

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591577

研究課題名(和文)血球貪食症候群における包括的治療法確立に関する研究

研究課題名(英文)Study on the comprehensive treatment strategy of hemophagocytic syndrome

研究代表者

大賀 正一(OHGA, Shouichi)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60233053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝性および続発性の血球貪食症候群/血球貪食リンパ組織球症(HLH)に対する包括的治療戦略について検討した。遺伝性HLHには、根治療法としての非血縁臍帯血移植の有用性とその課題を明らかにした。一方、続発性のうち最も重症なEBウイルス関連と新生児単純ヘルペスウイルス関連には早期免疫調節の有効性を実証した。特にEBウイルス関連には、感染細胞を同定して基礎疾患となる免疫不全症を除外する必要がある。

研究成果の概要(英文)：We studied the comprehensive treatment strategy of inherited or secondary hemophagocytic syndrome (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH). In patients with inherited HLH, the utility and critical issues of unrelated donor umbilical cord blood transplantation (UCBT) as the curative therapy were reported. On the other hand, the early non-cytotoxic immunomodulation therapy was verified to be curable for patients with severe secondary HLH including Epstein-Barr virus (EBV)-associated HLH and neonatal herpes simplex virus (HSV)-associated HLH. Targeted cells of infection should be determined to exclude the underlying primary immunodeficiency diseases especially for the curative treatment of EBV-associated lymphoproliferative disease.

研究分野：医歯薬学

キーワード：血球貪食症候群 EBウイルス リンパ増殖性疾患 造血細胞移植 免疫化学療法 抗サイトカイン療法

1. 研究開始当初の背景

血球貪食症候群/血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) はマクロファージ活性化症候群とほぼ同義であり、免疫の異常活性化を呈する危急症である。本症は遺伝性 HLH (FHL など) と Epstein-Barr virus (EBV) を中心とする感染症、自己免疫疾患、リンパ腫などを背景に発症する続発性 HLH に大別される。重症例には国際診断基準と etoposide (VP16) を用いた HLH2004 プロトコールが試されるが、その適応には混乱がある。(1) 遺伝性 HLH に対してどのように病勢を調整し、いつどのような造血細胞移植を根治療法として行ったらいいか？(2) 続発性 HLH のうち最も重症な EBV-HLH と新生児単純ヘルペスウイルス関連 (HSV-HLH) にどんな根治療法を行うべきか？などは、明らかでなかった。さらに、WHO 造血器腫瘍分類 2008 における EBV 陽性全身性 T 細胞リンパ増殖性疾患 (LPD) の疾患概念には EBV-HLH と慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) が包含されるため、その診療に混乱がもたらされた。海外では HLH2004 に続く抗体製剤の検討が始まるようになっていたが統一プロトコール開始に至っていなかった。

2. 研究の目的

このような背景から、私たちは HLH の共通病態であるサイトカインストームに対する治療とともに、基礎疾患に応じて根治療法を確立することが必要であると考えた。今回、遺伝性および続発性 HLH のうち、最重症である FHL と頻度が高く治療反応性が多様な EBV-HLH を中心にそれぞれの病因に基づいた包括的治療戦略を確立することを目的として本研究を開始した。

3. 研究の方法

HLH の診断と治療はそれぞれ Henter らの基準と HLH2004 (Pediatr Blood Cancer 2007;48:124) を用いた。遺伝性 HLH は PRF 他の発現と遺伝子解析にて確定診断を行った。EBV-HLH は末梢血 EBV DNA が >200 copy/ml 検出されるもの、また HSV-HLH もウイルスが分離されるか PCR 法で検出されるものとした。CAEBV は診断基準 (Okano et al. Am J Hematol 2007) を満たすものとした。その他の続発性 HLH は自己免疫疾患などの基礎疾患を各診断基準により確定診断した。EBV 関連疾患については、Cell sorter などを用いて感染細胞亜群を高純度で分離し、Clonality や遺伝子発現を含めた細胞特性を解析した。さらに、難治性症例には NOG マウス移入モデル (humanized mice) により感染細胞の特性を検討した。患児と保護者および対照者に研究の意義を説明し、倫理委員会承認された書式の同意を取得して行った。

4. 研究成果

HLH の診断と治療を遺伝性と続発性にわけて検討し、包括的診療指針案を提唱した。

(1) 遺伝性 HLH (FHL2-5 など)

FHL に対する非血縁臍帯血移植の成績向上はわが国の大きな成果であるが、これを全国規模で集積し、乳児期における骨髄非破壊的前処置の至適強度について解析し報告した (表 1. Am J Hematol 2012)。FACS によるスクリーニング法が向上したことにより、最近乳児期早期の診断例が増加している。このような例には非放射線前処置が望ましいが、実際には海外でも晩期生着不全が問題となっている。中枢神経病変が主体の非定型 FHL に対する移植適応、移植後混合キメラの問題が、今後の課題となることを経験した。さらに、FHL に対する非血縁臍帯血移植の方法について全国規模の多施設調査を行い、骨髄非破壊的前処置の有用性を示してその至適強度について報告した (Int J Hematol 2013)。また、顆粒異常を呈する Chediak 東症候群の臨床像を検討し、HLH の合併などについて調査した (Pediatr Blood Cancer 2013)。

(2) EBV-HLH および EBV 関連 LPD

EBV-HLH については 20 年間の自験例の病態と予後因子を検討し、etoposide を使用しない早期の免疫調節療法が約 60% の初感染小児例に寛解をもたらすこと、近年年長児の初感染 EBV-HLH が増加していること、さらに成人例の予後が不良であることを報告した (Pediatr Blood Cancer 2012)。造血細胞移植後に発症する HLH の全国調査 (Pediatr Blood Cancer 2012) からは、生着反応との鑑別が難しく生着不全を起こさない免疫制御療法の確立が必要となることを明らかにした。EBV-HLH の予後因子については上記の結果をさらに全国調査を行って検討し、早期の免疫調節療法がとくに初感染小児例に有用で、成人例よりも予後良好であることなどを大規模研究で確認した (Pediatr Blood Cancer 2014)。さらに、EBV 初感染・再活性化が関連する重症薬疹でも HLH に進展する前段階で免疫調整療法が有用であることを示した (J Microbiol Immunol Infect 2014)。

(3) 他の重症ウイルス性 HLH

EBV 以外の重症ウイルス関連 HLH では、エンテロウイルス関連 HLH の新生児例を経験し、その適正治療について報告した (J Infect Chemother 2013)。全身型単純ヘルペスウイルス感染関連 (HSV-HLH) の新生児においても同様に抗ウイルス剤と併用した早期の抗サイトカイン療法の有用性を確認した (Am J Perinatol 2015)。予後不良で遺伝性 HLH との鑑別が困難な新生児ウイルス性重症 HLH に対して早期の免疫調整療法が必須であるこ

と、また新たな抗サイトカイン療法の開発が必要であることを明らかにした。日本ではHLHの早期診断が進み、新生児、乳児の症例が増加してきた。これらの問題点について韓国血液学会にて招請講演を行った。

(4) その他の続発性 HLH の診断と治療

HLH をおこす急性性壊死性リンパ節炎患者の末梢血リンパ球の遺伝子発現パターンから、リンパ腫関連 HLH と鑑別する方法を提唱した (J Clin Immunol 2013)。

重症川崎病に HLH の前段階であるマクロファージ活性化症候群を合併することがあるが、心嚢液を有する重症型では TNF を介した炎症機転の制御が重要であることを報

した (Scand J Rheumatol 2014)。近年、EBV 血症を持続し HLH をおこすいくつかの新しい原発性免疫不全症が発見された (臨床血液 2014)。小児および若年成人に重症 HLH をおこす 3 大疾患である家族性 HLH (FHL)、EBV-HLH 及び慢性活動性 EBV 感染症 (EBV 持続血症を来す原発性免疫不全症を含む) に対して、年齢、EBV 初感染/再活性化の判定、感染細胞の同定および FACS スクリーニングにより包括的に診断と診療を行う試案を提唱した (図 1)。

新生児 FHL に対する UCBT を用いた緊急移植の方法と、続発性 HLH に対する新たな免疫調節療法の開発が今後の課題である。

表 1. 家族性血球貪食症候群 (FHL) 患児に対する骨髄非破壊的前処置を用いた非血縁臍帯血移植 (文献)

Pt	Sex	Age at		Type	Pre-SCT VP16	Conditioning ^a (mg/m ² , mg/kg)	HLA-match	Cell dose ^b	CNS dis. at CBT	Outcome	Date of CBT	Post-CBT
		Onset	CBT									
1	F	3 m	10 m	FHL2	Yes	BU (140), CY (120), VP16 (900)	5/6	nd	No	G, TMA, deafness	2000 May	11.3 y+
2	F	6 m	11 m	FHL2	Yes	BU (4), CY (120), FLU (120)	5/6	4.5	Yes	G, cGVHD, CNS disease	2002 May	2.7 y
3	F	12 y	15 y	FHL	Yes	FLU (120), MEL (140), ATG (40)	4/6	1.4	No	G, cGVHD, short stature	2001 Jun	10.2 y+
4	F	5 m	7 m	FHL2	No	FLU (125), MEL (180), ATG (45)	6/6	4.6	No	G, DF	2006 May	5.3 y+
5	M	22 d	5 m	FHL3	No	FLU (180), MEL (140)	5/6	2.0	No	late GF	2007 May	4.3 y+
6	M	32 d	4 m	FHL3	Yes	FLU (180), MEL (140), CY (60)	6/6	2.5	No	G (mix), DF	2008 Feb	3.5 y+
7	M	4 y	5 y	FHL2	No	FLU (180), MEL (70), CY (60), ATG (20)	4/6	3.2	No	GF → 2nd UCBT	2008 Apr	3.4 y+
8	F	3 y	4 y	FHL2	Yes	FLU (125), MEL (80), TBI (4Gy)	6/6	nd	Yes	GF → 2nd UCBT	2005 Sep	6.0 y+
9	M	6 m	8 m	FHL2	Yes	FLU (180), MEL (140), TBI (2Gy)	5/6	20.6	Yes	HLH, liver failure	2006 Apr	0 d
10	M	42 d	4 m	FHL2	Yes	FLU (125), MEL (140), TBI (4Gy)	6/6	0.9	No	G, DF	2010 May	15 m+
11	F	27 m	31 m	FHL2	Yes	FLU (120), MEL (120), TBI (4Gy)	5/6	1.2	No	G, DF	2010 Aug	12 m+
12	F	21 m	25 m	FHL2	No	FLU (120), MEL (140), TBI (3Gy)	6/6	2.0	No	G, DF	2010 Dec	9 m+
13	M	25 d	3 m	FHL3	No	FLU (120), MEL (140), TBI(3.6Gy)	5/6	6.7	No	G, DF	2011 Mar	6 m+

a: 前処置の総投与量は、体表面積あたりおよび体重あたり (斜体) で示す。b: 移植細胞数は CD34 陽性細胞数 (×10⁵/kg) で表す ATG: ウマ抗ヒトリンパ球グロブリン, cGVHD: 慢性移植片対宿主反応, CBT: 臍帯血移植, CNS: 中枢神経病, CY: cyclophosphamide, DF: 無病, FLU: fludarabine, G: 生着, GF: 生着不全, MEL: melphalan, mix: 混合キメラ, TBI: 全身放射線照射, TMA: thrombotic microangiopathy.

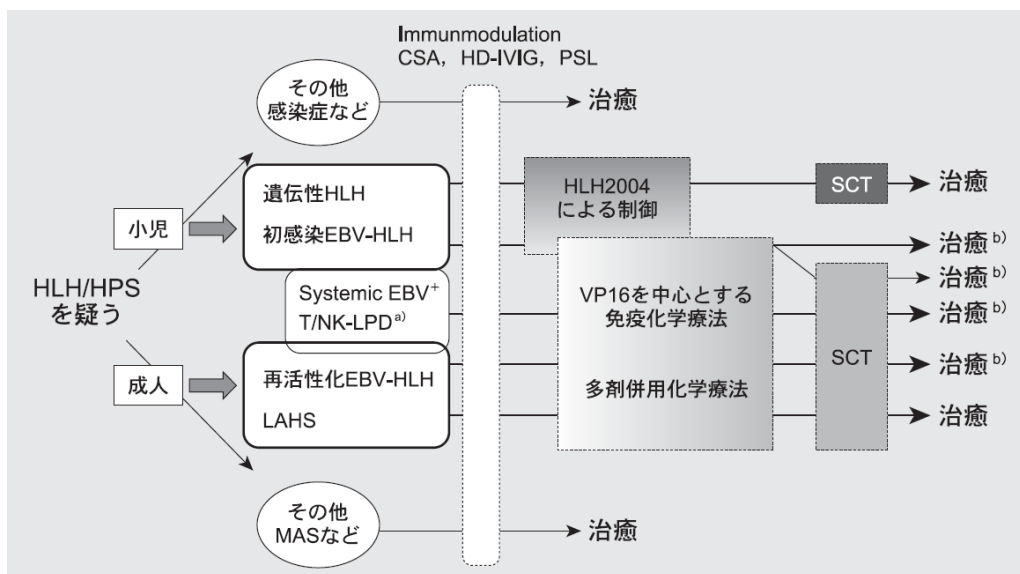


図 1. HLH 患者に対する治療戦略 文献

- a) 約 80% の患者はアジア型慢性活動性 EB ウイルス感染症 (T/NK 細胞感染型) と重複する。
- b) EBV 関連の場合は無症状となり、末梢血中の EBV DNA が感度未満になった症例を治癒と考える。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 22 件)

Maeba S, Hasegawa S, Shimomura M, Ichimura T, Takahashi K, Motoyama M, Fukunaga S, Ito Y, Ichiyama T, Ohga S. Successful treatment of corticosteroid with antiviral therapy for a neonatal liver failure with disseminated herpes simplex virus infection. *Am J Perinatol*, 査読有, 2015 (in press)

Okada S, Azuma Y, Kaneyasu H, Mizutani M, Korenaga Y, Kittaka S, Suzuki Y, Ohnishi Y, Furuta T, Ohga S. Takotsubo (stress) cardiomyopathy and obstructive renal stones in an infant with norovirus gastroenteritis. *Int J Cardiol*, 査読有, 186, 2015, 233-235, DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.

Nanishi E, Hoshina T, Ohga S, Nishio H, Hara T. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms during primary Epstein-Barr virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*, 査読有, 48(1), 2015, 109-112, DOI:10.1016/j.jmii.2014.06.012.

Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, Ohta S, Wakiguchi H, Kanegane H, Oda M, Ishii E. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report from the Japan HLH/LCH Study Group. *Pediatr Blood Cancer*, 査読有, 61(7), 2014, 1257-1262, DOI: 10.1002/pbc.24980

Okada S, Hasegawa S, Suzuki Y, Matsubara T, Shimomura M, Okuda M, Ichiyama T, Ohga S. Acute pericardial effusion representing the TNF- α -mediated severe inflammation but not the coronary artery outcome of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol*, 査読有, Oct.29, 2014, 1-6

Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Kenji I, Ohga S, Kotaro F, Wake N, Tagichi T, Hara T. Survival and neurodevelopmental outcome of preterm infants born at 22-24 weeks of gestational age. *Neonatology*, 査読有, 105(2), 2014, 79-84, DOI: 10.1159/000355818

Yamamura K, Takada H, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, Takimoto T, Ishimura M, Morihana E, Ohga S, Hara T. Early progression of atherosclerosis in children with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *Rheumatology*, 査読有, 53(10), 2014, 1783-1787, DOI: 10.1093/rheumatology/keu180.

Koga Y, Takada H, Suminoe A, Ohga S, Hara T. Successful treatment of non-Hodgkin's lymphoma using R-CHOP in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome followed by a reduced-intensity stem cell transplant. *Pediatr Transplant*, 査読有, 18(6), 2014, E208-11, DOI: 10.1111/ptr.12297

大賀正一. EB ウイルス 研究史 ~ 感染細胞、病態と疾患の関わりから ~. *ウイルス*, 査読有, 64 巻, 2014, 67-74.

大賀正一. リンパ増殖性疾患 ~ Epstein-Barr ウイルスの関与する遺伝性素因 ~. *臨床血液*, 査読有, 55 巻, 2014, 2221-2224

Sawada A, Ohga S, Ishii E, Inoue M, Okada K,

Inagaki J, Goto H, Suzuki N, Koike K, Atsuta Y, Suzuki R, Yabe H, Kawa K, Kato K, Yasutomo K. Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Int J Hematol*, 査読有, 98(2), 2013, 223-230, DOI: 10.1007/s12185-013-1391-z

Nagai K, Ochi F, Terui K, Maeda M, Ohga S, Kanegane H, Kitoh T, Kogawa K, Suzuki N, Ohta S, Ishida Y, Okamura T, Wakiguchi H, Yasukawa M, Ishii E. Clinical characteristics and outcomes of Chediak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 査読有, 60(10), 2013, 1582-1586, DOI: 10.1002/pbc.24637

Ishimura M, Yamamoto H, Mizuno Y, Takada H, Goto M, Doi T, Hoshina T, Ohga S, Ohshima K, Hara T. A non-invasive diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis by means of gene expression profile analysis of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Immunol*, 査読有, 33(5), 2013, 1018-1026, DOI: 10.1007/s10875-013-9897-y

Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Kenji I, Ohga S, Kotaro F, Wake N, Tagichi T, Hara T. Survival and neurodevelopmental outcome of preterm infants born at 22-24 weeks of gestational age. *Neonatology*, 査読有, 105(2), 2013, 79-84, DOI: 10.1159/000355818

Inoue H, Ohga S, Kusuda T, Kitajima J, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Hara T. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infant. *Early Hum Dev*, 査読有, 89(6), 2013, 425-429, DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.12.011

Fukazawa M, Hoshina T, Nanishi E, Nishio H, Doi T, Ohga S, Hara T. Neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with a vertical transmission of coxsackievirus B1. *J Infect Chemother*, 査読有, 19(6), 2013, 1210-1213, DOI: 10.1007/s10156-013-0629-2

大賀正一. 特集 血球貪食症候群の病態と診療の新展開 血球貪食症候群に対する治療. *血液フロンティア*, 査読無, 23 巻 1 号, 2013, 69-75

Asano T, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Kudo K, Ohta S, Wakiguchi H, Tabuchi K, Kato S, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 査読有, 59(1), 2012, 110-114, DOI: 10.1002/pbc.23384

Shiraishi A, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Takimoto T, Takada H, Miyamoto T, Abe Y, Hara T. Treatment choice of immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 査読有, 59(2), 2012, 265-270, DOI: 10.1002/pbc.24039

Nishi M, Nishimura R, Suzuki N, Sawada A, Okamura T, Fujita N, Kanai R, Yano J, Adachi

- S, Yasumi T, Sato E, Yasutomo K, Ishii E, Ohga S. Reduced-intensity conditioning in unrelated donor cord blood transplantation for patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*, 査読有, 87(6), 2012, 637-639, DOI: 10.1002/ajh.23190
- ⑳ Shiraishi A, Hoshina T, Ihara K, Doi T, Ohga S, Hara T. Acute liver failure as the initial manifestation of Wilson disease triggered by human parvovirus B19 infection. *Pediatr Infect Dis J*, 査読有, 31(1), 2012, 103-4, DOI: 10.1097/INF.0b013e31823662ee
- ㉑ Kitajima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Yoshida T, Kusuhara K, Hara T. Differential transmission and postnatal outcome in triplets with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Development Pathol*, 査読有, 15(2), 2012, 151-155, DOI: 10.2350/11-05-1034-CR.1

[学会発表](計 34 件)

Shimomura M, Ichimura T, Kittaka S, Mizutani M, Hasegawa S, Ohga S. Siblings with atypical HUS experienced in our hospital. *Pediatric aHUS forum in Yamaguchi 2014*, 2014.12.3, ANA クラウド サル (山口県・宇部市)

小野宏彰、瀧本智仁、古賀友紀、石村匡崇、大場詩子、住江愛子、高田英俊、大賀正一、八角高裕、原寿郎. 悪性リンパ腫を疑った、遅発性家族性血球貪食性リンパ組織球症 3 型の 1 例. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11-13, 国際会議場 (愛知県・名古屋市)

大賀正一 (招請). リンパ増殖性疾患 ~ Epstein-Barr ウイルスの関与する遺伝性素因 ~. 第 76 回日本血液学会学術集会, 教育講演, 2014.10.31, 国際会議場 (大阪府・大阪市)

大賀正一 (招請). 小児の造血および免疫不全症 ~ EB ウイルスが関与する免疫異常 ~. 第 16 回京阪子どもカンファレンス, 2014.10.11, 関西医科大学 (大阪府・枚方市)

Ishimura M, Mizuno Y, Takada H, Ohga S, Hara T. An early and non-invasive diagnostic method for histiocytic necrotizing lymphadenitis. The 25th Fukuoka International Symposium on Pediatric / Maternal-Child Health Research (FISP/M), 2014.8.30, 九州大学 (福岡県・福岡市)

大賀正一 (招請). EB ウイルス感染症に伴う難治性疾患. 第 124 回山口県小児科医学会・山口地方会 合同特別講演, 2014.7.13, ANA クラウド サル (山口県・宇部市)

赤峰哲、黒川麻里、大場詩子、石村匡崇、瀧本智仁、石崎義人、古賀友紀、酒井康成、鳥巢浩幸、住江愛子、高田英俊、大賀正一、原寿郎. 意識障害と広範な大脳白質病変を呈した家族性血球貪食症候群 III 型の 15 歳女児例. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 2014.5.28-31, アトティ浜松 (静岡県・浜松市)

赤峰哲、加藤稚子、瀧本智仁、石村匡崇、保科隆之、高田英俊、大賀正一、林田真、田口智章、原寿郎. 発症時に肝不全を呈した家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) の 2 例. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11-13, 国際会議場 (愛知県・名古屋市)

Ohga S (invited). Salvage treatment of refractory LCH and HLH. The 54th Meeting of Korean Society of Hematology, Korea Histiocytosis Working Party Symposium, 2013.11.8-9, (Changwon, Korea.)

Shiraishi A, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Takimoto T, Takada H, Miyamoto T, Abe Y, Hara T. Treatment choice of immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. The 24th Fukuoka International Symposium on Pediatric / Maternal-Child Health Research (FISP/M), 2013.8.30, 九州大学コラボステーション (福岡県・福岡市)

Inoue H, Ohga S, Kusuda T, Kitajima J, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Hara T. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. The 24th Fukuoka International Symposium on Pediatric / Maternal-Child Health Research (FISP/M) 2013.8.30, 九州大学コラボステーション (福岡県・福岡市)

大園秀一、野口磨依子、中川慎一郎、上田耕一郎、稲田浩子、大賀正一、笹原洋二、小島勢二. 若年性骨髄単球性白血病 (JMML) と類似した Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) の 2 症例. 第 19 回九州山口小児血液・腫瘍研究会, 2013.6.15, 九州大学病院 (福岡県・福岡市)

加藤稚子、赤峰 哲、瀧本智仁、石村匡崇、高田英俊、保科隆之、大賀正一、原 寿郎、江角元史郎、林田真、田口智章. 発症時に肝不全を呈した家族性血球貪食症候群 (FHL) 2 型の 2 例. 第 475 回日本小児科学会福岡地方会, 2013.6.8, 福岡大学メディカルホール (福岡県・福岡市)

Yamamura K, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, Takimoto T, Ishimura M, Takada H, Ohga S, Hara T. Early progression of atherosclerosis in children with cryopyrin-associated periodic syndrome. The 9th Asian Society for Pediatric Research & 20th Perinatal Society of Malaysia Annual Congress, 2013.5.9-12, (Sarawak, Malaysia)

戸田尚子、保科隆之、山村健一郎、落合正行、鳥巢浩幸、住江愛子、高田英俊、大賀正一、原寿郎. 大学病院における最近 10 年間の感染症死亡例の検討. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 2013.4.19-21, 広島市文化交流会館 (広島県・広島市)

名西悦郎、西尾壽乗、保科隆之、大賀正一、原寿郎. EB ウイルス感染症によって誘発された薬疹を認めた 2 症例. 第 23 回 EB ウイルス感染症研究会, 2013.3.16, 東京ステーションコンファレンス 605 (東京都・千代田区)

大賀正一. 移植後リンパ増殖症 ~ EB ウイルス関連を中心に ~. 第 25 回日本小腸移植研究会, 2013.3.16, 福岡リーセントホテル (福岡県・福岡市)

大賀正一. EB ウイルス感染によるリンパ増殖症. 第 16 回中国地区小児免疫薬物療法研究会, 2013.3.2, リーガロイヤルホテル (広島県・広島市)

大賀正一. 造血不全症: 感染症治療のポイ

- ント. 第 54 回日本小児血液がん学会, 2012.11.30-12.2, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
- 大賀正一. 難治性 EB ウイルス感染症 ~ EBV-HLH と CAEBV の病態から治療まで ~ Overview. 第 44 回日本小児感染症学会, 2012.11.24-25, 西日本総合展示場 (福岡県・北九州市小倉区)
- ②① 深澤光晴, 名西悦郎, 西尾壽乗, 保科隆之, 土居岳彦, 大賀正一, 原寿郎. コクサッキーウイルス B1 の垂直感染により全身感染症を発症し, 血球貪食症候群を合併した新生児例. 第 44 回日本小児感染症学会, 2012.11.24-25, 西日本総合展示場 (福岡県・北九州市小倉区)
- ②② 大賀正一. 免疫・造血不全症と感染症. 第 74 回日本血液学会コーポレートセミナー, 2012.10.20, 国立京都国際会館 (京都府・京都市)
- ②③ Shiratsuchi M, Ohno H, Nakashima Y, Ikeda M, Honda E, Matsushima T, Ohga S, Abe Y, Takayanagi R. Clinical features of 8 adult patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. 第 74 回日本血液学会学術集会, 2012.10.19-21, 国立京都国際会館 (京都府・京都市)
- ②④ 石村匡崇, 水野由美, 高田英俊, 後藤元宏, 土居岳彦, 保科隆之, 大賀正一, 大島孝一, 原寿郎. インターフェロン遺伝子発現上昇は壊死性リンパ節炎 (菊池病) の診断に有用である. 第 40 回日本臨床免疫学会, 2012.9.27-29, 京王プラザホテル (東京都・新宿区)
- ②⑤ 大賀正一. 血球貪食症候群の病態と治療. 第 19 回奈良県血液研究会, 2012.9.15, LeBENKEI (奈良県・奈良市)
- ②⑥ 大賀正一. 咽頭炎からはじまる難治性感染症 ~ EB ウイルスを中心に ~. 岩国・柳井地区耳鼻科医会 & 小児科医会, 2012.9.1, 岩国国際観光ホテル (山口県・岩国市)
- ②⑦ 大賀正一. 感染症と造血・免疫不全症 ~ 免疫制御か、造血細胞移植か? ~. 北海道小児感染症セミナー, 2012.7.27, 札幌グランドホテル (北海道・札幌市)
- ②⑧ 大賀正一. EB ウイルス感染に伴う難治性疾患. 第 27 回九州免疫血液研究会, 2012.7.7, アクロス福岡 (福岡県・福岡市)
- ②⑨ Kitajima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Yoshida T, Kusuhara K, Hara T. Differential transmission and postnatal outcomes in triplets with congenital cytomegalovirus infection. The 8th Asian Society for Pediatric Research. 2012.5.17-19 (Seoul, Korea)
- ③⑩ Ishimura M, Mizuno Y, Takada H, Goto M, Doi T, Hoshina T, Ohga S, Hara T. An early and non-invasive diagnostic method for histiocytic necrotizing lymphadenitis. The 8th Asian Society for Pediatric Research. 2012.5.17-19, (Seoul, Korea)
- ③⑪ Shiraiishi A, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Takimoto T, Takada H, Miyamoto T, Abe Y, Hara T. Treatment outcomes of Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a single institution. The 8th Asian Society for Pediatric Research. 2012.5.17-19, (Seoul, Korea)
- ③⑫ 名西悦郎, 西尾壽乗, 保科隆之, 土居岳彦, 大賀正一, 原寿郎. コクサッキーウイルス B1 の垂直感染により前進感染症を発症し, 血球貪食性リンパ組織球症を合併した新生児例. 第 86 回日本感染症学会, 2012.4.25-26, 長崎ブリックホール (長崎県・長崎市)
- ③⑬ 石村匡崇, 水野由美, 高田英俊, 後藤元宏, 土居岳彦, 保科隆之, 大賀正一, 原寿郎. インターフェロン誘導遺伝子発現上昇は壊死性リンパ節炎 (菊池病) の診断に有用である. 第 115 回日本小児科学会, 2012.4.20-22, 福岡国際会議場 (福岡県・福岡市)
- ④ 西眞範, 西村良成, 鈴木信寛, 岡村隆行, 矢野潤, 足立壮一, 八角高裕, 佐藤恵実子, 金井理恵, 藤田直人, 澤田明久, 石井榮一, 大賀正一. 家族性血球貪食性リンパ組織球症に対する前処置軽減非血縁臍帯血移植. 第 115 回日本小児科学会, 2012.4.20-22, 福岡国際会議場 (福岡県・福岡市)
- [図書] (計 5 件)
- 脇口宏之, 大賀正一. 東京医学社. 感染症 36. EB ウイルス感染症. 小児疾患診療のための病態生理 1 改訂 5 版, 2014, 986-90
- 石村匡崇, 大賀正一. 日本臨床社. ウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS), 日本臨床別冊「感染症症候群 (下) 臓器別感染症編」, 2013, 75-78.
- 北島順子, 大賀正一. 日本臨床社. 新生児鉄過剰症. 2013, 499-502
- 大賀正一. 診断と治療社. 小児の発熱 A to Z - 診断・治療の Tips と Pitfalls - 52. 慢性活動性 EB ウイルス感染症. 2012, 239-243
- 大賀正一. 南江堂. 特集 知っておきたい内科症候群 血球貪食症候群 hemophagocytic syndrome. 2012, 1094-1096

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大賀 正一 (OHGA, Shouichi)
 山口大学・大学院医学系研究科・教授 (2014)
 九州大学・医学研究院・教授 (2012-2013)
 研究者番号: 60233053

(2) 研究分担者

田中 珠美 (TANAKA, Tamami)
 九州大学・医学研究院・学術研究員
 研究者番号: 60423547

(3) 連携研究者

今留 謙一 (IMADOME, Ken-ichi)
 国立成育医療センター研究所・母児感染研究部・感染防御研究室 室長
 研究者番号: 70392488

大島 孝一 (OHSHIMA, Koichi)
 久留米大学医学部・第 2 病理学教室・教授
 研究者番号: 50203766