

Calm before the Storm 嵐の前の静けさ

61歳、男性

西アフリカで1週間の黄疸、淡色便、暗色尿、そう痒感、倦怠感、38.5度の発熱あり
右上腹部の鈍痛、嘔気あり、嘔吐なし

- ・黄疸は、ビリルビンの過剰産生、肝臓での取り込みまたは抱合障害、肝細胞の炎症、胆道閉塞から生じる
- ・黄疸の原因検索として、輸血、旅行、アルコール、薬物などの使用を聴取
- ・淡色便、暗色尿、そう痒感は、肝内または肝外の胆石症の可能性を示唆
- ・発熱を伴う胆汁うっ滞は、ウイルス性、アルコール性、敗血症、薬剤性、自己免疫性、原発性胆汁性、リンパ腫などが考えられる
- ・発熱は悪性腫瘍の可能性も示唆

既往：高血圧、高脂血症

飲酒・喫煙：なし

家族歴：肝疾患や炎症性腸疾患なし

内服薬：アムロジピン、カルベジロール、エソメプラゾール

黄疸発症6週間前にCOVID-19で入院→グルココルチコイド、メロペネム、セフトリアキソン、ドキシサイクリン投与

入院中はAST、ALT上昇を認めたが、退院時には正常値であった

- ・抗生剤投与後4週間以上経過しており、薬剤性肝障害は否定的
- ・ウイルス性、自己免疫性、悪性腫瘍など

肝脾腫なし、腹水なし

総Bil：3.5mg/dL、ALT：495U/L、AST：127U/L、ALP：251U/L

A、B、C、E肝炎、抗ミトコンドリア抗体、HIV、抗核抗体は陰性

腹部超音波：腫瘍、肝脾腫、リンパ節腫脹なし、胆嚢壁の肥厚は顕著であったが圧痛なし

- ・そう痒感、ALP上昇から、肝細胞障害や胆汁うっ滞が示唆される
- ・飲酒歴がないことから、アルコール性肝炎は否定的、薬剤性、原発性胆汁性、自己免疫性、肝炎ウイルス性などは考えにくく、他のウイルスやリケッチア、真菌感染を考慮する必要がある
- ・無石胆嚢炎は胆嚢の圧痛がないことから考えにくい

細胞培養、サイトメガロウイルス、EB ウイルス、リケッチア、真菌の血清学的検査は陰性
アフリカでの発熱が3週間持続したため、当センターへ紹介転院となった
来院時には、黄疸、疲労感、顔面や口唇の腫脹あり
結膜炎や発疹、クモ状血管腫なし、脾臓の腫大なし、肝臓の腫大と圧痛あり
好中球減少と、Bil 上昇、ALT、AST、ALP 上昇
超音波：胆嚢壁の肥厚あり、圧痛や胆道拡張なし

- ・胆汁うっ滞と肝細胞障害あり
- ・重度の肝障害が示唆されるが、肝性脳症がなく、急性肝不全は否定的
- ・肝機能障害を伴う顔面浮腫と胆嚢の腫脹は全身性の炎症を示唆
- ・血球貪食性リンパ組織球症は黄疸、発熱、炎症症状を呈する場合、鑑別に上げるべきである

血清フェリチン：2292ng/ml（正常 24-336）

CRP：58.7mg/ml（8以下）

Dダイマー：970ng/ml（500以下）

- ・炎症反応、CRP、フェリチンの上昇、好中球減少は重度の全身性炎症反応を示唆
- ・フェリチンの著名な上昇は、ヘマクロマトーシス、血液腫瘍、成人スティル病、血球貪食症
- ・汎血球減少やリンパ節腫脹、脾腫がないことから血液腫瘍は否定的
- ・成人スティル病を積極的に疑うような発疹や弛張熱、咽頭痛などなし
- ・最も説明できるのは、COVID-19 感染後の成人多系統炎症症候群か血球貪食症候群である

当センターへ紹介翌日より倦怠感が増悪、入院管理

発熱なし、明らかな肝性脳症なし、心臓超音波は正常

血液培養採取後、セフェピムとメトロニダゾール投与開始した ⇨培養陰性

プレドニン 60mg/日開始

肝臓の病理結果：活動性肝炎、血球貪食を伴う類洞組織球症を認めた

骨髄生検：血球貪食

TNF α 、IL-6、IL-2R 上昇、TG 上昇 ⇨血球貪食症候群のリスク推定値（Hスコア）が高く、可能性が高い

血球貪食症候群の8つの基準のうち5つ（発熱、高TG血症、生検にて貪食像、高フェリチン、IL-2R 上昇）を満たしており、診断しうる

COVID-19 感染後の血球貪食症候群として矛盾のない経過であった

CRP はグルココルチコイド開始後3週間で正常化、その後漸減した

血清フェリチンとDダイマーは7週後に正常化した

Bil、ALP は9週間後に正常化

この症例は COVID-19 感染後の黄疸、胆汁うっ滞、肝細胞障害を呈した
ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎は否定された
黄疸と全身性の炎症を認めることから、血球貪食症候群が鑑別に上がった

COVID-19 感染後に起こりうるサイトカインストームとして、単球やマクロファージの産物が上昇する
重症 COVID-19 患者は、炎症性マクロファージの数も多いことが知られており、マクロファージの活性化
が病因において重要とされている

COVID-19 によるサイトカインストームの臨床症状には、発熱、疲労感、低酸素、急性呼吸窮迫症候群、
肝障害、多臓器不全などがある
血球貪食症候群は感染後 14 日以内に発生し、成人多系統炎症症候群は数週間経過してから発症する
COVID-19 感染後の血球貪食症候群の報告は、ほとんどが男性患者、年齢の中央値は 56 歳であった、多くの
症例では、重症の COVID-19 感染と同時に発症し、集中治療室で管理されることが多い
全死亡率は 46% で、重症 COVID-19 感染で報告されたものと同様であった

血球貪食症候群の診断には 8 項目中 5 項目以上を満たす必要があるが、診断基準を満たさない場合でも
ステロイド治療を検討する必要がある
この患者は、COVID-19 感染後、数週間後に血球貪食症候群に一致するような全身性炎症症候群を発症し、
免疫抑制療法を開始したところ、速やかに症状が改善したことから、早期発見と治療介入が重要である
ことが明らかになった