

2014/5/06A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

（H26-難治等（難）-一般-071）

慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と  
患者レジストリの構築 に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 宏

平成 27 年（2015）年 3 月

## 目 次

I. 総括研究報告	
慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの構築 木村 宏	1
II. 分担研究報告	
1. EBV感染症研究会のこれまでの歩みと慢性活動性EBV感染症診断基準作成 谷内江昭宏	13
2. 慢性活動性EBウイルス感染症における感染細胞同定法の研究 ：異種移植モデルの応用 藤原成悦	17
3. NK/Tリンパ腫におけるJAK3に関する研究 大島孝一	23
4. 種痘様水疱症・蚊刺過敏症の診療ガイドライン作成に向けたコホート調査 岩月啓氏	27
5. 慢性活動性EBウイルス感染症におけるワクチン過敏症の研究 浅田秀夫	31
6. EBウイルス関連血球貪食症候群の治療戦略に関する研究 大賀正一	35
7. 慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患に対する治療戦略の エビデンス創造に関する研究 澤田明久	37
8. EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases の病態解明と 新規治療法の開発 新井文子	39
9. 免疫抑制療法中に生じたEBV関連リンパ増殖性疾患に関する研究 伊豆津宏二	45
10. 遺伝性EBウイルス関連リンパ増殖症に関する研究 森尾友宏	47
11. 東北大学小児科において骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植を 施行した小児CAEBV5症例の検討 笹原洋二	49
12. 慢性活動性EBウイルス感染症の診断指針の改訂に関する研究 伊藤嘉規	57
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	63
IV. 研究成果の刊行物・別刷	69

# I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))  
総括研究報告書

慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と  
患者レジストリの構築

研究代表者 木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学・教授

**研究要旨**

慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食症候群、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患は、それぞれ疾患概念が確立し異なる臨床像を持つが、EB ウイルスが感染した T 細胞・NK 細胞の増殖に端を発するという共通点がある。また、いずれの疾患も希少かつ難治であり治療指針が未確立な現在、疾患領域・診療科を超え、共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが喫緊の課題である。本研究班は、4 疾患に対する診療ガイドラインを作成し、更にガイドラインに基づく登録制度 (レジストリ) を確立、診療実態の把握・治療成績・長期予後に関する疫学調査を行い、本疾患群の全体像を明らかにすることを目的としている。

平成 26 年度は、診療ガイドライン作成のために、まず診療ガイドライン作成組織を構築し、ガイドラインの大枠・作成方法・スケジュールを決定した。更に 2003 年に制定されて以来改変されていない慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準の見直し及び改定に着手した。また、ガイドラインを作成するにあたって、必要な臨床/疫学情報・データの収集と整理を行った。診療ガイドライン・患者レジストリを確立することでできれば、多彩で難治な慢性活動性 EB ウイルス感染症およびその類縁疾患の、実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながると期待される。

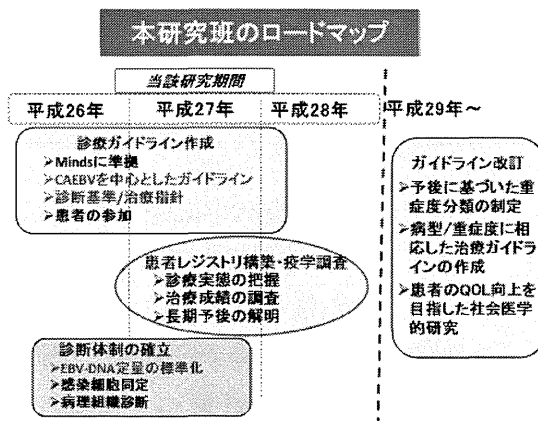
**研究分担者**

浅田秀夫：奈良県立医科大学皮膚科・教授  
新井文子：東京医科歯科大学大学院血液内科学・講師  
伊豆津宏二：虎の門病院血液内科・部長  
伊藤嘉規：名古屋大学大学院医学系研究科小児科学・講師  
岩月啓氏：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学・教授  
大賀正一：山口大学大学院医学系研究科小児科学教授  
大島孝一：久留米大学医学部病理・教授

笹原洋二：東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野・准教授  
澤田明久：大阪府立母子保健総合医療センター・副部長  
藤原成悦：国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部・部長  
森尾友宏：東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野・教授  
谷内江昭宏：金沢大学医薬保健研究域医学系小児科学・教授

## A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食症候群、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患は、それぞれ疾患概念が確立し異なる臨床像を持つが、EB ウイルスが感染した T 細胞・NK 細胞の増殖に端を発するという共通点がある。本疾患群は東アジアの小児および若年成人を中心に発症し、感染因子、遺伝因子など複数の要因が関わり、全身・局所的な病変を来すため、特定の疾患グループ/診療科に帰属させることが困難であった。また、いずれの疾患も希少かつ難治であり治療指針が未確立な現在、疾患領域・診療科を超え、共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが喫緊の課題である。本研究班は、4 疾患に対する診療ガイドラインを作成し、更にガイドラインに基づく登録制度（レジストリ）を確立、診療実態の把握・治療成績・長期予後に関する疫学調査を行い、本疾患群の全体像を明らかにすることを目的としている。



「本研究班のロードマップ」に平成 26 年から 3 年間における研究計画の概要を示した。平成 26 年度は、診療ガイドライン作成のために、まず診療ガイドライン作成組織を構築し、ガイドラインの大枠・作成方法・スケジュールを決定した。更に 2003 年に制定されて以来改変されていない慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準の見直し及び改定に着手した。また、ガイドラインを作成

するにあたって、必要な情報・データの収集と整理を行った。

## B. 研究方法

1) **診療ガイドライン作成**：分担研究者を中心として幅広い分野から診療ガイドライン組織を構築することとした。構成は Medical Information Network Distribution

Service (Minds) に準拠した。この組織により、診療ガイドライン作成に着手した。

2) **慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準の改定**：2003 年に EB ウイルス感染症研究会より公表された本症の診断指針の内容について、近年の論文・学会発表を参考に、更新が必要と思われる部分を記載した改訂案を作成した。

3) **患者レジストリの構築**：レジストリ構築に備え、EBV 感染症研究会第 10 回～第 23 回抄録集ならびに、EBV 感染症研究会事務局資料をもとに、アンケート調査状況、研究会参加状況、発表内容について調査・分析した。

4) **遺伝性 EB ウイルス関連リンパ増殖症**：EBV 関連 HLH や悪性リンパ腫の患者のうち、孤発例であっても治療抵抗性や合併症を有する場合には原発性免疫不全症を基礎疾患としている可能性が高い。そのような患者を対象として、フローサイトメトリーならびに遺伝子解析によって XLP の診断を行う。XLP が否定された場合、可能な限り患者と両親の検体を採取し、全エクソーム解析を行う。候補遺伝子が見つかった場合には、機能解析を行った。

5) **NK/T 細胞リンパ腫における JAK3 に関する研究**：久留米大学およびタイ、マヒドン大学で診断を行った症例：ATLL：14 例、PTCL-NOS：11 例、CAEBV：4 例、AITL：11 例（久留米大学）、ENKTL 19 例（マヒドン大学）。遺伝子解析は JAK3 の exon13 領域を PCR 法で増幅し、遺伝子配列の解析を行っ

た。また、燐酸化 JAK2 に対する抗体を用い免疫染色を行った。

6) **種痘様水疱症・蚊刺過敏症のコホート調査**：岡山大学病院皮膚科を受診あるいは検査を実施した 50 症例について予後調査を実施した。われわれが独自に開発した「ウイルス潜伏感染の検査方法および検査用キット」(特許 4182227 号、PCT/JP2006/317851) を用いて診断的検査と同時に再活性化マーカーの解析を行う。

7) **慢性活動性 EB ウイルス感染症におけるワクチン過敏症**：初診の 3 年前からインフルエンザワクチン接種を受ける度に、接種部位の発赤腫脹と、37~38°C の発熱、全身倦怠感を認めるようになった 75 歳の女性患者について、ウイルス学・免疫学的な検討を行った。

8) **慢性活動性 EB ウイルス感染症における感染細胞同定法の研究**：EB ウイルス

(EBV) 感染細胞の正確な同定が困難な症例において、免疫不全マウスに患者細胞を移植し感染細胞を生着させた後に感染細胞の正確な同定を試みた。

9) **EB ウイルス関連血球貪食症候群の治療戦略**：単一施設(九州大学)における 2000 年以降の EBV-HLH 22 名(15 歳以上 4 名を含む)と全国調査 2003-08 年の EBV-HLH 98 名(18 歳未満)を比較検討した。また、山口大学小児科における小児例と成人例の自験例の治療経過から、治療の最適化を検討した。

10) **骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植を施行した小児 CAEBV5 症例の検討**：

CAEBV と診断し、同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例について、臨床所見をまとめ、移植時期、前治療の必要性、血管障害をはじめとする移植関連毒性(RRT)の軽減について検討した。症例の内訳は、CD4 陽性 T 細胞感染例 2 例、 $\gamma\delta$ T 細胞感染例 1 例、NK 細胞感染例 2 例の計 5 症例である。

11) **慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患に対する治療戦略**：大阪府立母子保健総合医療センターでは、治療として 3 ステップ法からなる戦略をプラットフォームとしている。すなわちステップ 1：免疫化学療法による原病の鎮静、ステップ 2：多剤併用化学療法により原病の抑制、ステップ 3：同種造血幹細胞移植による原病の根絶と造血・免疫能の再構築である。各ステップの効果判定や適正化について検証と改善を行っている。2014 年の症例 4 例について、その治療経過を後方解析した。

12) **免疫抑制療法中に生じた EBV 関連リンパ増殖性疾患**：虎の門病院 血液内科で経験した関節リウマチに対してメトトレキサート、エタネルセプト使用中に生じた節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型の症例について、臨床病理学的事項を後方視的に検討した。

13) **EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases の病態解明と新規治療法の開発**：EBV 感染症研究会診断指針に基づいて診断され、十分な肝腎機能を持つ患者に対し L-asparaginase を一日一回、6000 U/m<sup>2</sup> を隔日で 7 回投与した。主評価項目は一ヵ月後の末梢血 EBV-DNA 量の減少率、副評価項目は有害事象発現率とした。また、EBV 感染腫瘍細胞の Asparagine synthetase (AS) の発現を RT-PCR 法で解析し、L-asparaginase の効果との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

以上の研究は、各分担研究施設で承認の元に各種指針を遵守して、患者個人情報の保護について十分な配慮を行い、患者の文書による同意を患者の同意を得て施行した。遺伝子解析についても、倫理委員会の承認をうけ、対象患者とその家族に同意書を取得して行い必要に応じて、遺伝カウンセリングを行った。

## C. 研究結果

### 1) 診療ガイドライン作成：

診療ガイドライン作成組織を示した(表1)。組織は、大筋の方針を決める統括委員会、ガイドラインの草稿・推奨を作る作成グループ、システマティックレビューチームの三層構造とした。医学・医療の専門家以外にも、患者の会代表、図書館協会委員を加えた。また、外部評価委員として、日本小児・血液がん学会・日本小児感染症学会・日本血液学会から委員を出していただいた。「ガイドラインの作成手順およびスケジュール」(表2)に示したごとく、統括委員会・作成委員会を通し、各疾患の定義・位置づけを確認し、慢性活動性 EBV 感染症診断基準の改定(後述)、疾患スコープ・クリニカルクエスチョン(CQ)作成にあたった。

2) **慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準** 臨床経過の記述をより具体的にし、伝染性単核症症状の持続期間を3か月以上とした。補足条項では、種痘様水疱症・蚊刺過敏症と本症との関連についての記述を加えた。更に、本症はEBウイルスがT/NK細胞に感染し増殖することが病態の中心であるとの理解が進んだ。そのため、診断指針では補足条項に記載されていた感染細胞の同定を診断基準の一項目として設定した(詳細は分担研究者伊藤嘉規の報告を参照)。

3) **患者レジストリの構築**：アンケート発送施設は、内科系が圧倒的に多く、小児科、皮膚科、耳鼻咽喉科が続いた。産婦人科、眼科、病理学などは少数であった。回答した施設の中で該当症例ありとしたものは13施設のみであり、小児科施設が大部分を占めた。

4) **遺伝性 EB ウイルス関連リンパ増殖症**：1歳9か月時に全身リンパ節腫脹と顔面神経麻痺で発症したEBV関連リンパ腫様肉芽腫症の男児例を対象に全エキソーム解析を行ったところ、これまでにEBV関連リンパ増

殖症とし報告のないA遺伝子が候補遺伝子として同定された。両親由来の複合ヘテロ接合体変異であった。リンパ球における蛋白発現が認められ、現在機能解析を行っているところである。

5) **NK/T細胞リンパ腫における JAK3 に関する研究**：3例に4カ所の遺伝子変異を見つけたが、それらは、すべてENKTLの症例であり、ENKTLの15.8%に相当する。しかしながら、シンガポールからの報告は活性化に関する遺伝子変異であったが、我々の症例ではサイレントな変化であった。またJAK2の燐酸化を免疫染色で解析したところENKTLの30.8%が陽性であった。

6) **種痘様水疱症・蚊刺過敏症のコホート調査**：50例のコホート調査から、病型分類として古典的種痘様水疱症(cHV)、全身性種痘様水疱症(sHV)、蚊刺過敏症(HMB)と蚊刺過敏症に種痘様水疱症合併例

(HV+HMB)に分類できた。この病型分類から、cHVに対して、sHV( $p=0.016$ )とHMB( $P=0,015$ )は有意に予後不良であった。検査データおよびEBウイルス関連分子マーカーでは、再活性化を示すBZLF-1 mRNAの発現があるグループでは全身症状が強く、予後不良であった。

7) **慢性活動性 EB ウイルス感染症における ワクチン過敏症**：インフルエンザワクチンに特異的に反応するリンパ球とEBウイルス陽性CD8+Tリンパ球の相互作用が病態形成に深く関わっているものと考えられた。また、局所のEBウイルス感染細胞においてウイルス由来発がん蛋白LMP1ならびに細胞増殖マーカーKi-67の発現亢進を認めたことから、本症ではワクチン刺激が、蚊刺過敏症における蚊唾液腺抗原刺激と同様に発がんに影響を及ぼしている可能性が示唆された。

8) **慢性活動性 EB ウイルス感染症における 感染細胞同定法の研究**：一人のCAEBV患者

# 表 1 診療ガイドライン作成組織

【2-2 ガイドライン作成組織】

## 診療ガイドライン作成組織

(1)診療ガイドライン作成主体	学会・研究会名	厚生労働省「慢性活動性EBV感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの構築」研究班			
	関連・協力学会名	日本小児感染症学会			
	関連・協力学会名	日本皮膚科学会			
	関連・協力学会名	日本血液学会			
(2)診療ガイドライン統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	木村 宏	名古屋大学/感染症学	日本小児感染症学会/日本ウイルス学会	
		谷内江昭宏	金沢大学/小児科学	日本小児科学会/日本小児感染症学会	
		岩月啓氏	岡山大学/皮膚科学	日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会	
	藤原成悦	成育医療研究センター/ウイルス学	日本ウイルス学会/日本癌学会		
(3)診療ガイドライン作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	川田潤一	名古屋大学/小児科学	日本小児感染症学会	
		佐藤好隆	名古屋大学/ウイルス学	日本ウイルス学会	
(4)診療ガイドライン作成グループ	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	大賀正一	山口大学/小児科学	日本小児血液・がん学会	SCOPE/CQ作成
		浅田秀夫	奈良県立医科大学/皮膚科学	日本皮膚科学会	SCOPE/CQ作成
		伊豆津宏二	虎ノ門病院/血液内科学	日本血液学会	SCOPE/CQ作成
		伊藤嘉規	名古屋大学/小児科学	日本小児感染症学会	SCOPE/CQ作成
		大島孝一	久留米大学/病理学	日本病理学会	SCOPE/CQ作成
		奥中咲江	CAEBV患者会代表		SCOPE/CQ作成
		川田潤一	名古屋大学/小児科学	日本小児感染症学会	SCOPE/CQ作成
	木村 宏	名古屋大学/ウイルス学	日本小児感染症学会/日本ウイルス学会	SCOPE/CQ作成	
(5)システマティックレビューチーム		氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		小嶋智美	日本医学図書館協会/ヘルスサイエンス情報		文献リスト作成
		新井文子	東京医科歯科大学/血液内科学	日本血液学会	CQ回答作成
		今留謙一	成育医療研究センター/ウイルス学	日本ウイルス学会	CQ回答作成
		笹原洋二	東北大学/小児科学	日本小児血液・がん学会	CQ回答作成
		澤田明久	大阪府立母子保健総合医療センター/小児科学	日本小児血液・がん学会	CQ回答作成
		濱田利久	岡山大学/皮膚科学	日本皮膚科学会	CQ回答作成
		村松秀城	名古屋大学/小児科学	日本小児血液・がん学会	CQ回答作成
		和田泰三	金沢大学/小児科学	日本小児感染症学会	CQ回答作成
(6)外部評価委員会		氏名	所属機関/専門分野	所属学会	
		菊田 敦	福島県立医科大学/小児腫瘍学	日本小児血液・がん学会	
		中野貴司	川崎医科大学/小児科学	日本小児感染症学会	
		小松則夫	順天堂大学/血液内科学	日本血液学会	



【表2 ガイドラインの作成手順およびスケジュール】

作成目的の明確化	2014年6月22日
↓	
作成主体の決定	2014年6月22日
↓	
事務局・診療ガイドライン作成組織の編成 第一回診療ガイドライン統括委員会	2014年8月30日
↓	
診断基準改訂/スコープ・CQ作成開始 第一回診療ガイドライン作成委員会	2014年 12月2日
↓	
診断基準改訂/スコープ・CQ 討議	2014年 3月15日
↓	
スコープ・CQ完成/外部評価 システマティックレビュー開始	2015年 6月 予定
↓	
推奨作成	2015年 12月 予定
↓	
診療ガイドライン草案作成	2016年 2月 予定
↓	
外部評価・パブリックコメント募集	2016年 6月 予定
↓	
公開	2016年 12月 予定
↓	
普及・導入・評価	2016～2019年 予定
↓	
改訂	2019年 予定

末梢血単核細胞において、CD56+細胞分画に  $1.3 \times 10^6$  copies/ $\mu$ g DNA、CD8+細胞分画に  $8.6 \times 10^3$  copies/ $\mu$ g DNA の EBV DNA が検出され、感染細胞の正確な同定が困難であった。そこで末梢血単核細胞から CD56+細胞を抗体ビーズにより除去した後 NOG マ

ウスに移植したところ、EBV 陽性の CD56-CD16+CD8+細胞が生着した。この結果より、この患者では、CD56+CD16+CD8-および CD56-CD16+CD8+の 2 つのフェノタイプの細胞に EBV が感染していたことが分かった。

#### 9) EB ウイルス関連血球貪食症候群の治療

**戦略:** 小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症のうち、CAEBV と EBV-HLH を異なる疾患としてとらえること、とくに①感染細胞の同定と、②早期免疫調節療法による介入が治療成績の向上に必須であることが示された。近年小児科領域では、EBV-HLH の治療成績が改善したが、思春期から若年成人における初感染 CD8 陽性 T 細胞感染型（いわゆる初感染 EBV-HLH）の重症例が増えていた。

#### 10) 骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植を施行した小児 CAEBV5 症例の検討:

CAEBV に対する造血幹細胞移植では、(1) (Cooling 後の) 病状安定期、(2) 化学療法なし、(3) RIST によって、治癒を目指しうる可能性が示された。

Flu+CY+low-dose TBI にて最終的に完全キメラを得たが、経過中の混合キメラの克服に対しては、免疫抑制剤の早期減量、赤芽球瘍への Rituximab 投与などの対応を要した。EBV ゲノムの消失は、同胞間の症例 2 を除き、速やかであった。全例で血管関連を含めて RRT は軽微であった。全例生存中であり、移植後の長期的 QOL は良好に保たれている。

#### 11) 慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患に対する治療戦略: 2014 年の症例は

4 例。うち 3 例は治療初期より大阪府立母子保健総合医療センターでエントリーし、残る 1 例は化学療法に抵抗性で血球貪食症候群 (HPS) のフレアを発症しての転入であった。前者の 3 例では化学療法と併行して移植ドナー検索が可能で、計画的な移植が可能であった。後者の 1 例は緊急移植が一旦は奏効したが、原病の後遺症と推定される致死的経過を辿った。

12) **免疫抑制療法中に生じた EBV 関連リンパ増殖性疾患:** 症例は 54 歳女性で、関節リウマチと診断され、メトトレキサートを用いていた。鼻閉感にて受診し、鼻腔腫瘍生検で節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型と診断された。免疫組織化学では、CD3+, CD56+, LMP1+, TIA1+で、EBER 陽性と、通常の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型の特徴を示していた。メトトレキサートを休薬したところ、生検 3 ヶ月後には鼻閉感は改善し、耳鼻科的診察でも鼻腔腫瘍は消失していた。

#### 13) EBV-positive T/NK

**lymphoproliferative diseases の病態解明と新規治療法の開発:** 至適治療法開発のため、5 人の EBV-T/NK-LPDs 成人例に対し、L-asparaginase の効果を検討する前向き探索的研究を施行した。末梢血中 EBV 量は 1 例で 0.08 倍の減少を見たが、1 例で 22 倍に増加、2 例は不変であった。1 例は投与中鼻粘膜病変が増悪したため途中で中止した。ウイルス量の低下を見た症例では、発症から治療開始までの期間は 8 か月と他の患者より短かった。EBV 感染腫瘍細胞の Asparagine synthetase (AS) の発現は治療効果と相関しなかった。

## D. 考察

本疾患群は我が国をはじめとする東アジアの小児および若年成人を中心に発症する。遺伝因子、感染因子など複数の要因が関わり、全身・局所的な病変を来すため、

特定の疾患グループ/診療科に帰属させることが困難であった。患者の会（SHAKEの会、<http://caebv.com>）との交流会においても、患者はしばしば受診診療科/施設に悩み、未だ医療従事者の認知が乏しく、しかるべき診断・治療を受けるまでに長期間を要していること、そして生活面においても長期にわたる支障を被っていることが指摘されている。よって、疾患領域・診療科を超え、共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが急務である。また、医療の均てん化を図るべく、診断体制を整備することも喫緊の課題である。本疾患群に対して、診療科/領域そして小児/成人の枠を超えた研究体制を構築し、診療ガイドラインの作成・公開することにより、患者は早期に適切な医療を享受できる。

患者レジストリを確立することで、診療実態・治療成績・長期予後を把握できる。調査結果に基づき診療ガイドラインを改定し、重症度分類に基づいた診療を確立すれば、患者の予後改善につながる。また、診断・治療の均てん化で、本疾患群の治療成績が向上し、予後のみならず患者とその家族の「生活の質」向上を期待できる。更には、本疾患群の全体像と患者の実態を解明することは、新しい難病政策における医療費助成の仕組みを構築する際の必要な情報となりうると思われる。

## E. 結論

診療ガイドライン作成のために、まずガイドライン作成組織を構築し、ガイドラインの大枠・作成方法・スケジュールを決定した。更に2003年に制定されて以来改変されていない慢性活動性EBウイルス感染症診断基準の見直し及び改定に着手した。また、ガイドラインを作成するにあたって、必要な情報・データの収集と整理を行った。診療ガイドライン・患者レジストリを確立

することでできれば、多彩で難治な慢性活動性EBウイルス感染症およびその類縁疾患の、実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながると期待できる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kimura H, Karube K, Ito Y, Hirano K, Suzuki M, Iwata S, Seto M. Rare occurrence of JAK3 mutations in NK cell neoplasms in Japan. *Leukemia & Lymphoma* 55:962-3, 2014
2. Siddiquey MN, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer- cell lymphoma. *Cancer Sci* 105:713-722, 2014
3. Ito T, Kawazu H, Murata T, Iwata S, Arakawa S, Sato Y, Kuzushima K, Goshima F, Kimura H. Role of latent membrane protein 1 (LMP1) in chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV)-derived T/NK cell proliferation. *Cancer Med* 3: 787-795, 2014
4. Kanazawa T, Hiramatsu Y, Iwata S, Siddiquey MN, Sato Y, Suzuki M, Ito Y, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab for the treatment of EBV-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases. *Clin Cancer Res* 20:5075-84, 2014
5. Kawada JI, Ito Y, Iwata S, Suzuki M, Kawano Y, Kanazawa T, Siddiquey MN, Kimura H. mTOR inhibitors induce cell cycle arrest and inhibit tumor growth in

- Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells. *Clin Cancer Res* 20:5412-22, 2014
6. Coleman CB, Wohlford EM, Smith NA, King CA, Ritchie JA, Baresel PC, Kimura H, Rochford R. Epstein-Barr virus Type 2 latently infects T-cells inducing an atypical activation characterized by expression of lymphotactic cytokines. *J Virol* [Epub ahead of print]
  7. Kawano Y, Kawada J, Ito Y. Epstein-Barr Virus MicroRNAs in Plasma as Potential Biomarkers for Chronic Infections. *J Infect Dis* 209:1298-1300, 2014.
  8. Watanabe Y, Sasahara Y, Satoh M, Looi CY, Katayama S, Suzuki T, Suzuki N, Ouchi M, Horino S, Moriya K, Nanjyo Y, Onuma M, Kitazawa H, Irie M, Niizuma H, Uchiyama T, Rikiishi T, Kumaki S, Minegishi M, Wada T, Yachie A, Tsuchiya S, Kure S. A case series of CAEBV of children and young adults treated with reduced-intensity conditioning and allogeneic bone marrow transplantation: a single-center study. *Eur J Haematol.* 2013;91:242-8.
  9. Wada T, Muraoka M, Yokoyama T, Toma T, Kanegane H, Yachie A. Cytokine profiles in children with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:E46-8.
  10. Himuro Y, Miyagawa F, Fukumoto T, Hasegawa M, Kobayashi N, Asada H: Hypersensitivity to influenza vaccine in a case of Epstein-Barr virus-associated T lymphoproliferative disorder. *Br J Dermatol.* 2015 Feb 3. doi: 10.1111/bjd.13713. [Epub ahead of print]
  11. 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* 61(7):1257-62, 2014
  12. 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* S1684-1182, 2014
  13. Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, Otsuka M, Hamada T, Tsuji K, Morizane S, Suzuki D, Aoyama Y, Iwatsuki K. Survival rates and prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *Br J Dermatol.* 2014; e-pub ahead of print.
  14. Iwatsuki K, Hamada T, Japan Skin Cancer Society-Lymphoma Study Group. Current therapy of choice for cutaneous lymphomas: complementary to the JDA/JSCS guidelines. *J Dermatol,* 2014; 41: 43-49
  15. Hamada T, Nakamura S, Ko YH, Yoshino T, Ohshima K, Matsuzawa T, Miura K, Takahashi T, Nomura H, Hoshino T, Suzuki D, Shimada S, Iwatsuki K. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphomas in the elderly: The first consensus meeting in Kofu 2013. *J Dermatol* 2014; 41: 40-42.
  16. Guo Y, Arakawa F, Miyoshi H, Niino D, Kawano R, Ohshima K. Activated janus kinase 3 expression not by activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma. *Pathol Int.* 2014;64(6):263-6.
  17. Chang ST, Lu YH, Lu CL, Weng SF, Lin SH, Kuo SY, Chuang YT, Takeuchi K, Ohshima K, Chuang SS. Epstein-Barr virus is rarely associated with diffuse large B cell lymphoma in Taiwan and carries a trend for a shorter median survival time. *J Clin Pathol.*

- 2014 Apr;67(4):326-32.
18. Satou A, Asano N, Nakazawa A, Osumi T, Tsurusawa M, Ishiguro A, Elsayed AA, Nakamura N, Ohshima K, Kinoshita T, Nakamura S. Epstein-Barr Virus (EBV)-positive Sporadic Burkitt Lymphoma: An Age-related Lymphoproliferative Disorder? *Am J Surg Pathol.* 2015 Feb;39(2):227-35.
  19. Yoshimori M, Imadome KI, Komatsu H, Wang L, Saitoh Y, Yamaoka S, Fukuda T, Kurata M, Koyama T, Shimizu N, Fujiwara S, Miura O, Arai A. CD137 expression is induced by Epstein-Barr virus infection through LMP1 in T or NK cells and mediates survival promoting signals. *PLoS ONE*, 2014 Nov 19;9(11):e112564.
  20. Fukuda A, Imadome K-I, Sakamoto S, Shigeta T, Uchida H, Matsunami M, Sasaki K, Kanazawa H, Kawano F, Nakazawa A, Fujiwara S, and Kasahara M. Evaluation of the Immune Function Assay in Pediatric Living Donor Liver Transplantation. *Pediatr Transplant* 2014 Nov 23. doi: 10.1111/ptr.12402. [Epub ahead of print]
  21. Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama, E, Morio T, Shimizu N, and Wakiguchi H. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. *Pediatr Int*, 56:159-66. 2014.
  22. Fujiwara S, Imadome K, and Takei M. Modeling EBV infection and pathogenesis in new-generation humanized mice. *Exp Mol Med* 47, e136; doi:10.1038/emm.2014.102 Published online 23 January 2015.
  23. Sawada A, Inoue M, Koyama-Sato M, Kondo O, Yamada K, Shimizu M, Isaka K, Kimoto T, Kikuchi H, Tokimasa S, Yasui M, Kawa K. Umbilical cord blood as an alternative source of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic Epstein-Barr virus-associated T or natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 214-221, 2014.
  24. Arai A, Yamaguchi T, Komatsu H, Imadome K, Kurata M, Nagata K, Miura O. Infectious mononucleosis accompanied by clonal proliferation of EBV-infected cells and by the infection on CD8-positive cells. *Int J Hematol*, 99:671-52, 2014
  25. 木村 宏、高橋恵美子、大島孝一. 小児EBV陽性T細胞性リンパ増殖性疾患. リンパ腫アトラス, 森茂郎、監修. 文光堂, p174-177, 2014
  26. 澤田明久, 井上雅美. 慢性活動性EBウイルス感染症の病態と治療. 日本造血細胞移植学会誌 3: 1-11, 2014.
  27. 新井文子. 血球貪食症候群. 今日の臨床サポート(改訂第2版)、エルゼビア, 東京, 2014
  28. 新井文子. 看護病態 発熱 改訂 第2版2014年11月1日 (第一版2011年11月1日) 井上智子 稲瀬直彦 編 p 2-6 医学書院
2. 学会発表
    1. Kimura H. T/NK cell lymphomagenesis. EBV 50th Anniversary Conference, Keble College, Oxford, March 23-25, 2014
    2. 木村 宏. シンポジウム「ウイルス感染症診療のこれから」ウイルス関連血球貪食症候群. 第55回臨床ウイルス学会. 札幌. 2014年6月15日
    3. Kimura H. International Session- Epstein-Barr virus-associated lymphomas-. Current understanding of the role of Epstein-Barr virus in lymphomagenesis. The 12<sup>th</sup> annual meeting of Japanese Society of Medical Oncology, Fukuoka, July 18, 2014

4. Siddiquey MNA, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer-cell lymphoma. The 39th International Herpesvirus Workshop, Kobe, July 22, 2014
5. 村田貴之、伊藤卓冬、川津英賢、岩田誠子、佐藤好隆、五島典、木村宏. 慢性活動性 EBV 感染症における LMP1 の役割. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜、2014 年 9 月 25 日.
6. 鈴木道雄、岩田誠子、Siddiquey MNA、佐藤好隆、伊藤嘉規、五島典、村田貴之、木村宏. EBV 関連 T/NK リンパ腫・リンパ増殖性疾患に対するヒト化抗 CCR4 抗体の効果の解析. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月 10 日.
7. 榊原康久、村岡正裕、和田泰三、東馬智子、谷内江昭宏. 蚊刺過敏症症例における蚊特異的 IgE の検出: 好塩基球活性化試験を用いた解析. 第 46 回日本小児感染症学会 東京、2014 年 10 月 18 日
8. 氷室佑季子、福本隆也、森井武志、長谷川正俊、浅田秀夫: インフルエンザワクチン接種部位の持続する発赤が契機となり診断された EBV 関連 T 細胞増殖症の一例. 第 113 回日本皮膚科学会総会、京都、2014 年 5 月 30 日
9. 大賀正一: EB ウイルス感染症に伴う難治性疾患. 第 124 回山口県小児科医会総会・山口地方会 合同特別講演、宇部、2014 年 7 月 13 日
10. 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～第 76 回 日本血液学会学術集会 教育講演、大阪、2014 年 10 月 31 日
11. 笹原洋二、渡辺祐子、小沼正栄、入江正寛、内山徹、力石健、呉繁夫、和田泰三、谷内江昭宏. 同胞間同種骨髄移植後、ドナー T 細胞に EBV ゲノムが確認された CAEBV の 1 例. 第 22 回 EBV 感染症研究会、東京、平成 25 年 3 月 16 日
12. 森尾友宏: 原発性免疫不全症における遺伝子解析、第 42 回日本臨床免疫学会総会 (シンポジウム)、東京、2014 年 9 月 26 日
13. Imadome K, Matsuda G, Kawano F, Kodama E, Arai A, Shimizu N, Fujiwara S. Applications of mouse models of EBV-associated diseases for the evaluation of novel therapies. 16th International Symposium on EBV and Associated Diseases. Brisbane, 16-19 July, 2014.
14. Imadome K, Matsuda G, Kawano F, Kodama E, Arai A, Shimizu N, Fujiwara S. Preclinical studies of novel therapies for Epstein-Barr virus-associated diseases in humanized mouse models. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. Kobe, 20-23 July, 2014.
15. Honami Komatsu, Ken-Ichi Imadome, Tomotaka Yata, Takatoshi Kiyama, Shigeyoshi Fujiwara, Osamu Miura, Ayako Arai. STAT3 is activated by EBV infection through LMP1 in EBV-T-LPDs and can be a therapeutic target. 第 76 回日本血液学会、大阪、2014 年 10 月 31 日- 11 月 2 日
16. 梶大介、大田泰徳、山本豪、谷口修一、伊豆津宏二. メトトレキサート休薬のみで自然消退した関節リウマチ合併 Extranodal NK/T-cell lymphoma 第 54 回日本リンパ網内系学会総会 2014 年 6 月 21 日
17. 澤田明久、井上雅美、佐藤真穂、近藤 統、眞弓あずさ、井坂華奈子、樋口紘平、清水真理子、安井昌博、河 敬世. 慢性活動性 EB ウイルス感染症: 成人および小児に

おける同種造血幹細胞移植成績の比較.  
第 36 回日本造血細胞移植学会. 沖縄.  
2014 年 3 月 7-9 日.

18. Mayumi A, Sawada A, Maho Sato, Shimizu M, Ioi A, Higuchi K, Kondo O, Yasui M, Kawa K, Inoue M. Favorable impact of intensified conditioning regimen on the engraftment of cord blood transplantation for chronic Epstein-Barr virus-associated T or Natural Killer cell lymphoproliferative diseases. The 19th congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation. Hangzhou, China. 16th-19th/Oct/2014.
19. 小松穂菜実、今留謙一、王路丹、倉田盛人、小山高敏、藤原成悦、三浦修、新井文子. EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ増殖症の EBV 陽性 T, NK 細胞は FOX-p3 を発現し T 細胞の増殖を抑制する. EB ウイルス感染症研究会、東京、2014 年 3 月 20 日
20. Arai A. Treatment for EBV-positive lymphoproliferative diseases. NK 腫瘍研究会、東京、2014 年 3 月 16 日
21. Komatsu H, Imadome K, Shibayama H. Yada T, Yamada M, Yamamoto K, Koyama T, Fujiwara S, Miura O, Arai A. STAT3 is activated by EBV in T or NK cells leading to development of EBV-T/NK-lymphoproliferative disorders. 56th ASH Annual Meeting and Exposition. San Francisco, Dec 5-8, 2014

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

## Ⅱ. 分担研究報告



厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))  
分担研究報告書

EBV 感染症研究会のこれまでの歩みと慢性活動性 EBV 感染症診断基準作成

研究分担者氏名：谷内江昭宏 所属：金沢大学医薬保健研究域医学系 職名：教授

**研究要旨**

EBV 感染症研究会は 20 年以上前に慢性活動性 EBV 感染症の病態解明や治療法開発に関心を持つ小児科医を中心に発足した。以来、皮膚科、耳鼻咽喉科、内科領域の医師の参加も得て、広く EBV 関連リンパ増殖性疾患の病態解析を中心テーマに活動が継続されてきた。学術研究会の開催が主要な目的ではあったが、同時に埋もれて診断されていない症例発掘のためにアンケート調査を継続して施行してきた。さらに慢性活動性 EBV 感染症については診断基準を作成し論文発表も行ってきた。これらの成果は、本研究班における診療ガイドライン作成や患者レジストリ構築につながるものである。この報告書では、EBV 感染症研究会のこれまでの歴史を振り返る。

**A. 研究目的**

本研究班における診療ガイドライン作成と患者レジストリの構築に関する研究に資する目的で、EBV 感染症研究会のこれまでの活動の経過を調査し分析する。

**B. 研究方法**

EBV 感染症研究会第 10 回～第 23 回抄録集ならびに、EBV 感染症研究会事務局資料をもとに、アンケート調査状況、研究会参加状況、発表内容について調査・分析した。

(倫理面への配慮)

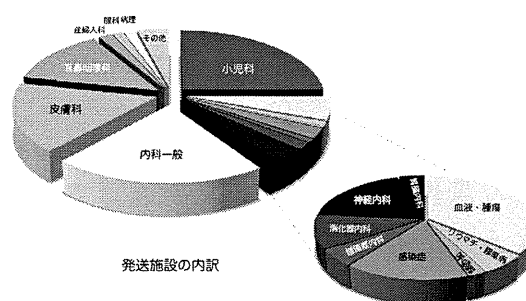
これまでの研究会発表資料に基づいた研究であり、倫理面で新たに配慮すべき事項はない。

**C. 研究結果**

アンケート発送施設は、内科系が圧倒的に多く、小児科、皮膚科、耳鼻咽

喉科が続いた。産婦人科、眼科、病理学などは少数であった。内科系の中では一般内科とされている施設が多かったが、専門が明らかな施設では血液・悪性腫瘍、感染症、神経内科を専門とするものが多く見られた (図 1)。

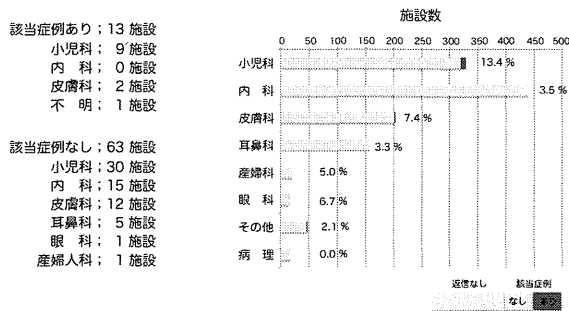
図 1 アンケート送付施設



送付されたアンケートに対する回答率は小児科が最も多く 13.4%、続いて皮膚科が 7.4%であった。最も送付施設数の多かった内科の回答率は低値にとどまった。回答した施設の中で該当症例ありとしたものは 13 施設のみ

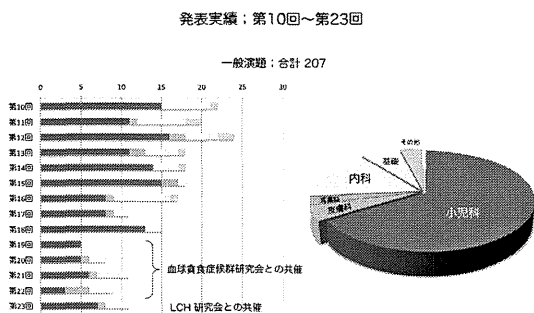
であり、小児科施設が大部分を占めた（図2）。

図2 アンケート回答率



研究会での発表実績は、毎回小児科が2/3を占めた。次いで内科、基礎、皮膚科が多く発表していた。当初は20演題前後であったが、ここ数年は他の研究会と前後しての開催ということもあり10演題程度の発表となっている（図3）。

図3 発表実績



特別講演のテーマは、その時々での重要な課題を反映している。図4で示すように、診断基準の作成、治療指針の作成が会員の重要な関心事であり続けたことがわかる。

図4 特別講演のテーマ

第10回：特別講演「慢性炎症とリンパ腫」	青野 英之
特別講演「活性化自己リンパ球によるウイルス感染症の治癒」	藤原 雅彬
第11回：特別講演「消化管におけるEBウイルス感染症」	柳井 秀雄
第12回：特別講演「腫瘍標本産生と診断的価値の病態について」	岩月 雅夫
第13回：シンポジウム「CAEBVの診断基準」	
第14回：特別講演「EBV関連悪性リンパ腫」	中村 榮男
第15回：特別講演「鼻性NK/T細胞リンパ腫とEBウイルス」	原田 保明
第16回：特別講演「EBVとリンパ腫の増殖」	藤原 雅彬
第17回：特別講演「EBVに関連した皮膚症状とその発症機序」	渡田 秀夫
第18回：特別講演「EBV-associated LPD について」	丸島 孝一
第19回：特別講演「慢性活動性EBV感染症の治療法」	河 敬世
第20回：シンポジウム「CAEBVの治療指針の作成に向けて」	
第21回：「慢性活動性EBV感染症治療指針作成に向けて」	澤田 明久
第22回：レクチャー「EBV感染症の診断と診断」	木村 宏
第23回：レクチャー「EBV関連リンパ増殖症の新展開」	金兼 弘和

## D. 考察

EBV感染症研究会では、小児科医を中心に慢性活動性EBV感染症の診断基準が作成され、治療指針についての検討が重ねられてきた。これらの研究の中で、感染細胞の特異性と臨床像との関連、新たな診断指標の開発や予後に関する研究、造血幹細胞移植に関する知見などはいずれも重要な成果となった。これらの成果が希少疾患であるため診療ガイドラインの存在しないEBV関連リンパ増殖性疾患の診療に与えた影響は大きい。EBV感染症研究会における成果のいくつかは、研究会から英文論文として出版されている。

## E. 結論

EBV感染症研究会での実績を踏まえて、本研究班における診療ガイドライン作成と患者レジストリ作成が推進されると期待される。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Wada T, Kanegane H, Ohta K, Katoh F, Imamura T, Nakazawa Y, Miyashita R, Hara J, Hamamoto K, Yang X, Filipovich

AH, Marsh RA, Yachie A. Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. *Cytokine*. 2014;65:74-8.

2. Wada T, Sakakibara Y, Nishimura R, Toma T, Ueno Y, Horita S, Tanaka T, Nishi M, Kato K, Yasumi T, Ohara O, Yachie A. Down-regulation of CD5 expression on activated CD8+ T cells in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with perforin gene mutations. *Hum Immunol*. 2013;74:1579-85.
3. Watanabe Y, Sasahara Y, Satoh M, Looi CY, Katayama S, Suzuki T, Suzuki N, Ouchi M, Horino S, Moriya K, Nanjyo Y, Onuma M, Kitazawa H, Irie M, Niizuma H, Uchiyama T, Rikiishi T, Kumaki S, Minegishi M, Wada T, Yachie A, Tsuchiya S, Kure S. A case series of CAEBV of children and young adults treated with reduced-intensity conditioning and allogeneic bone marrow transplantation: a single-center study. *Eur J Haematol*. 2013;91:242-8.
4. Wada T, Muraoka M, Yokoyama T, Toma T, Kanegane H, Yachie A. Cytokine profiles in children with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:E46-8.

## 2.学会発表

1. 榊原康久、村岡正裕、和田泰三、東馬智子、谷内江昭宏. 蚊刺過敏症症例における蚊特異的 IgE の検出：好塩基球活性化試験を用いた解析. 第 46 回日本小児感染症学会 東京. 2014 年 10 月 18 日
2. 和田泰三、金兼弘和、太田和秀、谷内江昭宏. XIAP 欠損症における

血清 IL-18 の持続高値. 第 117 回日本小児科学会 名古屋. 2014 年 4 月 11 日

## H. 知的所有権の取得状況

特になし

## 慢性活動性 EB ウイルス感染症における 感染細胞同定法の研究：異種移植モデルの応用

研究分担者 藤原成悦 国立成育医療研究センター研究所・母児感染研究部・部長

研究要旨 EB ウイルス (EBV) 感染細胞の正確な同定が困難な症例において、免疫不全マウスに患者細胞を移植し感染細胞を生着させた後に感染細胞の正確な同定を試みた。一人の CAEBV 患者末梢血単核細胞において、CD56+細胞分画に  $1.3 \times 10^6$  copies/ $\mu$ g DNA、CD8+細胞分画に  $8.6 \times 10^3$  copies/ $\mu$ g DNA の EBV DNA が検出され、感染細胞の正確な同定が困難であった。そこで末梢血単核細胞から CD56+細胞を抗体ビーズにより除去した後 NOG マウスに移植したところ、EBV 陽性の CD56-CD16+CD8+細胞が生着した。この結果より、この患者では、CD56+CD16+CD8-および CD56-CD16+CD8+の 2 つのフェノタイプの細胞に EBV が感染していたことが分かった。NOG マウスへの移植を介することにより、通常の方法では困難な EBV 感染細胞の同定が可能になるケースが存在すると考えられる。

### A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス (EBV) 感染症の診断には、EBV がどのリンパ球分画に感染しているかを正確に決定する必要がある。通常この作業は、磁気ビーズを付着させた抗体により特定のリンパ球分画を分離し、それぞれの分画に含まれる EBV DNA 量をリアルタイム PCR 法により測定して行う。あるいは、flow-cytometric in situ hybridization (FISH) 法により、リンパ球表面に結合した抗体と in situ hybridization により検出された EBV RNA をフローサイトメーターで同時に検出することにより行う。しかし患者によっては、分離に必要な磁気ビーズ付抗体が入手できないマイナーな分画に感染している場合や、血液サンプル量が

非常に少ない場合などがあり、EBV 感染細胞の同定が困難になる。特に、複数の lineage の細胞に EBV DNA が検出される場合、実際に複数の lineage に感染しているのか、あるいは分画間のクロスコンタミネーションによるのかを見分けるのが困難な場合が多い。私たちは以前に CAEBV 患者末梢血単核細胞を免疫不全マウスの一系統である NOG マウスに移植すると、患者体内で増殖していたのと同じ EBV 感染細胞クローンが生着し全身性に増殖することを示した。このような異種移植モデルマウスでは EBV 感染細胞のみが選択的に増殖するため、そのフェノタイプ解析が容易であった。そこで、患者末梢血では EBV 感染細胞の正確な同定が困難な症例において、末梢血単核細胞