

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

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

研究分担者 伊藤 嘉規 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学・講師

研究要旨

EB ウイルス感染症研究会は、2003 年に慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断指針を公表した。この指針は、(1) 臨床所見・経過、(2) EB ウイルス感染のウイルス学的な診断、(3) 除外診断から構成されている。診断指針が作成されてから 10 年以上が経過し、ウイルス学的診断については、研究の進展を反映した記述に更新することが望ましいと考えられる。さらに、本症の最近の疾患概念も念頭におき、診断指針の改定案を作成した。

A . 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症は、日本における発生頻度は年間 100 例程度と稀な疾患であるが、東アジアに集積している特徴と、診断法の向上により、疾患の認知が広がっている。本研究班では、本症の診療を向上させる目的で、本症の診断指針の改定を目指しており、その案を作成した。

B . 研究方法

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。

C . 研究結果

(1) 現在の診療指針を図 1 に、改訂案(「診断基準」とした)を図 2 示す。
(2) 改訂部分についての考え方を以下に列挙する。
a) 診断指針の項目 1): 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。項目 1) に対応する補足条項では、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。

b) 診断指針の項目 2): 現在はウイルス学的診断として、定量 PCR 法により血液検体中のウイルス DNA を測定するか、採取した組織中の EBER を *in situ hybridization* により検出するのが一般的である。そのため、EB ウイルスゲノム量の増加を診断に必要な項目とした。対応する補足条項では、定性 PCR 法を推奨しないことを記載した。

c) 診断指針の項目 3): 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。

d) 診断指針の項目 4): 遺伝子診断による免疫不全症の診断が大きく進歩した。また、白血病・リンパ腫などとの鑑別が重要であり、補足条項には除外する疾患について、より具体的に記述した。

D . 考察

本症はまれな疾患であり、診断指針は存在するものの、保険収載のある明確な診断方法が確立していないために、一般的に確定診断が困難である。そのため、診断されない症例、診断の遅れにより病態が進行した症例が少なくないと考えられる。早期診断・早期治療介入は本症の予後を改善することが期待されるため、研究の進展を反映させた診断基準の公表は、本症の診療を向上させる。

本症の診断において、ウイルス学的に EB ウイルスの持続的な活動感染を示すことは必須である。一般的に、EB ウイルス感染の診断には特異的抗体価が使用される。特異的抗体価の異常値は本症の特徴の一つであるが、病勢を反映せず、抗体価の以上を示さない場合も少なくないことが問題点である。一方、リアルタイム PCR に代表される定量 PCR 法は、ウイルス DNA 量を測定できるため、極めて有用である。しかし、定量 PCR 法は、保険収載されていない、体外診断薬が存在しないために測定法が統一されていない、という 2 つの大きな解決課題が存在する。保険収載に向けては「EB ウイルス感染症迅速診断(リアルタイム PCR 法)」が先進医療の認定を受け、測定法については WHO が国際的に統一した定量値の表示法を定めるなど、今後の進展が期待される。組織診断は最も有効な方法と考えられるが、侵襲性を伴うことから、選択された症例で行われる状況は今後も変わらないと考えられる。

本症は、近年、EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患の一つと考えられている。EB ウイルスが持続感染した T/NK 細胞が免疫機構による排除を受けず、増殖することが本態である。そのため、T/NK 細胞における EB ウイルス感染の確認を、フローサイトメータやリンパ球の組織染色などを応用し

て施設毎に行われているのが現状である。測定手法は専門施設に限られるものの、T/NK 細胞への EBV ウイルス感染の有無は本症の診断に必須と考えられるため、診断基準案では、新たな項目として設定した。

E . 結論

慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断指針について、近年の研究成果を反映した「診断基準」として改訂することを目指した案を作成した。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Kato T, Nishida T, Ito Y, Murase M, Murata M, Naoe T. Correlations of programmed death 1 expression and serum IL-6 level with exhaustion of cytomegalovirus-specific T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Immunol*, 288(1-2):53-59, 2014.
- 2) Hara S, Kawada J, Kawano Y, Yamashita T, Minagawa H, Okumura N, Ito Y. Hyperferritinemia in Neonatal and Infantile Human Parechovirus-3 Infection in Comparison with Other Infectious Diseases. *J Infect Chemothe*, 20(1):15-9, 2014.
- 3) Yamashita Y, Ito Y, Isomura H, Takemura N, Okamoto A, Motomura K, Tsujiuchi T, Natsume A, Wakabayashi T, Toyokuni S, Tsurumi T. Lack of presence of the human cytomegalovirus in human glioblastoma. *Modern Pathol*, 27(7):922-9, 2014.

- 4) 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.
- 5) Kanazawa T, Hiramatsu Y, Iwata S, Siddiquey M, 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(19); 5075-84, 2014.
2. 学会発表
- 1) 伊藤嘉規、単純ヘルペスウイルスによる母子感染、第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014.4.11-13.
- 2) 伊藤嘉規、河野好彦、鳥居ゆか、安藤将太郎、神谷泰子、鈴木道雄、川田潤一、木村宏、国際標準物質を用いた Epstein-Barr ウイルス・サイトメガロウイルス定量 PCR 系の標準化、第 88 回日本感染症学会学術講演会、福岡、2014.6.18-20.
- 3) Yoshinori Ito, Yoshihiko Kawano, Yuka Torii, Hajime Sato, Kazunori Sasaki, Tamaki Fujimori, Metabolome me analysis reveals involvement of the tryptophan-kynurenine pathway in human herpesvirus 6 encephalopathy, IHW 2014, Kobe, 2014.7.19-23.
- 4) Michio Suzuki, Tadashi Takeda, Hikaru Nakagawa, Seiko Iwata, Mohammed NA Siddiquey, Fumi Goshima, Yoshinori Ito, Takayuki Murata, Tatsuya Tsurumi, Hiroshi Kimura, Inhibitor B11B021 suppresses cell growth of EBV-associated T and natural killer cell lymphoma, IHW 2014, Kobe, 2014.7.19-23.
- 5) Jun-ichi Kawada, Michio Suzuki, Yuka Torii, Yoshihiko Kawano, Tomomi Kotani, Fumitaka Kikkawa, Hiroshi Kimura, Yoshinori Ito, IHW 2014, Kobe, 2014.7.19-23.
- 6) 鈴木道雄、河野好彦、鳥居ゆか、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、川田潤一、木村宏、伊藤嘉規、小児期生体肝移植例に対する移植後ワクチン接種の検討、第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会、東京、2014.10.18-19.
- 7) 河野好彦、川田潤一、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、鈴木道雄、鳥居ゆか、伊藤嘉規、先天性サイトメガロウイルス感染症におけるバイオマーカーとしての血漿中ウイルス由来・ヒト由来 miRNA の解析、第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会、東京、2014.10.18-19
- 8) 川田潤一、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、鈴木道雄、鳥居ゆか、木村宏、伊藤嘉規、バルガンシクロビルで治療した先天性サイトメガロウイルス感染症でのウイルス量の検討、第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会、東京、2014.10.18-19.
- 9) 鳥居ゆか、川田潤一、村田貴之、吉山裕規、鈴木道雄、木村宏、伊藤嘉規、EB ウイルスの単球細胞における Inflammasome 活性化の解析、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014.11.10-12.
- 10) 鈴木道雄、岩田誠子、Mohammed NA Siddiquey、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、2014.11.10-12.

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