

【第112回生涯教育講座】

血球貪食症候群の病態及び診断・治療

くま くら しゅん いち
熊 倉 俊 一

キーワード：血球貪食症候群，自己免疫，自己免疫関連血球貪食症候群

寿命を全うし死ぬべき運命にある血液細胞は、網内系のマクロファージ（組織球）に認識され、速やかに貪食・処理される。網内系のマクロファージは、貪食のプロフェッショナルであり、病原体や死細胞の貪食・排除を行い、生態系の恒常性の保持に関わっている。しかし、免疫制御機構の破綻により、マクロファージが自己の血球を無秩序に貪食してしまうことがある。この病気は、血球貪食症候群（hemophagocytic syndrome, HPS）と呼ばれる。本稿では、本症候群の病態と診断、治療について、特に、著者らが提唱した自己免疫関連血球貪食症候群を中心に概説する。

HPSの変遷と分類

HPSの記載は、ScottとRobb-Smithによる1939年の報告に遡る¹⁾。彼らは、発熱、消耗状態、リンパ節腫脹、肝脾腫、出血傾向、汎血球減少などの症状と、未熟な組織球性細胞の増生及び組織球による血球貪食像を呈する致死的症例を組織球性髄様細網症（Histiocytic medullary reticulosis）として報告した。その後、同疾患は、Rappaportにより、組織球由来の悪性腫瘍である悪性組織球症 Malignant histiocytosis の概念として継承さ

れた²⁾。また、1952年 Farquhar と Claireaux は、乳幼児または小児に発症する家族性血球貪食性リンパ組織球症（Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL）を報告し³⁾、遺伝的要因に起因してHPSが発症する疾患を示した。更に、Risdal は、1979年、ウイルス感染に続発するHPSを、悪性組織球症と比較して予後が良好であるウイルス関連血球貪食症候群（Virus-associated hemophagocytic syndrome, VAHS）として報告した⁴⁾。1980年代に入ると免疫学的検査手法が発展し、それまで悪性組織球症と考えられてきた症例の多くが悪性リンパ腫に伴い反応性に発症した症例であることが判明した。すなわち、増殖していた未熟な前駆細胞は、組織球由来でなく、リンパ腫細胞であることが明らかとなった^{5,6)}。そして、悪性リンパ腫に伴うHPSとしてリンパ腫関連血球貪食症候群（Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, LAHS）の概念が確立された。

このような変遷を経て、現在HPSは、一次性（原発性）と二次性（反応性）に大別されるに至っている（表1）。一次性HPSは、遺伝子変異を伴う遺伝性疾患をもった小児に発症し、FHLをはじめ、Chediak-Higashi症候群（CHS）、Griscelli症候群、X-linked lymphoproliferative disorder（XLP）などが含まれる。二次性HPS

Shunichi KUMAKURA

島根大学医学部地域医療教育学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部地域医療教育学講座

表1 血球貪食症候群 (HPS) の分類

一次性 (原発性) HPS	
1. 家族性血球貪食性リンパ組織球症	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL)
2. Chediak-Higashi症候群 (CHS)	
3. Griscelli 症候群	
4. X連鎖リンパ増殖性疾患 (XLP)	
5. Wiskott-Aldrich症候群	
6. その他	
二次性 (反応性) HPS	
1. 感染症関連血球貪食症候群	Infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS)
① ウイルス関連血球貪食症候群	Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS)
② 細菌関連血球貪食症候群	Bacteria-associated hemophagocytic syndrome (BAHS)
③ 真菌	
④ 寄生虫	
⑤ その他	
2. 悪性腫瘍関連血球貪食症候群	Malignancy-associated hemophagocytic syndrome (MAHS)
① リンパ腫関連血球貪食症候群	Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS)
② その他	
3. 自己免疫関連血球貪食症候群	Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome (AAHS)
4. その他	

は、基礎疾患に関連して発症し、感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患を基礎に発症する。その他、薬剤や造血幹細胞移植に関連して発症することが報告されている。

感染症に関連して発症する感染症関連血球貪食症候群 (Infection-associated hemophagocytic syndrome, IAHS) は、細菌、ウイルス、真菌、原虫、リケッチアなど様々な微生物による感染症に起因する。悪性腫瘍に続発する悪性腫瘍関連血球貪食症候群 (Malignancy-associated hemophagocytic syndrome, MAHS) では、リンパ腫関連血球貪食症候群がほとんどを占める。リンパ腫の病型としては、T細胞、NK細胞及びB細胞性のいずれにおいても生じる。鼻腔、副鼻腔、皮膚に好発し、組織学上血管中心性の浸潤を示す Nasal type NK/T-cell lymphoma with angio-centric immunoproliferative lesions (AILs)、肝脾骨髄を増殖の主たる場とする Hepatosplenic T/NK-cell lymphoma 及び diffuse large B cell lymphoma の垂型で血管内浸潤を認める Hepatosplenic B-cell lymphoma with or without intravascular lymphomatosis (IVL) などが知

られている⁷⁾。

我々は、1995年と1997年に、自己免疫現象または自己免疫疾患に起因して HPS が生じることを報告し、新たに自己免疫関連血球貪食症候群 (Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome, AAHS) という概念を提唱した^{8,9)}。AAHS は、自己免疫疾患あるいはリウマチ性疾患自体の活動性を背景に発症する HPS であり、自己免疫疾患あるいはリウマチ性疾患の経過中に感染症を発症し、その感染症の続発した IAHS とは区別される。AAHS の報告は増加しつつあり、現在、注目されている病態のひとつである¹⁰⁻¹⁵⁾。表2には、AAHS の代表的な基礎疾患を示した。成人では全身性エリテマトーデスや成人発症スチル病に発症することが多く¹⁵⁾、また、小児では、全身性若年性特発性関節炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA) に起因する頻度が高い。

疫 学

Ishii らによる我が国の全国調査の結果によると、IAHS の頻度がもっとも高く HPS 全体の53

%であり、LAHSが18%で、AAHSは9.3%である¹⁶⁾。なお、AAHS成人症例における我々の解析では、全身性エリテマトーデスを基礎とする症例の頻度がもっとも多く、全体の52.3%を占め、成人発症スチル病26.7%、皮膚筋炎6.9%の順であった¹⁵⁾。

病因・病態

一次性HPSの遺伝子異常として、表3に示す疾患特異的な遺伝子変異が知られている。FHLでは、*perforin*, *MUNC13-4*, *syntaxin 11* 遺伝子変異が、CHSでは *lysosomal trafficking regulator gene (LYST)*, Griscelli 症候群では *Rab27a*, XLPでは *SLAM (signaling lymphocytic activating molecule)-associated protein (SAP)* 遺伝子変異が知られている。これらの遺伝子にコードされる蛋白は、主に細胞障害性T細胞(CTL)やNatural killer(NK)細胞が標的細胞に対して殺細胞効果を発揮する際に必要な顆粒の細胞膜へのドッキング、プライミング、融合といったプロセスを担っている。これらの遺伝子変異によりCTLやNK細胞の殺細胞機能が障害される。たとえばウイルス感染が生じた際に、ウイルス感染細胞を排除するためにCTLやNK細胞

表2 自己免疫関連血球貪食症候群の基礎疾患

全身性エリテマトーデス
成人発症スチル病
若年性特発性関節炎
皮膚筋炎・多発筋炎
関節リウマチ
強皮症
混合性結合織病
エバンス症候群
抗リン脂質抗体症候群
血管炎症候群
シェーグレン症候群
強直性脊椎炎
サルコイドーシス
その他

胞が作動するが、これら細胞障害性顆粒の機能分子をコードする遺伝子に変異があると、ウイルス感染細胞に殺細胞効果(activation-induced cell death)を発揮することができない¹⁷⁾。一方、CTLやNK細胞は、殺細胞効果を発揮しようと更なる活性化と増殖が起こり、その結果、活性化したCTLやNK細胞からTNF- α やIFN- γ などの炎症性サイトカインの大量な分泌が生じる。これらサイトカインは、マクロファージを活性化させ、全身性の炎症性病態を呈するとともにHPSを惹起することになる。このような状態下では、CTLやNK細胞の増生といったリンパ球の増加が認められる。血球貪食性“リンパ”組織症と呼ばれる由縁である。

表3 原発性血球貪食症候群と遺伝子異常

疾患	遺伝子異常	障害される機能
FHL		
FHL 1	unknown	
FHL 2	<i>perforin</i>	標的細胞の細胞膜pore形成障害
FHL 3	<i>MUNC13-4</i>	細胞障害性顆粒のドッキング、プライミングの障害
FHL 4	<i>syntaxin11</i>	細胞障害性顆粒の細胞膜融合の障害
Chediak-Higashi症候群	<i>LYST</i> *	細胞障害性顆粒の細胞膜融合の障害
Griscelli 症候群 (type2)	<i>Rab27a</i>	細胞障害性顆粒のドッキング、プライミングの障害
X連鎖リンパ増殖性症候群	<i>SAP</i> **	T細胞活性化障害
Wiskott-Aldrich症候群	<i>WAS</i>	細胞骨格の異常

*lysosomal trafficking regulator gene

**signaling lymphocytic activating molecule-associated protein

二次性 HPS の発症の詳細は、未だ明らかにされていないものの、活性化 T 細胞やマクロファージ由来の炎症性サイトカインの関与が想定されている。感染症に罹患すると、感染性微生物の排除に向けて免疫系は作動し、様々な免疫担当細胞が活性化される。感染性微生物の排除がうまく行われない場合は、更なる免疫担当細胞の活性化が生じ、その結果、多量のサイトカインが分泌され、マクロファージの活性化と血球の貪食が生じる。患者血清中には、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-6 などの炎症性サイトカインの上昇が認められる。しかしながら、サイトカインネットワークの中で、どのサイトカインがプライマリなトリガーかは不明である。また、Epstein-Barr virus (EBV) 感染症の場合、ウイルスの標的は通常唾液腺や B 細胞であるが、EBV 関連血球貪食症候群 (EBV-AHS) では、T 細胞に感染し¹⁸⁾、感染した T 細胞が活性化して TNF- α や IFN- γ などを産生する

と考えられている。TNF- α や IFN- γ は、マクロファージからも産生されるが、マクロファージ自身に対する活性化因子でもある。LAHS の場合、リンパ腫細胞自体からサイトカインが産生されると推定されている。EBV 感染 T 細胞性リンパ腫モデルでは、リンパ腫細胞における TNF- α の転写が亢進していることが報告されている¹⁹⁾。

AAHS の発症については、1) 血球に対する自己抗体を介する機序、2) 免疫複合体を介する機序、3) サイトカインを介する機序が想定されている¹⁴⁾ (図 1)。

1) 自己抗体を介する機序

我々は、抗顆粒球抗体、抗赤血球抗体、抗血小板抗体等の血球に対する自己抗体が産生され、それぞれの血球に対するマクロファージの貪食を認めた症例を経験した⁸⁾。血球に対して産生された自己抗体は、血球に結合し、抗体が結合した感作血球は、マクロファージに認識され、マクロ

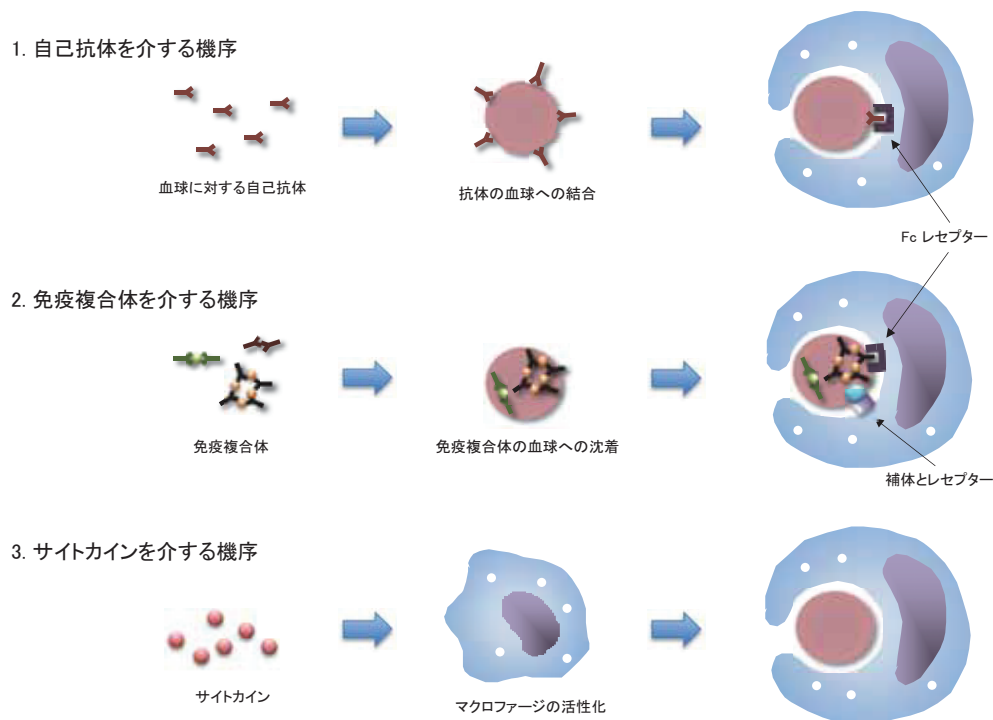


図 1 自己免疫関連血球貪食症候群の機序

ファージのFcレセプターと血球に結合した抗体のFc部分との結合を介して、血球は、マクロファージに貪食される。実験的にも、抗体を結合した血球は、貪食細胞のFcレセプターにより認識・貪食されることが証明されている¹²⁾。また、動物実験にて、血球に対する抗体投与により、マクロファージによる血球貪食がもたらされる事実が報告されている²⁰⁾。全身性エリテマトーデスやエバンス症候群等の血球に対する自己抗体が産生される自己免疫疾患では、本機序により血球の貪食が起こると考えられる。

2) 免疫複合体を介する機序

全身性エリテマトーデスでは、多量の免疫複合体が産生され、患者血液中に存在する。この免疫複合体は腎臓に沈着し、腎炎を引き起こすことが知られているが、骨髄などでも免疫複合体が存在し、血球に沈着すると考えられる。補体の結合を伴い、血球に沈着した免疫複合体中の抗体のFcとマクロファージのFcレセプターとの結合を介し、血球がマクロファージに貪食される機序が想定されている²¹⁾。

3) サイトカインを介する機序

サイトカインが関与するHPSの発症機序について上述したが、AAHSの場合もサイトカインの関与が推察されている。成人発症スチル病や血管炎症候群では、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-18、M-CSFなど多くのサイトカインが産生されている。これらのサイトカインによりマクロファージが活性化され、その結果、活性化したマクロファージが血球を貪食すると考えられる。本来、マクロファージは、老化した血球や死細胞を速やかに認識・貪食し、排除する役割を有している。死細胞の認識・貪食に関わる分子機構 (eat me signal)、つまり、死細胞のどの分子 (リガ

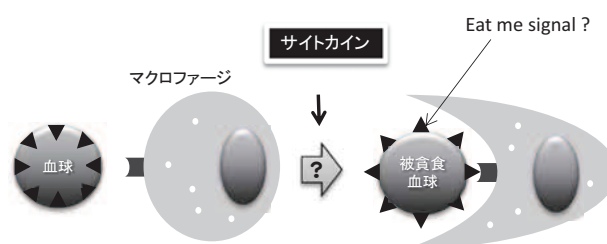


図2 貪食細胞 (マクロファージ) と被貪食血球

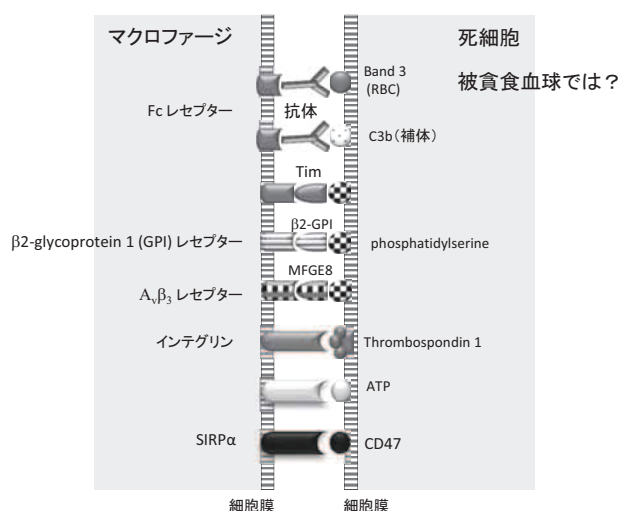


図3 死細胞の認識・貪食に関わる分子と受容体

ンド) をマクロファージのどのレセプターを使って認識するかの研究は進んでいるものの、本症候群で見られる“生きた”血球の貪食の機序については不明である。サイトカインが、被貪食細胞である血球にどのような分子の発現を誘導し、どのような分子をマクロファージが認識するのか、あるいは、被貪食細胞である“生きた”血球も、サイトカインにより eat me signal などの死細胞の処理に関連する分子発現が誘導されるのか、今後、研究を進展させる必要がある (図2, 3)。

臨床症状・検査所見

HPS にみられる臨床症状として、持続する発熱、肝脾腫、貧血症状、出血、リンパ節腫脹、黄

疸などがある。また、FHLの約40%の症例が神経症状を呈する²²⁾。

検査値異常としては、血球減少、凝固異常、肝障害、高LDH血症、高トリグリセリド血症、高フェリチン血症、高sIL-2R (sCD 25) 血症などがみられる。とりわけ、血球減少は重要である。しかし、時に、血球貪食が明らかであるにもかかわらず、血球減少をみない例がある。それらの経過を追うと、血球数が減少してくる場合が多い。従って、相対的血球減少も本症候群の存在を示唆する所見となりうる。凝固異常については、必ずしも播種性血管内凝固症候群(DIC)の診断基準を満たさなくても、PTやAPTTの延長、低フィブリノーゲン血症及びFDP・Dダイマーの上昇などの所見がみられる。肝障害は、活性化マクロファージの浸潤やサイトカインによりもたらされ、時に肝不全に至る。高トリグリセリド血症は、TNF- α により、リポ蛋白リパーゼ活性が抑制されるために生じるが、成人例では、上昇する例は少ないとの報告もある。また、大多数の症例で、血清フェリチン値が著増し、HPSの重要な検査値異常と考えられている。

AAHSの臨床症状・検査所見は、他のHPSの臨床症状・検査所見と必ずしも同一ではない。我々の最近の解析結果¹⁵⁾では、発熱を呈する頻度は約90%であり、40-50%にリンパ節腫脹及び肝脾腫が見られた。しかし、発熱は、基礎疾患自体もみられるため、必ずしもHPSに特異的な所見とは限らない。末梢血所見では、大半の症例が血球減少症を呈する。発症スチル病を基礎とする症例では、骨髄での血球貪食が明らかであるにもかかわらず血球減少を認めない症例も存在する。凝固異常の頻度は約50%である。また、CRPについては、全身性エリテマトーデスを基礎とする症

例では、正常から低値をとる傾向にある。血清フェリチン値は、多くの症例で高値を呈するが、高フェリチン血症を呈さない症例も約20%存在する。

骨髄所見では、活性化マクロファージによる白血球、赤血球及び血小板の3系統血球にわたる貪食像を認める。特定の血球を貪食する場合も見られる。マクロファージが血球を貪食して間もない時期の血液像をみると、取り込まれた血球の周りに細かい間隙が見られる。たまたま、マクロファージに血球が重なった場合は、血球周囲の間隙は見られない。また、経過ともに取り込まれた血球は処理され、断片化・融解していく。骨髄の細胞密度は、過形成から低形成までさまざまであるが、病勢が進行すると、著しい骨髄低形成を呈するようになる²³⁾。

診 断

持続する発熱があり、原因不明の血球減少が進行する場合、HPSを疑う必要がある。更に、血清フェリチン値が高値であれば、その可能性が高い。確定診断のためには、骨髄検査等にてマクロファージによる血球貪食像の有無を確認する。

表4AにFHLの診断基準を示す。FHLの診断基準は、2007年に修正され、分子学的診断にて特異的な遺伝子異常を認めるか、臨床所見により診断する²⁴⁾。臨床所見による診断では、①発熱、②脾腫、③血球減少、④高トリグリセリド血症または低フィブリノーゲン血症、⑤血球貪食像、⑥NK細胞活性の欠損または低下、⑦高フェリチン血症(フェリチン $\geq 500 \mu\text{g/L}$)、⑧高sIL-2R血症(sIL-2R $\geq 2400 \text{ U/mL}$)のうち5項目以上を満たせば、診断できる。なお、遺伝子変異やNK細胞活性はルーチンには測定できないため、遺伝

表4 診断

A. 一次性HPSの診断基準 (Histiocytes Society: *Pediatr Blood Cancer* 48:124, 2007)

以下の1または2のいずれかを満たせば、HPS (HLH) と診断できる。

- 1 分子学的診断が遺伝性HLHと一致する (*perforin*, *MUNC13-4*, *syntaxin11* 遺伝子変異など)
- 2 症状、検査所見による診断基準 (①-⑧の5項目以上を満たす)

①発熱

②脾腫

③末梢血で2系統以上の血球減少

Hb < 9g/dL (4週以下の乳児では <10.0 g/dL)

血小板 $\leq 100 \times 10^9/L$ 好中球 $\leq 1 \times 10^9/L$

④高トリグリセリド血症または低フィブリノーゲン血症

空腹時トリグリセリド値 $\geq 3 \text{ mmol/L}$; フィブリノーゲン $< 1.5 \text{ g/L}$

⑤骨髓、髄液またはリンパ節における血球貪食像 (悪性腫瘍の所見なし)

⑥NK細胞活性低下または欠損

⑦高フェリチン血症 ($\geq 500 \mu\text{g/L}$)⑧高可溶性IL-2受容体 (sCD25) 血症 ($\geq 2400 \text{ U/mL}$)

初診時に血球貪食活性が証明されない場合は、更なる検索が推奨される。骨髓組織で明らかな所見が認められない場合は、他の臓器から診断に有用な組織が得られることがある。また、骨髓穿刺を繰り返すことも有用である。

* 診断を強く支持する所見: (a) 髄液での細胞 (単核球) 数增多または蛋白増加、(b) 肝生検にて慢性持続性肝炎に類似した組織像

* 診断に一致する症状、検査所見: 脳髄膜症状、リンパ節腫脹、黄疸、浮腫、紅斑、肝酵素異常、低蛋白血症、低ナトリウム血症、VLDL上昇、HDL低下

B. AAHSの診断基準 (Kumakura S, et al. *Mod Rheumatol* 14:205, 2004)

基本項目

1 血球減少 (末梢血で2系統以上)。

2 骨髓、リンパ節などでの血球を貪食する組織球の増加。

3 原疾患が活動期にあるか、増悪期であること。

4 感染症、悪性腫瘍など他に反応性血球貪食症候群をきたす疾患の合併がないこと。

参考項目

1 血球に対する自己抗体陽性。

2 高熱、高フェリチン血症、高LDH血症を伴わないこともある。

除外項目

再生不良性貧血、骨髓異形成症候群など血球減少をきたす血液疾患。

的なHPSが疑われる場合は、専門機関における遺伝子変異の検索に加え、NK細胞活性を測定することが求められる。

二次性 (反応性) HPSの診断は、上記の診断基準に準じて行われることが多い。しかしながら、二次性HPSでは、遺伝子変異は勿論、NK細胞活性の欠損または低下は基本的に生じない。幾つか提唱はされているもの^{25,26)}、二次性HPSの診断のための新たな基準の策定が求められるところである。

感染症に罹患した症例において、血球減少が進行する場合は、血清フェリチン値を測定し、その上昇がみられればHPSの可能性がある。必要に応じて、血球貪食像を確認する。IAHSは、ウイルス、細菌、真菌、リケッチアなど様々な感染症

に続発することが知られている。近年では、日本紅班熱や重症熱性血小板減少症候群に発症した症例が報告されている。なお、EBVの検出には、real-time PCR法による末梢血中のEBV・ゲノムコピー数の測定が有用である。

LAHSでは、持続する発熱と血球減少症などHPSの症状より、リンパ腫の存在が明らかになることがある。リンパ腫の病型としては、diffuse large B cell lymphoma (DLBL)をはじめ多くの病型に続発する。骨髓穿刺では、リンパ腫細胞の浸潤の有無とともに、免疫グロブリン重鎖、T細胞受容体遺伝子の再構成の解析 (サザンブロット法) を行い、クローナリティおよび浸潤細胞の細胞起源について検索する。

AAHSの診断基準を表4Bに示す。AAHSの

基礎疾患自体が発熱や脾腫を呈することがあるため、FHLの診断基準をそのまま用いることは妥当でない²⁷⁾。また、必ずしも高フェリチン血症を示さない場合も有るため、高フェリチン血症を示さないことがAAHSを除外する根拠になりにくいと思われる。表4 Bは、著者が提唱した診断基準であり、①血球減少、②血球貪食像、③基礎疾患の活動性、④感染症等他の二次性HPSの除外の4項目からなる^{14,28)}。末梢血での血球減少症と組織学的にマクロファージ(組織球)による血球貪食像を認め、原疾患の活動性が高く、かつ、感染症など他にHPSをきたす要因が除外されれば、AAHSと診断する。成人発症スチル病や血管炎症候群など、全身性炎症病態を呈する疾患では、通常、末梢血白血球数や血小板数は増加を呈する。このような例では、経過とともに血球数が減少してくるなど相対的血球減少症の存在が重要なサインとなる¹³⁾。なお、自己免疫疾患としての活動性が低い患者にHPSが生じた場合は、CMVや真菌等による日和見感染に関連したHPS(IAHS)の可能性を積極的に検討する。

治 療

一次性HPS(FHL)の治療として、HLH-2004プロトコールが提唱されている²⁴⁾。デキサメタゾン、エトポシド及びシクロスポリンの併用を基本とする。遺伝子異常により生じる疾患の根本的療法として現時点では幹細胞移植が推奨されているが、今後の新たな治療法の開発が望まれる。

二次性HPSの治療は、基礎疾患に対する治療を強化することで病勢の鎮静化と治癒を図ることが基本である。基礎疾患に対する治療強化により、HPSの原因となった過剰な炎症、逸脱した免疫制御機構の是正が期待できる。IAHSでは、抗菌

薬、抗ウイルス薬などの各種感染症治療を行う。過免疫状態が持続し血球減少等の症状が増悪・進行する場合は、過剰な炎症を抑制する目的でステロイド剤等の免疫抑制療法を実施することがある。この場合、出来るだけ短期間の投与とし、感染症増悪のリスクを考慮して、感染症の治療を強化する。

LAHSに対しては、リンパ腫の病型・病期に応じた治療が基本となる。T/NK-LAHSの予後はB-LAHSに比べ一般的に不良である。節外性NK/T細胞性リンパ腫、鼻型(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type)の進行例に対して、近年、エトポシドやL-アスパラギナーゼを用いた多剤併用化学療法の有効性が報告されている。

AAHSの治療の目的は、他の二次性HPSと同様、基礎疾患に対する治療を強化し、活動性の低下を図り、過剰な炎症や自己抗体産生など異常な免疫応答を是正することである。AAHSの治療の第一選択は、ステロイド療法であり、約60%の症例が同療法にて改善する¹⁵⁾。ステロイド療法無効例には、従来より、シクロスポリン療法、シクロホスファミド・パルス療法または免疫グロブリン療法などが実施されてきた。それらの中では、シクロホスファミド・パルス療法の有効性が高い¹⁵⁾。近年では、TNFまたはIL-6阻害薬、あるいは抗CD20抗体などの生物学的製剤が用いられ、良好な結果が得られている¹⁵⁾。今後、新たに登場した生物学的製剤は、AAHSの治療選択に重要な位置を占めるものと考えられる。

文 献

- 1) Scott RB, Rob-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* ii: 194, 1939
- 2) Rappaport H. Tumors of the hematopoietic systems. In: Atlas of tumor pathology, Armed Forces Institutes of Pathology, Washington DC, p 49, 1966
- 3) Farquhar JW, Claireaux AF. Familial hemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 27: 519, 1952
- 4) Risdall RJ, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 44: 993, 1979
- 5) Kadin ME, et al. Erythrophagocytic T gamma lymphoma: a clinicopathologic entity resembling malignant histiocytosis. *N Engl J Med* 304: 648, 1981
- 6) Jaffe ES, et al. Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Am J Med* 75: 741, 1983
- 7) Murase T, et al. An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 111: 826, 2000
- 8) Kumakura S, et al. Autoimmune-associated hemophagocytosis. *Am J Hematol* 50: 148, 1995
- 9) Kumakura S, et al. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Med* 102: 113, 1997
- 10) Kumakura S, et al. Adult onset Still's disease-associated hemophagocytosis. *J Rheumatol* 24: 1645, 1997
- 11) Takahashi K, Kumakura S, et al. Reactive hemophagocytosis in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 37: 550, 1998
- 12) Kumakura S, et al. Neutrophil phagocytosis in Felty's syndrome. *Am J Med* 111: 579, 2001
- 13) Kumakura S, et al. Hemophagocytosis associated with MPO-ANCA positive vasculitis in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 20: 411, 2002
- 14) Kumakura S, et al. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. (Review) *Mod Rheumatol* 14: 205, 2004
- 15) Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis Rheumatol* 66: 2297, 2014
- 16) Ishii E, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 86: 58, 2007
- 17) Stepp SE, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 286: 1957, 1999
- 18) Kawaguchi H, et al. Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 92: 1444, 1993
- 19) Lay JD, 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* 100: 1969, 1997
- 20) Simpson DM, Ross R. Effects of heterologous anti-neutrophil serum in guinea pigs. *Hematologic and ultrastructural observations. Am J Pathol* 65: 79, 1971
- 21) Wong KF, et al. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med* 114: 387, 1991
- 22) Horne A, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 140: 327, 2008
- 23) Kumakura S, et al. Hemophagocytic syndrome, a possible association with aplastic anemia? *Internal Med* 42: 1262, 2003
- 24) Henter JI, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 48: 124, 2007
- 25) Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 66: 135, 1997
- 26) Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 65: 215, 1997
- 27) Kumakura S. Validity in the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome: comment on the article by Fardet et al. *Arthritis Rheumatol* 67: 587, 2015
- 28) Karpouzas GA. Hematologic and lymphoid abnormalities in SLE. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th Ed. Wallace DJ, Hahn BH, ed. Elsevier. Philadelphia. p 426, 2013.