●症例報告●

持続血液透析濾過で改善した 重症血球貪食性リンパ球組織球症の小児例

小野ひろみ・高田 彰・佐々木 慎・中辻 幸恵
石川 健・遠藤 幹也・千田 勝一

(受付日：平成22年8月5日 採用日：平成22年9月2日)

要 旨

免疫抑制療法に反応しない重症血球貪食性リンパ球組織球症の小児2例に持続血液透析濾過を施行した。

症例1は6歳の男児。若年性特発性関節炎の経過中に本疾患が再燃した。ステロイドパルス療法で解熱せず、低血圧、腎機能障害をきたした。

症例2は14歳の女子。EBウイルス感染による本疾患が再燃し、ステロイドパルス療法、シクロスポリン、エトポシドなどの投与でも全身状態は改善せず、低血圧、腎機能障害、播種性血管内凝固を合併した。

両症例とも持続血液透析濾過を開始後に症状と検査値が改善した。持続血液透析濾過は、低血圧、腎機能障害、播種性血管内凝固などを合併した重症血球貪食性リンパ球組織球症に対して有効であった。

序 言

血球貪食性リンパ球組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH)は、活性化Tリンパ球やマクロファージによる血球貪食と高サイトカイン血症を主徴とする症候群で、原発性の家族性HLHと、感染症や悪性腫瘍、自己免疫疾患などに続発する二次性HLHとに分類される¹⁾。このうち二次性HLHに対しては、基礎疾患

の治療に加えて副腎皮質ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制療法が行われるが、薬物治療に抵抗する重症例の予後は不良である。

今回、薬物治療に反応しない重症HLHの小児2例に対して、持続血液透析濾過(continuous hemodiafiltration; CHDF)を施行し、HLHが改善したので報告する。

症 例

症例1：6歳の男児。

主訴：発熱、関節痛。

家族歴・既往歴：特記事項はない。

現病歴：3か月前に発熱と両膝関節痛が出現し、近医を受診した。熱型は弛張熱で両膝関節の腫脹があり、改善しないため当科へ紹介された。

入院時現症：身長121cm、体重23.5kg、体温39.0℃、呼吸数34/分、脈拍130/分、血圧115/65mmHg。意識は清明で、呼吸音と心音に異常はなく、腹部は平坦・軟で、肝脾腫はなかった。両膝関節は腫脹し、熱感があった。

経過(図1)：若年性特発性関節炎と診断し、非ステロイド系抗炎症薬の内服を開始したが、弛張熱と両膝関節痛が持続した。入院30病日から稽留熱となって肝脾腫が出現し、血液検査で貧血と低フィブリノゲン血症、フェリチンと肝逸脱酵素の高値がみられた。骨髓検査でマクロファージによる血球貪食像を認めたことからHLHと診断した。ステロイドパルス療法により解熱し、検査所見も改善した。

45病日に発熱と下痢が出現した。体温40.2℃、呼吸数

Key words：血球貪食性リンパ球組織球症

小児

免疫抑制療法

持続血液透析濾過

岩手医科大学小児科
(〒020-8505 盛岡市内丸19-1)

Pediatric cases of severe hemophagocytic lymphohistiocytosis improved by continuous hemodiafiltration

Hiroimi Ono, Akira Takada, Makoto Sasaki, Yukie Nakatsuji,
Ken Ishikawa, Mikiya Endo, Shoichi Chida

Department of Pediatrics, Iwate Medical University

図1 症例1の臨床経過

表1 症例1の入院45病日の検査所見

《血球検査》		《血清生化学検査》	
WBC	7,400/ $\mu\ell$	TP	6.1g/dℓ
RBC	393×10 ⁴ / $\mu\ell$	Alb	3.3g/dℓ
Hemoglobin	9.4g/dℓ	ferritin	50,534ng/mℓ
Platelet	5.4×10 ⁴ / $\mu\ell$	BUN	56.2mg/dℓ
《凝固検査》		Cre	1.5mg/dℓ
APTT-R	1.57	UA	17.5mg/dℓ
RT-INR	1.74	TG	396mg/dℓ
Fibrinogen	340.6mg/dℓ	AST	282 IU/ℓ
FDP	115.4 μ g/mℓ	ALT	109 IU/ℓ
《静脈血ガス》		LDH	2,612 IU/ℓ
pH	7.465	Na	127mEq/ℓ
PCO ₂	24.8 mmHg	K	4.2mEq/ℓ
HCO ₃ ⁻	17.3mmol/ℓ	Cl	93mEq/ℓ
BE	-6.3mmol/ℓ	Ca	4.9mg/dℓ
		P	9.1mg/dℓ
		CRP	<0.1mg/dℓ

46/分、脈拍168/分、血圧76/33mmHg。血液検査(表1)で、貧血と血小板減少、およびフェリチン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、トリグリセリド、肝逸脱酵素、リンの上昇と、骨髓検査でマクロファージの血球貪食像を認めた。以上からHLHの再燃と診断し、ステロイドパルス療法を開始した。しかし、解熱せず、腎機能障害、代謝性アシドーシスが進行したため、これらの是正とサイトカイン除去を目的に46病日にCHDFを導入した。

CHDFは、左大腿静脈に8Frダブルルーメンカテーテルを留置し、コンソール:Plasauto iQ21、血液浄化器:polyacrylnitril(PAN)膜(APF-03S, 旭化成クラレメディカル)、抗凝固薬:メシル酸ナファモスタット、透析液・置換液:重炭酸製剤を使用して行った。条件は血流量40mℓ/分(約2mℓ/kg/分)とし、透析液流量(Qd)1,000mℓ/時、濾過流量(Qf)300~500mℓ/時、血液浄化量(Qd+Qf)約60mℓ/kg/時とした。膜間圧較

LDH(IU/ℓ)

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

→

差が100mmHg以上になったときは持続血液透析に変更した。この結果、CHDF開始後に速やかに解熱した。酸塩基平衡、尿酸・リン値は6時間後に正常化した。フェリチン(50,534ng/mℓ)とLDH(3,086 IU/ℓ)は46病日に最高値を示したのち低下し、50病日にCHDFを中止した。それから基礎疾患に対してステロイドパルス療法を計3クール行ったのち、シクロスポリンを併用してステロイドを漸減した。発熱、関節痛はなく、120病日に退院した。

症例2:14歳の女子。

主訴:発熱。

家族歴:特記事項はない。

既往歴:4か月前に発熱と汎血球減少、肝逸脱酵素上昇のため当科を紹介され、骨髓の血球貪食像と末梢血のEBウイルスDNAコピー数増加から、EBウイルス関連HLHと診断した。ステロイド投与により症状と検査所見が改善したため外来でステロイドを漸減中であった。

現病歴:発熱のため近医を受診した際、フェリチンとLDHが高値であり、改善しないため4日後に当科紹介となった。

入院時現症:身長156.6cm、体重46.0kg、体温39.2℃、呼吸数36/分、脈拍120/分、血圧81/30mmHg。意識は清明で、呼吸音と心音に異常はなく、腹部は平坦・軟で、肝脾腫はなかった。頸部に約1cmのリンパ節を数個触知した。

入院時検査所見:血球検査で白血球3,090、Hb10.9g/dℓ、血小板76,000と汎血球減少がみられ、血清生化学検査でフィブリノゲン133.8mg/dℓ、フェリチン13,619ng/mℓ、トリグリセリド427mg/dℓ、AST468 IU/ℓ、ALT425 IU/ℓ、LDH1,589 IU/ℓと異常値を示した。末梢血のEBウイルスDNAコピー数は 1.6×10^6 と増加していた。骨髓検査でマクロファージによる血球貪食像を認めた。胸部X線写真で両側下肺野にびまん性浸潤影がみられた。

経過(図2):EBウイルス関連HLHの再燃と診断し、ステロイドパルス療法を開始したが解熱せず、全身状態が悪化した。入院2病日にシクロスポリン、3病日にエトポシドとシクロホスファミドを開始したが、改善しなかった。3病日の血液検査(表2)でさらに腎機能障害、代謝性アシドーシス、高尿酸血症をきたし、播種性血管内凝固を合併した。多臓器障害への進展が危惧されたため、同日にCHDFを導入した。

図2 症例2の臨床経過

表2 症例2の入院3病日の検査所見

《血球検査》		《血清生化学検査》	
WBC	14,200/ $\mu\ell$	TP	5.2g/dℓ
RBC	371×10 ⁴ / $\mu\ell$	Alb	2.3g/dℓ
Hemoglobin	9.8g/dℓ	BUN	43.7mg/dℓ
Platelet	5.5×10 ⁴ / $\mu\ell$	Cre	1.59mg/dℓ
《凝固検査》		UA	17mg/dℓ
APTT-R	2.77	TG	457mg/dℓ
RT-INR	1.93	AST	1,134 IU/ℓ
Fibrinogen	<50mg/dℓ	ALT	396 IU/ℓ
《静脈血ガス》		LDH	19,194 IU/ℓ
pH	7.224	Na	126mEq/ℓ
PCO ₂	35.7 mmHg	K	6.2mEq/ℓ
HCO ₃ ⁻	14.9mmol/ℓ	Cl	97mEq/ℓ
BE	-11.2mmol/ℓ	Ca	8.3mg/dℓ
lactate	12.6mmol/ℓ	P	4.9mg/dℓ
		CRP	<0.1mg/dℓ

表3 持続血液透析濾過のまとめ

	症例1	症例2
血液浄化器	PAN 膜	PS 膜
総治療時間	84時間	131時間
使用回路数	3 個	2 個
1 回路平均使用時間	28時間	65時間
総循環血流量	155 L	910 L
総透析液流量	98 L	125 L
総濾過流量	43 L	171 L
総除水量	3.6 L	12.1 L

CHDFは右大腿静脈に12Frダブルルーメンカテーテルを留置し、コンソール：Plasauto iQ21、血液浄化器：polysulfone (PS) 膜 (AEF-07, 旭化成クラレメディカル)、抗凝固薬：メシル酸ナファモスタット、透析液・置換液：重炭酸製剤を使用して行った。血流量は100 ml/分 (約2 ml/kg/分) を確保し、最初の4時間は電

解質と酸塩基平衡の是正を目的にQd 2,000ml/時、Qf 400ml/時で、その後はサイトカイン除去を考慮してQd 600ml/時、Qf 800ml/時、血液浄化量 (Qd+Qf) 35ml/kg/時とした。電解質と酸塩基平衡は4時間で正常化し、その3時間後から解熱した。フェリチン (46,761ng/ml) は5病日、LDH (22,512 IU/ℓ) は4病日を最高値として低下し、全身状態も改善したためCHDFを11病日に中止した。その後、遷延する腎機能障害に対して間欠的血液透析を2回施行し、腎機能は自然回復した。

しかし、20病日に大量の下血と貧血 (Hb 3 g/dℓ) が出現し、小腸の動脈性出血が認められたことから塞栓術を施行した。24病日に激しい腹痛を起し、消化管穿孔を認めたため緊急開腹術を行った。回腸部に腸重積と穿孔をきたしており、回腸の部分切除を行った。その部位にCD3陽性、CD56陰性、EBER (EBV-encoded small RNA) 陽性の異型細胞の集積があり、32病日に生検した頸部リンパ節も同様の所見であったことから、EBウイルス関連末梢性T細胞性リンパ腫の診断で化学療法を開始した。しかし、下血を繰り返して基礎疾患の改善がなく、57病日に死亡した。

以上、2症例のCHDFのまとめを表3に示す。1回路当たり平均施行時間は症例1が28時間、症例2が65時間であった。その中で、症例1、2の血液浄化量はそれぞれ透析液流量が98 L (50ml/kg/時) と125 L (20ml/kg/時)、濾過流量が43 L (22ml/kg/時) と171 L (28ml/kg/時) であった。

考 察

二次性HLHの診断基準は、①臨床および検査値基準として、発熱持続 (7日以上)、血球減少 (骨髄の低・異形成によらない2系統以上の細胞減少)、高フェリチン血症と高LDH血症 (年齢相当正常値の平均+3 SD以上)、②病理組織学的基準として、骨髄、脾臓、リンパ節の血球貪食像となっている²⁾³⁾。本症例は、再燃時の発熱持続日数が症例1で1日、症例2で4日と短かった以外、この診断基準を満たした。

小児のHLHは多臓器不全に陥りやすく、死亡率も高い⁴⁾⁵⁾。また、二次性HLHの治療として特異的なものはなく、基礎疾患の治療と高サイトカイン血症などの逸脱した免疫機構の是正が基本となっている。後者の免疫抑制療法には副腎皮質ステロイドやシクロスポリン、エトポシドなどが使用される。本症例は免疫抑制療法に反応

がなく、腎機能障害や播種性血管内凝固を合併した。

重症 HLH の治療に血漿交換が有効とする報告がある。Matsumoto ら⁶⁾は、成人 HLH の 2 例に血漿交換を施行し、1 例ではサイトカインが正常化して HLH が改善し、他の 1 例では症状と検査所見が一時改善した。また、小児 (15 歳) でも血漿交換と CHDF、免疫抑制療法がサイトカインの低下に有効とする報告がある⁷⁾。しかし、低年齢の小児では HLH によってショックや毛細管漏出症候群を合併するものが多く⁴⁾、血漿交換単独では循環動態に悪影響を及ぼす危険性がある。また、血漿交換には、大量の凍結新鮮血漿を用いることによる感染の危険性や⁸⁾、基礎疾患と HLH に用いる治療薬の除去という問題点がある。一方、CHDF でもサイトカイン除去が可能とする報告がある⁸⁾⁹⁾。CHDF は循環動態が不安定な児に比較的安全に施行でき、感染や薬物除去などの問題がない点で、HLH の治療に有用と考えられる。

HLH では、多臓器不全の一つとして急性腎機能障害が 30~50% にみられるため¹⁰⁾、CHDF は腎代替療法としても有用である。本症例も HLH 発症後に急性腎機能障害と、それに伴う電解質および酸塩基平衡の異常を示した。そのため、低血圧による循環動態への影響を最小限にし、体液異常の是正とサイトカインの除去を目的に CHDF を選択した。この結果、本症例に対する CHDF は、循環動態の変動をきたすことなく施行でき、HLH の治療に有効であった。

本症例の CHDF には血液浄化器に PAN 膜 (症例 1) と PS 膜 (症例 2) を使用した。腎代替療法における PAN 膜や PS 膜は、polymethyl methacrylate (PMMA) 膜に比べて低分子量蛋白質の除去性能が長時間の使用でもほとんど低下せず、膜寿命も長い¹¹⁾。症例 1 と 2 の血液浄化器 1 個当たりの平均施行時間は、それぞれ 28 時間と 65 時間であり、長時間の使用が可能であった。循環動態が不安定な小児の重症 HLH に対して、頻回の回路交換を避ける意味でも、これらの膜は有用と考えられた。また、PMMA 膜⁸⁾や PAN 膜 (AN69)⁹⁾を用いた CHDF により、サイトカイン除去が可能であったという報告がある。本症例ではサイトカインを測定していないが、CHDF 後に症状と検査値が改善していることから、PAN 膜、PS 膜ともサイトカイン除去に有効と考えられた。

HLH に対する CHDF の効果的な血液浄化量は確立していない。Ronco らの報告¹²⁾以来、急性腎不全患者の予後改善を目的に血液浄化量を増加する傾向にあった。しかし、最近の大規模なランダム化臨床試験¹³⁾¹⁴⁾によると、血液浄化量 20~40mℓ/kg/時の違いによる死亡率や腎機能、多臓器不全の改善効果は認められなかった。症

例 1 では Ronco らの報告を参考に、60mℓ/kg/時の大量血液浄化量に設定した。先のランダム化臨床試験の報告後に経験した症例 2 では、血液浄化量を 35mℓ/kg/時とした。ただし、2 症例ともに高分子であるサイトカインの除去を意識して、濾過流量を約 20mℓ/kg/時 (血液流量の 1/5~1/7) を確保するように努めた。CHDF 後の両症例の経過から、血液浄化量よりも濾過流量の確保が HLH の治療に有効な可能性が示唆された。

小児の二次性 HLH はさまざまな基礎疾患からなり、また、これに対する血液浄化療法の報告も少なく、今後、サイトカインを標的にして血液浄化器の種類や施行条件などの基礎的検討が必要と考えられた。

結 論

多臓器不全による低血圧や腎機能障害を合併した重症 HLH の小児 2 例に CHDF を行い、症状と検査値の改善を認めた。多臓器不全を合併した重症 HLH に対しては、免疫抑制療法とともに早期の CHDF の併用が必要と考えられた。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) 熊倉俊一: HPS の病態・診断・治療。血栓止血誌 19: 210-215, 2008.
- 2) Henter JI, Elinder G, Ost A: Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL study group of the histiocyte society. Semin Oncol 18: 29-33, 1991.
- 3) Imashuku S, Hibi S, Todo S: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and children. J Pediatr 130: 352-357, 1997.
- 4) Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, Schonfeld T: Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: unrecognized cause of multiple organ failure. Pediatr Crit Care Med 1: 51-54, 2000.
- 5) Karapinar B, Yilmaz D, Balkan C, Akin M, Ay Y: An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Crit Care Med 10: 285-290, 2009.
- 6) Matsumoto Y, Naniwa D, Banno S, Sugiura Y: The efficiency of therapeutic plasmapheresis for the treatment of fatal hemophagocytic syndrome: two case reports. Ther Apher 2: 300-304, 1998.
- 7) Nozaki M, Sogo T, Inui A, Komatsu H, Fujisawa T, Murayama K, Numata T, Mori M, Yokota S: Serial changes in cytokines, soluble cytokine receptors, soluble Fas and soluble Fas ligand in a case of fulminant hepatitis complicated with hemophagocytic syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 39 (Suppl. 1): S161, 2004.
- 8) Matsuda K, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K: Current topics on cytokine removal technologies. Ther Apher 5: 306-314, 2001.
- 9) Bellomo R, Tipping P, Boyce N: Continuous veno-venous

- hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 21 : 522–526, 1993.
- 10) Karras A : What nephrologists need to know about hemophagocytic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 5 : 329–336, 2009.
- 11) 山下芳久 : 小児 CHDF 用 hemofilter. *小児外科* 40 : 269–273, 2008.
- 12) Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G : Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomized trial. *Lancet* 355 : 26–30, 2000.
- 13) The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network : Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359 : 7–20, 2008.
- 14) The RENAL Replacement Therapy Study Investigators : Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361 : 1627–1638, 2009.

Pediatric cases of severe hemophagocytic lymphohistiocytosis improved by continuous hemodiafiltration

Department of Pediatrics, Iwate Medical University

Hiromi Ono, Akira Takada, Makoto Sasaki, Yukie Nakatsuji,
Ken Ishikawa, Mikiya Endo, Shoichi Chida

Continuous hemodiafiltration was initiated for two children with severe hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) that was unresponsive to immunosuppressive therapy. Case 1 involved a 6-year-old boy who relapsed into HLH during the course of juvenile idiopathic arthritis. He showed hypotension and renal impairment despite immunosuppressive therapy. Case 2 involved a 14-year-old girl who relapsed into Epstein-Barr virus-associated HLH. She presented with hypotension, renal impairment, and intravascular coagulopathy after treatment with methylprednisolone, cyclosporine, and etoposide. In these 2 cases, symptoms and laboratory abnormalities improved after continuous hemodiafiltration. Continuous hemodiafiltration may be effective for the treatment of children with severe HLH unresponsive to immunosuppressive therapy.

Key words : hemophagocytic lymphohistiocytosis, children, immunosuppressive therapy, continuous hemodiafiltration