

## 神経線維腫症1型 (NF 1) に生じた Epstein-Barr virus (EBV) 関連血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis : HLH) の1例

江原由布子 吉田雄一 山元 修

鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野

**要旨** 症例は5歳女児。生後1ヵ月頃から左上眼瞼の腫瘍とカフェ・オ・レ斑を指摘され、神経線維腫症1型 (NF 1) と診断されていた。2歳3ヵ月時に、転居に伴い当院を紹介された。初診時、左上眼瞼から左側頭部・左頬部にかけて6cm大の腫瘍を認めた。MRI では左側頭部、左頬部、左眼窩内から眼窩に及ぶ腫瘍と、左蝶形骨の形成不全に伴う上眼窩裂の開大を認めた。腫瘍がさらに増大したため、4歳9ヵ月時に、脳神経外科で左側頭部と左眼窩内の腫瘍摘出術が施行された。術後経過は良好であったが、退院後発熱したため小児科を受診した。検査の結果、Epstein-Barr virus (EBV) 関連血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) と診断され、化学療法が開始された。治療開始後、一度再燃したが、その後は経過良好である。我々が調べた限りではNF 1でEBV関連HLHを発症した例はこれまで報告がなく、若干の考察を含めて報告する。

### **A case of Epstein-Barr virus (EBV)-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in a patient with neurofibromatosis type 1 (NF1).**

Yuko Ehara, Yuichi Yoshida, Osamu Yamamoto

*Division of Dermatology, Department of Medicine of Sensory and Motor Organs, Faculty of Medicine, Tottori University*

A 5-year-old Japanese girl who presented with a nodule on the left superior eyelid and multiple Café-au-lait spots on the body. A diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF 1) was made at 1-year-old, and referred to our hospital with a soft nodule, 6 cm in size, on the segmental areas (left superior eyelid, temporal region of head and cheek). Magnetic resonance imaging showed a mass in the middle cranial fossa and orbit, and the superior orbital fissure with dysplasia of superior orbital fissure. She received surgical resection for tumor on the left orbit and temporal region of head. Her postoperative condition was good, but she had a fever 14 days after operation. Based on laboratory findings, diagnosis of Epstein-Barr virus (EBV)-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) was made and she was treated with chemotherapy. The reactivity to treatment was good, and the postchemotherapy course is uneventful.

To our knowledge, there was no report of HLH in a patient with NF 1 in the literature, and we discuss with the relation between HLH and NF 1.

**Key words :** neurofibromatosis type 1, hemophagocytic lymphohistiocytosis.

症例：5歳女児

主訴：左眼瞼の突出

家族歴：母および兄、母方の祖母と叔父に神経線維腫症1型（NF1）

現病歴：生後1ヵ月頃から左上眼瞼の腫瘍とカフェ・オ・レ斑を指摘され、NF1の診断を受けていた。以後、左上眼瞼の腫瘍は徐々に増大し、先天性緑内障を合併したため、近くの病院で経過観察されていた。2歳3ヵ月時に、転居に伴い当院に紹介された。

初診時現症：左上眼瞼から左側頭部・頬部にかけての常色で6cm大のマシュマロ様硬の腫瘍を認めた。左側頭部の腫瘍は有痛性で、わずかな刺激でも疼痛を生じた（図1）。

右前胸部には3.5×2.5cm大の同様の腫瘍があり、表面の常色皮膚は有毛性であった。

また右前腕や背部にも同様の腫瘍を認め、全身にはカフェ・オ・レ斑も認めた。

胸部腰部脊椎の側弯はなかった。

小児科および脳神経小児科での診察では、視力の左右差はあるものの、低身長以外には発達遅延などの異常は指摘されなかった。

初診時頭部CT・MRI所見：左側頭部から左頬部、および左眼窩内から左上下眼瞼にかけ皮下にびまん性の腫瘍を認めた。また左蝶形骨が一部欠損しており、それに伴い上眼窩裂の開大が顕著で左眼窩は拡大していた（図2）。上眼窩裂の開大により、腫瘍は左眼窩内外側～海綿静脈洞・中頭蓋窩内側へ進展

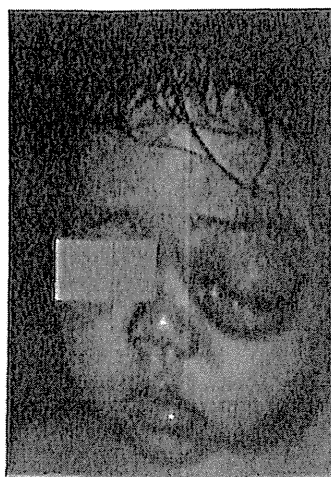


図1 初診時現症（2歳3ヵ月時）：左上眼瞼から左側頭部・頬部にかけての常色で6cm大の腫瘍を認めた。

していた。そのため、左視神経は眼窩内で内側に圧排されて進展菲薄化していた（図3）。

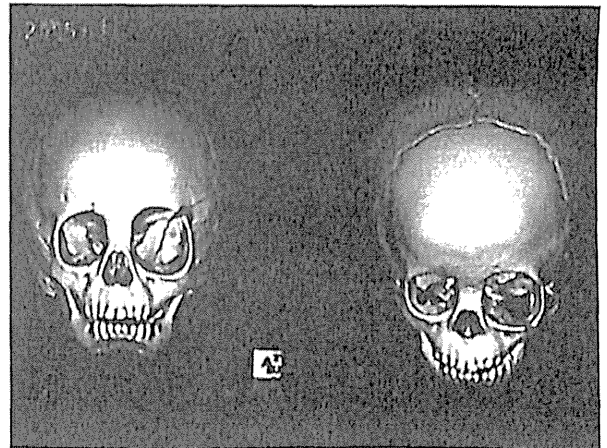


図2 頭部CT：左蝶形骨が一部欠損しており、それに伴い上眼窩裂の開大が顕著で左眼窩は拡大していた。



図3 頭部MRI：腫瘍の進展により左視神経は眼窩内で内側に圧排されて進展菲薄化していた。

治療および経過：脳神経外科に相談したが、この時点では左眼視力は保たれており、手術の侵襲性を考慮して、眼窩内の神経線維腫の切除・摘出術は、5歳頃に行う方針として、経過観察していた。

その後腫瘍はさらに増大したため、4歳9ヵ月時に、当院脳神経外科で左側頭部・左眼窩内・左眼瞼・（右胸部）の腫瘍摘出術を実施された。両側冠状切開後、眼窩外側壁をはずし、眼窩内の腫瘍は可及的に摘出された。続いて、眼瞼の部分は、眼裂の長さが左右均等になるようにトリミングし、余分な部分を腫瘍とともに摘出・縫合された（図4）。手術は約10時間におよぶものであったが、術後状態は安定していた。

4歳9ヵ月

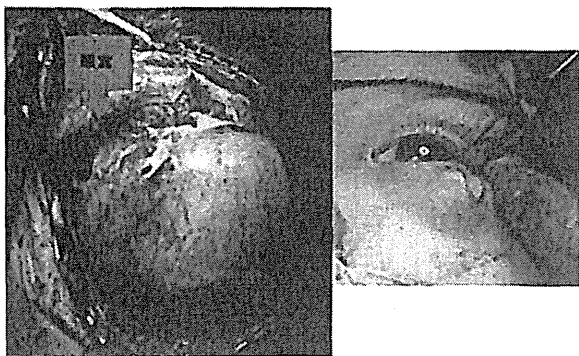


図4 手術時現症(4歳9ヵ月時):眼窩内の腫瘍摘出と、眼瞼のトリミングが実施された。

術後腫瘍の容積は減少し、経過良好で(術後10日目に)退院した。

退院3日後(術後14日目)から、38-40度台の発熱があり、当院小児科を受診した。Hb・血小板の減少、異型リンパ球の出現、肝機能障害・逸脱酵素の上昇、APTTの延長や高サイトカイン血症を認めたため(表1)、同日小児科に緊急入院し、骨髄穿刺実施された。骨髄中に異型細胞や芽球の増殖等の悪性所見は認められなかったが、血球貪食像が散見された。

WBC	3300/μL	AST	151 U/L	TG	187 mg/dL
分葉核好中球	7%	ALT	127 U/L	フェリチン	1357 ng/mL
桿状核好中球		ALP	650 U/L	sIL-2R	5726.3 U/mL
リンパ球	57%	γ-GTP	352 U/L		
異型リンパ球	20%	LDH	551 U/L	NK細胞活性	17%
Hgb	8.8 g/dL	7-マーゼ*	602 U/L		
血小板	103×10 <sup>3</sup> /μL	T.bil	1.7 mg/dL	EBV抗VCA IgG	0.4(陰性)
		PT	67.3 %	EBV抗VCA IgM	2.2(陽性)
CRP	1.42 mg/dL	APTT	38.5 秒	EBV抗EBVA IgG	0.3(陰性)
PCT	2.79 ng/mL	7-βTNFα*	205 mg/dL		
		D-ダマー*	15.6 μg/mL		

表1:血液検査結果 Hb・血小板の減少、異型リンパ球の出現、肝機能障害・逸脱酵素の上昇、APTTの延長や高サイトカイン血症がみられた。

以上の結果から、EBV ウイルス感染症に伴う血球貪食症候群(EBV-HLH)を疑われ、まずステロイド投与による加療開始された。

入院当日から、メチルプレドニゾロン(mPSL) 2mg/kg/日の投与開始したが、翌日も発熱が持続

し、翌々日から30mg/kg/日のステロイドパルス療法実施したが、解熱せず、パルス療法に対し反応なしと判断された。

入院時の Epstein-Barr virus (EBV) DNA 量が高値で、EBV viral capsid antigen (VCA) -IgM 抗体の上昇があり、EBV 関連 HLH と診断され HLH プロトコール 2004 に従い、etoposide (VP-16)・dexamethasone (DEX)・cyclosporin A (CyA) 3 剤を用いた化学療法が開始された。治療開始翌日から解熱し、血液検査でも汎血球減少の改善、逸脱酵素の改善を認めた。以後、発熱は再燃もせず、EBV-DNA 量も徐々に低下し、8 週間の初期治療相も順調に経過し、初期治療相終了時点での完解を確認の上、化学療法を終了した(図5)。

初期治療相終了後、しばらくは症状が安定していたが、2 週間後に 39 度台の発熱がみられ、血液検査結果や骨髄像で血球貪食像を認めた事から HLH の再燃と判断された。VP-16 を再使用し、速やかに解熱した。

以後発熱の再燃なく、EBV-DNA 量も著明に低下したため、骨髄移植を回避できる可能性が生じたため、VP-16 使用を終了して経過をみることとなった。その後も再燃はなく、DNA 量の増加も認めなかったため、退院した。

現在は外来で経過観察中で、EBV-DNA 量は増加なくゆるやかに減少傾向で、発熱もなく経過している。切除後の創部の経過も良好で、今後残存した腫瘍に対して追加切除術を実施予定である。

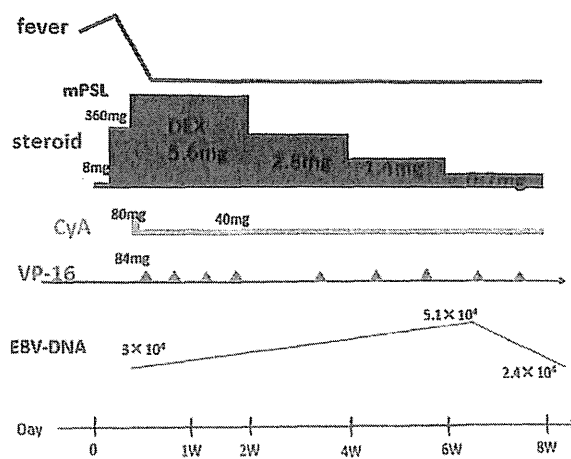


図5 化学療法(初期治療相):VP-16・DEX・CyAの3剤を用いて、再燃なく8週間の初期治療相を終了。

考察：HLHは、骨髄やリンパ節など網内系組織における活性化マクロファージの血球貪食像を病理学的特徴とし、高サイトカイン血症をきたし、発熱・汎血球減少・凝固異常・多臓器不全を呈する疾患群である。

HLHには多くの基礎疾患が存在しており、原発性と二次性に大別される。原発性HLHの代表的疾患は責任遺伝子が同定されつつある家族性のものや、それ以外にも Chediak-Higashi 症候群などの免疫異常を合併するものも含まれる。二次性HLHは原発性HLHのような基礎疾患がない場合、感染症や悪性腫瘍、膠原病などの自己免疫疾患などに続発するものが含まれる。

本症例は、臨床経過および検査結果からEBV感染による二次性HLHであると考えられた。ただし、EBV感染をはじめとした二次性の原因の多くは、原発性HLH発症の誘引となりうるため、注意が必要である。

HLHは日本国内での発症率は全人口80万人あたり年間1名と推定されているが、正確な発症率は不明である。男女差はなく、発症年齢は15歳以下の小児が過半数を占める。また、HLH全体の原因背景としては、EBV感染によるものが30%近く占め、EBV以外の感染によるものを含めると感染による誘発由来が半数以上を占める<sup>1)</sup>。本症例は発症年齢も原因背景もHLHの中では頻度が高い典型的なものに該当すると思われた。

二次性HLHの多くは、その発症機序が不明な点が多いが、図6に示すように、EBVが、本来親和性の高いB cellではなく、T cellやNK cellに感染する事、しかも本来通常の感染後には、NK cell・細胞障害性T cellがEBV感染細胞を御する事で免疫反応が終息するのに対し、二次性HLHではなんらかの機序により持続的に感染ウイルスがモノクローナルに増殖を示す事が証明されている。EBV感染を引き金として、EBV感染T cell・NK cellの活性化が持続し、過剰なサイトカイン産生をきたし、高サイトカイン血症、サイトカインストームが生じ、その結果多彩な臨床像を呈すると考えられる(図6)<sup>2) 3)</sup>。

NF1では17番染色体長腕の障害により、Ras蛋白機能を抑制できず、細胞の異常増殖をきたすとされている<sup>4) 5)</sup>。そのため、HLH発症にNF1の関与・関連があるか否か調べたが、これまで過去に報告はなく、NF1とHLHの直接的因果関係は否定的ではないかと考えられた。しかしながら、本症例は手術が10時間と長く侵襲的なものだったため、手術侵襲によるストレスによってHLHを発症した可能性もあるのではないかと考えられた。

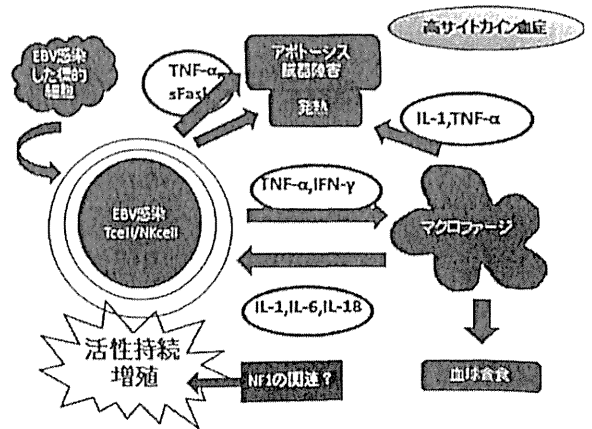


図6 二次性EBV関連HLHの発症機序：EBV感染を引き金として、EBV感染Tcell・NKcell細胞の活性化が持続し、過剰なサイトカイン産生をきたし、高サイトカイン血症 サイトカインストームが生じ、その結果多彩な臨床像を呈する

文 献

- 1) Ishi E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, et al: Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 86 : 58 - 65, 2007.
- 2) Kawada J, Kimura H, Shibata Y, et al: Evaluation of apoptosis in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Virol* 78 (3): 400 - 407, 2006.
- 3) 前田明彦, 佐藤哲也, 石浦嘉人, 他: 炎症疾患をどう理解するか, 小児感染免疫 22 (1) : 59 - 66, 2010.
- 4) 新村真人: 神経線維腫症. 玉置邦彦他編, 最新皮膚科学大系, 11巻, 1版, 中山書店, 東京, 104 - 120, 2002.
- 5) 吉田雄一, 久保田由美子, 金田真理, 他. 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)の診断基準および治療ガイドライン. *日皮会誌* 118: 1657 - 66, 2008.

