

07_□□□□□□□□□□(HLH)

□□□□□□□□□□(HLH)

[illegible]

Image

第7回

血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)

監修 磯部 泰司 先生 福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科 准教授

このシリーズでは、『血液内科医が外来で遭遇しうる疾患』をコンパクトに紹介します。
第7回は血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) について、福岡大学の磯部 泰司先生に解説いただきました。

SUMMARY

- 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) は発熱、肝脾腫、血球減少、凝固異常、中枢神経症状を主徴とする、さまざまな要因から生じる全身性炎症性疾患である。
- HLHは原発性(家族性)HLHと、感染症や悪性腫瘍、リウマチ性疾患などに関連する二次性HLHに大別される。
- HLHでは骨髄・肝臓・脾臓などのマクロファージが赤血球を中心とした血球を次々と貪食することで、血球減少が惹起される。また、炎症性サイトカインの過剰産生により、血管内皮細胞傷害、血液凝固異常を生じ、多臓器不全をもたらす。
- EBVがT細胞あるいはナチュラルキラー (NK) 細胞に感染して生じるHLHの中には悪性腫瘍に関連する急速進行性の致死的な疾患がある。特に成人の二次性HLHでは背景となる原疾患を見据えた対応が求められる。

血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) の疾患概念と病態

血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) は、血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome: HS) とも呼ばれ、発熱、肝脾腫、血球減少、凝固異常、中枢神経症状を主徴とする、さまざまな要因から生じる全身性炎症性疾患である。HLHはこれまで、主に小児領域で取り上げられてきた疾患であるが、成人領域では病理組織学的に組織球が増加する疾患 (histiocytosis) として認識されてきた。組織球は形態学由来する名称であり、組織に移行した単球、組織常在マクロファージや樹状細胞などがこれに含まれる。なお樹状細胞が増殖する疾患としてはランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis: LCH) があり、LCHはHLHとは別の疾患として分類されている¹。

HLHは骨髄、肝臓、脾臓などのマクロファージが異常活性化し、赤血球を中心とした血球を次々とファゴトシスして血球減少を引き起こす疾患である。通常、血球は細胞膜が傷ついたり、補体や抗体が付着したりすると、主に脾臓のマクロファージによって処理されて鉄などは再利用されるが、HLHでは鉄は赤血球のヘモグロビンとして再利用されず、貯蔵されたままの状態となって、フェリチンが異常高値を示す。マクロファージの異常な活性化の背景には、細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) やナチュラルキラー (natural killer: NK) 細胞の異常な活性化と炎症性サイトカインの過剰産生が存在する。CTLやNK細胞の異常な活性化は、IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α , IFN- γ などの炎症性サイトカインの過剰産生による、いわゆるサイトカインストームをもたらす。血球貪食のみならず、全身の血管内皮細胞の傷害、血液凝固異常を起こして、最終的に多臓器不全を引き起こすと考えられている²。

Image

HLHの分類と診断

組織球学会 (Histiocyte Society) による分類では、HLHは原発性 (家族性) HLHと、感染症や悪性腫瘍、リウマチ性疾患などに関連する二次性HLHに大別される (表1)¹。原発性HLHは、CTL, NK細胞, 好中球, マクロファージにおいて、細胞傷害やリソソーム機能にかかわる分子やアポトーシス関連分子の遺伝子変異を背景として発症する。原発性HLHの代表的な疾患としては、パーフォリンの異常による家族性血球貪食性リンパ組織球症 (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: FHL) 2型や、パーフォリンを内在する細胞傷害性顆粒の放出異常を示すFHL3型, FHL4型, FHL5型などが挙げられる³。原発性HLHの多くは小児領域でみられ、Epstein-Barrウイルス (EBV) の初感染など、全身性の感染症をトリガーとして発症するため、EBV関連HLHと見間違ふことがある。

二次性HLHには、感染症、悪性腫瘍、リウマチ性疾患に加え、移植関連HLH、医原性HLHがある、全身型若年性特発性関節炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis: sJIA) 及びEBV関連HLH以外は内科領域で診察されることが多いと考えられる。sJIAやその成人病型と考えられる成人スチル病の経過中に発症する重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群 (macrophage activating syndrome: MAS) が知られている。sJIAにおけるMASは発熱、血清フェリチン値上昇、血小板減少、AST上昇、トリグリセリド上昇、低フィブリノゲン血症などによる分類基準⁴が公表されているが、その病態はマクロファージによる血球貪食と高サイトカイン

血症を伴うHLHそのものであり、実質的には同一の疾患である。

HLHの原因に関しては、2001~2005年の本邦における全国調査では、EBV関連HLHの頻度が最も高く、しかも全年齢に存在していたが⁵、30歳を過ぎてEBVに初感染することはまれであり、成人例の一部にはT/NK細胞腫瘍によるものが含まれていた可能性も考えられる (後述)。

HLHの診断には、HLH-2004基準やH-Scoreが用いられることが多い (表2)^{6,7}。HLH-2004基準では遺伝子変異検索やNK活性測定、可溶性IL-2受容体 (sIL-2R) を診断項目に挙げているが、これらの項目は施設

表1 HLHの分類

原発性 HLH	リンパ球細胞傷害機能欠損に関連したHLH		FHL2 (<i>PRF1</i>) FHL3 (<i>UNC13D</i>) FHL4 (<i>STX11</i>) FHL5 (<i>STXBP2</i>) XLP1 (<i>SH2D1A</i>) Griscelli症候群2型 (<i>RAB27A</i>) Chédiak-Higashi症候群 (<i>LYST</i>)
	インフラマソーム異常活性化に関連したHLH		XLP2 (<i>BIRC4</i>) NLRC4異常
	炎症に影響する遺伝性疾患に関連したHLH		リジン尿性タンパク不耐症 HMOX1異常 その他の遺伝子異常による
	原因不明の家族性HLH		
二次性 HLH	感染症関連 HLH	ウイルス関連HLH	EBV関連HLH CMV関連HLH 他のヘルペスウイルス関連HLH HIV関連HLH インフルエンザ関連HLH 他のウイルス関連HLH
		細菌関連HLH 寄生虫関連HLH 真菌関連HLH	
	悪性腫瘍関連 HLH	悪性腫瘍誘引性 HLH	造血器腫瘍に伴うHLH 固形がんに伴うHLH 分類されない悪性腫瘍に伴うHLH
		がん化学療法中に生じたHLH	
	リウマチ性疾患関連HLH (MAS)		sJIA関連HLH 成人スチル病関連HLH SLE関連HLH 血管炎関連HLH 他の自己免疫疾患関連HLH 明らかな自己免疫疾患によるHLH
	移植関連HLH		
	医原性免疫活性化に伴うHLH		
	医原性免疫抑制に伴うHLH		
	その他の非遺伝性疾患に伴うHLH		
	原因不明のHLH		

HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis (血球貪食性リンパ組織球症), FHL: familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (家族性血球貪食性リンパ組織球症), XLP: X-linked lymphoproliferative syndrome (X連鎖リリン増殖症候群), sJIA: systemic juvenile idiopathic arthritis (全身型若年性特発性関節炎)
(文献1より作成)

Image

表2 HLH の診断基準

項目	HLH-2004基準 (発熱～sIL-2Rの項目で≥5点がHLH)	H-score (>169点がHLH)
明らかな免疫不全症	遺伝子異常が確認されている 場合は原発性HLHとする	あり (18点)
発熱 (℃)	≥38.5℃ (1点)	38.4～39.4℃ (33点), >39.4℃ (49点)
臓器腫大	脾腫 (1点)	脾腫または肝腫大 (23点), 肝脾腫 (38点)
血球減少*	2系統以上 (1点)	2系統 (24点), 3系統 (34点)
血清フェリチン (ng/mL)	>500 (1点)	2,000～6,000 (35点), >6,000 (50点)
空腹時中性脂肪 (mg/dL)**	>265 (1点)**	133～354 (44点), >354 (64点)
フィブリノゲン (mg/dL)**	<150 (1点)**	≤250 (30点)
骨髄, 脾臓, リンパ節, または 肝臓での血球貪食像	あり (1点)	あり (35点)
AST (IU/L)	—	≥30 (19点)
NK活性の低下または消失	あり (1点)	—
sIL-2R (U/mL)	>2,400 (1点)	—

*血球減少の定義はHLH-2004基準では、ヘモグロビン (Hb) <10g/dL (新生児は<9.0g/dL), 血小板数 (Plt) <10万/μL, 好中球数<1,000/μL, H-scoreでは、Hb≤9.2g/dL, Plt≤11万/μL, 白血球数≤5,000/μL.

**HLH-2004基準のスコアリングでは、中性脂肪とフィブリノゲンのどちらか一方、また両方あっても1点とする。

(文献6, 7より作成)

によっては検索ができなかったり、結果が得られるまでに時間を要したりする問題がある。ベルギー及びルクセンブルクの研究グループは、HLHが疑われ骨髄検査が施行された小児73例、成人74例 (HLHと確定診断された症例は小児16例、成人20例) についてレトロスペクティブに検討し、HLH-2004基準とH-Scoreの感度と特異度を比較した⁸。この報告では、HLH-2004基準のNK活性とsIL-2R値を除く6項目中4項目、H-Score>120点をHLHの診断基準とした場合、HLH-2004基準とH-Scoreの感度は小児ではそれぞれ81%対100%、特異度は100%対80%、成人では感度が75%対95%、特異度は92%対73%であった。H-Scoreは>185点ではHLH-2004基準とほぼ同等の特異度が得られ、初診時でのHLH症例の拾い上げにH-Scoreが有用であることが示されたが、成人では両基準とも確定診断までに時間を要し、その間に全身状態が悪化してしまったという点が課題として指摘されている。成人ではHLHの背景となる悪性腫瘍などの基礎疾患が臨床経過に影響する可能性が高く、まずは原発性か二次性か、二次性であれば悪性腫瘍関連か否かを明らかにすることがきわめて重要である。HLHの診断に関しては、今後、細胞表面マーカー (CTLや活性化NK細胞のマーカーであるCD107a, 組織修復に働くマクロファージに主に発現するヘモグロビン・スカベンジャー受容体であるCD163の可溶性分子のsCD163など) や、血清サイトカインプロファイルなどの有用性を検討していくことが望まれる。

“EBV-associated hemophagocytic syndrome (EBVAHS)” とは

ここで紹介するEBV-associated hemophagocytic syndrome (EBVAHS) とは、感染症関連HLHに含まれる狭義のEBV関連HLHの範疇にとどまらない概念である。EBVの初感染は通常ナイーブB細胞に生じて原発性HLH発症のトリガーとなりうるが、しかしながら、実際にEBVがT細胞やNK細胞に感染して生じるHLHが感染症関連HLHなのか、悪性腫瘍関連HLHなのか、その鑑別は非常に難しい。例えば、EBV抗体検査やDNA量の検索、さらにEpstein-Barr virus-encoded RNA *in situ* hybridization (EBER-ISH) の結果からEBVがHLHの病態に関連していることが判明した場合、それがCD8⁺T細胞への初感染で生じる狭義のEBV関連HLHなのか、T/NK細胞腫瘍に分類される慢性活動性EBV感染症 (chronic active EBV infection: CAEBV) を含むいわゆるリンパ腫関連HLHなのか、その病態について速やかに判断しなければならない。これらの病態の違いを図1に示す⁹。これらのうち、T/NK細胞性のリンパ腫関連HLHには急速進行性の致死的な疾患であるsystemic EBV-positive T-cell lymphoma (sEBV⁺TCL) やアグレッシブNK細胞白血病が含まれている。これらの疾患ではHLHへの対応のみで腫瘍に対する治療が滞れば、1ヵ月も経たずに致死的な転帰をたどる。狭義のEBV関連HLHとsEBV⁺TCLはともにCD8⁺T細胞にEBVが感染して生

Image

じる疾患であるが、前者は反応性のクローン性増殖、後者は高悪性度の腫瘍であり、その臨床経過はまったく異なる。

EBVが関与する原発性HLH、感染症関連HLH、悪性腫瘍関連HLHの鑑別には、発症年齢、EBVの初感染か再活性化か、感染細胞はB細胞、CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞、NK細胞のいずれなのか、明らかなゲノム異常を認めるか、などを明らかにしなければならない。発症年齢が高く、EBVが既感染か再活性化の状態ではT/NK細胞にEBVが感染している場合には悪性腫瘍関連HLHの可能性が高い。また、若年者でCD4⁺T細胞やNK細胞にEBVが感染し、比較的慢性的経過を示す場合にはCAEBVが疑われる。なお、AYA世代の初感染の患者で、CD8⁺T細胞にEBVが感染していることが判明した場合、狭義のEBV関連HLHなのか、sEBV⁺TCLなのかを病理組織学的に判断することはほぼ不可能であり、初期治療への反応や骨髄検査での染色体の構造異常の有無で判断せざるを得ず、その見極めは非常に困難なのが現状である。

難治性HLHに対する新規治療法開発の動向

HLHの発症要因としてはウイルス感染症などの感染症関連HLHが多くを占めるが、小児領域では原発性HLHが、成人領域ではリンパ腫関連HLHの割合が多い。特に成人領域の二次性HLHに対しては、背景となる原疾患を見据えた対応が必要であり、サイトカインストームを抑えた後、次に何が問題となるのかを考えながら診療することが重要である。難治性HLHに対しては、IFN- γ に対する抗体の有用性や、炎症性サイトカインやJAK-STATシグナル伝達の阻害など、現在さまざまな治療法の有用性が検討されつつあり（いずれも未承認）、今後の治療成績の向上が期待される。

文献

1. Emile JF, et al. Blood 2016; 127: 2672-2681.
2. Fajgenbaum DC, June CH. N Engl J Med 2020; 383: 2255-2273.
3. 日本小児血液・がん学会 組織球症委員会監修. 小児HLH診療ガイドライン 2020.
4. Ravelli A, et al. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 566-576.
5. Ishii E, et al. Int J Hematol 2007; 86: 58-65.
6. Bergsten E, et al. Blood 2017; 130: 2728-2738.
7. Fardet L, et al. Arthritis Rheumatol 2014; 66: 2613-2620.
8. Debaugnies F, et al. Am J Clin Pathol 2016; 145: 862-870.
9. 磯部泰司. 血液内科 2021; 83: 31-42.

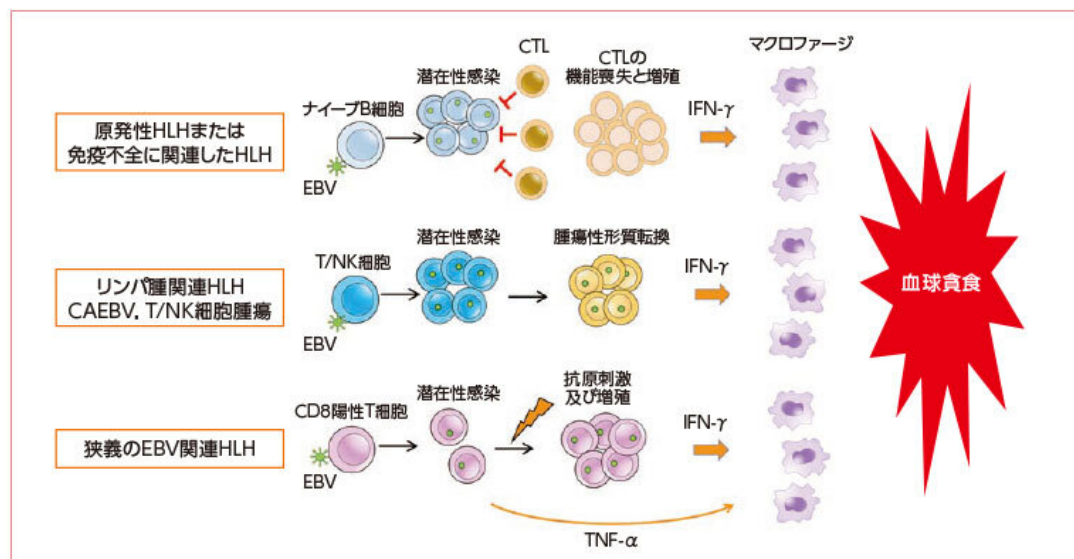


図1 EBV-associated hemophagocytic syndrome (EBVAHS)における背景疾患と病態の差異

(文献9より引用、改変)



Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/raredisease_hlh