

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 ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリと  
バイオバンクの構築」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 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、蚊刺過敏症は、我が国の小児・若年成人に特有な希少難治性疾患である。本研究班ではこれら 4 疾患に対する疾患レジストリとバイオバンクを立ち上げ、次期ガイドライン改訂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/新規治療薬開発の医師主導治験の受け皿となる体制を確立することを目的としている。3 か年計画の初年度にあたる本年度、情報収集用の患者調査票を作成し、登録システムを成育医療研究センターで試験運用した。また、前研究班で構築した EBV-DNA 定量、感染細胞同定、病理診断の中央診断体制を維持した。同じく前研究班で制定した診療ガイドラインの周知活動や、患者会や関連する AMED 研究班との連携活動も行った。本研究班にて、疾患レジストリおよびバイオバンクを確立できれば、本疾患群の実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながると考えられる。

**研究分担者**

新井文子：東京医科歯科大学保健衛生学研究科  
先端血液検査学・准教授

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高度感  
染症診療部・部長

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学・教授

小林徹：国立成育医療研究センター臨床研究セ  
ンター企画運営部・部長

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：大阪母子医療センター病院血液・腫  
瘍科・副部長

谷内江昭宏：金沢大学医薬保健研究域医学系小  
児科学・教授

**A. 研究目的**

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (小児慢性  
特定疾患に指定)、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  
な希少難治性疾患である。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。

申請者らは平成 26～28 年度の難治性疾患政策研究において、本疾患群に対する中央診断体制を確立し、診断基準・診療ガイドラインを作成した（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）。また、難治疾患実用化研究を通して、本疾患群の発症病理解明、診断法確立、新規治療法開発に努めてきた（流れ図参照）。

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。さらに、患者の会（SHAKE の会、<http://caebv.com>）との交流会において、主たる診断法が保険未収載であるため経済的負担が大きい上に、患者はしばしば生活面において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。本研究では、慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の実態解明と医療水準および患者 QOL の向上を目指している。

## B. 研究方法

### 1) 中央診断体制

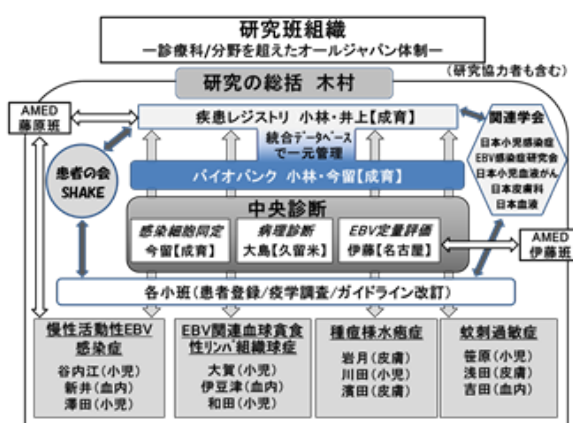
疾患診断の基本的技術である磁気ビーズ法を用いた感染細胞同定、リアルタイム PCR 法による EBV-DNA 定量、in situ hybridization 法による組織中 EBV ゲノム検出は、高度な技術を要するため実施できる施設に限られる。また、いずれも保険収載されていない。これらの検査法のうち、感染細胞同定/ EBV-DNA 定量評価を成育医療研究センター（今留謙一）、名古屋大学（伊藤嘉規）などの施設が、病理組織診断を久留米大学（大島孝一）が担当し中央診断を行う。同一の方法・基準で、検査を行うことにより、正確な診断が可能となる。また、無償で検査を実施することで患者および各

施設の経済的負担を軽減し、レジストリ登録/患者試料集積へのインセンティブとなる。

### 2) 疾患レジストリの構築

診療ガイドラインに基づいて確定診断した症例を登録し、診療情報をデータベース化する。この疾患レジストリは、4 疾患それぞれについて作成し、成育医療研究センター内の臨床研究開発センター（小林徹）にて実施・運営する。同センターでは、複数の難治性疾患のレジストリを運営しており、十分な実績がある。登録は倫理委員会の承認を得て、患者の同意の下に主治医が行う予定である。

これまでの疫学調査に基づく推定発症数の 7 割をカバーするとして、4 疾患併せて年間 100 例を目標登録数とする。さらに、立ち上げ時は既診断例についても登録し、分担研究施設でフォローしている患者を中心に、約 100 例の追加登録を見込んでいる。レジストリの構築にあたっては、各関連学会と十分な連携を取ることとする。また、患者の会の代表者も研究協力者に迎え、患者目線に立った運用も心掛ける。



### 3) バイオバンクの設立

中央診断で感染細胞同定を請け負った患者を中心に、血清・末梢血由来核酸を保管する。このバイオバンクは、感染細胞同定を行っている成育医療研究センター（今留

謙一)に置く。本センターのバイオバンク事業は他の5つの施設とナショナルセンター・バイオバンクネットワークを構築し、多施設協力体制でのバイオリソースの収集・利用を促進するために運営されている。公共性と恒久性の点からも、成育医療研究センターにバンクを設置する意義は高い。本バイオバンクは、同一施設内に構築した疾患レジストリとデータベースを共有しており、一元管理が可能である。レジストリ登録症例の7割をバイオバンクに収集するとして、4疾患併せて、年あたり70人分の試料保管を目標とする。



(倫理面への配慮)

研究は、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、また、「ヘルシンキ宣言(2000年改訂)」の趣旨を尊重し、医の倫理に十分配慮して行う。本疾患の中央診断に際し、一部保険未収載の手技・検査法を実施・評価するが、既に実施施設において、倫理委員会の承認を得ている。

疾患レジストリの構築および疫学調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、平成26年12月22日制定)」に基づき、倫理委員会の承認を得た上でを行い、患者もしくは代諾者より文書で同意を得ることとする。収集したデータの保管についても、同倫理指針に基づき、個人情報保護に十分に留意し管

理する。

バイオバンクにて収集する生体試料は、主として遺伝子解析に使用する予定である。試料の収集に当たっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成26年11月25日改正)」に基づき、倫理委員会の承認を得た上で、患者もしくは代諾者より文書で同意を得ることとする。

## C. 研究結果

### 1) 中央診断体制の維持

EBV-DNA 定量(名古屋大学および成育医療研究センター)、感染細胞同定(名古屋大学および成育医療研究センター)、病理診断(久留米大学)にて中央診断を実施し、慢性活動性EBV感染症を32例新規診断し、76例の既診断例の診療に役立てた。

### 2) 患者レジストリ構築の準備

平成29年6月20日、第一回班会議を開催し、レジストリ構築に先立って情報収集を行い、各疾患に顕在・潜在する臨床上的問題点を洗い出した。また、各分担研究施設で新たに診断した症例・現在診療している症例の患者数を調査・把握した。以上の情報に基づき、情報収集用の患者調査票を作成し、登録システムを成育医療研究センターで試験運用した。12月26日、第二回班会議を開催し、このレジストリシステムを若干改良して、本運用とすることを決定した。今後、改良にあたって、小班に分かれ作業を進めることとした。

### 3) 診療ガイドラインの周知活動

平成28年に刊行した診療ガイドライン「(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;日本小児感染症学会監修)を以下のHPで無料公開した: 日本小児感染症学会 [http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline\\_EB\\_virus.pdf](http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline_EB_virus.pdf)、Minds(日本医療機能評価機構)

<https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0252/G0000911>。さらに、本研究班のHPでも同ガイドラインを公開・解説している（<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/virus/caebv/>）。また、関連する各学会のシンポジウム/教育講演で本ガイドラインについて解説・周知した：2017年4月：日本小児科学会教育講演（木村宏）、2017年10月：日本小児感染症学会シンポジウム（川田潤一）、2017年11月：日本感染症学会東日本地方会シンポジウム（木村宏）。

#### 4) 患者会との連携活動

平成29年11月19日、本研究班とCAEBV患者会SHAKEとの共催で、第8回患者交流会「CAEBVの現状（いま）を知る」を開催した。

#### 5) AMED 研究班との連携活動

本年度採択された難治性疾患実用化研究事業 宮野班「オミクス解析技術と人工知能技術による難治性造血器疾患の病因解明と診断向上に貢献する解析基盤の開発」と連携し、次世代シーケンサーを用いた病態解明を主導していくことになった。

### D. 考察

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疾患は東アジアを中心に発症するため、我が国が率先して研究推進する意義がある。一方、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、特定の疾患領域/診療科に帰属させることが困難であった。よって、単一の学会留まらず、疾患領域・診療科を超えて組織する研究班の存在が必須である。また、希少疾患ゆえに、これまで前方視調査や大規模ゲノム解析が未実施であり、発症病理解明に迫る病態研究を行うことも喫緊の課題である。

本研究班では、4疾患に対する登録制度

（疾患レジストリ）を確立し、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ことを目的としている。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治験などの受け皿となる体制を確立できる。疾患レジストリおよびバイオバンクを確立できれば、本疾患群の実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながる。これは、国民の健康福祉の観点からも極めて意義深く、本研究は厚生労働行政の基盤となる。

3か年計画の2年目にあたる平成30年度は、初年度、試験運用したレジストリの本運用を開始する。診療ガイドラインに基づいて確定診断した症例を登録し、診療情報をデータベース化する。この疾患レジストリは、4疾患それぞれについて小班が中心となり作成し、成育医療研究センター内の臨床研究開発センター（小林徹）にて実施・運営する予定である。バイオバンクについても平成30年度内の開始を目指している。

### E. 結論

慢性活動性EBウイルス感染症と類縁疾患に対する疾患レジストリとバイオバンクの確立を目的とした研究班を立ち上げた。本年度、情報収集用の患者調査票を作成し、登録システムを成育医療研究センターで試験運用した。疾患レジストリおよびバイオバンクを確立は、本疾患群の実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながると考えられる。

### F. 健康危険情報

特になし。

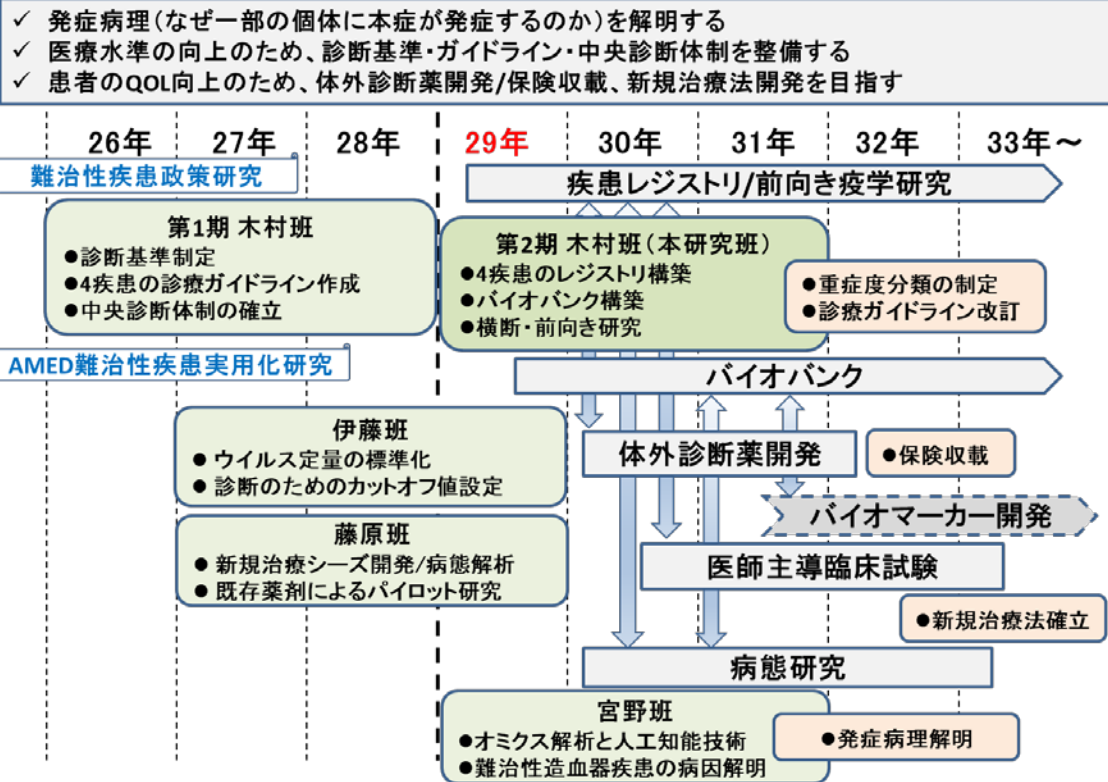
### G. 研究発表

1. 論文発表
1. Kawada JI, Ando S, Torii Y, Ito Y, **Kimura H**. Antitumor effects of duvelisib on Epstein-Barr virus-associated lymphoma cells. *Cancer Med* 7(4):1275-1284, 2018
  2. 木村 宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症：現状と課題. 日本小児科学会雑誌 122(3): 561-570, 2018
  3. Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, Kozai Y, Kato K, Miyahara M, Yujiri T, Oishi N, Choi I, Fujimaki K, Muta T, Kume M, Moriguchi S, Tamura S, Kato T, Tagawa H, Makiyama J, Kanisawa Y, Sasaki Y, Kurita D, Yamada K, Shimono J, Sone H, Takizawa J, Seto M, **Kimura H**, Ohshima K. A distinct subtype of Epstein Barr virus positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: Adult patients with chronic active Epstein Barr virus infection-like features. *Haematologica*. 2017 Dec 14. pii: haematol.2017.174177. [Epub ahead of print]
  4. Kimura H, Cohen JI. **Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease**. *Front Immunol* 8:1867, 2017
  5. Quintanilla-Martinez L, Ko YH, **Kimura H**, Jaffe ES. EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood: **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J eds. Revised 4<sup>th</sup> ed, IARC Press, Lyon, p355-62, 2017
  6. 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
  7. 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* 58: 2683-2694, 2017
  8. Torii Y, 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
  9. Sato Y, Ochiai S, Murata T, Kanda T, Goshima F, **Kimura H**. Elimination of LMP1-expressing cells from a monolayer of gastric cancer AGS cells. *Oncotarget* 8:39345-39355, 2017
  10. Yoshida M, Watanabe T, Narita Y, Sato Y, Goshima F, **Kimura H**, Murata T. The Epstein-Barr Virus BRRF1 Gene is Dispensable for Viral Replication in HEK293 cells and Transformation. *Sci Rep* 7:6044, 2017
  11. Masud HMA, Watanabe T, Yoshida M, Sato Y, Goshima F, **Kimura H**, Murata T. Epstein-Barr Virus BKRF4 Gene Product Is Required for Efficient Progeny Production. *J Virol* 91: e00975-17, 2017
  12. Yoshida M, Murata T, Ashio K, Narita Y, Watanabe T, Masud HMA, Sato Y, Goshima F, **Kimura H**. Characterization of a Suppressive Cis-acting Element in the Epstein-Barr virus LMP1 Promoter. *Front Microbiol* 8: 2302, 2017
  13. 木村 宏. 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. 小児科臨床70: 981-7, 2017

14. **木村 宏**. 小児期のヘルペスウイルス感染症. 日本小児科学会雑誌 121(9): 1500-07, 2017
  15. **木村 宏**. 慢性活動性EBウイルス感染症の病態と治療の最新知見. 小児内科 49:1686-9, 2017
  16. **木村 宏**. 慢性活動性EBウイルス感染症と血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) に必要な検査. 小児内科 増刊号 小児臨床検査のポイント2017 49:606-9, 2017
  17. **木村 宏**, 高橋恵美子、大島孝一. EBV 関連T/NKリンパ増殖性疾患. 皮膚リンパ腫アトラス 第3版. 岩月啓氏, 大島孝一、島田眞路, 菅谷誠, 戸倉新樹, 中村栄男, 編. 文光堂, 94-99, 2017
  18. **木村 宏**. ヘルペスウイルスとは何か? 目からウロコのヘルペス診療ハンドブック. 白濱茂穂, 渡辺大輔, 編. 南江堂, 2-4, 2017
2. 学会発表
- 1) **木村 宏**. 慢性活動性 EB ウイルス感染症. 第 66 回日本感染症学会東日本地方学術集会 シンポジウム『小児感染症領域のガイドラインの現状』2017/11/1
  - 2) 川田潤一. 慢性活動性 EB ウイルス感染症の病態と診療ガイドライン. 第 49 回日本小児感染症学会 シンポジウム, 2017/10/22
  - 3) **木村 宏**. 慢性活動性 EBV 感染症に対する包括的遺伝子解析. 第 34 回日本生化学会北陸支部大会シンポジウム 『ウイルス感染病態研究の新潮流』, 金沢, 2017/6/3
  - 4) **木村 宏**. 慢性活動性 EB ウイルス感染症, 現状と課題. 第 120 回 日本小児科学会学術集会 教育講演, 東京, 2017/4/14
- H. 知的所有権の取得状況・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
    - 特許出願 第 2017-250093 号
    - 抗ウイルス薬
    - 発明者 ; 佐藤好隆、**木村 宏**、渡辺崇広
    - 出願日 ; 2017 年 12 月 27 日
  2. 実用新案登録
    - なし。
  3. その他
    - なし。

## 流れ図

### 慢性活動性EBV感染症と類縁疾患の調査研究班の目標/ロードマップ



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に使用する血液検体分画別の  
ウイルス DNA 量の比較検討

研究分担者 伊藤嘉規 名古屋大学大学院医学系研究科 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) EB ウイルス感染細胞の同定、(4) 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は統一されておらず、エビデンスが少ない。同一血液検体から 3 種類の血液検体種 (全血、末梢血単核球、血漿) を準備し、EB ウイルス量を比較検討し、診断には全血検体が望ましいと考えられた。

**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・若年成人に特有な希少疾患である。診療水準を向上させる目的で診療ガイドラインが 2016 年に発表されたが、ウイルス学的な診断法は施設による差異が比較的大きいと考えられる。

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) EB ウイルス感染細胞の同定、(4) 除外診断に基づいて行われている。(2) については、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 (全血、末梢血単核球、血漿) が診断に有用かのエビデンスに乏しく、課題として残され

ている。この課題についてエビデンスを提供することは、今後の診療ガイドライン整備に大切である。

**B. 研究方法**

【対象・方法】CAEBV (およびその類縁疾患) と確定診断した症例の急性期の検体 101 検体について検討した。採取された全血検体を、全血・末梢血単核球・血漿に分け、それぞれの検体種における EB ウイルス定量を行った。EB ウイルス DNA 定量は、すべて名古屋大学で測定した。同一の測定キットを用いることで施設間の測定差異による影響をなくし、WHO が規定した「標準物質」によりキャリブレーションを行って測定値を IU (国際単位) で表記した。



(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) 末梢血単核球と血漿の比較

末梢血単核球と血漿における EB ウイルス DNA 量の相関を図 1 に示す。測定値は有意な相関を示した。末梢血単核球では 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 検体)。

#### (2) 血漿と全血の比較

血漿と全血の比較における EB ウイルス DNA 量の相関を図 2 に示す。測定値は有意な相関を示した。全血では 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 (21 検体)。

#### (3) 末梢血単核球と全血の比較

末梢血単核球と全血の比較における EB ウイルス DNA 量の相関を図 3 に示す。測定値は有意な相関を示した。全血では 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は 1 検体のみであった。

### D. 考察

(1) EB ウイルス DNA が末梢血単核球・全血では陽性である一方、血漿分画では検出されない症例が存在することから、血液検体種では、末梢血単核球・全血が診断により適していると考えられた。

(2) 末梢血単核球・全血分画には、EB ウイルスが感染するリンパ球成分が含まれることが測定結果に影響していると考えられた。

(3) 末梢血単核球と全血を比較すると、測定の容易さという点では、全血に優位性が

あると思われた。

### E. 結論

血液検体について、採取したままの全血、末梢血単核球、血漿のいずれが診断に適しているかについては、ウイルスが感染するリンパ球成分が含まれ、検体処理が容易さである全血が適していると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Kawada J, Ando S, Torii Y, Watanabe T, Sato Y, Ito Y, Kimura H. Antitumor effects of duvelisib on Epstein-Barr virus-associated lymphoma cells. *Cancer Medicine*, online published: 9 March 2018
2. Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, Ushijima K, Suzuki M, Miyoshi Y, Ito Y, Inui A, Tajiri H. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol*, 53(3):419-26, 2018
3. Horiba T, Kawada J, Okuno Y, Tetsuka N, Suzuki T, Ando S, Kamiya Y, Torii Y, Yagi T, Takahashi Y, Ito Y. Comprehensive detection of pathogens in immunocompromised children with bloodstream infections by next-generation sequencing. *Sci Rep*, 8(1):3784, 2018
4. Suzuki T, Kawada J, Okuno Y, Hayano S, Horiba K, Torii Y, Takahashi Y, Umetsu S, Sogo T, Inui A, Ito Y. Comprehensive Detection of Viruses in Pediatric Patients with Acute Liver Failure Using Next-Generation Sequencing. *J Clin Virol*, 96:67-72, 2017
5. Torii Y, Kawano Y, Sato H, Fujimori T, Sasaki K, Kawada J, Takikawa O, Lim CK, Guillemin GJ, Ohashi Y, Ito Y. Metabolome analysis reveals the association between the kynurenine pathway and human herpesvirus 6

encephalopathy in immunocompetent children. *Metabolomics*, 13:126, 2017

会、東京都新宿区、2017.4.6-8

## 2. 学会発表

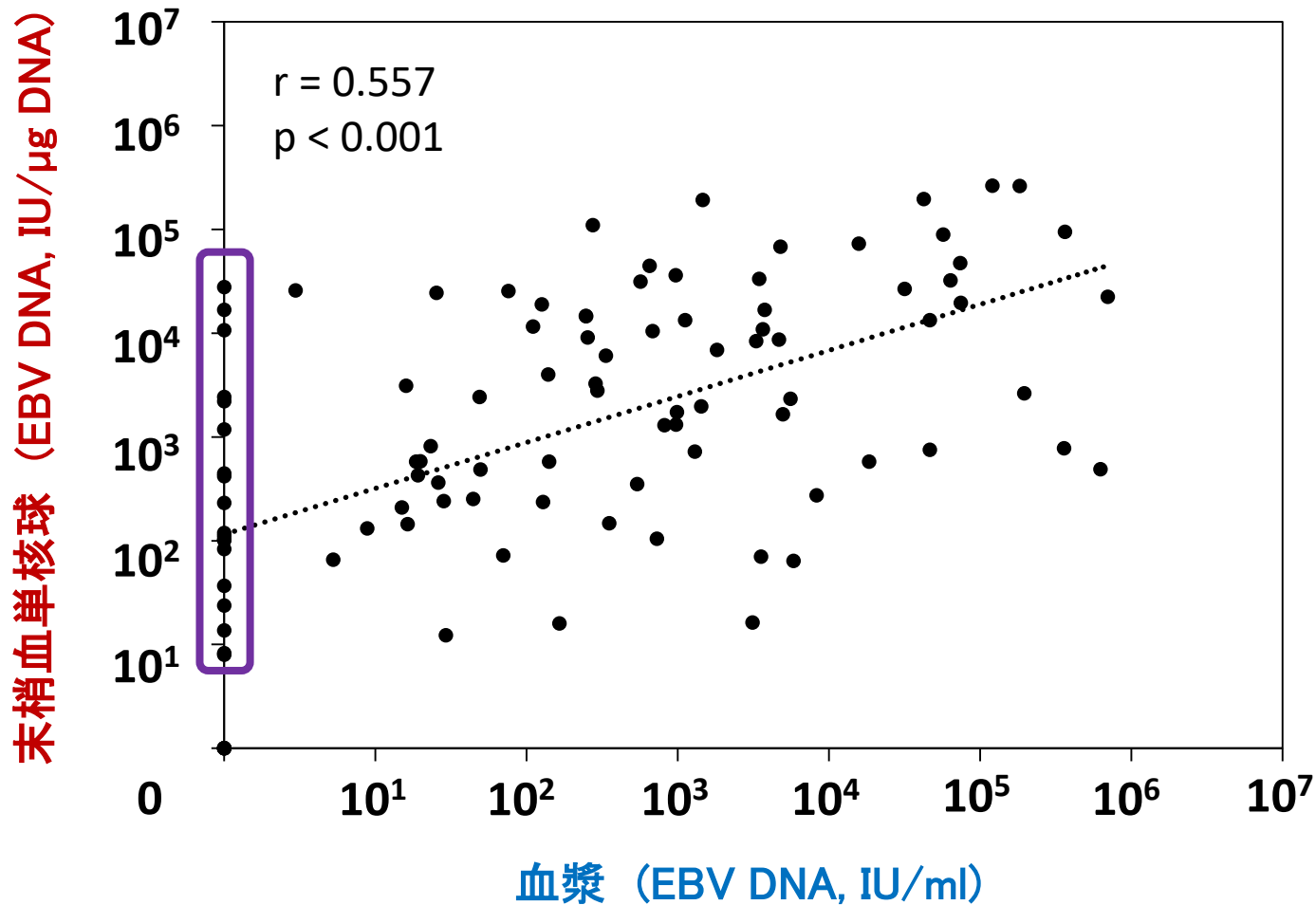
1. Atsushi Narita, Yoshinori Ito, Yuka Torii, Juinichi Kawada, Kotaro Narita, Hironobu Kitazawa, Motoharu Hamada, Shinsuke Kataoka, Daisuke Ichikawa, Rieko Taniguchi, Norihiro Murakami, Daiei Kojima, Kyogo Suzuki, Eri Nishikawa, Nozomu Kawashima, Yusuke Okuno, Hideki Muramatsu, Nobuhiro Nishio, Asahito Hama, Seiji Kojima, and Yoshiyuki Takahashi, Risk Factors for Viral Infections in Pediatric Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 59th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, USA, 2017. 12. 9-12
2. 鈴木高子、川田潤一、堀場千尋、梅津守一郎、十河剛、奥村俊彦、武内俊、鳥居ゆか、乾あやの、伊藤嘉規、次世代シーケンサーによる小児急性肝不全・重症急性肝炎症例からの病原ウイルス検索、第49回日本小児感染症学会、石川県金沢市、2017. 10. 21-22
3. 伊藤嘉規、鳥居ゆか、森岡一朗、古谷野伸、吉川哲史、森内浩幸、藤井知行、岡明、木村宏、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症中央診断の運用状況と課題、第49回日本小児感染症学会、石川県金沢市、2017. 10. 21-22
4. 西尾洋介、河野好彦、原紳也、川田潤一、伊藤嘉規、Cytomegalovirus 感染を伴った初期治療不応の特発性血小板減少性紫斑病の1例、第49回日本小児感染症学会、石川県金沢市、2017. 10. 21-22
5. 堀場千尋、川田潤一、手塚宜行、武内俊、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、鳥居ゆか、高橋義行、伊藤嘉規、小児菌血症患者の病原菌診断における次世代シーケンサーの臨床応用、第120回日本小児科学会学術集会、東京都港区、2017. 4. 14-16
6. 堀場千尋、川田潤一、手塚宜行、武内俊、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、鳥居ゆか、伊藤嘉規、次世代シーケンシングによる血流感染症の微生物ゲノム分布解析と臨床応用、第91回日本感染症学会総

## H. 知的所有権の取得状況・登録状況

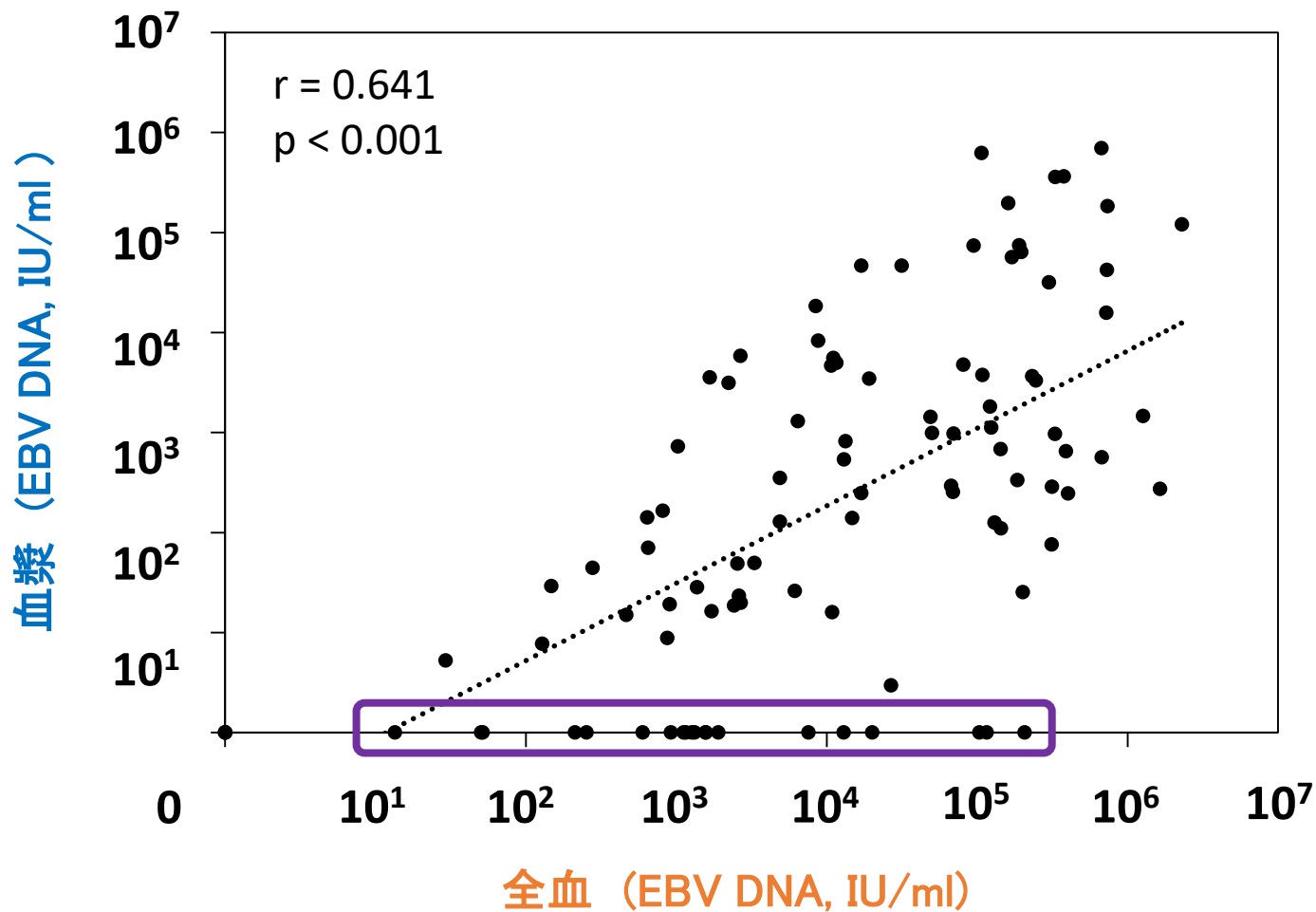
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

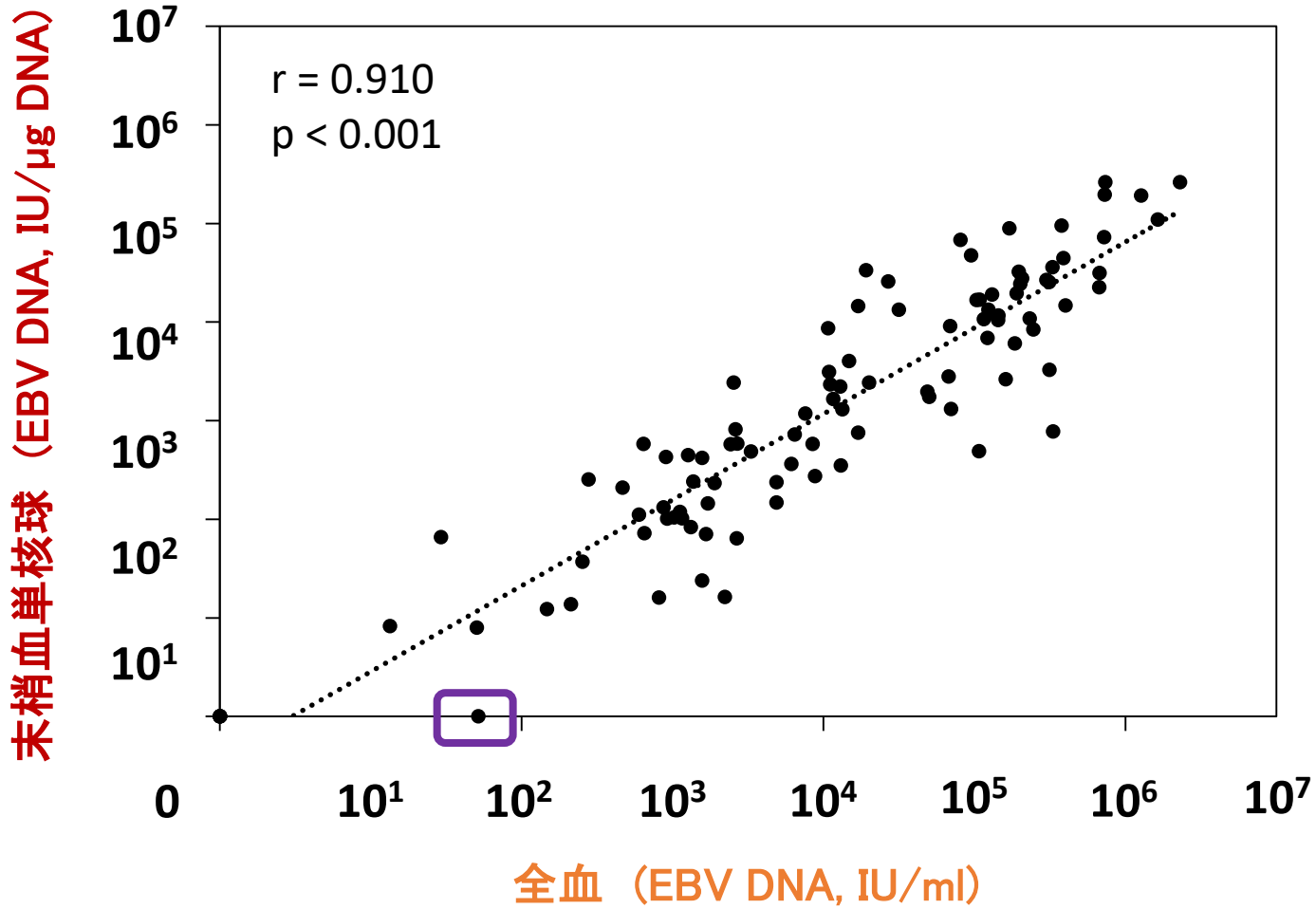
(図1) 同一採取血液における検体種別のEBウイルスDNA量の比較  
(末梢血単核球 vs 血漿)



(図2) 同一採取血液における検体種別のEBウイルスDNA量の比較  
(血漿 vs 全血)



(図3) 同一採取血液における検体種別のEBウイルスDNA量の比較  
(末梢血単核球 vs 血漿)



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 ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリと  
バイオバンクの構築

蚊刺過敏症ならびに種痘様水疱症における水疱病変解析

研究分担者氏名：谷内江昭宏 所属：金沢大学医薬保健研究域医学系 職名：教授

**研究要旨**

慢性活動性 EB ウイルス感染症は (CAEBV)、EB ウイルスが感染した特定のリンパ球クローンが選択的に活性化、増殖する慢性リンパ増殖性疾患である。蚊刺過敏症 (HMB) ならびに種痘様水疱症 (HV) は各々特徴的な皮膚病変と末梢血中の EBV copy 数の著明な増加を認めることから、CAEBV 類縁疾患と考えられている。しかし、両疾患に特徴的に見られる水疱がどのようなしくみで惹起されるかについては不明な点が多い。今回の研究では、HMB ならびに HV の皮膚病変 (水疱) 内容液について解析すると共に、末梢血中の EBV 感染細胞との関連を検討した。両疾患において、末梢血のみでなく水疱内においても特定のリンパ球亜群の選択的活性化と増殖が確認された。水疱内では特に TNF- $\alpha$  が高濃度で検出され、病変形成との関連が示唆された。

**A. 研究目的**

本研究班における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に資する目的で、類縁疾患である蚊刺過敏症 (HMB) ならびに種痘様水疱症 (HV) の皮膚病変形成機序について検討する。

**B. 研究方法**

対象；「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」に基づいて診断した HMB 2 例ならびに HV 1 例を対象とした。症例 1 は 7 歳男児、症例 2 は 9 歳男児で両者共、蚊刺後の特徴的な水疱形成病変、発熱、肝機能障害に加えて、末梢血 EBV copy 数の著明な増加と NK 細胞への選択的な EBV 感染を認め HMB と診断した。症例 3 は 11 歳男児で、顔面、耳介、手背な

どの露光部の特徴的な水疱形成病変、痂皮に加えて末梢血 EBV copy 数の増加と TCR $\gamma\delta$  細胞の選択的活性化と EBV 感染を確認し HV と診断した。対照として、通常の蚊アレルギー症例 3 例を用いた。

EBV 感染細胞の同定；末梢血リンパ球亜群は IMag 磁気ビーズ法を用いて単離した。単離した亜群の純度は 95% 以上であり、これらよりサイトスピン標本を作成し、EBER-1 in situ hybridization 法を用いて感染細胞頻度を算定した。

細胞表面抗原解析；リンパ球の表面抗原発現はフローサイトメトリー法により解析した。リンパ球亜群の活性化は HLA-DR 抗原発現を指標として評価した。

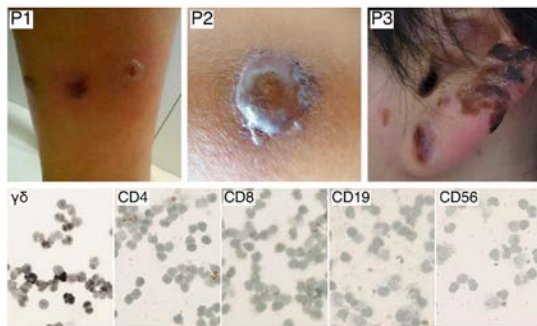
水疱内容液 TNF- $\alpha$  定量；ELISA 法を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本研究は金沢大学医学系倫理委員会の承認を得ており、ヘルシンキ宣言に基づく説明と同意のもとに施行した。

### C. 研究結果

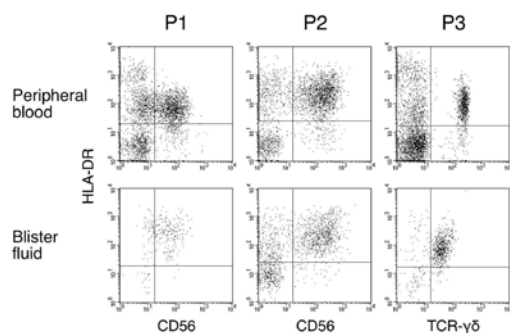
皮膚病変と感染細胞; 症例 1、2 とともに、蚊刺部に痂皮ないし血痂を伴う、HMB に特徴的な水疱を認めた。症例 3 は、耳介に痂皮を伴う大きな水疱形成病変を認めた (図 1 上)。症例 1、2 ではともに CD56<sup>+</sup> NK 細胞に選択的 EBV 感染を確認した (省略)。症例 3 では TCR $\gamma\delta$  T 細胞に高率に EBER-1 陽性細胞を検出し、他のリンパ球亜群には感染を認めなかった (図 1 下。)



□ 1 ; □ □ □ □ と EBV □ □ □ □

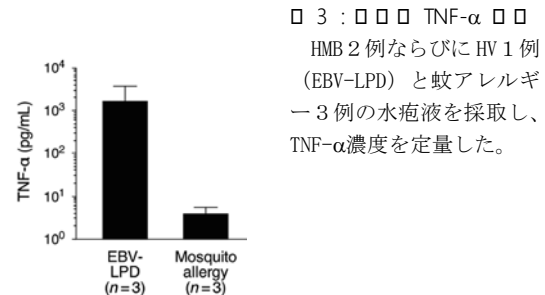
上段: HMB (P1、P2) ならびに HV (P3) 症例の皮膚水疱形成性病変  
下段: P3 における末梢血リンパ球亜群の EBER-1 in situ hybridization

水疱液解析; HMB の症例 1、2 とともに末梢血ならびに水疱液の両方で CD56<sup>+</sup> NK 細胞の増殖と選択的活性化 (HLA-DR 発現) を確認した。さらに HV の症例 3 では、TCR  $\gamma\delta$  T 細胞の増殖と活性化が認められた (図 2)。



□ 2 ; □ □ □ □ ならびに □ □ のリンパ □ □ □ □

さらに、水疱内容液中の TNF- $\alpha$  定量では、通常の蚊アレルギーによる水疱と比較して明らかに高濃度の TNF- $\alpha$  が HMB ならびに HV 病変部に検出された (図 3)。



□ 3 : □ □ □ TNF- $\alpha$  □ □  
HMB 2 例ならびに HV 1 例 (EBV-LPD) と蚊アレルギー 3 例の水疱液を採取し、TNF- $\alpha$  濃度を定量した。

### D. 考察

HMB ならびに HV 患者の皮膚病変部 (水疱) の解析により、末梢血中に認められると同様の EBV 感染細胞クローンが活性化・増殖、さらに TNF- $\alpha$  に代表される炎症性サイトカインを産生していることが示された。これらの事実は、両疾患に特異的に検出される EBV 感染細胞が直接皮膚局所病変の形成に関与していることを示していると考えられた。

### E. 結論

HMB ならびに HV の皮膚病変形成における EBV 感染クローンの役割が明らかとされた。これらの疾患における皮膚局所病変の解析は、疾患の早期診断と治療介入に寄与することが期待される。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Wada, T., Toma, T., Miyazawa, H., Koizumi, E., Shirahashi, T., Matsuda, Y. and Yachie, A. Characterization of skin blister fluids from children with Epstein-Barr virus-associated

lymphoproliferative disease. J Dermatol 2018 in press.

2. Shimizu, M., Inoue, N., Mizuta, M., Nakagishi, Y. and Yachie, A.  
Characteristic elevation of soluble TNF receptor II:I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Immunol 2018;19: 349-355.

#### H. 知的所有権の取得状況・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



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 ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリと  
バイオバンクの構築

研究分担者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野・教授

**研究要旨**

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CEABV) の類縁疾患である蚊刺過敏症と種痘様水疱症の症例レジストリの臨床データを解析し、発症に関わるリンパ球サブセット、予後解析と、治療介入を決定するバイオマーカー等の解析を行った。生命予後因子は、1) 臨床病型、2) 発症年齢、3) リンパ球サブセットと、4) EB ウイルス再活性化マーカー-BZLF1 の発現であった。今後も症例レジストリを進め、前向きコホート調査、生体試料資料を用いたオミクス解析へ研究を発展させることで、病態解明と新医療開発が期待される。

研究協力者

濱田利久 岡山大学病院皮膚科講師

三宅智子 岡山大学病院皮膚科助教

平井陽至 岡山大学病院皮膚科助教

の生命予後と関連するバイオマーカーや EBV 感染リンパ球サブセットの解析を進める (倫理委員会: 岡山大学 No. 287, 2014)。

さらに、T細胞受容体レパトア解析とオミクス解析に必要な生体試料のバイオバンク化を進める。

**A. 研究目的**

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) の類縁疾患である種痘様水疱症と蚊刺過敏症の症例レジストリを進め、われわれが提唱した病型分類が生命予後を反映するか否かを検討する。各病型に関わる EBV 感染リンパ球サブセットの解析と、生体試料を用いて、予後を規定するバイオマーカーを検討する。

**B. 研究方法**

当施設は、種痘様水疱症と蚊刺過敏症患者の診断拠点として、30 例超の症例の臨床データ集積に基づいて、前向き及び後ろ向きコホート調査を実施している (倫理委員会: 岡山大学 No. 419, 2011)。

保管している生体試料を用いて、本疾患

**C. 研究結果**

1) 病型分類と予後

我々は、種痘様水疱症と蚊刺過敏症をつぎの 4 型に分類することを提唱してきた: 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の 4 型である。この臨床病型が予後を反映することはすでに報告したが (Miyake T et al, Br J Dermatol 2015)、さらに観察期間を延長して、その結果が確かであることを確認した。古典的 HV 患者は我々のシリーズにおける死亡例はなく、積極的な治療は必要としない。全身性種痘様水疱症の患者群においては、EBV 感染リンパ球サブセットによって予後が異なることが分かり、

リンパ球サブセットについてさらに検討した。

## 2) 病型に関わる EB ウイルス感染細胞サブセット

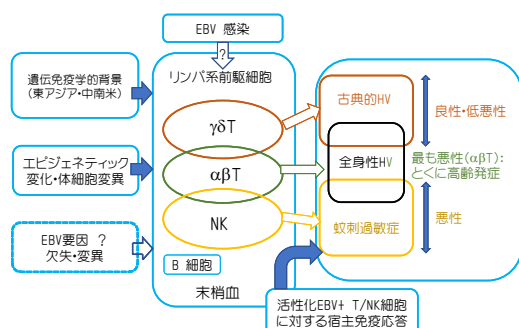
古典的種痘様水疱症では流血中に  $\gamma\delta$  T 細胞の増加があり予後は良好であった。全身性種痘様水疱症は  $\gamma\delta$  T 細胞と  $\alpha\beta$  T 細胞優位型に分けられた。全身性種痘様水疱症患者のうち、蚊刺過敏症を合併あるいはその既往がある患者ではNK細胞優位の症例がみられた。全身性種痘様水疱症患者群の中で、 $\gamma\delta$  T 細胞優位型の予後は良好であるが、 $\alpha\beta$  T 細胞クローン優位型は、発症年齢が高く、成人や高齢者発症があり、死亡例が多い (表 1)。

表 1. 人年法による推定致死率

優位のリンパ球サブセット	致死率 (100 人年)
$\gamma\delta$	0
$\alpha\beta$	11.5
NK	3.51

本研究から、種痘様水疱症と蚊刺過敏症の予後と、病態に関する作業仮説を図 1 に示す。

図 1. 種痘様水疱症と蚊刺過敏症発症に関わるリンパ球サブセットと予後



## D. 考察

CAEBV と種痘様水疱症及び蚊刺過敏症は、EB ウイルス関連 T/NK リンパ異常増殖症と

いうスペクトラムで論じられることが多い小児の疾患であるが、病型によって生命予後は大きく異なる。本年度の調査では、全身性種痘様水疱症を  $\gamma\delta$  型と  $\alpha\beta$  型に分けると、 $\gamma\delta$  T 細胞優位型の予後は良いが、 $\alpha\beta$  T 細胞型種痘様水疱症の予後は不良であった。とくに、成人や高齢者発症の  $\alpha\beta$  T 細胞優位型の生命予後は悪い。

生命予後因子は、1) 臨床病型、2) 発症年齢、3) リンパ球サブセットと、4) EB ウイルス再活性化マーカーBZLF1 の発現であった。今後も症例レジストリを進め、前向きコホート調査、生体試料資料を用いたオミクス解析へ研究を発展させることで、病態解明と新医療開発が期待される。

## E. 結論

病型分類に加えて、発症年齢、EB ウイルス感染細胞サブセットと皮膚病変部における再活性化マーカーBZLF1 発現を知ることは予後予測につながる。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

- 論文発表
  - Fujii K, Suzuki N, Jimura N, Idogawa M, Kondo T, Iwatsuki K, Kanekura T. HSP72 functionally inhibits the anti-neoplastic effects of HDAC inhibitors. J Dermatol Sci. 2018 [Epub ahead of print]
  - Hamada T, Kawata M, Maeda Y, Yoshino T, Miyake T, Morizane S, Hirai Y, Iwatsuki K. Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer in a patient with polycythemia vera treated with oral hydroxyurea. J Dermatol. 2017 [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

1. Iwatsuki K, Hirai Y, Miyake T, Asada H, Kimura H, Ito Y, Yachie A, Fujiwara S, Ohga S. Prognostic factors of EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders: hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. Seoul National University, Hamchun Symposium, Dec 9, 2017
2. Iwatsuki K, Hirai Y, Miyake T, Asada H, Kimura H, Ito Y, Yachie A, Fujiwara S, Ohga S. Another prognostic factor in hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder and hypersensitivity to mosquito bites: A dominant lymphocyte subset infected with Epstein-Barr virus. EORTC CLTF, London Oct 13,14, 2017

## H. 知的所有権の取得状況・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。

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

EBV-DNA 定量と感染細胞同定から判断する血球貪食症候群の治療戦略

研究分担者	大賀 正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	教授
研究協力者	石村 匡崇	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	助教
	白石 暁		同 助教
	江口 克秀		同 臨床助教
	市村 卓也	山口大学大学院医学系研究科・小児科学	助教
	東 良紘		同 診療助教

**研究要旨:** Epstein-Barr ウイルス (EBV) が病態に関与する血球貪食症候群/血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) の根治をめざして、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。再発例および難治例に対しては、基礎疾患となる遺伝性 HLH と続発性の要因を否定して、①EBV 非関連 HLH、②EBV 初感染型 HLH、③EBV 再感染型 HLH、にわけた。②③については主たる感染細胞と EBV 量の推移から治療方針を決定した。EBV 非関連 HLH として、家族性 HLH の 1 例は造血細胞移植を行い救命できたが、新生児のエンテロウイルス関連 HLH の 1 例は重症肝不全を呈し予後不良であった。EBV 初感染型の 2 例は CD8 陽性 T 細胞感染型で、造血細胞移植を必要としなかった。T 細胞持続感染例は 3 例あり、1 例は化学療法中に EBV-DNA 量の上昇、CAEBV 増悪のため救命困難であった。2 例は化学療法による病勢制御のあと造血細胞移植を行った。1 例は EBV-DNA 量は感度未満となり移植後経過良好であった。もう 1 例は移植後にドナー由来 CD4 陽性 T 細胞感染型の EBV 関連リンパ増殖症 (EBV-LPD) を発症し、ドナーリンパ球輸注後の移植片対宿主病により予後不良であった。HLH を 3 病型に分け、EBV-DNA 量と感染細胞の推移を検討して治療選択を決定することが重要である。

### A. 研究目的

血球貪食症候群/血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) は慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) の初発症状あるいは経過中に発症する危急症で病勢制御が難しい。WHO 造血器腫瘍分類 2008 では小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症に分類される。基礎疾患がなければ、小児初感染 T 細胞型 EBV-HLH は重症型でも造血細胞移植が必須ではない。HLH 患者の治療戦略における感染細胞同定の意義を検討した。

### B. 研究方法

九州大学と山口大学で診断治療を受けた HLH 例を検討した。EBV-HLH は、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 を除いた例とした。CAEBV の診断には EBV 感染症研究会の診断基準を用いた。感染細胞の同定は、MACS ビーズカセルソーターを用いて純化した細胞から抽出した DNA を用いて、EBV-DNA を real-time PCR 法により定量した。解析の一部は、成育医療センター今留謙一先生のご協力を得た。患児を①EBV 非関連 HLH、②EBV 初感染型 HLH、③EBV 再感染型 HLH、に分類し、②と③については主たる感染細胞と EBV 量の推移から治療方針を決定した。

(倫理面への配慮)

遺伝性 HLH を含む遺伝子解析は倫理委員

会の承認をうけ、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) EBV の初感染と再活性化がない HLH

2017 年度の九州大学小児科では EBV 感染の関与しない HLH は新生児 1 例（エンテロウイルス関連）、家族性 HLH 1 例であった。家族性 HLH の 1 例は FHL2 (*PRF1* 異常) であり、Etoposide、Cyclosporin、prednisolone による病勢制御を行い、造血細胞移植を行った。移植後経過は良好で、HLH 再燃なく経過している。エンテロウイルス関連 HLH の 1 例は methyl-prednisolone パルス療法と交換輸血を行い、病勢は制御できたが、重症肝不全と腸穿孔をきたした。脳死肝移植後に感染制御ができず救命困難であった。

これら新生児発症例は新生児単純ヘルペス関連 HLH およびヘモクロマトーシスとの鑑別が重要である。

### 2) EBV 初感染型 HLH

2017 年度は CD8 細胞感染型初感染 EBV-HLH を 2 例経験したが、移植を必要としたものはなかった。1 例は Cyclosporin のみで病勢制御が可能であった。ほかの 1 例は Cyclosporin に加え Etoposide、prednisolone の投与を必要とした。いずれの例も全血法 EBV-DNA 量は感度未満となったことを確認した。

### 3) EBV 再感染型 HLH

3 歳男児。血球減少、肝逸脱酵素上昇を契機に CAEBV (CD4 型) と診断された。VP-16/THP-COP 療法後に EBV-DNA 量は低下し非血縁間骨髄移植をうけた。移植後全血法 EBV-DNA 量は感度未満となり、移植後 9 か月に EBV 抗体価が上昇し経過は良い。

13 歳女児。5 歳時に EBV-HLH を発症し、観察された。13 歳時に肝脾腫、皮下腫瘤を認め、CAEBV (NK/T 型) と診断された。VP-16/THP-COP 療法中にも全血法 EBV-DNA 量は増加した。ESCAP 療法へ切り替えたが、多臓器不全が進行した。

24 歳女性。14 歳時に皮下膿瘍を契機に CAEBV (CD4 型) と診断された。無治療で軽快し経過観察された。23 歳時に咽頭痛を認め、両側披裂部に喉頭 EBV-LPD (CD4 細胞感染) を発症し気管切開術をうけた。全血

法 EBV-DNA 量の再上昇はないが、病変部に CD4 陽性 EBER 陽性細胞が同定された (久留米大学病理 大島孝一教授)。*XIAP* 遺伝子多型を認めた。Cyclosporin、Prednisolone による病勢制御は困難で、VP-16/THP-COP 療法後に同じ *XIAP* 遺伝子多型の同胞ドナーから血縁間骨髄移植を行った。移植後 2 か月で EBV 関連ドナー由来 CD4 陽性 T 細胞性リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) を発症した。ドナーリンパ球輸注 (DLI) とリツキシマブ投与で LPD 病変は消失し、全血法 EBV-DNA 量減少も確認した。しかし、重度の移植片対宿主病 (GVHD) (Grade IV) を制御できず同種骨髄由来間葉系幹細胞も無効であった。

## D. 考察

新生児発症の重症例は、家族性 HLH およびエンテロウイルス関連 HLH の 2 例を経験した。前者は初期の病勢制御が重要であり、造血細胞移植まで至れば救命可能なことを確認した。後者に造血細胞移植は不要だが、早期治療介入でも救命は容易でなかった。HLH の原因に応じた治療の層別化を検討する必要がある。

CAEBV には造血細胞移植が唯一の根治治療である。治療中に化学療法抵抗性となる例もあるため、化学療法に固執せず、早急に造血細胞移植を行うことが肝要である。

一方、CAEBV に対する造血細胞移植後に稀な合併症であるドナー由来 CD4 陽性 T 細胞型 EBV-LPD をきたした例を経験した。移植後 LPD に対して DLI は有効だが、GVHD 発症リスクがあるため、投与量・投与回数などは慎重に検討する必要がある。また、レシピエントおよびドナーに同一の *XIAP* 遺伝子多型を確認しており、CAEBV 発症への遺伝的背景の関与が示唆された。

## E. 結論

稀少ながら極めて重症で、治療選択にも難渋する HLH に対して、年齢ごとの原疾患の鑑別と宿主の遺伝的素因を考慮しながら、治療選択を立てる必要がある。本研究により、診療ガイドラインの課題を明確にすることができた。

## F. 健康危険情報

介入試験でなくこれに関する情報はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Eguchi K, Ishimura M, Sonoda M, Ono H, Shiraishi A, Kanno S, Koga Y, Takada H, Ohga S: Nontuberculous mycobacteria-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in MonoMAC syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 (in press)
2. Harada M, Honda Y, Hoshina T, Ohga S, Ohshima K, Kusuhara K: Successful resolution of Epstein-Barr virus infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis during the treatment course of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Neonatol* 2017 Dec;58(6):555-557.

### 2. 学会発表

1. 江口克秀、石村匡崇、今留謙一、東良紘、市村卓也、白石暁、長谷川一太、園田素史、高田英俊、大賀正一: 血縁間骨髄移植後に EBV 関連ドナー由来 T 細胞性リンパ増殖性疾患を発症し、治療に難渋した CAEBV の 1 例. 第 27 回 EB ウイルス感染症研究会 東京都 2018 年 3 月 18 日
2. 大賀正一: CAEBV の病態と造血細胞移植法の検討. CAEBV とその類縁疾患の病態解明と治療法確立. 日本医療研究開発機構研究費・難治性疾患実用化研究事業 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業 日本医療研究開発機構研究費・難治性疾患実用化研究事業 平成 29 年度 第 2 回合同研究班会議 藤原班 木村班. 班会議 東京都 2017 年 12 月 26 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

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

成人型 CAEBV (EBV+T/NK LPD)に関する臨床病理研究

研究分担者 氏名 大島孝一

所属 久留米大学医学部病理 職名 教授

**研究要旨**

CAEBV(chronic active EBV infection)は小児に発生する EBV 陽性 T/NK 細胞増殖症と考えられている。今回、2005 年から 2015 年までの成人発生の 54 例の CAEBV の臨床病態を小児発症や、節外の NK/T 細胞リンパ腫の比較を行なった。年齢中央値は 39 才(16-86 才)で、小児例と比較し発熱、皮膚症状に乏しく、蚊刺過敏症や種痘様水疱症は少なかった。血小板減少、EBNA 高値、血球貪食症は予後不良因子で、異種骨髄移植が有効であった。小児発症や、節外の NK/T 細胞リンパ腫の比較して予後不良であった。

**A. 研究目的**

EBV は一部の免疫正常者において、B 細胞、T 細胞、NK 細胞に感染後、反応性から腫瘍性への形質転換や異常増殖の機序にも関わることが報告されておりこれらをまとめて EBV-associated lymphoproliferative diseases (EBV-LPDs) と定義されている。そのうち、EBV 再活性化による慢性持続性もしくは再発性の発熱やリンパ節腫脹、肝脾腫、皮疹などの伝染性単核球症様症状を呈する疾患があり、慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) といわれている。CAEBV では EBV 感染 T/NK 細胞が重要な役割を果たしている。さらに CAEBV は蚊アレルギー、種痘様水疱症、抗 EBV 抗体高値や EBV-DNA コピー数の異常高値を示すことが特徴とされているが、CAEBV の診断までに明確な免疫異常や既往歴などはなくその発症機序については今も不明である。EBV に感染した T 細胞もしくは NK 細胞の clonal expansion

によって CAEBV から EBV-associated T/NK cell lymphoproliferative disorder に進展し、HPS、間質性肺炎、悪性リンパ腫、心筋炎、CNS 浸潤といった致命的な合併症をきたす。そしてそのほとんどが小児発症のため systemic EBV-T/NK-LPD of childhood と定義されている。しかし同様の病態が成人にも発症することが散見されてきている。成人発症の EBV 関連 T/NK リンパ増殖症は比較的急激な臨床経過をたどる ENKTL(節外の NK/T 細胞リンパ腫)、ANKL(急性 NK 白血病)、EBV 陽性 PTCL, NOS (末梢性 T 細胞リンパ腫非定型)に加えて、慢性経過を示す CAEBV など非常に多岐にわたる。今回の研究の目的は小児発症 CAEBV と ENKTL の臨床的特徴の比較をおこなうことで、成人発症の CAEBV の臨床的特徴を明らかにすることである。

**B. 研究方法**

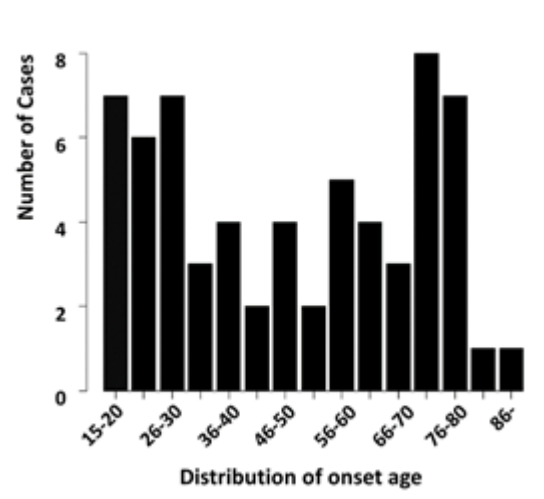
2005 年から 2015 年の間に久留米大学医学部病理学教室にて adult-onset CAEBV と診

断された成人患者 54 症例を対象とした。今回の研究では、Adult-onset CAEBV とは病歴が推定の発症年齢が 15 歳以上でかつ、WHO 分類(2008)の診断基準に準じ Systemic EBV-T/NK-LPD of childhood の定義を満たすものと定義した。以下の診断基準を満たすものとした。(1) 3 か月以上持続もしくは再燃する伝染性単核球様症状(発熱、持続性の肝障害、リンパ節腫脹、肝脾腫、血球減少、間質性肺炎、種痘様水痘症、蚊アレルギー) (2)病変組織もしくは末梢血での EBV 量の上昇。EBV ゲノム量の上昇は以下のいずれかを満たすものとした。(a) EBV-DNA が Southern blot hybridization によって組織もしくは末梢血で証明されたもの。または(b) EB-encoded small RNA1 (EBER1) RNA1 positive cells が組織にて 10 細胞/HPF 以上が証明されたもの。または(c)EBV-DNA copy が末梢血(plasma)にて  $10^{2.5}$ copies/mL 以上が検出されたもの。(3)免疫異常を以前に指摘されたことがないもの。すべての患者で HIV 抗体と HTLV-1 抗体の陰性を確認した。

(倫理面への配慮)

久留米大学の倫理委員会承認を取って倫理面へ配慮を行い研究をおこなった。

### C. 研究結果



年齢中央値は 39 才(16-86 才)であった。

Patient characteristics	Adult onset (n = 54)	Pediatric onset (n = 75)	P
Sex			
Male, n (%) / Female, n (%)	31 (57.4) / 23 (42.6)	39 (52.0) / 36 (48.0)	0.593
Symptoms and Involvement sites			
Fever, n (%)	35 (64.8)	65 (86.7)	0.005*
Splenomegaly, n (%)	28 (51.9)	44 (58.7)	0.476
Lymphadenopathy, n (%)	21 (38.9)	30 (40.0)	1
Skin rash, n (%)	21 (38.9)	9 (12.0)	<0.001*
Lung, n (%)	8 (14.8)	9 (12.0)	0.793
Oral lesion, n (%)	2 (3.7)	4 (5.3)	1
Central nervous system, n (%)	1 (1.9)	4 (5.3)	0.399
Myocarditis, n (%)	1 (1.9)	6 (8.0)	0.238
Past medical history			
Hypersensitivity to mosquito bites, n (%)	4 (7.4)	27 (36.0)	<0.001*
Hydroa vacciniforme, n (%)	2 (3.7)	13 (17.3)	0.0238*
Laboratory test at initial diagnosis			
Thrombocytopenia, n (%)	26 (48.1)	34 (45.3)	0.481
Transaminase elevation, n (%)	22 (40.7)	54 (72.0)	<0.001*
Hemophagocytic syndrome, n (%)	25 (46.3)	17 (22.7)	0.0073*
T-cell type/NK-cell type, n (%)	22 (40.7) / 32 (59.3)	34 (45.3) / 41 (54.7)	0.153

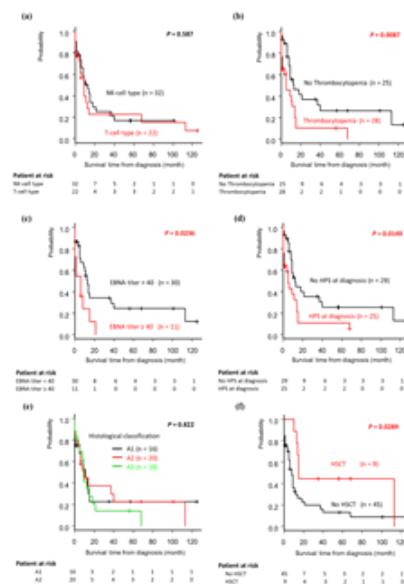
CAEBV: chronic active EBV infection, \* indicates statistically significant, Thrombocytopenia:  $< 100 \times 10^9/L$

小児例と比較し発熱、皮膚症状に乏しく、蚊刺過敏症や種痘様水疱症は少なかった。

Table 3. Univariate and multivariate analysis for predicting overall survival of adult-onset CAEBV patients

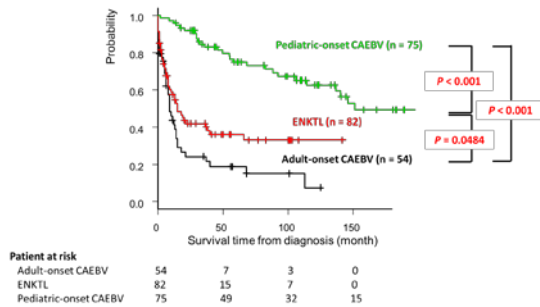
	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	P	Hazard ratio (95% CI)	P
Age $\geq$ 61 years	1.340 (0.698-2.574)	0.3793		
PS High (2-4)	1.719 (0.885-3.342)	0.1101		
T-cell type	1.190 (0.623-2.274)	0.5989		
Thrombocytopenia ( $< 100 \times 10^9/L$ )	2.277 (1.187-4.368)	0.0133*	6.157 (2.433-15.58)	<0.001*
Elevated LDH	1.610 (0.762-3.402)	0.2125		
EBNA antibody titer $\geq$ 40	2.341 (0.329-2.497)	0.0351*	2.815 (1.225-8.468)	0.0148*
EBV-DNA in PB $\geq 10^7$ copies/mL	0.866 (0.361-2.078)	0.7470		
EBV monoclonality by Southern b	0.789 (0.229-2.719)	0.7069		
EBER-positive cells $\geq 30$ /HPF	0.637 (0.329-1.235)	0.1821		
Treatment without HSCT	2.524 (1.044-6.104)	0.0398*	5.410 (1.892-15.47)	0.0016*

CAEBV: Chronic active EBV infection, EBV: Epstein-Barr virus, EBNA: Epstein-Barr virus nuclear antigen 1, EBV-DNA: EBV-Deoxyribonucleic acid, PS: performance status, EBER: Epstein-Barr virus-encoded RNA (EBER), LDH: lactate dehydrogenase, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, \* indicates statistically significant, PB: peripheral blood (plasma), HPF: high power field





血小板減少、EBNA 高値、血球貪食症は予後不良因子で、異種骨髄移植が有効であった。



成人型 CAEBV (EBV+T/NK LPD) は、小児発症や、節外の NK/T 細胞リンパ腫の比較して優位に予後不良であった。

#### D. 考察

今回、2005 年から 2015 年までの成人発生の 54 例の CAEBV の臨床病態を小児発症や、節外の NK/T 細胞リンパ腫の比較を行なった。血小板減少、EBNA 高値、血球貪食症は予後不良因子で、異種骨髄移植が有効であった。小児発症や、節外の NK/T 細胞リンパ腫の比較して、優位に予後不良であった。これらの成人発症の CAEBV に認識は血液内科には十分知られておらず治療法の開発を含めて今後の課題と考えられる。

#### E. 結論

成人発生の 54 例の CAEBV の臨床病態の研究をおこない、予後が非常に不良であることが判明した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, Kozai

Y, Kato K, Miyahara M, Yujiri T, Oishi N, Choi I, Fujimaki K, Muta T, Kume M, Moriguchi S, Tamura S, Kato T, Tagawa H, Makiyama J, Kanisawa Y, Sasaki Y, Kurita D, Yamada K, Shimono J, Sone H, Takizawa J, Seto M, Kimura H, Ohshima K. A distinct subtype of Epstein Barr virus positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: Adult patients with chronic active Epstein Barr virus infection-like features. *Haematologica*. 2017 Dec 14. pii: haematol.2017.174177.

2. Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, Sasaki Y, Yamada K, Yanagida E, Muto R, Kiryu M, Sone H, Seto M, Ohshima K, Takizawa J. Frequent expression of CD30 in extranodal NK/T-cell lymphoma: Potential therapeutic target for anti-CD30 antibody-based therapy. *Hematol Oncol*. 2018 Feb;36(1):166-173.
3. Sugita Y, Furuta T, Ohshima K, Komaki S, Miyoshi J, Morioka M, Abe H, Nozawa T, Fujii Y, Takahashi H, Kakita A. The perivascular microenvironment in Epstein-Barr virus positive primary central nervous system lymphoma: The role of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1. *Neuropathology*. 2017 Oct 24. doi: 10.1111/neup.12435.
4. Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, Hiramatsu Y, Uno M, Masaki Y, Sunami K, Masunari T, Nawa Y, Yamane H, Gomyo H, Takahashi T, Yano T, Matsuo K, Ohshima K, Nakamura S, Yoshino T, Tanimoto M. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. *Haematologica*. 2017 Dec;102(12):2097-2103.
5. Karube K, Enjuanes A, Dlouhy I, Jares P,

Martin-Garcia D, Nadeu F, Ordóñez GR,  
Rovira J, Clot G, Royo C, Navarro A,  
Gonzalez-Farre B, Vaghefi A, Castellano G,  
Rubio-Perez C, Tamborero D, Briones J,  
Salar A, Sancho JM, Mercadal S,  
Gonzalez-Barca E, Escoda L, Miyoshi H,  
Ohshima K, Miyawaki K, Kato K, Akashi K,  
Mozos A, Colomo L, Alcoceba M, Valera A,  
Carrió A, Costa D, Lopez-Bigas N, Schmitz  
R, Staudt LM, Salaverria I, López-Guillermo  
A, Campo E. Integrating genomic alterations  
in diffuse large B-cell lymphoma identifies  
new relevant pathways and potential  
therapeutic targets. *Leukemia*. 2017 Aug 14.  
doi: 10.1038/leu.2017.251

## 2. 学会発表

1. 大島孝一. 末梢性 T 細胞リンパ腫の微小環境や免疫、特に AITL、ATLL について シンポジウム. 79 回 日本血液学会、東京、2017 年 10 月 21 日

## H. 知的所有権の取得状況・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

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 陽性 T もしくは NK 細胞腫瘍の病態解明に関する研究

研究分担者 氏名 新井文子

所属 東京医科歯科大学先端血液検査学 職名 准教授

**研究要旨**

EBV 陽性 T もしくは NK 細胞腫瘍は進行に伴い、致命的合併症である血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を発症することがある。HLH 発症機構の解明と、その治療法の開発のため、発症の原因となり得る単球系細胞やマクロファージの活性化に注目し、検討した。単球性白血病細胞株 U937、THP-1 を、EBV 陽性 T 細胞株 SNT8、SNT15、SNT16 と同 NK 細胞株 SNK1、SNK6、SNK10 の培養上清とともに培養すると、培養フラスコへの接着の亢進や突起の形成などの形態変化が観察された。フローサイトメトリーを用い解析したところ、これらの細胞では、細胞表面の CD11b の発現の亢進が観察された。蛍光ビーズを用いた貪食能の解析では、その亢進も確認できた。さらに RT-PCR 法により炎症性サイトカインである IL-6 と TNF- $\alpha$  の mRNA の発現が増加することも確認できた。以上の変化は、特に EBV 陽性 NK 細胞培養上清添加時に顕著であった。また、上清添加後は、時間依存性に細胞数と生存率が減少し、アポトーシスが亢進することが、示された。以上の結果から、EBV 陽性 T もしくは NK 細胞の産生する何らかの液性因子がマクロファージへの分化を誘導する事が示唆され、EBV 陽性 T もしくは NK 細胞腫瘍における HLH 発症の原因の一つと考えられた。

**A. 研究目的**

Epstein-Barr virus (EBV) は、ヘルペスウイルス科に属する2本鎖DNAウイルスである。EBV はひとたび人に感染すると生涯排除されず、主にメモリーB細胞に潜伏感染する。幼少期の初感染は不顕性感染となるが、思春期以降の初感染では伝染性単核球症を発症することがある。これは多くは自然寛解し、20歳以上の感染率は90%以上である。

EBV はB細胞腫瘍の原因となることが知られている。しかし近年、慢性活動性EBV感染症 (CAEBV) や節外性NK/T細胞リンパ腫鼻型などの、一部のT,NK細胞腫瘍では、

T細胞やNK細胞の形質を示す腫瘍細胞に、EBVが感染していることが確認された。これらの疾患は進行すると血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis : HLH) などの致命的合併症を発症し、予後は非常に悪い (Kimura et.al .Blood 2012 ; 119 : 673) 。現在唯一の根治療法は同種造血幹細胞移植で、発症機構の解明と他の治療法の確立は喫緊の課題である。

HLHでは活性化されたマクロファージが血球を貪食することで血球減少が起こるが、マクロファージの活性化の機序は不明である。これまでに、サイトカインが単球のマ

クロファージへの分化やその活性化に關与しているという報告がある (Van den Bosch TP et.al, Front Immunol. 2017 ; 8 : 153 ) 。 EBV 患者の血清中では炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  の濃度が高い (Onozawa, Rinsho Ketsueki 2017 ; 58 : 189) 。そこで、EBV に感染した T 細胞もしくは NK 細胞がサイトカインなどの液性因子を産生、分泌し、マクロファージの活性化を引き起こし、HLH が起こると考えた。以上を EBV 陽性 T,NK 細胞株とマクロファージへ分化する単球系細胞株を用いて検討した。

## B. 研究方法

### 1) 使用した細胞

EBV 陽性細胞には、T 細胞株である SNT8、SNT15、SNT16、NK 細胞株である SNK1、SNK6、SNK10 を用いた。これらの細胞株は Artemis Medium-2 (日本テクノサービス社) で培養した。単球系細胞株には単球系白血病細胞株 U937、THP-1 を用いた。これらの細胞株は 10% ウシ胎児血清添加 RPM1 (10%FCS-RPM1) で培養した。

### 2) マクロファージ分化、活性化実験

THP-1、U937 の培養液に、EBV 陽性 T,NK 細胞株の培養上清を終濃度 50% として加え、培養した。Positive control として Phorbol Myristate Acetate (PMA) を 100ng/mL で添加した。Negative control として Artemis Medium-2 と 10%FCS-RPM1 の二種類を用いた。一定時間培養後に解析した。

### 3) 細胞周期の解析

DNA を PI で染色し、細胞周期をフローサイトメトリーで解析した。

### 4) CD11b 発現の解析

FITC 標識抗 CD11b 抗体 (abcam 社) を用い、FACS Calibur (日本 BD 社) で解析した。

### 5) 貪食能の解析

EBV 陽性 T,NK 細胞株培養上清を添加し、マクロファージへ分化させた細胞に蛍光ビ

ーズ FluoSpheres polystyrene (Thermo Fisher 社) を添加し、さらに 6 時間培養してビーズを取り込ませた。洗浄した後、FACS Calibur でビーズを貪食した細胞を蛍光色素の強度で測定した。

### 6) サイトカイン濃度の測定

Quantikine ELISA (R&D SYSTEMS 社) を用いて、EBV 陽性 T,NK 細胞株の培養上清中の TNF- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  の濃度を求めた。(倫理面への配慮)

以上は細胞株のみを使用し臨床試料は用いていない。

## C. 研究結果

EBV 陽性細胞株の培養上清を単球系細胞株に添加したところ、EBV 陽性 NK 細胞株を添加したものでは培養フラスコへの接着の亢進が見られ、細胞の形が楕円形になりマクロファージ様の突起が形成された。一方、EBV 陽性 T 細胞株ではそのような変化は見られなかった。

また、時間依存性に細胞数と生存率が減少していた。細胞周期の解析でも Sub G1 分面の細胞が増加していたことから、アポトーシスが亢進していることが確認できた。この変化は特に EBV 陽性 NK 細胞株の培養上清を添加したときに顕著であった。一方、EBV 陽性 T 細胞株では細胞数は増加し、生存率も下がらなかった。

マクロファージのマーカーである CD11b の発現の解析では、EBV 陽性 T 細胞株の培養上清を添加したときよりも EBV 陽性 NK 細胞株の培養上清を添加したときに CD11b の発現亢進が見られた。U937 でも同様の結果であった。

次に貪食能について解析した。EBV 陽性 T 細胞株の培養上清と比較し EBV 陽性 NK 細胞株の培養上清を添加したときの方がビーズの取り込みが強く、貪食能の亢進を認めた。

以上の結果から、EBV 陽性 NK 細胞株の培養上清を単球系細胞に添加するとマクロファージへの分化が誘導され、機能が亢進することが確認された。これより、上清中の何らかの液性因子が分化や活性化に関与していると考え、サイトカインに注目して解析した。

上清中の TNF- $\alpha$  の濃度を測定したところ、EBV 陽性 T 細胞株の培養上清は全て検出感度以下であったのに対し、EBV 陽性 NK 細胞株の培養上清では高値であった。IL-6 の濃度は EBV 陽性 T 細胞株である SNT15 と SNT16 でも上昇していたが、EBV 陽性 T 細胞株の培養上清よりも EBV 陽性 NK 細胞株の方が高い傾向にあった。一方、IFN- $\gamma$  の濃度は SNK6、SNT8、SNK10 で上昇しており、T 細胞株と NK 細胞株の差は明らかでなかった。

#### D. 考察

今回の結果より、EBV 陽性 NK 細胞株が TNF- $\alpha$  の産生を介して、単球からマクロファージへの分化や貪食能の亢進を直接誘導し、HLH 発症の原因となっている可能性が考えられた。しかし実際には EBV 陽性 T 細胞腫瘍でも HLH は発症し得る。EBV 陽性 T 細胞株培養上清で分化や機能の亢進が見られなかったのは、用いた T 細胞株が、T 細胞腫瘍の多くを占める  $\alpha\beta$ -T 細胞ではなく  $\gamma\delta$ -T 細胞であったことが原因の可能性がある。私たちが 2016 年に施行した CAEBV 全国調査によると、 $\gamma\delta$ -T 細胞感染型の症例では HLH 発症は認められなかった（未発表データ）。今後多くの細胞での検討が必要である。

また、TNF- $\alpha$  はアポトーシスを誘導するサイトカインであることが報告されている（Park HY et.al. Laryngoscope 2012 ; 122 : 2256）。EBV 陽性 NK 細胞株の培養上清を単球系細胞株に添加しアポトーシスが誘導さ

れたのは、EBV 陽性 NK 細胞株の産生する TNF- $\alpha$  がアポトーシスを誘導したためだと考えられる。EBV 陽性細胞は自身が生きやすい環境をつくるために、周りの細胞のアポトーシスを誘導している可能性が考えられた。

今後は、TNF- $\alpha$  が単球からマクロファージへの分化に関与しているかを確認するために、単球系細胞株に TNF- $\alpha$  を添加し、分化と機能の亢進が見られるかどうかを検討する。その作用が実証されれば、今後、エタネルセプトやインフリキシマブなど TNF- $\alpha$  の阻害薬を用いた臨床への応用を検討する予定である。

#### E. 結論

EBV 陽性 T もしくは NK 細胞腫瘍において、EBV 陽性 T もしくは NK 細胞の産生する何らかの液性因子がマクロファージへの分化を誘導する事が示唆され、EBV 陽性 T もしくは NK 細胞腫瘍における HLH 発症の原因の一つと考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tokoro S, Namiki T, Miura K, Watanabe K, Arai A, Imadome K, Yokozeki H. Chronic active Epstein-Barr virus infection with cutaneous lymphoproliferation: haemophagocytosis in the skin and haemophagocytic syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Oct 12. [Epub ahead of print]
2. Torihara A, Arai A, Nakadate M, Yamamoto K, Imadome K, Miura O,

- Tateishi U. FDG-PET/CT findings of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Leuk Lymphoma*. 2017 Oct 12;1-4. [Epub ahead of print]
3. 柴山 春奈, 今留 謙一, 小野澤 枝里香, 甘楽 明穂, 三浦 修, 小山 高敏, 新井 文子. 慢性活動性Epstein-Barr virus感染症におけるEBV特異的細胞傷害性T細胞. *臨床血液*,58(6):583-588 2017.
  4. Imai A, Takase H, Imadome K, Matsuda G, Ohnishi I, Yamamoto K, Kudo K, Tanaka Y, Maehara T, Miura O, Arai A. Development of extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type in cerebrum following Epstein-Barr virus-positive uveitis. *Internal Medicine*. 56(11): 1409-1414. 2017
  5. Sekinaka Y, Mitsui N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. *J Clin Immunol*; 37(5):434-444.2017
  6. Torihara A, Nakajima R, Arai A, Nakadate M, Abe K, Kubota K, Tateishi U. Pathogenesis and FDG-PET/CT findings of Epstein-Barr virus-related lymphoid neoplasms. *Ann Nucl Med*. 31(6):425-436.2017
  7. 小野澤枝里香, 柴山春奈, 今留謙一, 甘楽明穂, 小山高敏, 三浦修, 新井文子. 慢性活動性Epstein-Barrウイルス感染症における炎症性サイトカイン産生. *臨床血液*. 2017;58(3):189-196.
  8. Takada H, Imadome K, Shibayama H, Yoshimori M, Wang L, Saitoh Y, Uota S, Yamaoka S, Koyama T, Shimizu N, Yamamoto K, Fujiwara S, Miura O, Arai A. EBV induces persistent NF- $\kappa$ B activation and contributes to survival of EBV-positive neoplastic T- or NK-cells. *PLoS One*. 12(3): e0174136. 2017
- 2.学会発表
1. Tsuzura A, Yoshimori M, Konno K, Imadome K, Onozawa E, Ohkawa R, Tozuka M, Miura O, Arai A. Tumor Cells from EBV-Positive T- or NK-Cell Neoplasms Induce Differentiation and Activation of Macrophages by Secreting Humoral Factors. The 49<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, Atlanta, Dec. 11, 2017
  2. 吉森真由美、今留謙一、新井文子、川野布由子、石川百合子、高橋絵都子、和田尚美、湯之前雄太、外丸靖浩、清水則夫. 定量ストリップ法による Epstein-Barr virus DNA 測定法の開発 第 64 回日本臨床検査医学会学術集会. 京都、2017 年 11 月 17 日
  3. Yamashita T, Tsutsumi H, Yoshifuji K, Saito T, Umezawa Y, Nogami A, Watanabe K, Nagao T, Sakashita C, Yamamoto M, Arai A, Kawamata N, Miura O, Fukuda T. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma with 11q Deletion. 第 79 回日本血液学会学術集会. 東京、2017 年 10 月 22 日
  4. 小野澤枝里香, 柴山春奈, 高田穂菜実, 今留謙一, 青木奨, 吉森真由美, 藤原成悦, 小山高敏, 三浦修, 新井文子. 慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症では STAT3 が恒常的に活性化し治療標

- 的となりうる. 第 79 回日本血液学会総会.東京、2017 年 10 月 21 日
5. 甘楽明穂、今留謙一、大内史彦、柴山春奈、小原収、今井耕輔、松田剛、小野澤枝里香、吉森真由美、小山高敏、三浦修、新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症における APOBEC3B の発現亢進. 第 79 回日本血液学会総会.東京、2017 年 10 月 21 日
  6. 米瀬一郎、坂下千瑞子、今留謙一、小林徹、澤田明久、伊藤嘉規、福原規子、廣瀬朝生、竹田勇輔、牧田雅典、遠藤知之、木村俊一、石村匡崇、富田誠、中村 桂子、三浦 修、大賀正一、木村宏、藤原成悦、新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症の本邦における診療実態の全国調査. 第 79 回日本血液学会総会.東京、2017 年 10 月 20 日
  7. 新井文子. 慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症 ～炎症と腫瘍、2つの顔を持つ疾患～.第 45 回日本臨床免疫学会総会ワークショップ慢性炎症と免疫不全（招待講演）. 東京、2017 年 9 月 29 日
  8. 今野夏乃子、甘楽明穂、吉森真由美、小野澤枝里香、今留謙一、大川龍之介、戸塚実、新井文子. Epstein-Barr ウイルス陽性 T,NK 細胞培養上清は単球系細胞のマクロファージへの分化を誘導する. 第 12 回 日本臨床検査学教育学会学術大会. 越谷 2017 年 8 月 23 日
  9. 渡邊健、吉藤康太、齋藤達也、山下知子、野上彩子、山本正英、坂下千瑞子、福田哲也、新井文子、東田修二、川又紀彦、三浦修. 腫瘍随伴性天疱瘡と閉塞性細気管支炎を合併した濾胞性リンパ腫の 1 例. 第 4 回日本血液学会関東甲信越地方会. 松本、2017 年 7 月 1 日
  10. 甘楽明穂、吉森真由美、小野澤枝里香、今留謙一、大川龍之介、戸塚実、三浦修、小山高敏、新井文子. EB ウイルス陽性 T,NK 細胞培養上清は単球系細胞のマクロファージへの分化とサイトカイン産生を誘導する. 第 4 回日本血液学会関東甲信越地方会. 松本、2017 年 7 月 1 日
  11. Onozawa E, Shibayama H, Aoki S, Tuzura A, Imadome K, Koyama K, Miura O, Arai A. STAT3 is constitutively activated and can be a therapeutic target of JAK inhibitors in chronic active Epstein-Barr virus infection. The 22th Congress of European society of Hematology, Madrid, Jun.23, 2017
  12. 柴山春奈、今留謙一、小野澤枝里香、甘楽明穂、三浦修、小山高敏、新井文子.慢性活動性 EB ウイルス感染症における EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞. 第 26 回 EB ウイルス感染症研究会. 東京、2017 年 3 月 19 日
  13. 小野澤枝里香、柴山春奈、今留謙一、甘楽明穂、小山高敏、三浦修、新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症における炎症性サイトカインの産生の解析.第 26 回 EB ウイルス感染症研究会. 東京、2017 年 3 月 19 日
  14. 酒井伸、吉藤康太、齋藤達也、山下知子、野上彩子、渡邊健、新井文子、川又紀彦、三浦修. 若年成人 T 細胞性急性リンパ性白血病に対する L-asparaginase 投与に伴う超高トリグリセリド血症. 日本内科学会関東地方会. 東京、2017 年 3 月 11 日
  15. 山下知子、水地大輔、吉藤康太、田中圭祐、野上彩子、渡邊健、坂下千瑞子、福田哲也、新井文子、川又紀彦、三浦修、山本正英.中枢神経リンパ腫に対する busulfan を含前処置を用いた自

家末梢血幹細胞移植の検討. 日本造  
血細胞移植学会. 松江、2017年3月3  
日

#### H. 知的所有権の取得状況・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



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 ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリとバイオバンクの  
構築に関する研究

研究分担者 笹原洋二  
東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授

**研究要旨**

慢性活動性 EB ウイルス感染症の根治療法としては、同種造血幹細胞移植が挙げられる。当科でこれまでに根治療法目的に同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例を臨床的に検討した。全例で骨髄非破壊的前処置が行われ、生着が得られ、5 例全例が長期生存を得ている。その中で、特異な経過を辿った症例について、その分子遺伝学的検討を行った。その結果、移植後ドナー T 細胞にモノクローナル再感染していることが判明し、同症の発症機序を考察する上で、極めて興味深い結果を得た。

本分担研究は、本邦における慢性活動性 EB ウイルス感染症に対する疾患レジストリを構築する上で、根治療法の全体像を確立するための有益な臨床情報を提供でき、今後の研究遂行に繋がる内容となった。

**A. 研究目的**

慢性活動性 EB ウイルス感染症の根治療法としては、同種造血幹細胞移植が挙げられる。しかしながら、至適な造血幹細胞移植方法の構築は今後の課題である。本分担研究では、当科でこれまでに根治療法目的に同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例を臨床的に検討し、問題点について検討することを目的とした。

**B. 研究方法**

当科でこれまでに根治療法目的に同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例を臨床的に検討した。その中で、特異な経過を辿った症例について、その分子遺伝学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行について、患者情報の提供においては、本人あるいは御両親への説明

と同意のもとで行われた。

**C. 研究結果**

当科で同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例は全例で骨髄非破壊的前処置が選択された。5 症例とも生着が得られ、長期寛解と長期生存を得ている。

その内 1 例において、移植後ドナーの T 細胞に再感染した症例を経験した。ドナーは HLA 一致同胞 (弟) であったが、骨髄非破壊的前処置により、移植後生着が順調に得られた。前処置関連毒性は軽微であり、EB ウイルスゲノムは速やかに消失した。移植後 GVHD の治療のためにステロイド剤を併用したあと、一旦消失した EB ウイルスゲノムが再上昇した。TCR レパトア解析では特定のドナー T 細胞集団が増殖し、EB ウイ

ルスが特定のドナーT 細胞集団に感染していることを確認した。

#### D. 考察

慢性活動性 EB ウイルス感染症の根治療法として、骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植は、患者の長期寛解を得、かつ生活の質を維持する治療法として、極めて有用な根治療法であることが示唆された。

また、移植後ドナーT 細胞へ再感染した症例は、同症の発症機序を考察する上で、大変重要な所見を提示している。今後、患者およびドナーにおける分子遺伝学的な検討を加え、その発症機序をさらに解明する予定である。

#### E. 結論

慢性活動性 EB ウイルス感染症の根治療法として、骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植は症例の長期寛解と生存を得るために、有効な治療選択肢となることが示唆された。その中の1例において、移植後ドナーT 細胞にモノクローナル再感染していることが判明し、同症の発症機序を考察する上で、極めて興味深い結果を得た。

今後、患者およびドナーにおける分子遺伝学的な検討を加え、その遺伝学的な発症機序の可能性についてさらに解析を進める予定である。

本分担研究は、本邦における慢性活動性 EB ウイルス感染症に対する疾患レジストリを構築する上で、根治療法の全体像を確

立するための有益な臨床情報を提供でき、今後の研究遂行に繋がる内容となった。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### 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・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。

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

CAEBV の疫学調査・患者登録に関する研究  
院内登録例における進行期の緊急移植の予後

研究分担者 氏名 澤田明久  
所属 大阪母子医療センター 血液・腫瘍科 職名 副部長

**研究要旨**

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) の根治療法は同種造血幹細胞移植 (HSCT) であるが、進行期の緊急移植でも救命が可能かを検討した。計画的移植 (n = 63) での救命率が 87.3%であるのに比し、緊急移植 (n = 12) では 16.7%と有意に不良であった。緊急移植に至った背景は様々であった。が、あり、中には移植までたどり着けない 4 例も存在した。コントロールが可能な早期のうちに、余裕をもって治療を完遂できることが望まれる。

**A. 研究目的**

CAEBV の根治療法は、同種造血幹細胞移植 (HSCT) である。当科の基本方針として診断後早期のうちに計画的に移植までの治療を完遂する。しかし進行後に診断されるなど緊急移植を要する例もある。計画的移植と比較し、進行期の緊急移植でも救命が可能であったかを検討する。

**B. 研究方法**

院内患者登録から該当する症例を抽出し、同種造血幹細胞移植 (HSCT) 前の疾患活動性と移植成績を比較した。疾患活動性は、免疫抑制剤や化学療法の有効群 (計画的移植群) と、無効・進行群 (緊急移植群) に分類した。

(倫理面への配慮)

移植治療は同意を取得して行った。解析には倫理委員会での承認を得て、必要な移

植例にはオプトアウトを行った。

**C. 研究結果**

3 年全生存率で比較すると、計画的移植 (n = 63) での救命率が 87.3%であるのに比し、緊急移植 (n = 12) では 16.7%と有意に不良であり、中には移植までたどり着けない 4 例も存在した。

**D. 考察**

緊急移植となった背景は、適切な幹細胞ソースが確保できなかった例、前兆に乏しく原病のフレアに至った例など、さまざまであった。移植までのコントロール手段は、免疫抑制剤または抗がん剤のみであり、これらが無効な場合、救命率は極めて不良である。全例が必ずしも望ましいタイミングで移植できるとは限らない。早期診断のシステム、コントロールの新しい手段が求め

られる。

## **E. 結論**

緊急移植となった背景には様々な理由があったが，CAEBVの緊急移植は救命率が不良であった。コントロールが可能な早期のうちに，余裕をもって治療を完遂できることが望まれる。

## **F. 健康危険情報**

特になし。

## **G. 研究発表**

### 1. 論文発表

Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection. Int J Hematol. 2017; 105 (4): 406-418.

### 2. 学会発表

特になし。

## **H. 知的所有権の取得状況・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。

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 ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリと  
バイオバンク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 高度感染症診断部 職名 部長

### 研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) と類縁疾患の疾患レジストリとバイオバンクの構築のために CAEBV と EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、蚊刺過敏症 (HMB) に対し、どの細胞分画に EBV が感染しているかを確定診断するための感染細胞同定解析を中心に中央診断を実施することで、患者登録と解析データから正確な疾患分類を構築するシステムを整備した。日本全国から依頼があり H29 年度は 211 件の解析を行った。単一の細胞にのみ感染している症例は少なく、複数の細胞分画に感染細胞が存在する症例が多く見られた。

### A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、種痘様水疱症 (HV)、蚊刺過敏症 (HMB) 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 (EBV) 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。いずれも感染因子、遺伝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、特定の疾患領域/診療科に帰属させることが困難であった。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。また、患者はしばしば生活面においても長期にわたる支障を被っている。

本研究では、成育に患者情報・診療情

報を集積し、CAEBV、EBV-HLH、HMB に対する疾患レジストリとバイオバンクを構築することを目指す。

### B. 研究方法

全国から集まる CAEBV、EBV-HLH、HMB 患者検体を用いて①EBV 感染細胞同定解析、②免疫細胞動態解析 (FCM 解析)、③EBV 定量解析 (血球成分と血漿成分別々に EBV 量の定量をする) を実施する。これらの解析で確定診断された症例を登録し、診療情報をデータベース化する。成育における中央診断で集積した血清・末梢血由来核酸を保管するバイオバンクを成育に設立する。バイオバンクは、データベースを共有・一元管理する。

バイオバンク体制が整い次第、バンク検体を利用した病態研究・橋渡し研究を

推進する。

(倫理面への配慮)

レジストリの構築および疫学調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に、バイオバンク設立は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、倫理委員会の承認を得た上でを行い、患者もしくは代諾者より文書で同意を得ることとする。

### C. 研究結果

H29年度の解析数は221件であった。

そのうちCAEBV新規確定患者は22件、EBV-HLHは26件、EBV関連疾患173件であった。CAEBV診断患者PBMCと血漿は22件全て余剰検体から分離し保存完了した。EBV-HLHは26件中24件のPBMCを保存でき、決勝は26件保存完了した。CAEBV22件中、感染細胞が複数の分画にまたがって存在していたものが17件、5件は単一分画のみにEBVが感染していた。5件の内訳はNK細胞が4件、CD4が1件であった。

### D. 考察

患者登録は試運転時期でもあり全ての診断依頼症例で登録を実施していない。そのためCAEBV22件中登録をしたものは17件である。H30年度からは診断依頼があった全ての症例で登録をしてもらうため、治療と患者病態と診断結果が直結したデータ集積が可能になると考えている。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Tokoro S., Namiki T., Miura K., Watanabe K., Arai A., Imadome K., Yokozeki H. Chronic active Epstein-Barr virus infection with cutaneous lymphoproliferation: haemophagocytosis in the skin and

- haemophagocytic syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Oct 12.
2. Toriihara A., Arai A., Nakadate M., Yamamoto K., Imadome K., Miura O., Tateishi U. FDG-PET/CT findings of chronic active Epstein-Barr virus infection. Leuk Lymphoma. 2017 Oct 12:1-4.
3. Kurokawa Y., Masuda H., Kobayashi T., Ono H., Kato H., Imadome K., Abe J., Abe Y., Ito S., Ishiguro A. Effective therapy with infliximab for clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion in an infant with Kawasaki disease. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2017;40(3):190-195.
4. Shibayama H., Imadome K., Onozawa E., Tsuzura A., Miura O., Koyama T., Arai A. Virus-specific cytotoxic T cells in chronic active Epstein-Barr virus infection. Rinsho Ketsueki. 2017;58(6):583-588.
5. Imai A., Takase H., Imadome K., Matsuda G., Ohnishi I., Yamamoto K., Kudo T., Tanaka Y., Maehara T., Miura O., Arai A. Development of Extranodal NK/T-cell Lymphoma Nasal Type in Cerebrum following Epstein-Barr Virus-positive Uveitis. Intern Med. 2017 Jun;56(11):1409-1414.
6. Motomura K., Okada N., Morita H., Hara M., Tamari M., Orimo K., Matsuda G., Imadome K., Matsuda A., Nagamatsu T., Fujieda M., Sago H., Saito H., Matsumoto K. A Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK) inhibitor, Y-27632, enhances adhesion, viability and differentiation of human term placenta-derived trophoblasts in vitro. PLoS One. 2017 May 19;12(5):e0177994.

7. Onozawa E., Shibayama H., Imadome K., Tsuzura A., Koyama T., Miura O., Arai A. Inflammatory cytokine production in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(3):189-196.
  8. Hosoi H., Imadome K., Tamura S., Kuriyama K., Murata S., Yamashita Y., Mushino T., Oiwa T., Kobata H., Nishikawa A., Nakakuma H., Hanaoka N., Isobe Y., Ohshima K., Sonoki T. An Epstein-Barr virus susceptible immature T-cell line, WILL4, established from a patient with T-lymphoblastic lymphoma bearing CD21 and a clonal EBV genome. *Leuk Res*. 2017 Apr;55:1-5.
  9. Haji S., Shiratsuchi M., Matsushima T., Takamatsu A., Tsuda M., Tsukamoto Y., Tanaka E., Ohno H., Fujioka E., Ishikawa Y., Imadome K., Ogawa Y. Achievement of disease control with donor-derived EB virus-specific cytotoxic T cells after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for aggressive NK-cell leukemia. *Int J Hematol*. 2017 Apr;105(4):540-544.
  10. Yamaguchi H., Ishida T., Yokoi T., Tanaka T., Maruyama A., Nagase H., Hasegawa D., Imadome K., Takeda H., Kosaka Y., Uetani Y. Clinically Mild Encephalitis/Encephalopathy With a Reversible Splenic Lesion Accompanied by Epstein-Barr Virus Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Mar;39(2):e92-e96.
  11. Imadome K., Takada H., Shibayama H., Yoshimori M., Wang L., Saitoh Y., Uota S., Yamaoka S., Koyama T., Shimizu N., Yamamoto K., Fujiwara S., Miura O., Arai A. EBV induces persistent NF- $\kappa$ B activation and contributes to survival of EBV-positive neoplastic T- or NK-cells. *PLoS One*. 2017 Mar 27;12(3):e0174136.
  12. Imadome K., Fujiwara S. Generation and analysis of humanized mouse model of EBV infection. *Methods Mol Biol*. 2017; 1532:241-254
  13. Yamada Y., Osumi T., Imadome K., Takahashi E., Ohye T., Yoshikawa T., Tomizawa D., Kato M., Matsumoto K. Transmission of chromosomally integrated humanherpesvirus 6 via cord blood transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2017 Feb;19(1):1-4
2. 学会発表
    1. 松田剛、川野布由子、今留謙一 EBV 関連悪性腫瘍に対する新規治療法の開発 第40回日本分子生物学会 神戸 2017年12月6日
    2. 今留謙一 新規治療薬開発におけるヒト化マウスの応用 第142回小児血液腫瘍免疫懇話会 東京 2017年11月17日 (招聘講演)
    3. 松田剛、川野布由子、今留謙一 EBV 関連悪性腫瘍に対する新規治療法の開発 第65回日本ウイルス学会 大阪 2017年10月25日
    4. 今留謙一 日和見感染症関連ウイルスと移植後リンパ増殖症の診断と治療 第3回日本移植学会オータムセミナー 旭川 2017年9月10日 (招聘講演)
    5. 今留謙一 EBV 関連小児がんの病態把握と診断・解析 小児がん懇話会 大阪 2017年4月21日 (招聘講演)

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 ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリと  
バイオバンクの構築に関する研究

研究分担者 氏名 小林 徹

所属 国立成育医療研究センター臨床研究センター企画運営部 職名 部長

**研究要旨**

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) と類縁疾患の疾患レジストリとバイオバンクの構築のために CAEBV と EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、蚊刺過敏症 (HMB) の患者登録に用いるデータ構造定義書を作成した。本年度は試験運用を開始してデータ収集に問題がないことを確認し、来年度以降電子的医療情報収集システムを用いた患者登録を開始する予定である。

**A. 研究目的**

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、種痘様水疱症 (HV)、蚊刺過敏症 (HMB) 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 (EBV) 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。いずれも感染因子、遺伝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、特定の疾患領域/診療科に帰属させることが困難であった。本疾患群の本態は未だ不明な点が多く、有効な治療法も確立されていない。また、患者はしばしば生活面においても長期にわたる支障を被っている。

本研究では、成育に患者情報・診療情報を集積し、CAEBV、EBV-HLH、HMB に対する疾患レジストリを構築するための基盤構築を目指す。

**B. 研究方法**

全国から集まる CAEBV、EBV-HLH、HMB 患者検体を用いて① EBV 感染細胞同定解析、② 免疫細胞動態解析 (FCM 解析)、③ EBV 定量解析 (血球成分と血漿成分別々に EBV 量の定量をする) が高度先進医療研究室にて実施されている。これらの解析で確定診断された症例を構造化された electronic Case Report Form (eCRF) にて登録するために、CAEBV、EBV-HLH、HMB 患者情報を横断的に収集可能なデータ構造を定義し、汎用ソフトである Adobe Acrobat を用いて安価かつ効率的に臨床情報を収集可能な臨床情報収集システムを構築して運用する。本年度においては、国立成育医療研究センターにて EB ウイルス関連検査を実施した患者の臨床データを取得するためのデータ構造定義書を作成し、eCRF を作成・試験運用開始することを本年度の目標とした。



(倫理面への配慮)

レジストリの構築は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、倫理委員会の承認を得た上でを行い、患者もしくは代諾者より文書で同意を得ることとする。

## C. 研究結果

医師、生物統計家、データサイエンティストと議論を重ね、国立成育医療研究センターにEBウイルス関連検査を提出するタイミングに合わせて、以下の3種類のeCRFを作成する事を基本方針とした。

1. 初回登録時
2. 2回目以降
3. フォローアップ調査（1年ごと）

初回登録時には診断・治療に関するフォローアップ調査は最終検体提出後1年間検体提出がない患者に対して施設に予後調査を実施する方針とした。各eCRFの構造定義書を別紙1に記す。計3枚のユニークeCRFを時系列で積み重ねることによって患者状態と治療内容、予後について把握することが可能なデータ構造になるよう工夫した。

実際に使用するeCRFを別紙2に示す。Adobe Acrobatのフォーム機能を用いて電子的に入力する方式を採用した。別紙3で示したとおり、入力の手引きも作成して現場の医師が迷うことなく入力できる環境を整えた。また、各ファイルは電子メールで中央検査部門に試料と共に送付し、検査結果を入力した後にcen

tral serverにワンクリックで臨床情報が送付されるシステムを採用することによってデータの一元管理を行う方針とした。

3施設で試験運用を行い、実際の運用上支障がないことが確認できたため、来年度より本格運用を開始する予定である。

## D. 考察

CAEBV と類縁疾患の疾患レジストリを構築するための基本構造となるデータ構造を決定し、eCRFを用いた試験運用を開始した。患者登録は試運転時期でもあり全ての診断依頼症例で登録を実施していない。そのためCAEBV22件中登録をしたものは17件である。H30年度からは診断依頼があった全ての症例で登録をしてもらうため、治療と患者病態と診断結果が直結したデータ集積が可能になると考えている。今後はホームページ上での公知や施設数拡大を進め、より悉皆性の高い疾患レジストリ構築推進が必要となるであろう。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

# EBウイルス感染症診断

## DB構造定義書

第1.0版

国立成育医療研究センター  
臨床研究開発センター

役割	担当		署名	日付
作成	DM担当者	蘇哲民		2017年5月6日
レビュー	研究代表者	今留謙一		2017年5月11日
レビュー	統計解析責任者	三上剛史		2017年5月11日
承認	DM責任者	小林徹		2017年5月17日

改訂履歴:

EBウイルス感染症診断申し込みフォーム(初回)

No.	変数区分	項目名:変数ラベル	変数	データ属性	必須	入力ルール	備考:出力形式
1	施設情報	施設名	a Insitution	文字	○	-	
2		診療科	a Division	文字	○	-	
3		採血日、年	a Smapling date year	数値	○	1990~2050	
4		採血日、月	a Smapling date month	数値	○	1~12	
5		採血日、日	a Sampling date day	数値	○	1~31	
6		申込者	a Applicant	文字	○	-	
7		Emailアドレス	a Mail	文字	○	-	
8	申し込み理由	診断申し込み理由、診断各確定	a Reason diagnosis	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
9		診断申し込み理由、重症度判定	a Reason severity	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
10		診断申し込み理由、その他	a Reason others	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
11		診断申し込み理由、コメント	a Reason others comment	文字	-	-	
12	患者情報	生年月日、年	a Year	数値	○	1990~2050	
13		生年月日、月	a Month	数値	○	1~12	
14		生年月日、日	a Day	数値	○	1~31	
15		性別	a Sex	ドロップダウン	○	男/女	binary (男/女)
16		基礎疾患、なし	a Basic problem no	ラジオボックス	○	-	character
17		基礎疾患、あり	a Basic problem yes	ラジオボックス	○	-	character
18		基礎疾患、コメント	a Basic problem comment	文字	-	-	
19		EBV関連疾患家族歴、なし	a Family history EBV no	ラジオボックス	○	-	character
20		EBV関連疾患家族歴、あり	a Family history EBV yes	ラジオボックス	○	-	character
21		EBV関連疾患家族歴、コメント	a Family history EBV comment	文字	-	-	
22	発症情報	発症年月日、年	a Onset Y	数値	○	1990~2050	
23		発症年月日、月	a Onset M	数値	○	1~12	
24		発症年月日、日	a Onset D	数値	○	1~31	
25		初発	a Onset first	ラジオボタン	○	-	character
26		再発・再燃	a Onset recurrence	ラジオボタン	○	-	character
27		不明	a Onset unknow	ラジオボタン	○	-	character
28		その他	a Onset other	ラジオボタン	○	-	character
29		その他、コメント	a Onset others comment	文字	-	-	
30	診断	CAEBV	a CAEBV	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
31		EB-HLH	a EBHLH	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
32		種痘様水疱症	a HV	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
33		蚊刺過敏症	a MBH	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
34		現時点では未診断	a Unknown	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
35		その他	a Others	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
36		その他、コメント	a Others comment	文字	-	-	
37	臨床所見	繰り返す/持続する発熱	a Fever	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
38		肝臓酵素上昇	a Liver enzymes	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
39		肝腫大	a Hepatomegaly	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
40		脾腫大	a Splenomegaly	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
41		リンパ節腫大	a Enlarged lymph	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
42		虫刺後潰瘍形成	a Ulceration	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
43		日光過敏症	a Photodermatosis	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
44		ぶどう膜炎	a Uveitis	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
45		心機能障害	a Cardiac dysfunction	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
46		冠動脈病変	a Aneurysm	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
47		その他	a Symptom others	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
48		その他、コメント	a Symptom others comment	文字	-	-	
49	血液検査	WBC	a WBC	数値	-	0.1~999	
50		好中球比率	a Neutrophil	数値	-	0.1~100	
51		リンパ球比率	a Lymphocytes	数値	-	0.1~100	
52		Hb	a Hb	数値	-	4~20	
53		Plt	a Plt	数値	-	0.5~100	
54		T-Bil	a Tbi	数値	-	0.1~20	
55		ALT	a ALT	数値	-	5~50000	
56		LDH	a LDH	数値	-	100~50000	
57		γGTP	a GTP	数値	-	5~5000	
58		TG	a TG	数値	-	5~5000	
59		Fib	a Fib	数値	-	50~2000	
60		フェリチン	a Ferritin	数値	-	5~500000	
61	sIL2R	a sIL2R	数値	-	50~100000		
62	EBV関連検査	DNA定量、未実施	a DNA undone	ラジオボタン	○	-	character
63		DNA定量、実施	a DNA done	ラジオボタン	○	-	character
64		DNA定量、量	a DNA amount	数値	-	0.1~999	
65		DNA定量、乗	a DNA 10	数値	-	整数	
66		DNA定量、単位	a DNA unit	ドロップダウン	-	10^6cells/ml	binary (10^6cells/ml)
67		DNA定量、測定日、年	a DNA date year	数値	-	1990~2050	
68		DNA定量、測定日、月	a DNA date month	数値	-	1~12	
69		DNA定量、測定日、日	a DNA date day	数値	-	1~31	
70		抗EBV抗体価、FA法	a EBV FA	ラジオボタン	-	-	character
71		抗EBV抗体価、EIA法	a EBV EIA	ラジオボタン	-	-	character
72		抗VCAIgG抗体	a VCAIgG	数値	-	0~100000	
73		抗VCAIgM抗体	a VCAIgM	数値	-	0~100000	
74		抗EBNAIgG抗体	a EBNAIgG	数値	-	0~100000	
75		EBVクロナリティー解析、未実施	a EBTR undone	ラジオボックス	○	-	character
76		EBVクロナリティー解析、実施	a EBTR done	ラジオボックス	○	-	character
77		Poly	a Poly	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
78		Oligo	a Oligo	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
79		Mono	a Mono	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
80		EBVクロナリティー解析、年	a EBTR year	数値	-	1990~2050	
81		EBVクロナリティー解析、月	a EBTR month	数値	-	1~12	
82	EBVクロナリティー解析、日	a EBTR day	数値	-	1~31		
83	骨髄検査	骨髄検査、未実施	a EBM undone	ラジオボックス	○	-	character
84		骨髄検査、実施	a EBM done	ラジオボックス	○	-	character
85		骨髄検査、血球貪食像、なし	a Phagocytosis no	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
86		骨髄検査、血球貪食像、あり	a Phagocytosis yes	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
87		骨髄検査、悪性所見、なし	a Malignant no	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
88	骨髄検査、悪性所見、あり	a Malignant yes	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)	
89	生検	生検、未実施	a Biopsy undone	ラジオボックス	○	-	character
90		生検、実施	a Biopsy done	ラジオボックス	○	-	character
91		生検、実施、リンパ節	a Biopsy lymph	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
92		生検、実施、肝臓	a Biopsy liver	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
93		生検、実施、その他	a Biopsy others	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
94		生検、実施、その他、コメント	a Biopsy other	文字	-	-	
95	治療	治療、未治療	a Treatment undone	ラジオボックス	○	-	character
96		治療、治療開始済み	a Treatment done	ラジオボックス	○	-	character
97		治療開始年月日、治療開始済み、年	a Treatment year	数値	-	1990~2050	
98		治療開始年月日、治療開始済み、月	a Treatment month	数値	-	1~12	
99		治療開始年月日、治療開始済み、日	a Treatment day	数値	-	1~31	
100		治療開始前EBVDNA定量、量	a pretreatmentDNA amount	数値	-	-	
101		治療開始前EBVDNA定量、乗	a pretreatmentDNA 10	数値	-	-	
102		治療開始前EBVDNA定量、単位	a pretreatmentDNA unit	ドロップダウン	-	10^6cells/ml	binary (10^6cells/ml)

103		治療開始前EBVDNA定量、測定日、年	a pretreatmentDNA year	数値		1990~2050		
104		治療開始前EBVDNA定量、測定日、月	a pretreatmentDNA month	数値		1~12		
105		治療開始前EBVDNA定量、測定日、日	a pretreatmentDNA day	数値		1~31		
106		IVIG	a IVIG	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
107		mPSLパルス	a IVMP	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
108		PSL	a PSL	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
109		DEX	a DEX	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
110		CsA	a CsA	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
111		RTX	a RTX	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
112		免疫、その他	a Treat others	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
113		免疫、その他、コメント	a Treat comment	文字		-		
114		HLH2004レジメン	a HLH2004	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
115		CHOP	a CHOP	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
116		CHOP、コース数	a CHOP course	数値		0~99		
117		ESCAP	a ESCAP	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
118		ESCAP、コース数	a ESCAP course	数値		0~99		
119		HDCACA	a HDCA	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
120		HDCA、コース数	a HDCA course	数値		0~99		
121		Capizzi	a Capizzi	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
122		Capizzi、コース数	a Capizzi course	数値		0~99		
123	治療	DeVIC	a DeVIC	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
124		DeVIC、コース数	a DeVIC course	数値		0~99		
125		VP16	a VP16	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
126		その他1	a Chemo1	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
127		その他1、コメント	a Chemo1 comment	文字		-		
128		その他1、コース数	a Chemo1 course	数値		0~99		
129		その他2	a Chemo2	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
130		その他2、コメント	a Chemo2 comment	文字		-		
131		その他2、コース数	a Chemo2 course	数値		0~99		
132		その他3	a Chemo3	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
133		その他3、コメント	a Chemo3 comment	文字		-		
134		その他3、コース数	a Chemo3 course	数値		0~99		
135		その他4	a Chemo4	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
136		その他4、コメント	a Chemo4 comment	文字		-		
137		その他4、コース数	a Chemo4 course	数値		0~99		
138		その他5	a Chemo5	チェックボックス		-	binary (はい/Off)	
139		その他5、コメント	a Chemo5 comment	文字		-		
140		その他5、コース数	a Chemo5 course	数値		0~99		
141		移植、なし	a BMT undone	ラジオボックス	○		-	character
142		移植、あり	a BMT done	ラジオボックス	○		-	character
143		臍帯血	a Umbilical	チェックボックス		-	-	binary (はい/Off)
144		血縁者骨髄	a Relatives	チェックボックス		-	-	binary (はい/Off)
145		非血縁者骨髄	a Nonrelatives	チェックボックス		-	-	binary (はい/Off)
146		末梢血	a Peripheral	チェックボックス		-	-	binary (はい/Off)
147		移植、実施日、年	a BMT year	数値			1990~2050	
148	移植、実施日、月	a BMT month	数値			1~12		
149	移植、実施日、日	a BMT day	数値			1~31		
150	フリーコメント	a Free comment	文字			-		
151	事務局使用欄	患者登録番号	a NCCHD patient number	数値	○	-		
152		検体番号	a NCCHD ID	数値	○	-		
153		検査日、年	a NCCHD year	数値	○		1990~2050	
154		検査日、月	a NCCHD month	数値	○		1~12	
155		検査日、日	a NCCHD day	数値	○		1~31	
156		診断	a NCCHD diagnosis	文字	○		-	
157		EBV感染細胞、NK細胞	a NCCHD NK	チェックボックス		-	-	binary (はい/Off)
158		EBV感染細胞、CD4陽性T細胞	a NCCHD CD4	チェックボックス		-	-	binary (はい/Off)
159		EBV感染細胞、CD8陽性T細胞	a NCCHD CD8	チェックボックス		-	-	binary (はい/Off)
160		EBV感染細胞、γδ陽性T細胞	a NCCHD deltaT	チェックボックス		-	-	binary (はい/Off)
161		EBV感染細胞、B細胞	a NCCHD B	チェックボックス		-	-	binary (はい/Off)
162		EBV-DNA量、血球成分中、数	a Component amount	数値	○		-	
163		EBV-DNA量、血球成分中、乗	a Component 10	数値	○		-	
164		EBV-DNA量、血漿成分中、数	a Plasma	数値	○		-	
165		EBV-DNA量、血漿成分中、乗	a Plasma 10	数値	○		-	

EBウイルス感染症診断申し込みフォーム(二回目以降)

No.	変数区分	項目名:変数ラベル	変数	データ属性	必須	入力ルール	備考・出力形式
1	施設情報	施設名	b Institution	文字	○	-	
2		診療科	b Division	文字	○	-	
3		採血日、年	b Sampling date year	数値	○	1990~2050	
4		採血日、月	b Sampling date month	数値	○	1~12	
5		採血日、日	b Sampling date day	数値	○	1~31	
6		申込者	b Applicant	数値	○	-	
7		Emailアドレス	b Mail	文字	○	-	
8	病名	CAEBV	b CAEBV	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
9		EBHLH	b EBHLH	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
10		種痘様水疱症	b HV	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
11		蚊刺過敏症	b MVH	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
12		その他	b Others	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
13		その他、コメント	b Others comment	文字	-	-	
14	患者情報	生年月、年	b Year	数値	○	1990~2050	
15		生年月、月	b Month	数値	○	1~12	
16		生年月日、日	b Day	数値	○	1~31	
17		性別	b Sex	ドロップダウン	○	男/女	binary(男/女)
18		患者登録番号	b ID	数値	-	1~99999	
19	感染細胞	NK細胞	b NK	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
20		CD4陽性T細胞	b CD4	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
21		CD8陽性T細胞	b CD8	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
22		γδ陽性T細胞	b deltaT	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
23		B細胞	b B	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
24	臨床所見	安定	b Stable		○	-	character
25		不安定	b Unstable	ラジオボタン		-	
26		繰り返す/持続する発熱	b Fever	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
27		肝逸脱酵素上昇	b Liver enzymes	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
28		肝腫大	b Hepatomegaly	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
29		脾腫大	b Splenomegaly	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
30		リンパ節腫大	b Enlarged lymph	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
31		虫刺後潰瘍形成	b Ulceration	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
32		日光過敏症	b Photodermatosis	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
33		ぶどう膜炎	b Uveitis	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
34		心機能障害	b Cardiac dysfunction	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
35		冠動脈病変	b Aneurysm	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
36		その他	b Symptom others	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
37			その他、コメント	b Symptom others comment	文字	-	-
38	血液検査	WBC	b WBC	数値	-	0.1~999	
39		好中球比率	b Neutrophil	数値	-	0.1~100	
40		リンパ球比率	b Lymphocytes	数値	-	0.1~100	
41		Hb	b Hb	数値	-	4~20	
42		Plt	b Plt	数値	-	0.5~100	
43		T-Bil	b Tbil	数値	-	0.1~20	
44		ALT	b ALT	数値	-	5~50000	
45		LDH	b LDH	数値	-	100~50000	
46		γ-GTP	b GTP	数値	-	5~5000	
47		TG	b TG	数値	-	5~5000	
48		Fib	b Fib	数値	-	50~2000	
49	フェリチン	b Ferritin	数値	-	5~500000		
50	sIL2R	b sIL2R	数値	-	50~100000		
51	EBV関連検査	DNA定量、量	b DNA amount	数値	-	0.1~999	
52		DNA定量、乗	b DNA 10	数値	-	整数	
53		DNA定量、単位	b DNA unit	ドロップダウン	-	10^6cells/ml	
54		DNA定量、測定日、年	b DNA year	数値	-	1990~2050	
55		DNA定量、測定日、月	b DNA month	数値	-	1~12	
56		DNA定量、測定日、日	b DNA day	数値	-	1~31	
57		EBVクロナリティー解析、未実施	b EBTR undone	ラジオボタン	○	-	character
58		EBVクロナリティー解析、実施	b EBTR done				
59		Poly	b Poly	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
60		Oligo	b Oligo	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
61		Mono	b Mono	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
62		EBVクロナリティー解析、年	b EBTR year	数値	-	1990~2050	
63		EBVクロナリティー解析、月	b EBTR month	数値	-	1~12	
64		EBVクロナリティー解析、日	b EBTR day	数値	-	1~31	
65	診断・検査のコメント	b Free comment	文字	-	-		
66	治療	治療、未治療	b Treatment undone	ラジオボタン	○	-	character
67		治療、治療開始済み	b Treatment done				
68		治療開始年月日、治療開始済み、年	b Treatment year	数値	-	1990~2050	
69		治療開始年月日、治療開始済み、月	b Treatment month	数値	-	1~12	
70		治療開始年月日、治療開始済み、日	b Treatment day	数値	-	1~31	
71		IVIg	b IVIG	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
72		mPSLパルス	b IVMP	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
73		PSL	b PSL	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
74		DEX	b DEX	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
75		CsA	b CsA	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
76		RTX	b RTX	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
77		治療、その他	b Others treatment	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
78		治療、その他、コメント	b Others comment treatment	文字	-	-	
79		HLH2004	b HLH	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
80		CHOP	b CHOP	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
81		CHOP、コース数	b CHOP course	数値	-	0~99	
82		ESCAP	b ESCAP	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
83		ESCAP、コース数	b ESCAP course	数値	-	0~99	
84		HDCA	b HDCA	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
85		HDCA、コース数	b HDCA course	数値	-	0~99	
86		Capizzi	b Capizzi	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
87		Capizzi、コース数	b DeVIC course	数値	-	0~99	
88		DeVIC	b DeVIC	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
89		DeVIC、コース数	b Capizzi course	数値	-	0~99	
90		VP16	b VP16	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
91		その他1	b Chemo1	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
92		その他1、コメント	b Chemo1 comment	文字	-	-	
93		その他1、コース数	b Chemo1 course	数値	-	0~99	
94		その他2	b Chemo2	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
95		その他2、コメント	b Chemo2 comment	文字	-	-	
96		その他2、コース数	b Chemo2 course	数値	-	0~99	
97		その他3	b Chemo3	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)
98		その他3、コメント	b Chemo3 comment	文字	-	-	
99		その他3、コース数	b Chemo3 course	数値	-	0~99	
100	その他4	b Chemo4	チェックボックス	-	-	binary (はい/Off)	
101	その他4、コメント	b Chemo4 comment	文字	-	-		
102	その他4、コース数	b Chemo4 course	数値	-	0~99		

103		その他5	b Chemo5	チェックボックス		-	binary (はい/Off)
104		その他5、コメント	b Chemo5 comment	文字		-	
105		その他5、コース数	b Chemo5 course	数値		0~99	
106		移植、なし	b BMT undone	ラジオボタン	○	-	character
107		移植、あり	b BMT done				
108		臍帯血	b Umbilical	チェックボックス		-	binary (はい/Off)
109		血縁者骨髄	b Relatives	チェックボックス		-	binary (はい/Off)
110		非血縁者骨髄	b Nonrelatives	チェックボックス		-	binary (はい/Off)
111		末梢血	b Perpheral	チェックボックス		-	binary (はい/Off)
112		移植、実施日、年	b BMT year	数値		1990~2050	
113		移植、実施日、月	b BMT month	数値		1~12	
114		移植、実施日、日	b BMT day	数値		1~31	
115		フリーコメント	b Free comment treatment	文字		-	
116	事務局使用欄	患者登録番号	b NCCHD patient number	数値	○	-	
117		検体番号	b NCCHD ID	数値	○	-	
118		検査日、年	b NCCHD year	数値	○	1990~2050	
119		検査日、月	b NCCHD month	数値	○	1~12	
120		検査日、日	b NCCHD day	数値	○	1~31	
121		診断	b NCCHD diagnosis	文字	○	-	
122		EBV感染細胞、NK細胞	b NCCHD NK	チェックボックス		-	binary (はい/Off)
123		EBV感染細胞、CD4陽性T細胞	b NCCHD CD4	チェックボックス		-	binary (はい/Off)
124		EBV感染細胞、CD8陽性T細胞	b NCCHD CD8	チェックボックス		-	binary (はい/Off)
125		EBV感染細胞、γδ陽性T細胞	b NCCHD deltaT	チェックボックス		-	binary (はい/Off)
126		EBV感染細胞、B細胞	b NCCHD B	チェックボックス		-	binary (はい/Off)
127		EBVDNA量、血球成分中、数	b Component amount	数値	○	-	
128		EBVDNA量、血球成分中、乗	b Component 10	数値	○	-	
129		EBVDNA量、血漿成分中、数	b Plasma	数値	○	-	
130	EBVDNA量、血漿成分中、乗	b Plasma 10	数値	○	-		

EBウイルス感染症診断フォローアップ調査

No.	ドメイン:変数区分	項目名:変数ラベル	変数	データ属性	必須	入力ルール	備考・出力形式
1	施設情報	施設名	c Institution	文字	○	-	
2		診療科	c Division	文字	○	-	
3		申込者	c Applicant	文字	○	-	
4	患者情報	患者登録番号	c ID	数値	○	1^99999	
5		生年月日、年	c Year	数値	○	1990^2050	
6		生年月日、月	c Month	数値	○	1^12	
7		生年月日、日	c Day	数値	○	1^31	
8		性別	c Sex	ドロップダウン	○	男/女	binary(男/女)
9		採血日、年	c Sampling date year	数値	○	1990^2050	
10		採血日、月	c Sampling date month	数値	○	1^12	
11		採血日、日	c Sampling date day	数値	○	1^31	
12		最終検査申込日、年	c Late year	数値	○	1990^2050	
13		最終検査申込日、月	c Late month	数値	○	1^12	
14	最終検査申込日、日	c Late day	数値	○	1^31		
15	患者の状態	成育での最終診断	c Diagnosis ncchd	文字	○	-	
16		貴院での最終臨床診断	c Diagnosis clinical	文字	○	-	
17		現在の患者状態、無治療	c State untreated				
18	現在の患者状態、治療中	c State treat	ラジオボタン	○	-	character	
19	現在の患者状態、死亡	c State dead					
20		死亡日、年	c Dead year	数値	○	1990^2050	
21		死亡日、月	c Dead month	数値	○	1^12	
22		死亡日、日	c Dead day	数値	○	1^31	
23	臨床所見	繰り返し/持続する発熱	c Fever	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
24		肝臓酵素上昇	c Liver enzymes	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
25		肝腫大	c Hepatomegaly	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
26		脾腫大	c Splenomegaly	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
27		リンパ節腫大	c Enlarged lymph	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
28		虫刺後潰瘍形成	c Ulceration	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
29		日光過敏症	c Photodermatosis	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
30		ぶどう膜炎	c Uveitis	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
31		心機能障害	c Cardiac dysfunction	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
32		冠動脈病変	c Aneurysm	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
33		その他	c Symptom others	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
34	その他、コメント	c Symptom others comment	文字	-	-		
35	EBV関連検査	DNA定量	c DNA amount	数値	○	0.1^999	
36		DNA定量、乗	c DNA 10	数値	○	整数	
37		DNA定量、単位	c DNA unit	ドロップダウン	○	10^6cells/ml/μgDNA	multi(10^6cells/ml/μgDNA)
38		DNA定量、実施日、年	c DNA year	数値	○	1990^2050	
39		DNA定量、実施日、月	c DNA month	数値	○	1^12	
40		DNA定量、実施日、日	c DNA day	数値	○	1^31	
41		EBVクロナリティー解析、未実施	c EBTR undone	ラジオボタン	○	-	character
42		EBVクロナリティー解析、実施	c EBTR done				
43		Polv	c Polv	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
44		Oligo	c Oligo	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
45	Mono	c Mono	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
46	治療	EBVクロナリティー解析、年	c EBTR year	数値	○	1990^2050	
47		EBVクロナリティー解析、月	c EBTR month	数値	○	1^12	
48		EBVクロナリティー解析、日	c EBTR day	数値	○	1^31	
49		IVIG	c IVIG	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
50		mPLSパルス	c IVMP	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
51		PSL	c PSL	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
52		DEX	c DEX	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
53		CsA	c CsA	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
54		RTX	c RTX	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
55		治療、その他	c Others	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)
56	治療、その他、コメント	c Others comment	文字	-	-		
57	HLH2004	c HLH2004	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
58	CHOP	c CHOP	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
59	CHOP、コース数	c CHOP course	数値	○	0^99		
60	ESCAP	c ESCAP	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
61	ESCAP、コース数	c ESCAP course	数値	○	0^99		
62	HDCACA	c HDCA	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
63	HDCA、コース数	c HDCA course	数値	○	0^99		
64	Capizzi	c Capizzi	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
65	Capizzi、コース数	c DeVIC course	数値	○	0^99		
66	DeVIC	c DeVIC	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
67	DEVIC、コース数	c Capizzi course	数値	○	0^99		
68	VPI6	c VPI6	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
69	その他1	c Chemo1	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
70	その他1、コメント	c Chemo1 comment	文字	-	-		
71	その他1、コース数	c Chemo1 course	数値	○	0^99		
72	その他2	c Chemo2	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
73	その他2、コメント	c Chemo2 comment	文字	-	-		
74	その他2、コース数	c Chemo2 course	数値	○	0^99		
75	その他3	c Chemo3	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
76	その他3、コメント	c Chemo3 comment	文字	-	-		
77	その他3、コース数	c Chemo3 course	数値	○	0^99		
78	その他4	c Chemo4	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
79	その他4、コメント	c Chemo4 comment	文字	-	-		
80	その他4、コース数	c Chemo4 course	数値	○	0^99		
81	その他5	c Chemo5	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
82	その他5、コメント	c Chemo5 comment	文字	-	-		
83	その他5、コース数	c Chemo5 course	数値	○	0^99		
84	移植、なし	c BMT undone	ラジオボタン	○	-	character	
85	移植、あり	c BMT done					
86	臍帯血	c Umbilical	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
87	血縁者骨髄	c Relatives	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
88	非血縁者骨髄	c Nonrelatives	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
89	末梢血	c Peripheral	チェックボックス	-	-	binary(はい/Off)	
90	事務局使用欄	移植、実施日、年	c BMT year	数値	○	1990^2050	
91		移植、実施日、月	c BMT month	数値	○	1^12	
92		移植、実施日、日	c BMT day	数値	○	1^31	
93		フリーコメント	c Free comment	文字	-	-	
94		受付日、年	c reception Y	数値	○	1990^2050	
95		受付日、月	c reception M	数値	○	1^12	
96		受付日、日	c reception D	数値	○	1^31	

## EB ウイルス感染症診断申し込みフォーム (初回)

施設名: \_\_\_\_\_ 診療科: \_\_\_\_\_ 採血日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

申込者: \_\_\_\_\_ E-mail アドレス: \_\_\_\_\_

診断申し込みの理由:  診断確定  重症度判定  その他( \_\_\_\_\_ )

### 患者情報

生年月日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 性別: \_\_\_\_\_ 基礎疾患:  なし  あり → ( \_\_\_\_\_ )

EBV関連疾患の家族歴:  なし  あり → ( \_\_\_\_\_ )

発症年月日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 →  初発  再発・再燃  不明  その他( \_\_\_\_\_ )

現時点で病名として考えられるものを選んでください (複数回答可)

CAEBV  EB-HLH  種痘様水疱症  蚊刺過敏症  現時点では未診断  その他( \_\_\_\_\_ )

臨床所見 経過中に認められた所見を選んでください (複数回答可)

繰り返す/持続する発熱  肝逸脱酵素上昇(基準値の 2 倍以上)  肝腫大  脾腫大  リンパ節腫脹  蚊刺後潰瘍形成

日光過敏症  ぶどう膜炎  心機能障害  冠動脈病変(瘤など)  その他( \_\_\_\_\_ )

検体採取時 L/D: WBC \_\_\_\_\_ ×10<sup>3</sup>/μL 好中球比率 \_\_\_\_\_ % リンパ球比率 \_\_\_\_\_ % Hb \_\_\_\_\_ g/dL Plt \_\_\_\_\_ ×10<sup>4</sup>/μL T-Bil \_\_\_\_\_ mg/dl

ALT \_\_\_\_\_ IU/L LDH \_\_\_\_\_ IU/L γGTP \_\_\_\_\_ IU/L TG \_\_\_\_\_ mg/dL Fib \_\_\_\_\_ mg/dL フェリチン \_\_\_\_\_ ng/mL sIL-2R \_\_\_\_\_ U/mL

EBV 関連検査 (検体提出時に最も近い検査結果を入力してください) \*陰性の場合は「0」と入力してください。

SRL,BMLでのDNA 定量:  未実施  実施 → ( \_\_\_\_\_ ×10 の \_\_\_\_\_ 乗 copy/ \_\_\_\_\_ ←単位を入力 測定日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

抗 EBV 抗体価(FA 法, EIA 法): 抗 VCA-IgG 抗体 \_\_\_\_\_ (倍) 抗 VCA-IgM 抗体 \_\_\_\_\_ (倍) 抗 EBNA IgG 抗体 \_\_\_\_\_ (倍)

EBV 加ナリテ-解析(EB-TR 増):  未実施  実施 → ( Poly  Oligo  Mono 測定日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

骨髄検査:  未実施  実施 → (血球貪食像:  なし  あり、悪性所見:  なし  あり)

生検:  未実施  実施 → ( リンパ節  肝臓  その他( \_\_\_\_\_ ))

治療開始年月日:  未治療  治療開始済み → 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 (治療開始後の患者さんは下も入力してください)

初回治療開始前 EBV DNA 定量(SRL,BML): \_\_\_\_\_ ×10 の \_\_\_\_\_ 乗 copy/ \_\_\_\_\_ ←単位を入力 測定日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

治療 (複数選択可)

免疫調節 →  IVIG  mPSL パルス  PSL  DEX  CsA  RTX  その他 ( \_\_\_\_\_ )

化学療法 →  HLH 2004 レジメン  VP16

CHOP (CsA, ADR, VCR, PSL) × \_\_\_\_\_ コース  その他 1 ( \_\_\_\_\_ ) × \_\_\_\_\_ コース

ESCAP (ETP, CA, L-Asp, PSL) × \_\_\_\_\_ コース  その他 2 ( \_\_\_\_\_ ) × \_\_\_\_\_ コース

HDCA(CA, PSL) × \_\_\_\_\_ コース  その他 3 ( \_\_\_\_\_ ) × \_\_\_\_\_ コース

Capizzi (AraC, L-Asp, PSL) × \_\_\_\_\_ コース  その他 4 ( \_\_\_\_\_ ) × \_\_\_\_\_ コース

DeVIC (DEX, VP16, IFM, CBDCA) × \_\_\_\_\_ コース  その他 5 ( \_\_\_\_\_ ) × \_\_\_\_\_ コース

移植 →  なし  あり (→  臍帯血  血縁者骨髄  非血縁者骨髄  末梢血 (実施日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

\*複数回実施は備考欄に記載をお願いします

その他特記事項あれば下に入力をお願いします。

事務局使用欄

患者登録番号: \_\_\_\_\_ 検体番号: \_\_\_\_\_ 検査日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 診断: \_\_\_\_\_

EBV 感染細胞:  NK 細胞  CD4 陽性 T 細胞  CD8 陽性 T 細胞  γδ陽性 T 細胞  B 細胞

EBV-DNA 量: 血球成分中 \_\_\_\_\_ ×10 の \_\_\_\_\_ 乗 Copies/μg DNA 血漿成分中 \_\_\_\_\_ ×10 の \_\_\_\_\_ 乗 Copies/mL

連絡先: 国立成育医療研究センター研究所 高度先進医療研究室 E-mail アドレス: caebv@ncchd.go.jp



## EB ウイルス感染症診断申し込みフォーム（二回目以降）

施設名： \_\_\_\_\_ 診療科： \_\_\_\_\_ 採血日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日  
 申込者： \_\_\_\_\_ E-mail アドレス： \_\_\_\_\_

### 患者情報

病名： CAEBV  EB-HLH  種痘様水疱症  蚊刺過敏症  その他( \_\_\_\_\_ )

生年月日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 性別： \_\_\_\_\_ 患者登録番号： \_\_\_\_\_

前回検査時感染細胞： NK 細胞  CD4 陽性 T 細胞  CD8 陽性 T 細胞   $\gamma\delta$ 陽性 T 細胞  B 細胞

現在の患者状態： 安定  不安定

検体採取時臨床所見 (複数回答可)：

繰り返す/持続する発熱  肝逸脱酵素上昇(基準値の 2 倍以上)  肝腫大  脾腫大  リンパ節腫脹  蚊刺後潰瘍形成  
 日光過敏症  ぶどう膜炎  心機能障害  冠動脈病変(瘤など)  その他( \_\_\_\_\_ )

検体採取時 L/D：WBC \_\_\_\_\_  $\times 10^3/\mu\text{L}$  好中球比率 \_\_\_\_\_ % リンパ球比率 \_\_\_\_\_ % Hb \_\_\_\_\_ g/dL Plt \_\_\_\_\_  $\times 10^4/\mu\text{L}$  T-Bil \_\_\_\_\_ mg/dl

ALT \_\_\_\_\_ IU/L LDH \_\_\_\_\_ IU/L  $\gamma$ GTP \_\_\_\_\_ IU/L TG \_\_\_\_\_ mg/dL Fib \_\_\_\_\_ mg/dL フェリチン \_\_\_\_\_ ng/mL sIL-2R \_\_\_\_\_ U/mL

最新 EBV DNA 定量(SRL,BML)：\*陰性の場合は「0」と入力してください。 \_\_\_\_\_  $\times 10$  の \_\_\_\_\_ 乗 copies/ \_\_\_\_\_ ←単位を入力 測定日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

最新 EBV 加クワリー解析(EB-TR 辨)： 未実施  実施 → ( Poly  Oligo  Mono 測定日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

診断・検査に関するコメント (自由記載)

治療開始年月： 未治療  治療開始済み → 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 (治療開始後の患者さんは下も入力してください)

前回検体提出以降に実施された治療(複数選択可)

免疫調節 →  IVIG  mPSL パルス  PSL  DEX  CsA  RTX  その他 ( \_\_\_\_\_ )

化学療法 →  HLH 2 0 0 4 レジメン  VP16

CHOP (CsA, ADR, VCR, PSL)  $\times$  \_\_\_\_\_ コース  その他 1 ( \_\_\_\_\_ )  $\times$  \_\_\_\_\_ コース

ESCAP (ETP, CA, L-Asp, PSL)  $\times$  \_\_\_\_\_ コース  その他 2 ( \_\_\_\_\_ )  $\times$  \_\_\_\_\_ コース

HDCA(CA, PSL)  $\times$  \_\_\_\_\_ コース  その他 3 ( \_\_\_\_\_ )  $\times$  \_\_\_\_\_ コース

Capizzi (AraC, L-Asp, PSL)  $\times$  \_\_\_\_\_ コース  その他 4 ( \_\_\_\_\_ )  $\times$  \_\_\_\_\_ コース

DeVIC (DEX,VP16,IFM,CBDCA)  $\times$  \_\_\_\_\_ コース  その他 5 ( \_\_\_\_\_ )  $\times$  \_\_\_\_\_ コース

移植 →  なし  あり (→ 臍帯血  血縁者骨髄  非血縁者骨髄  末梢血 (実施日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

\*複数回実施は備考欄に記載をお願いします

治療に関するコメント (自由記載)

事務局使用欄

患者登録番号： \_\_\_\_\_ 検体番号： \_\_\_\_\_ 検査日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 診断： \_\_\_\_\_

EBV 感染細胞： NK 細胞  CD4 陽性 T 細胞  CD8 陽性 T 細胞   $\gamma\delta$ 陽性 T 細胞  B 細胞

EBV-DNA 量：血球成分中 \_\_\_\_\_  $\times 10$  の \_\_\_\_\_ 乗 Copies/ $\mu\text{g}$  DNA 血漿成分中 \_\_\_\_\_  $\times 10$  の \_\_\_\_\_ 乗 Copies/mL

連絡先：国立成育医療研究センター研究所 高度先進医療研究室 E-mail アドレス： caebv@ncchd.go.jp

## EB ウイルス感染症診断フォローアップ調査のお願い

本調査は国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室に EB ウイルス感染症診断を申し込んだ患者さんの予後を追跡する目的で実施されます。調査対象は最終検査実施後 1 年以上経過した患者さんです。ご多忙の折大変恐縮ですが枠内の項目についてご入力いただき、[caebv@ncchd.go.jp](mailto:caebv@ncchd.go.jp) までご返送いただきますようお願い申し上げます。

ご協力のほど、何卒よろしくお願いいたします。

施設名： \_\_\_\_\_ 診療科： \_\_\_\_\_ 最終申込者： \_\_\_\_\_ 先生  
患者登録番号： \_\_\_\_\_ 生年月日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 性別： \_\_\_\_\_  
初回検査採血日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 最終検査申込日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日  
成育での最終診断： \_\_\_\_\_

貴院での最終臨床診断： \_\_\_\_\_

現在の患者状態：  無治療  治療中  死亡 → 死亡日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

現在の症状（複数回答可）

- 繰り返す/持続する発熱  肝逸脱酵素上昇(基準値の 2 倍以上)  肝腫大  脾腫大  リンパ節腫脹  蚊刺後潰瘍形成  
 日光過敏症  ぶどう膜炎  心機能障害  冠動脈病変(瘤など)  その他( \_\_\_\_\_ )

\*陰性の場合は「0」と入力してください。

最新 EBV DNA 定量(成育検査以外)： \_\_\_\_\_ ×10 の \_\_\_\_\_ 乗 copy/ \_\_\_\_\_ ←単位を入力 測定日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

最新 EBV 加リナー解析(EB-TR サツ)：  未実施  実施 → (  Poly  Oligo  Mono 測定日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

最終検査申し込み以降に実施された治療（複数選択可）

免疫調節 →  IVIG  mPSL パルス  PSL  DEX  CsA  RTX  その他( \_\_\_\_\_ )

化学療法 →  HLH 2 0 0 4 レジメン  VP16  
 CHOP (CsA, ADR, VCR, PSL) × \_\_\_\_\_ コース  その他 1 ( \_\_\_\_\_ ) × \_\_\_\_\_ コース  
 ESCAP (ETP, CA, L-Asp, PSL) × \_\_\_\_\_ コース  その他 2 ( \_\_\_\_\_ ) × \_\_\_\_\_ コース  
 HDCA(CA, PSL) × \_\_\_\_\_ コース  その他 3 ( \_\_\_\_\_ ) × \_\_\_\_\_ コース  
 Capizzi (AraC, L-Asp, PSL) × \_\_\_\_\_ コース  その他 4 ( \_\_\_\_\_ ) × \_\_\_\_\_ コース  
 DeVIC (DEX, VP16, IFM, CBDCA) × \_\_\_\_\_ コース  その他 5 ( \_\_\_\_\_ ) × \_\_\_\_\_ コース

移植 →  なし  あり ( →  臍帯血  血縁者骨髄  非血縁者骨髄  末梢血 (実施日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

\*複数回実施は備考欄に記載をお願いします

その他特記事項あれば下に入力をお願いします。

ご協力ありがとうございました。

連絡先：国立成育医療研究センター研究所 高度先進医療研究室 E-mail アドレス： [caebv@ncchd.go.jp](mailto:caebv@ncchd.go.jp)

50 事務局使用欄 受付日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

# EBウイルス感染症診断申込者の先生方へ

このたびはEBウイルス感染症診断の申し込みいただきありがとうございます。国立成育医療研究センター研究所 高度先進医療研究室では慢性活動性EBウイルス感染症をはじめとしたEBウイルスに関係した疾患における感染細胞同定検査を受け入れております。

EBウイルス感染症診断申し込みにあたって、

## 1. 全血検体      2. 臨床情報

の提供をお願いしております。

以下の提出先に全血検体ならびに臨床情報を提出してください。

### 全血検体提出先

〒157-8535  
東京都世田谷区大蔵2-10-1  
国立成育医療研究センター研究所  
高度先進医療研究室 今留 謙一 宛  
TEL : 03-5495-8279

### 臨床情報提出先

e-mail : [caebv@ncchd.go.jp](mailto:caebv@ncchd.go.jp)  
(e-mailで送付できない場合 : Fax 03-3417-2482)

## 【臨床情報提出フォームについて】

臨床情報提出フォームはAdobe Acrobat Readerで入力可能なフォーム形式となっており、3種類あります。

**初回提出時** : 検査を依頼する症例の初回検体提出時にご使用ください。

**二回目以降提出時** : 既に検査を申し込んだことがある症例の二回目以降の検体提出時にご使用ください。

上記2フォームは研究室website (XXXXXXXX) よりダウンロードしてご使用ください。

**フォローアップ調査時** : 年に一回定期的にご報告をお願いしております。

上記フォームは事務局より症例毎に入力フォームを送付させていただきます。

各フォームの具体的な入力の手引きは2ページ目以降に説明いたしますので、ご確認ください。

ご不明の点がございましたら  
主任研究者 今留謙一 ([imadome-k@ncchd.go.jp](mailto:imadome-k@ncchd.go.jp))  
もしくは  
研究事務局 ([carbv@ncchd.go.jp](mailto:carbv@ncchd.go.jp))  
までご連絡ください。

# 初回提出時フォーム

EBウイルス感染症診断申し込みフォーム (初回)

施設名: [ ] 診療科: [ ] 採血日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日

申込者: [ ] E-mail アドレス: [ ]

診断申し込みの理由:  診断確定  重症度判定  その他 ( [ ] )

**患者情報**

生年月日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 性別: [ ] 基礎疾患:  なし  あり → ( [ ] )

発症年月日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 →  初発  再発・再燃  不明  その他 ( [ ] )

現時点で病名として考えられるものを選んでください (複数回答可)

CAEBV  EB-HLH  種痘様水疱症  蚊刺過敏症  現時点では未診断  その他 ( [ ] )

臨床所見 経過中に認められた所見を選んでください (複数回答可)

繰り返す/持続する発熱  肝逸脱酵素上昇(基準値の2倍以上)  肝腫大  脾腫大  リンパ節腫脹  蚊刺後潰瘍形成

日光過敏症  ぶどう膜炎  心機能障害  冠動脈病変(瘤など)  その他 ( [ ] )

検体採取時 L/D: WBC  ×10<sup>9</sup>/μL 好中球比率 % リンパ球比率 % Hb g/dL Pit  ×10<sup>9</sup>/μL T-Bil mg/dL

ALT IU/L LDH IU/L γGTP IU/L TG mg/dL Fib mg/dL フリリン ng/mL sIL-2R IU/mL

EBV 関連検査 (検体提出時に最も近い検査結果を入力してください)

SRL,BMLでのDNA 定量:  未実施  実施 → ( [ ] ×10の [ ] 乗 copies/ [ ] ) 測定日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日

抗 EBV 抗体価 (A法, IA法): 抗 VCA-IgG 抗体 (陽) 抗 VCA-IgM 抗体 (陽) 抗 EBNA IgG 抗体 (陽)

EBV 加リイ-解析 (EB-TR 判別):  未実施  実施 → (  Poly  Oligo  Mono 測定日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 )

骨髓検査:  未実施  実施 → ( 血球貪食像:  なし  あり、悪性所見:  なし  あり )

生検:  未実施  実施 → (  リンパ節  肝臓  その他 ( [ ] ) )

治療開始年月日:  未治療  治療開始済み → 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 (治療開始後の患者さんは下も入力してください)

初回治療開始前 EBV DNA 定量 (SRL,BML): ×10の [ ] 乗 copies/ [ ] ) 測定日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日

治療 (複数選択可)

免疫調節 →  IVIG  mPSL パルス  PSL  DEX  CsA  RTX  その他 ( [ ] )

化学療法 →  HLH 2004 レジメン  VP16

CHOP (CsA, ADR, VCR, PSL) × [ ] 回  その他 1 ( [ ] ) × [ ] 回

ESCAP (EIP, CA, L-Asp, PSL) × [ ] 回  その他 2 ( [ ] ) × [ ] 回

HDCA (CA, PSL) × [ ] 回  その他 3 ( [ ] ) × [ ] 回

Capizzi (AraC, L-Asp, PSL) × [ ] 回  その他 4 ( [ ] ) × [ ] 回

DeVIC (DEX, VP16, IFM, CBDCA) × [ ] 回  その他 5 ( [ ] ) × [ ] 回

移植 →  なし  あり (→)  腸管系  血球系  非血球系  未移植 (実施日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日)

その他特記事項あれば下に入力をお願いします。

事務局使用欄

患者登録番号: [ ] 検体番号: [ ] 検査日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 診断: [ ]

EBV 感染細胞:  NK 細胞  CD4 陽性 T 細胞  CD8 陽性 T 細胞  γδ 陽性 T 細胞  B 細胞

EBV-DNA 量: 血球成分中 [ ] ×10の [ ] 乗 Copies/μg DNA 血漿成分中 [ ] ×10の [ ] 乗 Copies/mL

連絡先: 国立成育医療研究センター研究所 高度先進医療研究室 E-mail アドレス: caebv@ncchd.go.jp

事務局が使用します。  
 “フォームを送信”ボタンは押さないでください。

**赤枠あり + 薄紫ハイライト**: 必須入力項目  
 → **必ず入力**してください

**赤枠なし + 薄紫ハイライト**: 必須入力項目以外  
 → **該当部分**に入力してください

選択肢の4疾患のうち「**最も可能性が高い疾患**」を選択してください。複数選択することも可能です。  
 その他の疾患が疑われる場合は「**その他**」を選択し、疑わしい疾患名を自由記載してください。

成育に検体を提出する前に、可能な限り**外注検査機関にてEBウイルス関連検査を実施してください** (検体提出時と同時に外注に提出した場合は後日結果を連絡してください)。

- ・初回治療開始前EBV DNA定量検査結果
  - ・検体提出時に最も近いEBV DNA定量検査結果
- **同日の場合は双方に同じデータを入力**してください

治療法の分類が困難な場合には、「**その他特記事項あれば下**」に入力をお願いします。」と示してあるフォームに詳細を入力してください。別紙に記載していただいても結構です。

複数回移植を実施した場合には、「**初回造血幹細胞移植**」のデータを入力してください。  
 また「**その他特記事項あれば下**」に入力をお願いします。」と示してあるフォームに複数回移植を実施した旨入力してください。

事務局が使用します。この欄には入力しないでください

# 二回目以降提出時フォーム

事務局が使用します。  
 “フォームを送信”ボタンは押さないでください。

赤枠あり+薄紫ハイライト：必須入力項目  
 →必ず入力してください

赤枠なし+薄紫ハイライト：必須入力項目以外  
 →該当部分に入力してください

検体提出時に最も該当する病名を1疾患以上選択してください。  
 初回提出時に事務局から提供された患者登録番号を入力してください。  
 主治医の主観的判断で結構です。

前回検体提出日以降に検査した場合に結果を入力してください。  
 検体提出時と同時に外注に提出した場合は後日結果を連絡してください。

治療法の分類が困難な場合には、「治療に関するコメント（自由記載）」と示してあるフォームに詳細を入力してください。  
 別紙に記載していただいても結構です。

複数回移植を実施した場合には、「初回造血幹細胞移植」のデータを入力してください。  
 また「治療に関するコメント（自由記載）」と示してあるフォームに複数回移植を実施した旨入力してください。

事務局が使用します。この欄には入力しないでください

EBウイルス感染症診断申し込みフォーム（二回目以降）

施設名: [ ] 診療科: [ ] 採血日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日

申込者: [ ] E-mail アドレス: [ ]

**患者情報**

病名:  CAEBV  EB-HLH  種痘様水疱症  蚊刺過敏症  その他 ( [ ] )

生年月日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 性別 [ ] 患者登録番号: [ ]

前回検体感染細胞:  NK 細胞  CD4 陽性 T 細胞  CD8 陽性 T 細胞  γδ陽性 T 細胞  B 細胞

現在の患者状態:  安定  不安定

検体採取時臨床所見 (複数回答可):

繰り返す/持続する発熱  肝逸脱酵素上昇(基準値の2倍以上)  肝腫大  脾腫大  リンパ腫瘍  蚊刺後遺癬形成

日光過敏症  ぶどう膜炎  心機能障害  冠動脈病変(瘤など)  その他 ( [ ] )

検体採取時 L/D: WBC [ ] ×10<sup>9</sup>/μL 好中球比率 [ ] % リンパ球比率 [ ] % Hb [ ] g/dL Plt [ ] ×10<sup>9</sup>/μL T-Bil [ ] mg/dL

ALT [ ] IU/L LDH [ ] IU/L YGTP [ ] IU/L TG [ ] mg/dL Fib [ ] mg/dL 797fγ [ ] ng/mL sIL-2R [ ] U/mL

最新 EBV DNA 定量(SRL,BML): [ ] ×10<sup>6</sup> の [ ] 検体/μL [ ] 測定日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日

最新 EBV 増殖/解析(EB-TR 別):  未実施  実施 → (  Poly  Oligo  Mono 測定日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 )

診断・検査に関するコメント (自由記載)

治療開始年月  未治療  治療開始済み → 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 (治療開始後の患者さんは下も入力してください)

前回検体提出以降に実施された治療(複数選択可)

免疫調節 →  IVIG  mPSL/パルス  PSL  DEX  CsA  RTX  その他 ( [ ] )

化学療法 →  HLH2004レジメン  VP16

CHOP (CsA, ADR, VCR, PSL) × [ ] 回  その他 1 ( [ ] ) × [ ] 回

ESCAP (ETP, CA, L-Asp, PSL) × [ ] 回  その他 2 ( [ ] ) × [ ] 回

HDCA(CA, PSL) × [ ] 回  その他 3 ( [ ] ) × [ ] 回

CapiZZi (AraC, L-Asp, PSL) × [ ] 回  その他 4 ( [ ] ) × [ ] 回

DeVIC (DEX, VP16, IFM, CBDOCA) × [ ] 回  その他 5 ( [ ] ) × [ ] 回

移植 →  なし  あり (→  臍帯血  血縁者骨髄  非血縁者骨髄 末梢血 (実施日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日)

治療に関するコメント (自由記載)

事務局使用欄

患者登録番号: [ ] 検体番号: [ ] 検査日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 診断: [ ]

EBV 感染細胞:  NK 細胞  CD4 陽性 T 細胞  CD8 陽性 T 細胞  γδ陽性 T 細胞  B 細胞

EBV-DNA 量: 血球成分中  ×10<sup>6</sup>  Copies/μg DNA 血漿成分中  ×10<sup>6</sup>  Copies/mL

連絡先: 国立成育医療研究センター研究所 高度先進医療研究室 E-mail アドレス: caebv@ncchd.go.jp

# フォローアップ調査提出時フォーム

EB ウイルス感染症診断フォローアップ調査のお願い

施設名: [ ] 診療科: [ ] 最終申込者: [ ] 先生  
患者登録番号: [ ] 生年月日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 性別: [ ]  
初回検査採血日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 最終検査申込日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日  
成育での最終診断:  CAEBV  EB-HLH  腫瘍様水疱症  蚊刺過敏症  その他 ( [ ] )

貴院での最終臨床診断:  CAEBV  EB-HLH  腫瘍様水疱症  蚊刺過敏症  その他 ( [ ] )  
現在の患者状態:  無治療  治療中  死亡 → 死亡日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日  
現在の症状 (複数回答可)  
 繰り返す/持続する発熱  肝臓酵素上昇(基準値の2倍以上)  肝腫大  脾腫大  リンパ節腫脹  蚊刺後潰瘍形成  
 日光過敏症  ぶどう膜炎  心機能障害  冠動脈病変(瘤など)  その他( [ ] )

最新 EBV DNA定量 (感測検査以外): [ ] ×10の [ ] 乗 copies/[ ] 単位を入力 測定日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日  
最新 EDV 加群(解析(EB-TR 別)):  未実施  実施 →  Poly  Oligo  Mono 測定日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日

最終検査申し込み以降に実施された治療 (複数選択可)  
免疫調節 →  IVIG  mPSL パルス  PSL  DEX  CsA  RTX  その他 ( [ ] )  
化学療法 →  HLH2004レジメン  VP16  
 CHOP (CsA, ADR, VCR, PSL) × [ ] 回  その他1 ( [ ] ) × [ ] 回  
 ESCAP (ETP, CA, L-Asp, PSL) × [ ] 回  その他2 ( [ ] ) × [ ] 回  
 HDCA(CA, PSL) × [ ] 回  その他3 ( [ ] ) × [ ] 回  
 Capizzi (AraC, L-Asp, PSL) × [ ] 回  その他4 ( [ ] ) × [ ] 回  
 DeVIC (DEX, VP16, IFM, CBDC) × [ ] 回  その他5 ( [ ] ) × [ ] 回

移植 →  なし  あり (→  臍帯血  血縁者骨髄  非血縁者骨髄) 末梢血 (実施日: 西暦 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日)  
\*複数回実施は備考欄に記載をお願いします

その他特記事項あれば下に入力をお願いします。

ご連絡先: 国立成育医療研究センター研究所 高度先進医療研究室 E-mail アドレス: caebv@ncchd.go.jp  
事務局使用欄 受付日: [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日

事務局が使用します。  
"フォームを送信"ボタンは押さないでください。

赤枠あり + 薄紫ハイライト: 必須入力項目  
→ 必ず入力してください

赤枠なし + 薄紫ハイライト: 必須入力項目以外  
→ 該当部分に入力してください

事務局が入力してお送りしますので、この欄は変更  
しないでください

最新のデータを入力してください。

治療法の分類が困難な場合には、「治療に関するコメント (自由記載)」と示してあるフォームに詳細を入力してください。  
別紙に記載していただいても結構です。

複数回移植を実施した場合には、「初回造血幹細胞移植」の  
データを入力してください。  
また「その他特記事項あれば下に入力をお願いします。」と示  
してあるフォームに複数回移植を実施した旨入力してください。

事務局使用欄ですので、入力しないでください