

## コクサッキーウイルス B2感染症により血球貪食性 リンパ組織球症様の所見を呈した新生児の1例

清水 純 丸山悠太\* 島崎 英

独立行政法人国立病院機構信州上田医療センター小児科

### A Neonatal Case of Coxsackie Virus B2 Infection with Symptoms of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Jun SHIMIZU, Yuta MARUYAMA and Ei SHIMAZAKI

*Department of Pediatrics, National Hospital Organization Shinshu Ueda Medical Center*

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare, life-threatening hyperinflammatory syndrome that is characterized by uncontrolled activation and proliferation of proinflammatory cytokines. We describe the case of a 7-day-old female neonate with an HLH-like illness associated with coxsackie virus B2 (CVB2) infection. Her perinatal history was normal. She presented with fever and was unwell on the 7th post-natal day. Laboratory examinations revealed typical abnormalities of disseminated intravascular coagulation (DIC); thrombocytopenia; and increased levels of serum ferritin, aspartate aminotransferase, and lactate dehydrogenase. Her symptoms and laboratory data partially fulfilled the proposed HLH diagnosis criteria (2004), and we initiated treatment for DIC and intravenous immunoglobulin for the HLH-like illness. Her symptoms and laboratory parameters gradually improved, and she was discharged at the age of 30 days without any sequelae. Her development and growth were normal at the age of 1 year. Subsequently, virological analyses of the patient's serum and throat swab detected the presence of CVB2 using the PCR method. Thus, we arrived at a diagnosis of an HLH-like illness caused by CVB2 infection, which is only the 2nd case report to the best of our knowledge. CVB2 is an important virus that can cause hypercytokinemia that sometimes leads to HLH, requiring specific therapy. HLH is a potentially lethal childhood illness; therefore, early diagnosis and timely treatment by pediatricians are crucial. *Shinshu Med J 67 : 253–258, 2019*

(Received for publication January 21, 2019; accepted in revised form March 12, 2019)

**Key words:** hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonate, disseminated intravascular coagulation, coxsackie virus B2, hyperferritinemia

新生児期 HLH, DIC, コクサッキーウイルス B2, 高フェリチン血症

#### I はじめに

血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis : 以下 HLH) は感染症, 悪性腫瘍性疾患, 自己免疫疾患など様々な原因により異常に活性化された natural killer 細胞と細胞障害性 T リンパ球

が炎症性サイトカインを過剰に放出し, それにより活性化されたマクロファージが自己血球を貪食する疾患群である<sup>1)</sup>。発熱, 汎血球減少, フェリチン上昇などの所見を呈し, これらに重きを置いた HLH-2004 診断ガイドラインが汎用されている (表 1)<sup>2)</sup>。

新生児期発症の HLH は比較的稀ではあるが, 日本において2005年から2016年に報告された63症例の内33名が死亡しており, 予後不良な病態である<sup>3)-6)</sup>。また新生児期発症の HLH は哺乳量低下, 嘔吐, 無呼吸発作など非特異的な症状を呈することも多く, 診断基準

\* 別刷請求先: 丸山悠太 〒386-8610  
上田市緑が丘 1-27-21  
国立病院機構信州上田医療センター小児科  
E-mail: maruyama@shinshu-u.ac.jp

表1 HLH-2004プロトコールによるHLHの診断基準<sup>2)</sup>

項目AまたはBを満たすものをHLHと診断する
A. HLHの原因となる遺伝子異常を有する
B. HLHの臨床診断基準を満たす(8つの所見のうち5つ)
臨床所見
1. 発熱
2. 脾腫
3. 血球減少(2系統異常) Hb<9 g/dL, Plt<100,000/ $\mu$ L, 好中球<1,000/ $\mu$ L
4. 高トリグリセリド血症>265 mg/dL または低フィブリノーゲン血症<150 mg/dL
5. 骨髓, 脾臓, またはリンパ節で血球貪食像を認める 悪性所見は認められない
6. NK細胞活性低値または欠損
7. 血清フェリチン値>500 mg/mL
8. 血清Soluble CD25 (IL-2R)>2,400U/mL

を完全には満たさない症例も存在するとされ、早期診断に難渋することがある<sup>3)</sup>。

今回我々はCoxsackie ウイルス B2 (CVB2) 感染症を契機とし、HLH 様所見およびDICを呈し、積極的な治療により後遺症なく軽快した新生児の症例を経験したため文献的考察とともに報告する。

## II 症 例

【患者】日齢7, 女児。

【主訴】発熱, 活気, 哺乳不良。

【妊娠分娩経過】母体は33歳。3経妊2経産(1回は自然流産)。妊娠中の母体感染症スクリーニング検査(B群溶血性連鎖球菌, HBs抗原, HCV抗体, TPHA定性, RPR定性, HIV)はいずれも陰性。在胎36週4日に辺縁前置胎盤のため予定帝王切開にて出生。出生時体重2,460 g, Apgar Score 1分8点, 5分8点, 10分10点。生後の経過に問題なく母児同室で管理されていた。

【周辺流行】母: 出産2週間前より咳嗽があり、鎮咳薬を内服していた。父: 症状なし。その他に面会者はなかった。

【同胞】兄(4歳), 兄(1歳): 当該児との接触なし。

【家族歴】若年での突然死, 免疫不全, 代謝性疾患の家族歴なし。

【現病歴】日齢5の定期検診で腋下温38.4℃と発熱を認めた。血液検査を施行したところCRP 0.3 mg/dL, WBC  $10.2 \times 10^3/\mu$ L, PLT  $0.9 \times 10^4/\mu$ Lと血小板

減少を認めたが、活気は良好で哺乳意欲もあるため経過観察とした。その後は発熱なく、哺乳も良好に経過した。日齢7再び活気、哺乳不良あり。血液検査を再度実施したところ、AST 627 IU/L, ALT 178 IU/Lと肝逸脱酵素の上昇があり、PLT  $0.6 \times 10^4/\mu$ L, PT-INR 1.57, APTT 112.7 sec, D-dimer 19.9  $\mu$ g/mLと新生児DIC診断基準を満たした。重症感染症の疑い、新生児DICとして集中治療の適応と判断し、三次医療機関新生児科へ転院搬送とした。

【搬送時身体所見】体重2,368 g(出生時比-3.7%), 体温36.6℃, 血圧65/46 mmHg, 心拍数132回/分, SpO<sub>2</sub> 97% (room air)。活気なし, 努力様呼吸なし。呼吸音清, 心音整, 雑音なし。腹部平坦, 軟, 肝脾腫なし。大泉門平坦, 軟。皮疹なし。

【血液検査所見】搬送後の血液検査結果を表2に示す。著明な肝逸脱酵素の上昇, 血小板数の低下, 凝固異常を認めた。CRP 0.15 mg/dLと上昇を認めなかったが、フェリチン 23,429 ng/mLと著明な高値を示した。

【入院後経過(図1)】フェリチンの著明な上昇, 血小板数減少, 進行性の貧血, 低フィブリノーゲン血症からHLHの診断基準(表1)は8項目中3項目を満たすのみであるものの、HLH様の病態があると判断した。治療としてHLH様の病態に対して $\gamma$ グロブリン1 g/kgを投与した。背景疾患として感染症の可能性を考慮しアシクロビル(ACV), アンピシリン(ABPC), ゲンタマイシン(GM)の投与を開始した。新生児DICスコア4点(血小板  $9,000/\mu$ L 2点, PT-

表2 日齢7 転院搬送時血液検査結果

血算		生化学		凝固	
WBC	11,820 / $\mu$ L	TP	5.4 g/dL	PT-INR	1.56
Seg	37 %	ALB	3.6 g/dL	APTT	108.2 秒
Lym	52 %	LDH	2,422 IU/L	Fib	81 mg/dL
Eos	1 %	AST	583 IU/L	FDP	32.5 $\mu$ g/mL
Bas	0 %	ALT	182 IU/L	D-dimer	20 $\mu$ g/mL
Mon	10 %	BUN	24 mg/dL	AT-III	46 %
RBC	$333 \times 10^4 / \mu$ L	Cre	0.38 mg/dL	TT	45 %
Hb	11.5 g/dL	CK	121 IU/L	HPT	45 %
Hct	32.2 %	Na	138 mEq/L		
Plt	$0.6 \times 10^4 / \mu$ L	K	5.3 mEq/L		
		Cl	108 mEq/L		
		CRP	0.15 mg/dL		
		フェリチン	23,429 ng/mL		

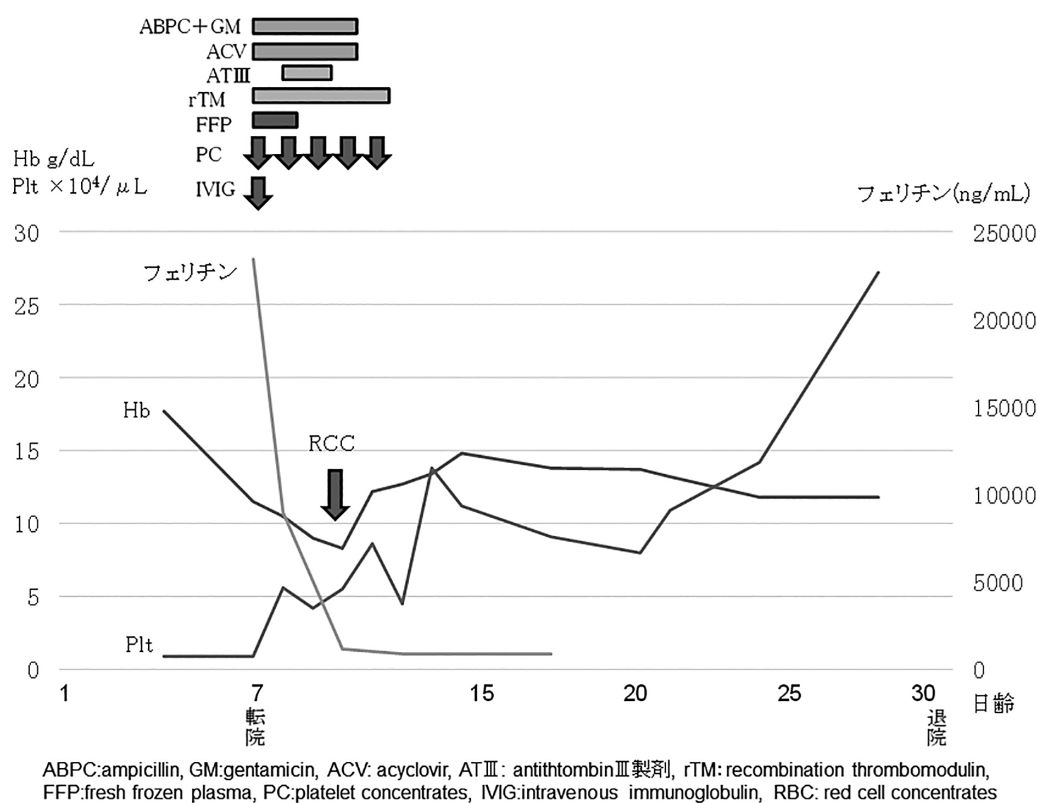


図1 臨床経過

INR 1.56 0点, D-dimer 20.0  $\mu$ g/ml 基準値 $<1.0$  2点: 4点以上で DIC 確定) と新生児 DIC の基準を満たしており, 凝固異常に対して新鮮凍結血漿の投与, 血小板輸血を行った。血小板数は補充に反応して上昇するが, 再度低下傾向が継続したため, 日齢7から日齢12にかけて連日補充を行った。その他遺伝子組換えトロンボモデュリンアルファ (rTM) 製剤を日齢

7-12の6日間, アンチロトロンビン (ATIII) 製剤を日齢5-6にかけて投与した。入院4病日入院時の血中単純ヘルペスウイルス (HSV) -1型および2型の DNA-PCR 陰性が確認されたため ACV の投与を中止した。同日血液培養も48時間以上の陰性が確認されたため ABPC および GM の投与を中止した。他系統の血球減少も次第に進行し, 入院4病日に Hb 8.3

g/dL まで低下したため赤血球輸血を行った。経過中好中球数減少は認めなかった。

HLH の原因検索として入院時検体による血中の網羅的 DNA-PCR (cytomegalovirus/Epstein-Barr virus/human herpesvirus-6,7/parvovirus) は陰性であった。その後保健所に依頼し血清, 咽頭拭い液のエンテロウイルス RNA の逆転写 PCR を施行したところ陽性となり, 双方から CVB2 の RNA が検出された。コクサッキーウイルス B は新生児期に HLH を生じる原因ウイルスとして矛盾せず, 本症例に生じた HLH 様の病態の原因ウイルスと考えられた。

上記治療後の経過は良好であり, 入院 8 病日から経腸栄養を開始し, 順調に哺乳量は増加した。入院 12 病日に頭部 MRI 施行したが明らかな異常所見を認めず, 同日施行した聴性脳幹反応でも両側 30dB で V 波を認めた。入院 24 病日 (日齢 30) に後遺症なく退院した。現在 1 歳となるが, 現時点で良好な発育発達を確認している。

### Ⅲ 考 察

CVB2 感染を契機とし, HLH 様所見, DIC を呈した新生児の症例を経験した。新生児期の HLH では, 汎用される診断基準を満たさない症例が存在するとされており, またその存在が十分に認知されていない状況から診断に難渋する例も多い<sup>3)</sup>。

新生児期 HLH の診断の難しさについて, 慶野らは約半数に発熱を認めず, 血小板の低下のみの症例が 1/3 ほど存在したと報告している<sup>1)</sup>。元気がない, 顔色不良, 無呼吸発作, 嘔吐, 下痢, 黄疸の悪化など非特異的な症状を呈し, 子宮内感染症や敗血症などの重症感染症と共通しているところも多く, 適切な治療が遅れる一因となっている<sup>3)</sup>。本症例でも日齢 5 には一時的に体温 38℃ 台の発熱が見られたが, その後発熱は持続せず, CRP の上昇も見られなかったことが, 診断を遅らせた一因となった。さらに, 新生児期には脾腫を認めにくいこと, 新生児期の NK 細胞活性は成人の 1/2~1/3 程度と低く正常値として明確なものが少ないこと, 骨髓検査が実施困難で実際に行われる例が少ないことなどから, 新生児期に HLH と診断することはより困難となる<sup>3)-7)</sup>。新生児期 HLH を診断するにあたり, 田中は出生前後の母体のウイルス感染症の罹患歴, 2 系統以上の血球減少, LDH  $\geq 1,000$  IU/L, AST/ALT 比  $\geq 2\sim 3$ , 末梢血塗抹標本での血球貪食像や単球の胞体空胞化, フェリチン  $\geq 10,000$  ng/mL,

HLH の家族歴などを診断のポイントとして挙げている<sup>7)</sup>。特にフェリチンは新生児期でウイルス感染症や乳児肝炎などにより 1,000 ng/mL 以上にまで上昇する場合もあり鑑別を要するが, フェリチン  $\geq 10,000$  ng/mL まで上昇する場合にはそれだけで HLH の可能性が高くなるとされる (感度 90%, 特異度 96%)<sup>8)</sup>。本症例では HLH-2004 ガイドラインに記載される 8 項目のうち, 3 項目しか満たさず診断基準を十分には満たさなかったが, フェリチンが 23,429 ng/mL と著明な高値を認めており, AST/ALT 比も 3.52 と高値であることから, HLH 様の病態があると判断した。また本症例では実施しなかったが, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$  などのサイトカイン測定が新生児期及び小児期 HLH の早期診断や予後予測に有用とする報告があり<sup>9)10)</sup>, 診断や治療方針に迷う際は積極的に検査を行うべきである<sup>11)</sup>。

HLH はその原因から原発性 (遺伝性) と二次性に分けられる。原発性には家族性血球貪食リンパ組織球症 (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: FHL) や原発免疫不全症が, 二次性 HLH の原因にはウイルス感染症のほか, 細菌や真菌感染症, 悪性腫瘍, 膠原病などが含まれる。2005 年から 2016 年までに本邦から報告された新生児期 HLH の原因を示す (表 3)。成人発症の HLH はそのほとんどが二次性 HLH であるが, 新生児期でも同様にウイルス感染関連の二次性 HLH の発症頻度が高く, 単純ヘルペスウイルスやエンテロウイルス属による HLH の発症が多く報告されている<sup>3)-6)</sup>。本症例では遺伝性のある原発性 HLH を示唆する家族歴を認めず, 血清および咽頭ぬぐい液から CVB2 の RNA が同定されたため, 二次性の HLH と判断した。新生児期の HLH の原因ウイルスとして CVB2 が同定された例については, 調べ得る限り本症例が 2 例目の報告であった<sup>12)</sup>。また本症例では出生 2 週間前から母体に感冒症状があり, 児のウイルス感染症を疑わせる契機となり得た。

新生児期 HLH の治療法は確立したものは存在しないが, 治療の基本戦略は, ① 抗ウイルス薬, 化学療法, 造血幹細胞移植を含めた基礎疾患の治療, ② 高サイトカイン血症の治療, ③ 活性化した T 細胞やマクロファージの抑制, ④ 凝固機能や臓器障害の早期是正の 4 本立てとされる<sup>2)3)</sup>。一般的には基礎疾患の治療に加えて  $\gamma$  グロブリン, ステロイド, シクロスポリン, 交換輸血, 血漿交換などが, 重症度に応じて行われることが多い。特に新生児期の HLH では単純へ

表3 本邦からの新生児期 HLH 報告例の原因

文献	HSV	CMV	エンテロウイルス	FHL	その他	不明	総計
田中ら <sup>7)</sup> (2005年)	HSV1 2例	2例	エコー2 1例	1例	ヘモクロマトーシス 仮死 1例	1例 2例	10例
今宿ら <sup>5)</sup> (2006年)	HSV1 3例 HSV2 2例 unknown 2例		コクサッキーB3 2例 コクサッキーB5 1例 エコー2 1例	2例		4例	17例
鈴木ら <sup>4)</sup> (2007年)	HSV1 3例 HSV2 1例 unknown 2例	1例	コクサッキーB2 1例 コクサッキーB3 2例	1例	アシネトバクター 1例	14例	26例
慶野ら <sup>3)</sup> (2016年)	HSV1 1例 HSV2 1例		コクサッキーB1 1例 コクサッキーB3 1例 エコー6 1例	1例	パレコウイルス 3例	1例	10例

HSV : herpes simplex virus, CMV : cytomegalo virus, FHL : familial hemophagocytic lymphohistiocytosis

ヘルペス感染症による HLH が30%を占め予後不良の報告も多いため、ヘルペスウイルス感染症が否定されるまでは、高用量アシクロビル、 $\gamma$ グロブリン大量療法を基本とした治療が推奨されている<sup>7)</sup>。HLH に対する $\gamma$ グロブリン療法の詳細な作用機序は明らかでないが、原因微生物の早期排除に加え、活性化T細胞の制御やサイトカイン産生の抑制が寄与すると考えられる<sup>13)-15)</sup>。エンテロウイルスに関連した HLH では、FHL や単純ヘルペスウイルス感染症に関連する HLH に較べて、予後の良い報告も多く、化学療法の使用に際しては、有害事象に対しての十分な配慮が必要となる<sup>16)</sup>。本症例ではヘルペスウイルス感染症が否定されるまでACVの投与を行いつつ、HLHの治療として $\gamma$ グロブリン、DICの治療としてATⅢ製剤、rTMおよび血小板、新鮮凍結血漿、赤血球の輸血を適宜行うことで後遺症なく軽快した。

新生児期の HLH は非特異的な症状を呈し、発熱や炎症反応の上昇など一般的な感染症に特徴的な所見に乏しいことも多いため、診断に苦慮することも多い。児の全身状態に注意し、哺乳不良や活気不良など異常を感じる場合には逸脱酵素を含めた網羅的な検索を行うことが、早期に HLH を発見する契機となり得ると思われる。

#### IV 結 語

CVB2感染症のため HLH 所見を呈し、積極的な治療により後遺症なく軽快した新生児の1例を経験した。新生児期の HLH は一般的に予後不良の症候群であるため、臨床症状はもちろんのこと、フェリチン値やAST/ALT比を参考に、HLHを鑑別疾患に挙げ、時期を逸さない治療が重要である。

#### 文 献

- 1) Henter JL, Horne A, Arico M, et al: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48: 124-131, 2007
- 2) Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int* 58: 817-825, 2016
- 3) 慶野 大, 森 鉄也, 後藤裕明, 他: 新生児期における血球貪食性リンパ組織球症. *日産婦新生児血会誌* 25: 119-125, 2016
- 4) 鈴木信寛: 新生児期血球貪食リンパ組織球症. *日小児血液会誌* 21: 263-270, 2007
- 5) 今宿晋作, 寺村知子, 上田育代, 森本 哲: 周産期から新生児期における小児血球貪食症候群の鑑別診断と治療指針. *血液・腫瘍科* 52: 298-304, 2006
- 6) 田中太平: 新生児希有疾患サーベイランス事業報告 ウイルス関連性血球貪食症候群 (VAHS). *日未熟児新生児会誌* 17: 91-100, 2005

- 7) 田中太平：血球貪食症候群の診断と治療法. 周産期医学 41 : 356-364, 2011
- 8) Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL : Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 50 : 1227-1235, 2008
- 9) Luo ZB, Chen YY, Xu XJ, Zhao N, Tang YM : Prognostic factors of early death in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cytokine* 97 : 80-85, 2017
- 10) Tang YM, Luo Z : Prognostic factors of early death in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cytokine* 110 : 481-482, 2018
- 11) 谷内江昭宏：HLH／レーダーチャート 特集 周産期とバイオマーカー ―病態と最新の治療を知ろう. 周産期医学 46 : 1383-1386, 2016
- 12) 平松知佐子, 杉本卓也, 熊谷 健, 他 : 交換輸血が著効した新生児血球貪食症候群の2例. 日児誌 111 : 797, 2007
- 13) Mouthon L, Lacroix-Desmazes S, Pashov A, Kaveri SV, Kazatchkine MD : Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulins in autoimmune diseases. *Rev Med Interne* 20 : 423-430, 1999
- 14) Campbell DE, Georgiou GM, Kemp AS : Pooled human immunoglobulin inhibits IL-4 but not IFN-gamma or TNF-alpha secretion following in vitro stimulation of mononuclear cells with staphylococcal superantigen. *Cytokine* 11 : 359-365, 1999
- 15) Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, Levin MJ, Rotbart HA : Neonatal enterovirus infection : virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 20 : 1201-1206, 1995
- 16) Fukazawa M, Hoshina T, Nanishi E, et al : Neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with a vertical transmission of coxsackievirus B1. *J Infect Chemother* 19 : 1210-1213, 2013

(H 31. 1. 21 受稿 ; H 31. 3. 12 受理)