

妊娠後期に発症した血球貪食症候群の1例と文献的考察

牧尾 悟・清川 晶・橋本 阿実・寺井 悠朔・元木 貴裕・新垣 紀子
佐伯 綾香・吉田 旭輝・黒田 亮介・西村 智樹・原 理恵・田中 優・伊藤 拓馬
堀川 直城・楠本 知行・福原 健・中掘 隆・本田 徹郎

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 産婦人科

Hemophagocytic syndrome in a third trimester pregnant woman: a case report and literature review

Satoru Makio · Hikaru Kiyokawa · Ami Hashimoto · Yusaku Terai · Takahiro Motoki · Noriko Arakaki
Ayaka Saeki · Teruki Yoshida · Ryosuke Kuroda · Tomoki Nishimura · Rie Hara · Yu Tanaka · Takuma Ito
Naoki Horikawa · Tomoyuki Kusumoto · Ken Fukuhara · Takashi Nakahori · Tetsuro Honda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki central hospital

血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome: HPS) は、持続する発熱、肝脾腫などの臨床症状と、汎血球減少、肝機能障害、高フェリチン血症などの検査所見を呈する、妊婦ではまれな症候群である。今回我々は、妊娠32週5日に突然の発熱で発症し診断に苦慮したHPSを経験したので報告する。症例は37歳、3妊2産、子宮頸部円錐切除術の既往があり、切迫早産にて管理入院中であった。妊娠32週5日に突如39.3℃の発熱を呈した。原因不明の高熱持続に加え、母体の酸素需要の増大を認めたため、妊娠33週0日に緊急帝王切開を施行した。分娩後も高熱が持続し、心臓超音波検査や胸腹骨盤部造影CT検査を施行したが、熱源を指摘できなかった。術後2日目の血液検査で汎血球減少、発熱を伴う肝逸脱酵素の上昇、フェリチン値上昇、骨髓穿刺で血球貪食像を認め、HPSと診断した。術後3日目よりステロイドパルス療法を開始し、術後4日目には解熱に至り、ステロイド剤内服へ切り替え後も経過良好で術後31日目に退院となった。HPSはまれな疾患ではあるが、重症化し、母児の生命に関わる疾患である。成人のHPSの報告は多くなく、妊娠中HPSの報告はさらにまれであり、その病態生理は依然として明らかではない。日本からの症例について我々が文献検索を行った範囲では、すべての症例で持続する発熱を認めていた。以上より、妊婦において原因不明の持続する発熱を認める場合には、HPSを鑑別診断としてフェリチンやヒト可溶性IL-2受容体 (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) などの血液検査や骨髓穿刺を行うことが重要であると考えられた。

Hemophagocytic syndrome (HPS) is a rare disease that presents with clinical symptoms, such as fever and hepatosplenomegaly, and laboratory findings, such as pancytopenia, liver dysfunction, and hyperferritinemia. We report a case of HPS in a 37-year-old gravida 3 para 2 woman. At 32 weeks 5 days of gestation, she suddenly had a fever of 39.3°C. Due to persistent high fever of unknown cause and hypoxemia, an emergency cesarean section was performed at 33 weeks 0 days. After delivery, the high fever continued, and the cause of the fever was still unidentified. Blood tests revealed pancytopenia, hepatitis-like findings, elevated ferritin levels, and hemophagocytosis on bone marrow biopsy, thereby leading to a diagnosis of HPS. Steroid pulse therapy was performed, and she recovered. Hemophagocytic syndrome in pregnancy is rare, and it can be severe and life-threatening. The pathophysiology of HPS remains unclear. From our literature search of cases in Japan, all reported cases showed persistent fever. Therefore, it is important to perform blood tests, such as ferritin and soluble interleukin-2 receptor levels and bone marrow biopsy for differential diagnosis of HPS in pregnant women with persistent fever of unknown cause.

キーワード：血球貪食症候群, 血球貪食性リンパ組織球症, 妊娠

Key words: hemophagocytic syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, pregnancy

緒言

血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome: HPS) は、免疫の過剰活性化と高サイトカイン血症によるマクロファージの異常活性化が原因となり、持続する発熱、肝脾腫などの臨床症状と、汎血球減少、肝機能障害、高フェリチン血症などの検査所見を呈する症候群である。

HPSは、主には小児に生じる遺伝性疾患であり、生後3ヶ月未満の乳児の発生率が最も高いとされている¹⁾が、成人にも感染症や悪性腫瘍、自己免疫性疾患などを契機として発症しうる疾患である。成人発症の症例のうち約50%が日本での発生という報告もあり²⁾、2001年から2005年の本邦の調査では292施設から799人が診断されており、本邦における年間の発生率は80万人に1人程度

である³⁾。一方、妊娠中のHPSのまとまった報告は少なく、多くは症例報告であり、妊婦におけるHPSの詳細は未だ明らかではない^{4, 5)}。今回我々は妊娠後期に発症し帝王切開に至った後、HPSと診断された症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

37歳女性

既往歴：25歳 仙骨骨折，31歳 CIN3 (Cervical intraepithelial neoplasia 3) に対し子宮頸部円錐切除術
家族歴，アレルギー：特記事項なし

妊娠分娩歴：3妊2産。31歳時 妊娠39週に児頭骨盤不均衡のため緊急帝王切開術，33歳時 妊娠37週に選択的帝王切開術

【現病歴】

自然妊娠成立後，妊娠初期より性器出血を認め，自宅安静治療を指示されたが，自然止血後の経過は良好であった。妊娠20週0日の妊婦健診時，経膈超音波検査で頸管長短縮を指摘され，妊娠20週1日に当院へ母体搬送となった。

【来院時所見】

血圧112/67 mmHg，脈拍数72 bpm，体温36.7℃
腔鏡診：白色帯下少量，出血や羊水流出なし
経膈超音波検査：頸管長9.7 mm，funnelingあり
子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ (-)，腔分泌液中ヒト癌胎児性フィブロネクチン (-)
陣痛計：子宮収縮なし

身体所見上その他の異常を認めなかった。

入院時の血液検査を表1に示す。血色素量10.5 g/dlと軽度貧血の他は特記異常を認めなかった。

経膈超音波で高度の頸管長短縮を認めており，頸部円錐切除術後であることから頸管無力症が疑われた。有意な子宮収縮は認めていなかったが，リトドリン塩酸

塩持続静注を開始し，絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis: CAM) の精査目的で羊水検査を施行した。羊水の中の糖 29 mg/dl，インターロイキン6 (Interleukin-6: IL-6) 3979.5 pg/ml，白血球数20/ μ l，顆粒球エラスターゼは原液弱陽性，2倍希釈液陰性の結果であった。羊水において，糖の減少なく白血球数の増加も見られず，IL-6は軽度上昇を示し，顆粒球エラスターゼは原液弱陽性であることから，既報^{6, 7)}を基にStage 1のCAMを疑い，抗菌薬投与を開始した。続いて，プロゲステロン腔錠，ウリナスタチン腔錠の投与を開始した。その後も発熱や子宮収縮なく，炎症反応の上昇を認めなかったため，患者や家族と治療方針について十分に相談の上，妊娠21週0日に治療的頸管縫縮術 (McDonald法) を施行した。妊娠23週6日より，子宮収縮増強を認めたため，子宮収縮抑制目的でリトドリン塩酸塩持続静注に加えてニフェジピン錠内服の併用を開始した。その後，子宮収縮の増強によりリトドリン塩酸塩持続静注漸増され，妊娠32週3日に最大投与量の200 μ g/minとなった。1週間以内の早産が予測されたためベタメタゾン12 mg/日筋注を2回投与。妊娠32週5日，突如として39.3℃の発熱を認めた。血液検査と静脈血液培養検査を行い，CAM精査目的で羊水検査を再施行した。

血液検査では，白血球10000/ μ l，CRP 1.94 mg/dlと白血球増多を伴わないCRP上昇を認めており，羊水検査では，糖23 mg/dL，IL-6 1318.4 pg/ml，白血球数10/ μ l以下，顆粒球エラスターゼは原液陰性・2倍希釈液陰性と，糖の低下なく白血球増多なく顆粒球エラスターゼ陰性であることから，既報^{6, 7)}を基にCAMは否定的であり，羊水培養検査陰性であることから明らかな子宮内感染所見はないと考えられた。発熱とそれに伴う母体頻脈を認めるものの，羊水検査よりCAMは否定的であり，胎児心拍数陣痛図 (cardiotocogram: CTG) では胎児頻脈以外の異常を認めず，子宮内および胎児感染

表1 血液検査所見

	妊娠20週1日 入院日	妊娠32週4日	妊娠32週5日	妊娠33週0日 帝王切開当日	術後1日目	術後2日目	術後3日目	術後4日目	術後5日目	術後19日目
WBC(/ μ l)	6000	9200	9000	6900	3800	6900	12500	21200	2800	8200
Hb(g/dl)	13.9	10.1	9.9	10.1	7.8	5.6	8.9	8.4	7.7	10.1
Plt($\times 10^4$ / μ l)	19.1	20.8	18.1	14.2	6.3	6	5	5.3	7.3	39.4
好中球数	5000	7990				4480			20160	3930
AST(IU/l)	19	18	24	63	90	93	95	49	22	12
ALT(IU/l)	9	12	16	34	28	31	30	27	21	11
LDH(IU/l)	169	152			989	855	1024	702	428	
CRP(mg/dl)	0.29	2.7	4.68	11.82		21.17	22.16	20.78	6.54	
Fib(mg/dl)	395				500	300		375	253	
フェリチン(ng/ml)					1544	3280			1553	31
TG(mg/dl)						267				405
BUN(mg/dl)	9	5	7	7	10	9	10	12	14	8
sCre(mg/dl)	0.36	0.37	0.35	0.46	0.47	0.49	0.5	0.59	0.46	0.41
sIL-2R(U/ml)						8003				353
血液培養(静脈)			陰性		陰性					
PT(sec)			16.8	16.2	16.6		14.4	13.7		
APTT(sec)			37.1	44.5	50.3		43.7	34		

検査基準値：フェリチン 12-60 ng/ml, TG 40-150 mg/dl, sIL-2R 204-587 U/ml

は否定的と考えられた。尿検査、腹部超音波検査や身体所見より尿路感染は否定的であり、上気道炎症も認めなかった。フォーカス不明の感染症の可能性は否定できなかったため、アンピシリン8 g/dayおよびゲンタマイシン320 mg/day点滴静注を開始した。その後も抗菌薬投与継続とアセトアミノフェンでの対症療法を続けたが妊娠32週6日から妊娠33週0日にかけて、間欠熱の持続を認めた。CTGでは、基線180 bpm前後の頻脈以外の異常を認めなかった。妊娠33週0日の未明にSpO₂ 94%(室内気)と酸素需要の増大を呈した。その際の血液検査にて、BNP 42.3 pg/mlと高値であったが、血圧は正常、呼吸困難感なく起座呼吸なし、胸部レントゲンにも異常所見は認めず、肺水腫、心不全、周産期心筋症は否定的と考え、酸素1L投与下で経過観察とした。

同日(妊娠33週0日)日中の血液検査所見(表1)

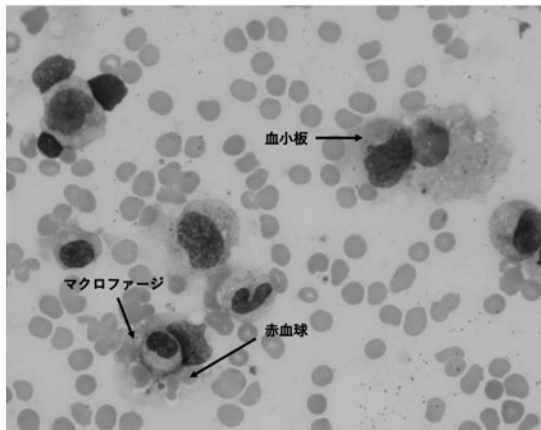


図1 骨髄標本(May-Giemsa染色, ×1000)
血小板, 赤血球を貪食している組織球を認める。

では血小板低下、肝逸脱酵素軽度上昇を認めた。腎機能障害を認めなかったことより、TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) やaHUS (atypical hemolytic uremic syndrome: HUS) は否定的と考えられたが、HELLP症候群 (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet syndrome) の可能性は否定できなかった。血圧は正常域を推移していたが、原因不明の高体温持続に伴う全身の代謝亢進による酸素需要の増大がさらに増してきたことにより、呼吸状態の改善を目的とし、胎児娩出の方針とした。凝固障害の出現を認めていたため(表1)、全身麻酔下に、緊急帝王切開を施行し、体重2213 gの女児をアプガースコア7点(1分値)、9点(5分値)、臍動脈血ガス分析値pH: 7.405で娩出。早産児、低出生体重児であるためNICUでの入院管理となった。児は感染症を含め明らかな異常所見はなく、全身状態良好であった。胎盤は、肉眼的に一部に黄染を認めたが、組織学的に絨毛膜羊膜炎は認められなかった。胎児娩出により、酸素需要の増大を呈することなく呼吸状態良好となったが、間欠熱は持続した(図2)。心臓超音波検査では、明らかな疣贅や弁膜症を認めず、心機能は良好に保たれていた。胸腹骨盤部造影CTでは、膿瘍や肺塞栓症など明らかな異常を認めない一方で、肝脾腫を認めた。術後1日目の血液検査にて白血球 3800/ μ l, Hb 7.8 g/dl, Plt 6.3万/ μ lと減少を認めた。肝脾腫と汎血球減少から血液疾患の可能性を疑い追加検査を行ったところ、フェリチン3280 ng/ml, 異型リンパ球2.0%, sIL-2R 8003 U/mlといずれも高値を認めていたため、血液内科へ紹介した。骨髄穿刺検査にて血球貪食像を認め(図1)、後述する診断基準(表2)からHPSの診断に至った。発熱や炎症による全身の消耗

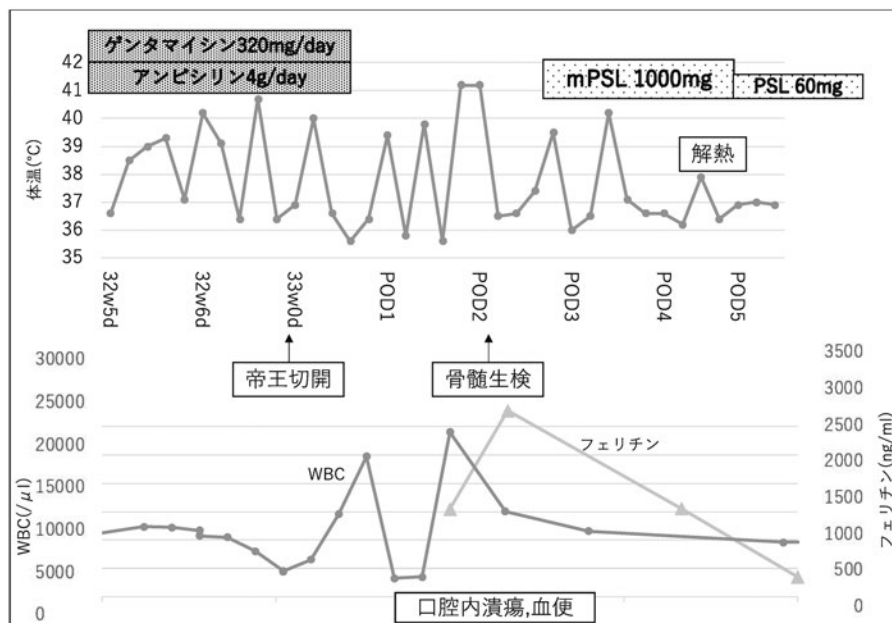


図2 血液検査所見と治療経過

が激しく早急な治療介入が望ましいと判断され、術後3日目からステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1000 mg/day）を開始、翌日（術後4日目）には速やかに解熱に至った。フェリチンは同日の1553 ng/mlを最高値とし、低下した。6日間のステロイドパルス療法の後に、プレドニゾロン60 mg/dayの内服へ切り替えられた。その後も血球は順調に回復、プレドニゾロンを漸減し術後31日目にプレドニゾロン7.5 mg/dayの内服で退院となった。本症例ではHPSの原因疾患として、発熱が発症した時期と一致して多発する難治性の口腔内潰瘍を認めたこと、同室患者に口唇ヘルペス疑いの患者がいたことから、ヘルペスウイルス感染がHPSの原因となった可能性が考えられ検査を行ったが診断には至らず、その他のウイルス感染症やリンパ腫などの悪性腫瘍、全身性エリテマトーデスや成人スチル病なども検索されたが、原因の特定に至らなかった。なお、出生児の生後の経過は良好で、日齢31に退院、その後の発育発達も良好である。

考 案

血球貪食症候群（HPS）は、免疫の過剰活性化と高サイトカイン血症によってさらに活性化されたマクロファージ系細胞があらゆる系統の血球を貪食することで汎血球減少を惹起する症候群を指し、発熱、肝脾腫、血球減少、高LDH血症、高フェリチン血症、播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation: DIC）などの多彩な症状・病態を呈する、血球貪食性リンパ組織球症（hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH）と同一の疾患である。HPSはその原因により一次性と二次性にわけられ、一次性血球貪食症候群が自然免疫に関連する先天異常に起因するのに対し、二次性血球貪食症候群はウイルス感染、膠原病、悪性リンパ腫などにより引き起こされると考えられている^{9, 10)}。

HPSの診断基準は小児の一次性HPSをもとに作成されたHLH-2004（表2）⁸⁾が用いられることが多く、本症

例では産褥2日の時点で、Bの8項目中6項目（38.5℃以上の発熱、2系統以上の血球減少、高グリセリド血症、骨髓における血球貪食、血清フェリチン高値、sIL-2R高値）を満たしており、HPSと診断された。分娩前では、妊娠中の発熱の鑑別診断として、絨毛膜羊膜炎、尿路感染症、インフルエンザ、新型コロナウイルス感染症の他、まれではあるが劇症型A群溶連菌感染症、血球減少からaHUSやTTPが、肝機能異常から、HELLP症候群や急性妊娠脂肪肝（acute fatty liver of pregnancy: AFLP）が鑑別として考慮された。入院後、面会のない状態であったことや当時インフルエンザや新型コロナウイルス感染症の流行がなかったことから、これらは否定的であり、咽頭所見を欠くことや発熱のわりに全身状態が保たれていたことより劇症型A群溶連菌感染症は否定的であり、腎機能低下を認めないことからaHUS/TTPは否定的であった。一方、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少を認めており、HELLP症候群は否定できなかった。AFLPはHELLP症候群と同様に溶血と肝酵素上昇をきたす妊娠後期合併症であるが、凝固因子低下や低血糖を認めず、Swansea基準に照らしても該当する項目は少なく否定的であり¹¹⁾、その他急性肝炎を疑うほどの肝機能障害をみとめなかったことより、出血リスクを考慮し肝生検は実施しなかった。

また、肝酵素上昇は軽度であり、発熱に対して連日使用されたアセトアミノフェンによる薬剤性肝障害の可能性も考えられた。

CAMに関して一般的には、白血球増多や炎症関連バイオマーカーとして母体CRPが用いられることが多いが、当院では組織学的絨毛膜羊膜炎の重症度を推定する方法として、羊水検査を施行し、羊水中の顆粒球エラストラーゼ、糖、白血球数、IL-6の結果を用いて推定する診断法を用いている^{6, 7, 12)}。妊娠32週5日に施行した羊水検査ではCAMの存在を積極的に示唆する有意所見を認めず、発熱の原因としてCAMは否定的と考えられた。原因不明の高熱持続と母体酸素需要の増大および胎児類

表2 HPSの診断基準（文献8より著者訳）

- | |
|--|
| A. 分子学的診断 |
| PRF1, UNC13D (MUNC13-4), STX11, STXBP2 (MUNC18-2), RAB27a, STX11, SH2D1A, BIRC4遺伝子変異のいずれかが認められる。 |
| B. 以下の8項目中5項目が該当 |
| 1. 38.5℃以上の発熱 |
| 2. 脾腫 |
| 3. 2系統以上の血球減少 |
| ヘモグロビン<9g/dL |
| 血小板<10万/μL |
| 好中球<1000/μL |
| 4. 高グリセリド血症および/または低フィブリノゲン血症 |
| 5. 骨髓、脾臓またはリンパ節における血球貪食 |
| 6. NK細胞活性の低下または欠損 |
| 7. 血清フェリチン>500ng/L |
| 8. sCD25 (sIL-2R) > 2400U/mL |

脈持続に対し、帝王切開を施行し妊娠終結をすることで呼吸状態は改善したものの、高熱の持続に加え汎血球減少を認めたことから、血液疾患を疑うに至り、その後の検査でHPSを診断することが可能となった。

HPSの基本的な治療は基礎疾患に対する治療と高サイトカイン血症に対する治療とに分類される。高サイトカイン血症に対する治療ではTリンパ球とマクロファージの異常活性化の抑制が必要となる。軽症例では経過観察、ステロイドやγグロブリン大量療法などの単剤投与が提唱されている。高熱の持続や汎血球減少、臓器障害や凝固異常、全身状態悪化などの症状を呈した重症例に対しては、多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植が考慮される。中等症に対しては免疫化学療法として、ステロイド、シクロスポリン、エトポシドが使用される^{13, 14)}。好中球減少に対しては顆粒球コロニー形成刺激因子(Granulocyte colony stimulating factor: G-CSF)製剤投与や広域抗菌薬、出血傾向に対しては血小板輸血、抗DIC療法が行われる。

妊産婦におけるHPSのレビューでは、発症時期は妊娠中期と後期に多く、原因としてはエプスタイン-バーウイルス(Epstein-Barr virus: EBV)、単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus: HSV)、パルボウイルスB19(Human parvovirus B19)を多く認めているが、4割近くは原因不明であった。発熱は69%に認めており、診断のための骨髓穿刺は85%の症例で行われていた。妊産婦および胎児の死亡率は、それぞれ22%と40%と高値であった⁴⁾。

本邦より報告された妊娠中に合併したHPSの21例を表3¹⁵⁾⁻³⁴⁾にまとめた。発症時期としては、妊娠後期に

多い傾向があった。これは、妊娠後期には子宮体部の脱落膜や胎盤の未分化絨毛細胞におけるマクロファージコロニー刺激因子(Macrophage colony stimulating factor: M-CSF)産生が倍増することにより、HPSを発症しやすい状況と推定されている²²⁾ことに一致する。原因としてはEBV感染を多く認めたが、およそ半数は本症例同様に原因不明であった。多くの症例でステロイドが有効であり、母体死亡・胎児死亡は少なかった。経過観察のみで軽快した症例や、分娩により症状が改善した症例の報告も見られるが、HPSを発症した際に妊娠終結により症状が軽減するという根拠には未だ至っていない。妊娠中のHPSが高用量のステロイドのみで治療できた例が複数報告されており^{33, 34, 35)}、これらの薬剤の有効性が示唆されている。本症例でもメチルプレドニゾロン1000 mg/dayを用いることで、短期間で著明な全身状態の改善を認めており有用であったといえる。

妊娠中のHPSによる死亡率は22%と致死率が高いという報告もあり⁴⁾、HPSが疑われる症例では早期の診断と治療介入が重要となる。妊娠中の骨髓穿刺に関しては、局所麻酔下で安全に施行できるとされており³⁶⁾、HPSを疑った場合は積極的に施行することが推奨される。

妊産婦において原因不明の発熱が遷延する場合、まずはHPSを鑑別疾患の一つにあげることが重要であり、腹部超音波検査による脾腫や血液検査で2系統以上の血球減少や肝機能異常を認める場合、血液検査に可溶性IL-2受容体、フェリチンを追加し骨髓穿刺検査を行うことで診断が可能となり、早期治療に結びつく可能性が考えられた。

表3 日本におけるHPS症例

年齢	発症時期	症状	原因	骨髓穿刺	治療	母体転帰	分娩週数	分娩様式	児の転帰	文献
32	初期	発熱、両側季肋部痛、食思不振	EBV	あり	ステロイド、VP16、CyA	軽快	17週	VD	死産	15)
25	初期	発熱、鼻汁、腰痛、全身倦怠感	不明	あり	経過観察	軽快	39週	VD	生児	16)
35	初期	発熱	DLE	なし	ステロイドパルス療法	軽快	35週		生児	18)
31	中期	発熱、黄疸	EBV	あり	ステロイド、γグロブリン	死亡	27週	VD	IUFD	17)
32	中期	発熱、筋肉痛、咽頭痛	EBV		ステロイド、γグロブリン、アシクロビル、メシル酸ガヘキサート	軽快	35週	VD	生児	19)
N.A	中期	発熱、頭痛、全身倦怠感	HSV	あり	ステロイドパルス療法、γグロブリン、ACV、CyA	軽快	N.A	N.A	N.A	20)
28	中期	発熱	PB-19	あり	ステロイド	軽快	37週	VD	生児	21)
28	中期	発熱、めまい、全身倦怠感	PB-19	あり	ステロイド	軽快	37週	VD	生児	35)
28	中期	発熱、頭重感	不明	あり	ステロイドパルス療法 →分娩後VP16、VCR、CyA、末梢幹細胞移植	軽快	28週	CS (HPS治療のため)	生児	22)
29	中期	発熱	不明	あり	ステロイドパルス療法、γグロブリン、CyA	軽快	37週	CS (骨盤位)	生児	23)
23	後期	発熱、背部痛	EBV	あり	ステロイドパルス療法、VP16、CyA	軽快	36週	CS (NRFS)	生児	24)
19	後期	発熱	EBV	あり	ステロイド、カルシニューリン阻害剤	軽快	34週	CS (NRFS)	生児	25)
28	後期	発熱	EBV	あり	ステロイドパルス療法	軽快	37週	VD	生児	26)
28	後期	発熱	EBV	あり	ステロイドパルス療法	軽快	37週	VD	生児	16)
35	後期	発熱	HHV-6	あり	ステロイド、γグロブリン →分娩後ステロイド、CyA	軽快	38週	VD	生児	27)
23	後期	発熱	VZV	あり	メシル酸ナファモスタット、ステロイド、γグロブリン	軽快	N.A	N.A	生児	28)
36	後期	発熱	不明	あり	ステロイド、γグロブリン →分娩後ステロイド、VP16	軽快	36週	CS	生児	29)
27	後期	発熱	不明	あり	FFP、トロンボモジュリン	軽快	34週	CS (NRFS)	生児	30)
36	後期	発熱	不明	あり	無治療、胎児娩出のみ	軽快	31週	CS (DIC治療のため)	生児	31)
28	後期	発熱、頭痛、全身倦怠感	不明	あり	ステロイドパルス療法、γグロブリン	軽快	36週	VD	生児	32)
23	後期	発熱	不明	あり	ステロイド、血小板輸血、アンスロピニン-化学療法	軽快	35週	CS (NRFS)	生児	22)

結 語

妊娠中のHPSは稀であるが、急速に進行し重症化した際には母児ともに致命的となるため、早期治療介入が重要であるが、その診断は容易ではない。妊娠中に原因不明の高熱を認める場合、HPSを鑑別疾患の一つにあげ、血清フェリチン、sIL-2Rの測定に加え、骨髄穿刺を行うことを検討すべきと考えられた。妊娠中のHPSの原因は、明らかでない場合も多く、妊娠そのものが誘因となりうるかどうかということも含め、今後さらなる症例の蓄積、病態や治療管理についての検討が進展することが望まれる。

適応外使用について

本症例の治療で用いた、切迫流早産に対するプロゲステロン錠、ウリナスタチン錠、ニフェジピン錠の使用に関して、公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院の医の倫理委員会の承認を得て使用している。

文 献

- Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 428-435.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383: 1464.
- Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, Yamamoto K, Horiuchi H, Takada K, Ohshima K, Nakamura S, Kinukawa N, Oshimi K, Kawa K. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007; 86: 58-65.
- Liu L, Cui Y, Zhou Q, Zhao H, Li X. Hemophagocytic lymphohistiocytosis during pregnancy: a review of the literature in epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment *Orphanet. J Rare Dis* 2021; 16: 281.
- Liu C, Gao J, Liu J. Management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnancy: Case series study and literature review. *J Obstet Gynaecol Res* 2022; 48: 610-620.
- 齊藤史子, 平野秀人, 小川正樹, 佐藤朗, 細谷直子, 田中俊誠. 絨毛膜羊膜炎とその対策. *産婦人科治療* 2004; 88: 167-172.
- 平野秀人, 高木耕一郎, 茨聡. Preterm PROM—妊娠継続の一般的管理. *日産婦誌*. 東京: 公益社団法人日本産科婦人科学会, 2007; 59: 419-422.
- Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 2015; 125: 2908-2914.
- Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr* 2013; 163: 1253-1259.
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012; 63: 233-246.
- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 13; 375: 594-605.
- 西川貴史, 長谷川雅明, 黒田亮介, 船富爽子, 西村智樹, 原理恵, 清川晶, 楠本知行, 福原健. 羊水バイオマーカーによる妊娠延長期間および分娩週数予測の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2020; 56: 437-444.
- Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-131.
- 河敬世. 血球貪食症候群オーバービュー. *血液・腫瘍科* 2006; 52: 237-244.
- 池田昌弘, 大庭梨菜, 吉識由実子, 新垣清登, 武井智美, 宮崎寛至, 阿部有, 塚田信弘, 石田禎夫, 鈴木憲史. 妊娠中に発症したEBウイルス関連血球貪食症性リンパ組織球症. *臨床血液* 2017; 58: 216-221.
- 月岡史子, 西尾順子, 羽田祥子, 山榊誠一, 中井祐一郎, 萩田幸雄. 妊娠中にHPS (hemophagocytic syndrome) を合併した2症例. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 2001; 11: 125-126.
- Takada H, Kimura N, Yoshihashi-Nakazato Y, Kawahata K, Kohsaka H. Discoid lupus erythematosus complicated with pregnancy-induced hemophagocytic syndrome. *Intern Med* 2017; 56: 1581-1583.
- 河西美幸, 島貫洋人, 池田申之. EBウイルス関連血球貪食症候群を合併した妊娠の1例. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 1997; 7: 49-50.
- 三原英嗣, 加藤芳郎, 十倉佳史, 服部芳彦, 佐藤温, 小林秀夫, 今村明, 大圓修身, 三輪啓志, 仁田正和. 妊娠中期に発症し, メチルプレドニゾロンと γ グロブリン併用療法が有効であったEBウイルス

- 関連血球貪食症候群. 1999; 40: 1258-1264.
- 20) 山口晃史. 症例から学ぶ合併妊娠(4) 血球貪食症候群 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH). 産科と婦人科 2008; 75: 469-471.
- 21) 木下敦子, 矢口のどか, 長谷川育子, 坂野伸弥, 関谷龍一郎, 田中和東, 岸上靖幸, 原田統子, 小口秀紀. ウイルス関連血球貪食症候群合併妊娠の1例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2008; 1: 113-114.
- 22) 合原麗子, 荒木信子, 梶原希哉, 吉野誠二, 元村佳代, 大田喜孝. 妊娠中に発症した血球貪食症候群の2例. 医学検査 2000; 49: 1332-1335.
- 23) 堀谷まどか, 山口晃史. ウイルス感染症(血球貪食症候群). 周産期医学 2010; 40: 813-817.
- 24) 對馬立人, 淵之上康平, 松下容子, 熊坂諒大, 重藤龍比古, 尾崎浩士. EBウイルスを原因としてウイルス関連血球貪食症候群 (virus-associated hemophagocytic syndrome: VAHS) を呈した妊婦の一例. 青森臨産婦雑誌 2020; 35: 33-38.
- 25) 青木弘子, 松岡隆, 長谷川潤一, 成島三里, 林昌貴, 白土なほ子, 市塚清健, 大槻克文, 関沢明彦, 岡井崇. 妊娠32週にEBウイルス感染による血球貪食症候群を発症した1例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2009; 19: 115-116.
- 26) 今中基晴, 西尾順子, 月岡史子, 中井祐一郎. 血球貪食症候群合併妊娠. 周産期医学 2003; 33: 227-231.
- 27) 一瀬隆行, 手島映子, 本池良行, 生井重成, 杉原武, 鎌田英男, 松本泰弘, 笹森幸文, 木戸浩一郎, 梁栄治, 綾部琢哉. 妊娠後期にウイルス関連の血球貪食症候群 (Hemophagocytic syndrome; HPS) を発症した1例. 東京産婦人科学科誌 2012; 61: 402-407.
- 28) 山中伸一郎, 勝部泰裕, 本田裕, 笠岡永光, 豊田紳敬. ウイルス関連血球貪食症候群を合併した妊娠の1例. 日本産科婦人科学会雑誌 1995; 47: 503-506.
- 29) 中村学, 水竹佐知子, 齊藤麻紀, 宮本純孝, 安藤昭彦. 妊娠後期に発症した血球貪食症候群の1例. 日本周産期新生児学会雑誌 2009; 45: 134-138.
- 30) 大脇太郎, 林和正, 安田裕香, 田中秀明, 丸山万理子, 水谷輝之, 茶谷順也, 山室理, 加藤紀子. 妊娠後期に発症した血球貪食症候群の1例. 東海産婦人科学会雑誌 2016; 53: 67-73.
- 31) 藤田裕, 増永彩, 菊池友美, 大川智実, 勝手恵理子, 小林織恵, 山崎龍王, 岩本豪紀, 大田昌治, 田村和也, 小林弥生子, 梅澤聡. 緊急帝王切開術後, 急速に症状が改善した血球貪食症候群の1例. 東京産婦人科学会誌 2012; 61: 40-44.
- 32) 井出哲弥, 鈴木裕介, 林美佳, 三宅法子, 井庭裕美子, 井庭貴浩, 伊藤雅之, 津戸寿幸, 岩木有里, 北田文則. 妊娠中に血球貪食症候群を発症したが早期診断と加療により寛解し妊娠の継続が可能であった1例. 臨床婦人科産科 2009; 63: 1463-1467.
- 33) Dunn T, Cho M, Medeiros B, Logan A, Ungewickell A, Liedtke M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnancy: a case report and review of treatment options. Hematology 2012; 17: 325-328.
- 34) Pérard L, Costedoat-Chalumeau N, Limal N, Hot A, Cohen J, Vauthier-Brouzes D, Nieszkowska A, Belmatoug N, Piette JC. Hemophagocytic syndrome in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus, complicated with preeclampsia and cerebral hemorrhage. Ann Hematol 2007; 86: 541-544.
- 35) Mayama M, Yoshihara M, Kokabu T, Oguchi H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with a parvovirus B19 infection during pregnancy. Obstet Gynecol 2014; 124: 438-441.
- 36) Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. Haematologica 2007; 92: 1230-1237.

【連絡先】

牧尾 悟

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院産婦人科
〒710-8602 岡山県倉敷市美和1-1-1

電話: 086-422-0210 FAX: 086-421-3424

E-mail: smaki.kmu@gmail.com