

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性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患は、それぞれ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、疾患領域・診療科を超えた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、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 27 年度は、まず慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断基準を改定した。また、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症に対する診断基準を新たに作成した。ガイドライン本文に記載する疾患の臨床的特徴・疾患スコープ・診療アルゴリズムを、慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の疾患ごとに作成した。更に臨床的に問題となるクリニカルクエスチョンを全体で 25 個選定し、文献検索・システマティックレビューを実施した。診療ガイドラインの確立は、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・准教授

今留謙一：国立成育医療研究センター研究
所・室長

岩月啓氏：岡山大学大学院医歯薬学総合研究
科・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

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

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

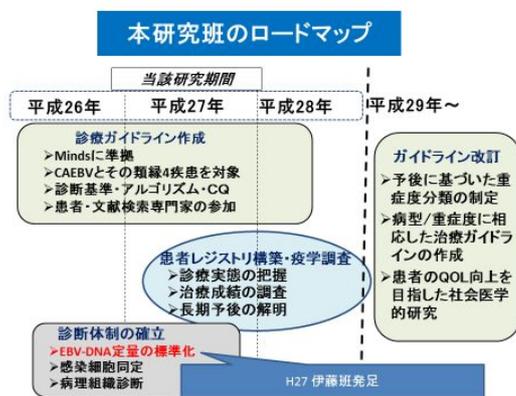
藤原成悦：国立成育医療研究センター研究所・
母児感染研究部・部長

谷内江昭宏：金沢大学医薬保健研究域医学系・
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性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症は、我が国の小児・若年成人に特有な希少疾患である。これら 4 疾患は疾患概念が確立し、それぞれが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。

本研究ではこれら 4 疾患の実態解明と予後改善を目指し、診療ガイドライン作成に従事している。「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。平成 27 年度は、診療ガイドラインの骨格である本文、診療アルゴリズム、クリニカルクエスチョン (CQ) を作成した。また、本年度より、[慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診断・治療効果評価の向上を目指した EB ウイルス DNA 量のエビデンスの構築] AMED 伊藤班が発足し、同班と連携して、ウイルス DNA 定量の標準化を行っていくこととした。



B. 研究方法

1) **診療ガイドライン作成**：平成 26 年度組織した診療ガイドライン統括委員会・作成グループ・システマティックレビューチームにより、診療ガイドライン作成を進めた。組織構成員と役割分担を表 1 に示す。

2) **慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準の改定**：前年度、EB ウイルス感染症研究会の診断指針を元に改訂案作成に着手した。本年度は、EB ウイルス感染症研究会での公開討論 (平成 27 年 3 月 15 日) を踏まえ、慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準 (2015 年厚生労働省研究班) としてまとめた。

3) **患者レジストリの構築**：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が確立されれば、患者の予後改善にもつながる。本年度は患者レジストリの構築のための資料・情報の収集に努めた。

4) **中央診断体制の構築**：前年度に構築した中央診断体制 (病理診断：久留米大学、ウイルス学的診断：名古屋大学および成育医療研究センター) に基づいて、慢性活動性 EB ウイルス感染症診断を実施した。

5) **診療ガイドライン作成のための情報収集**：診断基準・診療アルゴリズム作成・CQ に対する回答/解説作成のために、慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患に関する情報収集を、各分担者が行った。(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。

C . 研究結果

1) **診療ガイドライン作成**:「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・作成委員会にて、各疾患の定義・位置づけを確認し、診療ガイドラインアルゴリズム・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**
EB ウイルス感染症研究会の診断指針を、EB ウイルス感染症研究会での公開討論(平成27年3月15日)を踏まえ、平成28年第一回班会議(平成27年6月27日)にて議論した。診断基準に加え、重症度分類も加味した形で、慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準(2015年厚生労働省研究班)としてまとめた(表3)。同様に、新たに EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症に関する診断基準を作成した(表4)。

次いで、それぞれの疾患に対して、クリニカルクエスチョンを(全体で25個)選定した。日本医学図書館協会に依頼し文献検索を行い、班員からなるレビューチームによりシステマティックレビューを実施した。

3) **患者レジストリの構築**:情報収集を行ったところ、慢性活動性 EB ウイルス感染症が、指定難病に選定される可能性があることが明らかとなった。指定難病になれば、厚労省の指導の元、患者申請・情報収集を行うことになる。平成28年3月に予定されている指定難病の第三次追加発表を待って、レジストリ構築を始めることとした。

4) **中央診断体制の構築**:前年度に構築した中央診断体制に基づいて、慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の中央診断を実施し・患者集積をした。

5) **診療ガイドライン作成のための情報収集**

蚊刺過敏症から EB ウイルス関連悪性リンパ腫への移行過程について(分担:浅田秀夫):蚊刺過敏症の発症から6年後に悪

性リンパ腫を生じた症例について、悪性リンパ腫の発症前後の病態の変化を検討した。免疫抑制療法に対する治療抵抗性と皮膚病変の組織学的変化が悪性化を判断する手がかりとなる一方、末梢血単核球中の EBV DNA のコピー数や増殖リンパ球の表面マーカーには明らかな変化はみられなかった。

EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患成人例に対する造血幹細胞移植の効果の検討(分担:新井文子):東京医科歯科大学で同種造血幹細胞移植を施行した全13例を後方視的に解析し、小児を中心とした既報と比較し生存率が低いこと、前処置開始時の疾患活動性および sIL2R 値、さらに移植後1か月内の末梢血中 EBV DNA 量の陰性化が予後と関連することを見出した。

リンパ腫病理分類における慢性活動性 EB ウイルス感染症の位置づけ(分担:伊豆津宏二):WHO分類第4版では、慢性活動性 EB ウイルス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ことを報告した。

診断的意義のあるウイルス DNA 量の後方視的検討(分担:伊藤嘉規):慢性活動性 EB ウイルス感染症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しての診断的カットオフ値は=1,700 IU/ μ gDNA と考えられた。

EBV 関連疾患のウイルス学的解析と感染細胞同定(分担:今留謙一):中央診断として、EBV 関連 T/NK 細胞感染リンパ増殖性疾患に対し192件、確定診断後の治療評価962件の解析をした。また、EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性疾患に対し72件の解析を行った。

蚊刺過敏症と種痘様水疱症のコホート調査 (分担: 岩月啓氏): 病型を古典的種痘様水疱症、全身性種痘様水疱症、蚊刺過敏症、蚊刺過敏症と種痘様水疱症合併例に分類すると、予後が異なることが明らかになった。発症年齢 9 歳以上、および再活性化シグナルである BZLF1mRNA 発現は予後不良因子であった。活性化シグナルおよび EB ウイルス感染リンパ球サブセットは病態と予後に関与する可能性が示唆された。

EB ウイルス関連血球貪食症候群診療における EBV-DNA 定量と感染細胞同定の意義

(分担: 大賀正一): 患者の EBV-DNA 量と感染細胞を同定し、治療反応性を検討した。成人発症の初感染 T 細胞感染型症例は極めて重症であったが、etoposide が奏効し造血細胞移植を行わずに軽快した。小児期発症初感染型の 2 例も etoposide を使用せず、グロブリンかつ/またはステロイド療法で軽快し再燃はなかった。初感染 EB ウイルス関連血球貪食症候群症例における感染細胞の同定は、治療戦略の決定において臨床的意義が高いと考えられた。

日本におけるランゲルハンス細胞組織球症の BRAF V600E 変異解析 (分担: 大島孝一): ランゲルハンス細胞組織球症) の 20 例に対して BRAF のエクソン 15 に対する変異解析を行ったところ、4 例に V600E の変異を認めた。BRAF V600E の有無と予後との関連は認めなかった。

EBV 関連リンパ増殖症とその類縁疾患に関する研究 (分担: 金兼弘和): 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 関連リンパ増殖性疾患を発症し得る新たな疾患群である可能性がある。

文献検索とクリニカルクエスチョンの作成 (分担: 笹原洋二) 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、について文献検索を行い、推奨グレード、要約、解説、引用文献をまとめた。

治療戦略のエビデンス創造に関する研究 (分担: 澤田明久): 2015 年の慢性活動性 EB ウイルス感染症患者 4 例のうち、3 例は治療抵抗性で、別プログラムの緊急対応を必要とした。全例に造血細胞移植を施行できたが、病状不安定な 3 例は最終的に重篤な高サイトカイン血症に陥り永眠された。治療プロトコールから外れる症例をいかに救命するかは未解決の大きな課題である。

EB ウイルス蛋白質 EBNA1 が突然変異頻度に与える影響 (分担: 藤原成悦): EBNA1 を遺伝子導入により発現させた BJBAB 細胞における 6-TG 耐性細胞出現頻度は、対照と比べて約 3.2 倍であった。また、変異解析用シャトルベクター-pZ189 を用いた変異頻度解析では、EBNA1 発現細胞は対照と比べて約 2.7 倍であった。EBV を感染させた BJBAB クローンの 1 つは、対照と比べて約 2.9 倍の変異頻度を示した。以上の結果は EBNA1 が宿主遺伝子の突然変異頻度を上昇させる可能性を示していた。

診断基準作成のための病態評価 (分担: 谷内江昭宏): 従来より提唱している EB ウイルス関連血球貪食症候群の早期診断について、より多くの症例を積み重ねて得られた経験をもとに血清サイトカイン解析と細胞解析の意義についてまとめた。Neopterin を中心とした炎症性サイトカインの高値と、末梢血中 HLA-DR++ CD5- CD8+ T 細胞クローンの異常増加は本疾患に特徴的な所見であることが確認された。

表1 診療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
		金兼弘和	東京医科歯科大学/小児科	日本小児感染症学会/日本小児血液・がん学会	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	日本医学図書館協会	文献リスト作成
	石原千尋	名古屋大学附属図書館/ヘルスサイエンス情報	日本医学図書館協会	文献リスト作成
	金田佳子	富山大学附属図書館/ヘルスサイエンス情報	日本医学図書館協会	文献リスト作成
	新井文字	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/アルゴリズム・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/アルゴリズム・CQ 討議(第 24回EBウイルス感染症研究会)	2014年 3月15日
第二回診療ガイドライン統括委員会 第二回診療ガイドライン作成委員会	2015年 6月27日
アルゴリズム・CQ決定、SR開始	2015年 8月3日
外部評価(中間報告)	2015年 8月24日
推奨文・解説 提出	2015年 12月11日
第三回診療ガイドライン作成委員会 推奨文・要約のブラッシュアップ	2015年 12月23日
CQ 推奨文の討議(第25回EBウイルス感染症 研究会)	2015年 12月23日
診療ガイドライン草案編集	2016年 4-5月
外部評価・パブリックコメント募集	2016年 6月 予定
公開・出版	2016年 11月 予定
普及・導入・評価	2016~2019年 予定
改訂	2019年 予定

表 3
慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) 診断基準
(厚生労働省研究班、2015 年)

-
- 1) 伝染性単核症様症状が 3 か月以上持続 (連続的または断続的)
 - 2) 末梢血または病変組織における EB ウイルスゲノム量の増加
 - 3) T 細胞あるいは NK 細胞に EB ウイルス感染を認める
 - 4) 既知の疾患とは異なること
-

以上の 4 項目をみたすこと。

補足条項

1) 「伝染性単核症様症状」とは、一般に発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫などをさす。加えて、血液、消化器、神経、呼吸器、眼、皮膚 (種痘様水疱症・蚊刺過敏症) あるいは心血管合併症状・病変 (含動脈瘤・弁疾患) などを呈する場合も含む。初感染に伴う EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症で皮膚症状のみのものは CAEBV には含めない。臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症・蚊刺過敏症は、CAEBV の範疇に含める。経過中しばしば EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、T 細胞・NK 細胞性リンパ腫・白血病などの発症をみるが、この場合は、基礎疾患としての CAEBV の診断は変更されない。

2) PCR 法を用い、末梢血単核球分画における定量を行った場合、一般に $10^{2.5}$ (=316) コピー/ μg DNA 以上がひとつの目安となる。定性の場合、健常人でも陽性となる場合があるので用いない。組織診断には in situ hybridization 法等による EBER 検出を用いる。

3) EB ウイルス感染標的細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色またはマグネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析 (B 細胞、T 細胞、NK 細胞などを標識) と EBNA、EBER あるいは EB ウイルス DNA 検出などを組み合わせて行う。

4) 先天性・後天性免疫不全症、自己免疫・炎症性疾患、膠原病、悪性リンパ腫 (ホジキンリンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫-非特定型など)、白血病 (アグレッシブ NK 細胞性白血病など)、医原性免疫不全などは除外する。鑑別診断、病型の把握のために以下の臨床検査の施行が望まれる。

a) EB ウイルス関連抗体価

蛍光抗体法による測定では、一般に VCA-IgG 抗体価 640 倍以上、EA-IgG 抗体価 160 倍以上が、抗体価高値の目安となる。加えて、VCA-IgA, VCA-IgM および EA-IgA 抗体がしばしば陽性となる。患者では抗体価が高値であることが多

いが、必要条件ではなく、抗体価高値を認めない症例も存在する。

b) クロ-ナリティの検索

1. EB ウイルス terminal repeat probe を用いた Southern blot 法
2. 遺伝子再構成検査 (T 細胞受容体など)

c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価

1. 一般的な病理組織所見
2. 免疫組織染色
3. 染色体分析
4. 遺伝子再構成検査 (免疫グロブリン、T 細胞受容体など)

d) 免疫学的検討

1. 末梢血マーカー分析 (含 HLA-DR)
2. 一般的な免疫検査 (細胞性免疫 [含 NK 細胞活性]・抗体・補体・食細胞機能など)
3. 各種サイトカイン検索

重症度分類

軽症：慢性活動性 EB ウイルス感染症と診断後、全身症状・主要臓器の合併症がなく経過観察する症例。

重症：全身症状・主要臓器の合併症がある症例。

表 4

EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) の診断基準 (厚生労働省研究班、2015 年)

以下の 1 と 2 のいずれも満たす

1. EB ウイルス DNA が末梢血中に増加している
2. 以下の 8 項目のうち、初診時 5 つ以上、再燃・再発時 3 つ以上を満たす
 - 1) 発熱 38.5
 - 2) 脾腫あり
 - 3) 血球減少 (末梢血の少なくとも 2 系統に以下の異常あり):
ヘモグロビン < 9.0 g/dL, 血小板 < 100,000/μL, 好中球 < 1,000/μL
 - 4) 高トリグリセリド血症 (空腹時 265 mg/dL) または低フィブリノーゲン血症 (< 150 mg/dL)
 - 5) NK 細胞活性低値または欠損
 - 6) 血清フェリチン 500 ng/mL
 - 7) 可溶性 IL-2 受容体 2,400 U/mL
 - 8) 骨髄、脾臓、またはリンパ節に血球貪食像あり、悪性所見なし

付記 診断に有用な所見:

- (a) 髄液の細胞増多 (単核球) および/または髄液蛋白増加
- (b) 肝で慢性持続性肝炎に類似した組織像

診断を示唆する他の所見: 髄膜刺激症状、リンパ節腫大、黄疸、浮腫、皮疹、肝酵素上昇、低蛋白・低 Na 血症、VLDL 値上昇、HDL 値低下

注意 発症時に上記の基準をすべて満たすわけではなく、経過と共にいくつかを満たすことが少なくない。基準を満たさない場合は注意深く観察し、基準を満たした (同時期に症状・所見が揃った) 時点で診断する。

重症度分類

EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症は、迅速な治療介入を必要とする疾患であり、全例が重症と考えられる。

D . 考察

慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の本態はかなり解明されてきたが、未だ不明な点が多い。また、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。さらに、いずれの疾患も難治・予後不良であり、効果的な治療法も未確立であるのが現状である。

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、そして生活面で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。

平成 27 年度は、慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断基準を改定し、新たに重症度分類も加えた。また、EB ウイルス関連血球貪食症候群に対する診断基準を新規作成した。次いで、それぞれの疾患に対して、診療アルゴリズムおよびクリニカルクエストを作成し、文献検索・システムティックレビューを実施した。

平成 28 年度中には 4 疾患を包括した診療ガイドラインが完成する予定である。診療ガイドラインが確立されれば、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。

E . 結論

慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患に対する診療ガイドライン作成のため、本疾患群に関する診療情報を集積し、診断基準改訂・診療アルゴリズム作成・CQ 作成・システムティックレビューを行った。診療ガイドラインならびに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. Ito Y, Suzuki M, Kawada J, Kimura H. Diagnostic values for the viral load in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic active Epstein-Barr virus disease. *J Infect Chemother* 22:268-271, 2016
2. 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
3. Watanabe T, Narita Y, Yoshida M, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. The Epstein-Barr virus BDLF4 gene is required for efficient expression of viral

- late lytic genes. *J Virol* 89(19):10120-4, 2015
4. Narita Y, Sugimoto A, Kawashima D, Watanabe T, Kanda T, Kimura H, Tsurumi T, Murata T. A herpesvirus specific motif of Epstein-Barr virus DNA polymerase is required for the efficient lytic genome synthesis. *Sci Rep* 5:11767, 2015
 5. Morishima S, Nakamura S, Yamamoto K, Miyauchi H, Kagami Y, Kinoshita T, Onoda H, Yatabe Y, Ito M, Miyamura K, Nagai H, Moritani S, Sugiura I, Tsushita K, Mihara H, Ohbayashi K, Iba S, Emi N, Okamoto M, Iwata S, Kimura H, Kuzushima K, Morishima Y. Increased T-cell responses to EBV with high viral load in patients with EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56:1072-8, 2015
 6. Hattori T, Arai A, Yokota T, Imadome K, Tomimitu H, Miura O, Mizusawa H. Immune-mediated neuropathy with Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoproliferative diseases. *Intern Med.* 54(1):69-73,2015
 7. 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. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 30;62(1):1-9,2015
 8. Yoshimori M, Takada 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.* 10:1494-504,2015
 9. 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 hydroa vacciniforme with an indolent clinical course. *Br J Dermatol* 173:801-805,2015
 10. 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* 172: 56-63,2015
 11. 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
 12. 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* 7:335-341,2015.
 13. 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.* 106:965-71,2015
 14. 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 myelogenous leukemia. *The Journal of Nippon Medical School*, in press 2016
 15. 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
16. 木村 宏. Epstein-Barr ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患. 血液専門医テキスト第2版 日本血液学会、編. 南江堂、p437-439, 2015
 17. 村田貴之、木村 宏. EBV による発がん機構. *血液内科* 71:181-186, 2015
 18. 浅田秀夫: EBウイルス感染症(特集:見えてわかる小児の皮膚疾患). *小児科診療* 78(11): 1634-8, 2015
 19. 新井文子. Epstein-Barr virus によるリンパ系腫瘍発症分子機構. *臨床血液* 56(3):269-77,2015
 20. 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(2):187-193, 2015
- 2.学会発表
1. Kimura H. EBV Infection and Hematological Malignancy. 27th International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases Symposium. Paris, Sep 21, 2015
 2. 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
 3. 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
 4. Watanabe T, Kimura H, Goshima F, Murata T. Roles of Epstein-Barr virus BGLF3.5 Gene and Two Upstream Open Reading Frames in Lytic Viral Replication in HEK293 Cells. 40th Annual International Hepesvirus Workshop, Boise, USA, July 25-29, 2015
 5. Akira Toriihara, Reiko Nakajima, Ayako Arai, Masashi Nakadate, Koichiro Abe, Kazunori Kubota, Ukihide Tateishi. FDG-PET/CT of Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorders: knowledge for rapid and appropriate diagnosis. 102nd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America, Chicago, Nov 29- Dec 4, 2015
 6. Akihisa Sawada, Current Understanding and Management of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. The 2nd China International Forum of Pediatric Development. Beijing, China. Oct 11, 2015
 7. Fujiwara S. Humanized mouse models of Epstein-Barr virus infection and associated diseases. The 3rd Beijing Conference on Histiocytosis. Beijing, China. Oct 25, 2015
 8. Murata T, Kimura H. Epstein-Barr virus: Replication and Pathogenesis. 第63回日本ウイルス学会学術集会. 福岡、2015年11月22日
 9. Murata T, Sato Y, Kanda T, Yoshiyama H, Goshima F, Kimura H. Induction of Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1 by transcription factor AP2. 第74回日本癌学会学術総会. 名古屋、2015年10月8日

10. 木村 宏. 感染症関連ガイドライン：これまでとこれから ヘルペスウイルス感染症. 第 47 回日本小児感染症学 学術集会 シンポジウム. 福島、2015 年 10 月 31 日
11. 木村 宏. CAEBV 診療ガイドライン の概要と進捗状況. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 ワークショップ. 東京、2016 年 3 月 20 日
12. 浅田秀夫. 皮膚科領域のヘルペスウイルス感染症 - 最近の話題を中心に. 第 80 回 日本皮膚科学会山梨地方会. 甲府市、2015 年 4 月 4 日
13. 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
14. 三宅智子, 岩月啓氏他：種痘様水疱症と蚊刺過敏症における血球・血漿 EBV DNA 定量の臨床的意義の検討. 第 79 回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会. 東京、2016 年 2 月 20、21 日
15. Yoshinori Tanaka, Akiko Sugiyama, Toshiaki Yujiri, Mayumi Tanaka, Yukinori Nakamura, Mari Ohtsuji, Ryoussuke Tsuruta, Shouichi Ohga, Yukio Tanizawa: Treatment of EBV-HLH in a young adult: a case report. 第 77 回日本血液学会学術集会 教育講演. 金沢、2015 年 10 月 16-18 日
16. 佐々木裕哉 三好寛明 大島孝一. 日本におけるランゲルハンス細胞組織球症 20 例の BRAF V600E 変異解析. 第 77 回日本血液学会学術集会. 金沢、2015 年 10 月 16-18 日
17. 樋口紘平, 五百井彩, 眞弓あずさ, ほか. 化学療法忌避のため 8 年間対症療法で経過観察された慢性活動性 EB ウイルス感染症の 1 例. 日本小児血液・がん学会総会 2015; 266. 抄録番号 P37-3-4. 山梨、2015 年 11 月 29 日.

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