

原著

リジン尿性蛋白不耐症の8歳女兒に発症した
EBV-HLHの一例一色恭平¹⁾ 原香織¹⁾ 安原理恵子¹⁾
木津りか¹⁾ 番場正博¹⁾

要旨 リジン尿性蛋白不耐症 (LPI) は γ +L トランスポーター 1 の機能異常に起因する遺伝性疾患で、NK 細胞活性の低下などの免疫学的異常を高率に合併する。LPI に関連する血球貪食症候群 (HLH) の報告も多くみられ、一般に予後は良好と考えられている。今回われわれは、8歳女兒で Epstein-Barr ウイルス関連 HLH (EBV-HLH) を発症し免疫抑制療法を要した LPI の貴重な症例を経験したので報告する。

はじめに

Epstein-Barr ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis : EBV-HLH) は最も頻度の高い二次性 HLH で、重症化しやすいことが知られている。EBV が T 細胞や NK 細胞に感染し腫瘍性に増殖して、免疫応答系の活性化が持続することにより、高サイトカイン血症をきたして HLH を発症すると考えられている¹⁾。

一方、リジン尿性蛋白不耐症 (lysineric protein intolerance : LPI) は比較的まれな常染色体劣性遺伝疾患で、小腸上皮や腎尿細管に発現するに塩基アミノ酸トランスポーターの異常により、さまざまな症状を呈する。種々の免疫学的異常を高率に合併する²⁾ことが知られており、HLH を発症しやすいことも特徴³⁾とされる。

今回、LPI を基礎疾患として EBV 初感染を契機に HLH を発症し、HLH-2004 プロトコールに従ってエトポシド (VP-16)、デキサメサゾン (DEX)

を中心とした治療を要した症例を経験した。LPI に合併した HLH で、EBV 感染に伴って発症した症例はまれであり、文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

8歳女兒。

主訴：発熱、鼻出血。

既往歴：3歳時に成長障害を契機に LPI と診断、シトルリン内服中。

家族歴：両親が LPI の保因者。6歳の弟は遺伝子検査未実施。

現病歴：発熱が6日間持続し、30分ほど続く鼻出血も認め受診した。

入院時現症：身長 114.8 cm、体重 19.0 kg、体温 37.4°C、脈拍 96/分、血圧 113/68 mmHg、呼吸数 24/分だった。来院時鼻出血は止血しており、紫斑は認めなかった。眼瞼結膜に軽度貧血の所見を認めた。脾臓を左肋骨弓下に 8 cm 触知した。

入院時検査所見 (表)：末梢血液検査では WBC 3,100/ μ l (好中球 1,410/ μ l)、Hb 9.7 g/dl、血小板

Key words：リジン尿性蛋白不耐症、EB ウイルス関連血球貪食症候群、NK 細胞活性、HLH-2004

1) 横須賀共済病院小児科

〈連絡先〉〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部小児科学教室

表 入院時検査所見

血算		生化学		免疫学的検査		EBV 関連検査	
WBC	3,100/ μ l	TP	5.7 g/dl	末梢血リンパ球表面マーカー		VCA IgG	80 倍
Neut	45.5%	Alb	3.4 g/dl	CD3	66%	VCA IgM	40 倍
Mono	10.5%	AST	745 U/l	CD4	10%	EBNA	10 倍未満
Lymph	43%	ALT	245 U/l	CD8	57%	EBV-DNA	4,000 copies/ml
Aty.ly	1%	LDH	6,507 U/l	CD8+HLA-DR+	40%		
RBC	$331 \times 10^4/\mu$ l	BUN	11 mg/dl	CD16	33%		
Hb	9.7 g/dl	Cr	0.27 mg/dl	NK 細胞活性	28%		
Hct	27.9%	Na	139 mEq/l	IgG	912.0 mg/dl		
Plt	$9.2 \times 10^4/\mu$ l	K	3.7 mEq/l	IgA	83.0 mg/dl		
凝固		Cl	105 mEq/l	IgM	248.0 mg/dl		
PT INR	1.16	TG	89 mg/dl	尿			
APTT	28.2 sec	Ferritin	22,505.2 ng/ml	比重	1.022		
Fibrinogen	88 mg/dl	CRP	0.32 mg/dl	pH	6.0		
D-dimer	17.46 μ g/ml	sIL-2R	1,388 U/ml	蛋白	陰性		
ESR	23 mm/h	IL-6	8.8 pg/ml	潜血	陰性		
		TNF- α	9.6 pg/ml	β 2MG	17,690 μ g/l		

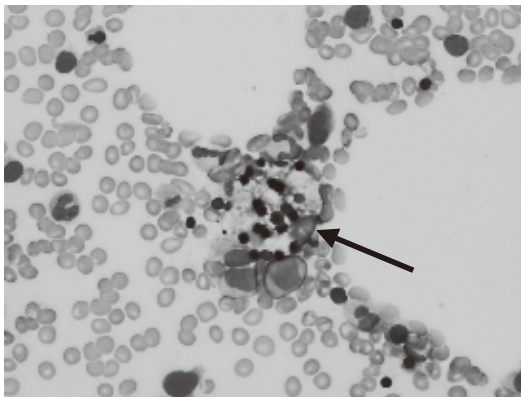


図 1 骨髓穿刺標本 (May-Giemsa 染色, $\times 400$)

マクロファージによる赤芽球などの細胞の貪食像を認めた。

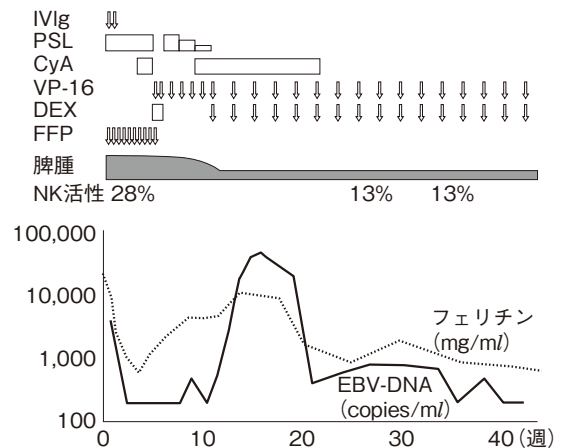


図 2 入院後経過

92,000/ μ l と軽度の汎血球減少を認めた。凝固系では、PT-INR 1.16, APTT 28.2 sec と正常だったが、フィブリノゲン 88 mg/dl と低フィブリノゲン血症を認め、血小板減少、D-ダイマー高値とあわせて DIC と診断した。LDH は 6,507 IU/l、フェリチンは 22,502 ng/ml と高値だった。EB-VCA IgM 陽性、EB-VCA IgG 陽性、EBNA 抗体陰性で、血液中の EBV-DNA が 4,000 copies/ml と高値、HLADR 陽性 CD8 陽性 T 細胞が 40% と

高値のため、伝染性単核症、EBV 初感染と診断した。骨髓穿刺塗抹標本で血球貪食像が 1 視野に複数みられ (図 1)、血液検査の所見とあわせ EBV 関連 HLH と診断した。IgG は 912.0 mg/dl、IgA は 83.0 mg/dl、IgM は 248.0 mg/dl、NK 細胞活性は 28% と正常範囲内だった。可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) は 1,388 U/ml、TNF- α は 9.6 pg/ml、IL-6 は 8.8 pg/ml といずれも軽度高値だった。

入院後経過 (図 2) : DIC に対し新鮮凍結血漿

(FFP) 輸血, ナファモスタットメシル酸塩の投与を開始した。HLH に対しプレドニゾロン (PSL) 1.5 mg/kg/day と免疫グロブリン (IVIG) 1 g/kg/dose による治療を開始し, 速やかに解熱し, 脾腫が持続した。血液検査では入院第 9 病日に WBC 5,300/ μ l (好中球 2,279/ μ l), Hb 10.4 g/dl, Plt 216,000/ μ l と汎血球減少の改善を認め, LDH は 3,100 IU/l, フェリチンは 2,506.2 ng/ml と低下した。第 12 病日に EBV-DNA コピー数が 200 コピー/ml と低下したが, 低フィブリノゲン血症は遷延し FFP 輸血を頻回に要した。第 19 病日にシクロスポリン (CyA) 6 mg/kg/day を投与開始したが, 徐々に血圧が上昇し, 第 25 病日に血圧 150/99 mmHg と高血圧を認めた。CyA のトラフ濃度は 100 ng/ml だった。第 26 病日に CyA 投与を中止して, 血圧は 120/80 mmHg に低下した。低フィブリノゲン血症が遷延するため, 臨床的に治療不十分と判断し, 第 28 病日より HLH-2004 プロトコールに準拠して, VP-16 150 mg/m²週 2 回投与と DEX 10 mg/m²連日投与による治療を開始した。治療開始後 1 週間で低フィブリノゲン血症は改善して, FFP 投与を終了した。脾臓は触診上左肋骨弓下 3 cm 程度まで縮小した。入院第 6 週より VP-16 週 1 回投与として, ステロイド漸減を開始した。軽度のトランスアミナーゼ高値がみられたため, ステロイド製剤を DEX から PSL に変更した。第 9 週に発熱, 耳漏を認め中耳炎と診断した。同時に EBV-DNA 値が上昇し, CyA を再開して, トラフ値 200 ng/ml を目標に投与量を調節した。第 12 週より continuation therapy に移行し, VP-16 150 mg/m²隔週投与と DEX 10 mg/m²隔週 3 日間投与を行った。第 22 週より EBV-DNA 値の低下を認め, CyA 投与を中止した。治療継続により, EBV-DNA 値はフェリチンとともに徐々に低下していった。超音波検査上, 脾腫の所見は残存するものの改善を認めた。

HLH-2004 プロトコールの 40 週の治療を継続し, 終了後現在に至るまで 3 年間 EBV-DNA は陰性で再燃なく経過している。この間フェリチン 300~800 ng/ml, sIL-2R 400~900 U/ml といずれも軽度高値で推移し, 高サイトカイン血症の遷延が疑われた。症状や他の検査値との相関は認め

なかったが, NK 細胞活性は 3~28% の間で変動した。EBNA 抗体の陽性化は認めなかった。

II. 考 察

LPI は常染色体劣性遺伝疾患で, フィンランド, イタリア, 日本 (1/57,000) などに集積する⁴⁾ほか, 世界 25 カ国以上で報告例がある先天性アミノ酸代謝異常症である。責任遺伝子 *SLC7A7* の変異により, 二塩基アミノ酸輸送蛋白である y+L アミノトランスポーター 1 (y+LAT-1) の機能異常を介して多彩な症状を呈する。二塩基アミノ酸 (リジン, アルギニン, オルニチン) の小腸上皮における吸収と, 腎尿細管における再吸収が障害されることで, これらのアミノ酸が欠乏することが主な病因と考えられている。患児の多くは離乳期以降に反復する嘔吐や下痢, 高蛋白食時の意識障害などが診断の契機となるが, 軽症例では成人まで気づかれぬこともある。

LPI では, NK 細胞活性の低下⁵⁾, IgG サブクラス⁶⁾の異常, 抗体産生能の欠如, CD4/CD8 リンパ球比の低下²⁾などのさまざまな免疫学的異常を高率に合併することが知られている。本症例では, 入院時に明らかな免疫学的異常の所見は認めなかったが, NK 細胞活性の変動は認めており, EBV 感染細胞の排除に一定の障害があった可能性が示唆された。免疫学的異常の機序に関してはさまざまな仮説があるが, コンセンサスは得られていない。y+LAT-1 が血球系にも発現していることは知られており, LPI においてアルギニンの細胞内への取り込みが低下することで, マクロファージなどの活性が低下する可能性⁶⁾が報告されている。

LPI の臨床所見として, 肝脾腫や LDH, フェリチン, トリグリセリドの高値, 白血球減少などがみられる^{7,8)}ことが知られている。これらの特徴は HLH の診断基準と類似するところがあり, 前述の免疫学的異常を背景として, LPI は HLH をきたしやすい³⁾と考えられている。実際に HLH を発症した LPI の症例は, ヨーロッパを中心に複数報告^{3,9)}されており, HLH が診断の契機となった症例も存在する。本症例においても, HLH 発症前から軽度の脾腫や LDH 高値およびフェリチン高値

が認められており、病勢や治療効果の判定には、発熱を含めた臨床症状と血液検査結果の変動とあわせて判断する必要があった。

一方EBV-HLHは、本来ナイーブB細胞に感染するEBVが、CD8陽性T細胞やNK細胞に感染し、免疫応答系の活性化が持続することで高サイトカイン血症をきたす。自験例では基礎疾患としてLPIが存在したが、入院時ウイルス抗体価他の検査所見よりEBV初感染と考えられ、EBV DNA量が高値であったことから、EBV-HLHと診断した。NK細胞活性が経過中に13%程度まで低下したことから、LPIによるNK細胞活性の低下が原因となり、EBV感染の持続、高サイトカイン血症およびCD8陽性T細胞の活性化をきたした可能性が考えられた。EBV感染細胞に関しては、過去にLPIの症例で解析した報告はなく、自験例でも骨髓検査標本の細胞数が不十分だったため、*in situ* hybridizationによる感染細胞の同定はできなかった。

Duvalら³⁾や北澤ら¹⁰⁾の報告では、LPIに関連するHLHの予後に関して、症例数が不十分ではあるが一般には良好であり、LPI関連HLHと診断することで不要な免疫抑制療法を回避できる可能性があるとされている。一方でEBV-HLHは、ウイルス感染に伴うHLHのなかで最も重症例が多く、エトポシドを中心とした化学療法や骨髓移植などの治療を行い43カ月間追跡したわが国の研究では、生存率は75%だったと報告されている¹¹⁾。LPIの児に発症したEBV-HLHの予後については過去に報告がなく、集積が待たれるが、免疫抑制療法を要した本症例の経過は貴重と考えられた。

本論文の要旨は、第44回日本小児感染症学会総会・学術集会(2012年11月24日西日本総合展示場)において発表した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Roupheal NG, et al : Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 7 : 814-822, 2007
- 2) Lukkariinen M, et al : B and T cell immunity in patients with lysinuric protein intolerance. *Clin Exp Immunol* 116 : 430-434, 1999
- 3) Duval M, et al : Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 134 : 236-239, 1999
- 4) Sperandio MP, et al : Lysinuric protein intolerance : update and extended mutation analysis of SLC7A7 gene. *Hum Mutat* 29 : 14-21, 2008
- 5) Yoshida Y, et al : Immunological abnormality in patients with lysinuric protein intolerance. *J Neurol Sci* 134 : 178-182, 1995
- 6) Amelia B, et al : Impaired phagocytosis in macrophages from patients affected by lysinuric protein intolerance. *Mol Genet Metab* 105 : 585-589, 2012
- 7) Rajantie J, et al : Changes in peripheral blood cells and serum ferritin in lysinuric protein intolerance. *Acta Paediatr Scand* 69 : 741-745, 1980
- 8) Behbehani AW, et al : Lysinuric protein intolerance. *Monatsschr Kinderheilkd* 131 : 784-787, 1983
- 9) Andria G, et al : Lysinuric protein intolerance : Possible genetic heterogeneity? *J Inherited Metab Dis* 4 : 151-152, 1981
- 10) 北澤克彦, 他 : Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) 発症を契機に診断されたりジン尿性蛋白不耐症の1例. *日小児血液会誌* 14 : 125-129, 2000
- 11) Imashuku S, et al : Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 89 : 183-188, 2004

A case report of EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in an 8-year old girl with lysinuric protein intolerance

Kyohei ISSHIKI, Kaori HARA, Rieko YASUHARA, Rika KIZU, Masahiro BAMBA

Department of Pediatrics, Yokosuka Kyosai Hospital

Lysinuric protein intolerance (LPI) is inherited aminoaciduria caused by mutations in the *SLC7A7* gene, which encodes the y+L AT-1 protein. Various immunologic abnormalities such as impaired NK cell function and consequent hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) are common complications of LPI. While previous reports have demonstrated a relatively good prognosis for HLH in patients with LPI, this report covers a rare case of severe HLH in an 8-year old girl with LPI associated with Epstein-Barr virus infection, who required immunosuppressive therapy.

(受付：2014年3月7日，受理：2014年10月20日)

* * *