

血球貪食症候群の原因究明に苦慮したループス腎炎の 1 例

上野里紗 門 浩志 塩津弥生 原 将之
大谷麻衣 瀬川裕佳 澤田克徳 八田 告

A case of lupus nephritis complicated with hemophagocytic syndrome

Risa UENO, Hiroshi KADO, Yayoi SHIOTSU, Masayuki HARA,
Mai OTANI, Hiroyoshi SEGAWA, Katsunori SAWADA, and Tsuguru HATTA

Department of Nephrology, Ohmihachiman Community Medical Center, Shiga, Japan

要 旨

症例は 20 代女性。2008 年 11 月汎血球減少を伴うネフローゼ症候群を発症し、腎生検にてループス腎炎IV-G (A)と診断。ステロイドパルス療法を施行し、後療法としてステロイドおよびミゾリビンの内服を行った。さらにエンドキサンパルス療法を 3 クール施行し、入院時当初 13 g/day あった尿蛋白が外来では 2 g/day と減少、補体値も正常化していた。しかし、2009 年 6 月汎血球減少を認め、7 月出血傾向となったため受診。汎血球減少および高フェリチン血症(フェリチン 10,440 mg/L)、高 LDH 血症(LDH 1,358 IU/L)を認め、骨髄穿刺にて血球貪食症候群(HPS)と診断。ステロイドパルス療法を施行し奏効したため一旦退院となったが、退院 2 週間後に再度 HPS が発症した。なお 2 回の HPS とも、発症時 SLE の再燃を示唆する臨床症状ならびに臨床検査値に異常を認めず、明らかな感染症も確認できなかった。よって HPS の原因が、感染症に起因する infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS)であるのか SLE などの自己免疫疾患に起因する autoimmune-associated hemophagocytic syndrome(AAHS)であるのか、鑑別に困難を極めた。本症例は、HPS 発症期間は SLE が決して活動期もしくは増悪期にあるとは考えられなかったことに加え、血液検査にて凝固異常、高 LDH 血症、高フェリチン血症を呈したことから、IAHS であったと考える。

SLE 患者に HPS を発症した場合、両者の鑑別は治療方針決定上非常に重要であり、その鑑別における問題点を考察し報告する。

A 27-year-old woman was referred to our hospital because of pancytopenia and nephritic syndrome in November, 2008. The findings of physical and laboratory examinations showed systemic lupus erythematosus (SLE). Diffuse proliferative lupus nephritis (group IV-G(A)) was confirmed by renal biopsy. After combined therapy with prednisolone, intravenous cyclophosphamide pulse and mizoribine, proteinuria decreased from 13.0 g/day to 2.0 g/day and the serum complement level recovered to the normal level. However, she visited our hospital again for management of bleeding tendency in July 2009. She was diagnosed as hemophagocytic syndrome (HPS), with pancytopenia, high ferritin, high LDH level and hemophagocytosis in the bone marrow. She was treated effectively with steroid pulse therapy, but relapsed with HPS after two weeks. Although her child caught a cold, the case did not show any sign or symptom of infection, such as the common cold. However, we diagnosed her HPS as infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS) because she was not in the active phase of SLE at the onset of hemophagocytosis and the laboratory findings showed elevation of her serum ferritin and LDH. Therefore, we considered that her infectious sign may have been concealed by immunosuppres-

sive therapy with prednisolone for SLE. It is very difficult to distinguish between IAHS and autoimmune-associated hemophagocytic syndrome (AAHS) in autoimmune diseases, but the differential diagnosis is necessary to treat the HPS.

Here, we report an important case of HPS complicated with SLE. This case may attract interest particularly in the management of HPS-complicated autoimmune disease. Therefore, we report it with a review of the literature.

Jpn J Nephrol 2012 ; 54 : 629-636.

Key words : lupus nephritis, HPS, IAHS, AAHS

はじめに

血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome : HPS)は、骨髄、肝臓、脾臓、リンパ球などの網内系組織での血球を貪食する活性化組織球の増生を特徴とする組織球増殖性疾患である。高熱、肝脾腫などの症状に加え、汎血球減少や肝機能障害、播種性血管内凝固症候群(DIC)、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症などの検査所見を特徴とする。

HPSは、一次性のfamilial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL)と基礎疾患に続発する二次性(反応性)のものに大別される。二次性には、感染症関連血球貪食症候群(infection-associated hemophagocytic syndrome : IAHS)やリンパ腫に発症するリンパ腫関連血球貪食症候群(lymphoma-associated hemophagocytic syndrome : LAHS)、自己免疫関連血球貪食症候群(autoimmune-associated hemophagocytic syndrome : AAHS)などがある(Table 1)。

今回われわれは、全身性エリテマトーデス(SLE)の治療経過中に2度のHPSを発症した1例を経験した。本症例のような自己免疫疾患患者がHPSを発症した場合、IAHSとAAHSの鑑別は治療方針決定上非常に重要である。その鑑別における問題点を考察し報告する。

症 例

患 者 : 20代, 女性

主 訴 : 全身浮腫

現病歴 : 2008年7月より顔面の皮疹が出現・消退を繰り返していた。2008年11月に入って全身浮腫が出現。近医を受診し汎血球減少や蛋白尿を認めたため、当院紹介受診、精査のため11月10日入院となった。

既往歴 : 特記事項なし, 23歳妊娠時異常指摘なし

家族歴 : 特記事項なし

1回目入院時身体所見 : 身長153.4 cm, 体重56 kg(+5 kg), 血圧164/112 mmHg, 体温37.0°C。頸部リンパ節は触

Table 1. Classification of HPS

- | | |
|---|---|
| 1. Primary HPS | Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) |
| 2. Secondary (reactive) HPS | |
| 1) Infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS) | *Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS)
*Bacteria-associated hemophagocytic syndrome (BAHS)
*Other |
| 2) Malignancy-associated hemophagocytic syndrome (MAHS) | *Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS)
*Other |
| 3) Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome (AAHS) | |
| 4) Other (drug) | |

知せず。蝶形紅斑あり。呼吸音明, 過剰心音なく心雑音なし。腹部は平坦, 軟, 圧痛なし。顔面・体幹・下腿浮腫は著明。四肢関節痛なし。神経学的所見なし。

1回目入院時検査所見(Table 2, 3) : 血液生化学所見では, WBC 3,600/ μ L (リンパ球 21.0%, <1,500/ μ L), Hb 9.2 g/dL, Plt 66,000/ μ L と汎血球減少を認め, Cr 1.34 mg/dL と軽度高値を示した。免疫学的検査では, 抗核抗体 640倍, 抗 ds-DNA 抗体 130.1 IU/mL と高値であり, 補体は CH50 が 10 U/mL と低値であった。尿所見では, 蛋白(3+), 潜血(3+), 沈渣赤血球は 100/HPF 以上と多数, さらに赤血球円柱や蟬様円柱, 脂肪円柱など病的円柱を認めた。蓄尿による1日尿蛋白量は 6.62 g/day であった。

臨床経過 : 初診時, ①頬部紅斑, ②0.5 g/日以上または(3+)以上の持続性蛋白尿, および細胞性円柱を認める腎障害, ③白血球減少症(<4,000/ μ L), リンパ球減少症(<1,500/ μ L), 血小板減少症(<100,000/ μ L)の血液異常, ④抗 ds-DNA 抗体陽性, ⑤抗核抗体陽性を認め, 1997年改

Table 2. Laboratory data on admission

Admission		1st	2nd	3rd	Admission		1st	2nd	3rd
Complete blood count					Coagulation and fibrinolytic system				
WBC	/ μ L	3,600	1,000	1,800	PTINR	IU/L	0.97	1.29	1.00
Neu	%	72.5	89.7	92.4	Fibrinogen	U/mL	302	38	61
Eos	%	0.8	1.0	0.0	ATIII	mg/dL	85	109	142
Bas	%	0.3	0.0	0.0	FDP	μ g/mL	6.6	89.6	107
Lym	%	21.1	5.2	4.9	Immunological findings				
Mono	%	5.3	4.1	2.7	ANA	倍	640	n. d.	n. d.
RBC	/ μ L	299×10^4	221×10^4	310×10^4	anti-ds-DNA Ab	IU/mL	130.1	5.1	4.3
Hb	g/dL	9.2	6.8	10.1	CH50	U/mL	10	41	47
Ht	%	26.7	21.4	30.7	Haptoglobin	mg/dL	4	2	<2
Plt	/ μ L	66,000	80,000	11,000	Infection				
Blood chemistry					EBV-anti-VCA-	IU/mL	n. d.	160	n. d.
TP	g/dL	4.9	5.7	6.2	IgG				
Alb	g/dL	2.3	3.7	3.9	EBV-anti-VCA-	U/mL	n. d.	<10	n. d.
AST	IU/L	20	82	125	IgM				
ALT	IU/L	8	33	120	EBNA Ab	mg/dL	n. d.	20	n. d.
LDH	IU/L	295	1,358	1,216	EBV-DNA(PCR)	copy/L	n. d.	n. d.	<2 \times 10
BUN	mg/dL	28.9	14.1	18.5		0^6 cells			
Cr	mg/dL	1.34	0.78	0.63	CMV-AG/C7-HRP		n. d.	(-)	(-)
CRP	mg/dL	0.05	0.07	0.06	β Dglucan		n. d.	<11	<11
Ferritin	mg/L	n. d.	10,440	14,830					

n. d. : no data

Table 3. Urinalysis on admission

Admission		1st	2nd	3rd
Urinalysis				
pH		5.0	6.5	6.5
Protein		(3+)	(2+)	(1+)
Occult blood		(3+)	(3+)	(2+)
Glucose		(-)	(1+)	(-)
Sediments				
RBC	/HPF	≥ 100	30~49	5~9
WBC	/HPF	30~49	5~9	1~4
Protein excretion	g/day	6.62	0.41	1.39
Hyaline cast		(2+)	(1+)	(-)
Tubular epithelial cast		(1+)	(1+)	(-)
Granular cast		(1+)	(1+)	(-)
RBC cast		(1+)	(-)	(-)
Fatty cast		(1+)	(1+)	(-)
Waxy cast		(1+)	(-)	(-)
NAG		42.3	n. d.	n. d.

訂基準アメリカリウマチ協会の SLE 診断基準 11 項目中 5 項目を満たしたため SLE と診断した。入院時血小板減少を呈していたため、第 6 病日よりメチルプレドニゾロン (MP)500 mg の点滴投与 3 日間のステロイドパルス療法を施行し、後療法としてプレドニゾロン (PSL)50 mg 内服を開始した。治療開始後血小板が上昇してきたため、第 30

病日に腎生検を施行した。腎生検所見よりびまん性ループス腎炎 Group IV-G(A) (Fig. 1) と診断。活動的な腎組織所見であったため、第 33 病日にシクロホスファミド大量静注療法 (IVCY)800 mg を施行した。しかし尿蛋白の改善は乏しく、第 60 病日にミゾリピン 150 mg の内服を開始。さらに、シクロホスファミドの卵巣機能障害の副作用を危惧したものの病勢を鎮静化することが重要と考え、第 66 病日、第 94 病日にそれぞれ 2 回目、3 回目の IVCY を施行した。これらの治療により尿蛋白は著明に減少し、第 208 病日には 1 日尿蛋白量 0.6 g にまで改善した。なおこの時点での PSL は 25 mg まで漸減していた。

第 241 病日定期受診の際に汎血球減少およびハプトグロビンの低値を示したため、SLE の再燃を疑い PSL 40 mg に増量。しかし第 248 病日に、爪を切った際の止血困難を主訴に受診された。

2 回目入院時身体所見：血圧 104/64 mmHg、体温 36.5 °C、SpO₂ 97 % とバイタルは安定していた。鼻水はあるが、口腔内所見、胸部所見とも異常所見は認めず。頬部紅斑もなく、下腿浮腫もなし。そのほかにも明らかな異常は認めなかった。

2 回目入院時検査所見 (Table 2, 3)：血液生化学所見では、WBC 1,000/ μ L (リンパ球 5.2 %), Hb 6.8 g/dL, Plt

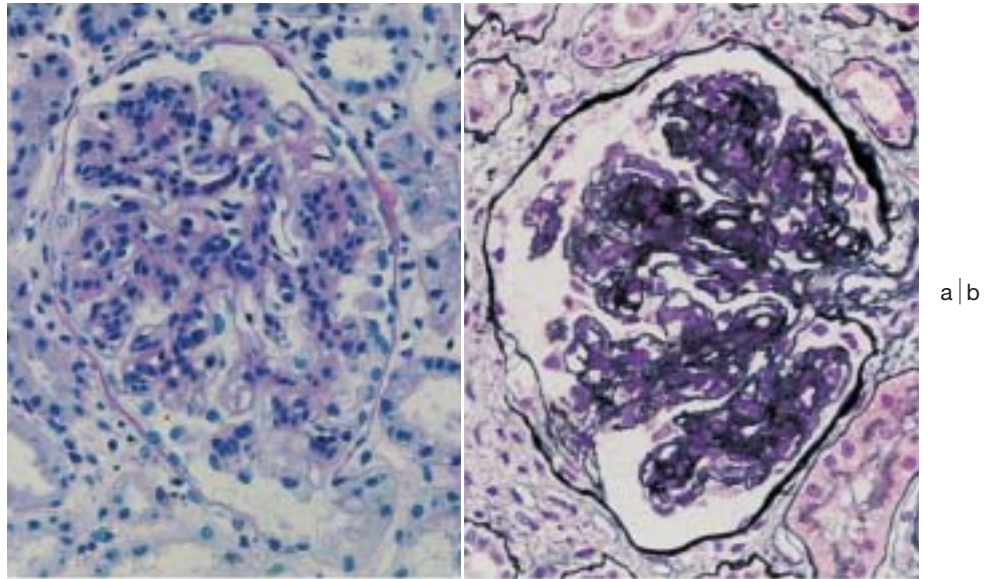


Fig. 1. Renal biopsy findings
 Diffuse mesangial and endocapillary proliferation were seen.
 a : PAS stain, ×400, b : PAM stain, ×400

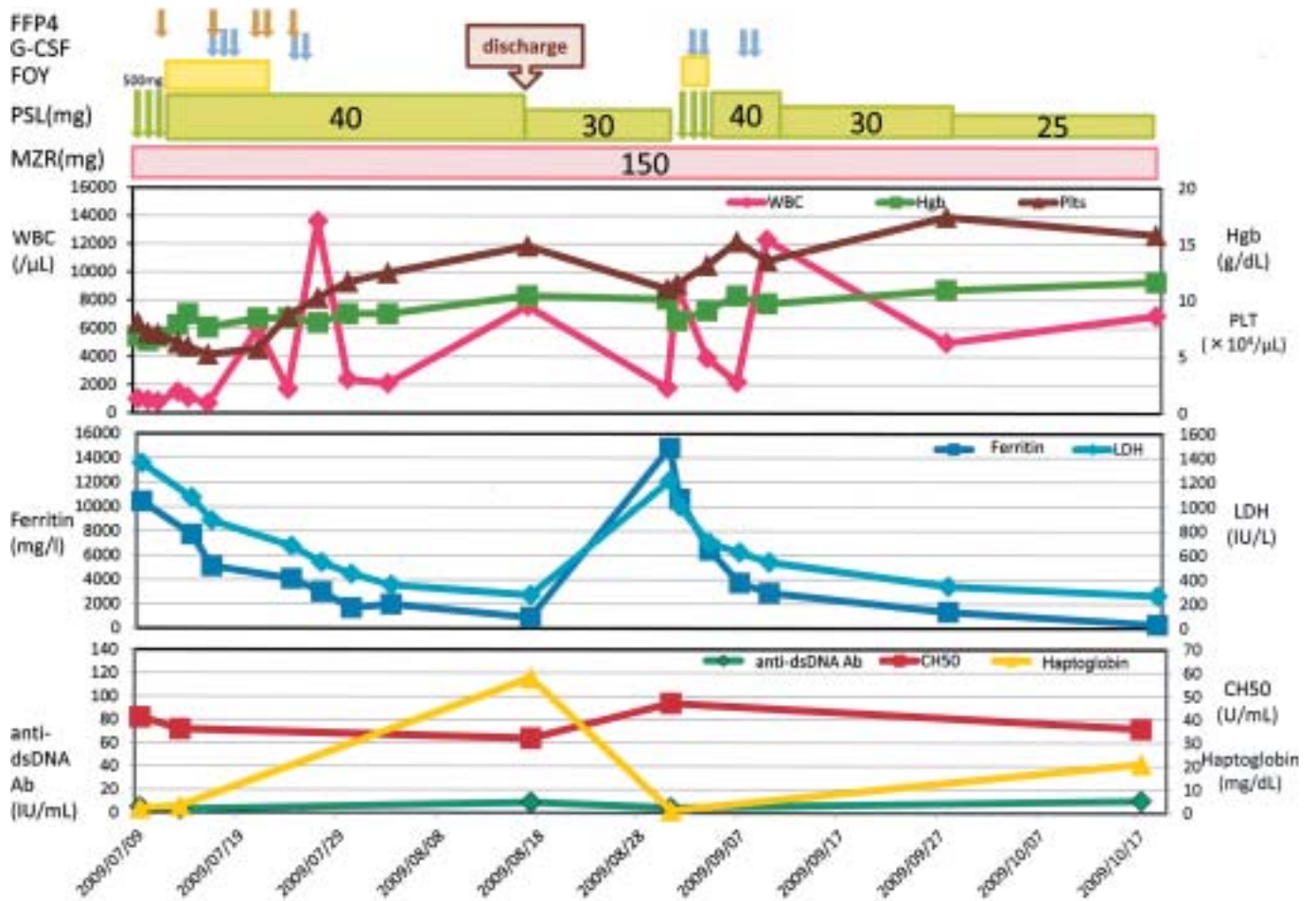


Fig. 2. Clinical course

80,000/ μ L と初診時よりも高度の汎血球減少を認めた。SLE 診断時の所見と異なり, LDH 1,358 IU/L, フェリチン 10,440 mg/L と著明な上昇があり, さらに凝固異常があり播種性血管内凝固症候群(DIC)であった。免疫学的検査では, 抗 ds-DNA 抗体は 5.1 IU/mL, CH50 は 41 U/mL と正常範囲内であった。尿所見では沈渣赤血球は 30~49/HPF, 1 日尿蛋白量は 0.41 g/day と初診時よりは改善を認めていた。

経過(Fig. 2) : 入院時の血液検査所見から HPS を疑い, 入院初日(第 248 病日)に骨髓穿刺を施行, 血球貪食像を認めたため HPS と診断した。HPS の原因として, 子供が上気道炎であり入院前より本患者にも鼻水や咳などの上気道炎症状があったため, 感染症を疑い各種培養を提出。さらに EBV 抗体検査と CMV 抗体検査を施行したがいずれも陰性であった。発熱もなく CRP も正常範囲内であったことから, HPS の原因は感染症ではなく SLE による AAHS と考え, ステロイドパルス療法(500 mg 3 日間)を施行し, その後 PSL 40 mg に増量し免疫抑制を強化した。治療後 LDH やフェリチンは減少。しかし WBC の上昇が乏しかったため G-CSF 製剤を使用しながら改善を試みた。また, DIC に対しては新鮮凍結血漿(FFP)の輸血や注射用ガベキサートメシル酸塩(FOY)にて治療を行った。これらの治療により全身状態は良好となり, 血液検査所見も改善したため, PSL を 30 mg に漸減し第 285 病日退院となった。しかし退院 2 週間後の第 300 病日, 定期受診の際に再度汎血球減少, 高 LDH 血症, 高フェリチン血症, DIC を認め, HPS の再発を疑い再入院した。

3 回目入院時身体所見 : 血圧 122/88 mmHg, 体温 35.6 °C, SpO₂ 99 % とやはりバイタル異常なく, その他も特記すべき異常は認めず。

3 回目入院時検査所見(Table 2, 3) : WBC 1,800/ μ L(リンパ球 4.9%), Hb 10.1 g/dL, Plt 110,000/ μ L と汎血球減少があり, LDH 1,216 IU/L, フェリチン 14,830 mg/L と再度上昇を認めていた。抗 ds-DNA 抗体は 4.3 IU/mL, CH50 は 47 U/mL とやはり正常範囲内であった。

経過(Fig. 2) : HPS の原因に関して, 再度各種培養を提出し PCR 法にて EBN-DNA 定量を測定するも, 感染源は判然とせず, 前回と同様発熱なく CRP も陰性であったことから, SLE の再燃と考え免疫抑制を強化した。第 300 病日よりステロイドパルス療法(500 mg 3 日間)を施行, 以降 PSL の量を 40 mg に増量した。PSL 増量にて, 血球, LDH, フェリチンは徐々に改善し第 312 病日に退院となっている。

Table 4. Diagnostic criteria for AAHS proposed by Kumakura et al.

1. Cytopenia (affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood and not caused by a hypocellular or dysplastic bone marrow) : ANC $\leq 1.0 \times 10^9/L$, Hb ≤ 9.0 g/dL, PLT $\leq 100 \times 10^9/L$
2. Histiocytic hemophagocytosis in bone marrow or other reticuloendothelial systems including spleen, liver or lymph nodes
3. Active phase of underlying autoimmune disease at onset of hemophagocytosis
4. Other reactive hemophagocytic syndrome is excludable.

Note :

Autoantibodies against hematopoietic cells sometimes develop.

High fever, hyperferritinemia and hyper-LDH-nemia are not absolutely complicated.

(文献 4, 5 より引用)

考 察

HPS は, 骨髓をはじめとした網内系組織での組織球による血球貪食を特徴とし, 高熱, 二系統以上の血球減少, 凝固異常, 肝障害, 高 LDH 血症, 高フェリチン血症などの症状を呈し, Henter や Imashuku らによる診断基準にも提唱されている^{1,2)}。

HPS は一次性と二次性(反応性)に分類され, 二次性 HPS はさらに感染関連(IAHS), リンパ腫関連(LAHS), 自己免疫疾患関連(AAHS), その他薬剤関連に分類することができる(Table 1)。IAHS は感染症状が先行する。IAHS は細菌によるもの, ウイルスによるもの, 真菌によるものに分類される。一般に EB ウイルスによる virus-associated hemophagocytic syndrome(VAHS)は重篤化し, それ以外のものは軽症型が多い。一方 AAHS は, 原疾患の活動性に一致して発症するのが特徴で, 原疾患特異的自己抗体価の上昇や, 非特異的自己抗体(抗顆粒球抗体, 抗血小板抗体, 寒冷凝集素, クームス試験陽性など)の出現をみる。本症例のような SLE に合併した報告が多い³⁾。

本症例では, SLE の再燃を示唆する臨床症状ならびに臨床検査値に異常を認めなかった。しかし HPS 発症時に明らかな感染症を確認できなかったことから AAHS と診断, 治療したが, 両者の鑑別には困難を極めた。両者を鑑別することは, 治療方針にも大きくかかわっており非常に重要な問題であったと考えている。

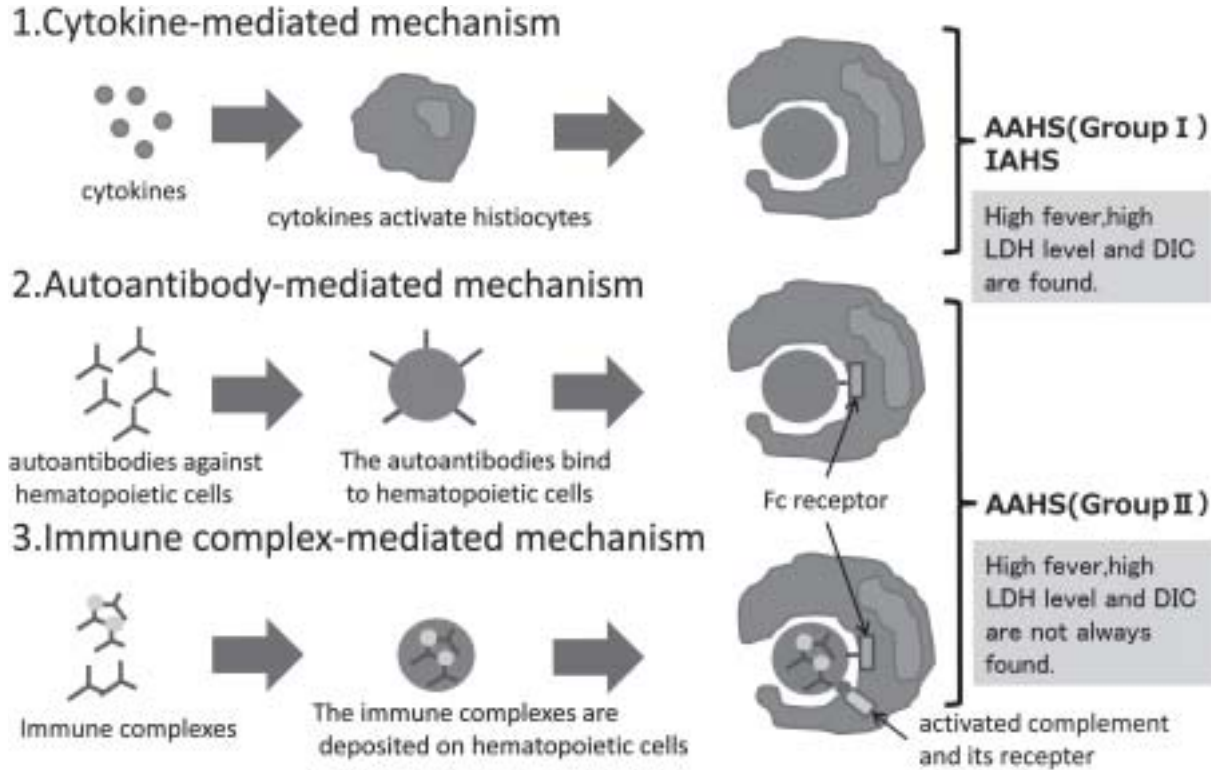


Fig. 3. Possible mechanisms inducing AAHS

(文献 4, 5 より引用)

Table 5. Comparison between IAHS, AAHS and this case

	This case	AAHS (n=12)	IAHS (n=10)	p-value
Physical sign				
Fever	36.5	37.2±1.2	39.0±1.1	<0.001
Lymphadenopathy	(-)	3/12(25%)	2/10(20%)	>0.1
Hepatomegaly	(-)	6/12(60%)	2/10(20%)	>0.1
Splenomegaly	(-)	6/10(60%)	2/10(20%)	>0.1
Laboratory data				
DIC	(+)	0/12(0%)	4/10(40%)	<0.05
Elevation of AST/ALT	(+)	5/12(42%)	6/10(60%)	>0.1
WBC(×10 ⁹ /L)	1.0	2.8±0.9	2.9±1.9	>0.1
Hb(g/dL)	6.8	10.4±1.3	9.9±2.3	>0.1
Plts(×10 ⁹ /L)	80	82±56	74±75	>0.1
LDH(IU/dL)(<450)	1,358	678±441	1,377±1,881	>0.1
TG(mg/dL)(<149)		129±39	124±64	>0.1
CRP(mg/dL)(<0.2)	0.07	3.0±4.0	10.4±8.8	<0.05
Ferritin(mg/L)(<250)	10,440	3,974±940	1,176±1,261	>0.1

p-value : between AAHS and IAHS

熊倉らは IAHS と AAHS を比較検討し、IAHS は AAHS に比べ高熱、凝固異常、肝障害、高 LDH 血症を呈する頻度が高いと報告し鑑別のポイントにあげている (Table 4)^{4,5)}。この臨床症状の差異は HPS の発症機序にある。HPS の発症機序は Fig. 3 に示すように 3 つのパターンに分かれる。①cytokine-mediated mechanism, ②autoantibody-mediated

mechanism, ③immunocomplex-mediated mechanism である。①は主に tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-1 (IL-1), soluble IL-2 receptor, IL-6, IL-10, macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) などの炎症性サイトカインが組織球を活性化させ、非特異的に自己の血球が貪食される。その結果、サイトカイン・ストー

ムに基づく高熱、凝固異常、肝障害、高 LDH 血症など重篤な症状を呈する。これは、IAHS と AAHS (Group I) でみられる病態とされている^{6~8)}。②、③は主に AAHS (Group II) でみられ、機序は次のように考えられている。つまり、血球に対する自己抗体を介した抗体依存性細胞障害 (antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC, II 型アレルギー) の機序、骨髄で血球に沈着した免疫複合体を介して血球が組織球に貪食されるとする III 型アレルギーの機序である^{9~11)}。これら②、③のようなサイトカインを介さない機序の場合、必ずしも高熱、凝固異常、肝障害、高 LDH 血症を呈さない^{4,5)}。

本症例では、凝固異常、肝障害、高 LDH 血症を呈した。つまり、サイトカインによって惹起された HPS である可能性が高いと判断できるが、IAHS と AAHS (Group I) とは鑑別できない。熊倉らは、新たな診断基準 (Table 4) を提唱し、AAHS では感染症、悪性腫瘍などほかに二次性 HPS をきたす疾患が除外され、特に原疾患が活動期にあるか増悪期にあるとしている⁴⁾。

本症例では、HPS を発症する前に子供が上気道炎に罹患しており、本症例にも上気道炎症状を認めたというエピソードがあり、必ずしも感染症は除外できなかった。さらに HPS 発症期間は抗 ds-DNA 抗体、C3、C4、CH50 ともすべて変化なく正常範囲内で推移しており、SLE が決して活動期もしくは増悪期にあるとは考えられなかった。よって、熊倉らの AAHS の診断基準案に沿った場合、本症例は AAHS ではなく IAHS の可能性が高いと考えられた。

今回 IAHS か AAHS かの診断に苦慮した理由は、来院時発熱なく炎症反応も陰性という結果からであった。これには SLE に対して使用されていた免疫抑制薬により修飾されていた可能性がある。本症例のように自己免疫疾患に IAHS を合併した場合には、すでに免疫抑制薬が投与されているため、発熱や CRP 値が診断の手引きにならないことが多い。その際には、臨床症状や補体値などの血液検査より原疾患の活動性の有無を判断することが重要である。また、凝固異常の有無や高 LDH 血症の有無が診断の一助になることがある。ウイルス感染で重症型 VAHS をきたす EBV は本症例で 2 回とも陰性であり、サイトメガロウイルスに関しても抗体価は陰性であったことも診断に苦慮した一因であった。しかし、原因ウイルスのわからない重症型 VAHS の報告は散見されるため、EBV や CMV が陰性であったとしても VAHS を決して否定できる根拠とはならない。本症例が上気道炎症状を有していたこと、他の感染源がないこと、細菌感染症を示唆する所見がないことから、

感冒を引き起こす何らかのウイルスによる不顕性感染が IAHS の発症に関与したと推測された。

HPS の治療は、原則、基礎疾患の治療である。よって IAHS の場合は早期に原因菌や原因ウイルスを検索する。AAHS の場合は、それぞれの自己免疫疾患に特異的な治療に重点をおく。しかし IAHS でも、発熱、肝障害、凝固異常など主要症状が発現し高サイトカイン血症またはサイトカイン・ストームの病態が推定される場合には、それに対してステロイド薬と免疫抑制薬が必要な場合もある^{12~14)}。本症例でもステロイドパルス療法を施行し免疫抑制を強化し治療は奏効した。IAHS に伴う高サイトカイン血症に効果があったためと考える。しかし IAHS の場合には AAHS と異なり、病状が改善すれば速やかにステロイドを漸減、中止する必要がある。

結 語

自己免疫疾患患者が HPS を発症した場合、AAHS か IAHS かを鑑別することは治療方針上、大変重要である。しかしながら、本症例のように自己免疫抑制薬使用下では、両者の鑑別が困難なことがある。その際に、まずは原疾患の活動性、さらに高サイトカイン血症による高熱、凝固異常、高 LDH 血症や高フェリチン血症の有無などをしっかりと見極めることが診断の一助になる可能性があると考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of Histocyte Society. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
2. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997; 66: 135-151.
3. 河 敬世. 血球貪食症候群. *臨床血液* 2003; 44(1): 1-7.
4. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2004; 14: 205-215.
5. 熊倉俊一, 近藤正宏, 津村弘人, 村川洋子, 石倉浩人, 小林祥泰. 血球貪食症候群. *日本臨床免疫学会誌* 2000; 23: 670-673.
6. Stephan JL, Zeller J, Hubert P, et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood. a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 451-456.
7. Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S, et al. Adult onset

- Still's disease associated hemophagocytosis. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1645-1648.
8. Takahashi K, Kumakura S, Ishikura H, et al. Reactive hemophagocytosis in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1998 ; 37 : 550-553.
 9. Kumakura S, Ishikura H, Endo J, et al. Autoimmune-associated hemophagocytosis. *Am J Hematol* 1995 ; 50 : 148-149.
 10. Kumakura S, Ishikura H, Yamagata S, et al. Autoimmune-associated hemophagocytosis. *Am J Hematol* 1997 ; 102 : 113-115.
 11. Wong KF, Hui PK, Chan JK, et al. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 387-390.
 12. 高見昭良. 血球貪食症候群(HPS)の治療. *臨床血液* 1999 ; 40 : 108-111.
 13. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 1997 ; 65 : 215-226.
 14. Tsuda H. The use of cyclosporin-A in the treatment of virus-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Leuk Lymphoma* 1997 ; 28 : 73-82.