小板減少、肝腎機能障害の増悪、CK (CK-MB/CK比3%)の上昇を示した (表1B)。代謝性アシドーシスが遷延し、持続的血液濾過透析の導入直後に無脈性電気活動へ移行したため蘇生処置を開始した。一時的に自己心拍再開を得たが、心停止と自己心拍再開を繰り返し、安定した自己心拍は得られず、転院約20時間後に死亡した。死亡時、細菌培養検査では原因菌が未検出であった。死因究明のために親族から同意を得て、病理解剖を行った。

表1 血液・尿検査所見

A			
血算	生化学	血液ガス	FiO ₂ 0.99
WBC 9.1 ×10 ³ /μL	BUN 22 mg/dL	pH 7.516	
Neut 95.1 %	Cre 1.17 mg/dL	PaCO ₂ 25.2 mmHg	
Eosino 0.2 %	eGFR 36 mL/min	PaO ₂ 66.6 mmHg	
Baso 0.2 %	T-bil 0.6 mg/dL	Lac 2.93 mmol/L	
Lymph 3.2 %	AST 49 U/L	HCO ₃ ⁻ 19.9 mmol/L	
Mono 1.3 %	ALT 34 U/L	BE -1.1 mEq/L	
RBC 5.5 ×10 ⁶ /μL	LD 461 U/L	AnGap 12.9 mEq/L	
Hb 16.2 g/dL	ALP 45 U/L	尿検査	
Ht 48.4 %	γ-GTP 88 U/L	pH 5.5	
Plt 7.9 ×10 ⁴ /μL	Na 135 mEq/L	糖 -	
凝固	K 4.3 mEq/L	蛋白 2+	
PT 11.9 秒	Cl 101 mEq/L	赤血球 1-4 /HPF	
PT-INR 0.97	CRP 32.52 mg/dL	白血球 5-9 /HPF	
APTT 25.9 秒		細菌 1+	

B			
血算	生化学	血液ガス	FiO ₂ 0.99
WBC 9.3 ×10 ³ /μL	BUN 51 mg/dL	pH 7.262	
Neut 89.4 %	Cre 3.11 mg/dL	PaCO ₂ 21.7 mmHg	
Eosino 1.7 %	eGFR 12 mL/min	PaO ₂ 80.4 mmHg	
Baso 0.1 %	T-bil 0.6 mg/dL	Lac 8.31 mmol/L	
Lymph 6.5 %	AST 2,615 U/L	HCO ₃ ⁻ 9.6 mmol/L	
Mono 2.3 %	ALT 892 U/L	BE -15.1 mEq/L	
RBC 5.0 ×10 ⁶ /μL	LD 2,900 U/L	AnGap 21.5 mEq/L	
Hb 15.2 g/dL	ALP 44 U/L	尿検査	
Ht 45.0 %	γ-GTP 82 U/L	pH 5.5	
Plt 5.0 ×10 ⁴ /μL	Na 137 mEq/L	糖 -	
凝固	K 5.4 mEq/L	蛋白 2+	
PT 20.7 秒	Cl 113 mEq/L	赤血球 20-29 /HPF	
PT-INR 1.74	CRP 30.76 mg/dL	白血球 5-9 /HPF	
APTT 25.9 秒	CK 2,089 U/L	細菌 1+	
	CK-MB 65 U/L		

A. X日、転院日（転院10時間前）
 B. X+1日、転院13時間後

病理所見：肉眼的には多臓器に高度なうっ血所見があり、全身性にリンパ節が腫大していた。膀胱内に軽度の炎症所見を呈していたが、腎・尿管はじめ全身臓器に細菌感染を示唆する所見はなかった。組織学的にはリンパ節は濾胞が著明に萎縮しており、大型リンパ球を含む単球細胞が多数浸潤し、壊死を伴っていた。リンパ洞を中心に血球を貪食する組織球を多数認めた。免疫組織学的には、リンパ球はCD3陽性Tリンパ球とCD20陽性Bリンパ球が混在するが、大型リンパ球は大半がCD3陽性を示し、CD4陽性細胞とCD8陽性細胞が混在していた。また、同様の血球貪食像が脾臓と骨髄にも多数観察された。心臓・腎臓の間質や尿細管・肝臓の門脈域などにリンパ球浸潤を認め、特に心臓ではリンパ球浸潤が高度で劇症心筋炎様を呈した。リンパ節同様に大型のCD3陽性Tリンパ球が見られ、マクロファージ・好中球・好酸球などが混在していたが、腫瘤の形成は認めなかった(図1)。

肉眼的に全身性にリンパ節腫大が見られたため、二次性HPSの原因として感染症以外の可能性も考慮した。その中でも病理所見では大型で核形の不整な細胞が見られることから悪性リンパ腫が鑑別疾患に挙がるが、浸潤細胞が多彩であること、リンパ腫ではこのような形で壊死を来すことは稀であること、さらには急激な臨床経過をたどったことから、悪性リンパ腫などの血液腫瘍としては非典型的であるため、ウイルス感染によるHPSと考えた。ただし、Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA in situ hybridization (EBER-ISH) 法は陰性

であり、国立感染症研究所で施行した核酸の網羅的解析では、ウイルス・細菌・真菌は検出されなかった。

最終診断：HPSと劇症型心筋炎に伴う多臓器不全と診断した。

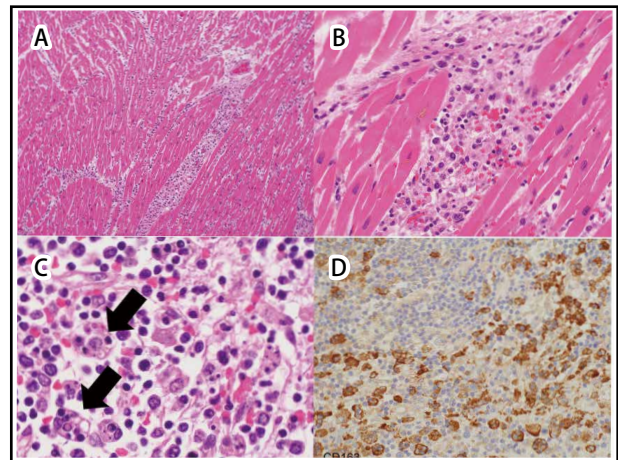


図1 病理組織顕微鏡所見

A. 左心室 HE 染色 ×10：心筋繊維間に多数の炎症細胞が浸潤していた。B. 左心室 HE 染色 ×40：浸潤するリンパ球は多数の大小不同が見られた。C. 縦隔リンパ節 HE 染色 ×20：リンパ節の正常構造は消失し、大小のリンパ球が浸潤し、血球を貪食したマクロファージも見られた（黒矢印）。D. 縦隔リンパ節免疫染色 ×20：CD163陽性のマクロファージが多数浸潤していた。

考 察

敗血症では感染臓器の約半数が肺炎であり、腹腔内感染症と尿路感染症がそれに続く¹⁾。日本を含めた世界75カ国における重症敗血症のICU患者14,000人で原因微生物を検討した研究では、重複感染も含めて血液培養から62%でグラム陰性菌、47%でグラム陽性菌、19%で真菌が検出されたが、ウイルス感染に関しては言及されていない¹⁾。非細菌性敗血症にウイルスが関与しているのは敗血症全体の約1%とされる²⁾が、現在も詳細な疫学は不明である。

本症例では腎盂腎炎による敗血症性ショックと診断し、集学的治療を行ったが奏功せず急死し、病理解剖により細菌感染ではなく、HPSと劇症型心筋炎が示唆された。HPSは2つのグループに分けられる。原発性HPSは遺伝性免疫疾患であり、二次性HPSは感染症・悪性腫瘍・自己免疫疾患・造血幹細胞移植後などさまざまな状況における合併症として発症する³⁾。成人HPS患者の文献レビューではウイルス感染が二次性HPSの主な原因であり、EBVが最も一般的なHPSに関連するウイルスとされている⁴⁾。本症例では後日判明した尿培養・血液培養の最終結果はともに陰性であった。残血検体で提出したEBV、サイトメガロウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルスは既感染パターンであった。コクサッキーウイルスなど心筋炎で多いとされるウイルスは当院で採取した血液検体の残血量が少なく検査できなかった。また、原

因微生物探索のために国立感染症研究所に依頼し、ホルマリン固定パラフィン包埋検体（心筋・肝臓・筋・骨髄・リンパ節）を用いて PCR 法を行った。同検査では、163 種のウイルス（47 種の DNA ウイルス、116 種の RNA ウイルス）⁵⁾、68 種の細菌や 9 種の真菌⁶⁾、25 種の真菌⁷⁾ の同定を試みたが、ウイルスや細菌や真菌は検出されなかった。ただし、同検査は該当する微生物において全ての変異株に対応できていないこと⁵⁻⁷⁾、DNA や RNA の検出はホルマリン固定パラフィン包埋検体では検出率が低下するため新鮮凍結検体を用いることが望ましいこと⁸⁾ など、原因微生物の探索には限界がある。以上より本症例は、非細菌感染による二次性 HPS と考えられた。

心筋炎の原因は多岐に亘り、特異的な所見はなく、早期発見が難しい。本症例は前医入院時の 12 誘導心電図（図 2.A）は洞調律で narrow QRS（0.09 秒）だが、当院転院翌日に再検した 12 誘導心電図（図 2.B）は洞調律だが wide QRS（0.12 秒）と変化していた。

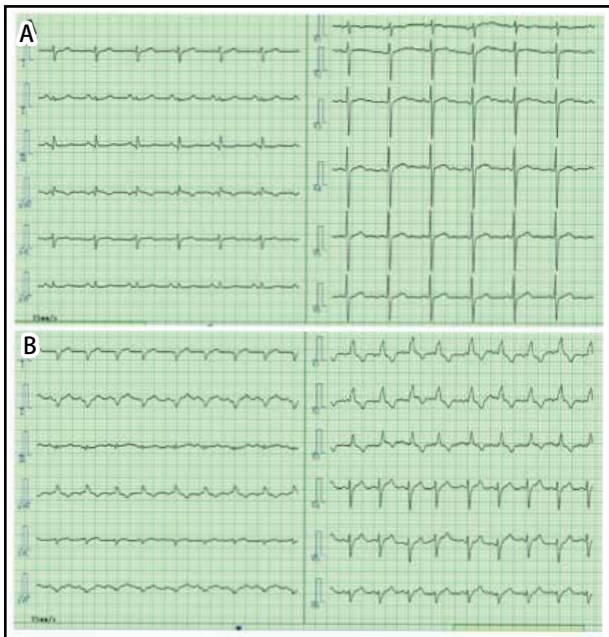


図 2 12誘導心電図検査所見

- A. X-2 日、前医入院時：洞調律、QRS 幅 0.09 秒、QTc 0.421 秒、ST 変化なし
 B. X+1 日、転院 16 時間後：洞調律、QRS 幅 0.12 秒、QTc 0.444 秒、V1-3 で陰性 T 波あり、I・II・III・aVF で ST 上昇あり

しかし本症例で臨床経過から HPS と心筋炎が鑑別疾患に挙げられなかった要因として① HPS の診断基準に含まれる 2 系統以上の血球減少と脾腫がなかったこと、②転院翌日の残血検体で施行した血清フェリチン値 18,534ng/mL、可溶性 IL-2 受容体 15,521U/mL と異常高値だが死後に判明したこと、③心筋炎の自覚症状として代表的な呼吸困難感や胸痛がなかったこと、④心臓超音波検査で描出が困難なため心機能の定量的評価ができなかったこと、⑤肺動脈カテーテ

ルや低侵襲血行動態モニタリングの導入による循環動態の評価が行えなかったこと、の 5 点が挙げられた。敗血症性ショックの原因として細菌感染以外を考慮し、血管作動薬で循環動態の維持が困難であった場合に、機械的補助循環装置を検討した上で導入することにより、救命に繋がった可能性が考えられた。

結 語

敗血症や敗血症性ショックでは、細菌以外の微生物が原因となる可能性を常に念頭に置く必要がある。また集学的治療に反応が乏しい場合は、敗血症以外の病態が合併している可能性も考慮する必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、病理診断のご助言をいただきました信州大学医学部病理組織学教室 菅野祐幸教授、原因微生物評価のため核酸の網羅的解析を行っていただきました国立感染症研究所感染病理部 峰宗太郎先生、片野晴隆先生に深謝します。

参 考 文 献

- 1) Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302 (21) : 2323-9.
- 2) Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, et al: Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front Immunol*. 2018; 9 : 2147.
- 3) Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int*. 2016; 58 (9) : 817-25
- 4) Koumadoraki E, Madouros N, Sharif S, et al: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Infection. A Literature Review. *Cureus*. 2022; 14 (2) : e22411.
- 5) Katano H, Kano M, Nakamura T, et al: A novel real-time PCR system for simultaneous detection of human viruses in clinical samples from patients with uncertain diagnoses. *J Med Virol*. 2011; 83 (2) : 322-30.
- 6) Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, et al: Development of a new real-time PCR system for simultaneous detection of bacteria and fungi in pathological samples. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8 (11) : 15479-88.
- 7) Sunagawa K, Nakamura S, Sato Y, et al: Morphological and genetic identification of fungal genus/species in formalin-fixed, paraffin-embedded specimens obtained from patients with histologically proven fungal infection. *Mycoses*. 2021; 64 (8) : 851-9.
- 8) Srinivasan M, Sedmak D, Jewell S: Effect of fixatives and tissue processing on the content and integrity of nucleic acids. *Am J Pathol*. 2002; 161 (6) : 1961-71.