

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

研究分担者 大賀 正一 山口大学大学院医学系研究科・小児科学 教授
下村 麻衣子 同・小児科学 助教
市村 卓也 同・小児科学 診療助教

研究要旨：慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染症 (CAEBV) 患者は経過中に、血球貪食症候群/血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を発症することがある。一方、初感染 EBV 関連 HLH (EBV-HLH) の発症に引き続いて CAEBV の診断に至る例は極めて稀である。自験例の集積と全国調査から、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 感染細胞の同定と、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を示した。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ると思われ、この診断と治療の確立が急務である。

A . 研究目的

WHO 造血器腫瘍分類 2008 における小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症には、アジア型慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) と血球貪食症候群/血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) の一部が含まれる。CAEBV の類縁疾患として、EBV-HLH 例のこれまでの自験例と全国調査から、その早期診断と治療介入について検討した。

B . 研究方法

単一施設における 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。感染細胞の同定は、MACS ピーズおよび Cell Sorter を用いて純化した細胞より抽出した DNA を用いて、EBV-DNA を real-time PCR 法により定量した (九州大学及び山口大学小児科、成育医療センター 今留謙一先生)。HLH2004 の診断基準を満たし、末梢血に EBV-DNA が検出され、かつ既知の免疫不全症と CAEBV を除いた例を EBV-HLH とした。欧米との疾患概念の違い (表 1) を考慮し、治療後の患者に HLH 再燃および易感染性などの基礎疾患が出現しなかったことを、治療中止後 1 年以上の観察から確認した。

(倫理面への配慮)

遺伝性 HLH の遺伝子解析は、倫理委員会の承認を受け、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。

表 1. 三大重症血球貪食症候群の疾患概念

	欧米	日本
FHL	単一遺伝子病	単一遺伝子病
EBV-HLH	B細胞感染と FHL素因が関与	T/NK細胞への初感染重症病型
CAEBV	感染B-LPDを伴う多彩な免疫不全	感染T/NK-LPDを伴う多彩な免疫不全

FHL: familial hemophagocytic lymphohistiocytosis

C . 研究結果

1) 単一施設と全国調査の比較

単一施設における 22 名の結果を表 2A に示す。グロブリン大量、ステロイドおよびシクロスポリンによる免疫調節療法後 48 時間以内に解熱傾向と全身状態の改善がみられない場合にエトボシド (VP16) を投与した。再燃の間隔が短くなった場合に多剤併用化学療法を、さらに再燃を繰り返す場合には同種造血細胞移植を行った。治療直前の寛解が 2 名、免疫調節療法後の寛解が 12 名、VP16 を含む化学療法による寛解が 1 名、移植後寛解が 1 名であった。死亡した 2 名はいずれも 16 歳以上で、それぞれ多剤併用化学療法後 1 名と造血細胞移植後 1 名であった。B 細胞感染の 1 名以外は全て T 細胞感染であった。解析できた T 細胞感染は全て CD8 陽性細胞であった。

全国調査の成績を表 2B に示す。93 名のうち 56 名 (60%) が HLH2004 に、それ以外の 40% が上記の免疫調節療法に反応し、84 名が寛解した。7 名 (8%) が再燃したが、再燃例は全例 2nd-line 治療もしくは移植 (1 名のみ) 後に寛解を得た。9 名が抵抗性で 8 名死亡、うち 7 名は発症 8 週未満の死亡であった。

表2. EBV-HLHの感染細胞とclonality

A. 単一施設 (対象: 15歳以上4を含む22名)			
生存初感染	20 (91%) ; 死亡2名は15歳以上		
Clonalityあり	19 (95%)		
EBV-TR, TCR	13 (93%),	7 (64%)	
主なEBV感染細胞	1 (0.6%)	15 (94%)	
B細胞, T細胞			
Shiraishi et al. PBC 2013			
B. 全国調査 (対象: 18歳未満98名)			
	生存 [n=90]	死亡 [n=8]	p 値
Clonalityあり, なし	28 (69%), 13 (14%)	0 (0%), 0 (0%)	0.049
未解析	49%	8%	
主なEBV感染細胞のみ	1 (3%)	0 (0%)	0.528
T/NK/B細胞	28 (97%)	4 (100%)	
未解析 (%)	60	4	
Kogawa et al. PBC 2014 [文献1]			

初感染 EBV-HLH は CD8 陽性 T 細胞感染で、小児の半数ほどは免疫調節療法を早期に行うべきであるという単一施設の観察が全国調査でも確認された。

2) 山口大学の症例検討

HLH2004 後に再燃した小児例に CHOP-VP16 を 2 回施行し、再燃なく治癒を得た。重症 EBV-HLH が VP16 に反応後再燃したが現在寛解を得て観察中である。いずれも初感染 EBV-HLH は CD8 陽性 T 細胞感染であり、発熱、血球減少と EBV-DNA 量の変化から治療中止を決定した。単純ヘルペスウイルス全身感染の新生児も HLH 診断基準の 4 項目を満たした段階で治療介入し後遺症なく治癒した。

D . 考察

初感染 CD8 陽性 T 細胞感染 EBV-HLH の小児は、免疫調節療法の早期介入により予後良好となることが明らかとなった。患児には基礎疾患が認められないことから、EBV による重症初感染像として CAEBV と区別することが重要である。5-10%の再燃例と思春期および若年成人の重症例に対する治療が今後の課題である。

E . 結論

EBV-HLH は初感染と再感染、感染細胞を確認し CAEBV とは異なる疾患概念として正確に診断し、早期治療介入を行うことが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 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* 29:1-6, 2014

3) 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

4) 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* 2015 (in press)

6) 下村麻衣子、大賀正一. 造血器悪性疾患 血球貪食症候群 / 血球貪食性リンパ組織球症. 特集小児血液疾患 - よくわかる最新知見 - 41. *小児科* 55 巻 11 号 1775-1781, 2014

7) 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* 第 64 巻 1 号 67-74, 2014

8) 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* 55 巻; 2221-4, 2014

9) 脇口宏之 大賀正一. . 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 東京医学社 2015 (印刷中)

2. 学会発表

1) 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 2014.7.13 宇部

2) 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 2014.10.31 大阪

3) 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 名古屋

4) 脇口宏之, 平野玲史, 長谷川俊史, 大賀正一. 間質性肺炎とマクロファージ活性化症候群を合併した若年性皮膚筋炎患児のサイトカインプロファイル 第 24 回日本小児リウマチ学会総会 2014.10.3-5 仙台

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし