

第19回EBウイルス感染症研究会

第5回血球貪食症候群研究会

プログラム・抄録集

開催日 平成21年3月7日(土) 11:00~19:15

会場 ベルサール八重洲 2階「Room B・C」

東京都中央区八重洲 1-3-7

八重洲ファーストフィナンシャルビル 2F TEL: 03-3346-1396

EBウイルス感染症研究会

世話人

大賀 正一	九州大学大学院成長発達医学
岡野 素彦	北海道立衛生研究所
金兼 弘和	富山大学大学院小児科学
河 敬世	大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科
木村 宏	名古屋大学大学院ウイルス学
土屋 滋	東北大学大学院小児病態学
森 雅亮	横浜市立大学大学院発生成育小児医療学
森尾 友宏	東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学
森本 哲	自治医科大学小児科
谷内江 昭宏	金沢大学大学院小児科学
脇口 宏	高知大学医学部小児思春期医学

監査

岡村 隆行	琉球大学医学部小児科
-------	------------

共 催 EBウイルス感染症研究会／グラクソ・スミスクライン株式会社

第5回血球貪食症候群研究会

代表世話人

河 敬世	大阪府立母子総合医療センター血液・腫瘍科
中村栄男	名古屋大学

幹事

小児科	今宿 晋作(高砂西部病院)
内 科	三浦 偉久男(聖マリアンナ医科大学)、津田 弘之 (熊本市市民病院)
基 礎	大島 孝一(久留米大学)、高田 賢蔵(北海道大学) 山本 健(九州大学)、堀内 久徳(京都大学) 藤本 純一郎(国立成育医療センター)
事務局	石井 榮一(愛媛大学)
会 計	大賀 正一(九州大学)
会計監事	安川 正貴(愛媛大学)

共 催 血球貪食症候群研究会／協和発酵キリン株式会社／CSL ベーリング株式会社

会場のご案内

ベルサール八重洲

周辺地図



- 【交通】 「日本橋駅」 A7 出口 直結（東西線・銀座線・浅草線）
「東京駅」 八重洲北口 徒歩3分（JR線・丸ノ内線）

ご案内とお願い

研究会参加登録受付

- 1) 平成 21 年 3 月 7 日（土）午前 10 時 00 分より研究会会場前総合受付にて参加受付を行います。
- 2) 参加費は 3,000 円(学生 1,000 円)です。受付の際にネームカードと抄録集をお受け取り下さい。

演題の発表要領

- 1) 発表形式
 - ・口演発表のみで行います。
 - ・PC プレゼンテーションに限定します。
 - ・CD-R, USB メモリーによる発表が可能です。
- 2) 発表時間
 - ・一般演題の口演時間は、各プログラムをご参照ください。（質疑応答は、5-10 分程度です）
 - ・招待講演は、口演時間 20 分、質疑応答時間 10 分です。
 - ・特別講演は、口演時間 45 分、質疑応答時間 10 分です。
- 3) 発表受付
 - ・ご発表の 30 分前までに発表用データを PC 受付までお持ちください。
 - ・PC 受付にて文字等の確認をお願いします。
- 4) 座長・演者へのお願い
 - ・演題が詰まっておりますので担当の時間を厳守してください。
 - ・次座長・次演者は講演開始の 10 分前までに次座長席・次演者席にお着き下さい。

懇親会について

研究会終了後、懇親会を行います。多数のご参加をお待ちしております。

研究会についてのお問い合わせ

EB ウイルス感染症研究会事務局
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
高知大学医学部小児思春期医学教室内
事務局長 前田明彦
TEL: 088-880-2355 FAX: 088-880-2356

第 5 回血球貪食症候群研究会

当番世話人 大阪府立母子保健総合医療センター 河 敬世
TEL : 0725-56-1220(代)

第19回 EB ウイルス感染症研究会

開 会 挨拶

11:00~11:05

診断と病理

11:05~12:00

座長 藤原 成悦 国立成育医療センター研究所 母児感染研究部

1. 新規 EBV 感染細胞同定法の確立と慢性活動性 EBV 感染症への応用

木村 宏、岩田誠子、山内洋平、西山幸廣(名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学)
河邊慎司、後藤研誠、伊藤嘉規、小島勢二(同、小児科学)

2. 蚊刺による水疱の細胞成分を解析した慢性活動性 EB ウイルス感染症の 1 例

和田泰三、中川裕康、橋田暢子、柴田文恵、刀祢裕美、清水正樹、東馬智子、笠原善仁
谷内江昭宏(金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)

3. Churg-Strauss 症候群として治療を受けていた CAEBV の一例

上原貴博、忍頂寺毅史、森崇晃 (亀田メディカルセンター小児科)
谷内江昭宏 (金沢大学医薬保健研究域小児科)

ランチオンセミナー

12:10~13:10

CAEBV に対するシタラピン大量療法の位置付け

共催 日本新薬株式会社

座長	河 敬世先生	大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科
講演1	新井 文子先生	東京医科歯科大学医学部 血液内科
講演2	近藤 統先生	大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科
講演3	杉山 幸輝	日本新薬株式会社・学術部

症例

13:20~14:00

座長 岡村 隆行 琉球大学医学部小児科

4. 重症肝炎で発症し VP16-CHOP 療法が奏功した EB ウイルス関連血球貪食症候群(EBV-HLH)の 1 例

瀧本朋子、神野俊介、大賀正一、石村匡崇、保科隆之、高田英俊、楠原浩一
原 寿郎(九州大学大学院医学研究院成長発達医学(小児科))

5. 一卵性双生児の姉のみに発症し、健常な妹から同系末梢血幹細胞移植を施行した慢性活動性 EB ウイルス感染症の一例

望月一弘、伊藤正樹、佐野秀樹、小林正悟、細矢光亮(福島県立医科大学医学部 小児科)
菊田 敦(福島県立医科大学医学部 臨床腫瘍センター)、大戸 斉(福島県立医科大学医学部 輸血移植免疫部)
木村 宏(名古屋大学大学院 ウイルス学)、伊藤嘉規、後藤研誠(名古屋大学大学院 小児科学)

招待講演**14:00~14:30**

座長 岡野 素彦 北海道立衛生研究所

CAEBV in Korea

Young-Hyeh Ko, M.D.

Professor of Pathology, SAMSUNG Medical Center

特別講演**14:30~15:30**

座長 脇口 宏 高知大学医学部小児思春期医学

慢性活動性 EBV 感染症の治療法 CAEBV の治療

河 敬世

大阪府立母子保健総合医療センター 院長（血液・腫瘍科）

コーヒーブレイク**15:30~16:00**

第5回血球貪食症候群研究会

《セッション1：病態・病理》(16:00-16:20) 座長 谷内江昭宏 金沢大学 小児科

1. 感染症関連血球貪食症候群における CTLA-4 遺伝子多型の検討

神波信次 中山京子 芳山恵 吉川徳茂 (和歌山県立医科大学 小児科)

2. EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 3 例における免疫学的・ウイルス学的解析

田村賢太郎¹⁾ 西田直徳¹⁾ 倉本崇¹⁾ 榎久乃¹⁾ 野村恵子¹⁾ 金兼弘和¹⁾ 柳沢龍²⁾

和田泰三³⁾ 谷内江昭宏³⁾ 宮脇利男¹⁾

富山大学医学部小児科¹⁾ 信州大学医学部小児科²⁾ 金沢大学医学部小児科³⁾

《セッション2：アンケート調査報告》(16:20-16:35) 座長 石井榮一 愛媛大学 小児科

3. 小児の EBV-HLH の診断と治療の現状

子川和宏 浅野健 石井榮一 (日本小児血液学会 HLH 委員会)

《セッション3：新生児の HLH》(16:35-17:05) 座長 森本哲 自治医科大学 小児科

4. 肺へモジデローシスを伴った新生児期発症血球貪食性リンパ組織球症の 1 例

森岡一朗 藤岡一路 森川悟 三輪明弘、榎本真宏 柴田暁男 早川晶 横山直樹

松尾雅文 (神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野)

5. 肝生検で ALK 陽性 histiocytosis を認めた胎児期発症 HLH の一男児例

高橋大二郎¹⁾ 松井美優¹⁾ 広間武彦¹⁾ 中村友彦¹⁾ 吉川健太郎²⁾ 小林法元²⁾,

山崎和子³⁾ 上松一永⁴⁾ 小木曾嘉文⁵⁾ 石井榮三郎²⁾

長野県立こども病院新生児科¹⁾, 同総合診療科²⁾, 信州大学感染防御学³⁾,

信州大学小児科⁴⁾, 長野県立こども病院臨床病理科⁵⁾

6. 新生児期発症の血球貪食性リンパ組織球症の特徴

鈴木信寛¹⁾⁷⁾ 森本哲²⁾⁷⁾ 大賀正一³⁾⁷⁾ 工藤寿子⁴⁾⁷⁾ 石田也寸志⁵⁾⁷⁾ 石井榮一⁶⁾⁷⁾

札幌医科大学¹⁾ 自治医科大学²⁾ 九州大学³⁾ 筑波大学⁴⁾ 聖路加国際病院⁵⁾

愛媛大学⁶⁾ 日本小児血液学会HLH/LCH委員会⁷⁾

《セッション4：重症度分類》 (17:05-17:25)

座長 津田弘之 熊本市民病院 血液・腫瘍内科

7. 集中治療を要した重症 EB ウイルス関連血球貪食症候群(EB-VAHS)の1例

土居崎小夜子 大森大輔 兵藤玲奈 坂口大俊 吉田奈央 松本公一 加藤剛二
(名古屋第一赤十字病院 小児医療センター 血液腫瘍科)

8. 成人 non-EBV-VAHS の重症度と治療；単一施設での後方視的検討

辻隆宏 山崎浩 津田弘之 (熊本市民病院 血液・腫瘍内科)

《セッション5：SCT》 (17:25-17:55)

座長 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

9. 再移植後早期に血球貪食症候群 (HPS) の再燃を認めた RI-CBT の1例

納富誠司郎 加藤格 足立壯一 大封智雄 才田聡 森嶋達也 松原央 梅田雄嗣
渡邊健一郎 中畑龍俊 (京都大学医学部附属病院 小児科)

10. 小児血球貪食症候群に対する造血細胞移植の全国調査

大賀正一¹⁾⁵⁾ 工藤寿子⁵⁾ 森本哲⁵⁾ 大杉夕子²⁾ 澤田明久³⁾ 井上雅美³⁾ 田淵健⁴⁾
鈴木信寛⁵⁾ 石田也寸志⁵⁾ 本荘哲¹⁾ 原寿郎¹⁾ 加藤俊一⁵⁾ 石井榮一⁵⁾
九州大学¹⁾ 大阪市立総合医療センター²⁾ 大阪府立母子保健総合医療センター³⁾
神奈川県立こども医療センター⁴⁾ 日本小児血液学会 HLH/LCH/SCT 委員会⁵⁾

11. Posttransplant HPS のリスクファクター：単一施設での解析

小山真穂、井上雅美、河敬世 (大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科)

《セッション6：自己免疫疾患》 (17:55-18:10)

座長 金兼弘和 富山大学 小児科

12. MAS の診断と治療の現状

森雅亮 (横浜市立大学医学部 小児科)

— — — — — — — — — — 【 休 憩 】 — — — — — — — — — —

《特別講演》 (18:25-19:15)


座長 石井榮一 愛媛大学大学院医学系研究科小児医学

Perforin dependant cytotoxicity limits T cell activation by 'pruning' dendritic cell populations after viral infection.

Divisions of Immunobiology and Heme/Onc/BMT, Department of Pediatrics

University of Cincinnati, School of Medicine Cincinnati Children's Hospital Medical Center

Michael B. Jordan, M.D.

A decorative graphic of a scroll with a black outline and rounded corners. The scroll is partially unrolled, with the top and bottom edges showing a greyish shadow. The text is centered within the scroll.

**第 19 回 EB ウイルス感染症研究会
講演抄録**

Abstracts

特別講演

慢性活動性 EBV 感染症の治療法

河 敬世

大阪府立母子保健総合医療センター 院長（血液・腫瘍科）

EB ウイルス(EBV)の代表的な慢性感染症が、いわゆる慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) であるが、その存在が世界的に認知されるようになったのは比較的最近のことである。急性型の IM とは異なり、EBV に対する何らかの免疫不全 (primary の) を有する個体に発症するのではないかと考えられていたが、そのような事実はなく、病態が明らかにされるまでに 10 年を要した。この間に、(1) 数年~10 数年の経過でほぼ全例が死に至ること、(2) EBV 感染した T/NK リンパ増殖症がみられること、(3) その増殖は monoclonal パターンを示す場合が多いが、形態学的には atypical lymphocyte であること、(4) 末梢血中の EBV-DNA 量は、自然経過では検出感度以下にはならないこと、などが明らかにされた。さらに蚊アレルギーや種痘様水疱症も類似疾患であることが判明し、これらは EBV-associated T/NK-cell LPD (lymphoproliferative disease) と総称されている。

本邦には HTLV-1-associated T-cell lymphoma/leukemia の患者が多い。HTLV-1 が CD4 陽性 T リンパ球に感染し発症するが、これらの感染細胞の根絶が治癒に繋がる。CAEBV も同様であり、EBV 感染した T や NK 細胞を根絶する必要がある、という考え方の新しい治療戦略を立て今日に至っている。内容は、(a) 免疫化学療法で cooling を行い、その後に (b) 多剤併用化学療法を行う。もし感染細胞の根絶ができなければ、(c) 造血幹細胞移植を行う、というものである。

最初の移植は HLA 一致の兄弟間移植で、無事成功した(Lancet 356:223,2000)。前処置は骨髄破壊的で TBI+VP+CY を基本とし、その後も症例を集積した。移植成績は 60~70%で推移し、不治の病に対しては満足できる数字であったが、骨髄非破壊的前処置の導入により、状況は一変した。本講演では、移植までの治療法、ドナー選択、前処置法、移植後の管理等について述べたい。

新規 EBV 感染細胞同定法の確立と慢性活動性 EBV 感染症への応用

木村 宏、岩田誠子、山内洋平、西山幸廣(名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学)
河邊慎司、後藤研誠、伊藤嘉規、小島勢二(同、小児科学)

【目的】慢性活動性 EBV 感染症患者の診断・発症病理の解明には、EBV 感染細胞の定量と同定が必須である。これまで、末梢血中の EBV 感染細胞を同定するための再現性の高い方法は無く、磁気ビーズなどにより細胞分画を分けた後に定量 PCR を行うなどの間接的な方法が行われていた。今回我々は、flow cytometric in situ hybridization (FISH)法を用い、浮遊細胞系で EBV 感染細胞の正確な定量と同定を同時に行う迅速システムを確立し、慢性活動性 EBV 感染症患者へ応用した。

【材料と方法】EBV 感染細胞株およびヒト末梢血単核球を用い、以下の手順で FISH 法を行った。1)PE もしくは PC5 標識モノクローナル抗体を用いて細胞表面抗原を染色、2)細胞を固定、膜に孔をあけ、3) EBV-encoded small RNA (EBER)に特異的な FITC 標識プローブと hybridization、4)FITC 蛍光を増幅後 flow cytometry により測定。

【結果】各種 EBV 感染細胞株を用い、FISH 法で EBER と細胞表面抗原との多重染色が可能であることを確認した。また、EBV 陽性細胞と陰性細胞を混合し、検出限界を検討した結果、EBV 陽性細胞 0.01-0.1% まで検出可能であった。慢性活動性 EBV 感染症患者に対して本法を応用したところ、末梢血単核球の 1.7-25.9%が EBER 陽性であった。表面抗原との多重染色により、種痘様水疱症を伴う慢性活動性 EBV 感染症患者 3 症例では、いずれも末梢血の $\gamma\delta$ T 細胞が EBV に感染していた。

【考察】今回確立した FISH 法は、末梢血中の EBV 感染細胞を特異的かつ高感度に検出できる新規技術である。一連のプロセスを数時間で施行できるため、従来の方法と比べて迅速性にも優れている。この方法を用いれば、末梢血中の EBV 感染細胞数の定量のみならず、細胞の詳細な characterization が可能となるため、慢性活動性 EBV 感染症をはじめとする EBV 関連疾患の診断・発症病理解析に極めて有用である。

蚊刺による水疱の細胞成分を解析した慢性活動性 EB ウイルス感染症の 1 例

和田泰三、中川裕康、橋田暢子、柴田文恵、刀祢裕美、清水正樹、東馬智子、笠原善仁、谷内江昭宏
金沢大学医薬保健研究域医学系小児科

【緒言】蚊刺過敏症は、通常の虫刺されとは異なり、蚊刺部の水疱・潰瘍・壊死形成といった激しい局所症状に加え、発熱・リンパ節腫脹などの全身症状を伴うことが特徴である。本症は、慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)、特に NK 細胞感染型の CAEBV でしばしば認められる。一方、健常人でも蚊刺後に比較的強い局所反応を示し、水疱形成する場合も知られているが、その機序は唾液腺物質に対するアレルギー反応とされている。今回、我々は、蚊刺過敏症における水疱内の細胞成分を、蚊刺後に水疱形成した健常人と比較し検討する機会を得たので報告する。

【症例】7歳男児。2008年5月より蚊刺後の発赤腫脹が著明で、水疱やびらんを形成し、痂皮化することを繰り返した。また毎週のように高熱を出すようになり、当科に紹介された。末梢血 EBV コピー数は $1.3 \times 10^6/10^6$ WBC と著増し、EBV-TR 解析では単クローン性の増殖が示唆された。末梢血リンパ球サブセット解析では、HLA-DR を発現した活性化 NK 細胞が増加していた。分離したリンパ球亜群における EBER-ISH により、CD56+ NK 細胞の 81.6% に EBV 感染が確認された。

【結果】まず、蚊刺により水疱形成した健常小児における水疱内細胞成分をフローサイトメトリーにて解析したところ、T 細胞・B 細胞・NK 細胞はごく少量で、そのほとんどが CD203c 陽性のマスト細胞もしくは好塩基球であった。一方、蚊刺過敏症患者の水疱内には、CD203c+細胞のほかに活性化した NK 細胞が多数認められた。T 細胞はほとんど認められなかった。また患者では、末梢血を用いた好塩基球活性化試験においてヒトスジシマカ抗原に対して陽性反応を示した。

【考察】本例は、蚊刺過敏症にて発症した NK 細胞感染型の CAEBV と考えられた。患者水疱内には、CD203c+細胞のほかに EBV が感染していると思われる活性化 NK 細胞が多数認められ、潰瘍・壊死形成など水疱病変の重症化に関与している可能性が示唆された。

Churg-Strauss 症候群として治療を受けていた CAEBV の一例

上原貴博, 忍頂寺毅史, 森崇晃 (亀田メディカルセンター小児科)

谷内江昭宏 (金沢大学医薬保健研究域小児科)

【緒言】慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)は多彩な臨床症状を示すため,往々にして診断に遅れを生じる.今回われわれは,皮膚科にて Churg-Strauss 症候群と診断,治療を受けていた症例を経験した.

【症例】12 歳男児

【主訴】発熱、水疱を伴う皮疹

【既往歴】2004 年 6 月(8 歳時)蚊アレルギー疑い

【現病歴】2005 年 6 月(9 歳時)より Churg-Strauss 症候群として,当院皮膚科でプレドニゾロン,アザチオプリンなどの投与を受けていた.

2 か月前より微熱および皮疹の増強あり,1 か月前にはメチルプレドニゾロンのパルス療法を行った.

2 週間前より再び 38 度台の発熱が出現したため,精査加療目的にて同科入院となった.

【入院後経過】入院後,プレドニゾロン 1mg/kg/d を継続,アザチオプリンを 2mg/kg/d に増量したが,39°C 台の発熱が続いた.白血球・血小板減少,肝逸脱酵素の上昇などを認め,血球貪食症候群が疑われたため,入院 8 日目に小児科紹介となった.

【紹介時検査所見】WBC 2400/ μ l RBC 507×10^4 / μ l Hb 13.2g/dl Plts 7.5×10^4 / μ l

Fbng 152mg/dl FDP 8.3 μ g/ml DD 4.4 μ g/ml

Na 139 mEq/l UN 13 mg/dl Cr 0.5 mg/dl alb 3.4g/dl

T.bil 0.5 mg/dl γ -GTP 18 IU/l AST 132 IU/l ALT 152 IU/l LDH 984 IU/l

T.chol 203 mg/dl TG 306 mg/dl CRP 0.06 mg/dl

Ferritin 1140 ng/ml s-IL2R 4478 U/ml

骨髄:有核細胞数 25.1×10^4 / μ l 血球貪食像を多数認める.悪性像なし.

【紹介後経過 1】血球貪食症候群と考えられ,サイトカインの測定,皮膚生検組織の EBER 染色、血中 EB ウイルスの定量などを行った。アザチオプリンを中止し,サイクロスポリン投与を追加した。

【特殊検査】IL-6 13 pg/ml Neopterin 170 nmol/L TNF- α < 5 pg/ml sTNFR I 7,100 pg/ml sTNFR II 24,000 pg/ml IL-18 4,550 pg/ml EBV DNA 4.4×10^4 copies/ 10^6 WBC

皮膚生検 EBER 染色:EBER 陽性細胞の浸潤を多数認める.

【紹介後経過 2】本例は CAEBV と考えられた(末梢血リンパ球亜群の解析により NK type と判明).

画像検査にて両腎,膈頭部および肺野にも浸潤が疑われ,NK cell LPD として VP-16 投与を開始し,病勢の鎮静を得た.血縁では HLA 血清型 2 座不一致ドナーしか得られず,非血縁造血幹細胞移植目的にて東大小児科に転院となった.

【考察】Churg-Strauss 症候群と診断された際の標本を再検討したところ EBER 陽性細胞の浸潤を多数認め,当初より本態は CAEBV であったものと思われる.

組織学的に好酸球浸潤が高度で血管炎の存在もあり,鑑別診断として興味深い症例と考えられる.

一般演題 4

重症肝炎で発症し VP16-CHOP 療法が奏功した EB ウイルス関連血球貪食症候群(EBV-HLH)の 1 例

瀧本朋子、神野俊介、大賀正一、石村匡崇、保科隆之、高田英俊、楠原浩一、原 寿郎

九州大学大学院医学研究院成長発達医学(小児科)

【症例】2歳7か月、インドネシア人の女兒。発熱8日目に黄疸、皮疹および肝障害を指摘され、9病日に当科に紹介入院した。高熱が持続し、顔面と体幹部に散在する粟粒大紅斑、肝腫と胸腹水がみられたが、脾腫とリンパ節腫脹はなかった。血液検査では WBC 6790/ μ l、Hb 10.6g/dl、Plt 17 万/ μ l、AST 2298 IU/L、ALT 885 IU/L、LDH 2784 IU/L、Ferritin 36819 ng/ml で 2 系統以上の血球減少はなかったが、骨髄に血球貪食像を認めた。EBV VCA IgG 160 倍、EBV VCA IgM 10 倍未満、EBNA 10 倍未満、EBV-DNA 定量は、血清 20000 copies/ml、CD4+細胞 500copies/ μ g DNA および CD8+細胞 20000 copies/ μ g DNA と増加していた。Southern blot 解析(EBV-TR)にて単クローン増殖が示唆され、他のウイルス感染、原発性 HLH および悪性疾患を否定して、EBV-HLH と診断した。

【経過】PSL/VP16/CyA 投与(HLH-2004 プロトコール)に加え、 γ globulin 投与及び mPSL パルス療法を行うも解熱は一時的で黄疸と肝障害も持続したため、治療開始後 6 週目より VP16-CHOP 療法を開始した。本療法開始後、発熱や黄疸等の症状は速やかに改善し、5 コース終了時に末梢血 EBV-DNA は感度未満となった。患児は VP16-CHOP 療法全 6 コース終了 20 ヶ月後の現在まで再燃なく経過している。

【考察】HLH-2004 プロトコールで寛解導入できない難治性 EBV-HLH の治療法は確立していない。当科では 2000 年以降、本例を含めた難治性 4 例に VP16-CHOP 療法を行い 3 例に寛解をえた。1 例は不応で緊急に非血縁臍帯血移植を施行したが、全例再燃なく寛解を維持し CAEBV にも移行していない。同種造血細胞移植が必要な難治性 EBV-HLH は稀であり、HLH-2004 不応 EBV-HLH 例に対する多剤併用化学療法を含む統合的治療確立のための前向き研究が必要である。

一卵性双生児の姉のみに発症し、健常な妹から同系末梢血幹細胞移植を施行した
慢性活動性 EB ウイルス感染症の一例

望月一弘、伊藤正樹、佐野秀樹、小林正悟、細矢光亮(福島県立医科大学医学部 小児科)

菊田 敦(福島県立医科大学医学部 臨床腫瘍センター)

大戸 斉(福島県立医科大学医学部 輸血移植免疫部)

木村 宏(名古屋大学大学院 ウイルス学)、伊藤嘉規、後藤研誠(名古屋大学大学院 小児科学)

【緒言】我々は昨年の本研究会にて一卵性双生児の姉のみに慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)を発症し、妹は EBV に対して通常の既感染パターンを呈している稀な症例を報告した。その後、CAEBV の姉に対して健常な妹から同系末梢血幹細胞移植を施行したので、移植後の経過を報告する。

【症例】現在 19 歳の一卵性双生児(卵性診断にて確認)の姉。約 6 年前より発熱、肝脾腫を繰り返し、2007 年 9 月に末梢血 EBV ゲノム上昇(4.7×10^5 コピー/ μgDNA)より上記と診断された。主な EBV 感染細胞は T 細胞および NK 細胞で、モノクローナルな増殖を示した。VP16+PSL+CyA や COOP/ABVD 交代療法にて治療したが、EBV ゲノムは 10^6 - 10^7 レベルと高値で推移し、その後も発熱、肝脾腫を繰り返した。一方、一卵性双生児の妹は生来健康で EBV 抗体価は通常の既感染パターン、EBV ゲノムは測定感度以下であった。本症例の EBV ゲノムは高値で推移し、再燃を繰り返していることから、根治目的に 2008 年 4 月 16 日に一卵性双生児の妹をドナーとして、Flu(150mg/mm)+LPAM(140mg/mm)による前処置の後、同系末梢血幹細胞移植を施行した。移植後 day9 に生着(白血球増加)し、EBV ゲノムは一時的に 10^2 レベルまで低下したが、移植後 4 ヶ月以降は 10^3 レベルで推移している。現在移植後 10 ヶ月が経過したが、発熱などの臨床症状はなく、全身状態は良好である。

【結語】自験例は遺伝学的に同一である一卵性双生児の一方にのみ CAEBV を発症した稀な症例であり、CAEBV の病因を考える上で、宿主の免疫不全による発病説を否定し得る症例と考えられる。今後、長期的に寛解を維持できるのか、EBV ゲノムの推移を含め慎重に経過を追っていく必要がある。

**第 5 回血球貪食症候群研究会
講演抄録**

Abstracts

特別講演

Perforin dependant cytotoxicity limits T cell activation by 'pruning' dendritic cell populations after viral infection.

Jennifer Lykens, Catherine Terrell, Erin Zoller, and Michael B. Jordan
CCHMC/ University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA

Precise control of the immune response is critical because effective responses may be both life-saving and quite toxic to the host. The importance of this precision is illustrated by the human disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Individuals born with a variety of genetic mutations affecting perforin-dependant cytotoxic function may experience dramatic and overwhelming episodes of immune activation, which define HLH. Similarly, perforin-deficient (*prf*^{-/-}) mice have been recognized to develop an HLH-like disease process following infection with lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV). The basis for this abnormal immune activation is not defined, though deficient cytotoxic elimination of infected cells has been presumed to underlie immune abnormalities in these mice. We examined both *prf*^{-/-} and beige mice, which have distinct genetic abnormalities affecting perforin dependent cytotoxic function, and found that they both develop exaggerated T cell responses with abnormally increased T cell activation and interferon gamma (IFN- γ) production after LCMV infection. Notably, this heightened T cell activation occurs while mutant and wild type mice have similar overall viral burdens. Utilizing a variety of *in vivo* and *in vitro* assays, we have found that this excessive IFN- γ production is not due to an intrinsic abnormality of the mutant T cells. Rather, it is secondary to abnormal antigen presentation by CD11c⁺ dendritic cells (DC's). We have found that splenic DC populations from *prf*^{-/-} mice continue to present antigen long after antigen presentation is suppressed in wild type mice. Using unique limiting dilution assays, we have determined that DC populations from *prf*^{-/-} mice harbor increased frequencies of T cell stimulating DC's. Furthermore, *in vivo* inhibition of caspases selectively increases the T cell stimulatory function of DC populations from wild type, but not *prf*^{-/-} mice. Collectively, these findings suggest that cytotoxic killing serves to dampen immune activation by selectively 'pruning' highly stimulatory cells from DC populations after viral infection.

Supported by grants from the Histiocytosis Association of America, USIDNET, and NIH HL091769.

指定演題 1

感染症関連血球貪食症候群における CTLA-4 遺伝子多型の検討

芳山 恵, 中山京子, 神波信次, 吉川徳茂

和歌山県立医科大学小児科

近年原発性血球貪食リンパ組織球症の原因遺伝子が同定され, 病態解明が進んでいる. 一方, 2 次性血球貪食症候群は様々な原因, 状況で発症するが, その発症機序は不明な点が多い. これまで Granzyme B, TNF- α , TGF- β の遺伝子多型が 2 次性血球貪食症候群で検討され, 発症との関連が報告されている. 今回, 感染症関連血球貪食症候群において T 細胞抑制性補助シグナルである Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) の遺伝子多型について検討したので報告する. 【方法】患者群 43 例, コントロール群 100 例の genomic DNA を用い, 4 つの多型部位 (-C318T, +A49G, AT リピート数, CT60) を PCR-RFLP 法, Direct シークエンス法で解析した. 患者群とコントロール群の多型頻度について, また各遺伝子多型と臨床症状, 検査値との相関について検討した. 【結果】AT リピート数において疾患群とコントロール群に多型頻度に有意差を認め, AT リピート数は血清 sIL-2R 値と相関がみられた. また, CT60 の遺伝子多型と血清 sIL2R 値に相関がみられた. 【考察】CTLA-4 の T 細胞抑制シグナルが弱くなる多型頻度が疾患群に高かったこと, また, sIL2R 値も高値を示したこと, から病態への関与が考えられた. 今後症例数を増やして検討したい.

指定演題 2

EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 3 例における免疫学的・ウイルス学的解析

田村賢太郎¹⁾、西田直徳¹⁾、倉本崇¹⁾、榊久乃¹⁾、野村恵子¹⁾、金兼弘和¹⁾、柳沢龍²⁾、和田泰三³⁾、谷内江昭宏³⁾、宮脇利男¹⁾

富山大学医学部小児科¹⁾、信州大学医学部小児科²⁾、金沢大学医学部小児科³⁾

【はじめに】今回、我々は EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) の 3 例を経験した。2 例は重症であったが HLH-2004 プロトコールによりすみやかに改善を認めた。1 例はステロイド単剤のみで改善した軽症例であった。免疫学的・ウイルス学的解析も含めて報告し、それぞれの特徴について考察する。【症例 1】生来健康な 6 歳男児。伝染性単核症の診断で外来経過観察中に嘔吐を認め再診し、各種検査で EBV-HLH と診断した。TCR-V β レパートア解析では TCR-V β 3+CD8⁺T 細胞の異常増殖を認め、同細胞にモノクローナルな EBV 感染を認めた。ステロイド単剤投与では軽快せず、HLH-2004 プロトコールに従って治療を開始し、初期治療相により寛解となった。【症例 2】生来健康な 1 歳 4 か月男児。3 週間持続する発熱、汎血球減少、肝逸脱酵素の上昇のため当科紹介となり、各種検査により EBV-HLH と診断した。TCR-V β レパートア解析では異常増殖は確認できなかったが、CD8⁺T 細胞へのモノクローナルな EBV 感染を認めた。HLH-2004 プロトコールに従って治療を開始し、すみやかに改善を認め、初期治療相で寛解となった。【症例 3】生来健康な 1 歳 7 か月女児。9 日間持続する発熱、汎血球減少、肝逸脱酵素の上昇のため当院紹介となった。各種検査に加えて、TCR-V β 17+CD8⁺CD5^{dim}T 細胞への EBV 感染が示唆され、EBV-HLH と診断した。前医でステロイドの投与をされていたが、当院受診時はすでに発熱はなく、その後は無治療で自然寛解となり外来経過観察中である。【考察】3 例とも EBV-DNA ゲノム数の増加と CD8⁺T 細胞の EBV 感染を確認し、EBV-HLH と診断できた。EBV-DNA コピー数の測定と EBV 感染細胞の同定が EBV 感染の関与を証明するために有用と考えられた。EBV-HLH にはステロイド単剤で軽快するものから、VP-16、CyA による治療を必要とするものまで多様である。今回のように免疫学的解析を追加することでより詳細に病態を把握することができ、治療方針・治療効果を決めていくうえで有用と考えられる。

指定演題 4

肺ヘモジデローシスを伴った新生児期発症血球貪食性リンパ組織球症の1例

森岡一朗、藤岡一路、森川 悟、三輪明弘、榎本真宏、柴田暁男、早川 晶、横山直樹、松尾雅文
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

【緒言】新生児期発症の血球貪食性リンパ組織球症（以下 HLH）は稀な疾患である。さらに肺ヘモジデローシスを伴った続発性 HLH の報告例はない。今回我々は、肺ヘモジデローシスを伴った新生児 HLH の1例を経験したので報告する。

【症例】症例は在胎 37 週 4 日、2,758g、アプガースコア 9 点/9 点で出生の男児。帝王切開にて出生後、新生児遷延性肺高血圧症のため、人工呼吸管理に加えて一酸化窒素吸入療法を日齢 9 まで行った。以降順調であり、日齢 13 に抜管、日齢 14 に経管栄養開始できた。しかし、日齢 15 に呼吸障害再燃のため再挿管。胸部 X 線異常・気管内血性分泌物より呼吸障害の原因は肺出血と診断した。血液検査にて、WBC 29,400 / μ l、Hb 11.3 / μ l、PLT 20.8 万 / μ l、CRP 陰性、AST 330 IU/l、LDH 1,243 IU/l、CPK 638 IU/l、APTT >180 sec、PT 14.1 %、Fib <50 mg/dl、D-dimer 13.1 μ g/ml と逸脱酵素の上昇と DIC を認めた。フェリチンは 103,008 ng/ml と著明に上昇していた。HLH を強く疑い、日齢 23 に骨髄検査を施行し血球貪食像を確認。また、発熱・血小板減少・NK 細胞活性の欠損も確認し HLH と確定診断した。Dexamethasone 投与を開始したが、肺出血は寛解・再燃を繰り返し、Cyclosporine A の開始、Limethason への変更を行った。しかし、全身の出血傾向は認めないにも関わらず、肺出血は進行し心不全も併発した。日齢 56 から m-PSL pulse を開始したが、呼吸循環不全のため日齢 58 に死亡した。剖検は承諾が得られなかった。

【考案】本症例の HLH の原因に関しては、HSV・EBV・CMV などの感染症、先天性免疫不全症、悪性腫瘍は臨床経過・検査より否定され、FHL の原因である Perforin、Munc13-4、Syntaxin11 にも異常を認めなかった。本症例の臨床症状として肺出血が特徴的であったため、気管洗浄液の検討を行ったところ、組織球内にベルリン青染色陽性のヘモジデリンを認め、肺ヘモジデローシスの病態を呈していた。本症例では各種検査が陰性で肺ヘモジデローシスの原因特定には至らなかったが、これによるマクロファージの活性化が高じて HLH を発症したものと考えた。

肝生検で ALK 陽性 histiocytosis を認めた胎児期発症 HLH の一男児例

高橋大二郎¹, 松井美優¹, 広間武彦¹, 中村友彦¹, 吉川健太郎², 小林法元²,
山崎和子³, 上松一永⁴, 小木曾嘉文⁵, 石井栄三郎²
長野県立こども病院新生児科¹, 同総合診療科², 信州大学感染防御学³,
信州大学小児科⁴, 長野県立こども病院臨床病理科⁵

HPS/HLH は、原発性と二次性に分かれ、原発性には、T細胞の細胞障害による家族性 HLH や免疫異常に起因する HLH がある。また、組織球系自体の異常と思われる特発性の存在が示唆されている。最近、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性の HLH が報告されているが、われわれも胎児期発症と考えられる ALK 陽性 HLH を経験したので報告する。

症例は、6 か月、男児。家族歴に特記すべきことなく、出血性疾患や膠原病などの家族歴はなし。母体妊娠分娩歴は、母 28 歳、妊娠経過に異常を認めなかった。母体に血小板減少症は認めず、抗カルジオリピン抗体陰性、抗核抗体、リウマトイド因子は陰性。2008 年 7 月 23 日、在胎 38 週 3 日、初産骨盤位のため予定帝王切開で出産。出生体重 2,590g、Apgar score 9/10。日齢 1 から体幹に点状出血斑が出現した。日齢 2 に発熱し出血斑は体幹から臍径部に拡大した。血液検査では CRP 6.2mg/dl、血小板 $0.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ 。発疹があり、皮膚生検では CD3 陽性 T 細胞の浸潤を認めた。その後、肝脾腫と貧血がみられるようになり、連日血小板輸血を行った。トリグリセリド値、フィブリノーゲン値は正常であったが、フェリチン、可溶性 IL-2 受容体、尿中 β_2 MG は高値だった。NK 活性も低下傾向だった。CTL 活性は未検査。骨髄穿刺では巨核球は存在し、貪食像はみられなかった。肝生検では、赤血球破壊によるヘモジデリンの沈着、CD68 陽性の単球/組織球系細胞の浸潤がみられ一部で granuloma を形成していた。興味深いことにこれらの細胞は膜を中心に ALK 発現を認めた。パーフォリン発現に異常なく（金沢大学小児科笠原先生解析）、パーフォリンと MUNC13-4 遺伝子に明らかな変異はなかった（理科学研究所大嶋先生解析）。以上から HLH と診断し、HLH-94 プロトコールを開始した。肝脾腫、炎症所見は改善傾向だが血小板輸血は継続している。本例は、HLH の新たなタイプと考えられ、今後は、病因・病態、治療、予後の検討が重要と思われる。

新生児期発症の血球貪食性リンパ組織球症の特徴

鈴木 信寛^{1,7)}, 森本 哲^{2,7)}, 大賀 正一^{3,7)}, 工藤 寿子^{4,7)}, 石田也寸志^{5,7)}, 石井 榮一^{6,7)}

1)札幌医科大学, 2)自治医科大学, 3)九州大学, 4)筑波大学, 5)聖路加国際病院, 6)愛媛大学

7)日本小児血液学会 HLH/LCH 委員会

【はじめに】新生児期発症の血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) について散見される症例報告より, 年長児発症の HLH とは検査所見, 原因, 予後等に関して異なる可能性が考えられ検討を行うこととした.

【対象および方法】H9 年から H19 年に発症した新生児 HLH について日本小児血液学会会員へアンケート調査を行った. 解析の対象は, 生後 4 週以内に発症し, HLH2004 による HLH の診断基準に適合した症例, 家族歴があり家族性 HLH(FHL)と考えられる症例もしくは末梢血に血球貪食像を認め HLH が強く疑われた症例とした. 【結果】対象症例は 20 症例で男 10 例, 女 10 例. 在胎週数は 23 週~41 週で早産児 8 例, 満期産児は 12 例であった. HLH 発症日は生後 0~28 日(中央値 6.5 日)であったが, 出生日発症が 6 例と最多であった. 原因としては FHL 6 例, SCID 1 例, HSV 感染症 6 例, その他 7 例であった. 臨床検査所見では, 発熱は早産児では 1 例(12.5%)にしか認めなかった. また, 好中球減少と高 TG 血症を呈した症例は少数であった. しかし肝腫大, AST 優位の肝障害, 血小板減少, 高フェリチン血症, 低 Fbg 血症, 高 sIL-2R, NK 活性低下, 血球貪食像は多くの症例に認めた. 治療として γ -glob, ステロイド, 交換輸血・血漿交換が多く用いられており, CsA, ACV, VP-16 は半数近い症例に投与されていた. 造血細胞移植は 3 例に行われていた. 20 例の全生存率は 35%であったが, HSV-HLH では 33.3%, 原発性では 14.3%, その他によるものは 57.1%であった. 【考案・結語】新生児 HLH は稀な疾患であるが, 肝腫大, AST 優位の肝障害, 血小板減少を認めた場合 HLH の可能性を考慮する必要がある. その際, 頻度が多くまた予後不良であった HSV 感染症および原発性 HLH を念頭におき検査・治療を速やかにすすめて行くことが肝要と考えられた.

指定演題 7

集中治療を要した重症 EB ウイルス関連血球貪食症候群(EB-VAHS)の一例

土居崎小夜子、大森大輔、兵藤玲奈、坂口大俊、吉田奈央、松本公一、加藤剛二
名古屋第一赤十字病院 小児医療センター 血液腫瘍科

症例は1歳女児。家族歴に特記すべきことなし。発熱を主訴に近医を受診し、血液検査にて肝機能異常・高LDH血症・血小板減少・凝固異常を認め、当院へ紹介となった。末梢血中EBVの異常高値(5749226copy/ μ gRNA)と骨髄での血球貪食像を認め、EBV-AHSと診断し、PSLの投与とDIC治療を開始した。入院翌日より高度な出血症状と呼吸障害の進行を認め、ICUにて人工呼吸管理とJPLSG HLH2004プロトコールに沿った治療(DEX/VP-16/CsA)を開始した。出血症状の改善に1週間以上要し、治療に伴う高度の骨髄抑制、細菌感染症・アスペルギルス肺炎の発症、黄疸の進行など治療に難渋したが、ICU入室後22日で抜管し、26日目にICUを退室した。初期治療相中、VP-16の投与間隔が延長すると再燃と思われる発熱を繰り返し、EBVゲノムも10万コピー前後から減少しないため、10週でプロトコール治療を中止した。造血幹細胞移植も検討したが、両親の希望もあり、EBV感染細胞の根絶を目的とした化学療法を継続した。まずCHOP療法を3コース施行したが無効であったため、ESCAP療法(VP-16/PSL/THP-ADR/L-ASP)を3コース施行した結果、EBVゲノムは10万→5万→1万コピーと減少した。数コースの追加を予定したが、L-ASPによるアナフィラキシーを発症したため、無治療経過観察とした。現在、EBVゲノムは1000コピー前後と低値で安定しているが、胸部CTで気管支拡張と含気の不均衡を認める軽度の呼吸障害が残存している。その原因としては、長期挿管やアスペルギルス肺炎の影響が考えられ、Budesonide吸入、Clarithromycin、Montelukast Sodiumを投与中である。

[謝辞] 治療方針についてご助言を頂きました大阪母子保健総合医療センター 河 敬世先生に深謝いたします。

成人 non-EBV-VAHS の重症度と治療；単一施設での後方視的検討

辻 隆宏、山崎 浩、津田 弘之

熊本市民病院 血液・腫瘍内科

緒言；成人の VAHS、特に non-EBV-VAHS は一般に軽症であると推察されているが、その実態の詳細は未だ不明で、治療も経験的に行われている。本研究では、当院における成人 non-EBV-VAHS について、重症度および治療を中心に解析した。

方法；2000年1月～2008年12月のカルテベースで、成人 HLH 診断基準 (Tsuda) により診断された症例のうち、non-EBV-VAHS 症例が対象 (他の原因による HLH は臨床的に除外、EBV 関与例は抗体パターンあるいは PCR によって除外)。臨床的重症度の客観的指標として「入院日数」を用い、重症度スコアリング (Kawa) のための因子 ①フェリチン、②LDH、③血小板数、及び ④重症度スコアとの相関を統計学的 (ロジスティック回帰分析) に検討した。また、発症時血小板数 10 万以下の症例に関しては、血小板数 15 万以上への回復日数についても解析した。さらに、スコア 0-1 群におけるステロイド治療の必要性について検討を試みた。

結果；対象症例数は 37 例 (男 24 例、女 13 例、発症年齢は 17 歳～81 歳)。原因ウイルスは、サイトメガロウイルス；3 名、ヒトパルボウイルス B19；1 名、デングウイルス；1 名でその他は不明。重症度スコアに従って分類すると、スコア 0；14 名 (38%)、1；17 名 (46%)、2；4 名 (11%)、3；2 名 (5%) で、全例がスコア 3 以下の軽症例であった。重症度スコア (0-1/2-3) は、入院日数 (14 日以内/15 日以上) と相関傾向を示し (オッズ比 23.32、 $P=0.021$)、血小板数回復に要した日数 (14 日以内/15 日以上) と相関傾向を示した (オッズ比 18.56、 $P=0.072$)。また、重症度スコアの各因子を検討すると、フェリチン (1 万未満/1 万以上)、LDH (500U/l 未満/500U/l 以上) は入院日数 (14 日以内/15 日以上) と相関傾向を示したが (フェリチン；オッズ比 7.64、 $P=0.143$ 、LDH；オッズ比 3.57、 $P=0.121$)、血小板数は相関しなかった。スコア 0-1 の症例に関して、入院日数および血小板回復日数について、ステロイド治療の有無で比較したが、有意差は認められなかった。

結語；重症度スコアは、入院日数のみならず血小板回復に要する日数とも相関傾向を示し、成人 non-EBV-VAHS にも適用可能である。スコア 0-1 群でのステロイド使用は入院日数の短縮には寄与しないと考えられた。

指定演題 9

再移植後早期に血球貪食症候群(HPS)の再燃を認めた RI-CBT の1例

納富誠司郎、加藤格、足立壯一、大封智雄、才田聡、森嶋達也、松原央、梅田雄嗣、渡邊健一郎

中畑龍俊

京都大学医学部附属病院小児科

【症例】4歳女児。2歳時に発症した初発時白血球数 $14万/\mu l$ のB-precursor ALL患者。化学療法中も寛解は維持していたが白血病細胞が残存していたため、父親から拒絶方向2座不一致、GVHD方向1座不一致の骨髄移植を施行した。1年後に骨髄単独再発し、移植前化学療法3コースを行った。3コース終了後に発熱を伴う全身性の皮疹が出現し、汎血球減少をきたした。フェリチン $2367ng/ml$ と上昇し、骨髄検査で貪食像を認めたため、血球貪食症候群と診断しIVIgとPSLの投与を行った。治療は奏功し、血清学的full match、アレルレベル2 locus mismatchの臍帯血をドナーとし、前処置としてフルダラビンとメルファランおよび4GyのTBIを使ったRI-CBTを行った。GVHD予防としては、PSLとCyAを使用した。Day5に発熱し、フェリチンが $13万ng/ml$ と上昇し、HPSの再燃を疑い、ステロイドパルスを行った。PRESも発症したためにCyAも中止せざるを得なかった。白血球数は1000前後を維持していたが、連日血小板輸血を行っても血小板1万以下が続いたためDay20に骨髄検査を行い、血球貪食像を多数認め血球貪食症候群の再燃と確定診断をつけてVP-16 ($50mg/m^2$)を投与した。骨髄抑制後に生着を確認し、その後の骨髄検査でも再発所見は見られずに退院し、寛解を得ている。骨髄中マクロファージのキメリズム解析を行ったので報告する。【まとめ】移植後早期HPSは移植前化学療法によって、造血細胞が極端に少ない時期に発症するために、診断が困難である。かつ、治療法が確立されておらず、生着不全となった場合生命予後は極めて不良である。今回われわれは再移植後早期に血球貪食症候群(HPS)の再燃を認めたが、RI-CBTを施行し生着寛解を安全に得ることができた。

小児血球貪食症候群に対する造血細胞移植の全国調査

大賀正一^{1,5)}, 工藤寿子⁵⁾, 森本哲⁵⁾, 大杉夕子²⁾, 澤田明久³⁾, 井上雅美³⁾, 田淵健⁴⁾, 鈴木信寛⁵⁾, 石田也寸志⁵⁾, 本荘哲¹⁾, 原寿郎¹⁾, 加藤俊一⁵⁾, 石井榮一⁵⁾

1)九州大学, 2)大阪市立総合医療センター, 3)大阪府立母子保健総合医療センター, 4)神奈川県立こども医療センター, 5)日本小児血液学会 HLH/LCH・SCT 委員会

【目的】血球貪食症候群の治療法確立をめざし、EB ウイルス関連性(EBV-HLH)と家族性血球貪食性リンパ組織球症(FHL)に対する造血細胞移植 (SCT)の全国調査を行った。【対象と方法】小児血液学会の登録症例に二次調査を行い(回収率 82%)、1985~2005 年の 57 移植例(EBV-HLH 14, FHL 43[FHL2: 12, FHL3: 11])について検討した。【結果】EBV-HLH: 3 例が自家または双生児から SCT をうけ 2 例が生存。11 例が同種 SCT (非血縁臍帯血 7) をうけ、1 例が HLH で死亡、7 例が生着生存、3 例は拒絶されたが 1 例は再移植後寛解生存し、2 例も長期生存。全生存率は 86%であった。FHL: 1 例が自家 SCT 後中枢神経浸潤で死亡。42 例が同種 SCT (非血縁臍帯血 21) をうけ、29 例が生着しうち 3 例が死亡。6 例が拒絶され、3 例が死亡、2 例は再移植後寛解生存し 1 例は中枢神経病変を有して長期生存。ほかに 7 例が死亡。全生存率は 67%であった。発症と移植時の年齢、また移植前多剤化学療法の使用は EBV-HLH 患者が FHL より高かった。中枢神経異常の頻度は移植前に EBV-HLH と FHL で差はなかったものの、移植後では FHL 患者に高かった。FHL の生存例と死亡例で、発症と移植時の年齢、臨床像、神経症状、診断から移植までの期間、前処置に差はなかった。FHL の移植後 10 年全生存率は、移植源が血縁骨髄・末梢血では 89%、非血縁臍帯血で 66%、非血縁骨髄で 58% であった。同種 SCT 後に死亡した FHL 13 例のうち、7 例は移植後 100 日以内の治療関連死であった。【考察】HLH の移植後生存は海外に比べて高く、非血縁臍帯血移植の成績が良好であった。FHL では移植後早期死亡と神経学的後遺症が問題であり、中枢神経病変出現前に適切な前処置による速やかな SCT が望ましいと考えられた。

Posttransplant HPS のリスクファクター：単一施設での解析

小山真穂、井上雅美、河敬世

大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科

造血幹細胞移植後の血球貪食症候群（Hemophagocytic syndrome：HPS）の報告は、移植後少なくとも1ヶ月以上経過して発症した、細菌やウイルス感染が関与する2次性HPSがほとんどを占めている。

しかし近年、同種造血幹細胞移植後早期に発症した、細菌やウイルス感染の関与しないHPSの報告が散見される。移植後早期に発症したHPSは、生着不全や多臓器不全をきたし致命的になることが多く、予後不良である。速やかな診断が重要であるが、移植後早期には汎血球減少があるなど、従来のHPSの診断基準を適用できない。

我々は、自験例の臨床経過および検査所見から、Posttransplant HPSの診断基準を考案し、HPSの鎮静化にetoposideの少量投与が有効であることを報告している。

今回は、さらに蓄積された症例を解析し、リスクファクターなどを検討したので報告する。