血球貪食症候群

熊倉 俊一・近藤 正宏・津村 弘人
村川 洋子・石倉 浩人*・小林 祥泰

Jpn. J. Clin. Immun., 23 (6) : 670~673, 2000.

Hemophagocytic syndrome

Shunichi Kumakura, Masahiko Kondo, Hiroto Tsumura,
Yohko Murakawa, Hiroto Ishikura*, Shotai Kobayashi

Third Division of Internal Medicine, Blood transfusion, Shimane Medical University, Japan*

Key words : 血球貪食症候群,
自己免疫疾患,
自己免疫関連血球貪食症候群

I. はじめに

血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome : HPS) は、骨髄、肝臓、脾臓、リンパ節などの網内系組織での血球を貪食する活性化組織球の増生を特徴とする組織球増殖性疾患である。一次性の familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) と基礎疾患に続発する二次性 (反応性) のものに分類されるが、成人で見られる HPS では、感染症に続発する感染症関連血球貪食症候群 (infection-associated hemophagocytic syndrome : IAHS) や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) の頻度が高い。近年、自己免疫疾患を基礎に発症する自己免疫関連血球貪食症候群 (autoimmune-associated hemophagocytic syndrome : AAHS) の報告が数多くされ、今や AAHS は注目されている疾患のひとつである¹⁻⁹⁾。ここでは、AAHS の臨床的特徴に関する検討結果を報告し、また、診断と治療に関しても言及

する。

II. AAHS と IAHS の臨床症状の差異

HPS では、高熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、皮疹などの臨床症状を伴うことが知られており、なかでも高熱を呈する頻度は高い⁷⁻⁹⁾。検査所見では、末梢血での2系統以上の血球減少、凝固異常、肝機能障害、高LDH血症、高TG血症、高フェリチン血症などが特徴である⁷⁻⁹⁾。しかし、これらの所見はIAHSやLAHS症例で見られるものである。我々は、AAHSとIAHSの臨床症状に差異があるか否かを明らかにするため、最近当科で経験したAAHS症例とIAHS症例の臨床症状、検査所見について比較検討を行った。AAHS症例とIAHS症例の患者の背景を表1に示す。2系統以上の血球減少症と骨髄で血球貪食像を認め、感染症など他にHPSをきたしうる合併症がなく、HPSの原因が自己免疫疾患と考えられた症例をAAHSとした。結果は、表2に示すように、発熱の程度、凝固異常の有無、CRP値に有意差が見られた。AAHSはIAHSと比べて、発熱の程度は低く、凝固異常は伴わず、CRP値はあまり上昇しない傾向が示

された。

一方, AAHS 症例では, 血球に対する自己抗体が多く見られ, 図 1 に示した血球に対する自己抗体を介した機序 (ADCC, II 型アレルギー) ないしは免疫複合体を介した機序 (III 型アレルギー) に起因して発症したと推察される症例が存在する^{3,4)}。また, 血球に対する自己抗体や血中免疫複合体は検出されず, M-CSF をはじめとした炎症性サイトカインの上昇が認められ, サイトカインを介した機序で発症したと考えられる症例も認められる^{2,5,6)}。これらサイトカインを介した機序が想定される症例と, 自己抗体あるいは免疫複合体を介した機序が想定される症例との差異を検討した (表 3)。その結果, 症例数は少ないものの,

発熱の程度, 肝腫大の有無, LDH 値に有意差が認められた。すなわち, 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, 発熱や肝腫大は伴わず, LDH 値はあまり上昇しないことが示唆された。また, 有意差は認められなかったものの, 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, 高フェリチン血症は伴わない傾向が示された。これらのことより, AAHS の機序の相違に基づく臨床症状の差異の存在が示唆された。

III. AAHS の診断

従来より, 汎用されている HPS の診断基準は, 1) 持続する高熱 (38.5 度以上), 2) 血球減少 (末梢血で 2 系統以上), 3) 高 LDH 血症, 高フェリチン血症, 4) 骨髓, リンパ節, リンパ節で血球貪食細胞の増加の 4 項目よりなり, 診断には 1)~4) を満たすことが必要とされる⁹⁾。しかし, AAHS では必ずしも高熱や高フェリチン血症を伴わない症例が存在するため, この診断基準では診断できない場合がある。そこで我々は, AAHS の診断基準を新たに作成した (表 4)。AAHS の診断上重要なことは, 原疾患の活動性を評価することと, 感染症など他に HPS をきたす疾患を除外することである。AAHS は原疾患の活動性に伴い発症するため, 原疾患の活動性が乏しい患者に HPS が発症した場合は, IAHS が疑われる。

表 1 患者背景

	AAHS (n=12) Number or Mean	IAHS (n=10) Number or Mean
Age (years)	54 (29-70)	57 (25-89)
Sex M : F	1 : 3	2 : 3
Underlying disease	SLE : 3 Evan's syndrome : 1 SSc : 1 MCTD : 1 SS : 1 RA : 1 Felty's syndrome : 1 AOSD : 3	Type of Infection Pneumonia : 6 Upper respiratory infection : 3 Other : 1 Pathogens Bacteria : 3 Virus : 7

表 2 AAHS と IAHS の比較

	AAHS (n=12) mean±SD or number (%)	vs	IAHS (n=10) mean±SD or number (%)	P-value
臨床症状				
発熱 (°C)	37.2±1.2		39.0±1.1	<0.001
リンパ節腫脹	3/12 (25%)		2/10 (20%)	>0.1
肝腫大	6/12 (60%)		2/10 (20%)	>0.1
脾腫大	6/10 (60%)		2/10 (20%)	>0.1
検査成績				
DIC	0/12 (0%)		4/10 (40%)	<0.05
肝障害	5/12 (42%)		6/10 (60%)	>0.1
WBC (×10 ⁹ /l)	2.8±0.9		2.9±1.9	>0.1
Hb (g/dl)	10.4±1.3		9.9±2.3	>0.1
Plt (×10 ⁹ /l)	82±56		74±75	>0.1
LDH (IU/dl) (<450)	678±441		1377±1881	>0.1
TG (mg/dl) (<149)	129±39		124±64	>0.1
CRP (mg/dl) (<0.2)	3.0±4.0		10.4±8.8	<0.05
フェリチン (mg/l) (<250)	3974±940		1176±1261	>0.1

1. サイトカインを介する機序

2. 自己抗体を介する機序

3. 免疫複合体を介する機序

図 1 AAHS の発症機序

AAHS の発症機序は、1) サイトカイン介する機序、2) 血球に対する自己抗体を介する機序、3) 免疫複合体を介する機序が想定される。サイトカイン介する機序では、サイトカインで活性化された組織球による非特異的自己血球の貪食が考えられている。血球に対する自己抗体を介する機序では、血球に対する自己抗体が血球に結合し、その感作血球は組織球に認識されて、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速やかに組織球に貪食されると推察される。免疫複合体を介する機序は、免疫複合体が骨髓の造血細胞上に沈着し、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機序である。この免疫複合体を介する機序が考えられる症例では、免疫複合体陽性で低補体血症を呈する。

表 3 AAHS の発症機序の相違による比較

	Group I* (n=4) mean±SD or number (%)	vs	Group II* (n=5) mean±SD or number (%)	P-value
臨床症状				
発熱 (°C)	37.5±0.6		36.4±0.5	<0.05
リンパ節腫脹	0/4 (0%)		2/5 (40%)	>0.1
肝腫大	4/4 (100%)		0/5 (0%)	<0.01
脾腫大	3/4 (75%)		2/5 (40%)	>0.1
検査成績				
DIC	0/4 (0%)		0/5 (0%)	>0.1
肝障害	3/4 (75%)		1/5 (20%)	>0.1
WBC ($\times 10^9/l$)	2.9±0.9		2.9±1.0	>0.1
Hb (g/dl)	9.6±1.6		11.1±0.9	>0.1
Plt ($\times 10^9/l$)	77±53		74±59	>0.1
LDH (IU/dl) (<450)	1159±331		493±259	<0.05
TG (mg/dl) (<149)	135±24		102±20	0.06
CRP (mg/dl) (<0.2)	3.6±5.1		4.1±4.1	>0.1
フェリチン (mg/l) (<250)	11907±13529		275±152	0.09

*Group I：サイトカインを介する機序が想定される症例

*Group II：血球に対する自己抗体、免疫複合体を介する機序が想定される症例

表 4 AAHS の診断の要点

基本項目

1. 血球減少（末梢血で2系統以上）。
2. 骨髓、リンパ節などでの血球を貪食する組織球の増加。
3. 原疾患が活動期にあるか、憎悪期であること。
4. 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

1. 血球に対する自己抗体陽性。
2. 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、骨髓異形成症候群など血球減少をきたす血液疾患。

IV. AAHS の治療

AAHS の治療の原則は、原疾患の活動性をコントロールすることである。実際の治療は、ステロイドをはじめとした免疫抑制療法が主体となる。ステロイドの投与量は、原疾患の活動性と血球減少の程度により決定されるが、活動性が高く血球減少が著明な例ではステロイド大量療法（PSL 1 mg/kg/日）を行う。無効例には、ステロイド・パルス療法やシクロホスファミド・パルス療法を施行する。これらの免疫抑制療法で我々の症例の大多数は改善が得られている。その他、シクロスポリン療法も有用と思われる。難治性症

例に対しては、ビンカアルカロイド療法の奏効例も経験したが³⁾、今後の治療法の確立が望まれる。また、免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法などに関する有用性も症例数を増やし検討する必要があると思われる。

V. おわりに

AAHS の臨床症状は、必ずしも他の HPS と同一ではないこと、また、AAHS の機序の相違に基づく臨床症状の差異が存在することが示唆された。一方、難治性症例や再生不良性貧血と同様の低形成骨髓へ進展し骨髓不全で死亡した症例も存在し、今後さらなる病態解析と治療法の確立が望まれる。

文 献

- 1) Wong, K.F., Hui, P.K., Chan, J.K.C., et al. : The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 114 : 387~390, 1991.
- 2) Stephan, J.L., Zeller, J., Hubert, P., et al. : Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood : a report of four new cases. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 11 : 451~456, 1993.
- 3) Kumakura, S., Ishikura, H., Endo, J., et al. : Autoimmune-associated hemophagocytosis. *Am. J. Hematol.*, 50 : 148~149, 1995.
- 4) Kumakura, S., Ishikura, H., Yamagata, S., et al. : Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Am. J. Med.*, 102 : 113~115, 1997.
- 5) Kumakura, S., Ishikura, H., Munemasa, S., et al. : Adult onset Still's disease-associated hemophagocytosis. *J. Rheumatol.*, 24 : 1645~1648, 1997.
- 6) Takahashi, K., Kumakura, S., Ishikura, H., et al. : Reactive hemophagocytosis in systemic lupus erythematosus. *Intern. Med.*, 37 : 550~553, 1998.
- 7) Risdall, R.J., McKenna, R.W., Nesbit, M.E., et al. : Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*, 44 : 993~1002, 1979.
- 8) Reiner, A.P. & Spivak, J.L. : Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine*, 67 : 369~388, 1988.
- 9) Imashuku, S. : Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome : underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int. J. Hematol.*, 66 : 135~151, 1997.