

# 第22回EBウイルス感染症研究会

## 第8回血球貪食症候群研究会

プログラム・抄録集

開催日 平成25年3月16日（土）12:30～18:35

会場 ベルサール八重洲 3F「Room 1+2+3」

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

---

岩月 啓氏	岡山大学大学院皮膚科学
大賀 正一	九州大学大学院周産期・小児医療学
大島 孝一	久留米大学医学部病理学
岡野 素彦	北海道立衛生研究所感染症センター
岡村 隆行	市立堺病院小児科
金兼 弘和	富山大学大学院小児科学
木村 宏	名古屋大学大学院ウイルス学
笹原 洋二	東北大学大学院小児病態学
澤田 明久	大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科
藤原 成悦	国立成育医療センター研究所母児感染研究部
前田 明彦	高知県立幡多けんみん病院小児科
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
和田 泰三	金沢大学大学院小児科学

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8回血球貪食症候群研究会

### 代表世話人

石井 榮一	愛媛大学
津田 弘之	熊本市民病院

### 幹事

小児科	今宿 晋作(高砂西部病院) 河 敬世(日本赤十字社近畿ブロック血液センター) 八角 高裕(京都大学)
内 科	三浦 偉久男(聖マリアンナ医科大学)
基 礎	大島 孝一(久留米大学)、高田 賢蔵(北海道大学) 藤本純一郎(国立成育医療研究センター)、中村 栄男(名古屋大学) 山本 健(九州大学)
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／CSL ベーリング株式会社

## 会場のご案内

### ベルサール八重洲

#### 近辺地図



【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 25 年 3 月 16 日（土）午前 11 時 30 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、4-5 分程度です）
  - ・特別講演は、口演時間 50 分、質疑応答時間 10 分です。
  - ・レクチャーは、口演時間 25 分、質疑応答時間 5 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

〒920-8640 金沢市宝町 13-1

金沢大学医学部小児科学内

事務局長 和田泰三

TEL: 076-265-2313 FAX: 076-262-1866

第 8 回血球貪食症候群研究会

当番世話人 聖マリアンナ医科大学 三浦偉久男

TEL: 044-977-8111

## 第 22 回 EB ウイルス感染症研究会

### 開 会 挨拶

12:30~12:32

### レクチャー：EBV 感染症の病態と診断

12:32~13:02

座長 谷内江 昭宏 金沢大学大学院小児科学

講演 木村 宏 名古屋大学大学院ウイルス学

### セッション 1 (CAEBV)

13:02~13:26

座長 森 雅亮 横浜市立大学大学院発生成育小児医療学

#### 1. インフルエンザワクチン接種を契機に見えられた CAEBV の 1 男児例

井福俊允、中谷圭吾、西口俊裕(県立宮崎病院小児科)、持田耕介(同皮膚科)

#### 2. インフルエンザ A 感染後に多臓器不全により死亡した慢性 EBV 感染症の 9 才女児例

小野佳代、神菌淳司、八坂龍広、天本正乃、市川光太郎(北九州市立八幡病院小児救急センター)

### セッション 2 (CAEBV)

13:26~13:50

座長 森尾 友宏 東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学

#### 3. 同胞間同種骨髄移植後、ドナー T 細胞に EBV ゲノムが確認された CAEBV の 1 例

笹原洋二、渡辺祐子、小沼正栄、入江正寛、内山徹、力石健、呉繁夫(東北大学小児科)

和田泰三、谷内江昭宏 (金沢大学小児科)

#### 4. 高齢発症した慢性活動性 EB ウイルス感染症の 1 例

野村尚志、馬場裕子、森真理子、藤本篤嗣、杉浦丹(静岡市立清水病院皮膚科)

### セッション 3 (LPD)

13:50~14:14

座長 森本 哲 自治医科大学小児科

#### 5. 造血幹細胞移植後 EBV 関連リンパ増殖性疾患における B 細胞サブセットの動態

土居岳彦<sup>1)2)</sup>、石村匡崇<sup>1)</sup>、瀧本智仁<sup>1)</sup>、白石暁<sup>1)</sup>、高田英俊<sup>1)</sup>、大賀正一<sup>1)3)</sup>、原寿郎<sup>1)</sup>

1) 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野

2) 国立病院機構福岡東医療センター 小児科

3) 九州大学大学院医学研究院 周産期小児医療学

#### 6. 診断に難渋した節外性 NK/T 細胞リンパ腫の 1 例

水島伊知郎<sup>1)</sup>、小谷岳春<sup>2)</sup>、松永貴弘<sup>1)</sup>、鈴木康倫<sup>1)</sup>、川村里佳<sup>1)</sup>、濱野良子<sup>1)</sup>、藤井博<sup>1)</sup>

山田和徳<sup>1)</sup>、松村正巳<sup>1)</sup>、川野充弘<sup>1)</sup>、谷内江昭宏<sup>3)</sup>

1) 金沢大学リウマチ膠原病内科、2) 金沢大学血液内科、3) 金沢大学小児科

コーヒーブレイク

14 : 14 ~ 14 : 24

セッション4(基礎・病態)

14 : 24 ~ 15 : 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

**7. EBV 関連疾患の病変部における潜伏感染の維持・再活性化メカニズムの解析**

山本剛伸<sup>1)2)</sup>、三宅 智子<sup>1)</sup>、平井 陽至<sup>1)</sup>、鈴木 大介<sup>1)</sup>、森実 真<sup>1)</sup>、岩月 啓氏<sup>1)</sup>

- 1) 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 皮膚科
- 2) 川崎医科大学 皮膚科学

**8. ヒト化マウスを用いた EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患に対する免疫細胞治療のモデル実験**

松田剛<sup>1)</sup>、今留 謙一<sup>1)</sup>、矢島 美彩子<sup>1)5)</sup>、落合 央<sup>2)</sup>、望月 雅司<sup>1)</sup>、川野 布由子<sup>1)</sup>、山田 千尋<sup>1)</sup>  
濱崎霞<sup>1)</sup>、千葉祐規乃<sup>1)</sup>、清水則夫<sup>3)</sup>、駒野 淳<sup>4)</sup>、山本 直樹<sup>5)</sup>、藤原 成悦<sup>1)</sup>

- 1) (独)国立成育医療研究センター 母児感染研究部 2) (株)リンフォテック
- 3) 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 4) 大阪府立公衆衛生研究所
- 5) 国立シンガポール大学微生物教室)

**9. 慢性活動性 Epstein-Barr Virus 感染症に対する高脂血症治療薬 simvastatin の抗腫瘍効果の検討**

堀野雅人<sup>1)</sup>、王路丹<sup>1)</sup>、今留謙一<sup>2)</sup>、市川理子<sup>1)3)</sup>、藤原成悦<sup>2)</sup>、三浦修<sup>1)</sup>、新井文子<sup>1)</sup>

- 1) 東京医科歯科大学 血液内科学
- 2) 国立成育医療研究センター研究所 母児感染研究部
- 3) 久留米大学病理学

特別講演:EB ウイルスと発がん

15 : 00 ~ 16 : 00

座長 脇口 宏先生 高知大学 学長

講演 高田賢蔵先生 北海道大学 名誉教授

閉会挨拶

16 : 00 ~ 16 : 02

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

# ～プログラム～

16:10～16:20 CSL ベーリング プレゼンテーション

16:20～16:25 **開会挨拶**

当番幹事： 聖マリアンナ医科大学 三浦偉久男

16:25～17:15 **一般演題** (発表 8 分 質疑 4 分)

座長： 愛媛大学 石井榮一

## 1. 一般検査から見た FHL と二次性 HLH の特徴と病態の考察

○八角高裕<sup>1)</sup>

堀 雅之<sup>1)</sup>、井澤和司<sup>1)</sup>、河合朋樹<sup>1)</sup>、西小森隆太<sup>1)</sup>、小原 収<sup>2)3)</sup>、  
平家俊男<sup>1)</sup>

- 1) 京都大学大学院医学研究科発達小児科学
- 2) 理化学研究所横浜研究所
- 3) かずさ DNA 研究所

## 2. Late-onset FHL3 : 2 症例の検討

○堀 雅之<sup>1)</sup>

八角高裕<sup>1)</sup>、井澤和司<sup>1)</sup>、河合朋樹<sup>1)</sup>、黒川麻里<sup>2)</sup>、大場詩子<sup>2)</sup>、石村匡崇<sup>2)</sup>、  
瀧本智仁<sup>2)</sup>、古賀友紀<sup>2)</sup>、永井功造<sup>3)</sup>、中野直子<sup>3)</sup>、西小森隆太<sup>1)</sup>、  
高田英俊<sup>2)</sup>、小原 収<sup>4)5)</sup>、石井榮一<sup>3)</sup>、原 寿郎<sup>2)</sup>、平家俊男<sup>1)</sup>

- 1) 京都大学大学院医学研究科発達小児科学
- 2) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学
- 3) 愛媛大学大学院医学系研究科小児医学
- 4) 理化学研究所横浜研究所
- 5) かずさ DNA 研究所

## 3. 骨髄非破壊的同胞間骨髄移植後、混合 chimera となった 家族性血球貪食症候群の 1 例

○赤峰 哲<sup>1)</sup>

石村匡崇<sup>1)</sup>、土居岳彦<sup>1)2)</sup>、瀧本智仁<sup>1)</sup>、柴田祐介<sup>1)</sup>、松倉 幹<sup>1)</sup>、  
伊藤雄哉<sup>1)</sup>、高田英俊<sup>1)</sup>、大賀正一<sup>1)3)</sup>、原 寿郎<sup>1)</sup>

- 1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学
- 2) 国立病院機構福岡東医療センター
- 3) 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学

## 4. High sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a single center analysis.

○Takahiro Tsuji

Keiko Morikawa, Hiroshi Yamasaki, Hiroyuki Tsuda

Division of Hematology and Oncology, Kumamoto City Hospital, Kumamoto

17:15～17:25 Break

17:25～18:25 **特別講演**

座長： 聖マリアンナ医科大学 三浦偉久男

## 造血幹細胞移植後の血球貪食症候群のメカニズム

北海道大学大学院内科学講座 血液内科学分野  
教授 豊嶋崇徳先生

18:25～18:35 **閉会挨拶**

当番幹事： 聖マリアンナ医科大学 三浦偉久男  
代表世話人：愛媛大学 石井榮一  
熊本市立熊本市民病院 津田弘之



A stylized graphic of a scroll with a black outline and rounded corners. The scroll is partially unrolled, with the top and bottom edges curving inward. The text is centered within the scroll's frame.

**第 22 回 EB ウイルス感染症研究会  
講演抄録**

Abstracts

## 特別講演

### EBウイルスと発がん

たかだ けんぞう

高田 賢蔵 北海道大学 名誉教授

本日は、発がんにおける EBV の役割について、我々の知見を紹介する。

1. EBER による自然免疫修飾と発がん EBER は細胞の増殖を促進し、アポトーシス抵抗性を賦与し、バーキットリンパ腫においては IL-10、T/NK リンパ腫では IL-9、上咽頭がん、胃がんではインシュリン様増殖因子 (IGF-1) の発現を誘導し、がん細胞のオートクライン増殖をサポートする。RIG-1、TLR3 はそれぞれ細胞内外においてウイルス由来の dsRNA を認識し、下流シグナルの活性化により IFN や炎症性サイトカインを誘導し、抗ウイルス活性を発揮する。EBER は RIG-1、TLR-3 により二本鎖 RNA として認識され、インターフェロン (IFN)、炎症性サイトカインに加え、IL-10、IGF-1 の発現を誘導し、EBV 関連がん細胞のオートクライン増殖をサポートする。伝染性単核症、慢性活動性 EBV 感染症、EBV 関連血球貪食症候群における高サイトカイン血症も、EBER による自然免疫活性化によって起きている可能性がある。

#### 2. バーキットリンパ腫(BL)と発がん

BL には、EBNA1、EBER を発現するタイプが 80%、それに加え EBNA3、BHRF1 を発現するタイプが 20% を占める。前者においては、EBER がアポトーシス抵抗性賦与、IL-10 誘導による増殖促進により発がんに貢献している。後者の BL では、抗アポトーシス遺伝子 bcl-2 のホモログである BHRF1 が重要であることを見出した。BL では c-myc 遺伝子の転座に伴う活性化が常に存在する。EBV の BL における役割は、c-myc によるアポトーシス誘導を阻止し、その増殖促進活性だけが発揮されるようにすることである。

#### 3. 溶解感染遺伝子産物と発がん

我々は、溶解感染遺伝子 BZLF1 を欠損させた EBV は B リンパ球を野生型 EBV と同じ効率でトランスフォームできるが、T リンパ球を除去していない末梢血単核球を用いた場合にはトランスフォーム効率が減少すること、BZLF1 が IL-13 誘導により CTL を抑性し、T リンパ球存在下でのトランスフォーメーションに貢献していることを明らかにした。溶解感染に入る細胞はトランスフォーム細胞の 1% 以下であり、そうした少数の細胞から産生されるサイトカインがパラクライン作用により発がんに貢献していることを示している EBV は

## レクチャー

### EBV 感染症の病態と診断

きむら ひろし

木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学

EBV は主に唾液を介しヒトに初感染し、時に伝染性単核症をもたらす普遍的なウイルスである。初感染後、EBV はメモリーB 細胞に潜伏し、宿主の細胞性免疫低下により、再活性化を来し、免疫不全関連リンパ増殖症などの B 細胞性リンパ増殖性疾患/日和見リンパ腫を誘因する。EBV は B 細胞のみならず、T 細胞・NK 細胞にも感染し、節外性 NK/T リンパ腫、Aggressive NK cell leukemia、血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症関連リンパ腫、慢性活動性 EBV 感染症 などの様々なリンパ網内系疾患と関連していることが明らかとなってきた。例えば、以前は慢性感染症と考えられてきた慢性活動性 EBV 感染症は、EBV が潜伏感染した T 細胞もしくは NK 細胞がクローナリティを持って増殖している T/NK リンパ増殖性疾患と位置付けられるようになってきた。よって、これらの EBV 関連疾患の診断には、単に EBV が存在することを示すだけでは不十分で、(EBV-DNA 定量による) ウイルス量、感染細胞同定、クローナリティ解析が必要となる。更に、病態理解のためには、感染細胞の詳細な characterization、EBV 関連遺伝子発現解析、サイトカインプロファイル解析などが役立つ。本講演では、EBV 関連疾患の病態に基づき、各々の診断法について概説すると共に、実際の臨床での応用方法についても紹介する。

## 一般演題 1

### インフルエンザワクチン接種を契機に発見された CAEBV の 1 男児例

いふく としのぶ

井福 俊允、中谷 圭吾、西口 俊裕(県立宮崎病院小児科)、持田 耕介(同皮膚科)

【はじめに】慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)は、NK 細胞感染型において高率に蚊刺過敏症を伴い、しばしば蚊刺後の皮膚病変を契機に診断される。

今回、インフルエンザワクチン接種後の皮膚病変から CAEBV の診断に至った 1 例を経験した。【症例】10 歳男児。これまで予防接種後の全身性副反応や蚊刺過敏症の既往はない。2011 年 11 月に、近医皮膚科にて左上腕部にインフルエンザワクチンを接種された際、発熱と接種部位の軽度水疱形成を認めた。2 週間後に同医で 2 回目の接種を右上腕部に施行されたが、その直後より 39℃台の発熱と右上腕に発赤腫脹・激しい疼痛が出現し、接種部位に 500 円玉大の皮膚壊死を認めた。同年 12 月初旬に当院皮膚科を紹介受診した。壊死層は脂肪組織まで達していたが、デブリードマンとステロイド軟膏塗布にて、約 1 ヶ月かけて改善傾向となった。しかし、2012 年 1 月初旬より 37-38℃台の発熱が連日みられ、1 月下旬からは全身の不特定部位の疼痛を訴えるようになったため、精査目的に当科紹介となった。身体所見には有意な異常はなかったが、血液検査ではリンパ球増多、AST242IU/L、ALT182IU/L、LDH570IU/L と上昇を認め、IgE は 3400IU/mL、ELISA 法での EB-EA IgG0.8、EB-VCA IgM0.3、EB-VCA IgG9.9、EB-EBNA6.2、EBV-DNA 定量は  $19 \times 10^4 \text{copy/ml}$  ( $\approx 1.0 \times 10^4 \text{copy}/\mu \text{gDNA}$ )であった。腹部エコーでは脾腫および腹腔内リンパ節の腫大を認めた。また、末梢血中で EBV の NK 細胞・B 細胞への感染、骨髓検査でサザンブロット法による EBV モノクロナリティが証明され、NK 細胞型の CAEBV と診断した。現在、移植を視野に入れながら抗腫瘍剤による治療を行っている。【考察】本症例の他にも、ワクチン接種後の皮膚病変を契機に CAEBV と診断された報告がみられ、このような副反応を認めた際には、蚊刺過敏症がなくとも CAEBV を考慮する必要があると考えられた。

## 一般演題 2

### インフルエンザ A 感染後に多臓器不全により死亡した慢性 EBV 感染症の 9 才女児例

おの かよ

小野佳代、神菌淳司、八坂龍広、天本正乃、市川光太郎(北九州市立八幡病院小児救急センター)

症例は 9 歳女児。慢性活動性 EBV 感染症(CAEBV)に罹患していたと推測される児が、インフルエンザ A 感染症を契機に血球貪食症候群、著名な乳酸アシドーシスと多臓器不全を起こし死亡した。患者は過去に 7 回当科入院歴があり、溶連菌感染症や扁桃炎を繰り返していた。患児のインフルエンザ罹患前の臨床経過を振り返り、CAEBV の早期診断と治療介入のタイミングを考察した。

発症までの主な臨床経過

【4 歳 2 ヶ月】発熱、全身の紅斑、リンパ節腫脹を認め、伝染性単核球症様の経過であった。咽頭培養で溶連菌陽性であり、抗生剤投与により徐々に解熱した。

【6 歳 11 ヶ月】川崎病様の症状(発熱、咽頭痛、皮疹、口唇発赤など)を認め入院。抗生剤投与に反応し解熱、CAL 病変も確認されなかった。

【8 歳 7 ヶ月】扁桃炎(GAS 陰性)で当科入院。抗生剤投与後に解熱した。白血球と血小板の減少を認めたため、骨髄検査を施行したが染色体および異形成所見・貪食像など異常のないことを確認した。その後徐々に血球減少も自然軽快した。

【9 歳 1 ヶ月】扁桃炎(GAS 陰性)で当科入院。約 1 週間の経過で自然解熱した。

【9 歳 6 ヶ月】咽頭喉頭炎の診断で当科入院。ステロイド投与を行い解熱したがインフルエンザ A 感染症に罹患後、血球貪食症候群、著名な乳酸アシドーシスと多臓器不全へと進展し死亡した。

EBV の初感染をとらえることはできていないが、初回入院時から EBV 抗 VCA IgG 高値、IgM 陰性、抗 EBNA 抗体 IgG 陽性であり、既感染パターンであった。外来診療記録によると扁桃炎のエピソードは多数あり、伝染性単核球症様のエピソードも 4 回ほど繰り返していた。急性増悪時に血漿中 EBV DNA (PCR)  $7.9 \times 10^5$  copy と著名な上昇を確認した。全経過を通して CAEBV と診断した。病理解剖の所見では、骨髄で血球貪食像を多数認め、肝では CD3 陽性 EBER 陽性細胞の浸潤と骨髄染色体検査で異常クローンを確認し、EBV 関連悪性リンパ腫による多臓器不全と診断した。全経過から CAEBV において、インフルエンザ感染症を契機に、リンパ腫へと進展し劇症化の経過を辿ったと考察した。剖検所見を供覧すると共に臨床経過を報告する。

本症例において早期診断の手がかり、治療介入のタイミングについては反省すべき点も多く、CAEBV の急性増悪死に関する諸先生の御意見を賜りたいと存じます。

### 一般演題 3

#### 同胞間同種骨髄移植後、ドナーT細胞にEBVゲノムが確認されたCAEBVの1例

ささはらようじ

笹原洋二、渡辺祐子、小沼正栄、入江正寛、内山徹、力石健、呉繁夫(東北大学小児科)

和田泰三、谷内江昭宏(金沢大学小児科)

はじめに:慢性活動性EBV感染症(CAEBV)の根治療法としては同種造血幹細胞移植があげられる。今回我々は、骨髄非破壊的前処置(RIC)を用いて同種造血幹細胞移植を施行し完全キメラとなった5症例中、1例にドナーT細胞にEBVゲノムを認めた症例を経験したので報告する。

症例:症例は8歳男児で、肝機能障害、リンパ節腫脹、中枢神経浸潤を合併した。EBVはCD4陽性T細胞に感染し、そのゲノム量は $2.0 \times 10^5$  copies/ $\mu$ g DNA、EBV DNAはmonoclonal patternを示した。

Fludarabine+ Cyclophosphamide+low dose TBI3Gyを用いた骨髄非破壊的前処置(RIC)によりHLA完全一致同胞間骨髄移植を施行したところ、順調に生着し完全キメラとなった。しかし、消化管GVHD治療としてPSL投与を開始したDay+64頃より、移植後消失したEBVゲノムが再検出されるようになり、Day+113には $2.9 \times 10^4$  copies/ $\mu$ g DNAまで増加した。EBVはCD4陽性T細胞にmonoclonalに感染しており、TCR V $\beta$  repertoire分布解析を施行したところ、CD4+V $\beta$  3+T細胞の割合が増加していた。その分画をmagnetic beads法により分離しin situ hybridizationを行ったところ、この分画に選択的にEBER-1の発現を認めた。

同分画のキメリズム解析パターンは完全にドナータイプであったことから、EBVに感染しているCD4+V $\beta$  3+T細胞はレシピエント由来による再発ではなく、ドナータイプであることが明らかになった。現在移植後約3年経過しており、一般状態は良好であることから無治療経過観察としているが、EBVコピー数は感度未満から $10^2$ オーダー前後で推移している。

結語:CAEBVに対するRISTの有用性が示唆されるが、移植後のEBVコピー数の再上昇については、再燃の可能性のみではなく、ドナー細胞由来CAEBVの可能性も考慮すべきであることが示された。

## 一般演題 4

### 高齢発症した慢性活動性 EB ウイルス感染症の 1 例

のむらひさし

野村尚志、馬場裕子、森真理子、藤本篤嗣、杉浦丹(静岡市立清水病院皮膚科)

目的:今回我々は高齢発症した慢性活動性 EB ウイルス感染症の 1 例を経験したので報告する。

対象と方法:76 歳、男性。既往に特記すべきことなし。光線過敏、蚊刺過敏症なし。初診(74 歳時)半年前より顔面に痂皮を伴う皮疹が散在性に出現した。近医受診しステロイド外用や内服抗生剤で加療されるも改善なく当院紹介受診。初診時、顔面・前頸部に小豆大から爪甲大までの痂皮を伴う潰瘍と血疱が多発し体幹にも散在していた。体幹部の血疱部より皮膚生検を施行した。

結果:生検病理組織は真皮全層の稠密なリンパ球浸潤と真皮乳頭部での赤血球の血管外漏出像であった。浸潤リンパ球は CD3+CD45+CD45Ro+ の T 細胞で CD56 は陰性。生検組織の TCR, IgH chain, Light chain の遺伝子再構成は陰性、染色体検査も陰性であった。臨床像、組織像より慢性活動性 EB ウイルス感染症を疑い施行した EBER 染色では真皮内浸潤 T リンパ球が陽性。痂皮検体の EBER, BZLF1, BARTs 陽性。皮膚組織の EBER, BARTs 陽性であった。皮膚組織の末梢血の EBV-DNA 量は  $10^4$  コピー/ $\mu$ g と高値であった。末梢血 EBV DNA サザンブロット法にて EBV 感染細胞のオリゴクローナルな増殖あり。EB-VCA IgG1280 倍、EB-VCA IgA160 倍、EA IgG640 倍と抗体価異常を認めた。経過中にリンパ節腫脹、発熱、肝機能障害が出現した。

結論:高齢発症の慢性活動性 EB ウイルス感染症と考えられた。

## 一般演題 5

### 造血幹細胞移植後 EBV 関連リンパ増殖性疾患における B 細胞サブセットの動態

どいたけひこ

土居岳彦<sup>1)2)</sup>、石村匡崇<sup>1)</sup>、瀧本智仁<sup>1)</sup>、白石暁<sup>1)</sup>、高田英俊<sup>1)</sup>、大賀正一<sup>1)3)</sup>、原寿郎<sup>1)</sup>

- 1) 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野
- 2) 国立病院機構福岡東医療センター 小児科
- 3) 九州大学大学院医学研究院 周産期小児医療学

【背景と目的】EBV は造血幹細胞移植による細胞性免疫の抑制・再構築の遅れに伴い再活性化し、リンパ増殖性疾患(LPD)を引き起こす。造血幹細胞移植後 EBV-LPD ではドナー由来感染 B 細胞が増殖して末梢血中の EBV DNA が増加すると考えられているが、発症時期は移植後数日から 1 年と幅広い。今回、我々は再生不良性貧血に対する抗胸腺細胞グロブリン(ATG)を用いた非血縁者間骨髄移植後、EBV-LPD 発症/再活性化例について、B 細胞亜群の動態を解析した。

【症例】症例 1:14 歳男児。10 歳時に再生不良性貧血と診断した。14 歳時にウマ ATG+cyclosporin A(CSA)を用いた免疫抑制療法を行うも寛解に至らず、9 ヶ月後に HLA 一致非血縁者間骨髄移植を施行した。ドナーは EBV 感染既往不明でレシピエントは EBV 既感染だった。前処置にフルダラビン+CSA+ウサギ ATG および全身放射線照射を行い、GVHD 予防にはタクロリムス+short MTX を投与した。移植 1 ヶ月後の骨髄検査で完全キメラを確認した。移植後 61 日目に EBV-LPD を発症し、末梢血中に CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>B 細胞を認めた。リツキシマブ投与後も発熱は持続し、CD20<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>B 細胞が残存していた。免疫抑制剤中止に伴い活性化 T 細胞が増加し、この B 細胞亜群は消失し軽快した。症例 2:14 歳の男児。9 歳時に再生不良性貧血と診断した。13 歳時にウサギ ATG+CSA を用いた免疫抑制療法を行ったが寛解せず、10 ヶ月後に HLA 一致非血縁者間骨髄移植を施行した。ドナー・レシピエントいずれも EBV 既感染だった。前処置および GVHD 予防は症例 1 と同じであった。移植 1 ヶ月後の骨髄検査で完全キメラを確認した。移植後 46 日目に EBV DNA が血中に検出され、症例 1 と同様に末梢血中に CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>B 細胞が出現した。タクロリムスの減量後このサブセットは消失し EBV-LPD を発症することなく経過した。

【考察】今回、移植後早期に EBV DNA の検出に伴って出現した CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>B 細胞は、メモリー B 細胞/形質細胞に相当し、EBV 感染 B 細胞が増殖したものと推定した。しかし、CD27<sup>+</sup>B 細胞は通常移植後 6 ヶ月頃に出現するとされる。今後症例を集積し、B 細胞亜群の動態から増殖細胞と発症時期、治療反応性について検討したい。



## 一般演題 6

### 診断に難渋した節外性 NK/T 細胞リンパ腫の 1 例

みずしまいちろう

水島伊知郎<sup>1)</sup>、小谷岳春<sup>2)</sup>、松永貴弘<sup>1)</sup>、鈴木康倫<sup>1)</sup>、川村里佳<sup>1)</sup>、濱野良子<sup>1)</sup>、藤井博<sup>1)</sup>  
山田和徳<sup>1)</sup>、松村正巳<sup>1)</sup>、川野充弘<sup>1)</sup>、谷内江昭宏<sup>3)</sup>

1) 金沢大学リウマチ膠原病内科、2) 金沢大学血液内科、3) 金沢大学小児科

症例:51 歳男性。20XX 年 10 月より鼻閉・鼻出血が出現し、近医耳鼻科にて鼻粘膜生検を 2 回施行されたが炎症性変化のみで悪性像は指摘されず、症状は徐々に軽快し 20XX+2 年 8 月に耳鼻科は終診となった。20XX+5 年末より間欠的な高熱、20XX+6 年 6 月より多量の膿性鼻汁が出現し、N 病院にて IgG4 関連疾患を疑われ(IgG4 109 mg/dL)持続する熱発に対して PSL 20mg/日内服が開始された。しかし熱型に改善みられず 20XX+6 年 9 月に当科入院となった。入院時、体表リンパ節や肝脾に腫大みられず、軽度の血小板減少、sIL-2R 1197 U/mL、フェリチン 754 ng/mL を認めたが、MPO-ANCA、PR3-ANCA は陰性であり、抗 EBV 抗体は既感染パターンであった。耳鼻科診察にて強い鼻咽頭炎を指摘されるも、長い経過や骨破壊像のない両側性病変であることより悪性疾患の可能性は低いとされた。1 回目の鼻粘膜生検では強い腫脹のため鼻孔近くから組織採取され、強いリンパ形質細胞浸潤を認めるも悪性像や血管炎の像は得られなかった。血液内科にて骨髓検査、検尿異常(蛋白 1+、潜血 3+)に関して腎生検も施行したが、いずれも悪性像や血管炎所見は認めなかった。FDG-PET で鼻咽頭に強い集積を認めていたが生検では悪性疾患が指摘されず、発熱・鼻病変・検尿異常を一元的に説明可能な疾患として肉芽腫性多発血管炎を疑い、ステロイドパルス療法、大量ステロイド内服を行った。しかし効果は限定的であり経過で血球減少も進行していった。再度耳鼻科、血液内科に依頼し鼻咽頭粘膜生検、骨髓生検、皮膚生検が行われたが、光顕的に悪性像も血管炎所見もみられないと病理診断され免疫染色は施行されなかった。その後も炎症は改善せず鼻咽頭粘膜壊死、汎血球減少を認めたため、2 回目の鼻咽頭粘膜生検組織にて EBER-1 ISH を行ったところ一部に多数の EBER-1 陽性細胞集簇を認めた。末梢血中 EBV-DNA コピー数も著増しており節外性 NK/T 細胞リンパ腫が疑われ、免疫染色再評価を病理に依頼したところ程なく同疾患と確定診断された。血液内科に転科し化学療法が行われたが、既に血球貪食症候群などを合併しており多臓器不全にて永眠された。

考察:本例では長期の経過、骨破壊のない両側性病変、sIL-2R 著増がみられなかったこと、当初の鼻咽頭粘膜含めた複数臓器の生検にて明らかな腫瘍性病変が指摘し得なかったこと等より、各科が節外性 NK/T 細胞リンパ腫を第 1 に疑う方向に進まず結果的に不幸な転機を辿った。このように組織診断が困難な例では末梢血 EBV-DNA 定量が診断の補助として有用である可能性が示唆された。

## 一般演題 7

### EBV 関連疾患の病変部における潜伏感染の維持・再活性化メカニズムの解析

やまもと たけのぶ

山本 剛伸<sup>1)2)</sup>、三宅 智子<sup>1)</sup>、平井 陽至<sup>1)</sup>、鈴木 大介<sup>1)</sup>、森実 真<sup>1)</sup>、岩月 啓氏<sup>1)</sup>

1) 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 皮膚科

2) 川崎医科大学 皮膚科学

目的:慢性活動性 EBV 感染症(CAEBV)のような予後不良な疾患では、異常な EBV 抗体価を示し、再活性化していることを意味する。しかし、このメカニズムは不明である。EBV 関連疾患の皮膚病変部に主眼を置き、EBV 潜伏感染の維持・再活性化メカニズムの解析をおこなった。

対象・方法:皮膚病変をきたす(古典的)種痘様水疱症(cHV)32 例・(全身性)種痘様水疱症(sHV)16 例・蚊刺過敏症(HMB)9 例・HMB+HV 合併例 6 例・NK/T 細胞リンパ腫 28 例、その他伝染性単核症(IM)14 例・上皮系悪性腫瘍 6 例を対象とした。①病変部に浸潤している細胞を免疫染色で同定した。②皮膚組織・末梢血単核球(PBMC)における経時的 LMP-1 遺伝子発現を確認し、潜伏感染維持機構を解析した。③再活性化の証明に、病変部組織・PBMC における BZLF1(IE gene)・BDRF1(L gene)遺伝子発現を確認した。④患者血漿中に含まれる virion の割合を確認した。

結果:①浸潤細胞は、細胞傷害性 T 細胞(CTL)が主体で、EBV 陽性細胞より多数浸潤していた。sHV が cHV より多数の CTL 浸潤をきたした。

②LMP-1 陽性割合は cHV で皮膚組織 50%・PBMC 22.2%、CAEBV(sHV・HMB)で皮膚組織 28.6%・PBMC 48.1%であった。同時に採取した皮膚組織・PBMC で LMP1 の発現を確認したところ、半数の例で一方のみが陽性であった。

③BZLF1 発現は、cHV で皮膚組織・PBMC の全例陰性、CAEBV・NK/T 細胞リンパ腫・上皮系悪性腫瘍で高率(61.5-83.3%)に病変部組織において BZLF1 陽性だが、PBMC では全例陰性であった。上皮系悪性腫瘍では病変部組織で全例 BDRF1 発現していたが、NK/T 細胞リンパ腫は BZLF1 陽性例のうち 35%のみ BDRF1 陽性であり、発現率に有意差があった。CAEBV は BZLF1 陽性例のうち 17%のみ BDRF1 陽性であった。

④血漿中 virion の割合を確認したところ、0-54.9%(中央値 0.0%)であり、大半例は陰性(cHV は全例)であった。BZLF1 発現と virion とは必ずしも関連を示さなかった。

結論:EBV の再活性化は予後不良群の病変部組織で誘発される。上皮系悪性腫瘍は Late gene まで発現するが、リンパ球系疾患の多くは途中で再活性化が阻止され、virion として産生されない。これは強い抗原性をもつ溶解感染関連蛋白に対する CTL が病変部に浸潤してくることが一つの要因として考えられる。また、CTL 浸潤に関連したサイトカインにより IM 類似の全身症状を引き起こす。潜伏感染の維持に関して、LMP-1 発現の on/off を同一個体の中で繰り返しており、宿主免疫に認識されにくいメカニズムを形成している。

## 一般演題 8

### ヒト化マウスを用いた EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患に対する免疫細胞治療のモデル実験

まつだ ごう

松田 剛<sup>1)</sup>、今留 謙一<sup>1)</sup>、矢島 美彩子<sup>1),5)</sup>、落合 央<sup>2)</sup>、望月 雅司<sup>1)</sup>、川野 布由子<sup>1)</sup>、山田 千尋<sup>1)</sup>

濱崎霞<sup>1)</sup>、千葉祐規乃<sup>1)</sup>、清水則夫<sup>3)</sup>、駒野 淳<sup>4)</sup>、山本 直樹<sup>5)</sup>、藤原 成悦<sup>1)</sup>

1) (独)国立成育医療研究センター 母児感染研究部、2) (株)リンフォテック

3) 東京医科歯科大学 難治疾患研究所、4) 大阪府立公衆衛生研究所

5) 国立シンガポール大学微生物教室

【目的】EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患(EBV-LPD)は、移植後日和見感染症の代表的存在である。私たちは以前に NOD/ Shi-scid /  $\gamma$  cnull マウス(NOG マウス)に造血幹細胞を移植し免疫系の主要な細胞を再構築したヒト化マウスに EBV を感染させ、EBV-LPD のモデルマウスを作成した。今回はこのモデルを用いて、免疫細胞治療の 1 つである活性化 T 細胞輸注療法のモデル実験を行った。

【対象と方法】1.ヒト化マウスは NOG マウスに臍帯血の CD34 陽性造血幹細胞を移植し作製した。2. EBV をヒト化マウスへ静脈内接種し、末梢血中 EBV DNA 量を real-time PCR の測定により感染を確認した。3. 細胞治療に用いる活性化 T 細胞はヒト化マウスに用いたのと同じの臍帯血の単核細胞を、IL-2 存在下で抗 CD3 抗体を固相化したフラスコにより調製した。T 細胞分画全体(whole T 細胞)あるいは磁気ビーズ抗体により分離した CD4 陽性 T 細胞分画を輸注した。EBV-LPD を発症したマウスに、体重(g)あたり約  $2.0 \times 10^4$  cells の活性化 T 細胞あるいは PBS(-)を 3 週連続移植し、4 ヶ月間末梢血中 EBV DNA 量とヒトリンパ球を観測した。

【成績】EBV-LPD を発症したマウス 4 頭に DLI を行った。①whole T 細胞を 1 匹、②CD4 陽性 T 細胞を 2 匹、③PBS(-)を 1 匹に輸注した。②および③は感染 2~4 ヶ月の間に衰弱したため安楽死させた。①は感染 4 ヶ月後以降に実験を打ち切り安楽死させた。②および③の脳、肺、腎臓、副腎、小腸、脾臓、肝臓の全ての臓器で EBV が検出されたが、①では腎臓にのみ EBV が検出された。同様の実験を計 3 回行い、whole T 細胞輸注による生存期間の延長と臓器 EBV DNA 量の減少については、再現性が得られている。

【結論】ヒト化マウスを用いた EBV-LPD モデルにおいて、活性化臍帯血 T 細胞全体の輸注により生存期間の延長と主要臓器における EBV DNA 量の低下が認められ、治療効果の有効性が示唆された。現在、EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞の関与について検討中である。

## 一般演題 9

### 慢性活動性 Epstein-Barr Virus 感染症に対する高脂血症治療薬 simvastatin の 抗腫瘍効果の検討

ほりのまさと

堀野雅人<sup>1)</sup>、王路丹<sup>1)</sup>、今留謙一<sup>2)</sup>、市川理子<sup>1),3)</sup>、藤原成悦<sup>2)</sup>、三浦修<sup>1)</sup>、新井文子<sup>1)</sup>

- 1) 東京医科歯科大学 血液内科学
- 2) 国立成育医療研究センター研究所 母児感染研究部
- 3) 久留米大学病理学

緒言:慢性活動性 Epstein-Barr Virus 感染症 (CAEBV) は、EBV に感染した T 細胞、NK 細胞の活性化による炎症症状の持続と、それらの細胞のクローナルな増殖をみとめるリンパ増殖性疾患である。適切な治療がなされないと致死的となるが、その病態は解明されておらず、薬物療法が未確立である。高脂血症治療薬 simvastatin(以下 SV)は脂質合成阻害による Raft の生成阻害や、細胞内分子の Farnesylation や Geranylation の阻害によって細胞内シグナル伝達経路を抑制することが知られている。2004 年 Katano らは、SV は脂質合成阻害による LMP1 の機能抑制によって lymphoblastoid cell lines の増殖を抑制し、細胞死を誘導することを *in vitro* および *in vivo* において示し報告した。また我々のグループは 2009 年に Adult T-cell Leukemia/lymphoma 細胞においても SV が増殖抑制と apoptosis 誘導をもたらすことを報告した。以上から、SV は、LMP1 を発現する T 細胞リンパ腫である CAEBV に対しても抗腫瘍効果を示すと考え検証した。

材料と方法:解析には CAEBV 患者から樹立した EBV 陽性 T 細胞株である SNT8, 13, 15 細胞および、CAEBV 患者末梢血単核球を用いた。細胞の増殖を XTT assay で、apoptosis 誘導を PI 染色による DNA 断片化の検出で検討した。また SV による細胞内シグナル伝達分子の変化を western blotting で検討した。

結果:

1. CAEBV 細胞株は SV 処理により増殖が濃度依存性に抑制され、apoptosis が亢進した。
2. CAEBV 患者 9 例(CD4 感染型 5 例、CD8 感染型 2 例、 $\gamma$   $\delta$  感染型 1 例、CD56 感染型 1 例)の末梢血単核球も同様に解析した。SV 処理により 7 例で増殖が濃度依存性に抑制され apoptosis が亢進した。
3. CAEBV 細胞株では SV 処理によって apoptosis 誘導を制御する分子 Caspase 3 の切断を認めた。
4. CAEBV 細胞株では SV 処理によって細胞の生存を制御する Small GTPase、Ras、Rac、Rap1 の Prenylation の阻害が認められた。
5. CAEBV 細胞株では SV 処理によって増殖亢進、生存維持に働く転写因子 STAT3 のリン酸化が阻害されることが示された。

結論:SV は CAEBV に対し *in vitro* で抗腫瘍効果をしめし、それには Caspase 3、small GTPase、STAT3 などの関与が示唆された。現在、分子機構のさらなる解明と、臨床応用を目的とした *in vivo* での効果を NOD/Shi-scid,IL-2R $\gamma$  KO マウスを用いて検討中である。

**第 8 回血球貪食症候群研究会  
講演抄録**

Abstracts

## 演題 1

### 一般検査から見た FHL/二次性 HLH の特徴と病態の考察

八角高裕<sup>1)</sup>、堀 雅之<sup>1)</sup>、井澤和司<sup>1)</sup>、河合朋樹<sup>1)</sup>、西小森隆太<sup>1)</sup>、小原 収<sup>2)3)</sup>、平家俊男<sup>1)</sup>

- 1) 京都大学大学院医学研究科発達小児科学、2) 理化学研究所横浜研究所  
3) かずさ DNA 研究所

血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis:HLH) は、サイトカインストームを基本病態とし、組織球の増殖と血球貪食像を病理学的特徴とする症候群であり、感染や膠原病・悪性腫瘍などに続発する 2 次性のものと、遺伝的素因による原発性のものとに大別される。原発性 HLH の治療には造血幹細胞移植が必須であり、両者の鑑別は治療方針の決定に重要であるが、通常検査による原発性 HLH と 2 次性 HLH の判別は一般的に不可能と考えられている。我々の研究室では原発性 HLH の代表疾患である家族性血球貪食性リンパ組織球症 (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis:FHL) のスクリーニングを行っているが、これまで蓄積した症例の検討より、背景となる基礎疾患により病初期の一般検査に一定の傾向が存在し、臨床現場での治療方針決定に寄与できる可能性が示唆された為、若干の病態考察を加えて報告する。

## 演題 2

### Late-onset FHL3 : 2 症例の検討

堀 雅之<sup>1)</sup>、八角高裕<sup>1)</sup>、井澤和司<sup>1)</sup>、河合朋樹<sup>1)</sup>、黒川麻里<sup>2)</sup>、大場詩子<sup>2)</sup>、石村匡崇<sup>2)</sup>、瀧本智仁<sup>2)</sup>、古賀友紀<sup>2)</sup>、永井功造<sup>3)</sup>、中野直子<sup>3)</sup>、西小森隆太<sup>1)</sup>、高田英俊<sup>2)</sup>、小原 収<sup>4)5)</sup>、石井榮一<sup>3)</sup>、原 寿郎<sup>2)</sup>、平家俊男<sup>1)</sup>

- 1) 京都大学大学院医学研究科発達小児科学、 2) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学  
3) 愛媛大学大学院医学系研究科小児医学、 4) 理化学研究所横浜研究所  
5) かずさ DNA 研究所

家族性血球貪食性リンパ組織球症 (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis:FLH) は、乳児期に典型的な血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) として発症し、免疫抑制療法を減量・中止出来ないまま造血幹細胞移植療法を行われる例が殆どであるが、近年、非典型的な経過をとる晩期発症例の報告が増えつつある。最近我々は Late-onset FHL3 の 2 症例を診断する機会があり、何れの症例でも UNC13D 遺伝子にミスセンス変異を同定した。その臨床経過に若干の文献的・機能解析的考察を加えて報告する。

#### 【症例 1】 8 歳男児

H23 年 7 月、マイコプラズマ肺炎を契機に HLH を発症。PSL の投与にて病態鎮静化し、漸減中止に至るも再燃を繰り返し、精査の結果 munc13-4 蛋白の発現低下を認め、UNC13D 遺伝子変異 c.754-1G>C (splice error), c. 2759A>G (p.Tyr920Cys) を同定した。

#### 【症例 2】 15 歳女児

2012 年 8 月下旬より 1 か月以上発熱が持続し、肝脾腫・リンパ節腫脹 (PET で多発集積あり) が出現し入院。悪性リンパ腫・白血病などを鑑別に挙げ検査をすすめたが診断確定に至らず。骨髓・末梢血中および FDGPET で集積のあった部位 (脊椎骨) の生検組織にて成熟 T 細胞マーカーを有する細胞浸潤あり。髄液中にも細胞増多・蛋白上昇を認め、10 月 14 日より意識障害が進行したため PSL60mg 開始したところ、速やかに症状は改善し 11 月 30 日までで漸減中止。その後病状は安定しているが、髄液・末梢血・骨髓の異常所見は残存し、頭部 MR では小脳半球・脳室周囲に病変も認めている。精査の結果、munc13-4 蛋白の発現低下を認め、UNC13D 遺伝子変異 c.767G>A (p.Arg256Gln), c.1240C>T (p.Arg414Cys) を同定した。

### 演題 3

#### 骨髓非破壊的同胞間骨髓移植後、混合 chimera となった家族性血球貪食症候群の 1 例

赤峰 哲<sup>1)</sup>、石村匡崇<sup>1)</sup>、土居岳彦<sup>1)2)</sup>、瀧本智仁<sup>1)</sup>、柴田祐介<sup>1)</sup>、松倉 幹<sup>1)</sup>、伊藤雄哉<sup>1)</sup>、高田英俊<sup>1)</sup>、大賀正一<sup>1)3)</sup>、原 寿郎<sup>1)</sup>

- 1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学、2) 国立病院機構福岡東医療センター
- 3) 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学

家族性血球貪食症候群 (FHL) は、診断後速やかに造血幹細胞移植を行わなければ致命的となる疾患である。近年、本疾患において骨髓非破壊的前処置 (RIC) による造血幹細胞移植の有用性が報告されている。

症例は 1 か月時に発熱、血球減少を主訴に当科に入院した女兒。DIC を合併し、血球貪食症候群と診断した。フローサイトメトリーで Perforin 発現を認めず、PRF1 遺伝子の複合ヘテロ変異 (c.1090\_1091delCT、c.1288\_1289insG) を認め FHL2 型と診断した。HLH04 プロトコールに準じて VP16 と DEX による加療を行うも浸潤病変により脳出血、肺出血を合併し、集中治療を要した。VP-16 (300mg/m<sup>2</sup>) + FLU (5mg/kg) + LPAM (4.7mg/kg) + rATG (5mg/kg) による RIC 後、Perforin 異常のない HLA 一致兄より骨髓移植を施行した。Day11 に生着し、一旦ドナー型 99.5%となり浸潤病変は消失した。GVHD 症状は認めなかった。移植後 2 か月時よりドナー型の割合が低下し、4 か月には 47%となった。免疫抑制剤を中止しドナーリンパ球輸注 (DLI) を開始した。徐々に輸注細胞を増加し、3 回目の DLI (1x10<sup>7</sup>/kg) 後よりドナー型の割合の低下が 27%前後で停止した。現在移植後 7 ヶ月で月 1 度の DLI を継続し、血球貪食症候群の再燃はみられていない。

FHL は乳児期早期に発症しは造血幹細胞移植を必要とする疾患であり、現在は移植関連合併症の軽減などを目的に RIC 移植が主流となっている。しかし拒絶による血球貪食症候群の再燃や中枢神経病変の発症が問題になっている。本症例では、報告のある FLU+LPAM に VP-16 と rATG を加えた移植を行うも、mixed chimera となり DLI を必要としている。FHL に対する乳児期早期の移植法に関してさらなる検討が必要と考えられた。



## 演題 4

### **High sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a single center analysis.**

Takahiro Tsuji, Keiko Morikawa, Hiroshi Yamasaki, Hiroyuki Tsuda

Division of Hematology and Oncology, Kumamoto City Hospital, Kumamoto, Japan.

Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS), which is a major subtype in adult-onset secondary hemophagocytic syndrome (HPS), has a poor outcome. Early diagnosis of LAHS contributes to a better outcome. However, because of the lack of mass formation and the absence of remarkable lymph node enlargement, early diagnosis of LAHS is sometimes difficult. Tabata et al. reviewed 110 Japanese patients in the literature, and proposed serum sIL-2R/ferritin ratio as a useful marker for diagnosis of LAHS. In order to verify this proposal, we evaluated the serum sIL-2R/ferritin ratios of HPS patients in our institution. We retrospectively analyzed the laboratory findings of 22 patients with HPS (LAHS; 12 patients, benign disease-associated HPS; 10 patients). There were no significant differences in the levels of WBC, RBC, LDH and CRP. Thrombocytopenia was more prominent in the benign disease-associated HPS ( $p=0.044$ ). The level of sIL-2R (U/mL) was higher in the LAHS group ( $12,422\pm 3,454$  vs  $4,176\pm 677$ ,  $p=0.015$ ), while the level of ferritin (ng/mL) was higher in the benign disease-associated HLH group ( $2,379\pm 529$  vs  $20,462\pm 9,330$ ,  $p=0.002$ ). The mean serum sIL-2R/ferritin ratio of patients with LAHS was significantly higher than that of patients with benign disease-associated HLH ( $8.09\pm 2.59$  vs  $0.66\pm 0.25$ ,  $p=0.0003$ ). Thus it was proved that serum sIL-2R/ferritin ratio is a very useful marker for diagnosis of LAHS.