トピックス

II. 難治性の病態

4. マクロファージ活性化症候群と血球貪食症候群

駒形 嘉紀

要 旨

血球貪食症候群は、骨髄などにおいて活性化された組織球が自己の血球を貪食する病態で、別名血球貪食性リンパ組織球症とも呼ばれる。うち自己免疫疾患に伴うものをマクロファージ活性化症候群と呼び、サイトカインストームと呼ばれる炎症性サイトカインの異常産生により、発熱・高フェリチン血症などの臨床症状を呈する。しばしば重症となり致死的な経過をたどるため、ステロイドなどによる強力な免疫抑制療法が必要である。

〔日内会誌 102 : 2639~2644, 2013〕

Key words マクロファージ活性化症候群, 血球貪食症候群, 血球貪食性リンパ組織球症, サイトカインストーム

はじめに

血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome : HPS)は、骨髄などの網内系組織において炎症性サイトカインにより活性化された組織球が増殖し、さらにそれらの組織球が自己の血球を貪食している像が組織学的に認められる病態・疾患である。別名血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis : HLH)とも呼ばれ、最初の症例報告は1939年にScottらによってLancetに報告されたものが最初だといわれている¹⁾。HPS/HLHは主に先天的な遺伝子異常によるもの(一次性)と後天的な何らかの病態に

伴うもの(二次性)の二つに分けられる。一次性HPS/HLHとしては、パーフォリンなどの遺伝子異常による家族性HLHと、原発性の免疫不全症候群に属する疾患(Chediak-Higashi症候群、Hermansky-Pudlak症候群など)に伴うものがあり、二次性HPS/HLHの原因病態としてはウイルスを中心とした感染症、Tリンパ腫や白血病などの血液悪性腫瘍や前立腺癌・肺癌などの固形癌、そして全身型の若年性特発性関節炎(JIA)や成人スティル病などの炎症性疾患、SLEなどの自己免疫疾患などが報告されている(表1)。原因となる感染症の病原体はウイルスのみならず、細菌、真菌、寄生虫なども報告されている。発症は小児から成人まで起こりうるが、上記のよ

杏林大学第一内科

Serious Organ Damage and Intractable Clinical Conditions in Rheumatic and Connective Tissue Disease—Progress in Pathophysiology and Treatment. Topics: II. Clinical Conditions Special Attention Needed to Be Paid to; 4. Macrophage activating syndrome and hemophagocytic syndrome.

Yoshinori Komagata : First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Japan.

トピックス

表 1. 血球貪食症候群 (HPS/HLH) の分類

1. 一次性/遺伝性
1) 家族性HPS (FHL1 ~ 5) … 遺伝子変異 (Perforin 1, Munc 13-4, Syntaxin 11 など)
2) 原発性免疫不全症候群 … Chédiak-Higashi症候群, Hermansky-Pudlak症候群など
2. 二次性/反応性
1) 感染症関連 (IAHS) … Viral (VAHS), Bacterial, Fungal, Parasitic
2) 悪性腫瘍関連
Hematologic … Lymphoma (LAHS), Multiple myeloma, Acute erythroid leukemia
Nonhematologic … Prostate and Lung cancer, Hepatocellular carcinoma
3) 自己免疫疾患関連 (AAHS)
4) その他 … 移植後, 薬剤アレルギーなど

表 2. 自己免疫関連血球貪食症候群 (AAHS) の基礎疾患

全身性エリテマトーデス (SLE)
成人Still病 (AOSD)
関節リウマチ (RA)
皮膚筋炎・多発性筋炎 (PM/DM)
強皮症 (SSc)
混合性結合組織病 (MCTD)
Behçet病 (BD)
結節性動脈周囲炎 (PN)
強直性脊椎炎 (AS)
サルコイドーシス
Sjögren症候群
多発血管炎性肉芽腫症 (GPA : WG)

うな分類からも予想されるように、一次性HPS/HLHは先天的であるので小児に多く、二次性HPS/HLHは比較的成人に多い。このうち特に炎症性疾患・自己免疫疾患に伴う二次性HPS/HLHはその病態の中心としてマクロファージの異常活性化が存在することからマクロファージ活性化症候群 (macrophage activating syndrome) と呼ばれ、文献的にほとんどの膠原病・自己免疫疾患にMAS合併の報告がみられる (表 2)。HPS/HLHは組織学的な血球貪食像がみられることを特徴とする病名であり、一方MASはその病因論的な観点からの病名であるが、両者に本質的な相違はないと考えられる。本稿では特に炎症性疾患やSLEなどの膠原病に併発してくるHPS/HLH

すなわちMASの病態・診断・治療についての最新の知見につき概説する。

1. 病 態

一次性HPS/HLHの遺伝子異常の研究が進み、多くの細胞障害性T細胞 (cytotoxic T cell : CTL) やNK細胞に関わる遺伝子異常がHPS/HLHの発症に関与することが明らかになってきた。特に家族性HLHの原因としてPRF1, UNC13D, STX11の遺伝子変異が同定され、いずれもCTLやNK細胞が標的細胞を傷害する際のプロセスとしての細胞内顆粒の放出に関わっているため、標的細胞や抗原提示細胞を効率よく排除することができず、抗原刺激が持続して高サイトカイン血症が生じるといわれている。また活性化したCTL同士はお互いを認識して細胞傷害活性を呈することにより過剰な活性化を防ぐ機構が存在するが、これらの遺伝子異常によりその活性化停止機構が破綻しているので活性化が持続する。このようなメカニズムによりサイトカインストームと呼ばれるIFN- γ , IL-6, TNF- α , IL-12, IL-18などの炎症性サイトカインの異常産生により様々な臓器障害などの臨床症状を呈する²⁾。家族性HLH以外の先天性免疫不全症候群においても、それぞれの疾患の遺伝子異常による細胞内顆粒の放出障害がおき、同様のメカニズムで高サイ

表 3. 自己免疫関連血球貪食症候群 (AAHS) の臨床症状 (文献 8 より引用)

発熱 $\geq 37^{\circ}\text{C}$	91%
高フェリチン血症	82%
高CRP血症	76%
2 系統以上の血球減少	71%
白血球減少 ($< 4000/\text{ul}$)	59%
肝腫大	47%
血小板減少 ($< 10 \text{ 万}/\text{ul}$)	47%
肝機能障害 (AST/ALT 上昇)	47%
発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	44%
脾腫	41%
貧血 ($\text{Hb} < 10\text{g}/\text{dl}$)	41%
リンパ節腫脹	29%

トカイン血症を呈することが多い。

二次性のHPS/HLHの基礎疾患としては、上述のように膠原病・自己免疫疾患によるもの（自己免疫関連血球貪食症候群autoimmune-associated HPS：AAHS）以外にウイルスなどの感染症によるもの（感染症関連血球貪食症候群infection-associated HPS：IAHS、ウイルス関連血球貪食症候群virus-associated HPS：VAHS）、リンパ腫などの悪性腫瘍によるもの（lymphoma-associated HPS：LAHS）がありいずれもAAHSより頻度が高いが、いずれもなぜサイトカインストームを生じるのかについては不明である。一次性と同様にCTLやNK細胞による感染標的細胞の排除が有効に行われないためにそれらに対して過剰な反応が持続していると考えられるが、その他にもT細胞の機能低下やNK細胞数の減少、あるいはLAHSにおいてはB細胞の関与なども示唆されている。

個々の膠原病・自己免疫疾患におけるAAHS (MAS) の正確な発症頻度は明らかでないが、FukayaらはSLEにおいて4.6%、成人ステイル病において7.7%と報告している³⁾。小児においてはJIAによる頻度が高く、53%において骨髓における血球貪食像が認められたという報告がある⁴⁾。AAHS (MAS) のメカニズムについても不明な

点が多い。小児のJIAにおいて家族性HPS/HLHと同様にCTLやNK細胞の機能異常が認められることや、MAS発症例においてパーフォリン遺伝子異常の頻度が高いことが報告されており、AAHS (MAS) においてもCTLやNK細胞の異常による過剰なサイトカイン産生が原因の一つであることが示唆される⁵⁾。しかし成人のAAHS (MAS) において特異的な遺伝子異常の報告はなく、何らかの環境因子が高サイトカイン血症のトリガーとなり、マクロファージを活性化させるTNF- α 、INF- γ 、IL-6が一旦高値となるとそれがまたマクロファージを刺激してさらなるサイトカインストームを起こすという悪循環に入ることによって全身に臓器障害をもたらすことが想定される。

2. 症状・検査

MASにおいてはマクロファージの活性化による炎症性サイトカインの異常産生が起きているため、多彩な臨床症状を呈する。身体所見としては、高熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、非特異的な皮疹などがみられるが、そのどれもがHPS/HLHに特徴的というものではない（表3）。発熱は一般的に稽留熱となることが多い。また、一次性HPS/HLHの小児患者では中枢神経症状が比較的高率にみられることが知られているが、膠原病に伴うAAHSでは稀である。検査所見としては汎血球減少症が認められるがそのメカニズムは必ずしも血球貪食によるものではなく、各種サイトカインによるアポトーシス誘導によると考えられる。そのほかCRP高値、LDH高値、フェリチン高値、肝機能障害 (AST、ALT高値)、可溶性IL-2受容体 (soluble IL-2 receptor：sIL-2R) 高値などが認められる。活性化マクロファージにより産生される血清フェリチン、活性化T細胞から放出されるsIL-2Rは病勢を反映し、特にフェリチンは異常高値を呈する。血清フェリチン値は

トピックス

表 4. HLH-2004 診断ガイドライン

以下の (1) または (2) が満たされればHLHと診断する.
(1) 一次性/遺伝性HLHと符合する遺伝子異常がある
(2) 以下の 8 つの基準のうち 5 つ以上を満たす
・ 発熱
・ 脾腫
・ 2 系統以上の血球減少
Hb<9.0 g/dl (4 週未満の新生児では 10.0 g/dl)
Plt<10 万/ μ l
好中球<1,000/ μ l
・ 高中性脂肪血症 and/or 低フィブリノーゲン血症
空腹時TG $\geq$ 265 mg/dl
Fib $\leq$ 150 mg/dl
・ 骨髓, 脾臓またはリンパ節における血球貪食像 (かつ悪性腫瘍の所見なし)
・ NK細胞活性の低下あるいは消失
・ 血清フェリチン値 $\geq$ 500 ng/ml
・ sIL-2R $\geq$ 2,400 U/ml

様々な炎症性疾患で上昇することが知られているが, HPS/HLHにおいては 10,000 ng/ml以上の値を呈することもあり, 小児でのデータでは 10,000 ng/mlのcut offで感度 90%, 特異度 96%でHPS/HLHと診断できるという報告がある⁶⁾. このように非特異的な症状が多い中, 自己免疫疾患患者が急激に血清フェリチンの異常高値を呈した際にはMASの可能性を考えることが重要である. またサイトカインストームにより血管内皮細胞が刺激される結果, 凝固線溶系の亢進からD-dimer高値やDIC様の所見を呈するが, AAHSではその頻度は比較的低いといわれている.

病理所見としては, 骨髓・脾臓・リンパ節などの網内系組織におけるマクロファージによる血球の貪食像がみられる. しかし, 血球貪食像が明らかでない症例も相当の頻度で認められること, 病状の進行とともに血球貪食が明らかになるケースもあることより, 一回の骨髓検査で血球貪食像が陰性であっても, 可能であれば追加の骨髓検査を実施することも考慮すべきである. また, 組織球やマクロファージによる赤血球貪食によりフェリチンが異常高値を呈するこ

とが知られており, たとえ血球貪食像が認められなくてもフェリチンの異常高値を認めれば赤血球貪食が起こっていることが強く示唆される.

3. 診 断

HPS/HLHは急速に進行する病態であり, 迅速な診断が求められる. 自己免疫疾患がベースにあり, 病勢が増悪傾向の時に, 発熱・血球減少・高フェリチン血症・sIL-2R高値などを認めた場合には二次性のHPS/HLHを疑い, 可能であれば骨髓検査を行う.

現在国際的に認められて広く使われているHPS/HLHの診断基準はHLH-2004 診断ガイドラインである (表 4). 一次性 (遺伝性) HPS/HLHにおいて認められる既知の遺伝子異常が確認されればもちろんHPS/HLHの診断となるが, 遺伝子異常がない場合は 8 項目の臨床症状・検査項目のうち 5 項目満たせばHPS/HLHの診断となるため, 必ずしも病理所見で血球貪食像がなくとも診断できる. ただこのガイドラインは小児の一次性 (遺伝性) HPS/HLHを念頭に作られたものであるため, 成人に適用する場合, 悪性腫瘍

が除外されていることやヘモグロビン、トリグリセリド、フェリチンなどの基準値の小児と成人における違いなど、様々な問題点が指摘されている。そのため、成人のHPS/HLHのための診断基準が他にもいくつか提唱されている。Tsudaらは発熱、2系統以上の血球減少、組織所見の3つを全て満たすものという診断基準を提唱しているが、何らかの理由で組織所見が得られない場合には診断ができない⁷⁾。自己免疫疾患などに伴うAAHSに適用する場合は、原病の増悪により発熱や脾腫を呈することもありこれらの基準がそぐわない点もあるため、KumakuraらはAAHSに特化した診断基準を提唱している⁸⁾。これはAAHSの場合必ずしも38度以上の高熱を伴わないこともあり、また明らかに血球貪食像がありながらも約2割弱のケースで高フェリチン血症を伴わないことから、高熱・フェリチン高値を基準項目から外し、原病が活動期・増悪期にあること、そして感染症・悪性腫瘍の合併がないことを基準項目に入れたものである。またRavelliらも小児のsJIAの患者におけるMASの診断基準を提唱し、さらに最近それをブラッシュアップするプロセスに入っており近い将来発表されるものと思われる⁹⁾。

臨床現場においては速やかな対応が求められるため、現時点ではこれらのいくつかの診断基準を参考にしながらHPS/HLHの可能性が否定できない場合には以下で記すような治療に入ることが現実的な対応であると考えられる。

4. 治療

MASの病態から考えられる治療法は、現に起きている炎症性サイトカインの異常産生のスパイラルを止めることにある。従って、原因は違うものの、同じくT細胞やマクロファージの活性化による血球貪食が起きる家族性(遺伝性)HPS/HLHに対して奏功する治療法はMASに対しても

有効であることが予想される。一次性HPS/HLHに対してステロイドや免疫抑制剤を中心とした免疫抑制療法が行われていることから、小児のsJIAによるMASや膠原病に併発するMASに対して同様の免疫抑制療法が行われてきており実際に有効であるが、その選択に関してのrandomized controlled study (RCT) はないためあくまで文献報告や経験に基づいて治療されているのが現状である。

小児のHPS/HLHに対しては2004年に発表されたHLH-2004プロトコルが用いられている。これはデキサメサゾン、シクロスポリン、エトポシドの投与を含み、さらには中枢神経症状を呈するような重症例にはメソトレキサートの髄注を行うというものである。そして遺伝性HPS/HLHや難治例には造血幹細胞移植が行われる。MASに対しても同様の免疫抑制療法を中心に行われている。ベースとなる自己免疫疾患の治療を兼ねる意味で、基本となる治療はパルス療法を含むステロイド治療であり、実際に初期治療として半数以上の症例で効果がみられている。ステロイドの投与量は、原病の自己免疫疾患の治療と同様に、血球減少の程度が軽く進行も緩徐であれば中等量以下でも足りる場合もあるが、MASが出現してくる際には比較的進行も速く血球減少のスピードも程度も重篤なケースがしばしばみられ、その場合にはためらうことなくパルス療法(メチルプレドニゾン1,000 mg/日×3日)が必要となる。

しかしステロイド不応例もしばしば経験され、それらの重症例に対してはシクロスポリン、シクロフォスファミドなどの免疫抑制剤が試みられている。特にシクロスポリンがMASに対しては有効であり、2~5 mg/kg/日の経口シクロスポリンが用いられる。大量ガンマグロブリン療法も小児のMASに対して有効であるという報告もあり、特に感染症によるMASとの鑑別が困難なケースには積極的に用いられる。またFDPやD-

トピックス

ダイマーが高値となりDICを併発していることが疑わしい場合には抗凝固療法を併用し、さらにサイトカインストームが一時的に緩和されることを期待し血漿交換療法も考慮すべきである。TNF- α がMASの発症メカニズムにおいて重要な役割を果たしていることから、インフリキシマブやエタネルセプトなどの抗TNF- α 抗体の生物製剤がすでに用いられ奏功している報告もあるが、文献横断的な解析からは約5%のMAS患者で抗TNF- α 製剤が逆にMASを誘発していたとされており注意を要する。これらの治療法によってもなお治療抵抗性である場合は、HLH-2004プロトコールにも記載のあるエトポシドが用いられ有効であったという報告もある¹⁰⁾。

おわりに

膠原病治療においてHPS/HLHはしばしば遭遇する病態で適切に対処しないと致死的な臨床経過をたどるが、それに対する確立したプロトコールが存在しないため、臨床現場においては個々のケースの症状・検査値・進行するスピードに応じて膠原病の治療に準じた免疫抑制療法を行っているのが現状である。原病の種類や、高サイトカイン血症やフェリチンなどの検査値などにより最適の治療法が異なると考えられ、今後の症例の蓄積や臨床トライアルなどを通して治療

法の確立が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Usmani GN, et al: Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol* 161 : 609–622, 2013.
- 2) Grom AA, Mellins ED: Macrophage activation syndrome : advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 22 : 561–566, 2010.
- 3) Fukaya S, et al: Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases : analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 47 : 1686–1691, 2008.
- 4) Min JK, et al: Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol* 32 : 119–121, 2003.
- 5) Vastert SJ, et al: Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 49 : 441–449, 2010.
- 6) Allen CE, et al: Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 50 : 1227–1235, 2008.
- 7) Tsuda H: Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 65 : 215–226, 1997.
- 8) Kumakura S, et al: Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 14 : 205–215, 2004.
- 9) Davi S, et al: An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 38 : 764–768, 2011.
- 10) 勝又康弘, 他: 全身性強皮症を基礎疾患とした血球貪食症候群 (HPS) にEtoposideが著効した1症例. *リウマチ* 42 : 820–826, 2002.