

1. ウイルス関連血球貪食症候群

津田 弘之

はじめに

ウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS, virus-associated hemophagocytic syndrome) は、血球貪食症候群 (HPS, hemophagocytic syndrome) あるいは血球貪食リンパ組織球症 (HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis) と総称される病態の一つである¹⁻³⁾ (表1)。

HPS/HLH (小児ではHLHと呼ぶのが一般的) は、症状としては、高熱の持続、肝脾腫など、検査所見としては、汎血球減少、肝機能障害、播種性血管内凝固障害 (DIC) など、そしていわゆるリンパ網内系組織を中心に、組織球増加と特徴的な組織球による血球貪食像がみられる、という症候群である。表1に示すように、原発性(先天性)と、二次性(反応性)のHPSがある。本題のVAHSは、二次性のHPSの中でも比較的頻度が高く、軽症から死に至る重症例まで幅広い臨床像を示す。

最初のVAHSの報告は1979年 Risdallらによる⁴⁾。それまで、家族性のHPSと悪性のHPS(悪性組織球症、今では殆どが悪性リンパ腫によるものと考えられている)はよく知られていたが、いわゆる反応性のHPSが初めて記載されたことは画期的であった。その時、彼らは既に、病因としてヘルペスウイルス属が多いことも指摘している。その後、様々なウイルスによるHPSの報告が蓄積されると同時に、ウイルス以外の種々の病原体によってもHPSが起こりうるようになってきた。それらは、感染関連血球貪食症候群 (IAHS, infection-associated hemophagocytic syndrome) と総称されることもある。

病因ウイルス

VAHSの病因として報告されているウイルスは、実に他種類にわたる⁵⁻⁶⁾。中でも代表的なウイルスはヘルペス属ウイルスであり、EBウイルス (EBV)、サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、HHV-6、そして最近ではHHV-8の報告がある。その他、アデノウイルス、デングウイルス、肝炎ウイルス(A, B, C型)、HIV、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルスなどの感染でも発症する。

当然ながら、臨床像や予後はウイルスによって異なる。特に、EBVによるVAHSはその病態からも、臨床像からも、他のウイルスによるものとは一線を画し、別個にEBV-AHSと呼ばれる。デングウイルス、A型肝炎ウイルス感染によるHPS所見は、まさに以前から知られているそれぞれの感染症の症状そのものであるとも言える。パルボウイルス感染の標的は赤血球系前駆細胞であるが、実際の感染症ではしばしば汎血球減少がみられ、VAHSの頻度はかなり高いものと考えられる⁷⁾。

表1 血球貪食症候群 (HPS) の分類

- | | |
|----------------|--|
| 1. 先天性/原発性 HPS | 家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) |
| 2. 反応性/二次性 HPS | 1) 感染関連 (IAHS) |
| | ウイルス (VAHS): EBウイルス (EBV-AHS),
その他のウイルス |
| | 細菌 (BAHS) |
| | 真菌 |
| | リケッチア |
| | 原虫, その他 |
| | 2) 疾患関連 |
| | 悪性腫瘍 (MAHS) |
| | 悪性リンパ腫 (LAHS) |
| | その他 (急性白血病, 胚細胞腫瘍, 乳癌など) |
| | 非悪性腫瘍 |
| | 自己免疫疾患 (SLE, 成人 Still 病など) (AAHS) |
| | その他 |
| | 3) 薬剤関連 |
| | フェニトイン, TMP-SMX など |

熊本市市民病院血液免疫内科
(〒862-8505 熊本市湖東1-1-60)
Virus-associated hemophagocytic syndrome
Hiroyuki Tsuda
Division of Clinical Hematology/Immunology, Kumamoto
City Hospital
1-1-60 Kotoh, Kumamoto City Kumamoto 862-8505,
Japan
TEL: 096-365-1711
FAX: 096-365-1796

疫 学

ウイルス感染は家族性の HLH (FHL) の病態を悪化させることが知られている。従って、乳幼児における FHL 特にその散発例と VAHS との鑑別は必ずしも容易ではない。更に、FHL 以外にも、Chediak-東症候群、Griscelli 症候群、X 染色体連鎖リンパ球増多症候群 (XLP) など、EBV の感染によって HLH が顕性化する一群の先天性免疫不全症が知られている⁸⁾。従って、乳幼児での VAHS の診断は必ずしも容易ではない。小児においては、HLH の国際的なコントロールスタディが進行中である。例えば、我が国における109例の登録症例中死亡した31例の内訳は、FHL ないしその疑いが8例、EBV-HLH が12例、原因不明の乳児が8例、アデノウイルス7型感染の新生児が3例であった⁹⁾。一方、成人においては殆どの報告が少数例についての研究で、大規模スタディが無いことなどより、VAHS の発生頻度や病因ウイルスの頻度などについての詳細は分からない。唯、ヘルペスウイルス属 (EBV, サイトメガロウイルス, HHV-6 など) の報告が圧倒的に多く、パルボウイルスや HIV による HPS の報告も少なくない⁶⁾。

VAHS はアジアからの報告が圧倒的に多い。しかし、実際に HPS の発症が報告数通り、欧米に比較してアジアに多いのかについてはエビデンスがない。また、HPS の発症に季節性があるという報告があるが¹⁰⁾、ウイルス感染症と言う面を考慮すると、季節のみならず年次によって発症に変動があるのは当然かもしれない。

臨床症状, 検査所見

病因となるウイルスによって臨床像は様々であるので、ここでは HPS に共通の症状と検査値について述べるに留める¹⁻⁵⁾。臨床所見として頻度の高いのは、発熱、脾腫、肝腫、リンパ節腫大、黄疸、発疹、そして神経症状(脳症、髄膜炎、痙攣など)である。中枢神経症状は特に FHL で重要とされる症状であるが、EBV やロタウイルスによる VAHS でも報告されている^{11,12)}。但し、成人の場合、中枢神経症状の頻度は小児ほど高くない²⁾。

検査値の異常で最も目立つのは、血球の減少である。その程度は様々だが、基礎疾患の有無などを考慮すると、血球の絶対値より血球減少が進行性であることが重要である。血清化学では、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症が特徴とされる。尤も、高トリグリセリド血症の頻度は成人の HPS 特に VAHS の場合、必ずしも高いとは言えない¹³⁾。溶血を示唆するような、高 LDH 血症、高ビリルビン血症がみられることもある。また、低フィブリノゲン血症がしばしばみられ、播種性血管内凝固症候群 (DIC) の所見を呈する重症例もある。後に述べるようにさまざまなサイトカインの上昇がみられ、特にインターフェロン γ

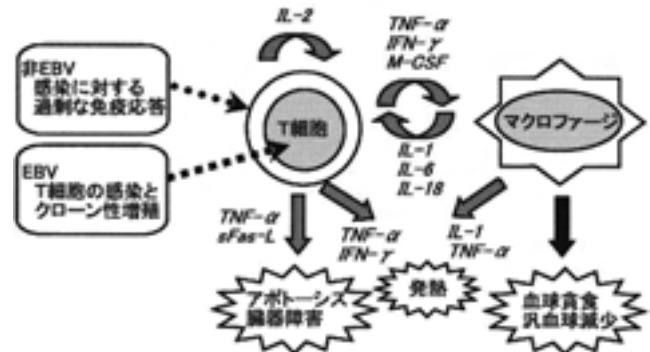


図1 VAHS の病態

(IFN γ)、腫瘍壊死因子 α (TNF α) は予後因子として重要である。また可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2 R) が発症時に極端に高い場合にも要注意である^{9,14)}。

組織学的には、骨髄、脾臓、リンパ節などに、活性化したマクロファージによる血球貪食がみられる。貪食されているのは、白血球、赤血球、血小板やその前駆細胞など細胞の同定が可能な場合もあるが、断片化した核のみがみられる場合もある。血球貪食は、時には中枢神経系や皮膚、そして注意深い観察を行えば末梢血にもしばしばみられることが報告されている¹⁵⁾。肝臓にみられる場合には、しばしばリンパ球浸潤を伴っているといわれる。今宿らは、骨髄での大顆粒リンパ球と前単球様細胞の分布から HLH の原因 (EBV, 単純ヘルペス・アデノ7型ウイルス, FHL) の鑑別を試みている⁹⁾。

病 態

現在、VAHS を含めた HPS の本態は、何らかの原因による宿主免疫応答の破綻であり、活性化されたリンパ球やマクロファージを中心とした制御不能な免疫反応の反映である、と理解されている (図1)¹⁻⁵⁾。制御不能な活性化 T 細胞によって過剰なサイトカインが産生放出され、それによって活性化されたマクロファージは血球を貪食すると共に新たなサイトカインを産生放出すると考えられる。これまでに、IFN γ 、sIL-2 R、TNF α 、インターロイキン-1 (IL-1)、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、M-コロニー刺激因子 (M-CSF) など、様々な血中サイトカインの上昇が報告されている。これらのサイトカインは、免疫細胞のみならず、様々な臓器、細胞に作用して、多彩な臨床症状や検査異常からなるこの症候群を形成する。例えば、マクロファージで過剰産生された IL-18 は、T リンパ球・NK 細胞の IFN γ 、TNF α の産生を促進する一方で、リンパ球上に Fas リガンドを誘導する作用を有する。実際、HPS 患者血清では可溶性の Fas リガンドが上昇していて、腎臓、肝臓、心臓など Fas を発現している組織の障害に関与している可能性がある^{16,17)}。

VAHSをはじめとする非腫瘍性のHPSでは、上昇しているサイトカインのパターンからTh1細胞の過剰な活性化が病態の中心にあると想定されていた。Osugiらは、HPSの血中では、IL-12の上昇は見られるものの、IL-4は終始正常であることを示してそれを裏づけた¹⁸⁾。しかし、著者らが末梢血中のTh1細胞、Th2細胞を直接測定し、VAHSとHPSを伴わないウイルス感染症を比較したところ、それらの比率に有意な差は見られなかった¹⁹⁾。血中サイトカインパターンの形成にはT細胞、マクロファージ以外にもNK、NKT細胞などや、それらの細胞間の複雑なネットワークが関与していると推定される。

さて、EBVは、通常はその受容体と考えられているCD21を有するB細胞に感染すると考えられている。しかし、EBV-AHSにおけるEBVの標的細胞はT細胞とNK細胞である。しかも、感染細胞はクローナルに増殖していることが証明されている²⁰⁾。最近、急性EBV-AHSでの感染細胞は主としてCD8陽性T細胞であり、一方、慢性活動性EBV感染症での感染細胞は非CD8陽性リンパ球であることが報告された²¹⁾。感染した細胞はいずれの場合も活性化状態にある。EBV株の相違についての検討では、急性EBV-AHS、慢性活動性EBV感染症と伝染性単核症の間に、LMP-1、EBNA-1/2型型の違いは見られなかった。そこで、EBV-AHS発症のメカニズムとして、稀なT細胞・NK細胞の感染、それらの細胞に初期lytic antigenが発現されず免疫サーベイランスから逃れること、ウイルス由来のbcl-2様蛋白(BHRF-1)によってアポトーシスから免れること、などが推定されている。

また、EBVはある種のリンパ腫の発生にも関与していることがよく知られているが、EBV陽性Tリンパ腫細胞は、EBV陽性Bリンパ腫やEBV陰性Tリンパ腫に比べてTNF α をしばしば産生している。試験管内でTリンパ腫株細胞にEBVを強制感染させると、TNF α 、IFN γ 、IL-1 α を強く産生放出し、TNF α 、IFN γ は単球に作用して血球貪食を誘導することも証明されている²²⁾。EBV-AHSにおけるEBV感染T細胞は、EBV陽性Tリンパ腫と比較してクローンサイズは小さいにしろ、同様に活性化増殖してTNF α 、IFN γ を中心とするサイトカインを過剰に放出しているものと考えられる。

EBV以外のウイルスによるVAHSでは、感染細胞がクローナルに増殖している証拠はない。ウイルス抗原によって誘導された抗原特異的CTLは、ウイルス感染標的細胞を破壊すると共にIFN γ をはじめとする大量のメディエーター(サイトカイン)を産生する。それらのメディエーターは、ウイルス増殖を抑え、マクロファージを活性化し、一連の炎症反応を惹起する。しかし、抗原が減少するにつれ、一部のメモリー細胞を残して殆どのCTLは死に絶え、免疫反応は終息していくのが常である。VAHSにおいて、この高サイトカイン血症が一過性に終わることなく

表2 血球貪食症候群(HPS)の診断基準

A) HLHの診断基準 (ref. 3)	
1.	発熱(期間>7日, ピーク>38.5℃)
2.	血球減少(2系統以上が侵され, 骨髄の低形成・異形成は除外) Hb<90g/dl, PLTs<100x10 ⁹ /l, ANC<1.0x10 ⁹ /l
3.	高フェリチン血症(>年齢相当正常値の3SD, 通常1,000ng/ml) 高LDH血症(>年齢相当正常値の3SD, 通常1,000IU/l)
4.	骨髄, 脾臓, リンパ節に血球貪食が見られる. 成熟・未成熟な大顆粒リンパ球がしばしば増加している.
B) 成人HPSのための診断基準 (ref. 2)	
1.	一週間以上持続する高熱
2.	原因不明の進行性の少なくとも2系統以上の血球減少
3.	骨髄中の成熟組織球の増加(有核細胞の3%以上, あるいは2,500細胞/ μ l以上で, 著明な血球貪食像を伴う)あるいは肝臓, 脾臓, リンパ節の血球貪食細胞の増加

持続するのは、免疫応答が有効に機能していないか、あるいはその終息の過程に何らかの障害があると予想される。前者のモデルとして、SH2DIA遺伝子の変異が証明されたXLPが挙げられる²³⁾。後者のモデルには、一部ではあるがパーフォリン遺伝子の変異がみつかったFHLがある²⁴⁾。XLPと同様にEBV感染でしばしばHPSに陥る免疫不全症、Chediak-東症候群、Griscelli症候群でもCTL、NK細胞の機能不全を招く遺伝子異常が発見されている^{25,26)}。CTL、NK細胞は「非自己」に対する防御に不可欠であるのみならず、「活性化した自己」の制御にも重要であり、この作用がこれらの疾患群では共通して障害されている可能性がある⁸⁾。最近、EBV-AHSの一部でSH2DIA遺伝子変異が報告されており、散発性のXLP患者が見つかるようになってきているが、日本での頻度はかなり低いようである^{27,28)}。

しかし、一般のVAHS発症のメカニズムが、抗原(ウイルス)自体の質的、量的な問題にあるのか、宿主の免疫機構の問題にあるのかは定かではない。

診 断

HPSの診断は、まずこの病態を疑うことから始まる。HLH Study GroupによってまとめられたHLHの診断基準があり、国際的に汎用されている¹⁾。今宿は主として原発性HLHの診断のために作成されたこの基準を、二次性HLHにも適合するように修正した新たな基準を作成した³⁾。ここでは、多数例の検討に基づいて、トリグリセリド血症、低フィブリノゲン血症の項が削除され、高フェリチン血症、高LDH血症の項が加えられて、より使いやすいものになっている。現在この診断基準が我が国で最も広く用いられている(表2)。

しかし小児を念頭に作成されたこれらの基準は、HPSの概念が広がった現在、成人や様々な基礎疾患をもつ患者

に適用するにはいささか使いづらい場合が多い。そこで著者が成人 HPS 診断のために提案したのが、より包括的な診断基準である²⁾(表 2)。この基準では、血球の減少を絶対値で示さず「進行性」と規定したこと、暫定的ではあるが組織球増加の基準を示したこと、成人では必ずしも伴わないトリグリセリド上昇の項を省いたことなどが特徴である。尤も、この成人 HPS のための診断基準は、自験例と文献の検討から作成したものであり、多施設コントロール研究によるエビデンスに基づいた基準の作成が望まれる。

VAHS と診断するためには、ウイルスの先行感染や再活性化の証左が必要である。ペア血清によるウイルス抗体価の推移、ウイルス IgG/IgM 抗体値の測定、ウイルス抗原の証明、更に最近では PCR 法によるウイルスゲノムの直接証明が、広く行われるようになってきた²⁹⁾。尤も、先に触れたように、特に小児の EBV 感染症の場合には、原発性 HLH と、二次性 HLH (VAHS, EBV 関連免疫不全症候群を含む)とを鑑別することは容易ではない。しかし、ここ数年間でこれらの先天性疾患の遺伝子異常が解明された²³⁻²⁶⁾。それらの遺伝子異常のスクリーニングが一般化されれば、よりクリアカットな診断が可能になると思われる^{27, 28)}。

診断において強調しておきたいのは、VAHS と他の原因で起きる HPS (表 1) との鑑別を可能な限り確実に行うことである。

治療と予後

VAHS 治療の原則は、1) 病因ウイルスに対する治療、2) 高サイトカイン血症の制御、3) ウイルス (特に EBV) 感染クローンの除去、4) そして、支持療法である。

- 1) 病因ウイルスに対する治療：特異的な治療法がある場合には試みるべきである。例えば最近では、アデノウイルス、ヘルペスウイルス 8 型による VAHS に、それぞれビダラビン、フォスカルネットが有効であったという報告がある^{30, 31)}。只、EBV-AHS に対してのアシクロビルの効果については疑問視されている⁵⁾。静注大量 γ グロブリンが有効であるという報告は多いが³²⁾、まだ評価が定まっているとは言えない⁵⁾。
- 2) 高サイトカイン血症の制御：血漿交換は、急を要する場合や初期治療に抵抗性で進行する場合に限って行われ事がある。しかし、より一般的なのは、T リンパ球・マクロファージの不活化を目的とした治療である。EBV-AHS に対しては前に述べた FHL の治療と同様に、副腎皮質ステロイド+シクロスポリン+エトポシド、の 3 剤投与が基本である⁹⁾。抗胸腺グロブリンが有効との報告もあり検討に値する³³⁾。一方、EBV 以外のウイルスで起きた軽症の VAHS には、副腎皮質ステロイド単独、シクロスポリン単独、あるいは副腎

皮質ステロイド+シクロスポリンがしばしば有効である³⁴⁾。

- 3) ウイルス (特に EBV) 感染クローンの除去：治療抵抗性の VAHS (特に EBV-AHS) では、悪性リンパ腫治療に準じた多剤併用化学療法 (CHOP など) が必要である⁹⁾。それでも完全寛解にならない場合には、アロ造血幹細胞移植を併用した骨髄破壊的大量化学療法を行う³⁵⁾。
- 4) 支持療法：二次感染、DIC、中枢神経症状、肝障害などに対するサポートは重要である。ウイルス感染に引き続いて、細菌や真菌の二次感染が起これば、免疫抑制は致死的となることもあり留意すべきである。ウイルスの二重感染の報告もある。神経症状や髄液異常のある EBV-AHS ではメソトレキセートの髄注が行われる⁹⁾。

予後は、非 EBV-AHS と EBV-AHS とで大きく異なる。非 EBV-AHS では、抗ウイルス療法や支持療法だけで 60-70% が治癒すると言われる⁵⁾。一方、小児 EBV-AHS ではかつて死亡率 41% と推定されていた³⁶⁾。しかし、最近の我が国の Histiocyte Society による研究で、免疫/化学療法の結果、14 例/17 例で中央値 15 ヶ月以上の完全寛解が得られたことが示された³⁷⁾。本年、Histiocyte Society に 1994 年から 1998 年までに登録された 15 歳以下の HLH 患者についての、共通プロトコル (HLH-94, 免疫/化学療法+/-骨髄移植) 治療の結果が発表された³⁸⁾。それには FHL に加えて二次性 HLH も含まれるが、3 年生存率 55% であった (家族性に限ると 51%)。必ずしも VAHS に限ったデータではないが、成人 HPS の予後因子として、年齢 (>30 歳)、DIC、フェリチン・ベータ 2 ミクログロブリン上昇、血小板減少+貧血、黄疸、が挙げられている³⁹⁾。EBV-AHS では染色体異常のある例は予後不良といわれる⁹⁾。また、EBV-AHS ではウイルスゲノム数の定量が病勢評価や治療反応性の予想に有用である⁴⁰⁾。

治療成績が向上するにつれて、より長期的な治療効果と影響が問題になる。先天性の免疫グロブリン欠損女性が EBV-AHS を発症し、静注免疫グロブリン、アシクロビル、IFN α で劇的に回復した後、12 年間問題なくフォローされている報告がある⁴¹⁾。一方、免疫・化学療法を受けた EBV-AHS 患者 (免疫不全や XLP は否定されている) に EBV 関連リンパ増殖性疾患が発生した例もある⁴²⁾。また、最も懸念される問題の一つはエトポシド関連急性骨髄性白血病の発生である。実際、治療された EBV-AHS 患者での発症の報告がある。今宿らは、15 歳以下の 81 例の EBV-AHS 患者を調査し (追跡期間の中央値 44 ヶ月)、1 例に t-AML の発生を見ている⁴³⁾。只、エトポシドは EBV-AHS 治療ではキーとなる薬剤であり、計 1000-3000 mg/m² の範囲での使用が推奨されている。

おわりに

以上 VAHS に関する知見を概観してきて痛感したことは、小児 VAHS の解析、治療研究が国際的に組織的に進展しているのに対して、成人 VAHS の研究は散発的で症例報告の域を出ないものが殆どである点である。そのため、上に述べた諸統計が小児 VAHS に偏っていたり不統一であったりしている事をお詫びしなければならない。この成人 VAHS 研究の現状は、小児に比して一般に軽症であること、またそれ故に見逃されていることも一因かもしれない。しかし、決して少なくない成人 VAHS の殆どがいまだに経験的に治療されていて、CAEBV, EBV-AHS, EBV 関連リンパ腫の関係がまだ十分解明されていない現状からも、成人 VAHS の組織的な研究が望まれる。

文 献

- 1) Henter J-I, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; **18**: 29-33.
- 2) Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 1997; **65**: 215-226.
- 3) Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997; **66**: 135-151.
- 4) Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; **44**: 993-1002.
- 5) Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerging Infectious Diseases* 2000; **6**: 601-608.
- 6) Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection-Additional references. Infectious agents associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. URL: http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol6no6/fisman_refs.htm.
- 7) Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B-19-associated hemophagocytic syndrome in healthy adults. *Br J Haematol* 1995; **89**: 923-926.
- 8) Genevieve de SA, Alain Fischer. The role of cytotoxicity in lymphocyte homeostasis. *Current Opinion in Immunol* 2001; **13**: 549-554.
- 9) Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000; **72**: 1-11.
- 10) Chen RL, Su IJ, Lin KH, et al. Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullary reticulosis. An atypical form of Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol* 1991; **96**: 171-176.
- 11) Yamashita S, Murakami C, Izumi Y, et al. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection accompanied by virus-associated hemophagocytic syndrome, cerebellar ataxia and encephalitis. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; **52**: 449-452.
- 12) Takahashi s, Oki J, Miyamoto A, et al. Encephalopathy associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis following rotavirus infection. *Eur J Pediatr* 1999; **158**: 133-137.
- 13) Tsuda H, Shirono K. Serum lipids in adult patients with hemophagocytic syndromes. *Am J Hematol* 1996; **53**: 285.
- 14) Ishii e, Ohga S, Aoki T, et al. Prognosis of children with virus-associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis: correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Acta Haematol* 1991; **85**: 93-99.
- 15) Kuwata K, Yamada S, Tsuda H, et al. Hemophagocytic syndrome with hemophagocytes un the peripheral blood. *Rinsho Ketuseki* 2001; **42**: 414-419 (in Japanese)
- 16) Takada H, Ohga S, Mizuno Y et al. Oversecretion of IL-18 in haemophagocytic lymphohistiocytosis: a novel marker of disease activity. *Br J Haematol* 1999; **106**: 182-189.
- 17) Hasegawa D, Kojima s, Tatsumi E, et al. Elevation of the serum Fas ligand in patients with hemophagocytic syndrome and Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 1998; **91**: 2793-2799.
- 18) Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine production regulating Th 1 and Th 2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; **89**: 4100-4103.
- 19) Tsuda H, Fujisao S. Th 1 /Th 2 milieu in adult hemophagocytic syndrome. *Acta Haematol* 1999; **101**: 157-160.
- 20) Kawaguchi H, Miyashita T, Herbst H, et al. Epstein-Barr virus-infected E lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1993; **92**: 1444-1450.
- 21) Kasahara Y, Yachie A, Takei K, et al. Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Blood* 2001; **98**: 1882-1888.
- 22) Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, et al. Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1997; **100**: 1969-1979.
- 23) Morra M, Howie D, Grande MS, et al. X-linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency. *Annu Rev Immunol* 2001; **19**: 657-682.
- 24) Stepp S, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; **286**: 1957-1959.
- 25) Nagle DL, Karim AM, Woolf EA, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet* 1996; **14**: 307-311.
- 26) Menasche G, Pastral E, Feldmann J, et al. Mutation in RAB27A cause Griscelli syndrome associate with hemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000; **25**: 173-176.

- 27) Arico M, Imashuku S, Clementi R, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis due to mutations in SH2D1A, the X-linked lymphoproliferative disease gene. *Blood* 2001 ; **97** : 1131-1133.
- 28) Ma X, Okamura A, Yoshioka M, et al. No mutation of SAP/SH2D1A/DSHP and perforin genes in patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome in Japan. *J Med Virol* 2001 ; **65** : 358-361.
- 29) Hoang MP, Dawson DB, Rogers ZR, et al. Polymerase chain reaction amplification of archival material for Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6, and parvovirus B19 in children with bone marrow hemophagocytosis. *Human Pathol* 1998 ; **29** : 1074-1077.
- 30) Kitabayashi A, Hirokawa M, Kuroki J. successful vidarabine therapy for adenovirus type 11-associated acute hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994 ; **14** : 853-854.
- 31) Luppi M, Barozzi P, Rasini V, et al. Severe pancytopenia and hemophagocytosis after HHV-8 primary infection in a renal transplant patient successfully treated with foscarnet. *Transplantation* 2002 ; **74** : 131-132.
- 32) Larroche C, Bruneel F, Andre MH, et al. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemophagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne* 2000 ; **151** : 533-539.
- 33) Perel Y, Alos N, Ansoborlo S, et al. Dramatic efficacy of antithymocyte globulins in childhood EBV-associated hemophagocytic syndrome. *Acta Paediatr* 1997 ; **86** : 911.
- 34) Tsuda H. The use of cyclosporin-A in the treatment of virus-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Leuk Lymphoma*. 1997 ; **28** : 73-82.
- 35) Durken M, Finckenstein FG, Janka GE. Bone marrow transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2001 ; **41** : 89-95.
- 36) Imashuku S Treatment of Epstein-Barr virus associated hemophagocytic syndrome. *Nihon-Ijishimpo* 1998 ; 388537-388545 (in Japanese).
- 37) Imashuku S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocytic society. Blood* 1999 ; **93** : 1869-1874.
- 38) Henter JH, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002 ; **100** : 2367-2373.
- 39) Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults : analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997 ; **59** : 247-253.
- 40) 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.
- 41) Bethune CA, Gompels MM, Taylor C. Treatment of EBV driven lymphoproliferation with erythrophagocytosis : 12 year follow up. *J Clin Pathol* 2001 ; **54** : 328-331.
- 42) Epstein-Barr virus (EBV)-induced B-cell proliferative disorder after chemotherapy in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis with associated EBV-induced T-cell proliferation. *Leuk Lymphoma* 2000 ; **37** : 593-604.
- 43) 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** : 174-177.