

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に関する研究

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、それぞれ疾患概念が確立し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った。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) を確立することを目的としている。平成 28 年度は、4 疾患に対する診療アルゴリズムと 25 のクリニカルクエスト (CQ) の回答/推奨文/解説文の作成に従事し、診療ガイドライン草稿を決定した。日本小児感染症学会/日本血液学会/日本小児血液・がん学会にて外部評価 (パブリックコメント) 実施した後に、平成 28 年 11 月 Minds 準拠の診療ガイドライン (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 2016) を刊行した。本診療ガイドラインの発刊、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
大賀正一：九州大学大学院医学研究院小児科学

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・特任研究員
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。本研究班ではこれら 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と患者レジストリの構築を目的としている。

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。平成 27 年度は、診療ガイドラインの骨格である本文、診療ガイドラインアルゴリズム、クリニカルクエスチョン (CQ) を作成した。更に慢性活動性 EB ウイルス感染症および EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症診断基準を作成した。

本研究班の最終年度にあたる平成 28 年度は、各 CQ に対する回答・推奨・解説を作成し、診療ガイドラインの完成・公開を目指した。また、診療実態・治療成績・長期予後の把握のためには、患者レジストリの確立が急務であり、その構築に着手した。

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。
- 3) **患者レジストリの構築**：これまでの調査結果に基づき診療ガイドライン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**：平成 26 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**：診療アルゴリズム作成・CQ に対する回答/解説作成と、本疾患群の診療実態・治療成績・長期予後の把握のために、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。

C. 研究結果

1) **診療ガイドライン作成**：平成 27 年度選定した 25 個の CQ に対して文献検索を行い、システマティックレビューチームによるレビューを実施した。レビューチームによる要約・解説をもとに、推奨について討議し、投票により推奨を最終決定した。平成 28 年 6 月に開催した診療ガイドライン作成委員会にて、本ガイドライン全体についての内容を再検討し、承認を得た。同年 7 月、日本小児感染症学会にてパブリックコメントを実施し、若干の修正を加えた後にガイドラインを最終化した。並行して、日本小児血液・がん学会、日本皮膚科学会、日本血液学会に、パブリックコメントを依頼し、ガイドラインに対する意見も収集し、修正の参考とした。

平成 28 年 11 月に慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016」を発刊し、公開した。図 1-4 に本診療ガイドラインに掲載されている各疾患に対する診療アルゴリズムを示す。

図1 慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）に対する診療アルゴリズム

慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）

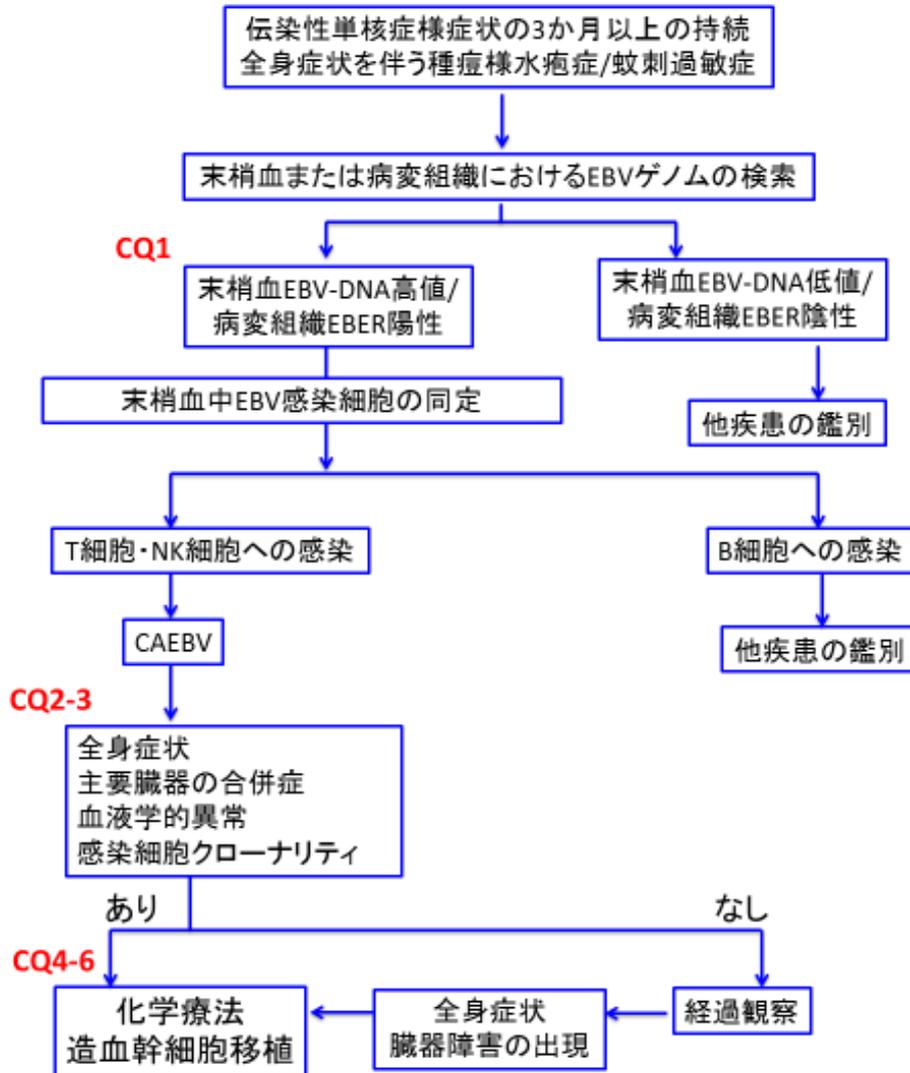


図2 EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症（EBV-HLH）に対する診療アルゴリズム

EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)

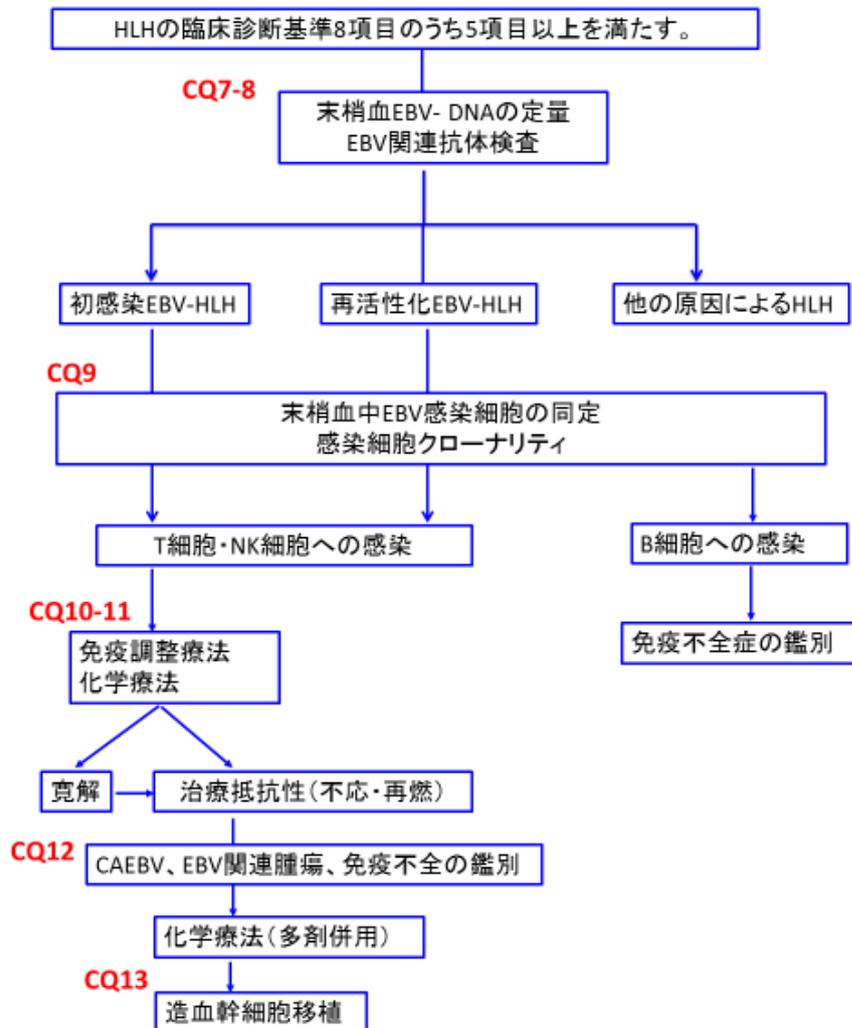


図3 種痘様水疱症に対する診療アルゴリズム

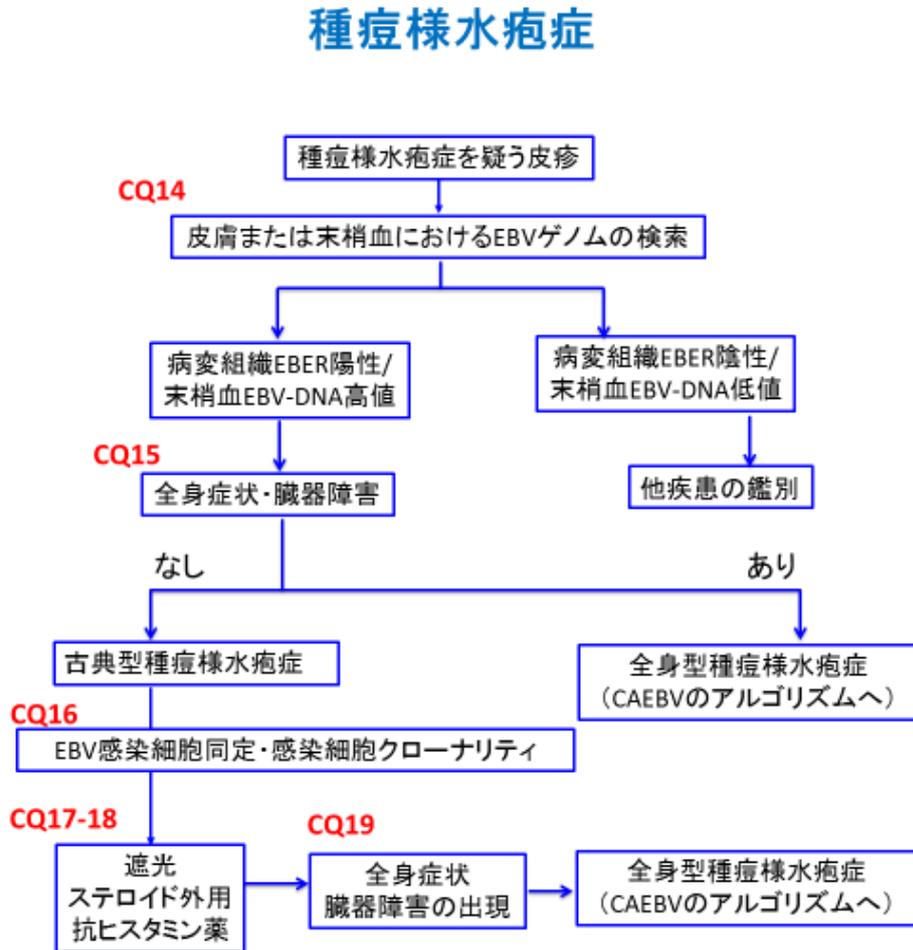
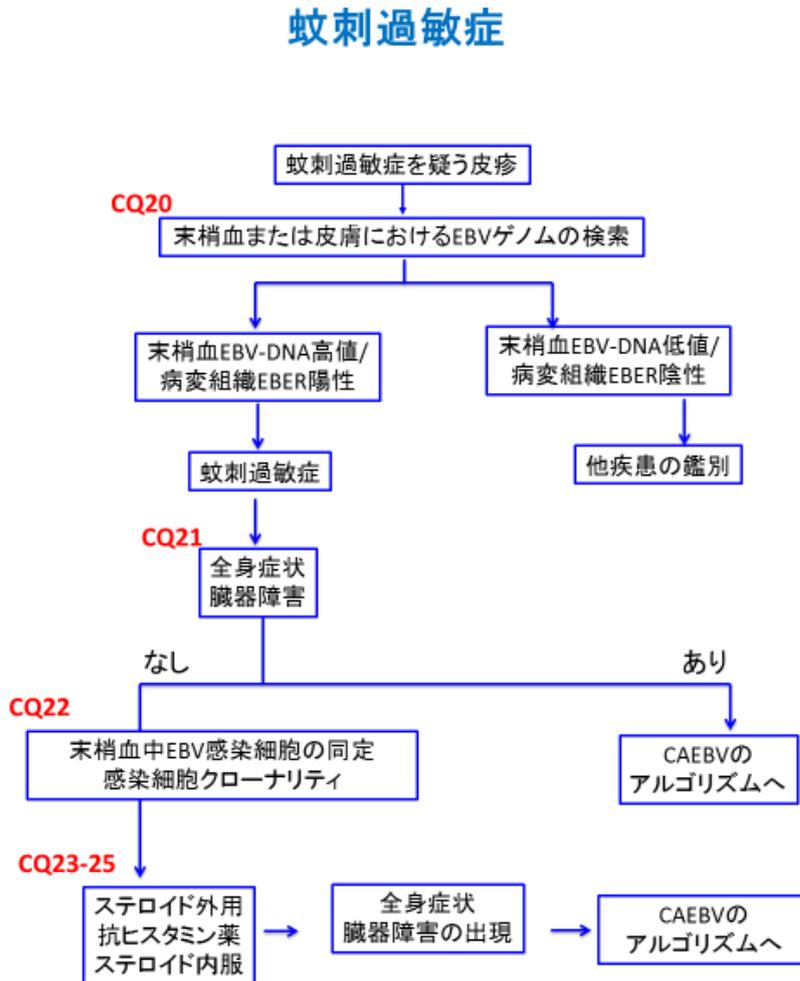


図 4 蚊刺過敏症に対する診療アルゴリズム



2) **患者レジストリの構築**: 慢性活動性 EB ウイルス感染症およびその類縁疾患は、いずれも平成 28 年の指定難病の第三次追加で指定に至らなかったため、研究班で独自の疾患レジストリを構築することとした。成育医療センター臨床研究部に事務局を置き、平成 29 年度にレジストリを開始することに決定。組織およびレジストリのための登録票の作成に着手した。

3) **中央診断体制の構築**: 平成 26 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。

4) **診療ガイドライン作成のための情報収集**

各分担研究者がガイドライン作成のための情報収集を行った。分担研究報告書を参照されたい。

D. 考察

本研究班では、最終年度である 28 年度内の診療ガイドラインの完成・公開を目指し、診断基準の作成・資料集積・診療アルゴリズムの作成を中心とした作業を行った。最終的に、平成 28 年 11 月、「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 2016」を発刊できた。

一方、疾患レジストリは研究期間内に構築できなかった。本疾患群の本態はゲノム基盤を含め未だ不明な点が多く、有効な治療法も確立されていない。診療実態の把握・治療成績・長期予後に関する横断・前向き疫学調査を行うためには、本疾患群に対する登録制度（疾患レジストリ）の構築が必須である。さらに、レジストリと一体化したバイオバンクを設立する。以上により、次期ガイドライン改定のための診療情報を集積するとともに、病態研究や体外診断薬/新規治療薬開発に対する医師主導臨床試験などの受け皿となる体制を確立する

必要がある。疾患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、患者の予後および QOL の改善にもつながると考えられる。

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症候群、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患に関する診療情報を集積し、診療ガイドラインを作成、刊行した。本ガイドラインにより、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. Washio K, Oka T, Abdalkader L, Muraoka M, Shimada A, Oda M, Sato H, Takata K, Kagami Y, Shimizu N, Seto M, Nakamura S, Kimura H, Yoshino T, Tsukahara H. Gene expression analysis of hypersensitivity to mosquito bite, chronic active EBV infection and NK/T-lymphoma/leukemia. *Leuk Lymphoma* in press
2. Torii Y1, Kawada JI, Murata T, Yoshiyama H, Kimura H, Ito Y. Epstein-Barr virus infection-induced inflammasome activation in human monocytes. *PLoS One* 12(4):e0175053, 2017
3. Watanabe T, Sakaida K, Yoshida M, Masud HMA, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. The C-terminus of Epstein-Barr virus BRRF2 is required for its proper

- localization and efficient virus production. *Front Microbiol* 8: 125, 2017
4. 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 2016. 日本小児感染症学会監修. 診断と治療社、2016 年 11 月
 5. Ando S, Kawada JI, Watanabe T, Suzuki M, Sato Y, Torii Y, Asai M, Goshima F, Murata T, Shimizu N, Ito Y, Kimura H. Tofacitinib induces G1 cell-cycle arrest and inhibits tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells. *Oncotarget* 7:76793-76805, 2016
 6. Kawamura Y, Miura H, Matsumoto Y, Uchida H, Kudo K, Hata T, Ito Y, Kimura H, Yoshikawa T. A case of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe cardiac complications. *BMC Pediatrics* 16:172, 2016
 7. Murata T, Noda C, Narita Y, Watanabe T, Yoshida M, Ashio K, Sato Y, Goshima F, Kanda T, Yoshiyama H, Tsurumi T, Kimura H. Induction of Epstein-Barr Virus Oncoprotein Latent Membrane Protein 1 (LMP1) by Transcription Factors Activating Protein 2 (AP-2) and Early B Cell Factor (EBF). *J Virol* 90:3873-89, 2016
 8. 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
 9. Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S, Kimura M, Hamazaki M, Hashimoto A, Sugiyama Y, Kimura H. A case of CAEBV showing features of granulomatosis with polyangiitis. *Pediatr Int* 58:639-42, 2016
 10. 木村 宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症研究の現況と展望. 日本臨床 74:1917-24, 2016
 11. 木村 宏. ヘルペスウイルス感染症のウイルス学的診断. *Modern Physician* 36:1255-8, 2016
2. 学会発表
1. 木村 宏. 村田貴之、伊藤嘉規、佐藤好隆、澤田明久、小島勢二、小川誠司、奥野友介. 慢性活動性 EBV 感染症患者に対する統合的遺伝子解析. 第 26 回 EB ウイルス感染症研究会. 東京、2017 年 3 月 20 日
 2. Kimura H, Murata T, Ito Y, Sato Y, Goshima F, Kojima S, Ogawa S, Okuno Y. Comprehensive genetic study of chronic active EBV infection. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 25 日
 3. Sato Y, Nakagiri K, Murata T, Goshima F, Kimura H. Screen for small compounds that inhibit EBV late gene expression. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 25 日
 4. Ichikawa T, Sato Y, Goshima F, Yoshiyama H, Kanda T, Kimura H, Murata. Histone methyltransferase EZH2 regulates viral promoters through H3K27me3 modification in EBV-positive Akata cells. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 25 日
 5. Murata T, Sato Y, Goshima F, Kanda T, Yoshiyama H, Kimura H. Induction of EBV LMP1 by transcription factor AP-2 and EBF. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 24 日
 6. Yoshida M, Watanabe T, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. The Epstein-Barr virus BRRF1 gene is dispensable for viral replication and transformation. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016

年 10 月 24 日

7. Masud H.M.Abdullah, Yoshida M, Watanabe T, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. Role of BKRF4 gene in the lytic cycle of Epstein-Barr virus. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 24 日
8. Narita Y, Kanda T, Kimura H, Murata T. Cloning of type 2 EBV genomes from two Burkitt lymphoma cell lines, Jijoye and P3HR-1. 17th International symposium on Epstein Barr virus and associated diseases. Zurich, Swiss. 2016/8/11
9. Sato Y, Murata T, Kanda T, Ochiai S, Goshima F, Kimura H. Inhibition of LMP1-driven growth promotion in AGS gastric epithelial cells by co-culture with LMP1-negative cells. 17th International symposium on Epstein Barr virus and associated diseases. Zurich, Swiss. 2016/8/11
10. Okuno Y, Murata T, Ito Y, Sato Y, Kojima S, Ogawa S, Kimura H. Comprehensive genetic study of chronic active EBV infection. 17th International symposium on Epstein Barr virus and associated diseases. Zurich, Swiss. 2016/8/10
11. 佐藤好隆、落合伸伍、神田 輝、村田貴之、五島典、木村宏. EBV LMP1 タンパク質発現細胞と非発現細胞間の細胞競合. 第 13 回 EB ウイルス研究会. 東京. 2016 年 7 月 9 日

3. その他
該当なし

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