**先天性代謝異常症に合併する血球貪食性リンパ組織球症(HLH)の調査**

返信先：〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

　　　　　　　　　　　　　　滋賀医科大学小児科学講座　松川　幸弘 ym0302@belle.shiga-med.ac.jp

施設名 　　　　　　　　　　　記載医師 　　　　　　　　　　　記入年月日

連絡先(TEL　　　　　　 E-mail　　　　　　　 ＠　　　　　　　 ）

**<<調査>>**

2000年1月～2022年3月までの期間において、先天性代謝異常症（リジン尿性蛋白不耐症、Wolman病、メチルマロン酸血症など）と診断されている症例において、HLH（HLH疑いを含む）と診断された症例のご経験があるかをお伺い致します。

1. **先天性代謝異常症（リジン尿性蛋白不耐症、Wolman病、メチルマロン酸血症など）と診断された症例で、HLH（下記、８つの診断基準のうち５つ以上を満たすもの）を合併した症例もしくは、HLH疑い（下記、８つの診断基準のうち３つ以上を満たすもの、あるいは担当医がHLHであると判断した症例）と考えられる症例**

□ない → 質問は以上です。ご協力、ありがとうございました。

□ある → **2**以降の質問にご回答ください。

**＜HLH診断基準（HLH-2004）＞**

HLHの診断は下記のa)またはb)を満たすことによりなされる。

a)HLHをきたす遺伝子異常を有する

b)下記の８つの診断項目のうち５つ以上を満たす

1.発熱

2.脾腫

3.２系統以上の血球減少(ヘモグロビン＜9.0g/dL、血小板<10万/μL、好中球<1,000/μL)

4.高トリグリセリド血症または低フィブリノゲン血症、空腹時トリグリセリド≧265mg/dL、

フィブリノゲン≦150mg/dL

5.骨髄、脾臓、リンパ節での血球貪食像

6.NK細胞活性の欠損または低下

7.フェリチン≧500ng/μL

8.可溶性IL-2受容体≧2,400U/mL

**＜症例１：複数症例のご経験がある施設については症例２以降も記載下さい＞**

**2. 患者プロフィール**

性：□男　　□女

生年月：年　　　月

先天性代謝異常症の診断日：　年　　　月

原疾患名（先天性代謝異常症）：

遺伝子検査の結果（わかる場合のみ）：

**3. HLH発症時の先天性代謝異常症の状況**

**3-1. HLH発症時の先天性代謝異常症の状態**

□HLH発症前と変化なし

□HLH発症前と比較し病状が悪化

（病状の悪化について詳しく教えて下さい：　　　　　　　　　　　　　　　　　）

　**3-2 HLH発症前の先天性代謝異常症に対する治療(複数回答可)**

　□蛋白制限食　□脂質制限食　 □アミノ酸補充　□充分なカロリー摂取

□L-カルニチン□ビオチン　　　□特殊ミルク　　□非加熱コンスターチ

□L-アルギニン□L-シトルリン　□酵素補充　　　□血液透析

□その他(薬剤名等　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　)

□上記のいずれも使用なし

**3-3 HLH発症後の先天性代謝異常症に対する治療**

□変更なし

□変更あり→治療内容を選択してください(複数回答可)

□蛋白制限食　□脂質制限食　 □アミノ酸補充　□充分なカロリー摂取

□L-カルニチン□ビオチン　　　□特殊ミルク　　□非加熱コンスターチ

□L-アルギニン□L-シトルリン　□酵素補充　　　□血液透析

□その他(薬剤名等　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　)

□上記のいずれも使用なし

**4. HLH発症の原因**

□感染症（詳細：　　　　　　　　　　　　　）

□薬剤（詳細：　　　　　　　　　　　　　　）

□原疾患（先天性代謝異常症）の悪化

□その他（詳細：　　　　　　　　　　　　　）

□原因不明

**5. HLH診断時の状況**

HLH発症時の診断年月：　年　　　月

**5-1.HLH診断基準（HLH-2004）のうち基準を満たしたものにチェックを入れてください。**

□HLHをきたす遺伝子異常を有する

□発熱

□脾腫

□２系統以上の血球減少

（ヘモグロビン＜9.0g/dL、血小板<10万/μL、好中球<1,000/μL）

□高トリグリセリド血症または低フィブリノゲン血症

□空腹時トリグリセリド≧265mg/dL、フィブリノゲン≦150mg/dL

□骨髄、脾臓、リンパ節での血球貪食像

□NK細胞活性の欠損または低下

□フェリチン≧500ng/mL

□可溶性IL-2受容体≧2,400U/mL

**5-2.HLH診断時・診断前後の状態を可能な範囲でお答えください。**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **HLH発症前(1~2か月前)** | **HLH診断時** | **治療終了時****(HLHの治療を行った場合)** |
| **発熱（37.5℃以上）** | □あり　□不明　□なし | □あり　□不明　□なし発熱期間（　　）日間 | □あり　□不明　□なし |
| **肝腫大** | □あり　□不明　□なし | □あり　→増悪の有無　□有　□無□不明　□なし | □あり　□不明　□なし |
| **脾腫大** | □あり　□不明　□なし | □あり　→増悪の有無　□有　□無□不明　□なし | □あり　□不明　□なし |
| **骨髄における血液貪食像** | □あり　□不明　□なし | □あり　→増悪の有無　□有　□無□不明　□なし | □あり　□不明　□なし |
| **Hb(g/dL)** |  |  |  |
| **白血球数(/**μL) |  |  |  |
| **好中球(/**μL) |  |  |  |
| **血小板数****(**×104/μL) |  |  |  |
| **AST(U/L)** |  |  |  |
| **ALT(U/L)** |  |  |  |
| **LDH(U/L)** |  |  |  |
| **中性脂肪(mg/dL)** |  |  |  |
| **フィブリノゲン(mg/dL)** |  |  |  |
| **可溶性IL-2レセプター(U/mL)** |  |  |  |
| **フェリチン(ng/**mL) |  |  |  |

**6. HLHに対する一次治療内容(複数回答可)**

　□プレドニゾロン、□デキサメタゾン、□メチルプレドニゾロン(□非パルス・□パルス)、

　□エトポシド、□免疫グロブリン製剤、□シクロスポリン、□リツキシマブ、

□血漿交換

□その他(薬剤名　　　　　　　　　　)

□上記のいずれも使用なし

**一次治療に対する効果判定**

□寛解となった

□寛解を得られなかった→「5.HLHに対する二次治療内容」の回答お願いします。

＊寛解の定義(以下の全てを満たす場合を寛解とする)

1)発熱なし(37.5度未満)

2)脾腫なし

3)血球減少なし(Hb≧9.0g/dL、血小板≧100,000/L、好中球≧500/μL),

4)高トリグリセリド血症なし(空腹時中性脂肪<265mg/dL)

5)低フィブリノーゲン血症なし(>150mg/dL)

6)高フェリチン血症なし(<500ng/mL)

7)髄液蛋白・細胞数増多なし(髄液検査施行例のみ)

一次治療に対するコメントがあれば記載ください。

**7. HLHに対する二次治療内容(複数回答可)**

**\*一次治療で寛解を得られなかった症例のみ回答**

□プレドニゾロン、□デキサメタゾン、□メチルプレドニゾロン(□非パルス・□パルス)、

　□エトポシド、□免疫グロブリン製剤、□シクロスポリン、□リツキシマブ、

□血漿交換、　□造血幹細胞移植

□その他(薬剤名　　　　　　　 　　　)

□上記のいずれも使用なし

**二次治療に対する効果判定**

□寛解となった

□寛解を得られなかった

二次治療に対するコメントがあれば記載ください。

 **8. HLHの再燃**

 □なし・□あり(　　 年　　 月)

**9. 最終観察時点の状態**

　最終観察：　　　　　年　　　　　月

　□生存

　□死亡　（死因：　　　　　　　　　　　　　　　　　 　　　　　　　　　　）

**10. その他（本症例のHLHの治療や臨床情報についてコメントがあればお書きください）**

**＜症例２：複数症例のご経験がある施設についてはこちらも記載下さい＞**

**2. 患者プロフィール**

性：□男　　□女

生年月：年　　　月

先天性代謝異常症の診断日：　年　　　月

原疾患名（先天性代謝異常症）：

遺伝子検査の結果（わかる場合のみ）：

**3. HLH発症時の先天性代謝異常症の状況**

**3-1. HLH発症時の先天性代謝異常症の状態**

□HLH発症前と変化なし

□HLH発症前と比較し病状が悪化

（病状の悪化について詳しく教えて下さい：　　　　　　　　　　　　　　　　　）

　**3-2 HLH発症前の先天性代謝異常症に対する治療(複数回答可)**

　□蛋白制限食　□脂質制限食　 □アミノ酸補充　□充分なカロリー摂取

□L-カルニチン□ビオチン　　　□特殊ミルク　　□非加熱コンスターチ

□L-アルギニン□L-シトルリン　□酵素補充　　　□血液透析

□その他(薬剤名等　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　)

□上記のいずれも使用なし

**3-3 HLH発症後の先天性代謝異常症に対する治療**

□変更なし

□変更あり→治療内容を選択してください(複数回答可)

□蛋白制限食　□脂質制限食　 □アミノ酸補充　□充分なカロリー摂取

□L-カルニチン□ビオチン　　　□特殊ミルク　　□非加熱コンスターチ

□L-アルギニン□L-シトルリン　□酵素補充　　　□血液透析

□その他(薬剤名等　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　)

□上記のいずれも使用なし

**4. HLH発症の原因**

□感染症（詳細：　　　　　　　　　　　　　）

□薬剤（詳細：　　　　　　　　　　　　　　）

□原疾患（先天性代謝異常症）の悪化

□その他（詳細：　　　　　　　　　　　　　）

□原因不明

**5. HLH診断時の状況**

HLH発症時の診断年月：　年　　　月

**5-1.HLH診断基準（HLH-2004）のうち基準を満たしたものにチェックを入れてください。**

□HLHをきたす遺伝子異常を有する

□発熱

□脾腫

□２系統以上の血球減少

（ヘモグロビン＜9.0g/dL、血小板<10万/μL、好中球<1,000/μL）

□高トリグリセリド血症または低フィブリノゲン血症

□空腹時トリグリセリド≧265mg/dL、フィブリノゲン≦150mg/dL

□骨髄、脾臓、リンパ節での血球貪食像

□NK細胞活性の欠損または低下

□フェリチン≧500ng/mL

□可溶性IL-2受容体≧2,400U/mL

**5-2.HLH診断時・診断前後の状態を可能な範囲でお答えください。**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **HLH発症前****(1~2か月前)** | **HLH診断時** | **治療終了時****(HLHの治療を行った場合)** |
| **発熱（37.5℃以上）** | □あり　□不明　□なし | □あり　□不明　□なし発熱期間（　　）日間 | □あり　□不明　□なし |
| **肝腫大** | □あり　□不明　□なし | □あり　→増悪の有無　□有　□無□不明　□なし | □あり　□不明　□なし |
| **脾腫大** | □あり　□不明　□なし | □あり　→増悪の有無　□有　□無□不明　□なし | □あり　□不明　□なし |
| **骨髄における血液貪食像** | □あり　□不明　□なし | □あり　→増悪の有無　□有　□無□不明　□なし | □あり　□不明　□なし |
| **Hb(g/dL)** |  |  |  |
| **白血球数(/**μL) |  |  |  |
| **好中球(/**μL) |  |  |  |
| **血小板数****(**×104/μL) |  |  |  |
| **AST(U/L)** |  |  |  |
| **ALT(U/L)** |  |  |  |
| **LDH(U/L)** |  |  |  |
| **中性脂肪(mg/dL)** |  |  |  |
| **フィブリノゲン(mg/dL)** |  |  |  |
| **可溶性IL-2レセプター(U/mL)** |  |  |  |
| **フェリチン(ng/**mL) |  |  |  |

**6. HLHに対する一次治療内容(複数回答可)**

　□プレドニゾロン、□デキサメタゾン、□メチルプレドニゾロン(□非パルス・□パルス)、

　□エトポシド、□免疫グロブリン製剤、□シクロスポリン、□リツキシマブ、

□血漿交換

□その他(薬剤名　　　　　　　　　　)

□上記のいずれも使用なし

**一次治療に対する効果判定**

□寛解となった

□寛解を得られなかった→「5.HLHに対する二次治療内容」の回答お願いします。

＊寛解の定義(以下の全てを満たす場合を寛解とする)

1)発熱なし(37.5度未満)

2)脾腫なし

3)血球減少なし(Hb≧9.0g/dL、血小板≧100,000/L、好中球≧500/μL),

4)高トリグリセリド血症なし(空腹時中性脂肪<265mg/dL)

5)低フィブリノーゲン血症なし(>150mg/dL)

6)高フェリチン血症なし(<500ng/mL)

7)髄液蛋白・細胞数増多なし(髄液検査施行例のみ)

一次治療に対するコメントがあれば記載ください。

**7. HLHに対する二次治療内容(複数回答可)**

**\*一次治療で寛解を得られなかった症例のみ回答**

□プレドニゾロン、□デキサメタゾン、□メチルプレドニゾロン(□非パルス・□パルス)、

　□エトポシド、□免疫グロブリン製剤、□シクロスポリン、□リツキシマブ、

□血漿交換、　□造血幹細胞移植

□その他(薬剤名　　　　　　　 　　　)

□上記のいずれも使用なし

**二次治療に対する効果判定**

□寛解となった

□寛解を得られなかった

二次治療に対するコメントがあれば記載ください。

 **8. HLHの再燃**

 □なし・□あり(　　 年　　 月)

**9. 最終観察時点の状態**

　最終観察：　　　　　年　　　　　月

　□生存

　□死亡　（死因：　　　　　　　　　　　　　　　　　 　　　　　　　　　　）

**10. その他（本症例のHLHの治療や臨床情報についてコメントがあればお書きください）**

**＜症例3：複数症例のご経験がある施設についてはこちらも記載下さい＞**

**2. 患者プロフィール**

性：□男　　□女

生年月：年　　　月

先天性代謝異常症の診断日：　年　　　月

原疾患名（先天性代謝異常症）：

遺伝子検査の結果（わかる場合のみ）：

**3. HLH発症時の先天性代謝異常症の状況**

**3-1. HLH発症時の先天性代謝異常症の状態**

□HLH発症前と変化なし

□HLH発症前と比較し病状が悪化

（病状の悪化について詳しく教えて下さい：　　　　　　　　　　　　　　　　　）

　**3-2 HLH発症前の先天性代謝異常症に対する治療(複数回答可)**

　□蛋白制限食　□脂質制限食　 □アミノ酸補充　□充分なカロリー摂取

□L-カルニチン□ビオチン　　　□特殊ミルク　　□非加熱コンスターチ

□L-アルギニン□L-シトルリン　□酵素補充　　　□血液透析

□その他(薬剤名等　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　)

□上記のいずれも使用なし

**3-3 HLH発症後の先天性代謝異常症に対する治療**

□変更なし

□変更あり→治療内容を選択してください(複数回答可)

□蛋白制限食　□脂質制限食　 □アミノ酸補充　□充分なカロリー摂取

□L-カルニチン□ビオチン　　　□特殊ミルク　　□非加熱コンスターチ

□L-アルギニン□L-シトルリン　□酵素補充　　　□血液透析

□その他(薬剤名等　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　)

□上記のいずれも使用なし

**4. HLH発症の原因**

□感染症（詳細：　　　　　　　　　　　　　）

□薬剤（詳細：　　　　　　　　　　　　　　）

□原疾患（先天性代謝異常症）の悪化

□その他（詳細：　　　　　　　　　　　　　）

□原因不明

**5. HLH診断時の状況**

HLH発症時の診断年月：　年　　　月

**5-1.HLH診断基準（HLH-2004）のうち基準を満たしたものにチェックを入れてください。**

□HLHをきたす遺伝子異常を有する

□発熱

□脾腫

□２系統以上の血球減少

（ヘモグロビン＜9.0g/dL、血小板<10万/μL、好中球<1,000/μL）

□高トリグリセリド血症または低フィブリノゲン血症

□空腹時トリグリセリド≧265mg/dL、フィブリノゲン≦150mg/dL

□骨髄、脾臓、リンパ節での血球貪食像

□NK細胞活性の欠損または低下

□フェリチン≧500ng/mL

□可溶性IL-2受容体≧2,400U/mL

**5-2.HLH診断時・診断前後の状態を可能な範囲でお答えください。**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **HLH発症前****(1~2か月前)** | **HLH診断時** | **治療終了時****(HLHの治療を行った場合)** |
| **発熱（37.5℃以上）** | □あり　□不明　□なし | □あり　□不明　□なし発熱期間（　　）日間 | □あり　□不明　□なし |
| **肝腫大** | □あり　□不明　□なし | □あり　→増悪の有無　□有　□無□不明　□なし | □あり　□不明　□なし |
| **脾腫大** | □あり　□不明　□なし | □あり　→増悪の有無　□有　□無□不明　□なし | □あり　□不明　□なし |
| **骨髄における血液貪食像** | □あり　□不明　□なし | □あり　→増悪の有無　□有　□無□不明　□なし | □あり　□不明　□なし |
| **Hb(g/dL)** |  |  |  |
| **白血球数(/**μL) |  |  |  |
| **好中球(/**μL) |  |  |  |
| **血小板数****(**×104/μL) |  |  |  |
| **AST(U/L)** |  |  |  |
| **ALT(U/L)** |  |  |  |
| **LDH(U/L)** |  |  |  |
| **中性脂肪(mg/dL)** |  |  |  |
| **フィブリノゲン(mg/dL)** |  |  |  |
| **可溶性IL-2レセプター(U/mL)** |  |  |  |
| **フェリチン(ng/**mL) |  |  |  |

**6. HLHに対する一次治療内容(複数回答可)**

　□プレドニゾロン、□デキサメタゾン、□メチルプレドニゾロン(□非パルス・□パルス)、

　□エトポシド、□免疫グロブリン製剤、□シクロスポリン、□リツキシマブ、

□血漿交換

□その他(薬剤名　　　　　　　　　　)

□上記のいずれも使用なし

**一次治療に対する効果判定**

□寛解となった

□寛解を得られなかった→「5.HLHに対する二次治療内容」の回答お願いします。

＊寛解の定義(以下の全てを満たす場合を寛解とする)

1)発熱なし(37.5度未満)

2)脾腫なし

3)血球減少なし(Hb≧9.0g/dL、血小板≧100,000/L、好中球≧500/μL),

4)高トリグリセリド血症なし(空腹時中性脂肪<265mg/dL)

5)低フィブリノーゲン血症なし(>150mg/dL)

6)高フェリチン血症なし(<500ng/mL)

7)髄液蛋白・細胞数増多なし(髄液検査施行例のみ)

一次治療に対するコメントがあれば記載ください。

**7. HLHに対する二次治療内容(複数回答可)**

**\*一次治療で寛解を得られなかった症例のみ回答**

□プレドニゾロン、□デキサメタゾン、□メチルプレドニゾロン(□非パルス・□パルス)、

　□エトポシド、□免疫グロブリン製剤、□シクロスポリン、□リツキシマブ、

□血漿交換、　□造血幹細胞移植

□その他(薬剤名　　　　　　　 　　　)

□上記のいずれも使用なし

**二次治療に対する効果判定**

□寛解となった

□寛解を得られなかった

二次治療に対するコメントがあれば記載ください。

 **8. HLHの再燃**

 □なし・□あり(　　 年　　 月)

**9. 最終観察時点の状態**

　最終観察：　　　　　年　　　　　月

　□生存

　□死亡　（死因：　　　　　　　　　　　　　　　　　 　　　　　　　　　　）

**10. その他（本症例のHLHの治療や臨床情報についてコメントがあればお書きください）**

質問は以上になります。

ご協力ありがとうございました。

研究代表者

滋賀医科大学小児科　松川幸弘