

症例の概要 1

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																														
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																														
1	女 70代	肺大細胞癌 (下肢静脈瘤, 脂肪肝, 肺気腫, 食道裂孔ヘルニア)	1,200mg× 1回/3週 1日	<p>血球貪食症候群 StageIV 転移部位: 脳 (左高位前頭葉, 右小脳半球, 小脳虫部上部, 左側頭葉) リンパ節 (左腋窩リンパ節) 前治療: 一次治療として化学療法施行 放射線療法歴: 照射部位: 脳, 総線量: 30 Gy 既往歴: 左鎖骨下動脈狭窄症, 胃癌, 小脳梗塞 その他: 血球貪食症候群家族歴なし</p> <p>投与開始日 二次治療として本剤投与開始。(以降, 本剤の投与なし)。 (投与終了日) (PD-L1: 1%未満)</p> <p>投与終了 薬疹 (Grade2) 発現。副腎皮質ホルモン剤, 抗ヒスタミン 7日後 剤投与で軽快。 13日後 薬疹出現。副腎皮質ホルモン剤投与により, 本剤投与終了17 日後に回復。 39度近い発熱あり。子宮留膿の疑いからセフトリアキソンナ トリウム水和物を投与。産婦人科でのコンサルティングの結果, 膿はなし。 21日後 子宮留水腫 (最悪時Grade1)。 処置内容: セフトリアキソンナトリウム水和物 (静注) 1g× 2/日, タゾバクタム・ピペラシリン水和物 (静注) 4.5g×3/日</p> <p>24日後 2系統の血球 (白血球, 血小板) が減少。播種性血管内凝固 症候群 (最悪時Grade2) を疑いトロンボモデュリンアルファ (遺伝子組換え) (静注) を投与。 血小板数減少 (Grade3)。血小板10単位輸血。</p> <p>26日後 セフトリアキソンナトリウム水和物からメロペネム水和物へ 変更し投与。</p> <p>27日後 フェリチンが17,800ng/mLとなり, 血液内科へコンサルティ ング。骨髓浸潤の可能性が示される。</p> <p>28日後 血球貪食症候群も疑い, デキサメタゾンリン酸エステルナト リウム6.6mg×3バイアル投与 (20mg/日 4日間, 10mg/日 4日間, 5mg/日 4日間, 以降4mg/日で継続。)</p> <p>29日後 骨髓生検。病理で骨髓浸潤は否定。血球貪食症候群は副腎皮 質ホルモン剤投与で改善。 31日後 LDH1800 IU/L。 33日後 血球貪食症候群 (最悪時Grade2) と診断。 40日後 血球貪食症候群, 播種性血管内凝固症候群は回復。 46日後 子宮留水腫は回復。 59日後 副腎皮質ホルモン剤のテーパリングでベタメタゾン 4mgを 処方し, 転院。 [血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) の診断基準*との照合] 1あるいは2と3を満たせばHLHと診断される。</p> <table border="1"> <tr> <td>1. 分子病理学的診断</td> <td>未実施</td> </tr> <tr> <td>2. あるいは以下の3/4項目以上</td> <td></td> </tr> <tr> <td>・発熱</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>・脾腫</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>・2系統以上の血球減少</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>・肝炎様所見</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>3. 上記に加え, 以下の1/4項目以上</td> <td></td> </tr> <tr> <td>・血球貪食像</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>・フェリチン値上昇</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>・可溶性IL-2レセプター上昇</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>・NK細胞活性の低下/消失</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>4. その他診断支持項目</td> <td></td> </tr> <tr> <td>・高トリグリセリド血症</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>・低フィブリノゲン血症</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>・低ナトリウム血症</td> <td>○</td> </tr> </table>	1. 分子病理学的診断	未実施	2. あるいは以下の3/4項目以上		・発熱	○	・脾腫	×	・2系統以上の血球減少	○	・肝炎様所見	○	3. 上記に加え, 以下の1/4項目以上		・血球貪食像	○	・フェリチン値上昇	○	・可溶性IL-2レセプター上昇	○	・NK細胞活性の低下/消失	○	4. その他診断支持項目		・高トリグリセリド血症	○	・低フィブリノゲン血症	×	・低ナトリウム血症	○
1. 分子病理学的診断	未実施																																	
2. あるいは以下の3/4項目以上																																		
・発熱	○																																	
・脾腫	×																																	
・2系統以上の血球減少	○																																	
・肝炎様所見	○																																	
3. 上記に加え, 以下の1/4項目以上																																		
・血球貪食像	○																																	
・フェリチン値上昇	○																																	
・可溶性IL-2レセプター上昇	○																																	
・NK細胞活性の低下/消失	○																																	
4. その他診断支持項目																																		
・高トリグリセリド血症	○																																	
・低フィブリノゲン血症	×																																	
・低ナトリウム血症	○																																	

○：各検査基準値を逸脱したもの ×：検査の結果として無/陰性  
 \*Alexandra H. Filipovich. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders.Hematology.2009;127-131

臨床診断:血球貪食症候群

病理組織報告：Bone marrow, clot and biopsy

Hypocellular marrow

骨髓クロットおよび生検組織：細胞密度は約10-20%程度の低形成髄で、M/E比は1-2：1程度。造血細胞は3系統ともに成熟傾向は保たれている。免疫染色を行ったが、癌浸潤を疑う所見はない。マクロファージが目立ち、血球貪食症候群としては矛盾しないと考える。

臨床検査値

	投与 143日前	投与終了 7日後	24日後	25日後	27日後	28日後	33日後	42日後
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	33.3	26.4	3	2.5	9.3	7.4	3.4	12
白血球数 (×10 <sup>3</sup> /μL)	7.67	6.74	3.16	3.6	3.34	2.49	3.14	6.64
ヘモグロビン (g/dL)	11.9	11	12.4	12.1	11.7	10.8	10.2	11
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	402	354	413	399	387	359	347	362
平均赤血球容積 (fL)	89.3	93.8	89.8	89	88.6	88.9	89.3	92
平均赤血球血色素量 (pg)	29.6	31.1	30	30.3	30.2	30.1	29.4	30.4
平均赤血球血色素濃度(%)	33.1	33.1	33.4	34.1	34.1	33.9	32.9	33
AST (IU/L)	17	17	366	290	307	297	118	41
ALT (IU/L)	10	16	66	59	70	66	62	62
γ-GTP (IU/L)	11	-	-	-	-	-	-	-
トリグリセリド (mg/dL)	96	-	-	-	-	238	-	-
血清フェリチン (ng/mL)	-	-	-	-	17,800	-	-	-
可溶性IL-2受容体 (U/mL)	-	-	-	-	-	1,280	-	-
FDP (μg/mL)	2.8	-	866.2	-	272.5	-	-	-
フィブリノゲン (mg/dL)	337.9	-	161.9	-	224.5	-	-	-
PT比	1.02	-	1.04	-	-	-	-	-
NK細胞活性 (%)	-	-	-	-	-	24	-	-
EBウイルス抗体検査	-	-	-	-	-	geniQ EBV : 2 ×10 <sup>2</sup> コ ピー/mL 未満	-	-
抗核抗体	-	-	-	-	-	-	-	-

併用薬：なし

症例の概要 2

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	男 50代	肺腺癌 (胸水, 癌胎 児性抗原増 加, 脂肪肝)	1,200mg× 1回/3週 1日	<p>血球貪食症候群 転移部位：骨, リンパ節, 肺 前治療：初発時は術後補助化学療法としてシスプラチン+ペメトレキセド ナトリウム水和物 再発時はカルボプラチン+ペメトレキセドナトリウム水和物+ベバシズマ ブ（遺伝子組換え） 喫煙歴：20-40歳まで20本/日</p> <p>投与開始日 本剤投与開始（以降, 本剤の投与なし）。胸部X線 肺臓炎所 (投与終了日) 見なし。投与時, 一過性の発熱があったが特に変化なく帰宅。 投与終了1日後 37度の微熱あり。バイタルサインに問題なく, 帰宅。 7日後 夕方より発熱。 8日後 未明より38.3度の発熱。午前に呼吸器内科外来を受診し, 処 置薬としてアセトアミノフェン処方。 X線検査は異常なし。 CRP 0.4mg/dL, 血小板数 <math>138 \times 10^4/\mu\text{L}</math> 夜, 自宅にて40.0度の発熱あり, 救急外来受診。受診時に発熱, 血小板減少を確認。有害事象と判断し, 経過観察として, 帰宅。 9日後 38度の発熱のため, 呼吸器内科を受診。 胸部X線, CT検査異常なし（間質性肺炎の所見なし）。 CRP 2.90mg/dL, 血小板数 <math>10.2 \times 10^4/\mu\text{L}</math> セレコキシブ処方。経過観察として, 帰宅。 10日後 右頸部痛, 肝機能障害が発現。 11日後 右頸部痛に加え, 左頸部痛も発現。血小板数が著減, CRP高 値。37.8度の発熱あり。 16時頃救急外来を受診。頸部リンパ節炎, 不定愁訴を確認。 血小板数 <math>3 \times 10^4/\mu\text{L}</math> 12日後 血小板数 <math>1.8 \times 10^4/\mu\text{L}</math> 播種性血管内凝固症候群を疑い, ナファモスタットメシル酸 塩投与。 13日後 朝, 意識消失発現。 CRP 18mg/dL, 血小板数 <math>1.7 \times 10^4/\mu\text{L}</math>, AST 309IU/L 意識レベル低下, 脾腫を認め, ステロイドパルス療法施行。 夕方より非心原性肺水腫発現。 全身性硬直性痙攣が発現, 抗痙攣薬にて消失したが, 意識障 害は改善なし。意識障害, 発熱, 左頸部痛より脳炎を疑うが, 痙攣の併発により髄液検査は実施できず。 心エコー：EF32%, 左心・右心系拡大なし。IVC9/5mmの 呼吸変動あり。 【抗体検査結果】 IgG：1045, IgA：218, IgM：71, C3：80, C4：44, 抗核抗 体：40未満 14日後 AST 613IU/L。乏尿, 40度を超える発熱あり。 ステロイドパルス療法施行。ステロイド投与も数時間しか反 応せず, すぐに発熱する状態。 胸部CT検査にて陰影を確認。重篤な急性呼吸窮迫症候 群, 除脳硬直（脳幹を不可逆的に侵襲）による多臓器不全 (Grade4)が発現。 心エコー：IVC10mm, うっ血肝（-）, 見える範囲に左室圧 排所見（-）。腎前性腎障害は否定的, 水腎症もなく腎後性 腎障害も否定的。緩和治療として, ミダゾラム, ジアゼパム 投与。 15日後 多臓器不全進行。ステロイドパルス療法を2回実施。髄液検 査実施。 【検査結果】 キサントクロミー：+, 混濁：-, 血性：-, 沈殿：- 塗抹結果：白血球数少数, 墨汁染色：-, グラム染色で細菌 を認めず。 培養同定：細菌：-, 真菌：-, 嫌気性菌：- 感受性結果：細菌：-, 真菌：-, 嫌気性菌：-</p>

16日後

【血球貪食症候群を示唆する所見】

- ・中枢神経症状
- ・脳脊髄液：細胞数増加or蛋白増加

死亡確認。

【剖検所見】

- ・頸部-縦隔リンパ節，脾臓，骨髓，肝類洞内に血球貪食像が確認された。
- ・全身諸臓器に自己免疫性疾患を疑うようなリンパ球浸潤はなく，また網羅的病原体検索にて有意な病原体は検出されなかった。
- ・微小血栓は認めず。播種性血管内凝固症候群の所見もなかった。

病理医による診断名 血球貪食症候群

臨床検査値

	投与 7日前	投与終了 8日後	9日後	11日後	12日後	13日後	14日後	15日後
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	18.1	13.8	10.2	3	1.8	1.7	1.1	2.9
白血球数 (×10 <sup>3</sup> /μL)	5.17	5.28	3.75	2.96	2.86	2.70	7.44	11.34
ヘモグロビン (g/dL)	14.8	15.5	15.8	16.0	15.9	16.0	15.9	16.2
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	420	441	451	461	460	464	464	467
平均赤血球容積 (fL)	102.1	102.5	100.9	100.9	100.9	99.4	94.4	99.4
平均赤血球血色素量 (pg)	35.2	35.1	35	34.7	34.6	34.5	34.3	34.7
平均赤血球血色素濃度(%)	34.5	34.3	34.7	34.4	34.3	34.7	36.3	34.9
AST (IU/L)	56	33	33	95	205	309	613	598
ALT (IU/L)	103	48	45	88	167	218	391	349
γ-GTP (IU/L)	403	312	312	664	779	772	977	1,004
トリグリセリド (mg/dL)	-	-	-	-	-	-	217	-
血清フェリチン (ng/mL)	-	-	-	-	-	-	30,804	-
可溶性IL-2受容体 (U/mL)	-	-	-	-	-	-	11,900	-
FDP (μg/mL)	-	-	-	-	90.5	-	-	-
フィブリノゲン (mg/dL)	-	-	-	-	314	-	278	-
PT比	-	-	-	-	1.14	1.14	1.02	-
NK細胞活性	-	-	-	-	-	-	-	-
EBウイルス抗体検査	-	-	-	-	-	-	EBV-VCA-IgG 5.2(+) EBV-VCA-IgM 0.1(-) EBV-EBNA 0.3(-) (EBV DNA 2.1×10 <sup>2</sup> copies/106cells)	-
抗核抗体	-	-	-	-	-	40 未満	-	-
CRP (mg/dL)	0.18	0.4	2.9	-	15.15	18.11	18.66	8.13

併用薬：レチノール・カルシフェロール配合剤，沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム，エソメプラゾールマグネシウム水和物，酸化マグネシウム，プロチゾラム