

小児血球貪食症候群 20 例の臨床的検討

大竹 正 俊, 小沼 正 栄, 柿崎 周 平
木島 一 己, 小島 加奈子, 三条 雅 敏
大沼 祥 子, 西井 亜 紀, 高柳 勝
山本 克 哉, 村田 祐 二, 中川 洋

はじめに

血球貪食症候群 (Hemophagocytic syndrome, 以下 HPS) は発熱持続, 血球減少, 肝機能障害, 肝脾腫, 凝固異常等をきたし, 時に重篤な転帰をとる疾患である。その病態生理では異常に活性化された T リンパ球およびマクロファージにより産生された高サイトカイン血症が基礎になっていると考えられている¹⁻³⁾。われわれは過去 4 年間に 20 例の HPS を経験したので, 診断および治療上の問題点につき報告する。

対象および方法

対象は 1995 年 4 月より 1999 年 9 月までに当科にて HPS として治療を行った 20 例である。HPS の診断は今宿による 2 次性 Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) の診断基準⁴⁾, すなわち 1) 38.5°C 以上の発熱が 7 日間以上持続, 2) ヘモグロビン値 9.0 g/dl 以下, 血小板数 10 万/ μ l 以下, 好中球数 1,000/ μ l 以下の 2 項目以上を満足する血球減少, 3) 高 LDH 血症 (年齢相応正常値の平均+3SD 以上, 通常 1,000 IU/l 以上), および高フェリチン血症 (年齢相応正常値の平均+3SD 以上, 通常 1,000 ng/ml 以上), (今回は日本人小児の臨床検査基準値⁵⁾を参考にそれぞれ 800 IU/l 以上および 200 ng/ml 以上を有意とした), 4) 骨髄等における血球貪食細胞の増加, の 4 項目を満足するものを基本とした。なお, この診断基準を完全には満足しないが, 血清可溶性 IL-2 受容体 (以下 sIL-2R) 値¹⁾ および尿中 β_2 ミクログロブ

リン (以下 β_2 MG) 値⁵⁾ が高値と判明した症例も HPS と診断して治療を行い, 今宿の診断基準を満足する群としない群の 2 群に分類して臨床的検討を行った。

尚, 有意差検定は t 検定で行った。

結 果

表 1 および表 2 に 20 症例の理学的所見および検査所見を示した。症例 1 から 9 の 9 例が診断基準を満足した群, 症例 10 から 20 までの 11 例が診断基準を満足しない群である。症例 12 および 14 は発熱期間が 5 日間と発熱 7 日間以上を満足しなかったが, 症例 12 は DIC の急激な進行のため発熱 5 日目よりメチルプレドニゾロン・パルス療法 (以下 mPSL パルス療法) を開始, 症例 14 は頸部リンパ節の著明な疼痛および白血球減少より壊死性リンパ節炎に HPS を合併したものと考え, 発熱 5 日目にプレドニゾロン (以下 PSL) 常用量を開始した結果である。理学的所見として頸部リンパ節腫脹が 11 例と約半数に認められたが, 肝腫は 5 例, 脾腫は 3 例と低頻度であった。

一般検査所見 (表 1) では好中球減少 ($\leq 1,000$ / μ l) は 20 例中 14 例, ヘモグロビン値低下 (≤ 9.0 g/dl) は 20 例中 9 例, 血小板数減少 (≤ 10 万/ μ l) は 20 例中 14 例, GOT 上昇 (≥ 50 IU/l) は 20 例中 15 例, LDH 上昇 (≥ 800 IU/l) は 20 例中 16 例, FDP 上昇 (≥ 10 μ g/ml) は 20 例中 14 例にみられたが, Henter の診断基準⁶⁾に含まれる低フィブリノゲン血症 (≤ 150 mg/dl) を呈した症例は 20 例中 2 例のみで, 表には示していないが, 高トリグリセリド血症 (≥ 250 mg/dl) を呈する症例は検査を施行した 18 例中にはみられなかった。尚, CRP

表1. 理学的所見および検査所見 (1)

症例	発熱 期間 (日)	リンパ 節腫脹	肝腫	脾腫	WBC (μ l)	Neutr. (μ l)	Hb (g/dl)	Plt (万/ μ l)	GOT (IU/l)	LDH (IU/l)	Fibg (mg/dl)	FDP (μ g/ml)	CRP (mg/dl)
1	11	-	++	++	8,100	2,187	8.5	1.3	3,987	9,672	58	23.9	1.07
2	11	-	-	-	900	450	9.2	6.3	115	1,265	362	60.0	5.55
3	12	-	-	-	1,800	882	8.4	3.7	158	3,546	206	8.9	2.10
4	10	-	-	-	3,000	930	8.2	15.5	87	2,049	220	33.9	0.77
5	11	-	+	+	3,000	630	10.2	9.0	1,281	6,132	246	23.9	1.84
6	17	+	-	-	1,000	430	8.5	8.4	62	1,919	224	10.0	0.24
7	9	-	-	-	1,200	660	8.4	3.5	176	2,092	214	15.1	0.41
8	11	+	+	-	1,200	60	8.6	3.9	17	1,751	411	4.9	23.5
9	16	+	-	-	1,100	910	9.7	4.7	2,374	3,813	305	8.8	0.24
10	8	-	+	-	4,900	3,136	10.6	2.6	499	1,241	162	17.7	0.72
11	8	-	-	-	3,900	3,432	12.3	6.7	170	2,215	402	17.7	12.5
12	5	+	-	-	2,400	1,464	9.9	3.1	413	2,093	105	20.5	2.02
13	7	±	-	-	1,600	640	12.1	6.6	37	443	464	9.2	7.44
14	5	+	-	-	1,600	992	11.6	12.8	144	796	315	24.3	4.18
15	11	+	-	-	1,200	357	8.3	9.3	46	1,036	408	11.5	0.58
16	25	+	-	-	2,300	690	10.9	13.7	198	821	466	21.1	5.84
17	13	-	-	-	1,400	28	9.7	13.5	232	2,701	227	37.1	34.8
18	19	+	-	-	3,500	2,275	8.7	7.7	129	544	336	8.4	21.8
19	17	±	+	+	5,700	1,482	6.8	12.3	31	694	222	14.7	10.1
20	9	+	-	-	1,700	782	14.6	10.7	49	832	471	2.4	0.40

検査値は血球貧食症候群診断前の最高値ないし最低値を示す。

値は20例中15例は10 mg/dl以下であり、また、EBウイルス EA IgM 陽性例は20例中、基礎疾患に川崎病を有する1例(症例19)のみで、サイトメガロウイルス IgM は検索した15例全例陰性であった。

特殊検査所見(表2)においては高フェリチン血症(≥ 200 ng/ml)は20例中17例に、血清 sIL-2R 値上昇(以下基準値は表2を参照)は18例中全例に、尿中 β_2 MG 値上昇は15例中14例にみられた。NK 活性値は18例中7例が基準値以下であり、うち2例(症例5, 17)はNK 活性値1%と著減していた。骨髓有核細胞数は20例中14例が10万/ μ l以下と低形成を示したが、骨髓組織球比率で3%以上を示した症例は20例中8例と半数以下であった。骨髓血球貧食像の出現頻度は400倍での骨髓像において、血球貧食像が1~2視野に1

個見られるものを++、数視野に1個見られるものを+、全視野で数個見られるものを±と3段階に分類したが、+が20例中11例を占めた。

検索し得たサイトカインのうちIFN- γ 値は18例中13例に上昇がみられ、うち1例(症例1)は240 IU/mlと著増していた。またIL-6値は検査を施行した14例全例が上昇を示し、うち1例(症例17)は1,860 pg/mlと著増を示した。一方、TNF- α 値は上昇がみられたのは14例中2例(症例8, 11)のみであった。

診断基準のうち満足しない項目は2系統以上の血球減少のみ6例(症例10, 11, 12, 16, 17, 20)、LDH 上昇のみ1例(症例18)、フェリチン値上昇のみ1例(症例15)、LDH 上昇とフェリチン値上昇1例(症例13)、2系統以上の血球減少とLDH 上昇1例(症例19)および2系統以上の血球減少、

表 2. 検査所見 (2)

症例	Ferritin (IU/l) (10-100)	sIL-2R (U/ml) (246-742)	U- β_2 MG (μ g/l) (<200)	NK 活性 (%) (18-40)	骨髓有核 細胞数 (万/ μ l)	骨髓 組織球 比率(%)	骨髓 血球 貪食像	IFN- γ (IU/ml) (<1.0)	IL-6 (pg/ml) (<4.0)	TNF- α (pg/ml) (<6)
1	59,609	30,400	ND	ND	3.6	1.6	±	240.0	ND	ND
2	621	1,210	32,157	24	3.4	8.4	±	1.9	39.9	<5
3	1,710	1,120	ND	32	5.2	0.0	+	1.5	ND	ND
4	454	1,910	100	50	6.6	4.0	+	2.0	ND	ND
5	11,068	2,460	ND	1	10.4	4.4	+	1.8	ND	ND
6	891	ND	3,313	10	1.6	7.0	+	ND	ND	ND
7	3,450	1,140	37,763	14	5.8	2.4	+	0.2	111.0	<5
8	502	5,840	19,790	24	4.2	4.0	+	1.6	9.8	68
9	2,505	13,200	20,748	6	5.8	0.0	±	27.5	12.4	<5
10	450	3,070	3,471	8	18.6	1.2	++	0.8	5.8	<5
11	1,282	2,730	367,568	56	6.4	3.6	++	28.3	128.0	16
12	2,139	20,300	79,000	69	6.4	0.8	+	8.2	7.2	<5
13	62	830	19,113	48	5.8	0.0	±	3.0	16.3	<5
14	78	1,410	33,365	22	7.8	0.4	+	1.9	6.8	<5
15	97	1,000	7,017	44	4.2	2.0	±	7.3	5.1	<5
16	1,199	ND	ND	ND	14.4	4.0	+	ND	ND	ND
17	9,702	3,430	ND	1	3.6	1.6	+	0.3	1,860	<5
18	271	8,800	1,313	13	13.0	1.6	+	0.3	32.2	<5
19	251	9,420	5,126	43	14.4	0.4	±	0.9	68.8	<5
20	240	913	218	34	13.4	4.4	++	4.3	4.0	<5

検査値は血球貪食症候群診断前の最高値ないし最低値を示す。ND: not done

LDH 上昇, フェリチン値上昇の 3 者 1 例 (症例 14) であり, 2 系統以上の血球減少を満足しない症例が 11 例中 8 例と主要な部分を占めた。しかし白血球数は 11 例中 9 例が 4,000/ μ l 未満であり, 血小板数も全例 15 万/ μ l 未満と HPS の存在を疑わせる所見が認められた (表 1)。

図 1 から図 3 に主要検査結果の分布を診断基準を満足する群と満足しない群に分類して示し, 平均値と有意差検定結果を合わせて示した。クロード・サークルは診断基準を満足する群, オープン・サークルは満足しない群を示した。図 1 の末梢血, LDH 値およびフェリチン値における有意差検定ではヘモグロビン値と LDH 値において 2 群間に有意差を認めた。図 2 の血清 sIL-2R 値, 尿中 β_2 MG 値, 骨髓有核細胞数 (NCC), 骨髓組織球比率および血球貪食像の出現頻度においては,

骨髓有核細胞数以外は 2 群間に差を認めなかった。図 3 の NK 活性, IFN- γ , IL-6 および TNF- α における有意差検定では, いずれも 2 群間に有意差は認められなかった。以上より診断基準を満足しない群も HPS として以下の検討を行った。

表 3 に 20 症例の基礎疾患, 治療内容, 合併症および転帰を示した。20 症例の初診年度は 1995 年 1 例, 96 年 2 例, 97 年 3 例, 98 年 6 例, 99 年 8 例と年毎に増加がみられた。年齢は 2 カ月から 15 歳, 平均 7 歳 2 カ月であり, 男女比は 7:13 であった。基礎疾患としては原発性 HPS 疑い 1 例, マイコプラズマ肺炎および麻疹を含む感染症関連 11 例, 膠原病関連 3 例 (若年性関節リウマチ, 以下 JRA 2 例, 全身性エリテマトーデス, 以下 SLE 1 例), 川崎病 2 例, 原因不明の再発型 3 例であった。この再発型の 3 例はいずれも頸部リンパ節の腫

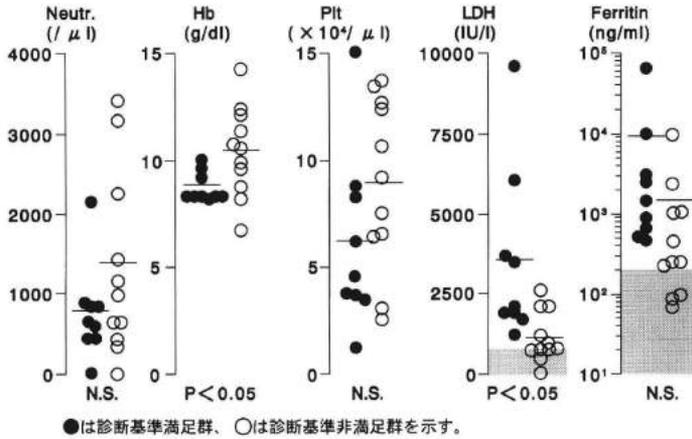


図1. 診断基準満足群と非満足群における検査所見の比較 (1)

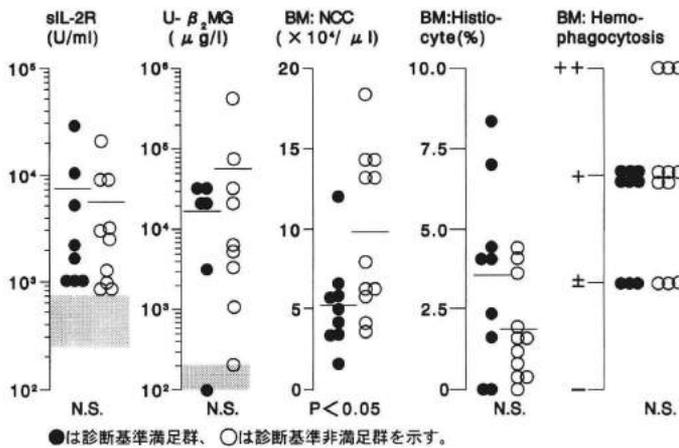


図2. 診断基準満足群と非満足群における検査所見の比較 (2)

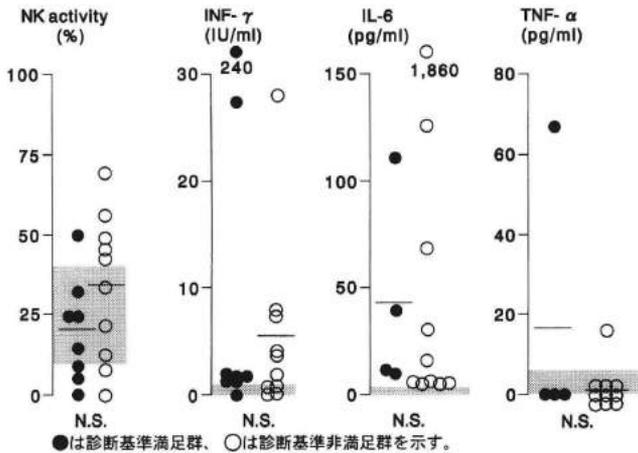


図3 診断基準満足群と非満足群における検査所見の比較 (3)

表 3. 基礎疾患, 治療内容, 合併症および転帰

症例	初診年度	年齢	性	基礎疾患	治療内容	合併症	転帰
1	1996	2m	F	原発性 HPS (疑)	Blood exchange, VP-16, DEXA, CsA, mPSL pulse, BMT, (GM, rhG-CSF, AT III)	中枢神経浸潤	寛解
2	1999	11y	M	マイコプラズマ肺炎	PSL, (GM, rhG-CSF, AT III)	肺嚢腫, 気胸, 皮下気腫	寛解
3	1997	1y	F	ウイルス性肺炎	VP-16, PSL, (GM)		寛解
4	1997	2y	F	ウイルス性肺炎	None		寛解
5	1997	1y	F	ウイルス性肺炎	VP-16, DEXA, mPSL pulse, CsA, (GM, rhG-CSF)		寛解
6	1998	13y	F	ウイルス感染症	None		寛解
7	1998	13y	F	SLE	mPSL pulse, CsA, Plasma exchange, (GM)		MRSA 敗血症 脳出血
8	1998	2y	F	不明 (再発型)	PSL, (GM, rhG-CSF, AT III)		寛解
9	1999	2y	F	不明 (再発型)	PSL		寛解
10	1999	7y	M	麻疹	mPSL pulse, CsA, (GM)	中枢神経浸潤 不整脈	寛解
11	1998	13y	M	ウイルス性心筋炎 (疑)	mPSL pulse, (GM)		死亡
12	1998	15y	F	ウイルス感染症	mPSL pulse, (GM)		寛解
13	1999	12y	M	ウイルス感染症	None		寛解
14	1999	8y	F	ウイルス感染症	PSL		寛解
15	1999	9y	F	ウイルス感染症	None		寛解
16	1995	7y	F	JRA (全身型)	PSL	中枢神経浸潤	寛解
17	1998	7y	F	JRA (全身型)	mPSL pulse, CsA, (GM, AT III)		寛解
18	1999	1y	M	川崎病	mPSL pulse, CsA		寛解
19	1999	3m	M	川崎病	PSL, CsA, (GM)		寛解
20	1996	11y	M	不明 (再発型)	PSL		寛解

VP-16: etoposide, DEXA: dexamethasone, CsA: cyclosporin A, BMT: bone marrow transplantation, GM: gabexate mesilate, rhG-CSF: recombinant human granulocyte colony stimulating factor, AT III: human anti-thrombin III concentrated, PSL: prednisolone, mPSL pulse: methylprednisolone pulse therapy

脹・疼痛を伴い, 再発までの期間は 2 カ月, 4 カ月および 2 年 5 カ月であった。3 例ともステロイド療法が著効し, 基礎疾患として壊死性リンパ節炎ないし JRA の存在が考慮された。

治療内容としては無治療が 4 例 (症例 4, 6, 13, 15), PSL 常用量のみ 6 例 (症例 2, 8, 9, 14, 16, 20), mPSL パルス療法のみ 2 例 (症例 11, 12), シクロスポリン A (以下 CsA) 投与 7 例 (症例 1, 5, 7, 10, 17, 18, 19), VP-16 投与 3 例 (症例 1, 3, 5), 血漿交換療法 1 例 (症例 7), 交換輸血 1 例 (症例 1), 同種骨髄移植 1 例 (症例 1) であった。さらに支持療法として Gabexate mesilate (FOY®) の

投与が 11 例, rhG-CSF の投与が 4 例, ATIII 製剤の投与が 4 例に行われた。

以下に他剤に反応不良で CsA が著効した 6 症例を呈示する。症例 1 は 2 カ月, 女児。敗血症に DIC を合併したものととして, 入院時より交換輸血を 4 日間施行。入院 3 日目の骨髄像で有意の血球貪食像は認められなかったが, 著明な高フェリチン血症が認められたため HPS と診断し, HLH-94 プロトコール⁷⁾を開始。しかし治療開始後 8 週の時点でもフェリチン値は正常化せず, その 2 週後に再燃した。再寛解導入療法にて寛解が得られたが, フェリチン値の再上昇がみられたため, プ

ロトコールを変更してCsA (6 mg/kg/day) の投与を開始し、寛解の維持が得られた。しかしCsA開始5週後に突然痙攣、意識障害をきたし、脳MRIではT2強調像で散在性の高信号域がみられ、軽度の閉塞性水頭症も認められた。HPSによる中枢神経浸潤と考え、Ommaya reservoirを設置し、脳圧のコントロールをはかり、MTXの脳室内注入を行った。しかしその後も不随意運動、上肢の強直性痙攣が頻回となり、mPSLパルス療法を行うとともに痙攣出現9日目よりCsAを10 mg/kg/dayに増量した。これらの治療により痙攣出現11日後には不随意運動が消失し、15日後には意識障害が改善した。また痙攣出現3週後の脳MRIにおいても多発性にみられたT2強調像での高信号域は著明に縮小した。その後患児は、臨床経過より家族歴はないものの原発性HPSが強く疑われたため、東北大学加齢医学研究所発達病態分野においてHLA一座不一致の父親より同種骨髄移植を受け、言語発達遅延はみられるものの順調に経過している。

症例5は1歳、女児。他院で肺炎として治療行うも白血球減少、血小板減少、LDH高値を指摘され紹介入院。高フェリチン血症、骨髄像での血球貪食像を認めHPSと診断。入院日よりHLH-94プロトコールにて治療開始。しかし解熱は得られず、フェリチン値の低下も認められないため、プロトコールを変更し入院20日目よりCsA (6 mg/kg/day)を追加した。しかし改善は得られず、間質性肺炎由来の肺嚢腫、気胸および皮下気腫をきたしたため、入院32日目よりmPSLパルス療法とともにCsAを10 mg/kg/dayに増量した。CsA増量の10日後より解熱が得られ寛解となった。

症例10は7歳、男児。麻疹による間質性肺炎と幻視のため入院。mPSLパルス療法で呼吸困難は改善するも、意識障害、血小板減少および肝機能障害が増悪。高フェリチン血症、骨髄像での血球貪食像および脳MRIにおいてT2強調像での散在性の高信号域がみられ、中枢神経浸潤を伴う麻疹ウイルス関連HPSと診断。入院4日目よりステロイド療法に加えてCsA (10 mg/kg/day)の

経口投与を開始した。経過は順調で、神経症状は入院30日目には消失し、48日目の脳MRIでは異常所見の消失が得られた。

症例17は7歳、女児。心外膜炎を伴う全身型JRAとして入院当日よりmPSLパルス療法を行うも改善なく、入院16日目に3クール目のmPSLパルス療法とともにアスピリンを増量(60 mg/kg/day)したところ解熱が得られ、心外膜炎も改善した。しかし1週後に肝機能障害、白血球減少が出現し、骨髄像にて血球貪食像が認められ、HPSの合併と診断。mPSLパルス療法とともにCsA (4 mg/kg/day)の経口投与を開始した。CsA開始後7日目に白血球数および肝機能障害は改善したが、その4日後に痙攣、意識障害をきたした。脳MRIではFLAIR画像にて散在性の高信号域を認め、HPSによる中枢神経浸潤と診断。mPSLパルス療法を行うとともにCsAを10 mg/kg/dayまで漸増した。その後痙攣の再現はなく、軽度の意識障害は約40日後に改善し、脳MRIでの異常所見も縮小した。

症例18は1歳、男児。川崎病の診断のもとにガンマグロブリン大量療法およびアスピリンにて治療開始したが、解熱が得られず、入院16日目に血小板減少をきたしたためmPSLパルス療法を行った。しかし改善は得られず、骨髄像での血球貪食像、血清sIL-2Rおよび尿中 β_2 MGの高値が認められたため、HPSの併発と診断。入院22日目よりCsA (10 mg/kg/day)の経口投与とmPSLパルス療法の併用により寛解が得られた。

症例19は3カ月、男児。川崎病の診断のもとにガンマグロブリン超大量療法とアスピリンにて治療開始するも解熱は得られず、肝脾腫の出現、血小板数の減少傾向、ATIII値の低下をきたした。PSLの経口投与を行うも改善は得られず、骨髄像での血球貪食像、血清sIL-2Rおよび尿中 β_2 MGの高値が認められたためHPSの併発と診断。入院15日目よりCsA (10 mg/kg/day)の経口投与を行い寛解が得られた。

転帰は死亡例2例であり、症例7はSLEの症例で、MRSA敗血症にDIC、脳内出血をきたして死亡した。症例11は発熱、発疹、血小板減少にて

発症。高フェリチン血症および骨髄での血球貪食像がみられ、HPS と診断。HPS に対する治療開始直前より完全 AV ブロックをきたし、mPSL パルス療法およびペースメーカーによる治療を行うも心筋障害による心不全にて死亡した。いずれも剖検は許可されなかった。

後遺症としては同種骨髄移植を施行した症例 1 において言語発達遅延が、肺囊腫をきたした症例 5 において非アレルギー性の気管支喘息が、また中枢神経浸潤をきたした全身型 JRA および麻疹ウイルス関連 HPS において症候性てんかんがみられたが、他の生存例 15 例は特変なく経過している。

考 察

HPS は原発性の他は感染症、悪性リンパ腫および膠原病などを基礎疾患とし、T リンパ球およびマクロファージが異常活性化された結果、放出された高サイトカイン血症が病態生理の基礎をなしていると考えられている¹⁻³⁾。しかし HPS は以前より abortive type が多いことが指摘されており、HPS と診断された症例においても無治療経過観察で治癒するものから、致死的な症例まで幅が広く、適切な診断と治療が要求される。

これまでの診断基準としては Henter ら⁶⁾ のガイドラインが基本となってきたが、これはスウェーデンにおける家族性の HPS を意識したものであり、2 次性 HPS では高トリグリセリド血症および低フィブリノゲン血症はきたしにくいことから Imashuku¹⁾ はこの 2 項目を除外し、代わりに高 LDH 血症および高フェリチン血症を診断基準に加えた。また Tsuda²⁾ は 2 系統以上の血球減少に関して絶対値よりむしろその変化に注目した方がよいのではないかと別の診断基準試案を提案している。さらに津田⁸⁾ は正常の免疫反応と HPS を異質な病態と捉えるよりむしろ、連続的な関係にあると考えた方が自然であろうとし、HPS を厳しく規制するよりも、重篤、さらに不可逆性になる可能性のある病態を早く推測して、対処した方がよいとしている。

われわれの検討からは、血清 sIL-2R 値および

尿中 β_2 MG 値を初診時の検査項目に含めることにより、HPS の早期診断に基づく早期治療が可能となり、従って血清 sIL-2R 値および尿中 β_2 MG 値は HPS の診断上、重要な位置を占めるものと考えられた。

HPS に対する治療戦略としては 1) 高サイトカイン血症に対しての薬物療法 (PSL 常用量、mPSL パルス療法、CsA など) に加えて、要すれば血漿交換療法 (交換輸血) を時期を失することなく開始する、2) 原因疾患に対しての治療 (抗ウイルス剤、抗生剤、抗真菌剤など) を行う、3) VP-16 等の抗腫瘍薬を併用する、4) 骨髄移植を行うということになる。

治療に先立って確認すべきことは、1) 原発性 HPS の可能性の有無、2) 感染症関連 HPS においては EB ウイルス関連 HPS (EBV-AHS) か非 EB ウイルス関連 HPS (non-EBV-AHS) の鑑別、3) 基礎疾患 (悪性リンパ腫および膠原病) の有無、および 4) 重症度の判定である。

原発性 (家族性) HPS はスウェーデンにおいては 50,000 出生に 1 名の発症であるが、本邦では稀である。予後は不良で化学療法のみでの 5 年生存率は 10.1% とされており、治癒の目的には骨髄移植が必要である⁹⁾。

EBV-AHS は他の感染症関連 HPS に比較し予後不良とされているため、治療開始に当たっては EBV-AHS か否かの診断が不可欠である¹⁰⁾。EBV の初感染の場合には診断は抗体価の検索により容易であるが、再活性化の場合は PCR 法により末梢血、骨髄血より EBV 遺伝子を検出する必要がある。初診時の検査所見で EBV-AHS ないし EBV-悪性リンパ腫関連 HPS (LAHS) を疑わせる所見として Imashuku¹⁾ は高 sIL-2R 血症 ($>10,000$ U/ml) と高 IFN- γ 血症 (>4.5 U/ml) を挙げている。EBV-AHS ではモノクローナルな増殖を示す細胞群が存在するが、これらの存在が必ずしも予後不良を示すわけではなく、EBV-AHS の予後判定にはまだ不明な点が多く残されている。

基礎疾患としての悪性リンパ腫は成人で B 細胞型リンパ腫が主要なもので予後不良である³⁾。

一方、小児科領域ではEBV関連のT細胞型あるいはNK細胞型の顆粒リンパ球増殖性疾患に伴うHPSが重要であり予後不良例が多い。膠原病関連では全身型JRAとSLEがHPSを合併する疾患としてマクロファージ活性化症候群(Macrophage activation syndrome, 以下MAS)として報告されている¹¹⁾。MASをHPSの範疇に含めるか否かに関しては議論のあるところである。

重症度分類はいまだ確立されたものはないが、今宿¹²⁾および今宿の病期分類を改変した岡ら¹³⁾により病期分類の試案が作成されており、いずれも重篤な血球減少、DIC、CNS合併症、腎不全、肝不全などを予後不良因子とし、高フェリチン血症(>3,000 ng/ml)を重要な検査項目としている。今回の20例のHPS診断時において、岡らの重症度分類を検討した結果は、中等症5例(症例1, 5, 7, 12, 17)、軽症15例であり、重症と考えられた症例1で中等症と判定された問題も残った。

以上を参考に薬物療法を行うが、当科では1)自然解熱傾向にあれば無治療経過観察、2)DICの合併がなければPSL常用量投与、3)DICを合併すればmPSLパルス療法、4) mPSLパルス療法に反応不良な場合にはCsAを併用、5)家族性HPSが強く疑われる場合や重症EBV-AHSが疑われる場合はVP-16を含んだHLH-94プロトコルにて治療を行うを治療方針としている。

近年、HPSに対してのCsAの有効性の報告が多くみられる。Abellaら¹⁴⁾は家族性HPSにおいて、今川ら¹⁵⁾は全身型JRAに合併したMASにおいて、Tsuda¹⁶⁾は成人でのVAHSにおいて、さらに林ら¹⁷⁾はステロイド薬および抗腫瘍薬に不応のHPSにおいて、それぞれCsAが著効した症例を報告している。われわれも7例にCsAを使用し、うち1例は敗血症および脳内出血のため死亡したが、他の6例は著効を示した。6例中2例はHLH-94プロトコルで治療を開始したが、VP-16およびDEXAでコントロールできず、CsAの導入により寛解が得られた。他の4例はmPSLパルス療法ないしPSL常用量投与に反応不良で、CsAの導入により寛解が得られた。VP-16は重症

HPSのkey drugではあるが、骨髄抑制が強く、二次性白血病の危険があるため良性疾患に合併したHPSにおいては禁忌であり、その場合にはCsAの導入時期が重要となると思われる。

ま と め

- 1) 1995年4月より1999年9月までに当科にて経験したHPSの20例の臨床的検討を行った。
- 2) 20例中9例は今宿による2次性HLHの診断基準を満足したが、診断基準を満足しない11例における血清sIL-2R値および尿中 β_2 MG値は診断基準満足群と有意差はみられず、血清sIL-2R値および尿中 β_2 MG値はHPSの診断に有用であると考えられた。
- 3) 治療においてはシクロスポリンAの使用時期および投与量が重要と考えられた。

稿を終えるにあたり、常に適切な助言を賜りました東北大学加齢医学研究所発達病態分野教授、土屋 滋先生に感謝いたします。

尚、本論文の要旨は第188回日本小児科学会宮城地方会(1999年11月、仙台市)において発表した。

文 献

- 1) Imashuku S: Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* **66**: 135-151, 1997
- 2) Tsuda H: Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* **65**: 215-226, 1997
- 3) 今宿晋作: 血球貪食症候群概説。炎症と免疫 **6**: 252-259, 1998
- 4) 小児基準値研究班: 日本人小児の臨床検査基準値。財団法人日本公衆衛生協会, 東京, 1996
- 5) 日比成美: 血球貪食症候群とフェリチン, β_2 ミクログロブリン。小児内科 **28**: 1643-1647, 1996
- 6) Henter J-I et al: Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* **18**: 29-33, 1991
- 7) Henter J-I et al: HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis.

- Med Pediatr Oncol 28: 342-347, 1997
- 8) 津田弘之: ウイルス関連血球貪食症候群, 炎症と免疫 6: 260-266, 1998
 - 9) Aricò M et al: Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the international registry. Leukemia 10: 197-203, 1996
 - 10) 今宿晋作: 血球貪食症候群をどう診断するか? 日常診療と血液 7: 1043-1050, 1997
 - 11) 今川智之 他: マクロファージ活性化症候群: 高サイトカイン血症とその病態, Mol Med 33: 1052-1060, 1996
 - 12) 今宿晋作: Langerhans' cell histiocytosis および類縁疾患, 小児科診療 54: 2567-2574, 1991
 - 13) 岡 敏明 他: スコアー化による VAHS の重症度分類とその臨床応用, 日小血会誌 7: 410, 1993
 - 14) Abella EM et al: Treatment of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis with cyclosporin A. J Pediatr 130: 467-470, 1997
 - 15) 今川智之 他: 全身型若年性関節リウマチに続発したマクロファージ活性化症候群の1例, リウマチ 37: 487-492, 1997
 - 16) Tsuda H: The use of cyclosporin-A in the treatment of virus-associated hemophagocytic syndrome in adults. Leukemia Lymphoma 28: 73-82, 1997
 - 17) 林 直美 他: シクロスポリン A が著効した血球貪食症候群の1 女児例, 小児科 39: 1529-1534, 1998