

血球貪食症候群（改訂）

血球貪食症候群 hemophagocytic syndrome は 3年前（1994年4月）にこの病気のプロフィール・シリーズで取り上げたものであるが、今回再び取り上げた理由は二つある。

第一は、現在、入院患者の一人にこの症候群が見られること、第二は、依然としてこの症候群は医学の教科書や辞典にあまり熱心に取り扱われていないことである。記載されていない教科書が多い。

どのような病気か

1979年に Risdall らは、組織球の反応性増殖をきたす病気の一つとして、ウイルス感染に関連する血球貪食症候群 virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) という疾病単位 disease entity を提唱した。まだ20年に充たない歴史の病気である。

この病気のプロフィールを私流に要約すると、次のようになる。

「生体に何らかの免疫不全の状態が内在し、その状態の基礎の上にウイルスが感染すると、それが引き金になって骨髄やリンパ節に組織球 histiocyte が増殖する細網症 reticulosis の一つである。組織球は成熟した組織球で、異型性は見られず、血球を貪食している」。

以下、この病気を VAHS の略語で呼ぶことにする。

どの科で多く見られるか

この病気は以前、小児科領域で多く報告されていたようだが、その後次第に内科系と外科系の成人患者についての報告が増え、現在では小児科とその他の科からの報告の割合はほぼ 1:1ではないかと推測される。

私は、後で述べるように、15歳までの VAHS と16歳以上の VAHS とでは病因が異なるのではないかという印象を持っている。

臨床像

症例報告を通覧すると、臨床像は多様で、それらをすべてカバーしようとする、混乱して解説が先に進まない。したがって、ここでは平均的な臨床像について述べる。

前駆症状

VAHS に特異的な病態が発現する前に感冒様症状が続く。

発熱

一般に38 ~ 39 の発熱が続くが、熱型は一定しない。微熱のこともある。解熱剤があまり効かない。

リンパ節腫脹

一般に全身のリンパ節が腫脹する。

汎血球減少

貧血、白血球減少、血小板減少をきたす。ときとして末梢血液中に異型のリンパ球が見いだされることがある。

肝臓の機能障害

一般に普遍的な肝炎ウイルスは証明されずに肝機能障害の所見がみられる。経過は急性肝炎のそれに似ている。肝臓の生検または剖検では肝細胞の壊死、脱落、単核球の浸潤が認められる。

皮膚の発疹

皮膚に発疹が見られることがある。その様態は一様ではない。

肝腫または肝脾腫

さほど目立たない程度に肝腫または肝脾腫がみられる。

ウイルス抗体

EBV を主にしたウイルス抗体が陽性で、ときとして多種類のウイルス抗体が証明されることがある。

まれにウイルス、バクテリアを含む病原微生物の感染を示すデータが得られないことがある。これは一部に感染以外の要因が引き金 trigger または促進因子 precipitating factor になっている可能性を示唆している。

骨髄とリンパ節の組織学的所見

骨髄とリンパ節で成熟した組織球が赤血球、顆粒球、血小板などを貪食している。胞体内に空胞を内蔵していることがある。

血清中のフェリチン

血清中のフェリチンの値が異常に高い。

高サイトカイン血症

病気の重症度と予後を左右する指標の一つとして高サイトカイン血症 hypercytokinemia が注目されている (Imasuku et al. 1991, Ishii et al. 199

類縁疾患と鑑別の対象になる病気

VAHSを診断する場合に汎血球減少をきたす病気、伝染性単核球症、亜急性壊死性リンパ節炎などの病気とともに、系統的に細網組織球系細胞のびまん性増殖をきたす一連の細網症 reticulosis を鑑別の対象にしなければならない。

主要な細網症として次のものがある。

組織球・骨髄細網症 histiocytic-medullary reticulosis (HMR)

悪性組織球増多症 malignant histiocytosis (MH)

原因不明の組織球増多症 histiocytosis X (HX)

急性ループス血球貪食症候群 acute lupus hemophagocytic syndrome (ALHS)

これらのなかで、血球を貪食している組織球が見いだされるのは、およびである。さらに病像が一般のVAHSに似ているのは、の悪性組織球増多症で、自己免疫病を基盤に発症したと推定されるVAHSに似ているのは、の急性ループス血球貪食症候群である。

VAHSの患者と同じ部屋に入院していた患者が一ヵ月後に悪性組織球増多症を発症した例があり、同じ種類のウイルスが感染した結果ではないかと疑われている (Martelle et al. 1982)。このような事例から、VAHS と悪性組織球増多症との間には共通の病因が在るのではないかという意見がある。

しかし、現在のところ、これらは別の疾病単位であるとみなす意見のほうが多い。悪性組織球増多症では未熟な組織球と組織球前駆細胞が増加していて、異型性が顕著であるのに対して、VAHSでは成熟した組織球で、異型性は見られない。また小児のVAHSでは予後は良好であるという、悪性組織球増多症とはクリア・カットに分けられる特徴がある。

ただ、成人のVAHSでは予後の点で悪性組織球増多症との間にはっきりした線が引けない。このような点にまだ混乱がみられる。

病 因

病因に関しては、ほとんどの報告が推論の域を出ていない。症例報告を概括してみると、断片的ながら、次のような知見が有力視される。

免疫不全の状態

免疫不全の状態が発病の基礎になっているらしい。その根拠は次のとおりである。

SLE、成人スチル病、RA、シェーグレン症候群、MCTD などの自己免疫病に VAHS が発症していることが多い。

いろいろの様態の免疫不全宿主 immunocompromised host に発症している。

抗がん剤や免疫抑制剤の長期連用の患者に VAHS が発症しうる (Risvall et al 1979)。また EBV に対する免疫調節の仕組みに異常があることが VAHS の原因ではないかと推測する研究者もいる (Sullivan et al. 1985)。

ナチュラル・キラーT細胞 (NK細胞) の活性が低下、CD4 陽性T細胞対 CD8 陽性細胞の比が 0.3 前後まで低下、また免疫グロブリンのいくつかのクラスが上昇している。

ウイルス感染

感染が証明されたウイルスでは EBV が最も多い。そのほかに CMV、単純ヘルペス、麻疹、風疹、水痘帯状疱疹、アデノウイルスなどが報告されている。

上述のように、病原微生物が証明されない例もある。

病因についての私の推論

ふつうウイルスが生体に感染すると、宿主の細胞内でウイルス遺伝子が転写-翻訳されてウイルスのタンパク質が産生され、細胞質内に放出される。

これは生体にとって有害な非自己抗原で、これにはキラーT細胞が働いて感染した細胞を排除するか、不活性化する。

ところが、免疫不全の状態にある個体ではキラーT細胞の働きが低下していて、それを代償するために、代わって細網系細胞が異常に増殖する。

もう一つ推測される要因は、多種類のウイルスが同時に大量感染することである。

予 後

小児科領域の報告例では対症療法だけで治っている例がほとんどである。この点が VAHSと悪性組織球増多症が異なる点の一つとされていることは前述のとおりである。

ところが、VAHSの成人患者では短期間のうちに急速に悪化して多臓器不全、DICを起こし、死亡している例が多い。

この点で、前に述べたように、小児科と内科領域で遭うVAHSは原因が異なるのではないかという疑問が出てくる。

しかし、成人例の一つ一つを点検すると、発症の比較的早い時期に思い切った治療をせずに、様子を見ているうちにどんどん進行したという感じのものが少なくない。

私は、上の意見には反対ではないが、早期に適切な治療をすれば、また様相が変わってくるのではないかという今一つの期待を持っている。

検査データのうち、病気の予後を推定する最も有力なパラメータは血清中のフェリチンの値である。フェリチンの大部分は組織球に由来しているから、このことはよく理解できる。

治 療

患者は発熱するから、多くの場合、初めに抗生物質を使う。しかし、ほとんど効かない。また解熱剤も熱にはあまり効果はない。

ステロイド療法

発病の早期からステロイド 40-50mg/日の大量療法が成人患者にはよく効いている。ときとしてパルス療法も考慮する必要がある。

グロブリン製剤

グロブリン製剤をステロイドと併用することを推奨する報文が多い。ステロイド療法があまり効果をあげな

かった例で、グロブリン製剤を併用して急速に症状が好転した例が報告されている。

グロブリン製剤は液性免疫応答を促進し、T細胞を活性化するからであろうか。
できるだけ早期に使用することが望ましい。

抗ウイルス剤

アデニン・アラビノシド、アシクロビル、インターフェロンなども推奨されている。
(柳瀬敏幸 1997. 10. 30.)

参考文献 (アルファベット順)

- Alvarado CS et al (1986) *Cancer* 57: 1097
Borchhoff SE et al (1990) *Arch Intern Med* 150: 879
Byrne GE & Rappaport H (1973) *GANN Monography on Cancer Research* 145
Cogan E et al (1994) *N Engl J Med* 330: 535
Danish EH et al (1985) *Pediatrics* 75: 283
堂園浩一郎ら (1991) *病理と臨床* 9: 263
江角典子ら (1986) *小児科* 27: 1551
Hara T et al (1989) *Acta Haematol Jpn* 52: 796
樋口薫ら (1988) *医学のあゆみ* 147: 779
久野千津子ら (1995) *日臨床免疫学会誌* 18: 256
飯山和郎ら (1993) *肝臓* 34: 897
生島聡ら (1988) *臨床免疫* 29: 589
今宿晋作 (1991) *日小血会誌* 5: 349
Imasuku S et al (1991) 3: 287
井上健ら (1989) *臨床血液* 30: 1826
Ishii E et al (1991) *Acta Haematol* 85: 93
石井敏直 (1987) *医療* 41: 354
磯山恵一ら (1986) *小児科臨床* 39: 1127
城野憲二ら (1994) *臨床血液* 35: 177
笠島武ら (1987) *日網内系会誌* 27: 403
川口裕之ら (1994) *臨床免疫* 26: 8
川野充弘ら (1991) *中部リウマチ* 22: 176
Kerr IM et al (1978) *Proc Natl Acad Sci, USA* 75: 256
菊田芳克ら (1986) *小児科診療* 49: 1261
Komp DM et al (1989) *Blood* 73: 2128
Martelle MF et al (1982) *Lancet* 2: 446
丸澤宏之、濱本健次郎 (1994) *臨床血液* 35: 576
丸山征郎 (1989) *Medicina* 26: 2328
McClain K (1986) *Am J Pediat Hematol Oncol* 8: 121
McKenna RW (1981) *Pathology* 12: 395
中瀬勉ら (1990) *臨床血液* 31: 258
野村昌作ら (1992) *臨床血液* 33: 1242
大原雄二ら (1986) *小児科臨床* 39: 272
Preble JL et al (1983) *J Exp Med* 157: 2140
Reiner A & Spivak J (1988) *Medicine* 67: 369
Risvall RJ et al (1979) *Cancer* 44: 993
杉野礼像ら (1986) *小児科臨床* 39: 999
杉野安輝ら (1993) *中部リウマチ* 27: 74
Sullivan JL et al (1985) *Blood* 65: 1097
鈴木敏之ら (1985) *日小児科学会誌* 89: 2603
高橋菜穂子ら (1983) *日小児科学会誌* 87: 35
白倉幸宏ら (1990) *小児内科* 22: 821
Wilson ER et al (1981) *J Pediat* 98: 260
吉井英樹ら (1991) *小児科診療* 54: 1408
吉村典子ら (1990) *感染症学会誌* 65: 472