

## 治療中, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を合併した EB ウイルス関連血球貪食症候群の 1 例

久保田真理<sup>1)</sup> 生越 剛司<sup>1)</sup> 渡邊 力<sup>1)</sup> 富本亜由美<sup>1)</sup>  
 近藤梨恵子<sup>1)</sup> 谷口多嘉子<sup>1)</sup> 七條 光市<sup>1)</sup> 高橋 昭良<sup>1)</sup>  
 中津 忠則<sup>1)</sup> 山下 理子<sup>2)</sup> 木村 聡<sup>3)</sup>

- 1) 徳島赤十字病院 小児科  
 2) 徳島赤十字病院 病理部  
 3) 医療法人愛和会 木村内科

### 要 旨

EBV 関連血球貪食症候群 (EBV-HLH) は本邦では年間約25例と比較的稀な疾患である。我々は EBV-HLH の治療中, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を合併した 1 例を経験したので報告する。症例: 4 才女児。発熱, 脾腫, 汎血球減少などを認め, EBV DNA 定量 $5.5 \times 10^4$ copies/ $\mu$ gDNA, EBV 抗体価は初感染パターンであり, EBV-HLH と診断し治療を開始した。治療中に高血圧, 頭痛, 視覚異常を訴え, 全身硬直性の痙攣が出現した。頭部 MRI では頭頂後頭葉優位に異常信号を認め PRES と診断した。痙攣は速やかに頓挫し, 画像所見も改善を認めているが, 今後も注意深い観察が必要である。

キーワード: EB ウイルス関連血球貪食症候群, PRES, 高血圧

### はじめに

HLH は種々の原因によって誘発される抗炎症性サイトカイン血症によって組織球が活性化され, 自己血球を貪食する病態である。原因によって原発性と二次性の二つに分類され, 15歳以下の小児が半数を占める。原因疾患としては感染症による二次性の HLH が多く, その中でも EBV が半数以上を占める。EBV-HLH は本邦では年間約25例と稀な疾患である<sup>1)</sup>。我々は EBV-HLH の治療中, PRES を合併した 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例: 4 歳, 女児  
 主 訴: 発熱, 皮疹  
 家族歴: 特記すべきことなし  
 既往歴: 特記すべきことなし  
 現病歴: 200X 年 9 月, 2 週間続く発熱があり, 抗生剤で経過をみられていたが症状改善みられず, 受診の

前日から体幹に発疹が出現し, 精査加療目的に当科に紹介となった。

入院時現症: 身長100cm, 体重16.0kg, 血圧93/59mmHg, 脈拍139/min, 体温39.4度, 顔色不良なし, 意識清明, 項部硬直なし, 神経所見異常なし, 眼結膜: 貧血・黄疸なし, 頸部リンパ節: 右に 1 cm 大が数個触知, 咽頭発赤軽度, 扁桃腫大なし, 呼吸音: 清, 心音: 整, 雑音なし, 腹部: 平坦, 軟, 肝臓触知せず, 脾臓1.5横指触知, 皮疹: 顔面・体幹に点状の紅斑が一面にあり

#### 検査所見 (表 1):

血球減少と高トリグリセリド血症, 低フィブリノーゲン血症, 血清フェリチン・可溶性 IL2 受容体の上昇, NK 細胞活性の低下を認めた。髄液検査では異常なかった。

#### 骨髄検査 (図 1):

HE 染色ではマクロファージが増加し, 赤血球貪食像を認める。PGM1陽性の組織球も増加し, EBV の RNA を標的とし染色する EBER も陽性であった。

ウイルス検査 (表 2) では EBV の初感染パターン, DNA 量も高値であった。

表1 検査結果

Hb	9.5 g/dl	Na	132 mEq/l	IgG	832 mg/dl
RBC	339×10 <sup>4</sup> /μl	K	4.0 mEq/l	IgA	89 mg/dl
WBC	4,590 /μl	Cl	95 mEq/l	IgM	37 mg/dl
neu	18.0 %	BUN	6 mg/dl		
bas	0.0 %	Cr	0.38 mg/dl	PT	72 %
mon	3.0 %	Ferritin	3,210 ng/ml	APTT	41.1 秒
eos	0.0 %	AST	63 U/L	Fibrinogen	113 mg/dl
lymph	49.0 %	ALT	12 U/L		
Aty-Lymph	17.0 %	T.Bil	0.7 mg/dl	ESR	12 mm/hr
Abn-Lymph	4.0 %	LDH	1,150 U/L		
Plt	5.8×10 <sup>4</sup> /μl	CK	35 U/L	β2μglobulin	6.0 μg/m
MCHC	34.1 %	PG	99 mg/dl	可溶性IL2-R	9,240 U/ml
MCH	28.0 pg	T-Cho	80 mg/dl		
MCV	82.3 fL	TG	198 mg/dl	NK細胞活性	15 %
		CRP	0.89 mg/dl		

髄液検査：異常なし

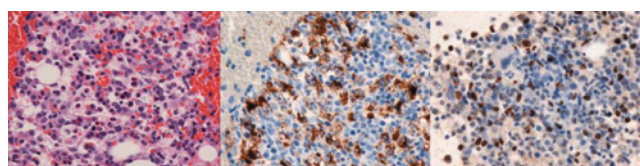


図1 骨髄検査

表2 ウイルス検査

EBV 抗 VCA IgG	80倍	CMV IgM(EIA)	0.79(-)
EBV 抗 VCA IgM	20倍	CMV IgG (EIA)	8.1(+)
EBV 抗 EBNA IgG	<10		
EBV DNA 定量	5.5×10 <sup>4</sup> copies/ml		

#### 入院後経過 (図2)：

発熱と血球減少，血清フェリチンやLDHの上昇，骨髄の貪食像を認めHLHと診断した。また，皮疹や頸部リンパ節腫脹を認め，EBV抗体価は初感染パターンでありEBV DNA定量5.5×10<sup>4</sup>copies/μgDNAと高値であったことよりEBV-HLHと診断した。免疫不全を疑う既往歴や家族歴はなく積極的に原発性HLH (FHL)を疑う所見はなかったが，経過中に原発性HLHに関する遺伝子診断も依頼した。perforinの発現は正常でMUNC13-4遺伝子変異，syntaxin11遺伝

子変異も認めずFHLは否定的であった。

入院後すぐに開始した大量γグロブリン療法は無効であり，ステロイドパルス(mPSL15mg/kg/day)を行ったが漸減中に再度発熱したためHLH2004のプロトコルに従い治療を開始した。その後は解熱し，血清フェリチンも低下傾向であった。しかし，化学療法開始後に徐々に血圧の上昇を認め，化学療法開始7日目より頭痛と目が見えないなどの視覚異常を訴え，全身硬直性の痙攣を発症した。痙攣時の頭部MRI(図3)では頭頂後頭葉優位にT2とFLAIRで高信号を認めておりPRESに一致する所見であった。痙攣はジアゼパムの静注で頓挫し意識レベルも速やかに改善した。シクロスポリンは中止し降圧剤の内服を開始したところ血圧はコントロールでき痙攣の再燃はなかった。しかし，発熱とフェリチンの再上昇を認め，原疾患の再燃と思われた。そのため，シクロスポリンは半量から再開し漸増した。8週間の治療終了時点で骨髄検査でも貪食像はなく血球貪食症候群の寛解の基準を満たし，シクロスポリンを漸減中止，治療終了とした。

#### 考 察

EBV-HLHはHLHの中でも最も頻度が高く，かつ重症例が多い。重症型では，病状の進行は急速で不可

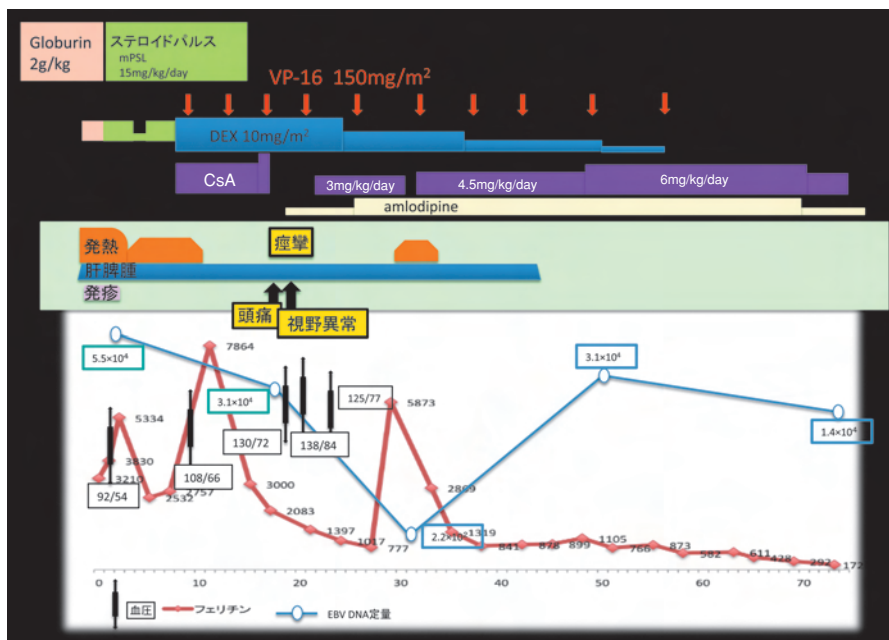


図2 入院後経過

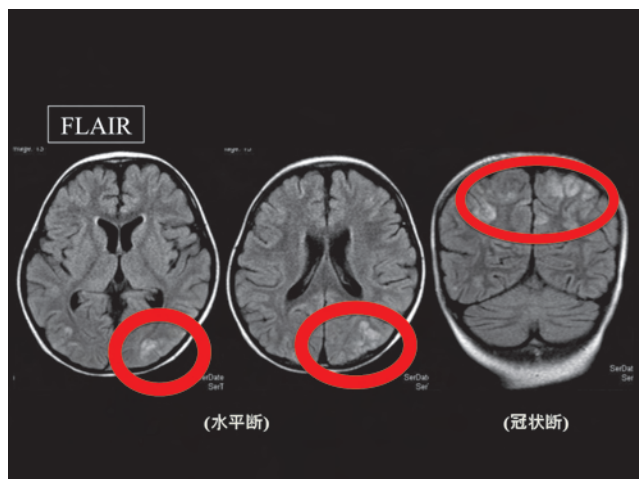


図3 頭部MRI

逆的な多臓器不全に至るため、早期診断し時期を逸せず治療介入していくことが予後改善につながる。本症例ではHLH2004のプロトコルに従い速やかに治療を行い、治療終了して約1年となるが現在も寛解を維持している。治療終了後もEBV DNA量は $\times 10^4 \sim 10^5$ と依然として高い値を推移しており、治療終了後ではあったが感染細胞を同定したところCD8陽性T細胞であった。ウイルス量は予後不良因子にはならないとの報告もあるが、予防接種やインフルエンザウイルス

の罹患等を契機に再燃することも知られている。また、CD8陽性T細胞が感染細胞である場合は考えにくい慢性EBV感染症へ移行する可能性も否定できない。

治療経過中に発症した痙攣発作時のMRIでは頭頂後頭葉優位にT2とFLAIRで高信号を認めた。痙攣は速やかに頓挫し後遺症なく回復し、寛解を確認した後に撮影した頭部MRIでは異常な信号を認めなかったことから、痙攣の原因はPRESであったと考えた。PRESの原因としては様々な薬剤が報告されているが、本症例ではシクロスポリンが原因の可能性が高いと思われる。また、入院後に徐々に血圧が上昇し、痙攣発症時には収縮期血圧120-130mmHg程度まで上昇していたことも原因と考える。血圧上昇の原因としては前述のシクロスポリンやデキサメタゾンがあげられる。PRESの病態については脳血管・毛細血管の自動調節能を超える急激な血圧上昇で最小血管が伸展し、血液脳関門の破綻をきたし、血管外へ体液成分が漏出するため、血管性浮腫を生じることが原因と考えられている。また、後頭部病変が優位に起こるのは椎骨・脳底・後大脳動脈、穿通枝領域に分布する血管が少なく、血圧自己調節能が低いとされている。PRESは基本的には可逆的な病変であるが、予後不良型も報告されている<sup>2)~4)</sup>。血管性浮腫と細胞毒性浮腫の鑑別

には脳 MRI 画像における ADC map が有用と考えられているが本症例では評価できておらず、予後の評価のためにも必要であったと思われる。PRES を発症した患者の追跡調査では 8% に再発がみられた<sup>4)</sup>との報告もあり、今後も注意深い経過観察が必要である。

## 文 献

- 1) 石井榮一：EBV 関連血球貪食症候群。血腫瘍 2008；56：288-93
- 2) 名取達徳，寺山靖夫：RPLS (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)，PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) と高血圧性脳症。Clin Neurosci 2012；30：570-1
- 3) 松野良介，山崎武士，玉井哲郎，他：急性リンパ性白血病の寛解導入療法終了後に posterior reversible encephalopathy syndrome 様脳症を呈した 1 例。日小児血がん会誌 2013；50：119-24
- 4) Roth C, Ferbert A: Posterior reversible encephalopathy syndrome: long-term follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010；81：773-7

---

## A case of posterior reversible encephalopathy syndrome complicated by Epstein-Barr virus-hemophagocytic lymphohistiocytosis

Mari KUBOTA<sup>1)</sup>, Takeshi OGOSE<sup>1)</sup>, Tsutomu WATANABE<sup>1)</sup>, Ayumi TOMIMOTO<sup>1)</sup>,  
Rieko KONDO<sup>1)</sup>, Takako TANIGUCHI<sup>1)</sup>, Koichi SHICHIJO<sup>1)</sup>, Akiyoshi TAKAHASHI<sup>1)</sup>,  
Tadanori NAKATSU<sup>1)</sup>, Michiko YAMASHITA<sup>2)</sup>, Satoshi KIMURA<sup>3)</sup>

- 1) Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Kimura Naika, Aiwakai Medical Corporation

Epstein-Barr virus-hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) is a relatively uncommon disease. We report a case of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) complicated by EBV-HLH. Our patient was a 4-year-old girl presenting with fever, a splenoma, and pancytopenia. The examination revealed an EBV-DNA count of  $5.5 \times 10^4$  copies/ $\mu$ g DNA, an EBV-viral capsid antigen (VCA) level of IgG $\times 80$ , EBV-VCA IgM $\times 20$ , and EBV-Epstein-Barr Nuclear Antigen (EBNA) IgG levels $< 10$ , demonstrating primary infection. We treated her as a case of EBV-HLH. During treatment, she had hypertension, headache, vision abnormalities, and clonic seizures. We diagnosed her condition as PRES because of abnormal signals in the centriciput-occipital lobe as seen on magnetic resonance imaging. However, her seizure was aborted promptly, and the appearance on imaging improved. Careful follow-up is necessary to maintain health.

Key words: EBV-hemophagocytic lymphohistiocytosis, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), hypertension

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 19:99-102, 2014

---