

2020年8月15日

小児 HLH 診療ガイドライン

2020

監修 日本小児血液・がん学会
組織球症委員会

ガイドラインサマリー

1. 総論

	CQ	推奨文	推奨 グレード
CQ1	HLH の診断はどのようにするか？	HLH-2004 診断基準に基づき行うが、一次性 HLH を念頭にした診断基準であるため、二次性 HLH の診断には注意を要する。	B1
CQ2	HLH の原疾患の診断に必要なことは何か？	家族歴と血族婚の問診、免疫学的検査、ウイルス学的検査、放射線学的検査が必要である。	A1
CQ3	HLH の治療開始基準は何か？	HLH と診断されれば、悪性疾患、特にリンパ腫を除外したのち、速やかに治療を開始する。	A1
CQ4	HLH の初期治療は何か？	高用量の副腎皮質ステロイド剤が推奨される。	A1
CQ5	早期新生児期発症の HLH の注意点は何か？	単純ヘルペスによる HLH を考慮し、直ちに高用量アシクロビルを開始する。	C1
CQ6	どのような支持療法を必要とするか？	感染症や出血・凝固障害に対して十分な支持療法をする必要がある。	B1

2. 一次性 HLH

	CQ	推奨文	推奨 グレード
CQ7	どのような場合に疑うか？	家族歴がある場合や低年齢発症例、中枢神経病変を合併する例では一次性 HLH の可能性を考慮する。	C1
CQ8	どのように診断するか？	最終診断は遺伝子解析によるが、責任蛋白の発現解析や細胞傷害性顆粒の放出機能解析がスクリーニングに有用である。	B1
CQ9	患者同胞のスクリーニング検査をすべきか？	患者の同胞に対しては速やかなスクリーニング検査が推奨される。	C1
CQ10	どのように治療すべきか？	FHL に対してデキサメタゾンとエトボシド（保険適応外）を併用する HLH-94 プロトコールが推奨される。	B1

CQ11	どのような例が同種造血細胞移植の適応となるか？	一次性 HLH のほとんどが同種造血細胞移植の対象となり、HLH の病勢が落ち着いた段階での速やかな同種造血細胞移植が推奨される。	B1
CQ12	FHL 患者に対する適切な同種造血細胞移植の前処置は何か？	強度減弱前処置が考慮される。	B1

3. EBV-HLH

	CQ	推奨文	推奨グレード
CQ13	EBV コピー数定量検査は、診断や治療反応性の評価に有用か？	診断には、cell-free DNA および末梢血単核球中の EBV コピー数が有用である。	A1
		治療反応性の評価に cell-free DNA の EBV コピー数が有用である。	B2
CQ14	伝染性单核球症 (IM) , EBV を契機に発症した一次性 HLH, 慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) , EBV 関連リンパ腫に続発する HLH との鑑別はどのようになされるか？	臨床経過や感染細胞の同定、ウイルス抗体による感染時期の推定により鑑別する。	B1
CQ15	エトポシドを含む免疫化学療法は必須か？	副腎皮質ステロイド剤で解熱しない例は、エトポシド（保険適応外）を含む免疫化学療法が必須である。	A1
CQ16	初診時の臨床検査所見は予後因子となるか？	高ビリルビン、かつ、高フェリチン血症が生命予後不良因子となる可能性がある。	C2
CQ17	クロナリティ解析は、治療反応性、予後の評価に有用か？	染色体異常検出例は予後不良である。	C1
		治療 4 週後の TCR クロナリティの残存例は再燃リスクが高い。	C2
CQ18	どのような例が同種造血細胞移植の対象となるか？	免疫化学療法に抵抗性を示す症例においては同種造血細胞移植の実施が推奨される。	B1

4. EBV 以外の感染症関連 HLH

	CQ	推奨文	推奨グレード
--	----	-----	--------

CQ19	誘因となる病原体にはどのようなものがあるか？	あらゆるウイルス、細菌、原虫、真菌が原因となるが、CMV、アデノウイルス、HSV、VZV が代表的である。	C1
CQ20	新生児において重要な病原体は何か？	早期新生児期（生後 1 週間頃まで）に発症する HSV が最も多いが、CMV、ピコルナウイルス科などもある。	C1
CQ21	発症および重症化のリスク因子はあるか？	免疫抑制状態は、感染症関連 HLH の発症および重症化のリスクとなる。	C1
CQ22	新生児の単純ヘルペスウイルス関連 HLH の治療はどのようにすべきか？	高用量アシクロビルに加えて免疫グロブリン大量療法、免疫調節療法を併用する。	D1
CQ23	免疫グロブリン大量療法は有効か？	抗微生物薬治療に追加する治療として推奨される。	C1
CQ24	HLH2004 プロトコールに準拠すべきか？	画一的な HLH2004 プロトコールの使用は控えるべきである。	C1
CQ25	同種造血細胞移植は検討すべきか？	一次性 HLH に続発する場合以外には検討しない。	C1

5. Macrophage activation syndrome (MAS)

	CQ	推奨文	推奨グレード
CQ26	合併する基礎疾患としてどのようなものを想定すべきか？	全身型若年性特発性関節炎が最多であるが、ほぼすべてのリウマチ性疾患に合併しうる。	A1
CQ27	どのような症状や検査所見から疑うか？	稽留熱、肝脾腫や出血症状、血球減少、肝逸脱酵素上昇、凝固異常、高フェリチン血症がある場合、MAS の合併を疑う。	B1
CQ28	生物学的製剤使用中の診断の注意点は何か？	発熱などの臨床症状やフェリチン値の増加などの検査所見もマスクされることがあり注意すべきである。	B1
CQ29	s-JIA に合併した MAS はどのように診断するか？	2016ACR/EULAR 分類基準を参考に診断する。	A1
CQ30	どのように治療すべきか？	高用量ステロイド薬とシクロスボリン（保険適応外）を中心とする免疫抑制療法を行う。治療抵抗性の場合は血漿交換療法を考慮する。	C1

6. 悪性腫瘍関連 HLH

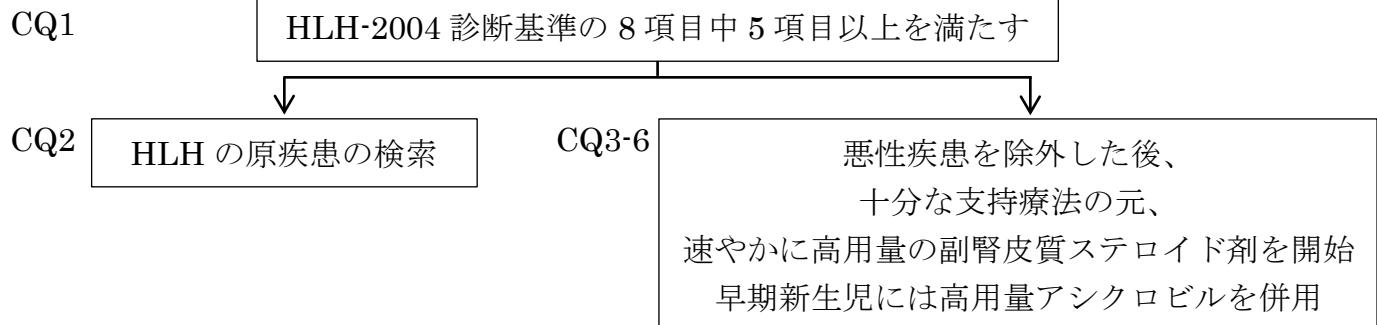
	CQ	推奨文	推奨 グレード
CQ31	どのような悪性腫瘍を鑑別すべきか？	T/NK-cell lymphoma、大細胞型B細胞性リンパ腫などのほか、Hodgkin病、LCHでも報告がある。	A1
CQ32	発症時期によって誘因に違いがあるか？	悪性腫瘍の活動期と寛解期で誘因は異なる。活動期では悪性腫瘍細胞によるサイトカイン分泌または腫瘍に対する免疫反応により発症する。寛解期では、感染症などに伴い発症する。	A1
CQ33	悪性腫瘍活動期において推奨される治療は何か？	免疫化学療法によるHLH鎮静化の後、または、それと並行して、悪性腫瘍に対する多剤併用化学療法を行う。	B1
CQ34	悪性腫瘍活動期のHLHに対する同種造血細胞移植の位置づけは？	化学療法で悪性腫瘍が根絶できない場合は同種造血細胞移植の適応となる。	B1

7. 造血細胞移植後 HLH

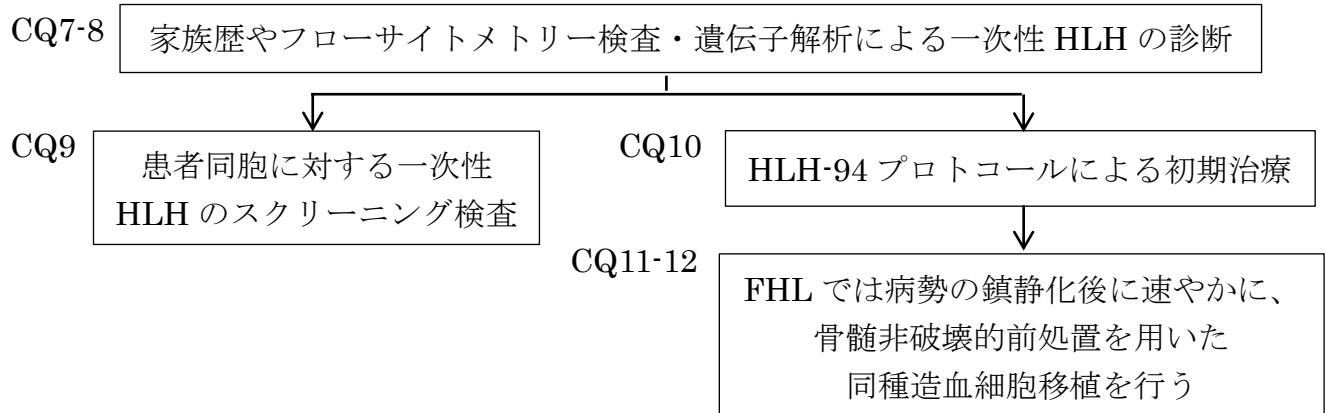
	CQ	推奨文	推奨 グレード
CQ35	発症リスクとして何を想定すべきか？	同種造血細胞移植、低年齢(10歳未満)、非腫瘍性疾患(再生不良性貧血や原発性免疫不全症)、臍帯血移植が発症リスクとなる。	C1
		エトポシドを含んだ前処置(保険適応外)は発症リスクを低下させる可能性がある。	C2
CQ36	発症に注意すべき時期はあるか？	移植後30日までの生着前後に注意すべきである。	C1
CQ37	診断に役立つ所見は何か？	著明な高フェリチン血症は診断の一助になりうる。	C2
CQ38	Early-onset typeとLate-onset typeに関連する病態として注意すべきものは何か？	関連する病態として、Early-onset typeは生着症候群、aGVHD、生着不全に、Late-onset typeは感染症やウイルス再活性化に注意を要する。	C2
CQ39	Early-onset typeに有効な治療は何か？	副腎皮質ステロイドの他、少量エトポシド(保険適応外)が有効である可能性がある。	C2

診療アルゴリズム

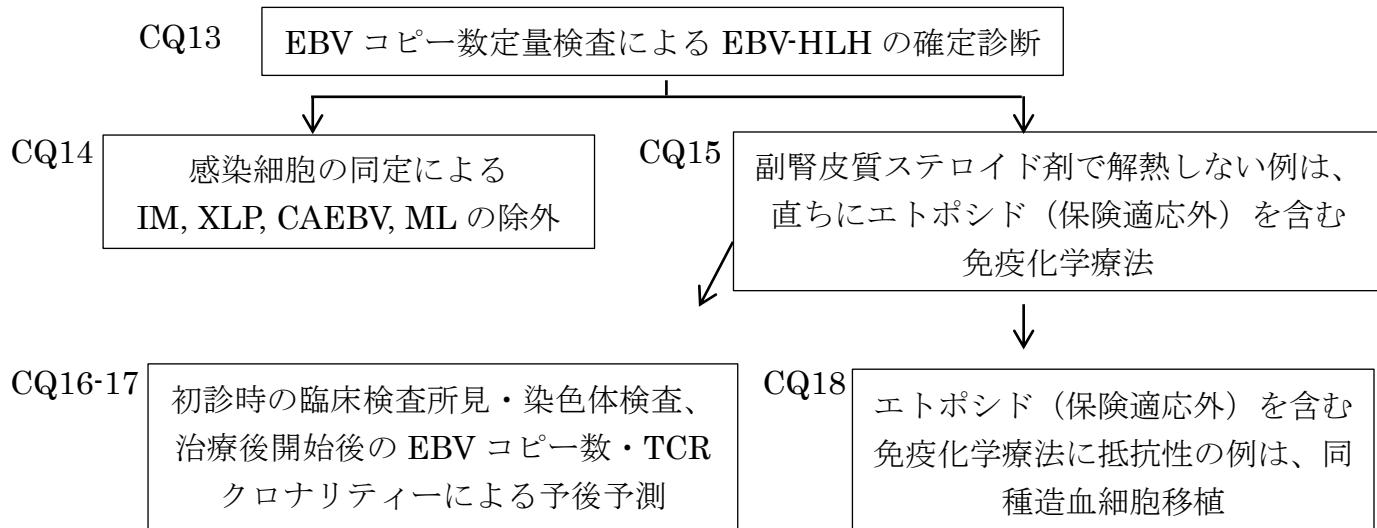
1. HLH 共通



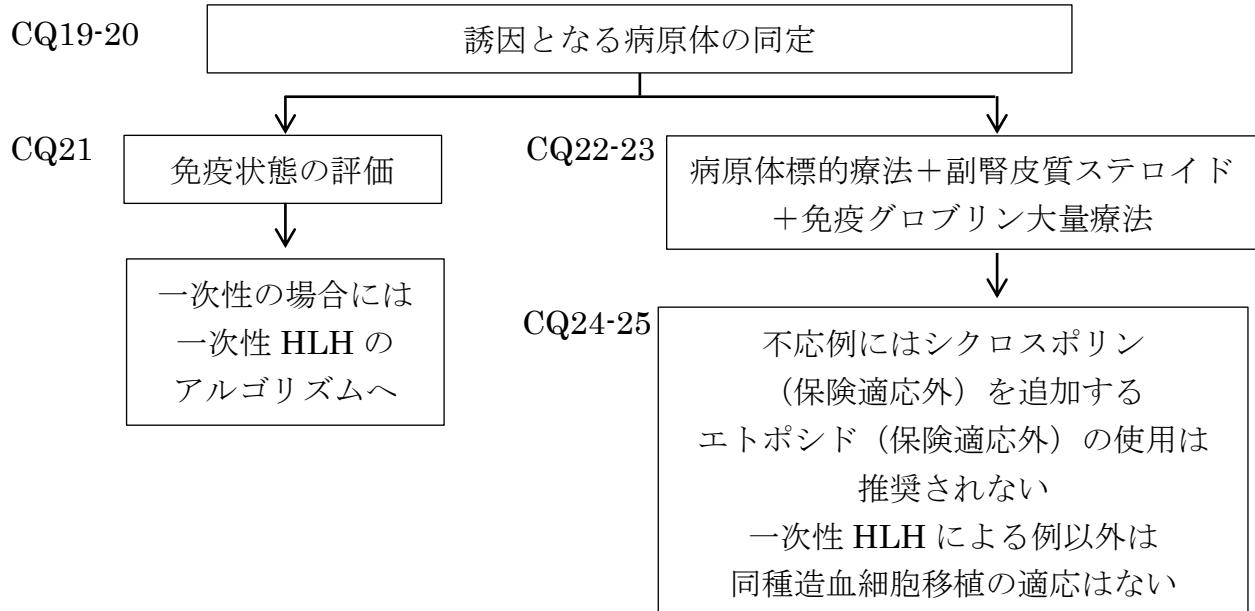
2. 一次性 HLH



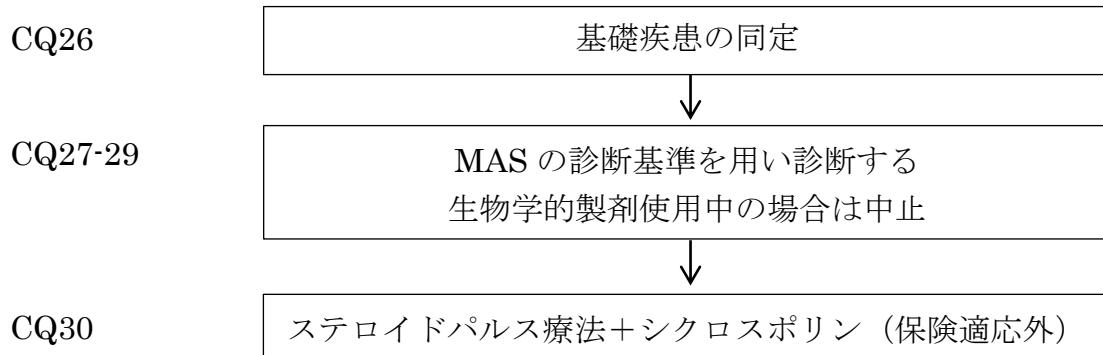
3. EBV-HLH



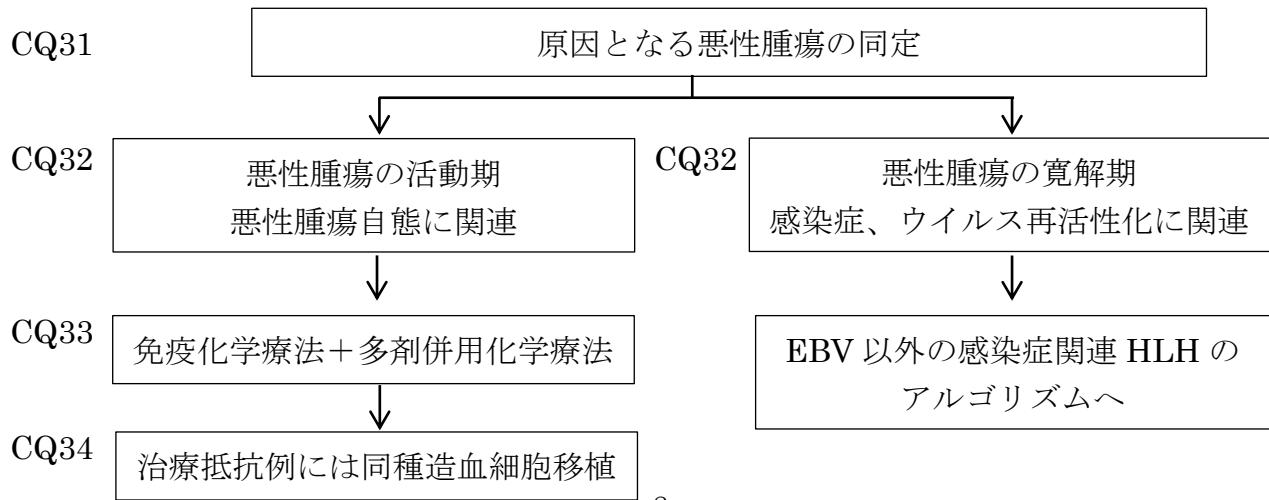
4. EBV 以外の感染症関連 HLH



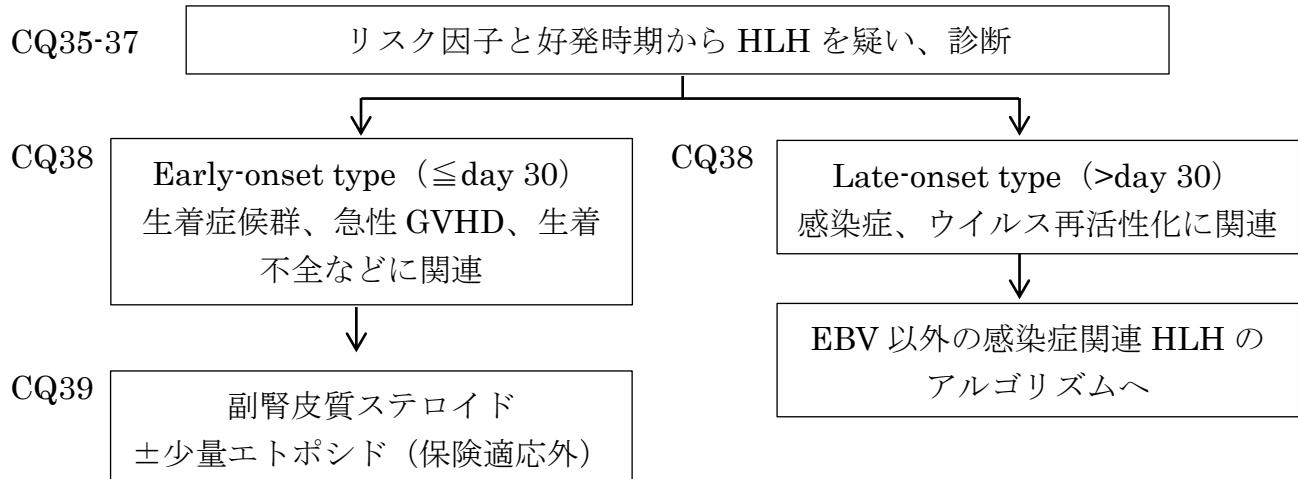
5. Macrophage activation syndrome (MAS)



6. 悪性腫瘍関連 HLH



7. 造血細胞移植後 HLH



第1章 ガイドラインの基本的事項

1. ガイドライン作成組織

(1) 監修

日本小児血液・がん学会 組織球症委員会

(2) 協力

日本小児リウマチ学会

日本小児血液・がん学会 造血細胞移植委員会

(3) 診療ガイドライン統括委員会（五十音順）

委員長 森本 哲（自治医科大学小児科）

委員 石井榮一（今治市医師会市民病院）

大賀正一（九州大学小児科）

金兼弘和（東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座）

(4) ガイドライン作成委員（五十音順、＊担当責任者）

総論

塩田曜子（成育医療研究センター小児がんセンター）

森本 哲（自治医科大学小児科）＊

一次性 HLH

金兼弘和（東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座）

八角高裕（京都大学小児科）＊

EBV-HLH

中沢洋三（信州大学小児科）＊

EBV 以外の感染症関連 HLH

大賀正一（九州大学小児科）

園田素史（九州大学小児科）＊

Macrophage activation syndrome (MAS)

清水正樹（東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座）＊（日本小児リウマチ学会）

悪性腫瘍関連 HLH

古賀友紀（九州大学小児科）＊

造血細胞移植後 HLH

浅野 健（日本医科大学千葉北総病院小児科）＊

工藤寿子（藤田医科大学小児科）

2. ガイドラインの目的と対象

(1) 目的

本ガイドラインの目的は、一次医療（プライマリケア）、二次医療、三次医療を含めた医療現場において、小児の血球貪食性リンパ組織球症（hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH：一次性 HLH、EBV-HLH、EBV-HLH 以外の感染症関連 HLH、macrophage activation syndrome: MAS、悪性腫瘍関連 HLH、造血細胞移植後 HLH）の治療方針の意思決定の参考となり、1) 未診断による治療・介入の遅れ、2) 死亡率、3) 治癒率、4) 治療に伴う合併症、5) 患者の疾病負荷および生活の質、6) 診断の遅れによる予後の増悪、などを改善することを目的としている。本ガイドラインはルールブックではなく、ガイドラインに従って治療が行われなかつたとしても誤りではなく、治療方針の益と害を考慮し、個々の患者に応じた決定が重要である。

（2）対象

本ガイドラインの対象は医療者だけではなく、患者・家族の資料としても期待している。医療者と患者・患者家族の情報共有を高め、共有意思決定（shared decision making）の資料となり、医療者と医療を受ける立場の方々の相互の納得の基もとに、個々の患者にとって最適な医療が実現されることを期待した。また、学生、研修医、生涯教育のツールとしても活用していただくことを期待しているが、教科書とは異なることを理解していただきたい。

なお、基礎及び臨床研究の進歩により日々新たなエビデンスが構築されているが、エビデンス収集は原則として 2019 年 12 月までを対象としており、本ガイドラインはこの時点における最新のエビデンスに基づいている。

3. ガイドラインの作成の経緯

日本小児血液・がん学会の組織球症委員会が編集作業を担当した。それぞれの HLH について、責任者と担当者を指名して作成にあたった。

委員会内の査読と委員による読み合わせ作業の評価を受け、日本小児血液・がん学会会員のパブリックコメントを受けた後、日本小児血液・がん学会理事会の承認を得て公開された。

MAS については日本小児リウマチ学会の、造血細胞移植後 HLH については日本小児血液・がん学会の造血細胞移植委員会のご協力をいただいた。

4. ガイドライン作成の基本的な考え方と作成方法

本診療ガイドラインは厚生労働省委託事業：EBM 普及推進事業である日本医療機能評価機構 Minds の指針に則り「Minds 診療ガイドライン作成のための手引き 2017」を参照し作成した。エビデンスレベルが高いにもかかわらず国内では未承認薬、適応外薬を含む治療についてはその旨明記した。

（1）作成形式

- ・ CQ 形式とした。
- ・ 推奨：CQ に対する推奨文を記載した。
- ・ 解説：推奨に対する解説を記載した。

- ・診療アルゴリズムを作成した。

(2) 文献検索

各CQにおけるキーワードを基に一次資料の網羅的な文献検索を行うと同時に、ハンドサーチによる検索を行った。検索データベースはPubMedを基本とし、2019年12月までの文献を採用し、構造化抄録は作成しなかった。二次資料として国内外の既存のガイドラインを参考にした。検索した文献からのエビデンス収集、評価に際しては、システムティックレビューは行っておらず、委員会委員、疾患責任者・担当者による個別の文献検索と協議により推奨を作成した。

(3) エビデンスの強さの決定と推奨の強さ

診療ガイドラインにおける推奨の強さは、その治療効果などの推定値が推奨を指示するうえでどの程度十分かを示すものである。今回用いる評価基準はこれまでの研究デザインに基づいたエビデンス評価ではなく、Minds2017の指針に基づき重大なアウトカム全般（生存、QOLなど）に対する4段階評価とした（表1）。つまりランダム化試験でもアウトカム全般に対する影響が小さければエビデンスレベルは低くなり、観察研究でもアウトカムに対する影響が大きいと判断されればエビデンスレベルは高くなる。

また、推奨の強さは重大なアウトカムに関するエビデンスの強さに加えて、益と害のバランスを考慮し、害以外の不利益についても総合的に判断し決定した。推奨の強さの提示は1：「強く推奨する」あるいは2：「弱く推奨する（提案する）」のいずれかで提示した（表2）。

表1. アウトカム全般のエビデンスの強さ

Grade A（強）	効果の推定値に強く確信がある
Grade B（中）	効果の推定値に中程度の確信がある
Grade C（弱）	効果の推定値に対する確信は限局的である
Grade D（とても弱い）	効果の推定値がほとんど確信できない

表2. 推奨の強さ

推奨1（強い）	「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する
推奨2（弱い）	「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

5. ガイドラインの外部評価

現時点では本ガイドラインの外部評価は受けていない。

6. ガイドラインの公開と改訂

本ガイドラインは、日本小児血液・がん学会のガイドラインホームページ上に公開する。

大規模スタディの結果の公表、新しい治療法の制度的な許可など、推奨に大きな影響が出るイベントがあった場合には、その都度改訂を考慮する。

7. 資金と利益相反

本ガイドラインの作成のための資金は日本小児血液・がん学会の支援により得られた。利益相反については、2013年制定の日本小児血液・がん学会作成の小児血液・がん領域での医学研究の利益相反に関する指針および細則に従った。本ガイドラインの作成委員は、本ガイドライン作成に関連した特定の企業・営利団体との関与はない。

日本小児血液・がん学会 組織球症委員会
委員長：森本 哲

第2章 疾患の基本的特徴

1. 臨床的特徴

血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) は、しばしば急激な経過をたどり死に至る重篤な疾患である。血球貪食症候群と同義で、コントロール不能の高サイトカイン血症を背景に、持続する発熱、血球減少、肝脾腫、播種性血管内凝固 (DIC)、高フェリチン血症、骨髄などでの活性化したマクロファージの血球貪食を特徴とし、全身の血管内皮障害から多臓器不全に陥る症候群である ①。遺伝的な免疫異常による一次性と、EBV ウィルス (EBV) 感染症・悪性リンパ腫・自己免疫疾患などに続発する二次性に分類される ②。一次性 HLH は単一遺伝子異常を背景として HLH を発症する。細胞傷害活性の低下を背景とする疾患が代表的で、ペーフォリン異常の家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL: familial hemophagocytic lymphohistiocytosis) 2型、ペーフォリンを内在する細胞傷害性顆粒の放出異常症 (白皮症を伴わない FHL1・3・4・5型、白皮症を伴う Chediak-Higashi 症候群・Griscelli 症候群 2型・Hermanski-Pudlak 症候群 2型) が含まれる。これとは別に、EBV 感染を契機として HLH を発症する X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP: X-linked lymphoproliferative syndrome) も一次性 HLH に含まれ、原因遺伝子により XLP1 と XLP2 に分類される。これら以外の原発性免疫不全症でも稀に HLH を合併する。FHL や EBV ウィルス関連 HLH (EBV-HLH) などでは、T 細胞の活性化に続発し二次的にマクロファージの活性化が生じる。一方、一部の一次性 HLH (XLP2 や NLRC4 異常など) や全身型若年性特発炎に伴う HLH (マクロファージ活性化症候群: MAS) では、inflammasome の活性化に伴いマクロファージの活性化が生じる ③。

HLH-2004 診断基準 ④に基づき診断される。一次性と二次性 HLH の臨床像は類似しており、家族歴や血族婚がない場合、鑑別は困難である。初期治療は、原因を問わず免疫系の鎮静化であるが、その後の治療や予後が異なるため、原疾患の鑑別が重要である。

初期治療として、まず、副腎皮質ステロイド (CS) による免疫抑制療法を行い、改善（解熱）しなければ、直ちにエトポシド（保険適用外）とシクロスルホリン（保険適用外）を追加した免疫化学療法に移行する必要がある。二次性であっても、難治再燃例には同種造血細胞移植 (Allo-HCT) が必要なことがある。リンパ腫関連 HLH (LAHS) では原疾患の治療が最重要である。

2. 痘学的特徴

全国調査からわが国における発症数は、年間約 150 例と推定される ②。日本では HLH の大部分は二次性であり、小児の場合には EBV-HLH が、成人では EBV 関連リンパ腫による LAHS が多数を占める ②。EBV-HLH は、EBV 初感染からの発症がほとんどで、東アジアに報告が多いが特定の遺伝的素因は解明されていない。約半数は CS によって軽快する ⑤。免疫化学療法を行った例を含めると約 90% が寛解するが、免疫化学療法に反応不良例の予後は悪く、全体の生存率は 90% 余りである ⑥。一次性 HLH の中では、ペーフォリン異常症 (FHL2 型) が最も多く、ついで Munc 13-4 異常症 (FHL3 型) が多い。FHL では免疫化学療法に Allo-HCT を組み合わせた前向き臨床試験でも、17% は Allo-HCT 前に死亡し、5 年生存率は 60% に達しない ⑦。

3. 診療全体の流れ

HLH は、速やかに診断治療を行わなければ、急速に進行する汎血球減少と DIC から多臓器障害に至る。そのため、本疾患と診断した場合には、LAHS の除外をしたのち、速やかに CS による免疫抑制療法を開始すると併に、原疾患の検索を並行して進める必要がある。一次性の診断のためには、家族歴や血族婚の有無の問診、中枢神経浸潤の検索が重要である。一次性が疑われる場合には、フローサイトメトリーによるペーフォリンや Munc13-4 の発現解析、細胞傷害活性検査および遺伝子診断が必要である。EBV-HLH の診断のためには、末梢血 EBV DNA 量の測定が必須であり、感染細胞の同定 (CD8 陽性 T 細胞、NK 細胞 or B 細胞) も必要である。CS 開始後、48 時間経過しても解熱傾向がない場合には、速やかにエトポシド (保険適応外) とシクロスルホリン (保険適応外) を併用した免疫化学療法に移行する。免疫化学療法開始までに感染予防や支持療法を十分に行い全身状態の安定化をはかる。一次性 HLH では、ドナーチェーン検索を開始し、Allo-HCT の可能な施設との連携が必要である。免疫化学療法に反応しない一次性 HLH に対する同種造血細胞移植までの bridging therapy として、未承認薬の抗 γ -インターフェロン抗体 (emapalumab、再発・難治の一次性 HLH に対して 2018 年 FDA 承認)⁸⁾ や適応外薬の JAK 阻害薬である ruxolitinib⁹⁾ が今後期待される。

文献

1. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int.* 2016; 58: 817-825.
2. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007; 86: 58-65.
3. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66: e27929.
4. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 124-131.
5. Shiraishi A, Ohga S, Doi T, et al. Treatment choice of immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 265-270.
6. Kogawa K, Sato H, Asano T, et al. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1257-1262.
7. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017; 130: 2728-2738.
8. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2019; 134: 1783-1786.
9. Albeituni S, Verbist KC, Tedrick PE, et al. Mechanisms of action of ruxolitinib in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2019; 134: 147-159.

第3章 総論

CQ1. HLH の診断はどのようにするか？

推奨/グレード

HLH-2004 診断基準に基づき行うが、一次性 HLH を念頭にした診断基準であるため、二次性 HLH の診断には注意を要する。(B1)

解説

HLH の診断は、一般に HLH-2004 診断基準 1) (表 1) によりなされる。家族性 HLH (FHL) にみられる遺伝子異常・家族歴の存在に加えて、1)発熱、2)脾腫、3)血球減少、4)トリグリセライド高値またはフィブリノゲン低値、5)血球貪食像、6)NK 活性低下、7)フェリチン高値、8)可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) 高値の 8 項目中 5 項目以上を満たせば HLH と診断する。

発熱、脾腫、血球減少は、ほぼすべての HLH 症例でみられる所見である。フィブリノゲンは通常は炎症により高値となるが HLH では血管内皮障害を反映して低下する。フェリチンはマクロファージの活性化の指標であり、TNF- α 過剰産生を反映する。HLH-2004 診断基準ではフェリチン値 500 ng/mL 以上を有意としているが、HLH では 2,000 ng/mL に上昇することが多い。sIL-2R は T 細胞活性化マーカーであり、HLH では常に上昇している。NK 活性は、細胞傷害活性のマーカーであり HLH では低下することが多いが、多くの要因により値が変動するため、細胞傷害性顆粒の裏打ち蛋白である CD107a の細胞表面発現を指標とした脱顆粒試験にとって代わるべきであろう。血球貪食像は HLH に特異的ではなく、HLH の発症早期には見られないこともあり、診断に必須の項目ではない 2-4)。

HLH-2004 診断基準は FHL を念頭に置いているため、2 次性 HLH の診断、特に全身型の若年性特発性関節炎 (s-JIA) や全身性エリテマトーデス (SLE) に続発した HLH、いわゆる MAS の診断に適応するには注意を要する 2,3)。s-JIA ではもともと血小板およびフィブリノゲンの上昇がみられるため、これらの低下を絶対値で判断すると MAS 発症の診断が遅れる可能性がある。また、s-JIA ではフェリチンはもともと高値であり、絶対値で判断すると MAS を過剰診断する可能性がある 5)。一方、SLE では、もともと血球減少をきたしていることが多く、血球減少が MAS 発症の指標とはならない。よって、フェリチン異常高値や AST・LDH 高値を指標とし、MAS 発症を疑う必要がある 6)。

表 1. HLH の診断基準 (HLH-2004 診断基準) (文献 1 より引用)

以下の A または B のいずれかを満たせば HLH と診断する。

- A. 家族性 HLH に一致した遺伝子異常、または、家族歴を有する。
- B. 下記 8 項目のうち 5 項目を満たす。
 1. 発熱の持続 (7 日以上、ピークが 38.5°C 以上)
 2. 脾腫 (季肋下 3cm 以上)
 3. 血球減少 (末梢血で 2 系統以上の減少、骨髄の低形成・異形成によらない)
好中球 <1,000/ μ l、ヘモグロビン <9.0g/dl、血小板 <10 万/ μ l
 4. 高トリグリセライド血症および/または低フィブリノゲン血症
トリグリセライド \geq 265mg/dl (空腹時)

フィブリノゲン \leq 150mg/dl

5. 骨髄、脾、リンパ節に血球貪食像をみる。悪性を示す所見がない。
 6. NK活性の低下
 7. 高フェリチン血症 (\geq 500ng/ml)
 8. 高可溶性IL-2受容体血症 (\geq 2,400U/ml)
-

検索

PubMedで2019年10月7日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる5件を参考文献とした。

- | | |
|--|-------|
| 1. “haemophagocytic lymphohistiocytosis” OR “macrophage activation syndrome” | 5214件 |
| 2. #1 AND “review” OR “guideline” | 959件 |
| 3. #2 AND “diagnosis” | 544件 |

文献

1. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48: 124-131.
2. Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. *Br J Haematol.* 2016; 174: 175-187.
3. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int.* 2016; 58: 817-825.
4. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer.* 2019; 66: e27929.
5. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 481-489.
6. Gavand PE, Serio I, Arnaud L, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 743-749.

CQ2. HLHの原疾患の診断に必要なことは何か？

推奨/グレード

家族歴と血族婚、薬剤使用歴の問診、皮膚所見の観察、免疫学的検査、ウイルス学的検査、放射線学的検査が必要である。(A1)

解説

HLH を引き起こす原疾患としては、遺伝的な一次性の FHL、免疫不全/免疫異常症、二次性の感染症・悪性腫瘍・自己免疫疾患・薬剤過敏症・造血細胞移植関連など多岐にわたる（表 2）¹⁻⁴⁾。一次性的鑑別としては家族歴や血族婚についての問診が重要である。白皮症や紫斑の観察、以前からの脾腫、炎症性腸疾患の合併の情報も重要である。免疫不全/免疫異常症の鑑別として血清免疫グロブリン、リンパ球マーカー検査は必須である。二次性的誘因がはつきりしない生後 6 か月以内の乳児で、特に中枢神経浸潤を伴う場合は、FHL を念頭にフローサイトメトリー検査によるパーフォリン発現や CD107a 脱顆粒試験（いずれも保険適用外）ならびに遺伝子解析を行うべきである。頻度の高い感染症関連として、EBV、サイトメガロウイルス、アデノウイルスなどがあり、症状に応じ EBV 定量や各種ウイルス抗体価/PCR 検査が必要である。悪性腫瘍、特にリンパ腫の除外のため胸腹部の造影 CT 検査や PET 検査が必要となる。組織生検をした場合には、CD30 や ALK、CD1a の免疫染色、EBV 関連の悪性腫瘍の除外のため EBER-ISH 検査も必要である。MAS を初発症状とする s-JIA もあるため、好中球数が保たれている HLH の場合には s-JIA による MAS を鑑別に挙げる必要がある。薬剤過敏症に伴う HLH もあるため、HLH 発症の 2-3 週間以前から開始した薬剤を検討する必要がある。

表 2. HLH の分類：基礎疾患と誘引（文献 1-4 より改変し引用）

一次性 HLH	遺伝形式	責任遺伝子	臨床的特徴
細胞傷害活性異常症			
FHL 1 型	常染色体劣性	不明	乳児期早期発症、中枢神経浸潤
FHL 2 型	常染色体劣性	<i>PRFI</i>	ミスセンス変異の場合には年長発症もあり
FHL 3 型	常染色体劣性	<i>UNC13D</i>	5 型では重度の浸透圧性下痢、近位尿細管障害
FHL 4 型	常染色体劣性	<i>STXII</i>	を伴う
FHL 5 型	常染色体劣性	<i>STXBP2</i>	
Chediak-Higashi 症候群	常染色体劣性	<i>LYST</i>	白皮症、銀灰色髪、羞明、白血球内巨大顆粒
Griselli 症候群 2 型	常染色体劣性	<i>Rab27A</i>	白皮症、銀灰色髪、羞明
Hermansky-Pudlak 症候群 2 型	常染色体劣性	<i>AP3B1</i>	白皮症、茶褐色髪、羞明、出血傾向
免疫不全/制御異常症			
X 連鎖リンパ増殖症候群 1 型	X 連鎖劣性	<i>SH2DIA</i>	低γ-グロブリン血症、EBV-HLH、リンパ腫
XMEN 病	X 連鎖劣性	<i>MAGT1</i>	低マグネシウム血症、EBV 関連リンパ増殖症、リンパ腫
ITK 欠損症	常染色体劣性	<i>ITK</i>	低γ-グロブリン血症、CD4+T 細胞低下、EBV-HLH、リンパ腫
CD27 欠損症	常染色体劣性	<i>CD27</i>	低γ-グロブリン血症、メモリーB 細胞低下、EBV-HLH、リンパ腫
Inflammasome 異常症			
X 連鎖リンパ増殖症候群 2 型	X 連鎖劣性	<i>XIAP</i>	炎症性腸疾患、脾腫
NLRC4 異常症	常染色体優性	<i>NRCL4</i>	炎症性腸疾患
二次性 HLH			
感染症関連	誘引 EB ウィルス・サイトメガロウイルス・アデノウイルス感染症など		
悪性腫瘍関連	鼻型 NK/T 細胞性白血病、血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫、未分化大細胞		

自己免疫疾患関連	型リンパ腫、ランゲルハンス細胞組織球症など
薬剤過敏症関連	全身型若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、川崎病など
同種造血細胞移植関連	抗けいれん薬、抗菌薬など
生着に伴う免疫反応など	
FHL, 家族性 HLH; XMEN 病, X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection and neoplasia disease; ITK, IL-2 inducible T-cell kinase; MAGT1, magnesium transporter 1; XIAP, X-linked inhibitor of apoptosis; NLRC4, NLR family, CARD domain-containing protein 4.	

検索式

PubMed で 2019 年 10 月 7 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. “haemophagocytic lymphohistiocytosis” OR “macrophage activation syndrome” | 5214 件 |
| 2. #1 AND “review” OR “guideline” | 954 件 |
| 3. #2 AND “diagnosis” | 544 件 |

文献

1. Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. *Br J Haematol.* 2016; 174: 175-187.
2. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int.* 2016; 58: 817-825.
3. Marsh RA, Haddad E. How I treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2018; 182: 185-199.
4. Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Presentations and Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 824-832.

CQ3. HLH の治療開始基準は何か？

推奨/グレード

HLH と診断されれば、悪性疾患、特にリンパ腫を除外したのち、速やかに治療を開始する。(A1)

解説

HLH を発症すると、汎血球減少、播種性血管内凝固（DIC）が急速に進行し、多臓器不全に陥る。よって、HLH の診断基準に合致する場合、基礎疾患を検索しながら、可能な限り早期に治療を開始すべきである **1-3)**。ただし、副腎皮質ステロイド剤は、白血病やリンパ腫による二次性 HLH の除外した後に開始すべきである。さもなければ、白血病やリンパ腫の診断が困難となる **1-3)**。

検索式

PubMed で 2019 年 10 月 7 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

1. “lymphohistiocytosis” OR “macrophage activation syndrome” 5214 件
2. #1 AND “review” OR “guideline” 959 件
3. #2 AND “treatment” 631 件

文献

1. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int.* 2016; 58: 817-825.
2. Marsh RA, Haddad E. How I treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2018; 182: 185-199.
3. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer.* 2019; 66: e27929.

CQ4. HLH の初期治療は何か？

推奨/グレード

高用量の副腎皮質ステロイド剤が推奨される。(A1)

解説

過剰な免疫活性状態の鎮静化と高サイトカイン血症の是正が必要である **1-3**)。通常、高用量の副腎皮質ステロイド剤が第一選択として用いられる。デキサメタゾン (10mg/m²/日) (保険適応外)、または、メチルプレドニゾロンパルス療法 (20-30mg/kg/日、最大 1,000mg を 3 日間点滴) (保険適応外) が用いられることが多い **1**)。サイトカインの除去と凝固異常の是正を目的に、交換輸血や血漿交換 (保険適応外) が行われることもある **1**)。

検索式

PubMed で 2019 年 10 月 7 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

1. “lymphohistiocytosis” OR “macrophage activation syndrome” 5214 件
2. #1 AND “review” OR “guideline” 959 件
3. #2 AND “treatment” 631 件

文献

1. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int.* 2016; 58: 817-825.

2. Marsh RA, Haddad E. How I treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 2018; 182: 185-199.
3. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). Pediatr Blood Cancer. 2019; 66: e27929.

CQ5. 早期新生児期発症の HLH の注意点は何か？

推奨/グレード

単純ヘルペスによる HLH を考慮し、直ちに高用量アシクロビルを開始する。(C1)

要約

早期新生児期（生後 1 週間頃まで）における HLH の原因として、一次性 HLH に加え、単純ヘルペスによる HLH (HSV-HLH) が最も多い原因である。HSV-HLH では、速やかな高用量アシクロビル(ACV) の投与が不可欠であることから、ACV を開始した上で、HLH の診断および鑑別を進める必要がある。

解説

Suzuki らの ① 本邦における新生児 HLH の全国調査では、新生児期の HLH の原因として一次性 HLH (FHL) の他に二次性 HLH の原因として HSV、CMV、Enterovirus, Coxsackie virus といった感染症関連 HLH が原因として挙げられた。特に単純ヘルペスによる HLH (HSV-HLH) は新生児 HLH の全 20 名中 6 名 (30%) に認め、FHL (6 名) と同数で最も多いためである。また HSV 関連 HLH の症例はいずれも早期新生児期（日齢 3-8, 中央値 5.5）に発症し、早期新生児期発症の HLH 10 例の中で FHL と並び最も多いためである (HSV 4 例、FHL 4 例、不明 2 例)。また Sonoda らの ② 海外を含めた新生児の HSV-HLH 症例 16 名のまとめでも、発症時期は日齢 3-10 (中央値 6) と早期新生児期に主に発症しており、早期新生児期発症の HLH の原因として HSV 感染症は最も注意すべき疾患であると考えられる。

HSV-HLH を含む新生児 HSV 感染症の治療において早期治療介入の可否が予後に与える影響は大きい。Shah ら ③ の報告では、新生児 HSV 感染症患者 1086 名を後方視的に解析した結果、入院後 1 日以内に ACV 開始した群と入院 1 日以降に投与を開始した群を比較すると後者で有意に死亡率が増加した (オッズ比 : 2.63 [95%信頼区間 : 1.36-5.08])。

HSV 脳炎診療ガイドライン ④ でも、ACV 投与開始時期が遅れるほど、死亡リスクが増加することから、診断を待たず速やかに高用量 ACV を開始することが推奨されている。一次性と二次性 HLH の臨床像が類似しており、速やかな鑑別が極めて困難であることを鑑みても、早期新生児期発症の HLH の場合、HSV-HLH を考慮し、直ちに高用量 ACV を開始する必要がある。ウイルス学的検査 (PCR 法等) で HSV 感染が否定されれば ACV は中止する。

検索式

PubMed で 2019 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、これに加えガイドラインも参考とし、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic syndrome" | 4785 件 |
| 2. #1 AND "infant" | 947 件 |
| 3. #1 AND "neonate" | 262 件 |
| 4. #2 OR #3 | 951 件 |
| 5. #4 AND "infection" | 304 件 |

文献

1. Suzuki N, Morimoto A, Ohga S, et al. Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr.* 2009; 155: 235-238.
2. Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, et al. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol.* 2020; 111: 131-136.
3. Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, et al. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. *Pediatrics.* 2011; 128: 1153-1160.
4. 日本神経感染症学会. 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017. 南江堂 2017.

CQ6. どのような支持療法を必要とするか？

推奨/グレード

感染症や出血・凝固障害に対して十分な支持療法をする必要がある。(B1)

解説

ほとんどの HLH 患者は、凝固異常や肝障害・腎障害・呼吸障害を伴い重篤な状態であるので、集中治療室の入室が望ましい。ほとんどの場合、好中球減少症を伴い発熱を認めるため、血液培養結果で陰性が確かめられるまでは、広範囲の抗菌薬を推定的に使用する必要がある。血小板減少や低フィブリノゲン血症、貧血を伴い、汎血管内凝固 (DIC) の状態であるため、適宜、アンチトロンビン III やトロンボモジュリンの投与、新鮮凍結血漿や血小板・赤血球の輸血を行う。免疫抑制療法に際しては、ST 合剤および抗真菌薬の予防投与が推奨される **1-3)**。

検索式

PubMed で 2019 年 10 月 7 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. "lymphohistiocytosis" OR "macrophage activation syndrome" | 4425 件 |
| 2. #1 AND "review" OR "guideline" | 959 件 |
| 3. #2 AND "management" | 147 件 |

文献

1. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int.* 2016; 58: 817-825.
2. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014; 5: 69-86.
3. Mehta RS, Smith RE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature. *Med Oncol.* 2013; 30: 740.

第4章 一次性 HLH

CQ7. どのような場合に疑うか？

推奨/グレード

家族歴がある場合や低年齢発症例、中枢神経病変を合併する例では一次性 HLH の可能性を考慮する。

(C1)

要約

HLH に於ける一次性・二次性症例の鑑別は容易ではないが、家族歴がある場合や乳児期発症例、中枢神経病変を合併する例では一次性 HLH の可能性が高い。発症早期からの著しい好中球・血小板減少や可溶性 IL-2 受容体の上昇は FHL を積極的に疑う根拠となるが、NK 活性の低下は一次性 HLH に特異的な所見ではない。

解説

一次性 HLH を発症年齢から見てみると、FHL 症例の 70~80% は乳児期に発症するが、20%ほどは乳児期以降の小児期に発症し ①)、成人発症例も散見される ②)。一方、乳児期に発症する重症 HLH の約半数は FHL であるとの報告 ①) もあり、乳児期発症 HLH に対して FHL を疑うことには一定の根拠がある。一次性 HLH では、病初期より中枢神経病変（63% に痙攣や意識障害、髄膜刺激徵候などの中枢神経症状、50% に蛋白や細胞数上昇といった髄液異常、33% に脳室周囲の左右対称性の T2/FLAIR での高信号病変などの画像異常）を呈する症例が多く ③)、中枢神経病変のみで発症する場合もあるため注意が必要である ④)。白皮症を伴う一次性 HLH として本邦で報告されているのは Chédiak-Higashi syndrome (CHS) がほとんどであるが、最近になって Hermansky Pudlack syndrome II 型も報告されている。CHS の多くは乳幼児期に HLH を合併すると言われるが、本邦の調査では HLH を合併した例は 33% のみであった ⑤)。XLP1 では、約半数は幼児期以降に HLH を発症し、そのほとんどは EBV-HLH である ⑥)。XLP2 では、2/3 以上は乳幼児期に HLH を繰り返し発症するが、必ずしも EBV 関連ではなく、比較的軽症であることが多い ⑥)。

近年、一般的な検査所見から効率的に一次性 HLH を拾い上げる試みがなされており、一定の有効性が証明されている。個々の検査データを見てみると、細胞傷害性 T 細胞の異常活性化が主要因である FHL では、二次性 HLH に比べて、好中球・血小板の減少や可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) の上昇が早期より認められ、フェリチンや LDH の上昇が遅れる傾向がある。このため、病初期においては sIL-2R/フェリチン比が高くなる特徴がある ⑦)。一方、NK 活性の低下は二次性症例にも認められる所見であり、FHL 症例の絞り込みには役に立たない ⑧)。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 8 件を参考文献とした。

- | | |
|---|--------|
| 1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" | 3469 件 |
| 2. #1 AND "patients" | 1513 件 |

- | | |
|---|-------|
| 3. #2 AND “primary” OR “mutation” OR “familial” | 684 件 |
| 4. #3 AND “survey” OR “diagnosis” OR “Epstein-Barr virus” | 498 件 |
-
1. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007; 186: 58-65.
 2. Sieni E, Cetica V, Piccin A, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. *PLoS One.* 2012; 7: e44649.
 3. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology.* 2012; 78: 1150-1156.
 4. Benson LA, Li H, Henderson LA, et al. Pediatric CNS-isolated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019; 6: e560.
 5. Nagai K, Ochi F, Terui K, et al. Clinical characteristics and outcomes of chédiak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60: 1582-1586.
 6. Yang X, Miyawaki T, Kanegane H. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int.* 2012; 54: 447-454.
 7. Yasumi T, Hori M, Hiejima E, et al. Laboratory parameters identify familial haemophagocytic lymphohistiocytosis from other forms of paediatric haemophagocytosis. *Br J Haematol.* 2015; 170: 532-538.
 8. Nagai K, Yamamoto K, Fujiwara H, et al. Subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan based on genetic and functional analyses of cytotoxic T lymphocytes. *PLoS One* 2010; 5: e14173.

CQ8. どのように診断するか？

推奨/グレード

最終診断は遺伝子解析によるが、責任蛋白の発現解析や細胞傷害性顆粒の放出機能解析がスクリーニングに有用である。(B1)

解説

一次性 HLH の最終診断は遺伝子解析によるが、フローサイトメトリーを用いた perforin/munc13-4/SAP/XIAP 蛋白の発現解析 1-4)と細胞傷害性リンパ球の顆粒放出機能解析 5-7)によるスクリーニングの有用性が示されている。特定の施設でのみ施行可能な検査ではあるが、迅速性に優れ特異度が高いため、一次性 HLH が強く疑われる症例に対して積極的に考慮すべきである。遺伝子解析は、かずき遺伝子検査室 (<https://www.kazusa.or.jp/genetest/>) にて保険診療で施行可能である（原発性免疫不全症候群に対するターゲットパネル解析<家族性血球貪食性リンパ組織球症>）。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 7 件を参考文献とした。

1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis"	3469 件
2. #1 AND "patients"	1513 件
3. #2 AND "primary" OR "mutation" OR "familial"	684 件
4. #3 AND "diagnosis"	450 件
5. #2 AND "flow cytometry" OR "degradation"	161 件

文献

1. Abdalgani M, Filipovich AH, Choo S, et al. Accuracy of flow cytometric perforin screening for detecting patients with FHL due to PRF1 mutations. *Blood* 2015; 126: 1858-1860.
2. Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, et al. Human CTL-based functional analysis shows the reliability of a munc13-4 protein expression assay for FHL3 diagnosis. *Blood* 2018; 131: 2016-2025.
3. Marsh RA, Villanueva J, Zhang K, et al. A rapid flow cytometric screening test for X-linked lymphoproliferative disease due to XIAP deficiency. *Cytometry B Clin Cytom.* 2009; 76: 334-344.
4. Zhao M, Kanegae H, Kobayashi C, et al. Early and rapid detection of X-linked lymphoproliferative syndrome with SH2D1A mutations by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2011; 80: 8-13.
5. Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood* 2012; 119: 2754-2763.
6. Rubin TS, Zhang K, Gifford C, et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH. *Blood* 2017; 129: 2993-2999.
7. Hori M, Yasumi T, Shimodera S, et al. A CD57+ CTL Degranulation Assay Effectively Identifies Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Type 3 Patients. *J Clin Immunol.* 2017; 37: 92-99.

CQ9. 患者同胞のスクリーニング検査をすべきか？

推奨/グレード

患者の同胞に対しては速やかなスクリーニング検査が推奨される。 (C1)

解説

FHL の発端者 32 例と、同じ変異を有する無症状同胞 32 例について調べられた国際共同研究が報告されている [①](#))。32 例の発端者のうち 7 例は化学療法中に死亡し、2 例は化学療法で生存している。23/32 例が Allo-HCT を受け、16 例が生存している。発端者合計での生存例は 18/32 例である。無症状同胞 32 例中 10 例は経過中に HLH を発症し、全例が Allo-HCT を受けた。6/10 例は生存し完全寛解を維持している。経過中に HLH を発症しなかった 22/32 例の内、6/22 例は無治療で寛解を維持している。16/22 例に対して先制的 Allo-HCT が行われ 15/16 例が生存している。HLH を発症しなかった無症状患者における予想される 8 年生存率は発端者に比べて有意に高く (95% vs. 45%)。HLH 発症前に先制的 Allo-HCT

を受けた無症状患者の生存率は発症後に Allo-HCT を受けた無症状患者のそれに比べて有意に高かった（93% vs. 64%）。無症状患者における先制的な Allo-HCT は安全であり、考慮されてもよい治療と考えられる。

発症前治療については今後の課題であるが、発症前診断の有用性はほぼ間違いなく、患者同胞に対するスクリーニングは積極的に行われるべきである。将来的には新生児マススクリーニングも期待される。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 1 件を参考文献とした。

1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis"	3469 件
2. #1 AND "patients"	1513 件
3. #2 AND "primary" OR "mutation" OR "familial"	684 件
4. #3 AND "asymptomatic"	14 件

文献

1. Lucchini G, Marsh R, Gilmour K, et al. Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2018; 132: 2088-2096.

CQ10. どのように治療すべきか？

推奨/グレード

FHL に対してデキサメタゾンとエトポシド（保険適応外）を併用する HLH-94 プロトコールが推奨される。（B1）

解説

FHL に対しては、HLH-94 および HLH-2004 プロトコールの初期治療に準じたデキサメタゾン（保険適用外）とエトポシド（保険適用外）の併用療法の有効性が証明されている ①-③。HLH-94 プロトコールの 5 年全生存率は 54% であった ①。HLH-2004 プロトコールでは、HLH-94 プロトコールを基にして、病初期からシクロスボリン（保険適用外）の使用による予後改善が図られたが、5 年全生存率は 62% と、HLH-94 と比較し有意な改善は得られなかった ②。また、病初期からのシクロスボリン使用により腎毒性や PRES（posterior reversible encephalopathy syndrome）併発の可能性 ② が懸念される。これらことより、Histiocyte Society の HLH Steering Committee では、HLH-94 プロトコールを推奨している ③。また、維持相で、薬剤の減量に伴い、高率に再燃が認められるため、最近では寛解後の速やかな同種造血細胞移植が一般的となっている ②。

XLP1 を背景とした HLH に対する初期治療としてもデキサメタゾンとエトポシドの併用療法は広く行われるが、その基本病態は EBV 感染による重症 IM である場合が多く、リツキシマブを用いた感染 B 細胞除去療法の有効性が報告されている ④。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis"	3469 件
2. #1 AND "patients"	1513 件
3. #2 AND "primary" OR "mutation" OR "familial"	684 件
4. "X-linked lymphoproliferative disease"	308 件
5. #3 OR #4	958 件
6. #5 AND "treatment"	459 件

文献

1. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100:2367-2373.
2. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017; 130: 2728-2738.
3. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, et al .Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol.* 2019; 109: 206-213.
4. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6: 1508-1517.
5. Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, et al. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* 2005; 105: 994-996.

CQ11. どのような例が同種造血細胞移植の適応となるか？

推奨/グレード

一次性 HLH のほとんどが同種造血細胞移植の対象となり、HLH の病勢が落ち着いた段階での速やかな同種造血細胞移植が推奨される。(B1)

解説

一次性 HLH の治癒を期待できる唯一の治療法は、同種造血細胞移植（Allo-HCT）であり 1)、ほとんどが Allo-HCT の対象となる。

単一施設（フランス、ネッケル小児病院）において Allo-HCT を受けた 48 例の FHL の全生存率は 58.5% であった 1)。活動期にハプロ適合ドナーからの移植を受けた場合の予後は不良であった。12 例は

生着不全等によって 2 回移植を受けていた。移植関連合併症は肝中心静脈閉塞症が最も多く、28%に認められた。長期合併症は限られており、28 例中 2 例（7%）で軽度の神経障害を合併していた。FHL の治療として Allo-HCT の長期的效果が示された。Allo-HCT は完全寛解が得られたらできるだけ早く行うべきと考えられた。

HLH-94 で治療された 249 例中 5 年以上フォローされた 227 例における 5 年生存率は $54 \pm 6\%$ であった²⁾。72 例（29%）は Allo-HCT 前に死亡しており、そのうち 97% は活動期であった。Allo-HCT を受けた 124 例における 5 年生存率は $66 \pm 8\%$ であり、非活動期に Allo-HCT を受けた患者における生存率が高い傾向があった。FHL 患者の 5 年生存率は $50 \pm 13\%$ であり、Allo-HCT なしでの生存例はなかった。HLH-94 による免疫化学療法は HLH の予後を改善させることが示された。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 2 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. "haemophagocytic lymphohistiocytosis" | 3469 件 |
| 2. #1 AND "patients" | 1513 件 |
| 3. #2 AND "transplantation" | 385 件 |

文献

- Lehmberg K, Moshous D, Booth C. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Pediatr.* 2019; 7: 435.
- Ouachée-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006; 117: e743-750.
- Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118: 4577-4584.

CQ12. FHL 患者に対する適切な同種造血細胞移植の前処置は何か？

推奨/グレード

強度減弱前処置が考慮される。（B1）

解説

HLH に対する Allo-HCT は根治療法であるが、移植関連死亡（TRM）も多い。強度減弱前処置（RIC）は TRM を減少させて治癒に至らせる可能性がある。Cooper ら¹⁾は、イギリスの GOSH において RIC による Allo-HCT を受けた 12 例の HLH 患者を解析した。11 例はフルダラビン（FLU）+メルファラン（MEL）を中心とする前処置を受けた。9 例（75%）は生存し完全寛解となった。9 例のうち 3 例は混合キメラであるが、再発はしていない。RIC は混合キメラの合併はあるが、従来の Allo-HCT と遜色な

いことが示された。Marsh ら 2)は、シンシナティ小児病院で Allo-HCT を受けた 40 例の HLH 患者のうち、14 例はブスルファン+シクロホスファミド+抗胸腺グロブリン (ATG) による骨髓破壊的前処置 (MAC) を受けた。一方 26 例は FLU + MEL + アレムツマブ (Alem) (保険適応外) による RIC を受けた。MAC の 14%、RIC の 8% でグレード II から III の急性 GVHD を認めた。移植後の混合キメラは MAC の 18%、RIC の 65% に認められ、混合キメラは免疫抑制薬の減量またはドナーリンパ球輸注 (DLI) またはドナー幹細胞ブーストで加療された。3 年生存率は MAC 患者では 43%、RIC 患者では 92% であり、RIC は有意に Allo-HCT を受ける HLH 患者の予後を改善させることが示された。Nishi ら 3)は、わが国において 13 例の FHL 患者における臍帯血移植 (CBT) の成績が示した。主に FLU+MEL± 少量全身放射線 (TBI) による前処置が行われた。FLU+MEL による前処置を受けた 11 例のうち、MEL+TBI あるいは高用量 MEL を使用した方が他の前処置に比べて生着率が高かった (83% vs. 25%)。FLU+MEL による RIC は FHL 患者の CBT において有用であることが示された。Sawada ら 4)は、わが国の原発性 HLH または FHL に対して Allo-HCT を受けた 53 例で、前処置とドナーソースによる全生存率の違いを比較した。RIC-CBT (61.5±13.5%) は、RIC-BMT (66.7±27.2%)、MAC-BMT (74.1±12.9%)、MAC-CBT (63.1±9.8%) に対して非劣性が証明された。したがって、RIC は TRM を低下させる可能性があり、血縁ドナーがない場合に RIC-CBT は選択肢となりうる。Allen ら 5)は、34 例の HLH ならびに 12 例の免疫不全症に対する FLU+MEL+Alem を用いた前処置での移植の多施設共同研究を行った。1 年生存率は 80.4% であったが、18か月の予測生存率は 66.7% であった。この前処置は、TRM は低いが、生存患者の多くで DLI あるいは 2 回目の Allo-HCT を必要とした。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. "haemophagocytic lymphohistiocytosis" | 3469 件 |
| 2. #1 AND "patients" | 1513 件 |
| 3. #3 AND "transplantation" | 385 件 |
| 4. #4 AND "conditioning" | 89 件 |

文献

- Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2006; 107: 1233-1236.
- Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2010; 116: 5824-5831.
- Nishi M, Nishimura R, Suzuki N, et al. Reduced-intensity conditioning in unrelated donor cord blood transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hematol 2012; 87: 637-639.

4. Sawada A, Ohga S, Ishii E, et al. Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Int J Hematol* 2013; 98: 223-230.
5. Allen CE, Marsh R, Dawson P, et al. Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies. *Blood* 2018; 132: 1438-1451.

第5章 EBV-HLH

CQ13. EBV コピー数定量検査は、診断や治療反応性の評価に有用か？

推奨/グレード

診断には、cell-free DNA および末梢血単核球中の EBV コピー数が有用である。(A1)

治療反応性の評価には、cell-free DNA の EBV コピー数が有用である。(B2)

解説

EBV-HLH は EBV 感染症を契機に発症するため、EBV-HLH の診断時末梢血において多量の EBV が検出されることが報告されている [1, 2\)](#)。したがって定量 PCR 法を用いた血漿、血清、または末梢血単核球中の EBV 量測定は EBV-HLH の補助診断として有用である [1, 2\)](#)。特に HLH の発症にはさまざまな要因によって引き起こされる疾患であるため、EBV の感染状態が不明な症例においては EBV コピー数の定量検査を積極的に実施することを推奨する。

EBV-HLH の治療奏効例では症状の改善とともに EBV の検出量が減少することも報告されており、EBV 定量が治療効果判定にも利用可能と考えられる [3-5\)](#)。末梢血単核球中の EBV 量は症状が改善した後であっても高値で推移する可能性があるが [4, 5\)](#)、血漿または血清中の EBV コピー数は病勢を鋭敏に反映しうることが指摘されている [3-5\)](#)。一方で、診断時における EBV コピー数によって治療反応性を予測することは現状では困難と考えられる [5\)](#)。また、外注検査においては全血を用いた EBV コピー数の評価となる可能性がある。したがって診断時に EBV の関連性を評価するための検査としては有用であるが、治療反応性の評価として用いる際には注意を要すると考えられる。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

- | | |
|---|--------|
| 1. "haemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "haemophagocytic syndrome" OR "hemophagocytic syndrome" | 4471 件 |
| 2. #1 AND "Epstein Barr virus" AND "patients" | 374 件 |
| 3. #2 AND "DNA" | 82 件 |

文献

- Yamamoto M, Kimura H, Hironaka T, et al. Detection and quantification of virus DNA in plasma of patients with Epstein-Barr virus-associated diseases. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1765-1768.
- Kimura H, Hoshino Y, Hara S, et al. Viral load in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Microbiol Immunol* 2002; 46: 579-582.
- Teramura T, Tabata Y, Yagi T, et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus genome copy number in patients with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 173-179.

4. Kanakry JA, Hegde AM, Durand CM, et al. The clinical significance of EBV DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without EBV diseases. *Blood* 2016; 127: 2007-2017.
5. Yanagisawa R, Matsuda K, Ohga S, et al. Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. *Int J Hematol* 2019; 109: 612-617.

**CQ14. 伝染性単核球症（IM）, EBV を契機に発症した一次性 HLH, 慢性活動性 EBV 感染症（CAEBV）, EBV 関連リンパ腫に続発する HLH との鑑別はどのようになされるか？
推奨/グレード**

臨床経過や感染細胞の同定、ウイルス抗体価による感染時期の推定により鑑別する。（B1）

解説

通常の EBV 初感染では、EBV は主に B 細胞に感染し、EBV 感染 B 細胞を排除するために主に CD8 陽性 T 細胞が免疫応答し、その免疫応答の強さによって無症状から IM までの幅広い症状を呈する ①。

通常の EBV-HLH では、EBV 初感染後に発症するが、EBV は主に CD8 陽性 T 細胞に感染している ①。EBV-HLH において主な EBV 感染細胞が B 細胞であった場合には、EBV を契機に発症した一次性 HLH の可能性があり、特に男児においては XLP の除外が必要である ①,②)。

CAEBV においては、持続感染している EBV の活性化により HLH を発症し ②)、EBV 抗体価は既感染を反映した様式を呈する。EBV 感染細胞は、CD4 陽性 T 細胞または NK 細胞であることが多いが、CD8 陽性 T 細胞であることもある ①)。また、IM 様症状の 3 か月以上持続、全身症状を伴う種痘様水疱症／蚊刺過敏症などの特徴的な臨床所見から判断する ②)。

EBV 関連リンパ腫では、EBV は既感染で感染時期は通常不明であり、NK 細胞型または T 細胞型が代表的であるが ①,③)、B 細胞型もあり得る ①)。画像検査等を含めた判断が必要であるが、CD8 陽性 T 細胞型の場合には鑑別が困難な場合もある。

これらのことから鑑別には、臨床経過に加え、感染細胞の同定、ウイルス抗体価による感染時期の推定が重要である。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、これらに加えガイドラインを参考とし、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

1. "haemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "haemophagocytic syndrome" OR "hemophagocytic syndrome" 4471 件
2. #1 AND "Epstein Barr virus" AND "patients" 374 件
3. "chronic active Epstein Barr virus infection" OR "chronic active EBV infection" 356 件
4. #2 OR #3 674 件
5. #4 AND "review" 83 件

文献

1. Kasahara Y, Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. Crit Rev Oncol Hematol 2002; 44: 283-94.
2. EB ウィルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) の診断基準 (厚生労働省研究班、2015 年)
慢性活動性 EB ウィルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016 [診断と治療社]
3. Hue SS, Oon ML, Wang S, et al. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. Pathology. 2020; 52: 111-127.

CQ15 エトポシドを含む免疫化学療法は必須か？

推奨/グレード

副腎皮質ステロイド剤で解熱しない例は、エトポシド（保険適応外）を含む免疫化学療法が必須である。(A1)

要約

副腎皮質ステロイドのみで治癒する約半数の例は、免疫化学療法の適応にならないが、副腎皮質ステロイド剤で解熱しない例には、直ちにエトポシド（保険適応外）を含む免疫化学療法を行うべきである。

解説

EBV-HLH は副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン製剤、あるいはそれらの組み合わせにより改善し、自然軽快例も少なからず存在する **1-3**)。一方、激烈な経過で重症化し、時に致死的な転帰を辿る EBV-HLH も存在する。FHL 同様、エトポシド（保険適応外）の使用は EBV-HLH の病勢のコントロールに有効であることが報告されている **4-6**)。エトポシドは活性化したマクロファージや T 細胞を抑制するのみならず、EBNA 産生を抑制することによる EBV の増殖抑制効果もあると考えられている **7**)。また、EBV-HLH はマクロファージや T 細胞の過剰な活性化に伴う高サイトカイン血症により病態が悪化しているため、副腎皮質ステロイドやシクロスルホリン（保険適応外）による免疫抑制療法の併用も有用である **8**)。これまでに EBV-HLH がエトポシドと免疫抑制薬が併用された HLH-94 や HLH-2004 で治療され良好な治療成績が得られていることから、重症 EBV-HLH に対して HLH-94 や HLH-2004 が標準的治療法であると考えられる **5,8,9**)。国内において HLH-2004 による治療が実施された EBV-HLH の治療成績は FHL や他の原因不明の HLH と比較しても良好で、生存率は 85.3% であったことが報告されている **9**)。重症 EBV-HLH に対してはエトポシドを含む免疫化学療法の速やかな実施が推奨される一方で、EBV-HLH の重症度は多岐にわたるため、症例によっては過剰にエトポシドが投与されている可能性もある。また、EBV-HLH の治療後にエトポシドによる 2 次癌を発症した報告があることにも留意は必要である **10**)。現在、JPLSG において実施中の「小児および若年成人における EB ウィルス関連血球貪食性リンパ組織球症に対するリスク別多施設共同第Ⅱ相臨床試験 (EBV-HLH15)」は治療反応性によってエトポシドの投与開始を層別化する初の試みがなされており。今後の試験成績の結果が待たれる。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 10 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. "haemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR
"haemophagocytic syndrome" OR "hemophagocytic syndrome" | 4471 件 |
| 2. #1 AND "Epstein Barr virus" AND "patients" | 374 件 |
| 3. #2 AND "treatment" | 213 件 |
| 4. "Epstein Barr virus" AND "etoposide" | 226 件 |
| 5. #3 OR #4 | 392 件 |

文献

- Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007; 86: 58-65.
- Kogawa K, Sato H, Asano T, et al. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1257-62.
- Shiraishi A, Ohga S, Doi T, et al. Treatment choice of immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 265-70.
- Su IJ, Wang CH, Cheng AL, et al. Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated T-lymphoproliferative disorders: disease spectrum, pathogenesis, and management. *Leuk Lymphoma* 1995; 19: 401-6.
- Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2665-73.
- Imashuku S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte Society. Blood* 1999; 93: 1869-74.
- Kikuta H, Sakiyama Y. Etoposide (VP-16) inhibits Epstein-Barr virus determined nuclear antigen (EBNA) synthesis. *Br J Haematol* 1995; 90: 971-3.
- Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 44: 259-72.
- Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, et al. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol* 2019; 109: 206-13.
- Imashuku S, Teramura T, Kuriyama K, et al. Risk of etoposide-related acute myeloid leukemia in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2002; 75: 174-7.

CQ16 初診時の臨床検査所見は予後因子となるか？

推奨/グレード

高ビリルビン、かつ、高フェリチン血症が生命予後不良因子となる可能性がある。(C2)

解説

Kogawa ら ①は、日本小児血液学会と日本小児感染症学会が共同で行った全国調査の中で、診断までの期間が 7 日間以上、好中球数 1,700/ μ L 以上、PT-INR 1.68 以上、aPTT 69 秒以上、T.Bil 1.8 mg/dL 以上、LDH 4,310 IU/L 以上は予後不良因子で、T.Bil 1.8 mg/dL 以上と ferritin 20,300 ng/mL 以上を同時に有する症例は特に予後不良であったことを報告している。したがって高ビリルビンかつ、高フェリチン血症をともに伴うような症例においては生命予後が不良である可能性がある。しかしながら、この報告は治療法の異なる症例を後方視的に解析した結果であるため、統一された治療法や評価方法を用いた前方視的な再評価が必要と考えられる。一方、日本国内において 8 週間の HLH-2004 治療が実施された EBV-HLH 症例に限定され初診時の臨床検査所見と再燃との関連性についての評価が行われているが、有意な項目は見出されなかった ②。したがって、初診時の臨床検査所見のみで予後を予測することは必ずしも容易ではない可能性があり、さらなるエビデンスの構築が必要と考えられる。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 2 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. "haemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR
"haemophagocytic syndrome" OR "hemophagocytic syndrome" | 4471 件 |
| 2. #1 AND "Epstein Barr virus" AND "patients" | 374 件 |
| 3. #2 AND "prognostic factors" | 14 件 |

文献

1. Kogawa K, Sato H, Asano T, et al. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group. Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 1257-62.
2. Yanagisawa R, Matsuda K, Ohga S, et al. Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. Int J Hematol 2019; 109: 612-617.

CQ17 クロナリティ解析は、治療反応性、予後の評価に有用か？

推奨/グレード

染色体異常検出例は予後不良である。(C1)

治療 4 週後の TCR クロナリティの残存例は再燃リスクが高い。(C2)

解説

EBV-HLH は EBV に感染した細胞のモノクローナルな増殖を来すため、EBV ターミナルリピート、T 細胞受容体再構成、染色体分析によってクロナリティが検出されることがある 1-4)。Imashuku ら 3) は EBV-HLH における EBV クロナリティ、T 細胞クロナリティ、染色体異常の出現と予後とを解析し、染色体異常のみが予後不良因子であったことを報告した。日本国内で実施された HLH-2004 の付随研究として EBV-HLH 27 例の T 細胞クロナリティが multiplex PCR 法にて解析されている。その結果、初発時に 27 例中 14 例の症例において T 細胞クロナリティが検出された。初発時や治療終了時の T 細胞クロナリティと EBV-HLH の再燃について関連性は示されなかったが、治療 4 週後の TCR クロナリティの残存例は再燃リスクが高かった 1)。一方で EBV-HLH の生存例と死亡例で比較した場合に、クロナリティ陽性症例は生存例で多く認められていたことも報告されている 2)。したがって、クロナリティの出現が必ずしも予後不良因子とならない可能性がある。しかしながら、いずれの報告も解析対象となった症例数は限定的であり、解析方法も報告により異なるため今後の大規模な前方視的な研究で明らかとされるべきである。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

1. "haemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "haemophagocytic syndrome" OR "hemophagocytic syndrome" 4471 件
2. #1 AND "Epstein Barr virus" AND "patients" 745 件
3. #2 AND ("clonal" OR "clonality") 55 件

文献

1. Yanagisawa R, Matsuda K, Ohga S, et al. Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. *Int J Hematol* 2019; 109: 612-617.
2. Kogawa K, Sato H, Asano T, et al. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1257-62.
3. Imashuku S, Hibi S, Tabata Y, et al. Outcome of clonal hemophagocytic lymphohistiocytosis: analysis of 32 cases. *Leuk Lymphoma* 2000; 37: 577-84.
4. Kawaguchi H, Miyashita T, Herbst H, et al. Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1993; 92: 1444-50.

CQ18 どのような例が同種造血細胞移植の対象となるか？

推奨/グレード

免疫化学療法に抵抗性を示す症例においては同種造血細胞移植の実施が推奨される。(B1)

解説

EBV-HLH の重症度や治療反応性を初診時に判断することは現状では困難と考えられるため、現状では免疫化学療法に対する治療反応性を判断しながら同種造血細胞移植の適応を評価すべきである。無治療での自然回復が難しい症例であれば、まずは速やかにステロイドや免疫グロブリンによる治療介入が推奨される。それでも症状の改善が認められなければ、エトポシド（保険適応外）を含む HLH-2004 や HLH-94 による速やかな免疫化学療法の実施が必要となる。しかしながら、HLH-94 や HLH-2004 による治療を受けても致死的となる EBV-HLH 症例も存在し [①](#)、免疫化学療法に不応性と考えられる症例は速やかに同種造血細胞移植を考慮すべきである [②-③](#)。Ohga ら [③](#)は HLH57 例（FHL 43 例、EBV-HLH 14 例）に対して日本国内で 10 年の期間で実施された同種造血細胞移植の治療成績を報告している。RIC や臍帯血移植など様々な移植方法が含まれているが EBV-HLH の治療成績は 85.7% であった（FHL の成績は 65.0%）。症例数が限られており、今後も EBV-HLH に対する移植方法の標準化は困難と考えられるものの、免疫化学療法に抵抗性を示す EBV-HLH であっても同種造血細胞移植は有効性を期待できる治療と考えられる。EBV-HLH に対する移植成績は比較的良好ではあることが示されつつあるものの、現実には移植実施まで病勢をコントロールできない症例が存在することも課題である。将来的には現行の免疫化学療法に他の薬剤を併用する治療戦略も必要と考えられる。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. "haemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR
"haemophagocytic syndrome" OR "hemophagocytic syndrome" | 4471 件 |
| 2. #1 AND "Epstein Barr virus" AND "patients" | 374 件 |
| 3. #2 AND "transplantation" | 105 件 |

文献

- Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, et al. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol* 2019; 109: 206-13.
- Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int* 2016; 58: 817-25.
- Ohga S, Kudo K, Ishii E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 299-306.

第6章 EBV以外の感染症関連 HLH

CQ19. 誘因となる病原体にはどのようなものがあるか？

推奨/グレード

あらゆるウイルス、細菌、原虫および真菌が原因となるが、CMV、アデノウイルス、HSV、VZVなどが代表的である。(C1)

要約

EBV以外の感染症関連 HLH の誘因となる病原体にはさまざまなものがあり、感染症の重症化に伴って発症する例が多い。重篤な感染症の治療経過中は HLH の合併を考慮する必要がある。

解説

本邦における全国調査で成人を含む HLH 患者 567 名のうち EBV 以外感染症関連 HLH は 138 名 (24 %) であった¹⁾。これは EBV-HLH (163 例) に次いで 2 番目に多かったが、そのうち病原体が明らかになったものは限られていた。ウイルス性は 31 名 (EBV 以外感染症関連 HLH の 22 %) で CMV (9 名)、アデノウイルス (7 名)、HSV (4 名)、VZV (3 名)、パルボウイルス B19 (3 名)、パラインフルエンザウイルス (3 名)、インフルエンザウイルス (2 名) であった。細菌/真菌関連では原因が明らかになったものは 17 名 (12 %) であった。原因病原体は結核菌、黄色ブドウ球菌、*Streptococcus mitis*, *Escherichia coli*, *Entamoeba histolytica* などが報告された。

これまでに表のような病原体に関連して発症した HLH の報告²⁻⁴⁾がある。症例報告を含めてあらゆる病原体が原因となる。感染症の重症化に伴って発症するため、経過中の HLH の発症は常に考慮しておく必要がある。また HLH の治療は、原因を問わず免疫異常活性化の鎮静を目的とするため、病原体によっては原疾患の治療に難渋するリスクを伴う。そのため正確な病原体の同定および抗微生物薬といった病原特異的治療の併用が重要である。

表 1. 二次性 HLH を引き起こす病原体（文献 2-4 より改変し引用）

・ウイルス
Adenovirus, Parvovirus B19, Herpes simplex virus, HHV-6, HHV-8, Varicella-Zoster virus, Cytomegalovirus, Hepatitis B, Rotavirus, Enterovirus, Coxsackie virus, Human parechovirus-3, SARS, Rubella virus, Dengue virus, Hepatitis C, Influenza viruses A, B, and C, Measles virus, Hantavirus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, HIV
・一般細菌
Babesia sp. Bartonella sp. Borrelia sp. Brucella sp. Coxiella burnetii, Ehrlichia chaffeensis, Leptospira sp. Listeria sp. Mycoplasma pneumonia
・抗酸菌
Mycobacterium avium, Mycobacterium bovis - weakened form [Bacillus Calmette - Guérin], Mycobacterium tuberculosis
・原虫
Leishmania sp. Plasmodium sp. Toxoplasma gondii

・真菌

Candida sp. Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Penicillium marneffei

検索式

PubMed で 2019 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic syndrome" | 4785 件 |
| 2. #1 AND "child" | 1331 件 |
| 3. #2 AND "infection" | 455 件 |
| 4. #3 NOT "Epstein-Barr virus" | 284 件 |

文献

- Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007; 86: 58-65.
- Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 814-822.
- George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014; 5: 69-86.
- Olijve L, Jennings L, Walls T. Human Parechovirus: an Increasingly Recognized Cause of Sepsis-Like Illness in Young Infants. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 31: e00047-17.

CQ20 新生児において重要な病原体は何か？

推奨/グレード

早期新生児期（生後 1 週間頃まで）に発症する HSV が最も多いが、CMV、ピコルナウイルス科などもある。（C1）

要約

新生児期における感染症関連 HLH の原因としては HSV、CMV、ピコルナウイルス科（Enterovirus, Coxsackie virus, Human parechovirus-3）などが鑑別としてあげられる。特に早期新生児期（生後 1 週間頃まで）における感染症関連 HLH を起こすウイルスは HSV が最も多い。

解説

本邦における新生児 HLH の全国調査では、新生児期の HLH の原因のうち、感染症関連 HLH の原因として HSV、CMV、Enterovirus, Coxsackie virus などの感染症があげられた 1)。特に単純ヘルペスによる HLH (HSV-HLH) は新生児 HLH の全 20 名中 6 名 (30 %) に認め、一次性 HLH である FHL (6 名) と同数で最も多い原因であった。また HSV 関連 HLH の症例はいずれも早期新生児期（日齢 3-8, 中央値 5.5）に発症し、早期新生児期発症の HLH の中で原因が明らかなものでは最も多い原因であった

(全 9 例中 6 例, 67 %)。また海外を含めた新生児の HSV-HLH 症例 16 名のまとめでも発症時期は日齢 3-10 (中央値 6) と早期新生児期に主に発症しており、早期新生児期発症の HLH の原因として HSV 感染症は最も注意すべき疾患である [②](#))。

また Enterovirus 関連の HLH のまとめでは新生児期に発症した 6 名のうち 4 名は早期新生児期に発症していた (日齢 3-25, 中央値 5) [③](#))。ヒトパレコウイルス 3 型に関しては新生児期および乳児期早期にヒトパレコウイルス 3 型感染症を発症した 9 名のうち 2 名が HLH を合併したことが報告され、これらは日齢 14-52 で発症し、中央値は日齢 31 であった [④](#))。その他の感染症による新生児 HLH に関する情報は症例報告によるものが多く、統一した見解は得られていない。新生児期の感染によって顕在化した一次性 HLH と鑑別するため、新生児期の HLH においては治療と並行して、病原体の同定と一次性 HLH の除外診断を行う必要がある。

検索式

PubMed で 2019 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic syndrome"	4785 件
2. #1 AND "infant"	947 件
3. #1 AND "neonate"	262 件
4. #2 OR #3	951 件
5. #4 AND "infection"	304 件

文献

1. Suzuki N, Morimoto A, Ohga S, et al. Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr.* 2009; 155: 235-238.
2. Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, et al. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol.* 2020; 111: 131-136.
3. Madakshira MG, Bhardwaj S, Gupta K, et al. A fatal case of enterovirus infection with secondary hemophagocytosis-case report with review of literature. *APMIS.* 2018; 126: 877-882.
4. Yuzurihara SS, Ao K, Hara T, et al. Human parechovirus-3 infection in nine neonates and infants presenting symptoms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Infect Chemother.* 2013; 19: 144-148.

CQ21 発症および重症化のリスク因子はあるか？

推奨/グレード

免疫抑制状態は、感染症関連 HLH の発症および重症化のリスクとなる。(C1)

要約

免疫抑制状態（臓器移植および造血細胞移植後、がん化学療法中、免疫抑制療法中、原発性免疫不全症候群など）での感染症をきっかけとした HLH の報告が多数散見され、発症および重症化のリスク因子となる。特に造血細胞移植後はウイルスの再活性化など感染をきっかけとした移植後 HLH の発症の原因となる点に注意する。

解説

1979 年にウイルスによる感染症関連 HLH を発症した腎移植患者が初めて報告された ①)。以降、免疫抑制状態（臓器移植および造血細胞移植後、がん化学療法中、免疫抑制療法中、原発性免疫不全症など）での感染症をきっかけとした HLH が多数報告されている ②)。これらは新生児期におけるもの（HSV, CMV, Enterovirus 等）や、初感染の一部が重症化するもの（Influenza viruses, Mycoplasma pneumonia, SARS 等）とは異なり、ウイルスの再活性化や真菌感染によるものが主体となる。

特に造血細胞移植後の HLH ではウイルスの再活性化がきっかけとなる ③)。これらはいずれも移植後 30 日以降に発症するため、移植後 HLH の late onset type の主たる病態と言える（詳細は CQ37 を参照）。Vatsayan ら ③)のまとめでは、原因の病原体として EBV の他に CMV、HHV-6、アデノウイルス、HSV、ロタウイルスおよび真菌が挙げられた。上記の免疫抑制状態の患者の管理においてはこれら感染病原体を念頭にモニタリングを行い、適宜予防的な抗微生物薬の投与を行う。HLH 発症時は抗微生物薬治療に加えて免疫グロブリン大量療法や免疫抑制療法を開始し、原因病原体の同定のための精査を並行して行う。

検索式

PubMed で 2019 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic syndrome" | 4785 件 |
| 2. #1 AND "child" | 1331 件 |
| 3. #2 AND "infection" | 455 件 |
| 4. #3 NOT "Epstein-Barr Virus" | 284 件 |

文献

1. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Kravit W, Balfour HH Jr, Simmons RL, Brunning RD. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979; 44: 993-1002.
2. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014; 5: 69-86.
3. Vatsayan A, Pateva I, Cabral L, Dalal J, Abu-Arja R. Post-hematopoietic stem cell transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis or an impostor: Case report and review of literature. *Pediatr Transplant.* 2018; 22: e13174.

CQ22 新生児の単純ヘルペスウイルス関連 HLH の治療はどのようにすべきか？

推奨/グレード

高用量アシクロビルに加えて免疫グロブリン大量療法、免疫調節療法を併用する。(D1)

要約

新生児の単純ヘルペスウイルス関連 HLH (HSV-HLH)を含む新生児 HSV 感染症においては速やかな高用量アシクロビル (ACV) の投与が予後を改善することから、疾患を疑う時点で ACV を開始し、HLH の診断および鑑別を並行して進める必要がある。新生児 HSV-HLH に対するステロイドとシクロスボリン（保険適応外）による免疫調節療法は推奨されるがエビデンスは十分ではない。

解説

Shah ら ①は、新生児単純ヘルペスウイルス (HSV) 感染症患者 1086 名を後方視的に解析した結果、入院後 1 日以内にアシクロビル (ACV) を開始した群と入院 1 日以降に投与を開始した群を比較すると後者で有意に死亡率が増加したことを報告した(オッズ比:2.63 [95%信頼区間: 1.36-5.08])。新生児 HSV 関連 HLH (HSV-HLH) を含む新生児 HSV 感染症においては ACV 投与開始時期が遅れるほど、死亡リスクが増加することから HSV 脳炎診療ガイドラインでも診断を待たず速やかに高用量 ACV を開始することが推奨されている ②。

一方、新生児 HSV-HLH の治療に関する報告は、主に症例報告および文献レビューに基づきエビデンスは十分ではないが、免疫グロブリン大量療法やステロイドパルスを含むステロイドやシクロスボリン（保険適応外）といった免疫調整療法の併用によって寛解を得られたという報告がある ③,④。新生児 HSV-HLH の予後因子について検討した 16 名のまとめでは初診時の所見(発熱の有無、sIL2R/フェリチン比、血小板数)が生存群と死亡群で有意に違うことが示された ⑤。しかし生存期間に関してステロイド療法 (p=0.818) やエトポシド (保険適応外) (p=0.161) などの併用した治療の影響においては有意差を認めなかった。しかし本邦での新生児 HLH の全国調査 ⑥および 16 名のまとめでは、エトポシドを併用された 3 名はいずれも死亡している。これがエトポシドの併用に起因したものか(骨髄抑制、細胞毒性等)、エトポシドを使わざるを得ないほど重症例だったのかは明らかでなく、症例の蓄積が必要である。

検索式

PubMed で 2019 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、これらに加えガイドラインも参考とし、重要と思われる 6 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic syndrome" | 4785 件 |
| 2. #1 AND "herpes simplex virus" | 49 件 |
| 3. #2 AND "infant" | 15 件 |
| 4. #2 AND "neonate" | 11 件 |
| 5. #3 OR #4 | 16 件 |

文献

- Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, et al. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. *Pediatrics*. 2011; 128: 1153-1160.
- 日本神経感染症学会. 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017. 南江堂 2017.
- Maeba S, Hasegawa S, Shimomura M, et al. Successful Treatment of Corticosteroid with Antiviral Therapy for a Neonatal Liver Failure with Disseminated Herpes Simplex Virus Infection. *AJP Rep*. 2015; 5: e089-92.
- Yamada K, Yamamoto Y, Uchiyama A, et al. Successful treatment of neonatal herpes simplex-type 1 infection complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis and acute liver failure. *Tohoku J Exp Med*. 2008; 214: 1-5.
- Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, et al. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol*. 2020; 111: 131-136.
- Suzuki N, Morimoto A, Ohga S, et al. Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr*. 2009; 155: 235-238.

CQ23 免疫グロブリン大量療法は有効か？

推奨/グレード

抗微生物薬治療に追加する治療として推奨される。(C1)

要約

感染症関連 HLH に対する免疫グロブリン大量療法の有用性の報告は多く認められる。感染症関連 HLH は HLH2004 診断基準に準じれば症状や検査所見が重症感染症（敗血症）と重複する項目が多く、診断が遅れる可能性があることに留意し、重症感染症に対する治療も含めて、抗微生物薬治療に追加する治療として推奨される。

解説

免疫グロブリン大量療法 (IVIG) の効能効果とその作用機序に関しては多岐にわたる報告がある。その広範な作用機序から、無/低ガンマグロブリン血症の患者への補充から始まった補充療法は、重症感染症患者への追加治療や自己免疫疾患、川崎病などの炎症性疾患での効果が確認されその適応が広がっている。特に炎症性疾患において IVIG は Fc γ R の阻害によるマクロファージの抑制、Fc γ R II b の誘導による炎症の抑制、サイトカインに対する中和抗体の作用などの機序から免疫調整作用を確認されている①。サイトカインストームが本態である HLH においても IVIG の有用性が報告されており、Larroche ら②は、二次性 HLH (全て非 EBV-HLH) の患者 17 名に対して IVIG が有効であったことを報告した。このうち 9 名は感染症関連 HLH (非 EBV-HLH) であり、平均 1.6g/kg, 1~2 クール使用された。その他症例報告等で CMV ③、HIV ④、Enterovirus ⑤,⑥などの感染症関連 HLH においても IVIG の有用性は報告されている。

一方、感染症関連 HLH の診断において、重症感染症に伴う敗血症との鑑別がしばし困難となる事例がある。HLH2004 の診断基準の項目は敗血症とオーバーラップし、鑑別に有用でない項目（発熱、脾腫、

血球減少、低フィブリノゲン血症、骨髄貪食像、sIL2R、NK活性低下)が多い⁷⁾。これがHLHの診断の遅れ、および、免疫抑制療法の併用開始を躊躇することにもつながるため注意すべきである。その点では重症感染症および感染症関連HLHとともに有用性が報告されているIVIGを抗微生物薬治療に追加する治療としてまずは開始し、病原体の同定を並行して進めることは推奨される。

検索式

PubMedで2019年8月31日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる7件を参考文献とした。

1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic syndrome"	4785件
2. #1 AND "infection"	1533件
3. #2 NOT "Epstein-Barr Virus"	1084件
4. #3 AND immunoglobulin"	152件

文献

1. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol.* 2013; 13: 176-189.
2. Larroche C, Bruneel F, André MH, et al. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne (Paris).* 2000; 151: 533-539.
3. Oloomi Z1, Moayeri H. Cytomegalovirus infection-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Iran Med.* 2006; 9:284-287.
4. Gotoh M, Matsuda J, Gohchi K, et al. Successful recovery from human immunodeficiency virus (HIV)-associated haemophagocytic syndrome treated with highly active anti-retroviral therapy in a patient with HIV infection. *Br J Haematol.* 2001; 112: 1090.
5. Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Zaki SR. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *J Pathol.* 2015; 235: 217-228.
6. Madakshira MG, Bhardwaj S, Gupta K, et al. A fatal case of enterovirus infection with secondary hemophagocytosis-case report with review of literature. *APMIS.* 2018; 126: 877-882.
7. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 114: 1-12.

CQ24 HLH-94/2004プロトコールに準拠すべきか？

推奨/グレード

画一的なHLH-94/2004プロトコールの使用は控えるべきである。(C1)

要約

感染症関連 HLH では抗微生物薬のみの治療では疾患を制御するのに十分ではないため、ステロイドとシクロスボリン（保険適応外）による免疫調節療法を開始する必要がある。しかし HLH-94/2004 プロトコールの使用は過剰な免疫抑制による感染症の増悪のリスクもあり、特にエトポシド（保険適応外）の投与には注意を要する。

解説

感染症関連 HLH の治療の原則は原因となる病原体による感染症の管理である。そのため、抗微生物薬の投与と共に、原因となる病原体の同定検査を並行して進める必要がある。しかし、Janka ら 1)により、感染症関連 HLH の 1/3 の症例は抗微生物薬単独のみの治療では寛解しないことが報告されている。そのため感染症関連 HLH に対しても、HLH-94/2004 プロトコールに基づいた免疫調節療法の併用を速やかに開始すべきである。

しかし HLH-94/2004 プロトコールの使用に伴って感染症の増悪のリスクがあるのは注意すべき点である。Bergsten ら 2)の HLH-2004 のまとめでは、HLH の診断時に 137 名（全体の 37%）で EBV を含む感染症の合併が報告され、治療の重篤な有害事象としても感染症の合併（5 名）が報告されている。サブグループ解析で、一次性 HLH ではない患者で主に発生する治療開始 2 か月以内の死亡の一部が治療に関連している可能性があることが示された。Sung ら 3)は一次性 HLH と診断された小児患者 18 名において 10 名（56%）が治療経過中に重篤な感染症を合併したと報告した。そのうち 8 名が感染症の増悪によって死亡し、エトポシド（保険適応外）などの化学療法による骨髄抑制（特に好中球減少）が影響したと報告した。以上から HLH-94/2004 プロトコールなどの免疫調整療法の治療経過中は感染症の増悪に注意したモニタリングが必要である。特に感染症関連 HLH の場合は原因病原体の管理自体が難渋し、HLH の病態が進行する可能性がある点に留意し、過剰な免疫抑制療法の使用に注意する必要がある。

また感染症関連 HLH の中にはパルボウイルス関連 HLH⁴⁾やリーシュマニア関連 HLH⁵⁾など特別な免疫調整療法の追加なく比較的予後良好な経過をたどるものも報告されており、画一的な HLH-94/2004 プロトコールの使用は控えるべきである。

検索式

PubMed で 2019 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic syndrome"	4785 件
2. #1 AND "child"	1331 件
3. #2 AND "infection"	455 件
4. #3 NOT "Epstein-Barr Virus"	284 件
5. #4 AND "treatment"	196 件

文献

1. Janka G, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 1998; 12: 435-444.

2. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017; 130: 2728-2738.
3. Sung L, Weitzman SS, Petric M, et al. The role of infections in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case series and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 1644-1648.
4. Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 814-822.
5. Martín A, Marques L, Soler-Palacín P, et al. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic syndrome in patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 753-754.

CQ25 同種造血細胞移植は検討すべきか？

推奨/グレード

一次性 HLH に続発する場合以外には検討しない。 (C1)

要約

同種造血細胞移植 (Allo-HCT) は一次性 HLH のような遺伝的に細胞傷害活性の低下がある症例を対象に実施する根治治療である。二次性 HLH では EBV の一部で認められるような再発難治例もしくは感染症関連 HLH として発症した一次性 HLH の症例のみに Allo-HCT は考慮すべき治療である。基本的に EBV 以外の感染症関連 HLH は原因となる感染症の病勢とともに軽快するため、Allo-HCT は検討しない。

解説

HLH の治療においてエトポシド（保険適応外）ベースの化学療法を用いた HLH-94 プロトコールおよび Allo-HCT の適用によって、95%を超える死亡率が 30%未満に減少するなど劇的な生命予後の改善を得られてきた **1**)。特に Allo-HCT は遺伝的な細胞傷害活性の低下によって発症する一次性 HLH において唯一の根治治療である。Trottestam ら **2**)のまとめでは、HLH の治療における Allo-HCT の位置付けとして家族歴、既知の遺伝子診断、または重度、持続性または再活性化 HLH の患者では継続的な療法を行い、できるだけ早期の ALLO-HCT が推奨された。一方、家族歴がなく、免疫化学療法によく反応した症例や寛解に至った症例は Allo-HCT の導入時期を延期し、慎重にフォローアップしていくことが推奨された。

また診断、治療においては一次性 HLH が感染症関連 HLH として発症する点には注意が必要である。EBV が代表的であるが、EBV 以外の感染症でも感染がトリガーとなって一次性 HLH が発症した報告もあり、治療選択の上では遺伝子診断での除外も重要である **3**)。現在明らかになっている範囲では EBV 以外の感染関連 HLH は、原因病原体の病勢と共に軽快するという報告が多数認められる。そのため基本的には抗微生物薬と支持療法、免疫グロブリン大量療法、ステロイドといった免疫調整療法の併用で管理することが推奨される。

Bergsten ら 4)のまとめた HLH2004 プロトコールの成果においても EBV を含めた感染症関連 HLH 患者 137 名のうち Allo-HCT を受けたものは 9 名 (いずれも EBV-HLH 症例) であり、EBV 以外の感染症関連 HLH では Allo-HCT は推奨されない。

検索式

PubMed で 2019 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

- | | |
|--|--------|
| 1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" OR "hemophagocytic syndrome" | 4785 件 |
| 2. #1 AND "child" | 1331 件 |
| 3. #2 AND "treatment" | 793 件 |
| 4. #3 AND "bone marrow transplantation" | 126 件 |

文献

1. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009; 127-131.
2. Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. Blood. 2011; 118: 4577-4584.
3. Cetica V, Sieni E, Pende D, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137: 188-196.e4.
4. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. Blood. 2017; 130: 2728-2738.

第7章 Macrophage activation syndrome (MAS)

CQ26. 合併する基礎疾患としてどのようなものを想定すべきか？

推奨/グレード

全身型若年性特発性関節炎が最多であるが、ほぼすべてのリウマチ性疾患に合併しうる。(A1)

解説

マクロファージ活性化症候群 (macrophage activating syndrome: MAS) は、自己炎症・自己免疫性疾患などリウマチ性疾患に伴う二次性の血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) と定義される。ほとんどすべてのリウマチ性疾患に MAS の合併の報告がみられる（表 1）。最も頻度が高い基礎疾患は全身型若年性特発性関節炎であり、7～17%に MAS の合併を認める [1,2](#))。全身性エリテマトーデスでは、0.9～4.6%に [3](#))、川崎病では 1.1～1.9%に合併を認め [4,5](#))、他のリウマチ性疾患では MAS の合併は非常にまれである [6-10](#))。

表 1. マクロファージ活性化症候群の基礎疾患（文献 1-10 より引用）

全身型若年性特発性関節炎
成人スティル病
関節リウマチ
全身性エリテマトーデス
若年性皮膚筋炎
皮膚筋炎・多発性筋炎
川崎病
家族性地中海熱
クリオピリン関連周期熱症候群
高 IgD 症候群
TNF 受容体関連周期性症候群
強皮症
混合性結合織病
Sjögren 症候群
Behçet 病
多発性動脈周囲炎
多発血管炎性肉芽腫症
サルコイドーシス

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 16 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 10 件を参考文献とした。

1. “macrophage activation syndrome”

2399 件

2. “hemophagocytic” AND “rheumatic”	95 件
3. #3 AND “children”	489 件
4. #2 OR #3	557 件

文献

1. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child.* 2001; 85: 421-426.
2. Moradinejad MH, Ziae V. The incidence of macrophage activation syndrome in children with rheumatic disorders. *Minerva Pediatr.* 2011; 63: 459-466.
3. Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, et al. Features, Treatment, and Outcomes of Macrophage Activation Syndrome in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 616-624.
4. Jin P, Luo Y, Liu X, et al. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: Case Reports and Literature Review. *Front Pediatr.* 2019; 7: 423.
5. García-Pavón S, Yamazaki-Nakashimada MA, Báez M, et al. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: A Systematic Review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; 39: 445-451.
6. Wakiguchi H, Hasegawa S, Hirano R, et al. Successful control of juvenile dermatomyositis-associated macrophage activation syndrome and interstitial pneumonia: distinct kinetics of interleukin-6 and -18 levels. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015; 13: 49.
7. Horneff G, Rhouma A, Weber C, et al. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of tumour necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS). *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31(3 Suppl 77): 99-102.
8. Rossi-Semerano L, Hermeziu B, Fabre M, et al. Macrophage activation syndrome revealing familial Mediterranean fever. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63: 780-783.
9. Rigante D, Capoluongo E, Bertoni B, et al. First report of macrophage activation syndrome in hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 658-661.
10. Atteritano M, David A, Bagnato G, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16: 1414-1424

CQ27. どのような症状や検査所見から疑うか？

推奨/グレード

稽留熱、肝脾腫や出血症状、血球減少、肝逸脱酵素上昇、凝固異常、高フェリチン血症がある場合、MASの合併を疑う。(B1)

解説

MASを発症すると、熱型が弛張熱または間欠熱から稽留熱へと変化し、肝脾腫が増大する。白血球や血小板の減少、肝逸脱酵素の上昇、フィブリノゲンの低下、凝固異常（FDP、Dダイマーの上昇）を認める。また、血清フェリチン値の異常高値は特徴的な所見となる。病期が進行すると、出血症状や呼吸障害もみられる。

MASの臨床症状や検査所見はサイトカインの異常高値によって説明ができる①)。血球減少は、さまざまな炎症性サイトカインによる造血抑制、血球貪食による変化、AST, LDH の上昇は、腫瘍壞死因子（tumor necrosis factor: TNF）によるミトコンドリアを標的とした細胞傷害であり、凝固線溶系の異常は炎症性サイトカインによる血管内皮細胞の活性化や細胞傷害を反映していると考えられる①)。トリグリセリドの上昇などの脂質代謝異常は TNF- α による lipoprotein lipase の抑制を反映したものと推測される①)。

MASの病態の把握には、炎症性サイトカインが誘導するこれらのサイトカイン誘導蛋白の体系的なモニタリングが病態の理解、治療方針の決定に有用である①-3)。中でも血小板数、フェリチン値、AST 値は、MASの分類基準に含まれており、とくに MAS の早期診断に有用であることが報告されている①-3)。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 16 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

- | | |
|---|-------|
| 1. “juvenile idiopathic arthritis” AND “macrophage activation syndrome” | 337 件 |
|---|-------|

文献

1. Okamoto N, Yokota S, Takei S, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. Mod Rheumatol. 2019; 29: 41-59.
2. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Pediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 481-489.
3. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. RMD Open. 2016; 2: e000161.

CQ28. 生物学的製剤使用中の診断の注意点は何か？

推奨/グレード

発熱などの臨床症状やフェリチン値の増加などの検査所見もマスクされることがあり注意すべきである。(B1)

解説

近年 IL-6 および IL-1 を標的とした生物学的製剤が臨床応用され、s-JIA に対して劇的な効果をあげている。これらの薬剤には MAS に対する効果も期待されたが、残念ながらいずれの薬剤の治療中にも MAS を発症することが報告されている 1-5)。

抗 IL-6 受容体抗体であるトリリズマブ (TCZ) 投与中の MAS の頻度は、本邦における市販後調査を含む 417 症例の検討で 24 症例 (5.8%)、26 回 (6.4/100 patient-years) であった 1)。また海外での報告では、臨床試験における s-JIA 112 例の TCZ 投与症例のうち MAS 発症は 3 例で 1.9/100 patient years であった 2)。一方抗 IL-1 β 抗体であるカナキヌマブ (CAN) 投与中の MAS の頻度は、CAN の臨床試験を対象としたシステムティックレビューにおいて、Probable MAS 2.8 / 100 patient-years であり、プラセボ群 7.7 / 100 patient-years と比較して有意差はなかったと報告されている 3)。

さらにこれらの薬剤による治療中に発症した MAS の臨床像が修飾されることが明らかになり、臨床的に問題となっている 4,5)。CAN 治療中に MAS を合併した症例では、非投与例と比較し血清フェリチン値が低値となる傾向があるが、他の症状、検査所見には差を認めなかつたと報告されている 5)。TCZ 治療中には、MAS 合併時に発熱などの臨床症状がマスクされ、また、多くの場合 CRP も陽性化せず、フェリチン値も有意に低値となることが明らかになった 4,5)。一方で、血小板数やフィブリノゲン値の低下や AST 値の上昇はより顕著となることが報告されているが、これは症状がマスクされることにより、診断が遅れている結果を反映している可能性も考えられる 5)。このように生物学的製剤による治療中に合併する MAS の診断は困難になる可能性があり、2016 年に発表された MAS の分類基準の「MAS 確定」を満たす割合は、CAN 投与例では 77.1%、TCZ 投与例では 54.3% であったと報告されている 5)。今後生物学的製剤による治療中に合併する MAS については、その臨床像の詳細な解析と新たな分類基準の作成が望まれる。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 16 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

- | | |
|---|-------|
| 1. “macrophage activation syndrome” AND “biologics” | 77 件 |
| 2. “systemic juvenile idiopathic arthritis” AND “tocilizumab” | 171 件 |
| 3. “systemic juvenile idiopathic arthritis” AND “canakinumab” | 71 件 |
| 4. #1 OR #2 OR #3 | 288 件 |

文献

- Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. *J Rheumatol.* 2015; 42: 712-722.
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2385-2395.
- Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 218-228.

4. Shimizu M, Nakagishi Y, Kasai K, et al. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. *Cytokine*. 2012; 58: 287-294.
5. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70: 409-419.

CQ29. s-JIA に合併した MAS はどのように診断するか？

推奨/グレード

2016ACR/EULAR 分類基準を参考に診断する。(A1)

解説

s-JIA に合併した MAS の診断は 2016 年に報告された分類基準を用いることが推奨される 1)。日本人症例での validation の結果からも高い有用性が示唆されている 2)。その他の疾患に合併した MAS について、この分類基準が適用されるかどうかは依然不明である。

s-JIA と診断されているまたは疑われる発熱患者において、中枢神経症状、出血症状、活動性関節炎、血小板数、LDH 値、フィブリノゲン値、フェリチン値の 7 つの項目からなる MAS/s-JIA (MS) スコアの MAS の診断に対する有効性が報告された 3)。MS スコアは、中枢神経症状(あり 1/なし 0)×2.44 + 出血症状(あり 1/なし 0)×1.54 + 活動性関節炎(あり 1/なし 0)×(-1.30) + 血小板数($\times 10^9/L$)×(-0.003) + LDH 値(IU/L)×0.001 + フィブリノゲン値(mg/dL)×(-0.004) + フェリチン値(ng/mL)×0.0001 として算出され、カットオフ値が ≥ 2.1 で感度 0.85、特異度 0.95 で MAS と非 MAS (s-JIA 急性期) が区別されると報告されている 3)。

MAS と一次性 HLH との鑑別には、発症年齢、好中球数、フィブリノゲン値、脾腫、血小板数、ヘモグロビン値の 6 項目からなる MH score が鑑別に有用である 4)。MH score は、発症年齢(≤ 1.6 歳: 37 / > 1.6 歳: 0)、好中球($\times 10^9/\mu$) (≤ 1.4 : 37 / > 1.4 : 0)、フィブリノゲン値(mg/dL) (≤ 131 : 15 / > 131 : 0)、脾腫(あり 12 /なし 0)、血小板数($\times 10^9/L$) (≤ 78 : 11 / > 78 : 0)、ヘモグロビン値(g/dL) (≤ 8.3 : 11 / > 8.3 : 0) の合計で算出され、カットオフ値が ≥ 60 で一次性 HLH と MAS が区別されると報告されている 4)。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 16 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

1. “macrophage activation syndrome” AND “systemic juvenile idiopathic arthritis” AND “diagnosis”
- 77 件

文献

1. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against

- Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 481-489.
2. Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, et al. Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018; 70: 1412-1415.
 3. Minoia F, Bovis F, Davì S, et al. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2019; 78: 1357-1362.
 4. Minoia F, Bovis F, Davì S, et al. Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. J Pediatr. 2017; 189: 72-78.e3.

CQ30. どのように治療するべきか？

推奨/グレード

高用量ステロイド薬とシクロスボリン（保険適応外）を中心とする免疫抑制療法を行う。治療抵抗性の場合は血漿交換療法を考慮する。（C1）

解説

MAS の治療の基本は、原疾患のコントロールと高サイトカイン血症の是正である。治療の中心はグルココルチコイドを中心とした免疫抑制療法である **1-6**。活性化したマクロファージの沈静化にはグルココルチコイドの点滴静注が基本となり、プレドニゾロン（PSL）大量療法（1～2mg/kg/日）やメチルプレドニゾロン（mPSL）パルス療法（30mg/kg/day、最大 1g、1 日 1 回 3 日間連続投与を 1 コースとして、2～3 コース）が初期治療として用いられる。また、レシチンが活性化マクロファージに取り込まれる性質を応用したデキサメタゾンパルミチン酸エステル（保険適用外）も非常に有効である。1 日 2.5mg を 2 回静注（乳児は半量）する方法や、10mg/m²/day（最大 10mg）を分 2 投与で開始し数日ごとに漸減するパルス療法で用いられる **4**。シクロスボリン（保険適応外）は T 細胞を抑制し、T 細胞由来のサイトカインの産生を抑制することが期待されるほか、TNF-α のミトコンドリア障害を抑止する作用を有する。実際の投与法としては、血中濃度を 100～150ng/ml を目標にして 1～1.5mg/kg/日の持続点滴静注が行われる **7**。シクロスボリン治療中は後部白質脳症症候群の発症リスクがあるため、厳密な血圧管理が必要である。抗凝固療法は基本的な治療であり、FDP 値、D ダイマー値の上昇がみられたら、速やかに開始すべきである。

免疫抑制療法が効果不十分な最重症例に対してはアフェレーシス療法（保険適応外）が考慮される。MAS に対しては単純血漿交換療法が有効である **8**。また、血漿交換療法の効果が不十分な場合には、白球除去療法や plasma diafiltration が有効であった症例も報告されている **9,10**。

MAS に対して recombinant interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist であるアナキンラが有効であった報告もある **11-13**。しかしながら一方で、同様に IL-1β を阻害する canakinumab 治療中に MAS を発

症する症例も報告されており **14)**、今後 MAS に対する IL-1 阻害薬の効果は多数例で検討する必要がある。

ただし、MAS は希少疾患であり、無作為割り付け試験は存在せず、Case series の報告のみである点からいずれの治療についてもエビデンスレベルは高くない。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 16 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 14 件を参考文献とした。

1. “macrophage activation syndrome” AND “treatment” AND “children”	305 件
2. “macrophage activation syndrome” AND “steroid”	204 件
3. “macrophage activation syndrome” AND “cyclosporine”	112 件
4. “macrophage activation syndrome” AND “apheresis”	20 件
5. “macrophage activation syndrome” AND “anakinra”	73 件
6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	522 件

文献

- Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr.* 1985; 106: 561-566.
- Zeng HS, Xiong XY, Wei YD, et al. Macrophage activation syndrome in 13 children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *World J Pediatr.* 2008; 4: 97-101.
- Singh S, Chandrakasan S, Ahluwalia J, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: clinical experience from northwest India. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 881-886.
- Nakagishi Y, Shimizu M, Kasai K, et al. Successful therapy of macrophage activation syndrome with dexamethasone palmitate. *Mod Rheumatol.* 2016; 26: 617-620.
- Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr.* 1996; 129: 750-754.
- Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, et al. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr.* 1996; 128: 275-278.
- 若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017. 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 p77-80
- Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? *Crit Care.* 2012; 16: R52.
- Miyazono A, Abe J, Ogura M, et al. Successful remission induced by plasma exchange combined with leukocytapheresis against refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 2014; 173: 1557-1560.

10. Kinjo N, Hamada K, Hirayama C, et al. Role of plasma exchange, leukocytapheresis, and plasma diafiltration in management of refractory macrophage activation syndrome. *J Clin Apher.* 2018; 33: 117-120.
11. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, et al. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* 2018; 37: 3329-3335.
12. Durand M, Troyanov Y, Laflamme P, et al. Macrophage activation syndrome treated with anakinra. *J Rheumatol.* 2010; 37: 879-880.
13. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4: 615-620.
14. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70: 409-419.

第8章 悪性腫瘍関連 HLH

CQ31. どのような悪性腫瘍を鑑別すべきか？

推奨/グレード

急性リンパ性 / 骨髓性白血病、Hodkin / 非 Hodgkin リンパ腫、ランゲルハンス細胞組織球症、さまざまな固形腫瘍も鑑別すべきである。(A1)

解説

悪性腫瘍関連HLH (MA-HLH) は、主にT細胞の欠陥であり、多くが成人のT細胞白血病/リンパ腫などの報告である。小児では、T細胞性とNK細胞性のリンパ腫や急性白血病のほか、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、Hodgkinリンパ腫の他のほか、B細胞性や骨髓性の急性白血病、未分化大細胞型リンパ腫、ランゲルハンス細胞組織球症、さまざまな固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、髓芽腫、胚細胞性腫瘍、ユーディング肉腫など）でも報告されている [1-7](#)。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 7 件を参考文献とした。

- | | |
|---|------|
| 1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" AND "malignancy associated" | 49 件 |
| 2. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" AND "Langerhans cell histiocytosis" | 40 件 |
| 3. "children" AND (#1 OR #2) | 40 件 |

文献

1. Pan H, Huo Y, Sun L. Comparison between clinical features and prognosis of malignancy- and non-malignancy-associated pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. BMC Pediatr. 2019; 19: 468.
2. Chellapandian D, Hines MR, Zhang R, et al. A multicenter study of patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis who develop secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Cancer. 2019; 125: 963-971.
3. Gurunathan A, Boucher AA, Mark M, et al. Limitations of HLH-2004 criteria in distinguishing malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65: e27400.
4. Singh A, Dawman L, Seth R. Malignancy associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. J Cancer Res Ther 2018; 14: 559-562.
5. Lehmberg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. Haematologica. 2015; 100: 997-1004
6. Lehmberg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. Br J Haematol. 2015; 170: 539-549.
7. Celkan T, Berrak S, Kazanci E, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: A multicenter study from Turkey. Turk J Pediatr 2009; 51: 207-213.

CQ32 発症時期によって誘因に違いがあるか？

推奨/グレード

悪性腫瘍の活動期と寛解期で誘因は異なる。活動期では悪性腫瘍細胞によるサイトカイン分泌または腫瘍に対する免疫反応により発症する。寛解期では感染症などに伴い発症する。(A1)

解説

MA-HLHの多くは悪性腫瘍の活動期に発症する①)。悪性腫瘍の活動期のMA-HLHでは、特徴的な炎症誘発性カスケードは、悪性細胞によるサイトカイン (IL-6、TNF- α) 産生、または、腫瘍に対する免疫反応による。HLHの合併により悪性腫瘍の診断を遅延させる可能性があり注意を要する。

悪性腫瘍の寛解期のMA-HLHでは、感染症に伴い発症する。化学療法に続発する臨床症状により、HLHの診断が遅れることもありうる ②)。敗血症およびショックは、HLH様の臨床的特徴を引き起こす可能性がある。NK細胞活性の低下とsCD25レベルの上昇は、HLHと敗血症の区別に有用である。MA-HLHにおいては、感染を徹底的に検索する必要がある ③)。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" AND "malignancy associated " 49 件
2. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" AND "leukemia" 193 件
3. "children" AND (#1 OR #2) 72 件
- 4.

文献

1. Lehmberg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. Br J Haematol. 2015; 170: 539-549.
2. Singh A, Dawman L, Seth R. Malignancy associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. J Cancer Res Ther 2018; 14: 559-562.
3. O'Brien MM, Lee-Kim Y, George TI, et al. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2008; 50: 381-383.

CQ33 悪性腫瘍活動期において推奨される治療は何か？

推奨/グレード

免疫化学療法による HLH 鎮静化の後、または、それと並行して、悪性腫瘍に対する多剤併用化学療法を行う。(B1)

解説

悪性腫瘍の活動期の MA-HLH での治療は、悪性疾患の種類とその治療、治療が必要な感染性誘因、HLH の重症度を考慮して個別に決定する必要がある 1)。HLH 鎮静化の治療法は、HLH-2004 プロトコールに従うが、そこで使用する薬剤（プレドニゾロン、エトポシド（保険適応外）、シクロスボリン（保険適応外））に限定されない。追加の治療法には、免疫グロブリン、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）（保険適応外）、インターロイキン-1 アンタゴニスト（アナキンラ）（保険適応外）および CD52 に対するモノクローナル抗体（アレムツズマブ）（保険適応外）、インターロイキン-6（トリリズマブ）（保険適応外）、TNF- α （インフリキシマブ）（保険適応外）および CD20（リツキシマブ、EBV 関連 HLH）などが挙げられる 1,2)。HLH の鎮静化の後、または、HLH の治療と並行して悪性腫瘍に対する多剤併用化学療法を行う 3)。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

- | | |
|--|------|
| 1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" AND "malignancy associated " | 49 件 |
| 2. #1 AND "children" | 20 件 |

文献

- Lehmberg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. Haematologica 2015; 100: 997-1004.
- Lehmberg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. Br J Haematol 2015; 170:539-549.
- Strenger V, Merth G, Lackner H, et al. Malignancy and chemotherapy induced haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents-a single centre experience of 20 years. Ann Hematol 2018; 97: 989-998.

CQ34 悪性腫瘍活動期の HLH に対する同種造血細胞移植の位置づけは？

推奨/グレード

化学療法で悪性腫瘍が根絶できない場合は同種造血細胞移植の適応となる。（B1）

解説

MA-HLH における再発、難治の定義はないが、同種造血細胞移植は一般に、再発/難治性疾患、持続性 NK 細胞機能障害、または CNS 病変のある患者において推奨される。MA-HLH を起こす悪性腫瘍、特に T/NK-LAHS は、治療抵抗性のことが多い 1)。症状が制御され、根底にある悪性腫瘍に対する疾患特異的治療が奏功した場合、移植は不要となる 2)。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索し、重要と思われる 2 件を参考文献とした。

- | | |
|--|------|
| 1. "hemophagocytic lymphohistiocytosis" AND "malignancy associated " | 49 件 |
|--|------|

文献

1. Wang H, Xiong L, Tang W, et al. A systematic review of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis that needs more attentions. *Oncotarget*, 2017; 8: 59977-59985
2. Lehmberg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica*. 2015; 100: 997-1004.

第9章 造血細胞移植後 HLH

CQ35. 発症リスクとして何を想定すべきか？

推奨/グレード

同種造血細胞移植、低年齢（10歳未満）、非腫瘍性疾患（再生不良性貧血や原発性免疫不全症）、臍帯血移植が発症リスクとなる。（C1）

エトポシドを含んだ前処置（保険適応外）は発症リスクを低下させる可能性がある。（C2）

解説

Abdelkefi ら ①)の 171 例の造血細胞移植 (HCT) 患者を前方視的に検討した研究（3-62 才、中央値 32 歳）では、自家 (Auto) HCT (0.9%) に比べて、同種 (Allo) HCT (8.8%) に多いという報告がある。Jaiswal ら ②)は、51 例 (2-64 歳) の HLA 半合致の末梢血幹細胞移植において、10 歳未満 (44% 対 4.8%、 $p < 0.01$)、非悪性腫瘍疾患からの HCT (HR7.5, $p = 0.02$)、移植片に CD34 が多い ($10 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上で HR9.5, $p = 0.02$) ことが危険因子であったと報告している。Abdelkelfi ら ②)も再生不良性貧血が基礎疾患の場合に他の疾患に比べて単変量解析で有意に HLH の発症が多い (19% vs. 2.3%, $p = 0.02$) と報告している。Takagi ら ③)は臍帯血移植 119 例の成人例 (17-69 歳、中央値 55 歳) では、臍帯血移植に多いという報告 (16.8%) している。XIAP 欠損症や活性化 PI3K δ 症候群などの一部の原発性免疫不全症では移植後 HLH が高頻度で発症するため、注意が必要である ④,⑤)。

一方、エトポシドを含んだ前処置（保険適応外）を使用すると発症が少ない ($p = 0.027$) という報告がある ⑥)。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 4 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 6 件を参考文献とした。

- | | |
|---|---------|
| 1. “haemophagocytic lymphohistiocytosis” | 3347 件 |
| 2. “hemaopoietic stem cell transplantation” | 61662 件 |
| 3. #1 AND #2 | 203 件 |

文献

1. Abdelkefi A, Jamil WB, Torjman L, et al. Hemophagocytic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective observational study. *Int J Hematol* 2009; 89: 368-373.
2. Jaiswal SR, Charkrabarti A, Chatterjee S, et al. Hemophagocytosis following haploididentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Int J hematol* 2016; 103: 234-242.
3. Takagi S, Masuoka K, Uchida N, et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol*. 2009; 147: 543-553.
4. Ono S, Okano T, Hoshino A, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for XIAP Deficiency in Japan. *J Clin Immunol*. 2017; 37: 85-91.

5. Okano T, Imai K, Tsujita Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143: 266-275.
6. Kobayashi R, Tanaka J, Hashino S, et al. Etoposide-containing conditioning regimen reduces the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis after SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49: 254-257.

CQ36. 発症に注意すべき時期はあるか？

推奨/グレード

移植後 30 日までの生着前後に注意すべきである。 (C1)

要約

移植後 30 日以内に発症する Early-onset type と 30 日以降に発症する Late-onset type があり、前者が多く、移植後 30 日までの生着前後に注意すべきである。

解説

移植後 30 日以内に発症する Early-onset type と 30 日以降に発症する Late-onset type があり、前者が多い。

小児に関しては、Vatsayan ら 1)の症例報告のまとめでは、移植後中央値 20 日、平均 133 日（5 日～2.5 年）であった。Jaiswal ら 2)の 51 例（2-64 歳）の HLA 半合致の末梢血幹細胞移植の報告では、中央値が 14 日であった。Asano ら 3)の本邦における全国調査では、移植後 HLH 発症例 37 例のうち、26 例（70%）が移植後 30 日以内、残り 11 例が移植後 30 日以降であった。

Takagi ら 4)の臍帯血移植 119 例の成人例の報告では、中央値は移植後 15 日で、そのほとんどが生着前であった。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 4 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

1. “haemophagocytic lymphohistiocytosis”	3347 件
2. “hemaopoietic stem cell transplantation”	61662 件
3. #1 AND #2	203 件

文献

1. Vatsayan A, Pateva I, Cabral L, et al. Post-hematopoietic stem cell transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis or an impostor: Case report and review of literature. *Pediatr Transplant* 2018; 22: e13174.

2. Jaiswal SR, Charkrabarti A, Chatterjee S, et al. Hemophagocyticsyndrome following haplidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Int J hematol* 2016; 103: 234-42.
3. Asano T, Kogawa K, Morimoto A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59: 110-114.
4. Takagi S, Masuoka K, Uchida N, et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol*. 2009; 147: 543-553.

CQ37. 診断に役立つ所見は何か？

推奨/グレード

著明な高フェリチン血症は診断の一助になりうる。 (C2)

解説

通常、HLH の診断には HLH2004 ①)、今宿らの基準 ②)、Takagi ③)、Jaiswal ④)らが modify した診断基準などが用いられている。

一般的に移植患者はフェリチンが高値であることが多いが、HLH を発症するとさらに著明に上昇する。Takagi ら ③)の報告では臍帯血移植後に HLH を発症した成人患者のフェリチンは有意に高値（中央値 9,397 ng/mL、幅 1,423-568,500, p<0.0094）であった。小児の本邦の Asano ら ⑤)の全国調査では、フェリチン値は 5,000 ng/mL 以上だった患者が 24 人中 21 人であった。従って著明な高フェリチン血症は移植後 HLH の診断の一助になりうると考えられる。

Jaiswal ら ④)の 51 例 (2-64 歳) の HLA 半合致の末梢血幹細胞移植の報告では、検査した全例で血球貪食像が認められた。移植後 HLH では患者の全身状態が極めて悪いため、骨髄穿刺検査が施行できない可能性がある。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 4 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. “haemophagocytic lymphohistiocytosis”	3347 件
2. “hemaopoietic stem cell transplantation”	61662 件
3. #1 AND#2	203 件

文献

1. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 124-131.
2. Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130: 352-357.

3. Takagi S, Masuoka K, Uchida N, et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. Br J Haematol. 2009; 147: 543-553.
4. Jaiswal SR, Charkrabarti A, Chatterjee S, et al. Hemophagocytosis following haploid-identical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. Int J Hematol. 2016; 103: 234-242.
5. Asano T, Kogawa K, Morimoto A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. Pediatr Blood Cancer. 2012; 59: 110-114.

CQ38 Early-onset type と Late-onset type に関連する病態として注意すべきものは何か？

推奨/グレード

関連する病態として、Early-onset type は生着症候群、急性 GVHD、生着不全に、Late-onset type は感染症やウイルス再活性化に注意を要する。(C2)

解説

Sandler ら ①)は、Allo-HCT で HLH の発症頻度が高いことから、宿主のマクロファージが活性化し GVHD 様の病態となることが関連すると述べている。Takagi ら ②)は、臍帯血移植 119 例の成人例のうち、HLH 発症 20 例中 14 例は生着が得られず、3 例に 2 次性生着不全認めたと報告している。Asano ら ③)の小児の本邦の全国調査では、Early-onset type HLH の診断には生着症候群や急性 GVHD と鑑別診断が考慮されると述べている。

Vatsayan ら ④)は、18 歳未満の文献的考察では Late-onset type は EBV、CMV、HHV-6、アデノウイルス、HSV1 型、ロタウイルスの感染症やウイルス再活性化、真菌感染症に関連して発症すると述べている。逆に、Early-onset type には HLH 発症トリガーとなる感染症などは見られなかった。

検索式

PubMed で 2019 年 12 月 4 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

1. “haemophagocytic lymphohistiocytosis”	3347 件
2. “hemopoietic stem cell transplantation”	61662 件
3. #1 AND #2	203 件

文献

1. Sandler RD, Carter S, Kaur H, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)-time to reappraise with modern diagnostic and treatment strategies? Bone Marrow Transplant. 2020; 55: 307-316.

2. Takagi S, Masuoka K, Uchida N, et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. Br J Haematol. 2009; 147: 543-553.
3. Asano T, Kogawa K, Morimoto A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. Pediatr Blood Cancer. 2012; 59: 110-114.
4. Vatsyan A, Pateva I, Cabral L, et al. Post-hematopoietic stem cell transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis or an impostor: Case report and review of literature. Pediatr Transplant. 2018; 22: e13174.

CQ39 Early-onset type に有効な治療は何か？

推奨/グレード

副腎皮質ステロイドの他、少量エトポシド（保険適応外）が有効である可能性がある。（C2）

解説

Sandler ら ①)は 1st line 治療は副腎皮質ステロイド+大量ガンマグロブリン、2nd-line 治療は MAS 以外では少量エトポシド（保険適応外）と述べている。Asano ら ②)の本邦の小児の全国調査では、エトポシド、少量エトポシド (50mg/m²) の使用での寛解率に有意差はなかった（エトポシド使用 vs. 未使用: 55.6% vs. 50%; 少量エトポシド使用 vs. 未使用: 50% vs. 37.5%）。

一方、Koyama ら ③)は、early-onset type の 5 例に少量エトポシドを 1 コース（4 例）または 2 コース（1 例）投与して、全例に寛解を認めたと報告している。

PubMed で 2019 年 12 月 4 日までの英文の文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

- | | |
|--|---------|
| 1. “haemophagocytic lymphohistiocytosis” | 3347 件 |
| 2. “hemopoietic stem cell transplantation” | 61662 件 |
| 3. #1 AND #2 | 203 件 |

文献

1. Sandler RD, Carter S, Kaur H, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)-time to reappraise with modern diagnostic and treatment strategies? Bone Marrow Transplant. 2020; 55: 307-316.
2. Asano T, Kogawa K, Morimoto A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. Pediatr Blood Cancer. 2012; 59: 110-114.
3. Koyama M, Sawada A, Yasui M, et al. Encouraging results of low-dose etoposide in the treatment of early-onset hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol. 2007; 86: 466-467.