

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨 慢性活動性 EB ウイルス感染症および類縁疾患である蚊刺過敏症や種痘様水疱症の生命予後の調査を行った。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）に分類することは予後を予測するうえで妥当であると考えられた。コホート調査期間中には cHV の死亡例はなかったが、cHV に対して、sHV ($p=0.016$) と HMB ($P=0.015$) は有意に生命予後が不良であった。重症例および予後不良を示す分子マーカーとして EB ウイルス再活性化シグナルの BZLF-1 mRNA を見出した。これらの病型分類と生命予後に関する根拠をもとに、診断基準と重症度基準を作成した。診療ガイドラインの準備中である。

研究協力者

三宅智子 岡山大学病院皮膚科医員
山本剛伸 川崎医科大学皮膚科講師
平井陽至 ミュンヘン大学医学部研究員

A . 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症の類縁疾患である種痘様水疱症と蚊刺過敏症の生命予後と、重症化および予後不良因子の解析を行い、診断基準と診療ガイドライン作成の科学的根拠とする。

- 1) 皮膚 EB ウイルス関連 T/NK リンパ球増殖症である蚊刺過敏症・種痘様水疱症のコホート調査を行う。
- 2) 同時に生体試料の保管を行う。
- 3) 重症化や予後不良を予見できる臨床検査データや分子マーカーを検証する。以上の研究は、倫理委員会承認を得て実施する。
- 4) 得られたデータから種痘様水疱症、蚊刺過敏症の診断基準と診療ガイドラインを作成する。

B . 研究方法

- 1) 蚊刺過敏症・種痘様水疱症のコホート調査

当院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。（倫理委員会：岡山大学 No.419, 2011）

2) 生体試料の保管

診断に用いた生体試料は、患者・家族の同意のもとで院内において保管している。新たな研究に試料を用いる場合には、再度、倫理委員会承認を得る。

3) 重症化や予後不良因子

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。（倫理委員会：岡山大学 No.287, 2014）

4) 種痘様水疱症、蚊刺過敏症の診断基準と診療ガイドラインの作成

班員の討議をもとに診断基準を作成し、ガイドライン作成手順にしたがって診療ガイドライン作成準備を行う。

C . 研究結果

1) 蚊刺過敏症・種痘様水疱症のコホート調査

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 (添付資料 1)。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 (論文発表 1)。

細胞学的には、HMB は EB ウイルス感染 NK 細胞の増殖が特徴であった。小児 cHV は末梢血に EB ウイルス感染 T 細胞が増加しており、sHV のとくに成人例では T 細胞が増加する例が見られた。

生命予後を決める因子の一つは、発症年齢であり、9 歳以上の発症例は予後不良であった ($p<0.01$)。予後のよい cHV を除いても、やはり 9 歳以上の発症は予後不良であった ($p<0.01$)。

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。

2) 生体試料の保管

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」は、皮膚病変の痂皮や壊死組織を非観血的な方法で採取して、RNA 抽出と cDNA 作成を行う低侵襲検査である。材料は、乾燥状態で移送が可能である。検査に用いた試料 (50 検体以上) を当科で保管している。

3) 重症化や予後不良因子

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。

4) 種痘様水疱症、蚊刺過敏症の診断基準。

皮膚 EB ウイルス関連 T/NK リンパ球増殖症を、4 型に分類することは生命予後や重症化の観点から妥当と考えられた (添付資料 2)。

D . 考察

慢性活動性 EB ウイルス感染症や皮膚 EB ウイルス関連 T/NK リンパ球増殖症は、病態や予後が異なる。本研究では、cHV, sHV, HMB, HV+HMB の 4 型に分類することで、予後を予測することが可能になった。また、発症年齢が 9 歳未満の場合には比較的予後は良好だが、9 歳以降の発症例では予後が悪いことが分かった。さ

らに分子マーカーとして、BZLF-1 mRNA が予後不良を示すマーカーであると考えられた。

E . 結論

種痘様水疱症と蚊刺過敏症は、慢性活動性 EB ウイルス感染症の類縁疾患であるが、その診断には皮膚臨床所見、病理所見、免疫病理所見に加えて、EB ウイルス感染リンパ球サブセットの解析が必須である。また重症化および生命予後の予見には BZLF-1 mRNA のような再活性化マーカーのモニターが必要である。

標準的施設で用いる第一段階の診断基準に加えて、病態把握には拠点施設での専門的検査が、治療介入や予後を予見するために必要である。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表 (平成 26 年度)

論文発表

1. 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 vacciniiforme and hypersensitivity to mosquito bites. Br J Dermatol. 2014; e-pubahead of print.
2. 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
3. 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.
4. Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, Amano M, Ishida S, Watanabe D, Tani M, Ihn H, Aoi J, Iwatsuki K. Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides. J Dermatol

2014; 41: 50-56.

5. Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Watanabe T, Nakamura S, **Iwatsuki K**, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M. Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. J Dermatol 2014; 41: 26-28.
6. Hamada T, Iwatsuki K. Cutaneous lymphoma in Japan: A nationwide study of 1733 patients. J Dermatol. 2014; 41: 3-10

学会発表

1. 三宅智子、**岩月啓氏**他：痂皮と水疱蓋を用いた種痘様水疱症と蚊刺過敏症の低侵襲診断的検査の鋭敏度と特異度に関する研究
(第114回日本皮膚科学会総会 2015年5月28-31日において発表予定：抄録採択済み、アブストラクト賞を受賞)

H . 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

「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):本研究の基盤となった検査法

Tentative criteria for cHV, sHV and HMB

In addition to clinical features,
 1) systemic symptoms (high-grade fever, lymphadenopathy or hepatosplenomegaly) and/or
 2) abnormalities in "routine" blood tests* *gdT cell subset or molecular markers, not included

No. ↓	Yes. ↓	+ mosquito/insect bites or related episodes such as vaccination
cHV	sHV	

