移植後血球貪食症候群の病態と治療

井上 雅美

大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科

移植後早期に発症する血球貪食症候群 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) は、頻度は低いが発症・治療に苦慮することが多い重要な移植関連合併症である。Pre-engraftment immune reaction (PIR), 生着症候群 (engraftment syndrome, ES), 超急性移植片対宿主病 (hyperacute graft-versus-host disease, hyperacute GVHD), 移植後早期 HLH, idiopathic pneumonia syndrome (IPS) など、生着前後の過剰免疫反応に由来する一連の合併症を posttransplant cytokine storm syndrome として捉えるなら、その中で移植後早期 HLH は単球・マクロファージ系の活性化が主役をなす病態と理解できる。移植後早期 HLH に対して活性化した単球・マクロファージ系の鎮静化を目的とする少量 etoposide や dexamethasone palmitate を用いる治療法の有効性が報告されている。生着前後における免疫学的プロファイルの詳細が明らかにされるとともに最適な免疫制御法が確立されることを期待したい。(日本造血細胞移植学会誌 5(4): 118-123, 2016.)

はじめに

移植後、特に移植後早期に発症する血球貪食症候群 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) は、頻度は低いが診断・治療に苦慮する重要な移植関連合併症である。多数例を対象とする研究は散見される範囲に留まっており、欧米からの報告がほとんど見当たらず、その実態や病態の解明は進捗途上にある。

移植後 HLH は、生着前後の移植後早期に免疫学的機序により発症するものと、生着後一定期間が経過した時期にウイルス感染 (あるいは潜伏感染ウイルスの再活性化) により発症するものに大別できる。本稿では、診断・治療に苦慮することが多い移植後早期 HLH について概説する。

なお、血球貪食症候群は従来 hemophagocytic syndrome (HPS) と表現されることが多かったが、最近では HLH と表現することが主流であることから、本稿では HLH に統一して記述する。HPS を用いている既報を紹介する際にも、混乱を招かないために HLH を用いることにご理解いただきたい。

頻度

Ishii らが行った HLH の全国調査¹によると、2001 年から

2005 年の間にわが国で 799 例が HLH と診断されている。二次調査に対する回答が得られた 567 例の内訳は、Epstein-Barr (EB) ウイルス関連 HLH がもっとも多数で 163 例 (28.7%) を占めており、他の感染症関連 HLH、悪性リンパ腫関連 HLH、自己免疫疾患関連 HLH、家族性 HLH が続き、造血幹細胞移植後 HLH は 11 例、造血回復期の移植後早期 HLH は 9 例 (1.6%) という少数であった。

Asano ら²は小児移植例を対象とする全国調査を行った。1998~2008 年に 37 例が移植後 HLH を発症しており、このうち移植後 30 日以内発症の移植後早期 HLH は 26 例であった。日本造血細胞移植学会のデータベースによると、同時期に移植を受けた小児 (16 歳未満) は 5,427 例であることから、小児における移植後早期 HLH 発症頻度は 0.48% と考察している。

移植後早期 HLH の学会発表などを参考にすると、実際は上記の全国調査報告より頻度が高いと推測される。診断基準が確立されていないことなどから、診断に至らなかった症例が相当数存在する可能性を否定できない。

Kobayashi ら³は北海道地区 11 施設で移植を受けた 554 例 (2007~2011 年) を解析した。自家移植 (n=188) 後発症 6 例を含む 24 例 (4.3%) が移植後 HLH を発症し、発症日中央値は移植後 21 日であった。24 例中 6 例が移植後 30 日以後に発症したが明らかなウイルス感染の関与を認めな

Submitted May 12, 2016; Accepted June 15, 2016. (Handling Editor: Hiroatsu Iida, National Hospital Organization Nagoya Medical Center)

Key words: HLH, HPS, posttransplant cytokine storm syndrome, hematopoietic cell transplantation, etoposide

Correspondence: Masami Inoue, Department of Hematology/Oncology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, 840, Murodocho, Izumi, Osaka, 594-1101, Japan. E-mail: pedino@mch.pref.osaka.jp

dx.doi.org/10.7889/hct.5.118 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Figure 1. posttransplant cytokine storm syndrome. GVHD, graft-versus-host syndrome; PIR, pre-engraftment immune reaction; ES, engraftment syndrome; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; IPS, idiopathic pneumonia syndrome; WBC, white blood cell

(文献⁶より引用改変)

かった。移植細胞ソース、骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning, MAC) vs 骨髄非破壊的前処置 (reduced intensity conditioning, RIC), GVHD 予防法による発症頻度に有意差を認めなかったが、前処置に etoposide を併用した症例において有意に移植後 HLH 発症頻度が低かった (183 例中 3 例: 1.6%, $P=0.027$)。

さて、RIC によるさい帯血移植 (RIC-さい帯血移植) における移植後早期 HLH の頻度の高さが注目されている。Takagi らは、高齢者を中心とする成人におけるさい帯血移植後早期 HLH を報告している⁴。Fludarabine (Flu) を含む前処置によるさい帯血移植を受けた血液疾患成人症例 119 例のうち 20 例 (16.8%) が移植後 10~27 日 (中央値: 15 日) に HLH を発症した。

また、Jaiswal ら⁵は、GVHD 予防に post-transplantation cyclophosphamide (PTCY) を併用し、Flu を含む RIC による HLA 半合致末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) を施行した 51 例を検討した。6 例 (12.2%) が移植後 18 日 (中央値) に HLH を発症している。

RIC を用いるさい帯血移植や HLA 半合致移植において移植後早期 HLH 発症頻度が高率であるという報告は、発症機序・病態を考える上で興味深い。

発症機序と病態

豊嶋は生着前後の免疫反応に由来する一連の合併症を posttransplant cytokine storm syndrome と総称して包括的に理解すべき病態であると提唱している⁶。すなわち、day 9 fever⁷とも呼ばれる Pre-engraftment immune reaction (PIR), 生着症候群 (engraftment syndrome, ES), 超急性移植片対宿主病 (hyperacute graft-versus-host disease, hyperacute GVHD), HLH, idiopathic pneumonia syndrome (IPS) は、

発熱、皮疹、肝障害、下痢、capillary leak 症候群など多彩な症状を共有している (Figure 1)。これらの合併症の病因・病態は、前処置のために傷害を受けた細胞・組織や同種免疫により活性化したドナー T 細胞から放出される interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon γ (IFN γ) など炎症性サイトカインを中心とする高サイトカイン血症に起因することから、臨床的に鑑別困難あるいはオーバーラップすることは当然と考えられる。移植後早期 HLH が欧米からほとんど報告されていない理由として、posttransplant cytokine storm syndrome が一律に hyperacute GVHD と診断されている可能性が考えられるが、推測の域を出ない。

HLH は異常に増殖・活性化した T 細胞やマクロファージが産生するサイトカインにより、高サイトカイン血症が持続する病態と理解されている。筆者らは移植後早期 HLH を発症した 6 例を検討し、高値を示した各種サイトカインのなかでも macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) が際だっていたことから、posttransplant cytokine storm syndrome のうち、単球・マクロファージの過剰反応が優勢である場合に HLH の病像を呈すると考えている⁸。

Koh ら⁹の検討では、単球・マクロファージ活性化に関与する monocyte chemoattractant-1 (MCP-1) や macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) などのケモカインが高値を示しただけでなく、多種多様な Th1 および Th2 サイトカインが高値であり、Th1/Th2 の不均衡が移植後早期 HLH 発症に寄与する可能性を示唆している。

活性化マクロファージはドナー由来、レシピエント由来の両方が報告されている^{10~12}。増岡らは、RIC によるさい帯血移植後早期 HLH 18 例における骨髓細胞のキメリズム解析を行っており、完全ドナー型 11 例 (61%), 混合型 3 例 (17%), 完全レシピエント型 4 例 (22%) とドナー型が優位であった¹³。

診断

HLH (家族性を除く) の診断は、①発熱、②脾腫、③2 系統以上の血球減少、④高トリグリセリド血症、低フィブリノゲン血症、⑤骨髓、リンパ節、肝臓、脾臓、脳脊髄液などにおける血球貪食像、⑥NK 細胞活性の低値または欠損、⑦高フェリチン血症、⑧可溶性インターロイキン-2 受容体 (soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R) 高値の 8 項目中、5 項目を満たすことにより行う¹⁴。

移植後早期 HLH の診断においては、造血回復途上であることから汎血球減少や NK 細胞活性を基準として用いることは適当でない。Takagi ら⁴は、2 項目の major criteria

(1. engraftment failure, delayed engraftment, or secondary

Table 1. HLH スコアリングによる重症度判定 (大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科試案)

項目	データ	スコア	HLH 重症度判定基準	
A AST/ALT	<2	0	スコア (A+B+C+D)	重症度
	2≤, <3	1	0~3	軽症
	3≤	2	4~7	中等・重症
B LDH (IU/L)	<1,000	0	移植後早期 HLH の重症度判定基準	
	1,000≤, <3,000	1	スコア (A+B+C)	重症度
	3,000≤	2	0~2	軽症
C ferritin (ng/mL)	<10,000	0	3~6	中等・重症
	10,000≤, <30,000	1		
	30,000≤	2		
D 血小板数 (/μL)	≥100,000	0		
	<100,000	1		

(文献¹⁶より引用改変)

engraftment failure, 2. histopathological evidence of haemophagocytosis) の両方を満たすか、あるいは、いずれか1項目に加えて4項目の minor criteria (1. high grade fever, 2. hepato-splenomegaly, 3. elevated ferritin, 4. elevated LDH) のすべてを満たす場合に移植後 HLH と診断している。移植前処置による影響を考慮すると、移植後早期 HLH の診断基準に hepato-splenomegaly を項目として挙げることは議論の余地があると思われる⁵。

筆者らは、生着前後の時期に感染源が明らかでない発熱が持続し、フェリチン、LDH、sIL-2R が急上昇した場合、HLH の診断に骨髓像の確認は必ずしも必要でないと考えている¹⁵。

HLH の重症度を客観的に分類することは、病状把握および治療法選択の指標として有用であることから、筆者らは、AST/ALT 比、LDH 値、フェリチン値、血小板数をパラメータとするスコア化を提唱している¹⁶。移植後早期 HLH の場合は、血小板数をパラメータから除外して評価する (Table 1)。

治療

HLH に対する治療の目的は、異常に活性化した T 細胞やマクロファージを抑制することである。移植後早期 HLH に対するステロイド、 γ -グロブリン大量療法、シクロスポリン A (cyclosporine A, CSA) など免疫抑制剤による治療成績は良好とはいえない。

筆者らはマクロファージを特異的に抑える目的で通常の HLH 治療で用いられている投与量より少量である 50 mg/m² の etoposide を投与したところ、多くの症例で投与翌日に効果が得られ、速やかに臨床症状および検査所見の改善がみられた^{17,18}。経験症例の概要を以下に紹介する。

2002~2008 年の期間に経験した移植後早期 HLH は小児

17 例 (1~16 歳、中央値 8 歳) であった。同期間に施行した同種移植が 233 例であることから、移植後早期 HPS の発症頻度は 7.3% (17/233) である。17 例の内訳は、MAC 7 例に対して RIC 10 例、血縁者間 HLA 不一致移植が 12 例で、HLH 発症時期は移植後 5~19 日 (中央値: 9 日) であった。

発症時の検査データは以下の通りである。白血球数: 中央値 100/μL, フェリチン: 中央値 55,000 ng/mL, LDH 中央値: 1,268 IU/L, sIL-2R: 中央値 3,765 U/mL であった。

Etoposide 少量投与 (50 mg/m²) を行った 16 例中 10 例 (62.5%) において、単回投与により症状の消失、検査値の改善が得られた。反応が不十分であった 6 例中 5 例に対して、数日以上インターバルをおいて etoposide 少量投与を繰り返すことで効果が得られた。とはいえ、etoposide 少量投与が奏効した計 15 例のうち 3 例 (20%) が生着不全に陥っており、etoposide 少量投与が奏効した場合も、その後の造血機能に注意深い監視が必要と考えられる。

Fukunaga ら¹⁹は少量 etoposide に反応不良であった 2 例に vincristine (VCR) と prednisolone (Pred) を追加投与したところ、有効であったと報告している。

Nishiwaki ら²⁰は dexamethasone palmitate (DP) の有効性を報告している。活性化ヒト macrophage に対する DP の有効性を in vitro で証明したうえで、さい帯血移植後早期 HPS の成人 3 例に 3 日間連続 DP 5 mg/day を投与したところ著効した。リポ化ステロイドである DP は macrophage に積極的に貪食されることから、通常のステロイドより有用性が高いと考えられる。

予後

移植後 HLH 症例の生命予後は不良と報告されている。Kobayashi ら³によると、HLH 発症例の全生存率は 14.5% で

あったのに対して HLH 非発症例の全生存率は 50.9% と有意な差が認められた ($P < 0.001$)。HLA 半合致 PBSCT 症例を検討した Jaiswal ら⁵の報告によると, 原病非再発死亡率(移植後 1 年)は HLH 症例で 83.3%, 非 HLH 症例は 11.6% であった ($P = 0.001$)。

特に移植後早期 HLH に対する治療が奏効しない場合, 生着不全に陥ることから予後は極めて不良である。小児を対象とする全国調査を行った Asano ら²によると, 治療が奏効した 17 例中 10 例 (59%) が生存している一方, 治療に反応しなかった 7 例のうち生存例は 1 例のみであった。

RIC-さい帯血移植における HLH

Takagi ら⁴は, Flu を含む前処置によるさい帯血移植後 HLH を発症した 20 例を検討した。20 例中 11 例が HLH 発症前に PIR に合致する症状を呈していた。HLH に対してステロイド, CSA, HD-IVIG, etoposide などによる治療が行われたが, 評価可能 18 例中 14 例 (78%) が生着不全に至った。生着不全 14 例のうち救済措置として 2 回目のさい帯血移植を受けることができた 4 例は, 全例生着を得た。4 年生存率は, 非 HLH 症例: 35.4%, HLH 症例: 15.0% であり, HLH 発症が有意差 ($P = 0.0002$) をもって生存率に影響を及ぼしていた。

その後, Uchida らは GVHD 予防法について Tacrolimus (Tac) と mycophenolate mofetil (MMF) 2 剤併用群と Tac 単独群を比較検討し, Tac + MMF 群において HLH 発症を認めず, 生着達成率が著しく良好であったと報告している²¹。MMF を併用することで免疫抑制効果が増強され, HLH 発症の原因となるサイトカインストームを抑止できたと考えられる。

まとめ

移植後早期 HLH は, 克服すべき移植関連合併症として注目されるようになり, その実態が明らかにされつつある。本疾患は, 生着前後の免疫系異常活性化が根底にある posttransplant cytokine storm syndrome の一病型として理解すべきであろう。生着前後における免疫学的プロファイルの詳細が明らかにされ, posttransplant cytokine storm syndrome の理解が深まるとともに最適な免疫反応制御法が確立されることを期待したい。

利益相反の開示

開示すべき利益相反はなし。

参考文献

1. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007; **86**: 58–65.
2. Asano T, Kogawa K, Morimoto A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; **59**: 110–114.
3. Kobayashi R, Tanaka J, Hashino S, et al. Etoposide-containing conditioning regimen reduces the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014; **49**: 254–257.
4. Takagi S, Masuoka K, Uchida N, et al. High incidence of hemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Brit J Haematol.* 2009; **147**: 543–553.
5. Jaiswal SR, Chakrabarti A, Chatterjee S, et al. Hemophagocytic syndrome following haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Int J Hematol.* 2016; **103**: 234–242.
6. 豊嶋崇徳. GVHD と GVL のメカニズムの再考察. *臨床血液.* 2008; **49**: 592–597.
7. 谷口修一. さい帯血移植の最近の進歩—とくに移植後早期合併症の克服. *医学のあゆみ.* 2009; **229**: 779–785.
8. 河 敬世. 移植後の血球貪食症候群 発症機序. *血液・腫瘍科.* 2008; **57** Suppl. 6: 185–188.
9. Koh H, Nakane T, Sakamoto E, et al. Serum cytokine profiles in hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Haematol.* 2012; **127**: 182–185.
10. Ishikawa J, Maeda T, Miyazaki T, et al. Early onset of hemophagocytic syndrome following allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol.* 2000; **72**: 243–246.
11. Tanaka T, Matsubara H, Adachi S, et al. Second transplantation from HLA 2-loci-mismatched mother for graft failure due to hemophagocytic syndrome after cord blood transplantation. *Int J Hematol.* 2004; **80**: 467–469.
12. Ishida H, Yoshida H, Yoshihara T, et al. Origin of macrophages involved in the development of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-associated hemophagocytic syndrome: observations on a patient with juvenile myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2007; **40**: 701–703.
13. 増岡和宏, 高木伸介. 成人血液疾患に対する臍帯血ミニ移植後早期の血球貪食症候群. *血液・腫瘍科.* 2007; **54**: 313–318.
14. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; **48**: 124–131.
15. 小山真穂, 井上雅美, 河 敬世. 移植後の血球貪食症候群. *血液・腫瘍科.* 2008; **56**: 372–376.
16. 河 敬世, 坂田顕文, 竹下泰史, ほか. 血球貪食症候群の診断と治療. *臨床血液.* 2005; **46**: 418–423.
17. Koyama M, Sawada A, Yasui M, et al. Encouraging results of low-dose etoposide in the treatment of early-onset hemo-

- phagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2007; **86**: 466–467.
18. 井上雅美, 佐藤真穂, 河 敬世. 移植関連の血球貪食症候群. *血液内科.* 2011; **63**: 672–677.
 19. Fukunaga A, Nakamura F, Yoshinaga N, et al. Successful treatment with combined chemotherapy of two adult cases of hemophagocytic lymphohistiocytosis in recipients of umbilical cord blood cell transplantation. *Int J Hematol.* 2011; **93**: 551–554.
 20. Nishiwaki S, Nakayama T, Murata M, et al. Dexamethasone palmitate successfully attenuates hemophagocytic syndrome after allogeneic stem cell transplantation: macrophage-targeted steroid therapy. *Int J Hematol.* 2012; **95**: 428–433.
 21. Uchida N, Wake A, Nakano N, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation.* 2011; **92**: 366–371.

Pathophysiology and treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic cell transplantation

Masami Inoue

Department of Hematology/Oncology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

Abstract

Early-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) can arise as a rare, but important, complication of hematopoietic cell transplantation (HCT) and is difficult to diagnose and treat. It can be considered to be a type of post-transplant cytokine storm syndrome, similar to pre-engraftment immune reaction, engraftment syndrome, other forms of early-onset HLH, and idiopathic pneumonia syndrome. HLH is assumed to be caused by overwhelming activation of monocytes/macrophages. Combined treatment with low-dose etoposide and dexamethasone palmitate has been reported to an effective treatment for early-onset HLH after HCT, as it suppresses abnormally activated monocytes/macrophages. The elucidation of the immunological profile of this condition and the establishment of methods for achieving optimal control of engraftment-related post-transplant cytokine storm syndrome are expected to be achieved in future. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 5(4): 118-123, 2016.)