

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

リンパ腫病理分類における慢性活動性 EBV 感染症に関する検討

研究分担者 伊豆津宏二 虎の門病院 血液内科 部長

研究要旨

現行のリンパ腫・リンパ増殖性疾患の分類である WHO 分類第 4 版では、慢性活動性 EBV 感染症に関連する疾患として、小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖性疾患や種痘様水疱症用リンパ腫などが定義されている。この他に、EBV 関連リンパ増殖性疾患としてアグレッシブ NK 細胞白血病や一部の末梢性 T 細胞リンパ腫（分類不能型）との鑑別が問題となる。臨床症状と血液 EBV-DNA 定量のみでは鑑別が困難で組織の病理診断が可能であれば行うべきであるが、鑑別困難例が存在する。

A. 研究目的

現行のリンパ腫・リンパ増殖性疾患の分類である WHO 分類第 4 版における慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) の位置づけと問題点を明らかにする。

B. 研究方法

当科で経験した CAEBV との関連性が示唆される T/NK 細胞リンパ腫・白血病の症例について、臨床病理学的な診断上の問題点を後方視的に検討した。

検討および発表にあたっては匿名化し、研究対象者の個人情報施設外にでることのないように配慮した。

C. 研究結果

1) アグレッシブ NK 細胞白血病 (ANKL) との鑑別点

汎血球減少症、肝障害を来した 54 歳男性。骨髓中に EBV 陽性腫瘍細胞の集簇を認め、NK 細胞からなる異型細胞が 10%程度みられ

た。EBV クローナリティー (サザンブロット) 陽性。Asparaginase を含む化学療法の後、同種造血幹細胞移植を行ったが、再発し、原病死した。CAEBV が背景にあると考えられたが、ANKL と診断する骨髓・血液腫瘍細胞割合が WHO 分類では定義されていない。

2) 小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖性疾患との鑑別点

血小板減少、肝障害を来した 37 歳男性。肝脾腫を認め、血液・骨髓に CD7- のクローン性の T 細胞集団がみられた。血液 EBV 10e6 copy/WBC 10e6、EBV クローナリティー陽性。骨髓生検により病理学的には末梢性 T 細胞リンパ腫・分類不能型 (PTCL-NOS) と診断されたが、CAEBV や小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖性疾患との鑑別が問題となった。

D. 考察

久留米大学の大島らにより、CAEBV と関連したリンパ増殖性疾患の組織像 (polymorphic vs monomorphic) と EBV 感染

細胞のクローナリティーによるカテゴリー分類が提唱されている (Pathol Int 2008)。しかし病理組織学的に明らかなリンパ腫・白血病に至っていない場合でも重症の血球貪食症候群を来し、治療介入を要することがある。また、EBV 陽性リンパ増殖性疾患の病理分類 (PTCL-NOS、ANKL、小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖性疾患) の定義が現行の WHO 分類では明確でない点がある。すでに治療法が確立している T/NK 細胞リンパ腫・白血病（または CAEBV からそれらへの移行例）と CAEBV の鑑別が重要であるが、現時点では基準が明確でない可能性がある。

E. 結論

CAEBV の診断時には T/NK 細胞リンパ腫・白血病の除外が必要であるが、鑑別困難例がある。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当事項なし。

2. 学会発表

該当事項なし。

H. 知的所有権の取得状況

該当事項なし。

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 関連リンパ増殖症とその類縁疾患に関する研究

研究分担者 金兼 弘和 東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 准教授
星野 顕宏 富山大学医学部小児科 大学院生

研究要旨

EB ウイルス関連リンパ増殖症をきたす原発性免疫不全症の代表疾患は X 連鎖リンパ増殖症候群であるが、その他の疾患も少なからず存在する。その一つとして、*ZAP70* 異常症を同定した。エクソーム解析によって遺伝子変異を同定し、病態として NKT 細胞や EBV 特異的 T 細胞の欠損を示した。*ZAP70* 変異例の一部の症例は、EBV に選択的に易感染性を有して EBV-LPD を発症し得る新たな疾患群である可能性がある。

A. 研究目的

EB ウイルス関連リンパ増殖症 (EBV-LPD) を主な臨床所見とする原発性免疫不全症の代表疾患は X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) である。XLP 以外の疾患も少なからず存在するが、原因遺伝子をはじめ不明なことが多い。それらの疾患群に対して、診療ガイドラインや患者レジストリの作成にあたって、患者検体の解析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

EBV-LPD をきたした 2 歳男児の血液検体を用いて、遺伝学的・免疫学的解析を行った。本研究は東京医科歯科大学倫理委員会の承認を受け、臨床検体を得る際には保護者に対して十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た。また、患者を匿名化することで個人情報保護した。

C. 研究結果

エクソーム解析によって、*ZAP70* 複合ヘテロ変異を同定した。細胞表面マーカー染色および次世代シーケンサーを用いた T 細胞受容体配列解析によって、NKT 細胞の欠損と EBV 特異的 T 細胞の欠損を示した。また、CD8⁺T 細胞が欠損している通常の *ZAP70* 欠損症とは異なり、少数の機能的な CD8⁺T 細胞が存在することを示した。この機序として、スプライスサイト変異がありながらも一部の細胞で正常なスプライシングが行われていたことを証明した。

D. 考察

EBV に対する感染防御に重要な NKT 細胞と EBV 特異的 T 細胞の欠損によって、EBV-LPD をきたした。一方で、機能的な T 細胞が存在するために、EBV に対して選択的な易感染性であったと考えられた。

E. 結論

ZAP70 変異例の一部の症例は、EBV に選択的に易感染性を有して EBV-LPD を発症し得る新たな疾患群である可能性がある。また、XLP ではない EBV-LPD に対して診断や解析に関する一つの方法を確立した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yang X, Nishida N, Zhao X, Kanegane H. Advances in Understanding the Pathogenesis of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 14:462-71 2015
2. Okuno Y, Hoshino A, Muramatsu H, Kawashima N, Wang X, Yoshida K, Wada T, Gunji M, Toma T, Kato T, Shiraishi Y, Iwata A, Hori T, Kitoh T, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Takahashi Y, Nonoyama S, Ito M, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H. Late-Onset Combined Immunodeficiency with a Novel IL2RG Mutation and Probable Revertant Somatic Mosaicism. *J Clin Immunol.* 35:610-4 2015
3. Nishida N, Yang X, Takasaki I, Imai K, Kato K, Inoue Y, Imamura T, Miyashita R, Kato F, Yamaide A, Mori M, Saito S, Hara J, Adachi Y, Miyawaki T, Kanegane H. Dysgammaglobulinemia Associated With Glu349del, a Hypomorphic XIAP Mutation. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 25:205-13 2015
4. Shiota M, Yang X, Kubokawa M, Morishima T, Tanaka K, Mikami M, Yoshida K, Kikuchi M, Izawa K,

Nishikomori R, Okuno Y, Wang X, Sakaguchi H, Muramatsu H, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Takagi M, Hata D, Kanegane H. Somatic Mosaicism for a NRAS Mutation Associates with Disparate Clinical Features in RAS-associated Leukoproliferative Disease: a Report of Two Cases. *J Clin Immunol.* 35:454-8 2015

5. Yang X, Hoshino A, Taga T, Kunitsu T, Ikeda Y, Yasumi T, Yoshida K, Wada T, Miyake K, Kubota T, Okuno Y, Muramatsu H, Adachi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H. A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous XIAP mutation associated with non-random X-chromosome inactivation skewed towards the wild-type XIAP allele. *J Clin Immunol.* 35:244-8 2015
6. Kato T, Crestani E, Kamae C, Honma K, Yokosuka T, Ikegawa T, Nishida N, Kanegane H, Wada T, Yachie A, Ohara O, Morio T, Notarangelo LD, Imai K, Nonoyama S. RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 35:280-8 2015
7. 金兼弘和. 遺伝性 Epstein-Barr ウイルス関連増殖性疾患. *日本小児血液・がん学会雑誌.* 52:119-26 2015
8. 金兼弘和, 満生紀子. 原発性免疫不全症アップデート 既知疾患 (概念) と近年同定された疾患のトピックス: 抗体産生不全症 (分類不能型免疫不全症). *アレルギー・免疫.* 22:54-62 2015

2. 学会発表

1. 星野顕宏、金兼弘和、森本哲、川原勇太、

2. 山下基、高島健浩、満生紀子、今井耕輔、吉田健一、小川誠司、森尾友宏. EBウイルス関連リンパ増殖症で発症したZAP70欠損症の一例. 第24回EBウイルス感染症研究会 東京. 2015年3月15日
 3. 岡野翼、金兼弘和、小野真太郎、足洗美穂、小林千佳、星野顕宏、満生紀子、青木由貴、高木正稔、今井耕輔、森尾友宏. XIAP欠損症に伴う炎症性腸疾患 日本小児リウマチ学会総会・学術集会 金沢. 2015年10月11日
- H. 知的所有権の取得状況
なし

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
トリの作成に関する研究

研究分担者 氏名 笹原洋二

所属 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

職名 准教授

研究要旨

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において、クリにカルクレスチオン (CQ) 作成を分担した。分担した内容は、種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子、臓器病変のない種痘様水疱症への治療介入の必要性、蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子、臓器病変のない蚊刺過敏症への治療介入の必要性、の 4 項目である。それぞれの CQ に対して文献検索を行い、推奨グレード、要約、解説、引用文献をまとめた。

A. 研究目的

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において、クリにカルクレスチオン (CQ) 作成を分担し、その完成に寄与することを目的とした。

(倫理面への配慮)

個人情報については CQ の内容に含まれないように配慮した。

B. 研究方法

詳細な文献検索をもとに、以下の 4 項目について、推奨グレード、要約、解説、引用文献をまとめた。

1. 種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子
2. 臓器病変のない種痘様水疱症への治療介入の必要性
3. 蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子
4. 臓器病変のない蚊刺過敏症への治療介入の必要性

C. 研究結果

以下に当該 4 項目に対して作成した推奨グレードと要約を示す。

1. 種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子

【推奨グレード】

全身症状のない古典型種痘様水疱症の生命予後は良好である。種痘様水疱症の治療方針決定には、予後因子である発症年齢と皮膚病変での EBV 活性化マーカーである転写因子 BZLF1 mRNA 発現の有無の検討を推奨する (B4)。

【要約】

古典型種痘様水疱症の生命予後は良好であるが、全身症状を伴う症例や蚊刺過敏症合

併例の予後は低下した。本邦50症例（内追跡可能であった30症例）の解析では、統計学的解析にて有意差のある予後不良因子として抽出された因子は、1）発症年齢が9歳以上、2）皮膚病変での BZLF1 mRNA の発現陽性例、であった。

2. 臓器病変のない種痘様水疱症への治療介入の必要性

【推奨グレード】

臓器病変のない種痘様水疱症症例では一般的に予後良好であり、積極的な化学療法や造血幹細胞移植などの治療介入が必要となる症例は少ない（C4）。

【要約】

臓器病変のない種痘様水疱症症例では予後良好であり、積極的な化学療法や造血幹細胞移植などの治療介入が必要となる症例は少ないと考えられる。全身症状を伴う症例では予後不良な症例が含まれており、更に検討が必要である。

3. 蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子

【推奨グレード】

蚊刺過敏症の全般的な長期予後は不良である。蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子である発症年齢と皮膚病変での EBV 活性化マーカーである転写因子 BZLF1 mRNA 発現の有無の検討を推奨する（B4）。

【要約】

本邦で蚊刺過敏症のみの症例の予後解析では、6例中2例、および9例中4例の死亡例が報告されている。統計学的解析にて有意差のある予後不良因子として抽出された因子は、1）発症年齢が9歳以上、2）皮膚病変での BZLF1 mRNA の発現陽性例、であった。

4. 臓器病変のない蚊刺過敏症への治療介入の必要性

【推奨グレード】

臓器病変のない蚊刺過敏症症例の予後解析は症例数がまだ少ないが、造血幹細胞移植による治療介入の必要性は十分あると考えられる。（C4）。

【要約】

臓器病変のない HMB 症例での予後解析は症例数が少ないものの、全般的に長期予後は不良であることから、造血幹細胞移植による治療介入の必要性は十分あると考えられる。発症年齢や EBV 活性化状態の予後因子および個々の臨床経過によって治療介入を検討する必要がある、今後多症例での予後解析が必要である。

D. 考察

種痘様水疱症および蚊刺過敏症はいずれも EB ウイルス感染症の類縁疾患であるが、稀少疾患であるため、これまで予後因子および治療介入の必要性に対するエビデンスのまとまった評価はなされていなかった。これまでの主要な文献を検索し、推奨グレード、要約、解説をまとめたが、主要文献が限られているため、その選択に細心の注意を要した。しかしながら、現時点までの文献を網羅し、内容を検討しながら作成したため、臨床的に有用な内容として CQ を作成することができた。

E. 結論

種痘様水疱症および蚊刺過敏症における療方針決定に有用な予後因子、臓器病変のない症例への治療介入の必要性について、それぞれ推奨グレード、要約、解説、引用文献をまとめた。

稀少疾患であり、この2疾患の予後因子と治療介入の必要性を、これまでの文献をもとに要約したことは、本疾患の理解と臨

床指針として有用であった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者 氏名 今留 謙一

所属 国立成育医療研究センター研究所 高度先進医療研究室

職名 独立室長

研究要旨

H27 年度は引続き全国から寄せられた EBV 関連疾患のウイルス学的解析と感染細胞同定などの診断に必要な中央診断を行った。また、診療ガイドライン作成班において「CAEBV/HLH/HMB/HV の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？」におけるクリニカル・クエション(CQ)の作成を行った。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)とその類縁疾患の診療ガイドライン作成とその作成のための全国から寄せられる EBV 関連疾患の中央診断とウイルス学的解析をおこなう。

B. 研究方法

診療ガイドライン作成班において「CAEBV/HLH/HMB/HV の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？」におけるクリニカル・クエション(CQ)の作成はそれぞれの疾患に即した検体・手法の指定と解説を記す。第1案作成後、班会議により修正案を議論し、修正版の作成までを H27 年度中におこなう。

ウイルス学的解析は FCM 解析による細胞表面マーカー解析と末梢血中の血球成分中・血漿成分中から DNA を抽出し、それぞれについてリアルタイム PCR 法を用い

た定量解析をおこなう。

(倫理面への配慮)

患者名等の個人情報保護には細心の注意を払い取り扱う。患者名は ID 番号を付け臨床情報と患者名を切り離し結果報告をする。

C. 研究結果

「CAEBV/HLH/HMB/HV の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？」におけるクリニカル・クエション(CQ)の作成をし、班会議における議論によって出された修正案に従って修正版までの作成を完了した。

中央診断としては EBV 関連 T/NK 細胞感染リンパ増殖性疾患(EBV-T/NK-LPD)に対し 192 件、確定診断後の治療評価 962 件の解析をおこなった。

EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性疾患(B-LPD)に対し 72 件の解析をおこなった。移植医療(心臓、肺、肝臓、腎臓、小腸、造血幹細胞)後の治療評価および移植後リンパ増殖性疾患

(PTLD)の予防・診断に対すし 2344 件の解析をおこなった。

D. 考察

正確な診断をするためには診断基準と診療ガイドラインの存在が不可欠である。

また、中央診断することで正確な疾患名と患者数を把握することができる。しかし、中央診断する機関への費用（検査費用・人件費）負担が集中してしまうことが問題である。そのための費用すべてを研究班ないし行政が補助しない限り、今後も中央診断を続けることは困難と言える。

E. 結論

正確な診断をするためには診断基準と診療ガイドラインの作成および情報発信が重要である。中央診断は正確な疾患名と患者数を把握する上で続ける必要を強く感じる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Epstein-Barr virus positive T cell lymphoproliferative disease following cord blood transplantation for acute myeloid leukemia. Yui S., Yamaguchi H., Imadome K., Arai A., Takahashi M., Ohashi R., Asayama T., Kondo A., Moriya K., Nakayama K., Dan K., Shimizu S., Inokuchi K.J. Nippon Med. School 2016 (in press)
2. P-glycoprotein is expressed and causes resistance to chemotherapy in EBV-positive T-cell lymphoproliferative diseases. Yoshimori M., Takeda H., Imadome K., Kurata M., Yamamoto K., Koyama T., Shimizu N., Fujiwara S., Miura

O., Arai A. Cancer Med. 2015 Jul 8. Doi: 10.1002/cam4.494.

3. L-Asparaginase monotherapy for EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases: A pilot Study. Jinta M., Imadome K., Komatsu H., Yoshimori M., Kurata M., Fujiwara S., Miura O., Arai A. J Med Dent Sci. 2015 Mar30 ;62(1):1-9. doi:10.11480/620101.
4. Successful Immunosuppressive Therapy for Severe Infectious Mononucleosis in a Patient with Clonal Proliferation of EBV-infected CD8-positive Cells. Hosoi H., Sonoki T., Murata S., Mushino T., Kuriyama K., Nishikawa A., Hanaoka N., Oshima K., Imadome K., Nakakuma H. Intern Med. 2015 Jun ;54(12): 1537-41. Doi: 10.2169/internalmedicine.54.3201
5. Cellular immunotherapy with ex vivo expanded cord blood T cells in a humanized mouse model of EBV-associated lymphoproliferative disease. Matsuda G., Imadome K., Kawano F., Mochizuki M., Ochiai N., Morio T., Shimizu N., Fujiwara S. Immunotherapy. 2015 Apr; 7(4):335-41. Doi: 10.2217/imt.15.2.
6. Immune-mediated Neuropathy with Epstein-Barr virus-positive T-cell Lymphoproliferative Disease. Hattori T., Arai A., Yokoyama T., Imadome K., Tomimitsu H., Miura O., Mizusawa H. Intern Med. 2015; 54(1):69-73. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3173.
7. Modelong EBV infection and pathogenesis in new-generation humanized mice. Fujiwara S., Imadome K., Takei M. Exp Mol Med. 2015 Jan 23; 47: e135. Doi: 10.1038/emm.2014.88. Review.

8. Use of serial assessment of disease severity and liver biopsy for indication of liver transplantation in pediatric Epstein-Barr virus-induced fulminant hepatic failure. Nakazawa A., Nakano N., Fukuda A., Sakamoto S., Imadome K., Kudo T., Matsuoka K., Kasahara M. Liver Transpl. 2015 Mar ;23(3): 362-8. Doi: 10.1002/lt.24052
9. Evaluation of the immune function assay in pediatric living donor liver transplantation. Fukuda A., Imadome K., Sakamoto S., Shigeta T., Uchida H., Matsunami M., Sasaki K., Kanazawa H., Kawano F., Nakazawa A., Fujiwara S., Kasahara M. Pediatr Transplant. 2015 Mar; 19(2): 144-52. Doi: 10.1111/petr.12402.
10. 「EBV 関連リンパ増殖性疾患：概念と病態解析研究の進歩」. 今留謙一. **血液内科** 2015 科学評論社 第 71 巻第 2 号

2. 学会発表

1. 今留謙一. 「ヒト化マウスを用いた EB ウイルス関連疾患モデルの作製と応用」～ヒト免疫システムの構築の現状と展望～. 第 22 回福岡血液研究会. 2015 年 11 月 20 日 (福岡 招聘講演)
2. 今留謙一. 「ヒト化マウスを用いた疾患モデルマウスの作製と応用」. 高知大学大学院 DC セミナー. 2015 年 7 月 24 日 (高知 招聘講演)

H. 知的所有権の取得状況

なし

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 ウイルス感染症における診断的意義のあるウイルス DNA 量の
後方視的検討

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・准教授

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断は、(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) 除外診断に基づいて行われている。EB ウイルス感染のウイルス学的な診断には、リアルタイム PCR 法による EBV DNA 定量が汎用されるが、診断に用いる血液検体種、診断的意義を持つ EBV DNA 量についてはエビデンスが少ない。CAEBV と確定診断した症例 107 例について、後方視的に検討し、末梢血単核球が診断に適しており、EB ウイルス関連の伝染性単核症に対する診断的カットオフ値は $10^{3.2}$ ($=1,700$) IU/ μ gDNA と考えられた。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)は、特定のリンパ球に EB ウイルスが持続感染することにより、長期的に多くの患者が白血病・リンパ腫様の病態に進展する疾患群を形成する、日本の小児・若年成人に特有な難病である。診療ガイドラインを整備し、診療水準を向上させることが重要課題である。本症の診断は、(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) 除外診断に基づいて行われている。(2)に関しては、血液検体中の EB ウイルス DNA の検出・定量が汎用されているが、どの血液検体種が診断に有用かのエビデンスに乏しい、測定値を国際的に統一された表記で表示することが普及していない点などが、課題として残されている。こうした課題についてエビデンスを提供することは、ガイドライン整備に大切である。

B. 研究方法

【対象・方法】1998-2014 年に CAEBV と確定診断した症例 107 例について検討した。末梢血単核球(PBMC)103 検体および血漿/血清 95 検体中の EBV DNA 量を測定した。また、同時期の EBV 関連伝染性単核球症 (EBV-IM) 53 例の検体 (PBMC 37、血漿/血清 42 検体)、および健常既感染者・免疫異常のない通院患者(対照群) 181 例の検体 (PBMC 39、血漿/血清 181) 中の EB ウイルス DNA 量と比較検討した。EB ウイルス DNA 定量は、自施設の定量システムを、WHO が規定した「標準物質」によりキャリブレーションし、測定値を IU (国際単位) で表記した。診断的意義のある EBV DNA 値の検討は、ROC 曲線を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認後、患者・代諾者の同意を得て行った。

C. 研究結果

(1) PBMC 中の EBV DNA 量は、CAEBV 群 (median、 $10^{4.2}$ IU/ μ gDNA) が EBV-IM 群 (median、 $10^{2.1}$ IU/ μ gDNA)・対照群より有意に高値だった。CAEBV において PBMC では EB ウイルス DNA が陽性である一方、同じ採血検体から得た血漿では、EB ウイルス DNA が検出されない場合が認められた (13/86、図 1)。

(2) CAEBV 群における診断的意義のある PBMC 中 EB ウイルス DNA 量は、対象群に対して $10^{2.0}$ IU/ μ gDNA (感度 99.0%、特異度 97.4%、図 2)、EBV-IM 群に対して $10^{3.2}$ IU/ μ gDNA (感度 81.6%、特異度 86.5%、図 2)であった。

D. 考察

(1) EB ウイルス DNA が急性期に血漿・血清で検出されない症例が存在することから、PBMC 中の EB ウイルス DNA 量がより診断的意義を持つと考えられた。

(2) ROC 曲線より診断的カットオフ値を算出した。対照群を EBV-IM および健常既感染者・免疫異常のない通院患者と設定したが、CAEBV と病態の近い疾患を設定する、健常既感染者数を増やす、前向きに検討するなど改善点が考えられた。

E. 結論

CAEBV 診断において、PBMC 中の EB ウイルス DNA 量がより診断的意義を持つと考えられた。さらに、ROC 曲線より診断的カットオフ値の算出を試みた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 Rep 5(2):e089-92 2015
2. Suzuki M, Takeda T, Nakagawa H, Iwata S, Siddiquey M, Goshima F, Murata T, Kawada J, Ito Y, Kojima S, Kimura H. The heat shock protein 90 inhibitor BIIB021 suppresses the growth of T and natural killer cell lymphomas. Front Microbiol 6:280 2015
3. Kamiya Y, Kawada J, Kawano Y, Torii Y, Kawabe S, Iwata N, Ito Y. Serum microRNAs as potential biomarkers of juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol 34(10):1705-12 2015
4. Kawashima N, Ito Y, Sekiya Y, Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Choreito formula for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 21(2):319-25 2015
5. Kawano Y, Suzuki M, Kawada J, Kimura H, Kamei H, Ohnishi Y, Ono Y, Uchida H, Ogura Y, Ito Y. Effectiveness and safety of immunization with live-attenuated and inactivated vaccines for pediatric liver transplantation recipients. Vaccine 33(12):1440-5 2015

2. 学会発表

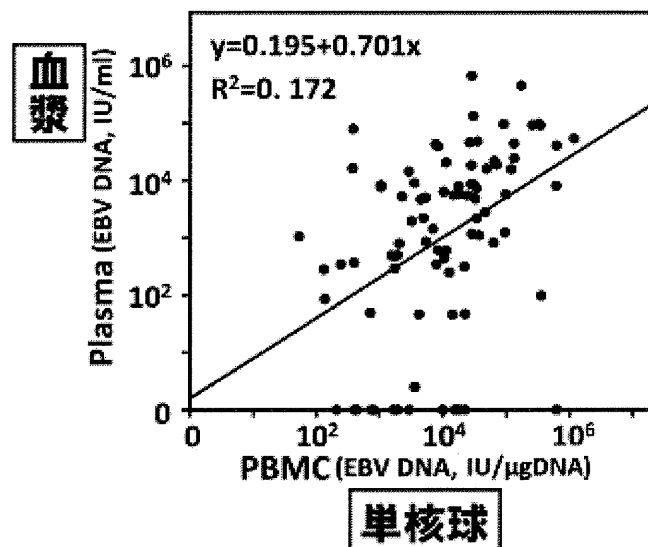
1. 安藤将太郎, 川田潤一, 鈴木道雄, 渡辺崇広, 鳥居ゆか, 吉山裕規, 清水則夫, 木村宏, 伊藤嘉規. EBV 関連腫瘍におけるトファシチニブの抗腫瘍効果の検討.

- 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. 福岡. 2015 年 11 月 22-24 日
2. 鈴木道雄, 川田潤一, 村松秀城, 濱麻人, 高橋義行, 小島勢二, 伊藤嘉規. 化学療法施行後に水痘ワクチン株による水痘を発症した一例. 第 19 回日本ワクチン学会. 犬山. 2015 年 11 月 14-15 日
 3. 伊藤嘉規, 鈴木道雄, 川田潤一, 木村宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症における診断的意義のある末梢血単核球分画中ウイルス DNA 量の解析. 第 47 回日本小児感染症学会. 福島. 2015 年 10 月 31 日-11 月 1 日
 4. Morioka H, Hirabayashi A, Iguchi M, Tomita Y, Kato D, Ito Y, Yagi T. The first point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in a Japanese university hospital: a pilot study. IDWeek 2015, San Diego, USA. October 7-11, 2015
 5. Kawada JI, Torii Y, Suzuki M, Murata T, Yoshiyama H, Kimura H, Ito Y. EBV infection of human monocytes induces AIM2 inflammasome activation. 40th Annual International Hepesvirus Workshop, Boise, USA, July 25-29, 2015
 6. Ando S, Kawada JI, Suzuki M, Watanabe T, Torii Y, Murata T, Kimura H, Ito Y. Antitumor activity of Tofacitinib on Epstein-Barr virus-associated lymphoma cells. 40th Annual International Hepesvirus Workshop, Boise, USA, July 25-29, 2015
 7. 鳥居ゆか, 安藤将太郎, 神谷泰子, 川田潤一, 村田貴之, 吉山裕規, 木村宏, 伊藤嘉規. EB ウイルス初感染時のヒト単核球細胞におけるインフラマソーム活性. 第 29 回ヘルペスウイルス研究会. 長崎. 2015 年 6 月 4-6 日
 8. 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, 木村宏, 伊藤嘉規. 血漿中 miRNA 定量による先天性サイトメガロウイルス感染症のバイオマーカーの検討. 第 89 回日本感染症学会. 京都. 2015 年 4 月 16 - 17 日
 9. 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. 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する経口バルガンシクロビルの治療効果の検討. 第 89 回日本感染症学会. 京都. 2015 年 4 月 16-17 日

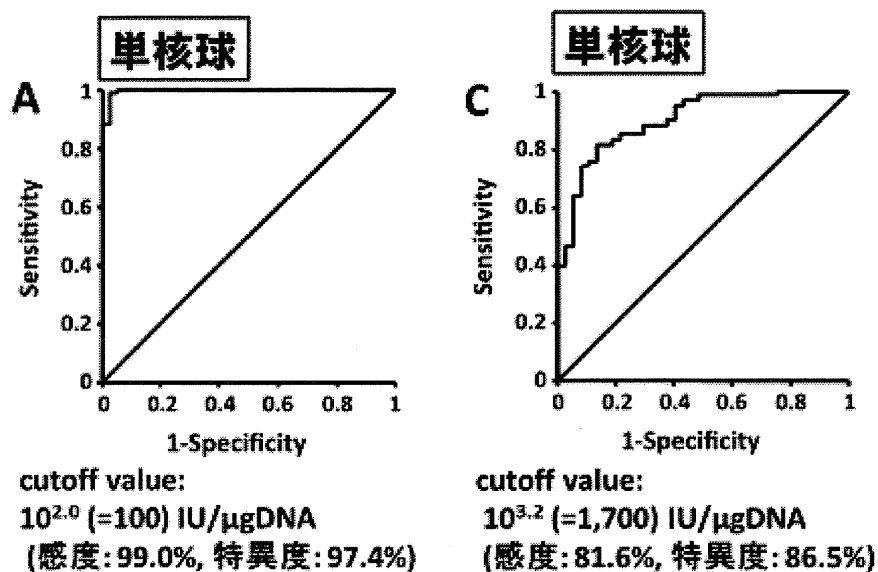
H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(図1) EBウイルスDNA量の相関



(図2) ROC曲線



Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
木村 宏	Epstein-Barr ウイルス関連T/NKリンパ増殖性疾患	日本血液学会	血液専門医テキスト第2版	南江堂	東京	2015	p437-439
東良紘 大賀正一	EBウイルス～EBウイルス感染症が関与する免疫異常～	宮坂信之	日本臨床別冊「免疫症候群（第2版）Ⅱ－その他の免疫疾患を含めて－」	日本臨床社	東京	2016	p721-726
高木正稔 金兼弘和	A. 造血器腫瘍9. リンパ増殖性疾患	日本小児血・がん学会	小児 血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	p503-506

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
Suzuki M, Takeda T, Nakagawa H, Iwata S, Watanabe T, Siddiquey MN, Goshima F, Murata T, Kawada JI, Ito Y, Kojima S, Kimura H.	The heat shock protein 90 inhibitor BIIB021 suppresses the growth of T and natural killer cell lymphomas.	Front Microbiol	6	280	2015
Nagata K, Nakayama Y, Higaki K, Ochi M, Kanai K, Matsushita M, Kuwamoto S, Kato M, Murakami I, Iwasaki T, Nanba E, Kimura H, Hayashi K.	Reactivation of persistent Epstein-Barr virus (EBV) causes secretion of thyrotropin receptor antibodies (TRAbs) in EBVinfected B lymphocytes with TRAbs on their surface.	Autoimmunity	11	1-8	2015
Yoshimori M, Komatsu H, Imadome K, Kurata M, Yamamoto K, Koyama T, Shimizu N, Fujiwara S, Miura O, Arai A.	P-glycoprotein is expressed and causes resistance to chemotherapy in EBV-positive T-cell lymphoproliferative diseases.	Cancer Med	4(10)	1494-504	2015

Matsuda G, Imadome K-I, Kawano F, Mochizuki M, Ochiai N, Morio T, Shimizu N, and Fujiwara S.	Cellular immunotherapy with ex vivo expanded cord blood T cells in a humanized mouse model of EBV-associated lymphoproliferative disease.	Immunotherapy	7(4)	335-341	2015
Sakakibara Y, Wada T, Muraoka M, Matsuda Y, Toma T, Yachie A.	Basophil activation by mosquito extracts in patients with hypersensitivity to mosquito bites.	Cancer Sci	106	965-971	2015
Yamamoto T, Hirai Y, Miyake T, Hamada T, Yamasaki O, Morizane S, Fujimoto W, Iwatsuki K.	Epstein-Barr virus reactivation is induced, but abortive, in cutaneous lesions of systemic hydropa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites.	J Dermatol Sci	in press		2016
Nomura H, Suzuki H, Egami S, Yokoyama T, Sugiura M, Tomita K, Imada M, Taniguchi K, Yoshino T, Iwatsuki K.	A patient with elderly-onset atypical hydropa vacciniforme with an indolent clinical course.	Br J Dermatol	173	801-805	2015
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 hydropa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites.	Br J Dermatol	172	56-63	2015
浅田秀夫	EB ウイルス感染症	小児科診療	78 巻 11 号	1634-8	2015
今留謙一、藤原成悦、大賀正一	EBV関連リンパ増殖性疾患—疾患概念と病態解析研究—	血液内科	71巻 2号	187-193	2015
Yui S., Yamaguchi H., Imadome K., Arai A., Takahashi M., Ohashi R., Asayama T., Kondo A., Moriya K., Nakayama K., Dan K., Shimizu S., Inokuchi K.	Epstein-Barr virus positive T cell lymphoproliferative disease following cord blood transplantation for acute myeloid leukemia.	J Nippon Med School	in press		2016

Jinta M., Imadome K., Komatsu H., Yoshimori M., Kurata M., Fujiwara S., Miura O., Arai A.	L-Asparaginase monotherapy for EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases: A pilot Study.	J Med Dent Sci	62(1)	1-9	2015
Hattori T., Arai A., Yokoyama T., Imadome K., Tomimitsu H., Miura O., Mizusawa H.	Immune-mediated Neuropathy with Epstein-Barr virus-positive T-cell Lymphoproliferative Disease.	Intern Med	54(1)	69-73	2015
Arai A, Sakashita C, Hirose C, Imadome K, Yamamoto M, Jinta M, Fujiwara S, Tomita M, Shimizu N, Morio T, and Miura O.	Hematopoietic stem cell transplantation for adults with EBV-positive T or NK-cell lymphoproliferative disorders: efficacy and predictive markers.	Bone Marrow Transplantation	in press		2016
新井文子	EBV 陽性 T,NK リンパ増殖症 発症機構	日本臨床	3: Suppl 8	55-59	2015
Yang X, Nishida N, Zhao X, Kanegane H.	Advances in Understanding the Pathogenesis of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders.	Iran J Allergy Asthma Immunol	14(5)	462-471	2015
Yang X, Hoshino A, Taga T, Kunitsu T, Ikeda Y, Yasumi T, Yoshida K, Wada T, Miyake K, Kubota T, Okuno Y, Muramatsu H, Adachi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H.	A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous XIAP mutation associated with non-random X-chromosome inactivation skewed towards the wild-type XIAP allele.	J Clin Immunol	35(3)	244-248	2015
金兼弘和	遺伝性Epstein-Barrウイルス関連増殖性疾患	日本小児血液・がん学会雑誌	52(2)	119-126	2015

