

表 1 HPS の分類

一次性 (原発性)
家族性血球貪食性リンパ組織球症 Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL)
二次性 (反応性)
1) 感染症関連血球貪食症候群 Infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS)
■ ウイルス関連血球貪食症候群 Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS)
■ 細菌関連血球貪食症候群 Bacteria-associated hemophagocytic syndrome (BAHS)
■ 真菌
■ 寄生虫
■ その他
2) 悪性腫瘍関連血球貪食症候群 Malignancy-associated hemophagocytic syndrome (MAHS)
■ リンパ腫関連血球貪食症候群 Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS)
■ その他
3) 自己免疫関連血球貪食症候群 Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome (AAHS)
4) その他

高い。

悪性腫瘍に続発するものは悪性腫瘍関連血球貪食症候群 (malignancy-associated hemophagocytic syndrome ; MAHS) といわれ、リンパ腫に発症するリンパ腫関連血球貪食症候群 (lymphoma-associated hemophagocytic syndrome ; LAHS) がそのほとんどを占める。リンパ腫の病型では、T細胞、NK細胞及びB細胞性のいずれにおいても生じることが知られているが、鼻腔、副鼻腔、皮膚に好発し、組織学上血管中心性の浸潤を示す Nasal type NK/T-cell lymphoma with angiocentric immunoproliferative lesions (AILs)、肝臓、脾臓、骨髄に浸潤し腫瘍形成に乏しい Hepatosplenic T/NK-cell lymphoma 及び diffuse large B cell lymphoma の亜型で血管内浸潤を認める血管内リンパ腫 intravascular lymphoma (IVL) が重要とされる。特に、IVLのうち肝臓、脾臓、骨髄に浸潤し、中枢神経系への浸潤に乏しいタイプはアジアに多く Asian variant of intravascular large B cell lymphoma として報告されている。

自己免疫疾患自体を基礎疾患として発症する場合は、自己免疫関連血球貪食症候群 (autoimmune-associated hemophagocytic syndrome ; AAHS) といわれる。多くの自己免疫疾患またはリウマチ性疾患に続発するが、全

身性エリテマトーデス (SLE) や成人発症スチル病に発症する症例の報告が多い。その他の二次性 HPS では、薬剤や造血幹細胞移植に関連して発症する場合がある。

2. 病因・病態

FHLでは、現在までに *perforin* 遺伝子、*MUNC13-4* 遺伝子、*syntaxin11* 遺伝子の変異が見いだされており、CHS、Griscelli 症候群、XLP においてもそれぞれ遺伝子異常が同定されている。また、これらの疾患では、細胞障害性 T細胞や NK細胞の細胞障害活性の低下が認められ、標的細胞に対するアポトーシス誘導活性 (activation-induced cell death) が低下している。その結果、ウイルス感染が生じると、ウイルス感染細胞の排除ができず、T細胞やNK細胞の増殖が生じて過剰なサイトカイン産生がもたらされると考えられている。この過剰に産生されたサイトカインにより HPS を惹起する。

一方、多くの二次性 HPS においても、活性化 T細胞やマクロファージ由来のサイトカインが発症及び病態形成に関与している。患者血清中では、TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-6、IL-18 および可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) などの炎症性サイトカインの上昇が観察される。これら

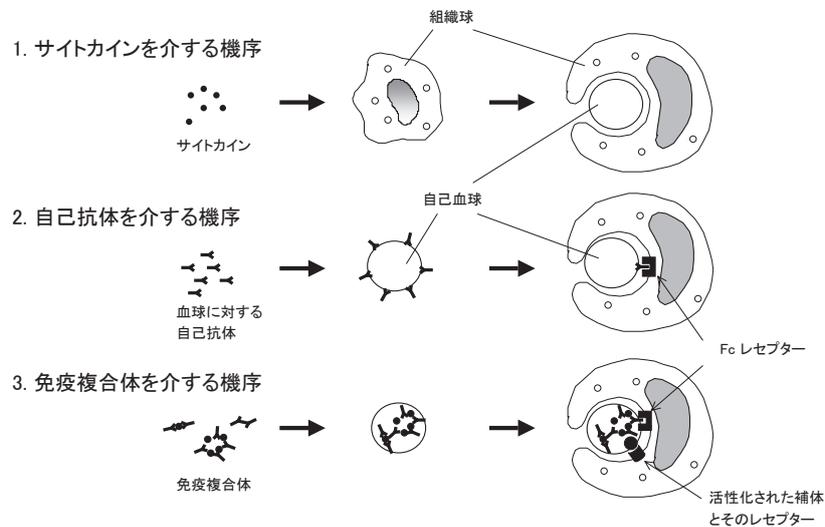


図 発症機序

の各種サイトカインの過剰産生は、サイトカイン・ストームを形成して全身性の炎症性病態をもたらすと同時に、組織球・マクロファージを活性化し、活性化された組織球・マクロファージは、周囲の自己血球を貪食する。このようなサイトカインを介する血球貪食の機序が考えられている(図)。サイトカインのソースとしては、EBウイルス関連血球貪食症候群 (EBV-AHS) では、T細胞であることが示唆されている。通常、EBVのターゲットは唾液腺やB細胞であるが、EBV-AHSの場合、EBVはT細胞に感染することが報告されており¹⁾、感染して活性化した組織球・マクロファージからTNF- α やIFN- γ などサイトカインの産生が生じると想定される。LAHSの場合は、リンパ腫細胞がサイトカインを産生することが示唆されており、*in vitro*でも、EBV感染T細胞性リンパ腫細胞におけるTNF- α 転写亢進が示されている²⁾。これ以外にも、宿主の免疫応答の破綻によって、種々のサイトカインが産生されるものと考えられる。AAHSにおいても、内在する免疫異常に起因して種々のサイトカイン産生がもたらされると考えられる。しかしながら、サイトカインを介する機序における責任サイトカインの同

定、または、血球貪食のプロセスにおける貪食細胞と被貪食細胞のリガンド、受容体については明らかにされてはいない。

AAHSの発症機序としては、サイトカインを介する機序に加え、血球に対する自己抗体、あるいは免疫複合体を介する機序が想定される³⁾(図)。症例の中には、疾患特異的の自己抗体のみならず、抗顆粒球抗体、抗赤血球抗体、抗血小板抗体など血球に対する自己抗体が認められる症例が存在し、血球に対して産生された自己抗体を介する機序が想定される。すなわち、血球に対して産生された自己抗体は、血球に結合し(オプソニン化)、その感作血球は組織球に認識され、血球に結合した抗体のFc部分と組織球上のFcレセプターとの結合を介して血球が貪食されるとする機序である。また、免疫複合体が骨髄の血球に沈着し、免疫複合体を形成する抗体のFc部分と組織球上のFcレセプターとの結合および補体の活性化を介し血球は組織球に貪食されるとする免疫複合体を介した機序も考えられている。

表2 HPS の診断基準

- A. 一次性 HPS (HLH) の診断基準
(Henter J, et al. FHL study group of the Histiocyte Society. *Semi Oncol* 18 : 29, 1991)
- 臨床及び検査値基準
 - 発熱持続 (7 日以上, ピークが 38.5°C 以上)
 - 脾腫 (季肋下 3 cm 以上)
 - 血球減少
 - 末梢血で 2 系統以上の細胞の減少を認め, かつ骨髄の低形成・異形成によらない.
 - Hb \leq 9 g/dl, 血小板 \leq $100 \times 10^9/l$, 好中球 \leq $1 \times 10^9/l$.
 - 高トリグリセリド血症および/または低フィブリノーゲン血症
 - 空腹時トリグリセリド値; 2.0 mmol/l 以上あるいは年齢相当正常値の mean+3SD 以上.
 - フィブリノーゲン値; 1.5 g/l 以下あるいは年齢相当正常値の mean-3SD 以下.
 - 病理組織学的基準
 - 骨髄, 脾臓, リンパ節に血球貪食像をみる. 悪性を示す所見はない.
- B. HPS の診断基準 (二次性 HPS を包括する診断基準)
(Imashuku S. *Int J Hematol* 66 : 135, 1997)
- 臨床及び検査値基準
 - 発熱持続 (7 日以上, ピークが 38.5°C 以上)
 - 血球減少
 - 末梢血で 2 系統以上の細胞の減少を認め, かつ骨髄の低・異形成によらない.
 - Hb \leq 9 g/dl, 血小板 \leq $100 \times 10^9/l$, 好中球 \leq $1 \times 10^9/l$.
 - 高フェリチン血症および高 LDH 血症
 - フェリチン; 年齢相当正常値の mean+3SD 以上, 通常 > 1000 ng/ml.
 - LDH; 年齢相当正常値の mean+3SD 以上, 通常 > 1000U/l.
 - 病理組織学的基準
 - 骨髄, 脾臓, リンパ節に血球貪食像をみる. しばしば, 成熟したまたは幼若な大顆粒リンパ球 (LGL) の増生を認める.
- C. HPS の診断基準 (成人 HPS を包括する診断基準)
(Tsuda H. *Int J Hematol* 65 : 215, 1997)
- 1 週間以上持続する高熱.
 - 原因不明で進行性の少なくとも 2 系統以上の血球減少.
 - 骨髄中の成熟組織球の増加 (有核細胞の 3% 以上, あるいは 2500 細胞/ μ l 以上で, 著明な血球貪食像を伴う)
あるいは肝臓, 脾臓, リンパ節での血球貪食像を認める.
- # HPS の診断には, 上記項目をすべて満たすことが必須である.
家族歴, 誘因となる感染症, 悪性腫瘍, 免疫抑制状態の詳細な検索を必要とする.
- D. AAHS の診断基準
(Kumakura S, et al. *Mod Rheumatol* 14 : 205, 2004)
- 基本項目
- 血球減少 (末梢血で 2 系統以上).
 - 骨髄, リンパ節などでの血球を貪食する組織球の増加.
 - 原疾患が活動期にあるか, 増悪期であること.
 - 感染症, 悪性腫瘍など他に反応性血球貪食症候群をきたす疾患の合併がないこと.
- 参考項目
- 血球に対する自己抗体陽性.
 - 高熱, 高フェリチン血症, 高 LDH 血症を伴わないこともある.
- 除外項目
- 再生不良性貧血, 骨髄異形成症候群など血球減少をきたす血液疾患.

3. 診 断

一次性 HPS 及び IAHS, LAHS においては、発熱, 肝脾腫, リンパ節腫脹と汎血球減少, 凝固異常, 肝機能障害, 高 LDH 血症, 高フェリチン血症, 血清可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) 高値など検査値異常を認める。FHL では、高トリグリセリド (TG) 血症がみられる。この高 TG 血症は、TNF- α がリポ蛋白リパーゼ活性を抑制して TG を増加させるためとされる。また、*in vitro* にて組織球・マクロファージが血球を貪食する際に培養液中にフェリチンを放出することが観察されており、従って、HPS でみられる高フェリチン血症は、血球を貪食する組織球由来と考えられている。

AAHS の多くの症例ではサイトカインを介する機序により発症すると考えられ、IAHS や LAHS と同様の症状を呈する例が多い。しかし、血球に対する自己抗体あるいは免疫複合体を介した機序が推察される症例では、高熱や著しい高フェリチン血症を呈さない傾向にある³⁾。

HPS の診断基準を表 2 に示す。FHL の診断基準については、2007 年に修正され、分子学的診断 (遺伝子異常の検出) と NK 細胞活性の欠損または低下、高フェリチン血症 (フェリチン $\geq 500 \mu\text{g/L}$)、高 sIL-2R 血症 (sIL-2R $\geq 2400\text{U/mL}$) の項目が追加されている⁴⁾。二次性 (反応性) HPS の診断には、今宿および津田の診断基準が用いられ、また、AAHS においては熊倉の診断基準がある³⁾。AAHS においては、他の HPS と同様の臨床症状を呈する症例も存在する一方、必ずしも同一の症状を呈しない症例も存在する症例があることに留意すべきであると考えられる。

HPS の診断が得られた場合は、基礎疾患の特定を行う。先行する基礎疾患が明らかでその経過中に HPS を伴ってくる場合もあるが、リンパ腫の典型的な症状を呈さずに HPS の症状にて発症するリンパ腫の場合などもあり、しばしば、基礎疾患の特定が困難なケースに遭遇

する。自己免疫疾患の患者で免疫抑制療法施行中に HPS が発症した場合は、自己免疫疾患自体の活動性を評価することが必要である。活動性の上昇に伴い発症した場合は AAHS の可能性があるものの、原疾患の活動性が低い患者に HPS が生じた場合は、CMV や真菌による日和見感染に起因した IAHS を疑うことが必要である。なお、CMV 感染の診断にはアンチゲネミアの測定、EBV 感染には EB ウイルス・ゲノムコピー数の測定が有用である。

4. 治 療

一次性 HPS (FHL) では、国際組織球学会の HLH-2004 プロトコールが提唱されている。プロトコールは、HLH-94 プロトコールに修正を加えたものである。Chemo-immunotherapy としてデキサメタゾン (dexamethasone)、エトポシド、(VP-16) 及びシクロスポリン (cyclosporine A) の併用療法を行い、かつ、家族性または遺伝子異常が同定された症例及び重篤で症状が持続しないしは再燃を繰り返す症例には、造血幹細胞移植を実施することが推奨されている⁴⁾。

二次性 HPS の治療の基本は、基礎病態自体の改善と高サイトカイン血症等の逸脱した免疫制御機構の是正である。

IAHS 症例においては、抗菌薬、抗ウイルス薬などによる感染症に対する治療のみで HPS が改善する軽症例も存在するが、HPS としての症状が急速に進行して致死的な経過を辿る症例まで様々である。血球減少をはじめ症状が進行する例では、感染症に対する特異的治療に加え、ステロイド剤またはシクロスポリンによる免疫抑制療法を実施する。この場合、免疫抑制療法は感染症の増悪をもたらす可能性があるため、出来るだけ短期間の実施とする。 γ グロブリン療法の有効性も報告されている。また、高サイトカイン血症の速やかな是正を必要とする場合は、血漿交換療法を考慮する。

なお、EB ウイルスによる VAHS (EBV-AHS) の場合は、しばしばモノクローナルな増生を呈する。かかる症例においては、多剤併用化学療法または一次性 HPS に準拠した治療が適応となる。

LAHS においては、病型、病期に応じた悪性リンパ腫の治療を優先する。しかし、HPS としての症状に改善が得られない場合は、mPSL パルス療法や血漿交換療法を実施する。T、NK 細胞性または EB 関連リンパ腫の場合は、難治性のことが多く、多剤併用化学療法に続いて造血幹細胞移植を考慮する。

AAHS の治療は、原疾患の活動性のコントロール及び高サイトカイン血症または病因に関与する自己抗体産生の改善のために免疫抑制療法を行う³⁾。初期療法としてステロイド療法が第一選択である。軽症から中等症では、比較的少量～中等度のプレドニンを、活動性が高く、血球減少症が著しい重症例ではステロイド大量療法または mPSL パルス療法を実施する。ステロイド療法に抵抗する症例には、シクロホスファミド・パルス療法やシクロスポリン療法が適応となる。また、サイトカインや自己抗体のすみやかな除去のためには血漿交換療法が有用である。血球に対する自己抗体が病因に関与していることが示唆される症例においては、難治性の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療

で行われるビンカアルカロイド (オンコピン) 療法や γ グロブリン療法が奏効する場合は報告されている。その他、不応性の難治性症例に対するメトソレキセート療法、エトポシドあるいは生物学的製剤 (抗 TNF 阻害薬) が有効であった AAHS 症例も報告されている。

分子生物学的解明が進められつつある一次性 HPS と比べると、二次性 HPS の発症機序は heterogeneous であり解決すべき課題が多い。いずれにせよ一次性及び二次性 HPS 共に機序の詳細の解明と機序に基づいた特異的治療法の確立が望まれる。

文 献

- 1) Kawaguchi H, Miyashita T, Herbst H, Niedobitek G, Asada M, Tsuchida M, Hanada R, Kinoshita A, Sakurai M, Kobayashi N, Mizutani S : Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest.* **92** : 1444-1450, 1993.
- 2) Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, Kadin ME, Su IJ : Up-regulation of tumor necrosis factor- α gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* **100** : 1969-1979, 1997.
- 3) Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S : Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol.* **14** : 205-215, 2004.
- 4) 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.* **48** : 124-131, 2007.