

〈症例報告〉

発症早期にEBV関連血球貪食性リンパ組織球症（EBV-HLH）と診断し早期治療介入し得た成人例

橋本 誠也¹⁾, 福田 寛文¹⁾, 富樫 輔¹⁾, 松本 誠司¹⁾
佐々木 恭²⁾, 近藤 英生¹⁾, 和田 秀穂¹⁾

1) 川崎医科大学血液内科学,

2) 同 消化器内科学

抄録 Epstein Barr virus (EBV) 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) は CD8陽性 T 細胞 EBV が感染し, モノクローナルに増殖し, 高サイトカイン血症の状態となり, 血球貪食性リンパ組織球症を発症する. 治療は早期介入すれば, T 細胞が制御されるが, 診断が遅れたり, 治療が不十分な場合は致死的な経過をたどる. 今回末梢血と骨髓フローサイトメトリー (FCM) 検査, TCR (T 細胞受容体) レパトア解析で早期診断, 治療介入し得た成人例を経験したので報告する. 症例は30歳代男性. 腹痛, 発熱にて前医受診し, 急性肝炎疑いにて入院. 翌日全身状態増悪し, 穿孔性腹膜炎による敗血症性ショック疑いにて当院転院となった. 入院時血液検査で肝酵素の著明な上昇に加え, 末梢血の塗抹標本に異常細胞を検出し, 血球貪食症候群を疑った. また, EBV-IgM 陽性, EBNA 陰性で EBV 初感染パターンで, EBV-DNA は 6.12 log copies/mL と著明な高値を認めた. 骨髓像では血球貪食像を認め, FCM でリンパ球は CD5陰性 HLA-DR 陽性の CD8陽性 T 細胞が優位, TCR レパトア解析で CD8陽性 T 細胞は V β 4への偏りを認め, EBV-HLH と診断した. 診断後, メチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法を開始し, 以降は血液検査を確認しながら漸減を行った. 治療開始後, 肝酵素は AST, ALT とともに速やかに低下を認めた. また, 1-2週間後から血球回復も認め, 治療が奏功した. doi:10.11482/KMJ-J202450035 (令和6年6月20日受理)

キーワード: EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症, フローサイトメトリー検査,
TCR レパトア解析

緒言

EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) は重症伝染性単核球症, 慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) との鑑別が重要である¹⁾. 重症伝染性単核球症は Epstein Barr virus (EBV) が B 細胞に感染, 増殖し, CD8陽性 T 細胞が活性化し, 多くが保存的療法で改善が得られる. CAEBV は T 細胞に感染し, モ

ノクローナルに増殖するが経過は慢性の経過をたどる. EBV-HLH は CD8陽性 T 細胞に感染し, モノクローナルに増殖し, 高サイトカイン血症の状態となり, 血球貪食症候群を発症する²⁾. 治療は早期介入すれば, T 細胞が制御されるが, 診断が遅れたり, 治療が不十分な場合は致死的な経過をたどる. 今回末梢血と骨髓フローサイトメトリー (FCM) 検査, TCR レパトア解析

別刷請求先

和田 秀穂

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学血液内科学

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (464) 1194

Eメール: hideho@med.kawasaki-m.ac.jp

で早期診断，治療介入し得た成人例を経験したので報告する。

症 例

症例：30歳代，男性。

現病歴：入院1週間前から咳嗽が出現し，近医を受診。SARS-CoV-2陰性のため，感冒と診断された。入院前日から腹痛，発熱が出現し，再受診時の血液検査で急性肝炎が示唆され，前医に入院した。その後，腹膜炎疑いで敗血症性ショックと診断され当院に紹介となり，即日入院した。

既往歴：特記事項なし，免疫不全症・先天異

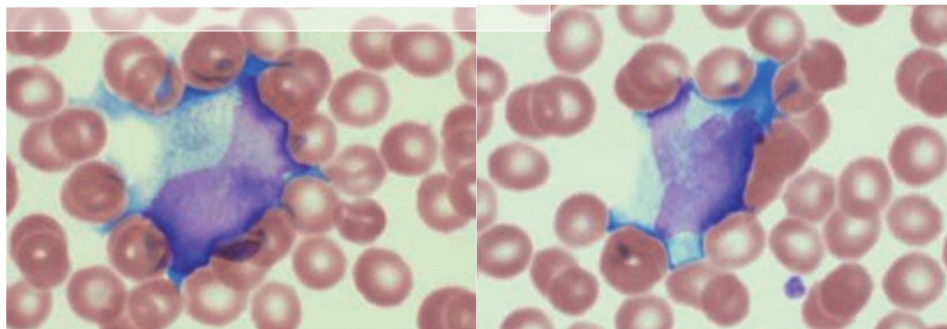
常なし。

入院時身体所見：体温 40.9℃，血圧 72/50 mmHg，眼球結膜黄染，体表リンパ節触知しない。肝臓右季肋部4横指，脾臓左季肋部2横指触知，皮膚全身黄染あり。

血液検査所見（表1）：T-Bil 高値，著明な肝酵素の上昇を認めた。血小板数2.1万と低値で凝固能異常を認め，DICの状態であった。LDH，フェリチン高値で血球貪食症候群を疑った。血球貪食症候群を考慮し測定した可溶性IL-2Rは高値で，院内で測定したEBV-DNA量は著明高値であった。図1で示したような異常リンパ球を1%認めた。

表1 末梢血血液検査所見

●血算		●血清生化学および血液凝固など	
WBC	3,060 / μ L	TP	4.3 g/dL
Metamyelo	4.0 %	Alb	1.9 g/dL
N.band	34.0 %	Gib	2.4 g/dL
N.seg.	51.0 %	T-Bil	6.9 mg/dL
Mono.	0.0 %	ALP	287 U/L
Lymph.	10.0 %	γ -GTP	128 U/L
Atypical Lym	1.0 %	ALT	589 U/L
RBC	467万 / μ L	AST	1,693 U/L
Hb	14.1 g/dL	ChE	157 U/L
Ht	40.0 %	Cre	0.89 mg/dL
Retic	0.8 %	UN	27 mg/dL
MCV	85.7 fL	UA	5.2 mg/dL
MCHC	35.3 %	eGFR	83.0 ml/min/1.73m ²
Pit	2.1万 / μ L	CRP	16.82 mg/dL
IPF	20.3 %	LDH	6,395 U/L
		Amy	100 U/L
		PT-INR	1.79
		APTT	50.3 sec
		Fib.	86 mg/dL
		D-dimer	56.8 μ g/mL
		Fe	156 μ g/dL
		フェリチン	78,200 ng/mL
		LDL-C	4 mg/dL
		HDL-C	<5 mg/dL
		TG	176 mg/dL
		EBV-DNA	2.84 \times 10 ⁷ copies/mL
		CMV-DNA	検出未満 copies/mL
		HHV-6 DNA	検出未満 copies/mL
		HHV-8 DNA	検出未満 copies/mL
		HSV-1 DNA	検出未満 copies/mL
		HBV-DNA	検出未満 copies/mL
		HCV-RNA	検出未満 copies/mL



MG染色 \times 1000

図1 末梢血塗抹標本像 末梢血中に異常リンパ球を2%認めた。

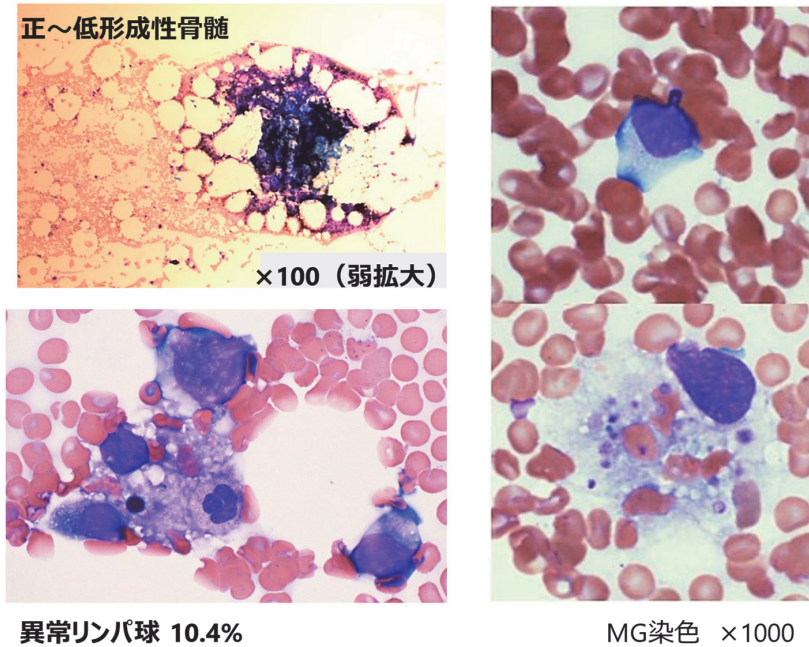


図2 弱拡大骨髄は正〜低形成で、強拡大では示したような異常リンパ球を10.4%認め、マクロファージの血球貪食像を認めた。

骨髄検査所見 (図2): 弱拡大骨髄は正〜低形成で、強拡大では示したような異常リンパ球を10.4%認め、マクロファージの血球貪食像を認めた。

CT検査 (図3): 肝脾腫と胸腹水を認めた。悪性腫瘍を示唆する所見は認めなかった。

入院後経過: 骨髄FCM検査ではB細胞のモノクローナルな増殖は認めなかった。CD3陽性T細胞の増殖を認めた。CD3陽性T細胞の87.3%でCD8陽性であった。CD3陽性CD8陽性細胞の57.9%でCD5陰性、HLA-DR陽性であった。また、TCRレパトア解析ではCD3陽性CD8陽性細胞でV β 4に偏っており、T細胞のモノクローナルな増殖を確認した。

本症例ではEBV-HLHの診断基準³⁾であるEBV-DNAが末梢血中に増加。初診時の発熱、脾腫、血液検査で低Fib血症、血清フェリチン高値、可溶性IL-2受容体高値、また、骨髄に血球貪食像あり。悪性所見なしの項目を満たし、EBV-HLHと診断した。また、重症度分類⁴⁾では臨床症状として、急速に進行する凝固能異

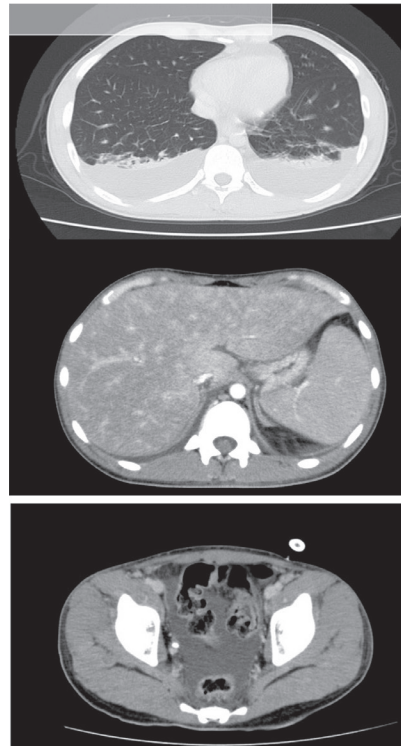


図3 胸腹部骨盤部単純CT
胸水貯留、圧排性無気肺、腹水貯留、肝脾腫、脾臓や胆嚢の漿膜下に著明な浮腫性変化がみられたが、悪性腫瘍を示唆する所見は認めなかった。

Vβ レパトア解析結果

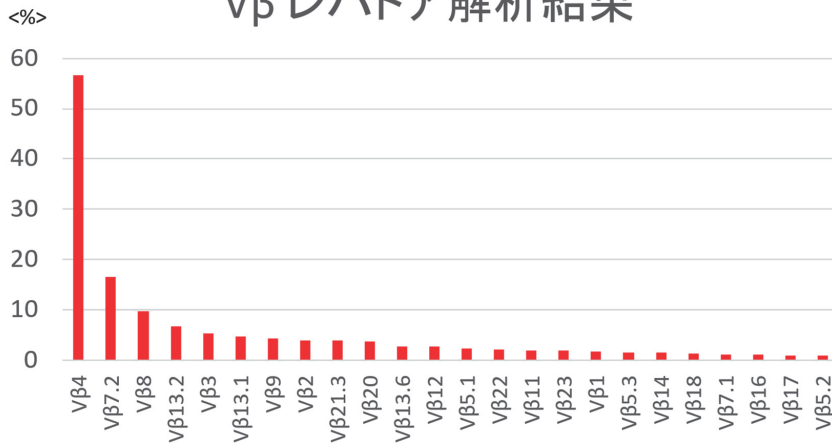


図4 TCR レパトア解析では CD3 陽性 CD8 陽性細胞で Vβ4 に偏っており、T 細胞のモノクローナルな増殖を確認した。

治療経過

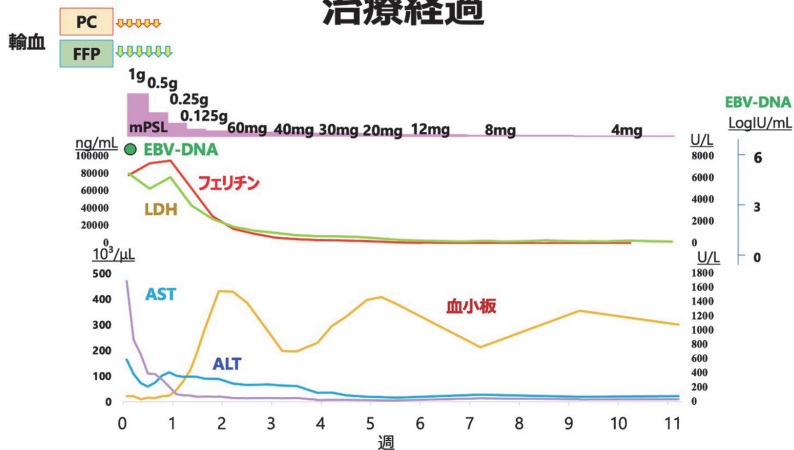


図5 治療経過

メチルプレドニゾンパルス療法を開始後、速やかに肝酵素の低下を認め、1 週後から血小板数が上昇、血清 LDH、フェリチン値の減少を認めた。

常、黄疸、毛細血管漏出症候群、血球減少では著明な血小板減少、血液検査所見でトランスアミナーゼ、LDH、フェリチン、可溶性 IL-2 受容体、EBV-DNA 量の 10 項目が重症に該当し、重症 EBV-HLH であった。

治療経過

mPSL パルス療法を開始した。速やかに肝酵素の低下を認め、1 週後から血小板数が上昇、

血清 LDH、フェリチン値の減少を認めた (図 4)。また、血清フェリチン値と EBV-DNA 量の推移は相関しており、血漿中 EBV-DNA 量は最終的に消失を確認した (図 5)。

考 察

EBV-HLH は、繰り返す発熱、血球減少、肝機能障害、急速に進行する多臓器不全を呈する敗血症様の臨床像を示すことが知られてい

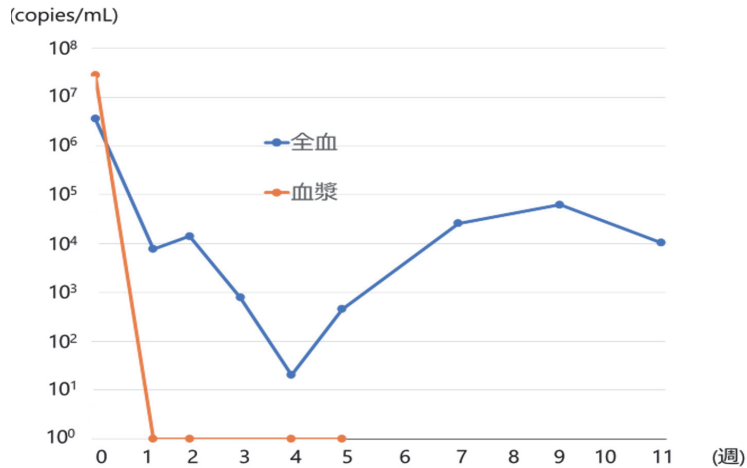


図6

図6 EBVの全血および血漿中での推移
血漿中EBV-DNA量の消失を確認した。

る⁵⁾。その病態はCD8+ T細胞クローンへの感染と活性化・増殖を本態とするが、同様に重篤な症状を呈する病態として重症伝染性単核球症が存在する。重症伝染性単核球症は、B細胞へのEBV感染と反応性のT細胞活性化にとどまるという点がEBV-HLHとは異なる。本症例は画像所見上悪性所見は見られなかったが、初感染の伝染性単核球症と診断でき、悪性所見を鑑別し得ることで悪性腫瘍としての治療戦略は必要ではなくなり、化学療法の施行決定の是非においての重要な判断材料となり、各種画像診断・各臓器の悪性腫瘍との鑑別は臨床的意義が高いと考えられる。本症例の臨床像は重症伝染性単核球症と酷似しており、治療介入が不十分な場合は致死的な経過をたどることが予想されたため早急な鑑別診断が必要であった。

症状が類似しているものの病態の本質が異なるEBV/HLHと重症伝染性単核球症は、発症当初より明確に区別されるべきであるが、鑑別は容易ではない。しかし、①リンパ球及び異常リンパ球の増加に乏しい、②TCRレパトア解析での偏り(クローン性増)、③CD5陰性HLA-DR陽性CD8陽性細胞の増加などの項目を確認することにより、重症伝染性単核球症を除外診

断することが可能である^{6, 7)}。

本症例の臨床経過において、血漿/血清中のウイルス量を経時的に経過観察したが、両者間でウイルス量が減少するまでに差がみられた。血漿/血清中は、いずれもEBVが本来は存在しない場所であるが、血漿の方では速やかにウイルス量が減少したことを考えると、EBVが血液細胞を中心に標的として感染を起しているために、このような解離がみられた可能性がある。

本症例ではFCMによりCD5陰性HLA-DR陽性CD8陽性細胞の増加、TCRレパトア解析でVβの増加を確認し、モノクローナルな増殖が早急に確認できたため、速やかな鑑別診断・診断ができ、mPSLパルス療法による治療を早期に開始することができた。EBV-HLHは治療抵抗性を示す場合やステロイド漸減中に再燃をきたす症例を認めるため、慎重に治療経過を判断する必要がある。治療開始後、血小板数、血清トランスアミナーゼ、LDH、フェリチン値、EBV-DNA量を治療効果判定に使用した。EBV-HLHの治療にはステロイド、免疫抑制薬(CyA)やVP-16の投与が考慮されるという報告もあるが⁸⁾、本症例は早期診断・早期治療介入によっ

て、mPSL大量療法のみでCD8⁺T細胞増殖制御が可能であった。またEBV-HLHにおけるCD8陽性細胞は、フェリチン値やEBV-DNA量と相関を示すことが知られている。いずれの治療評価項目も治療開始後、改善を認め、CD5陰性HLA-DR陽性CD8陽性細胞数は早期診断だけでなく治療反応性の評価に有用となり得ることが確認できた。

結 語

EBV-HLHは、重症伝染性単核球症と酷似した症状を呈するが、病態の本質が異なり、これらの鑑別や病態把握は困難なことが多い。これらの鑑別には迅速診断できるFCM法による解析が有用であり、特にCD5陰性HLA-DR陽性CD8陽性細胞は、早期診断のみならず治療反応性の評価にも極めて有用であった。

引用文献

- 1) Akihiro Yachie, Hirokazu Kanegane, Yoshihito Kasahara: Epstein-Barr virus-associated T/Natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Seminars in Hematology* 40: 124-132, 2003.
- 2) Y Kasahara, A Yachie, K Takei, C Kanegane *et al.*: Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Blood* 98: 1882-1888, 2001.
- 3) 日本小児白血病リンパ腫研究グループ: HLH委員会. HLH-2004実施計画書. 2006. P.13.
- 4) 河敬世, 坂田顕文, 竹下泰史, 井上雅美: 血球貪食症候群の治療法. *臨床血液* 46巻6号418-423, 2005.
- 5) Janka G E: Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 21: 245-53, 2007.
- 6) Taizo Wada, Toshiro Kurokawa, Tomoko Toma, Fumie Shibata, Yumi Tone, Yoko Hashida, Hiroyasu Kaya, Takashi Yoshida, Akihiro Yachie: Immunophenotypic analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-infected CD8⁺ T cells in a patient with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *EUR J Haematol* 79: 72-75, 2007.
- 7) Akiko Toga, Taizo Wada, Yasuhisa Sakakibara *et al.*: Clinical significance of cloned expansion and CD5 down-regulation in Epstein-Barr Virus (EBV)-infected CD8⁺ T lymphocytes in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Infect Dis.* 201(12): 1923-1932, 2010.
- 8) 河敬世, 井上雅美, 澤田明久, 小山真穂: 小児～成人にみられるEBV-associated T/NK-cell LPDの特徴. *臨床血液* 49巻6号, 390-396, 2008.

〈Case Report〉

An adult case of EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) diagnosed early in the course of disease onset and treated with early intervention

Seiya HASHIMOTO¹⁾, Hirofumi FUKUDA¹⁾, Tasuku TOGASHI¹⁾
Seiji MATSUMOTO¹⁾, Kyo SASAKI²⁾, Eisei KONDO¹⁾, Hideho WADA¹⁾

1) Department of Hematology,

2) Department of Gastroenterology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) is caused by infection of CD8-positive T cells with Epstein-Barr virus (EBV), resulting in monoclonal growth, hypercytokinemia, and hemophagocytosis. Early intervention can control T cells, but late diagnosis or inadequate treatment can lead to fatal outcomes. In this report, we describe an adult case that was diagnosed early and treated with peripheral blood and bone marrow flow cytometry (FCM) and TCR repertoire analysis. A 30-year-old man with abdominal pain, fever, and markedly elevated liver enzymes was admitted to his previous physician with suspicion of acute hepatitis. He was referred to our hospital for suspected peritonitis and septic shock and was admitted on the same day. On admission, abnormal cells were detected in a peripheral blood smear, and elevated liver enzymes and hemophagocytic syndrome were suspected. In addition, the patient was positive for EBV-IgM, negative for EBNA, and showed a pattern of EBV primary infection, and EBV-DNA was notably high at 6.12 log copies/mL. Bone marrow image showed hemophagocytosis, and FCM showed proliferation of CD3-positive and CD8-positive T cells in lymphocytes. In addition, TCR repertoire analysis confirmed monoclonal proliferation of T cells with markedly high $V\beta$ levels in CD3-positive and CD8-positive cells. In addition, CD5-negative HLA-DR-positive CD8-positive cells were identified and diagnosed as EBV-HLH. After the diagnosis, methylprednisolone (mPSL) pulse therapy was started, and the dose was gradually decreased while monitoring blood tests. After the start of treatment, both AST and ALT of liver enzymes were rapidly decreased. The patient's blood cell counts recovered after 1-2 weeks of treatment, which allowed for therapeutic intervention.

(Accepted on June 20, 2024)

Key words : **EBV-HLH, Flow cytometry analysis, TCR repertoire analysis**

Corresponding author
Hideho Wada
Department of Hematology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 464 1194
E-mail : hideho@med.kawasaki-m.ac.jp