

— 症例報告 —

HLH-2004 プロトコール施行中に止血因子活性の 亢進を呈した HLH の 1 例

大竹 正俊, 近岡 秀二, 鈴木 力生
小松 寿里, 齋藤 秀憲, 高橋 怜
佐藤 亮, 楠本 耕平, 鈴木 大
曾木 千純, 北村 太郎, 西尾 利之
高柳 勝, 大浦 敏博

はじめに

HLH-2004 プロトコールは dexamethasone (DEXA), etoposide (VP-16) および cyclosporine A (CsA) の併用による血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) に対する国際共同研究治療プロトコールである¹⁾。これらの薬剤のうち、DEXA を含むステロイド薬は血栓症を誘発する薬剤として認識されており^{2,3)}、CsA は造血幹細胞移植ないし臓器移植後の血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy, TMA) をきたす薬剤の一つとして知られている⁴⁻⁶⁾。今回、私たちは本プロトコール施行中に各種止血因子活性の亢進を認めた EB ウイルスの再活性化による HLH の 1 例を経験した。臨床経過から止血因子活性の亢進の病因機序として、使用薬剤である DEXA ないし CsA の関与が疑われたため文献的考察を加え報告する。

症 例

患児：6 歳，女児

主訴：発熱，血小板減少，黄疸

家族歴・既往歴：特記事項なし

現病歴：当科入院 3 日前より発熱，第 2 病日より嘔吐，腹痛，両側頸部痛が出現したため近医を受診し，血小板減少を指摘された。抗菌薬の投与

を受けるも改善なく，第 4 病日には血小板数は 4.5 万/μl に減少し，黄疸を認めたため当科紹介入院となった。

入院時現症：身長 120 cm，体重 20 kg，体表面積 0.82 m²，体温 39.4℃，脈拍数 132/分，血圧 96/52 mmHg，意識は清明であったが，顔色不良で眼球結膜に黄疸を認めた。皮下出血斑はなく，右頸部に圧痛を認めたが，リンパ節腫脹はみられなかった。腹部では右鎖骨中線肋骨弓下に肝を 5 cm 触知し，圧痛が著明であった。脾は触知せず，神経学的に異常はみられなかった。

入院時検査所見 (表 1)：一般検血では血小板数は 4.4 万/μl と減少し，PT および APTT の延長，FDP および D-dimer の上昇から播種性血管内凝固症候群 (DIC) の合併と診断した。血液生化学検査では直接型優位の高ビリルビン血症，AST，ALT，LDH および CK 値の上昇を認めた。フェリチン値は 540 ng/ml と上昇し，尿中 β₂ ミクログロブリン値は 204,770 μg/l と著増がみられた。骨髄像では有核細胞数は 6.4 万/μl と減少がみられ，血球貪食像が散見された。腹部 CT では肝脾腫と門脈域周囲の浮腫と考えられる低吸収域を認めた。

臨床経過 (図 1)：第 5 病日に HLH と診断し，methylprednisolone pulse (mPSL pulse) 療法により治療を開始するも高熱が持続し血小板減少が進行した。第 9 病日に HLH-2004 プロトコールの HLH 診断基準を満たし，総ビリルビン値が 6.7 mg/

表 1. 入院時検査所見

| | | | | | |
|---------|-----------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| WBC | 4,800/ μ l | AST | 789 IU/l | Bone marrow | |
| RBC | 388×10^4 / μ l | ALT | 413 IU/l | NCC | 6.4×10^4 / μ l |
| Hb | 11.6 g/dl | ALP | 416 IU/l | Mgk | 31.25/ μ l |
| Ht | 33.9% | LDH | 1,994 IU/l | hemophagocytosis (+) | |
| Plt | 4.4×10^4 / μ l | γ -GTP | 89 IU/l | Chest CT: pleural effusion (+) | |
| Meta | 0.5% | T-Bil | 4.8 mg/dl | Abdomen CT: periportal edema (+) | |
| Band | 42.0% | D-Bil | 4.0 mg/dl | EBV VCA IgG (FA) | $\times 160$ |
| Seg | 34.0% | TP | 5.2 g/dl | VCA IgM (FA) | $< \times 10$ |
| Mo | 0.5% | Alb | 3.0 g/dl | EADR-IgG (FA) | $< \times 10$ |
| Ly | 22.5% | BUN | 11 mg/dl | EBNA (FA) | $\times 40$ |
| Aty Ly | 0.5% | Cre | 0.5 mg/dl | DNA | |
| CRP | 3.36 mg/dl | Na | 126 mEq/l | 5,246 copies/ μ g DNA (WBC) | |
| PT | 60.0% | K | 4.2 mEq/l | 35,180 copies/ml (plasma) | |
| APTT | 46.8 sec | Cl | 97 mEq/l | HBsAg | (-) |
| Fibg | 227 mg/dl | Ca | 7.7 mg/dl | HCVAb | (-) |
| AT III | 87% | IP | 1.5 mg/dl | HA-IgM | (-) |
| FDP | 24.2 μ g/ml | T-Cho | 106 mg/dl | CMV DNA | (-) |
| D-dimer | 13.55 μ g/ml | TG | 183 mg/dl | NK cell activity | 35% |
| IgG | 684 mg/dl | CK | 541 IU/l | Perforin expression | normal |
| IgA | 156 mg/dl | Ferritin | 540 ng/ml | Munc 13-4 | normal |
| IgM | 118 mg/dl | U- β_2 MG | 204,770 μ g/l | Syntaxin 11 | normal |
| | | sIL-2R | 11,700 U/ml | CTL activity | normal |

dlであったため、VP-16を除きCsAおよびDEXAの併用で本プロトコールによる治療を開始した。翌日より解熱が得られ、血小板輸血は第12病日以後不要となった。抗EBV抗体価の結果は既感染を示したが、EBV-DNA検査結果より再活性化と判断された。治療開始後、総ビリルビン値は18.4 mg/dlまで上昇したが、第23病日には10.3 mg/dlに低下したため、基準投与量の25%に減量してVP-16の投与を開始した。経過は順調で第65病日に寛解基準を満たし、8週間の初期治療で治療を終了とした。第90病日に退院し、以後外来で経過観察中であるが特変なく経過している。治療経過中、第20病日よりAT III活性が200%以上、第26病日よりPT値が150%以上の異常値が持続した。第33病日の止血因子活性では第II、V、VII、VIII、IX、X因子活性、von Willebrand因子(VWF)活性、プロテインC活性およびプラスミノゲン(PLG)活性の上昇がみられた(表2)。臨床症状はなく第26病日より20日

間へパリン製剤の持続静注を施行したが、その後は無治療で経過観察した。止血因子活性は漸次低下し、第143病日にはAT IIIおよび第VIII因子活性の軽度亢進を除き正常化した(表3)。さらにAT III活性は第178病日に正常化し、第VIII因子活性は第269病日に157%とほぼ正常化した。

考 察

本症例における止血因子活性の亢進機序としては、ATIII活性の異常亢進の発現時期、および治療中止後に止血因子活性が漸次低下し最終的に全てが正常化したことからDEXAあるいはCsAによる薬剤性の関与が疑われた。

CsAは造血幹細胞移植ないし臓器移植後のTMAをきたす薬剤の一つとして知られている⁴⁻⁶⁾。TMAの進行例においては血管内皮細胞障害のマーカーであるthrombomodulin, VWF, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1)およびtissue plasminogen activator (t-PA)活性の上昇がみ

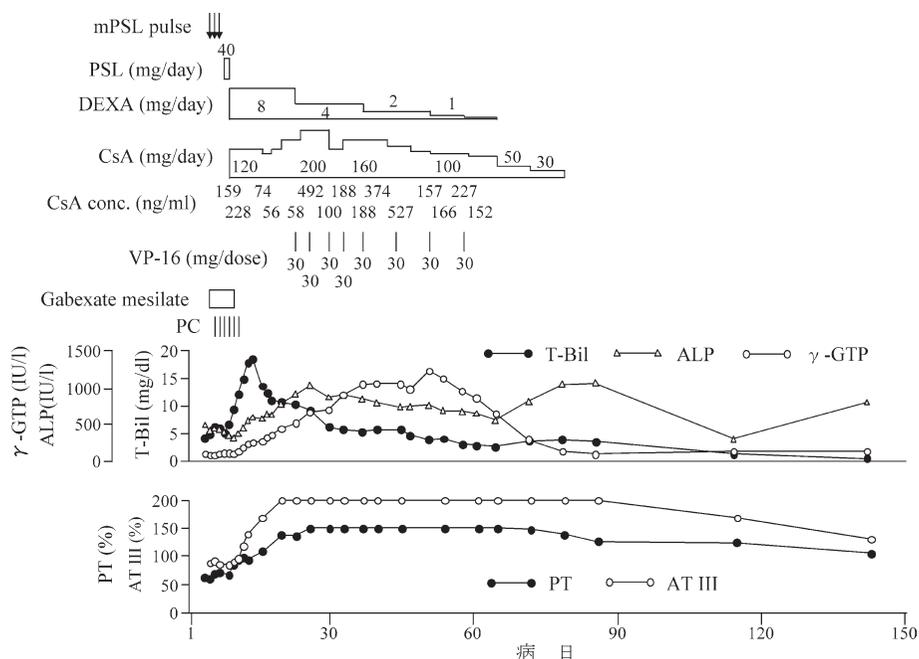


図 1. 臨床経過

mPSL pulse : methylprednisolone pulse, PSL : prednisolone, DEXA : dexamethasone, CsA : cyclosporine A, CsA conc. : cyclosporine A concentration, VP-16 : etoposide, PC : platelet concentrate

表 2. 第 33 病日における止血因子活性

| | | | | | |
|--------------|-----------|-----------|----------------------|----------------|-----------|
| PT | >150% | (70-110)* | Protein C Ag | 334% | (70-150)* |
| Fibg | 385 mg/dl | (180-400) | Protein C activity | 242% | (64-146) |
| AT III | >200% | (80-120) | Protein S Ag (total) | 129% | (65-135) |
| FII | 172.2% | (75-135) | Protein S Ag (free) | 126% | (60-150) |
| EV | >200% | (70-135) | Protein S activity | 116% | (60-150) |
| EVII | 195.8% | (60-150) | PLG | 131% | (80-120) |
| EVIII | >300% | (60-150) | α 2PI | 116% | (80-120) |
| EIX | 180% | (70-130) | TAT | 3.6 ng/ml | (<3) |
| FX | 182.6% | (70-130) | tPAI-1 | 43 ng/ml | (<50) |
| WVF Ag | 262% | (50-155) | PIC | 0.4 μ g/ml | (<0.8) |
| WVF activity | 275% | (60-170) | Thrombomodulin | 2.5 FU/ml | (1.8-3.9) |

*基準値

られる⁵⁾が、本症例では TMA の進行例の概念に一致せず、本症例における止血因子活性の亢進機序に CsA の関与は否定的と考えられた。

一方、DEXA を含む副腎皮質ステロイド薬はヒトおよび動物培養細胞での実験で VWF, endothelin および PAI-1 活性を上昇させることが報告され、臨床面では Cushing 症候群患者において

VWF 活性, thrombin-antithrombin (TAT) 値および plasmin-antiplasmin complexes (PAP) 値が健常人に比較し有意に高値であり、これらの数値が外科的手術により改善したこと²⁾や、特発性血小板減少性紫斑病患者において大量 mPSL 経口投与後に第 VIII 因子および VWF 活性が 25% 増量したこと³⁾が報告されてきた。

表 3. 寛解導入療法中および寛解導入療法後における止血因子活性の変動

| 止血関連検査 | 基準値 (%) | 病 日 | | | |
|----------------------|---------|---------|---------|----------|----------|
| | | 第 33 病日 | 第 83 病日 | 第 115 病日 | 第 143 病日 |
| PT | 70-110 | >150 | 126 | 124 | 105 |
| AT III | 80-120 | >200 | >200 | 169 | 131 |
| FII | 75-135 | 172 | 200 | 151 | 106 |
| FV | 70-135 | >200 | 200 | 192 | 102 |
| FVII | 60-150 | 196 | 200 | 155 | 100 |
| FVIII | 60-150 | >300 | >300 | 235 | 189 |
| FIX | 70-130 | 180 | 51 | 55 | 65 |
| FX | 70-130 | 183 | 186 | 190 | 101 |
| WVF Ag | 50-155 | 262 | 203 | 155 | 119 |
| WVF activity | 60-170 | 275 | 161 | 151 | 114 |
| Protein C Ag | 70-150 | 334 | 170 | 109 | 86 |
| Protein C activity | 64-146 | 242 | 166 | 124 | 96 |
| Protein S Ag (total) | 65-135 | 129 | 161 | 145 | 112 |
| Protein S Ag (free) | 60-150 | 126 | 160 | 149 | 121 |
| Protein S activity | 60-150 | 116 | 163 | 144 | 103 |
| PLG | 80-120 | 131 | 106 | 104 | 105 |
| α 2PI | 80-120 | 116 | 120 | 109 | 122 |

副腎皮質ステロイド薬が過凝固状態をきたす機序はいまだ不明であり、これまで施行されてこなかった健康成人男性を対象にした比較対照試験の報告が最近2編みられている。Jilmaら⁷⁾は大量DEXA投与群(1.0 mg/kg点静注)において、血管内皮細胞活性化の指標としてのVWF活性および血小板活性化の指標としての可溶性P-セレクチンの上昇が見られ、*in vitro*ではヒト臍帯静脈血管内皮培養細胞での検査において高濃度DEXA群でVWF-mRNAの増量が見られたことを報告した。またBrotmanら⁸⁾は、DEXAの短期間投与(6 mg/日, 5日間)により第VII, VIII, XI因子活性は軽度ながら有意の上昇を認めた。VWF活性, D-dimer, フィブリノゲン, 可溶性CD40 ligandおよびPAI-1の変化に有意差は見られなかったが、その理由として健常人に対するDEXAの投与期間の限界をあげている。本症例においては、mPSL pulse療法により治療が開始され、次いでDEXA 10 mg/m²/日(8 mg/日)による治療が行われた。DEXAは2週毎半減し、計8週間投与が継続された。この投与量および投与期間

はBrotmanら⁸⁾の健常成人における比較対照試験に比し大量かつ長期間であり、止血因子への影響が強く出た可能性がある。

なお、本症例に類似した止血因子活性の異常は経口避妊薬である卵胞・黄体ホルモン配合薬の服用の際にみられている。すなわち凝固因子であるフィブリノゲン, 第II, VII, VIII, IX, X, XIおよびVWF活性, 凝固抑制因子であるプロテインC活性, 線溶系因子であるPLGおよび第XII因子活性, および線溶阻止因子である第XIII因子活性が上昇し、一方、凝固阻止因子であるATIIIおよびプロテインS活性, 線溶阻止因子であるPAI-1活性が低下することが報告されている。従って、凝固系活性は亢進するが、凝固阻止因子活性, 線溶系活性も凝固系活性の増加に見合っただけで亢進するため、凝固・線溶系バランスがとれていると考えられている⁹⁾。これらの検査所見において、ATIII活性が本症例では亢進し、卵胞・黄体ホルモン配合薬服用時では低下しているという明らかな違いはあるが、他の結果は良く類似している。

本症例と同様の経過を示した HLH の報告はこれまでみられていないが、本症例における過凝固状態は mPSL pulse 療法および DEXA に由来する可能性が高いと考えられた。

結 語

1) HLH-2004 プロトコールによる治療中に止血因子活性の亢進を呈した 6 歳女児例を報告した。

2) 入院 5 日後より HLH-2004 プロトコールによる治療を開始し、臨床的改善が得られた。

3) 第 20 病日以後 ATIII 値が 200% 以上、および PT 値が 150% 以上の異常高値が持続した。第 33 病日の検査では、第 II, V, VII, VIII, IX, X 因子, VWF 活性, プロテイン C 活性および PLG 活性の異常亢進が認められた。これらの異常検査値は 8 週間の初期治療相終了後に漸次改善した。

4) これまで同様の報告はなく、同プロトコール開始前に施行した mPSL pulse 療法および DEXA の投与が止血因子活性の亢進に関連するものと考えられた。

なお、本論文の要旨は第 2 回宮城小児血液疾患研究会 (2010 年 2 月, 仙台市), 第 20 回 EB ウイルス感染症研究会 (2010 年 3 月, 東京) および第 53 回日本小児血液学会 (2010 年 12 月, 大

阪市) において発表した。

文 献

- 1) Henter J-I et al: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* **48**: 124-131, 2007
- 2) Fatti LM et al: Markers of activation of coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* **23**: 145-150, 2000
- 3) Öztürk G et al: Effects of methylprednisolone on FVIII: C and vWF levels. *Eur J Haematol* **53**: 119-120, 1994
- 4) Schwimmer J et al: De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: a comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* **41**: 471-479, 2003
- 5) 古川達雄: 造血幹細胞移植に伴う TMA の治療. *血液・腫瘍科* **49**: 155-160, 2004
- 6) Qu L et al: Thrombotic microangiopathy in transplantation and malignancy. *Semin Thromb Hemost* **31**: 691-699, 2005
- 7) Jilma B et al: High dose dexamethasone increases circulating P-selectin and von Willebrand factor levels in healthy men. *Thromb Haemost* **94**: 797-801, 2005
- 8) Brotman DJ et al: Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res* **118**: 247-252, 2006
- 9) Kluff C et al: Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* **78**: 315-326, 1997