

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）

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

平成26年度～28年度 総合研究報告書

研究代表者 木村 宏

平成29（2017）年 3月

目 次

I. 総合研究報告		
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	-----	1
木村 宏		
II. 分担研究報告		
1. 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	-----	18
谷内江昭宏		
2. 慢性活動性EBウイルス感染症の免疫学的解析と診断法に関する研究	-----	22
藤原成悦		
3. 慢性活動性EBV感染症の病理所見に関する研究	-----	27
大島孝一		
4. 慢性活動性EBウイルス感染症および類縁疾患（蚊刺過敏症と種痘様水疱症）の診断基準と診療ガイドラインに関する臨床情報の解析	-----	30
岩月啓氏		
5. 慢性活動性EBウイルス感染症における蚊刺過敏症に関する研究	-----	34
浅田秀夫		
6. 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	-----	37
新井文子		
7. 同種造血幹細胞移植後のT細胞性移植後リンパ増殖性疾患に関する研究	-----	44
伊豆津宏二		
8. 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包括的治療戦略	-----	46
大賀正一		
9. 慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患に対する治療戦略のエビデンス創造に関する研究	-----	51
澤田明久		
10. 遺伝的EBウイルス関連リンパ増殖症に関する研究	-----	53
金兼弘和		
11. 慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの作成に関する研究	-----	57
笹原洋二		
12. 慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの作成に関する研究	-----	60
今留謙一		
13. 慢性活動性EBウイルス感染症におけるEBウイルスDNA量のバイオマーカーとしての有用性に関する研究	-----	69
伊藤嘉規		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	74

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))
(総合) 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症候群、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患は、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。いずれの疾患も希少かつ難治であり治療指針が未確立であるため、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、更にガイドラインに基づく登録制度 (レジストリ) を確立、診療実態の把握・治療成績・長期予後に関する疫学調査を行い、本疾患群の全体像を明らかにすることを目的としている。

平成 26 年度は、診療ガイドライン作成のために、まず診療ガイドライン作成組織を構築し、ガイドラインの大枠・作成方法・スケジュールを決定した。更に平成 15 年に制定されて以来改変されていない慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準の見直し及び改定に着手した。また、ガイドラインを作成するにあたって、必要な臨床/疫学情報・データの収集と整理を行った。

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

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チョン (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刊行は、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

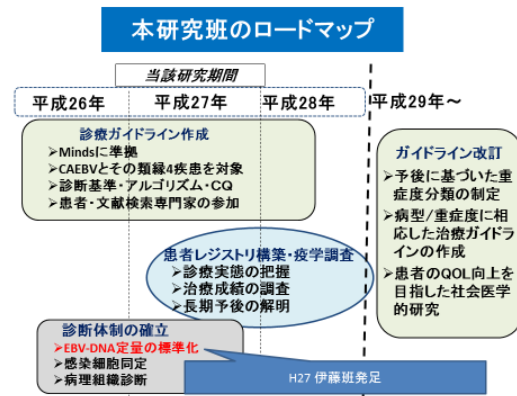
藤原成悦：国立成育医療研究センター研究所・特任研究員

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症候群、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。本疾患群は東アジアの小児および若年成人を中心に発症し、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、特定の疾患グループ/診療科に所属させることが困難であった。また、いずれの疾患も希少かつ難治であり治療指針が未確立な現在、疾患領域・診療科を超え、共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが喫緊の課題と考えた。本研究班は、4疾患に対する診療ガイドラインを作成し、更にガイドラインに基づく登録制度(レジストリ)を確立、診療実態の把握・治療成績・長期予後に関する疫学調査を行い、本疾

患群の全体像を明らかにすることを目的としている。



B. 研究方法

1) **診療ガイドライン作成**：分担研究者を中心として幅広い分野から診療ガイドライン組織を構築することとした。構成はMedical Information Network Distribution Service (Minds) に準拠した。平成26年度、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を組織し、診療ガイドライン作成を開始した。組織構成員と役割分担を表1に示す。

2) **診断基準の改定/作成**：平成15年にEBウイルス感染症研究会より公表された慢性活動性EBウイルス感染症診断基準の診断指針の内容について、近年の論文・学会発表を参考に、更新が必要と思われる部分を記載した改訂案を作成した。EBウイルス関連血球貪食症候群については新たに診断基準を作成した。

3) **患者レジストリの構築**：レジストリ構築に備え、EBV感染症研究会第10回～第23回抄録集ならびに、EBV感染症研究会事務局資料をもとに、アンケート調査状況、研究会参加状況、発表内容について調査・分析した。さらに、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)を構築した、この体制に基づいて、慢性活動性EBウイルス感染症診断を実施した。

5) **診療ガイドライン作成のための情報収**

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

(倫理面への配慮)

以上の研究は、各分担研究施設で承認の元に各種指針を遵守して、患者個人情報の保護について十分な配慮を行い、患者の文書による同意を患者の同意を得て施行した。情報収集のため、一部の分担研究者が実施した遺伝子解析についても、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。

診療ガイドライン作成組織

(1) 診療ガイドライン作成主体	学会・研究会名	厚生労働省「慢性活動性EBV感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの構築」研究班
	関連・協力学会名	日本小児感染症学会
	関連・協力学会名	日本皮膚科学会
	関連・協力学会名	日本血液学会

(2) 診療ガイドライン統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	木村 宏	名古屋大学/感染症学	日本小児感染症学会/日本ウイルス学会	
		谷内江昭宏	金沢大学/小児科学	日本小児科学会/日本小児感染症学会	
		岩月啓氏	岡山大学/皮膚科学	日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会	
		藤原成悦	成育医療研究センター/ウイルス学	日本ウイルス学会/日本癌学会	

(3) 診療ガイドライン作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	川田潤一	名古屋大学/小児科学	日本小児感染症学会	
		佐藤好隆	名古屋大学/ウイルス学	日本ウイルス学会	

(4) 診療ガイドライン作成グループ	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	大賀正一	山口大学/小児科学	日本小児血液・がん学会	SCOPE/CQ作成
		浅田秀夫	奈良県立医科大学/皮膚科学	日本皮膚科学会	SCOPE/CQ作成
		伊豆津宏二	虎ノ門病院/血液内科学	日本血液学会	SCOPE/CQ作成
		伊藤嘉規	名古屋大学/小児科学	日本小児感染症学会	SCOPE/CQ作成
		大島孝一	久留米大学/病理学	日本病理学会	SCOPE/CQ作成
		金兼弘和	東京医科歯科大学/小児科	日本小児感染症学会/日本小児血液・がん学会	SCOPE/CQ作成
		奥中咲江	CAEBV患者会代表		SCOPE/CQ作成
		川田潤一	名古屋大学/小児科学	日本小児感染症学会	SCOPE/CQ作成
		木村 宏	名古屋大学/ウイルス学	日本小児感染症学会/日本ウイルス学会	SCOPE/CQ作成

(5) システムティックレビューチーム	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	小嶋智美	日本医学図書館協会/ヘルスサイエンス情報	日本医学図書館協会	文献リスト作成
	石原千尋	名古屋大学附属図書館/ヘルスサイエンス情報	日本医学図書館協会	文献リスト作成
	金田佳子	富山大学附属図書館/ヘルスサイエンス情報	日本医学図書館協会	文献リスト作成
	新井文子	東京医科歯科大学/血液内科学	日本血液学会	CQ回答作成
	今留謙一	成育医療研究センター/ウイルス学	日本ウイルス学会	CQ回答作成
	笹原洋二	東北大学/小児科学	日本小児血液・がん学会	CQ回答作成
	澤田明久	大阪府立母子保健総合医療センター/小児科学	日本小児血液・がん学会	CQ回答作成
	濱田利久	岡山大学/皮膚科学	日本皮膚科学会	CQ回答作成
	村松秀城	名古屋大学/小児科学	日本小児血液・がん学会	CQ回答作成
	和田泰三	金沢大学/小児科学	日本小児感染症学会	CQ回答作成

(6) 外部評価委員会	氏名	所属機関/専門分野	所属学会
	菊田 敦	福島県立医科大学/小児腫瘍学	日本小児血液・がん学会
	中野貴司	川崎医科大学/小児科学	日本小児感染症学会
	小松則夫	順天堂大学/血液内科学	日本血液学会

C. 研究結果

1) 診療ガイドライン作成：

平成 26 年に診療ガイドライン作成組織を構築した組織は、大筋の方針を決める統括委員会、ガイドラインの草稿・推奨を作る作成グループ、システマティックレビューチームの三層構造とした。医学・医療の専門家以外にも、患者の会代表、図書館協会委員を加えた。また、外部評価委員として、日本小児・血液がん学会・日本小児感染症学会・日本血液学会から委員を出していただいた。「ガイドラインの作成手順およびスケジュール」(表 2)に示したごとく、統括委員会・作成委員会を通し、各疾患の定義・位置づけを確認し、慢性活動性 EBV 感染症診断基準の改定、疾患スコープ・クリニカルクエスチョン (CQ) 作成にあたった。

平成 27 年度は、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。

2) 診断基準

EB ウイルス感染症研究会がかつて定めた

慢性活動性 EB ウイルス感染症診断指針を、EB ウイルス感染症研究会での公開討論 (平成 27 年 3 月 15 日) を踏まえ、平成 27 年第一回班会議 (平成 27 年 6 月 27 日) にて議論した。診断基準に加え、重症度分類も加味した形で、慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準 (2015 年厚生労働省研究班) としてまとめた (表 3)。臨床経過の記述をより具体的にし、伝染性単核症症状の持続期間を 3 か月以上とした。補足条項では、種痘様水疱症・蚊刺過敏症と本症との関連についての記述を加えた。更に、本症は EB ウイルスが T/NK 細胞に感染し増殖することが病態の中心であるとの理解が進んだ。そのため、診断指針では補足条項に記載されていた感染細胞の同定を診断基準の一項目として設定している。

EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症は、EBV の活動性感染があり血球貪食性リンパ組織球症の診断基準を満たすものと定義されるが、これまで、国内外いずれにおいても明確な診断基準が存在しなかった。本ガイドライン作成を機に、血球貪食性リンパ組織球症の国際診断基準を元に、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症の診断基準を作成した (表 4)。

3) 患者レジストリの構築：

平成 26 年度に情報収集を行ったところ、慢性活動性 EB ウイルス感染症が、指定難病に選定される可能性があることが明らかとなった。指定難病になれば、厚労省の指導の元、患者申請・情報収集を行うことになる。しかし、慢性活動性 EB ウイルス感染症と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。

表2 ガイドライン作成手順およびスケジュール		タイムスケジュール
作成目的の明確化	↓	2014年6月22日
作成主体の決定	↓	2014年6月22日
事務局・診療ガイドライン作成組織の編成 第一回診療ガイドライン統括委員会	↓	2014年8月30日
診断基準改訂/アルゴリズム・CQ作成開始 第一回診療ガイドライン作成委員会	↓	2014年 12月2日
診断基準改訂/アルゴリズム・CQ 討議(第 24回EBウイルス感染症研究会)	↓	2014年 3月15日
第二回診療ガイドライン統括委員会 第二回診療ガイドライン作成委員会	↓	2015年 6月27日
アルゴリズム・CQ決定、SR開始	↓	2015年 8月3日
外部評価(中間報告)	↓	2015年 8月24日
推奨文・解説 提出	↓	2015年 12月11日
第三回診療ガイドライン作成委員会 推奨文・要約のブラッシュアップ	↓	2015年 12月23日
CQ推奨文の討議(第25回EBウイルス感染 症研究会)	↓	2016年 3月20日
診療ガイドライン作成委員の投票によりCA 推奨の決定	↓	2016年 4月11日
第三回診療ガイドライン作成委員会 診療ガイドライン草案決定	↓	2016年 6月 26日
外部評価・パブリックコメント募集	↓	2016年 7月
公開・出版	↓	2016年 11月
普及・導入・評価	↓	2016～2019年 予定
改訂	↓	2019年 予定

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

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

以上の 4 項目を満たすこと。

補足条項

- 1) 「伝染性単核症様症状」とは、一般に発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫などをさす。加えて、血液、消化器、神経、呼吸器、眼、皮膚(種痘様水疱症・蚊刺過敏症)あるいは心血管合併症状・病変(含動脈瘤・弁疾患)などを呈する場合も含む。初感染に伴う EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症で皮膚症状のみのものは CAEBV には含めない。臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症・蚊刺過敏症は、CAEBV の範疇に含める。経過中しばしば EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、T 細胞・NK 細胞性リンパ腫・白血病などの発症をみるが、この場合は、基礎疾患としての CAEBV の診断は変更されない。
- 2) PCR 法を用い、末梢血単核球分画における定量を行った場合、一般に 10^{25} (=316) コピー/ μ g DNA 以上がひとつの目安となる。定性の場合、健常人でも陽性となる場合があるので用いない。組織診断には *in situ* hybridization 法等による EBER 検出を用いる。
- 3) EB ウイルス感染標的細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色またはマグネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析(B 細胞、T 細胞、NK 細胞などを標識)と EBNA、EBER あるいは EB イルス DNA 検出などを組み合わせる。
- 4) 先天性・後天性免疫不全症、自己免疫・炎症性疾患、膠原病、悪性リンパ腫(Hodgkin リンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫-非特定型など)、白血病(アグレッシブ NK 細胞白血病など)、医原性免疫不全などは除外する。鑑別診断、病型の把握のために以下の臨床検査の施行が望まれる。
 - a) EB ウイルス関連抗体価

蛍光抗体法による測定では、一般に VCA-IgG 抗体価 640 倍以上、EA-IgG 抗体価 160 倍以上が、抗体価高値の目安となる。加えて、VCA-IgA、VCA-IgM および EA-IgA 抗体がしばしば陽性となる。患者では抗体価が高値であることが多いが、必要条件ではなく、抗体価高値を認めない症例も存在する。
 - b) クローナリティの検索
 1. EB ウイルス terminal repeat probe を用いた Southern blot 法
 2. 遺伝子再構成検査(T 細胞受容体など)
 - c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価
 1. 一般的な病理組織所見
 2. 免疫組織染色
 3. 染色体分析
 4. 遺伝子再構成検査(免疫グロブリン、T 細胞受容体など)
 - d) 免疫学的検討
 1. 末梢血マーカー分析(含 HLA-DR)
 2. 一般的な免疫検査(細胞性免疫 [含 NK 細胞活性]・抗体・補体・食細胞機能など)
 3. 各種サイトカイン検索

重症度分類

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

重症:全身症状・主要臓器の合併症がある症例。

表 4 EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)の診断基準(厚生労働省研究班, 2015年)

以下の1と2のいずれも満たす

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

付記

- 1) 診断に有用な所見:
 - (a) 髄液の細胞増多(単核球)および/または髄液蛋白増加
 - (b) 肝で慢性持続性肝炎に類似した組織像
- 2) 診断を示唆する他の所見:
髄膜刺激症状、リンパ節腫大、黄疸、浮腫、皮疹、肝酵素上昇、低蛋白・低 Na 血症、VLDL 値上昇、HDL 値低下
- 3) 発症時に上記の基準をすべて満たすわけではなく、経過と共にいくつかを満たすことが少なくない。基準を満たさない場合は注意深く観察し、基準を満たした(同時期に症状・所見が揃った)時点で診断する。

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）

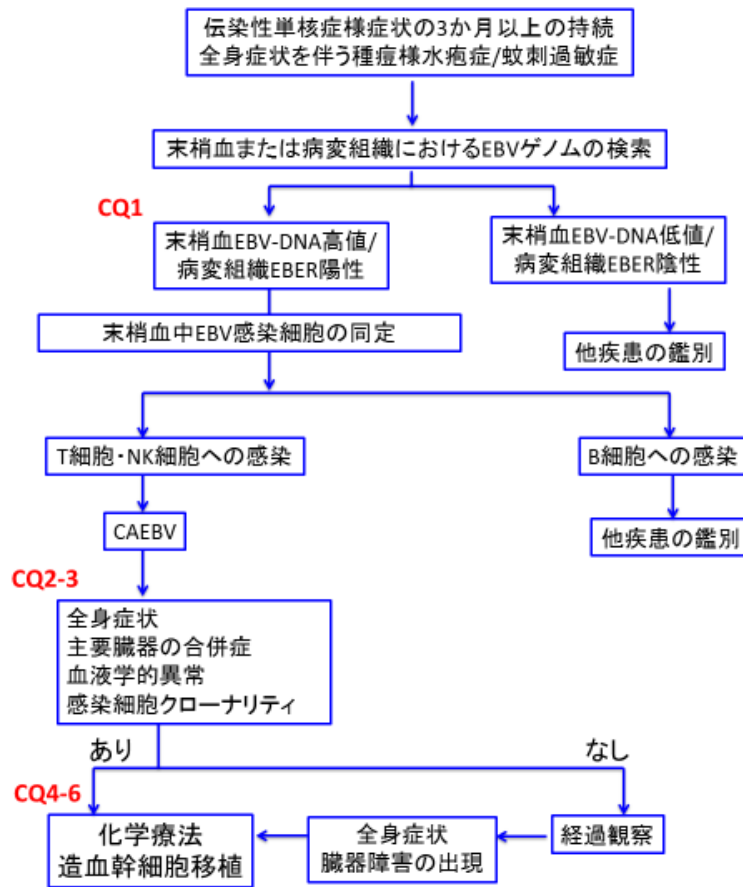


図2 EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症（EBV-HLH）に対する診療アルゴリズム

EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)

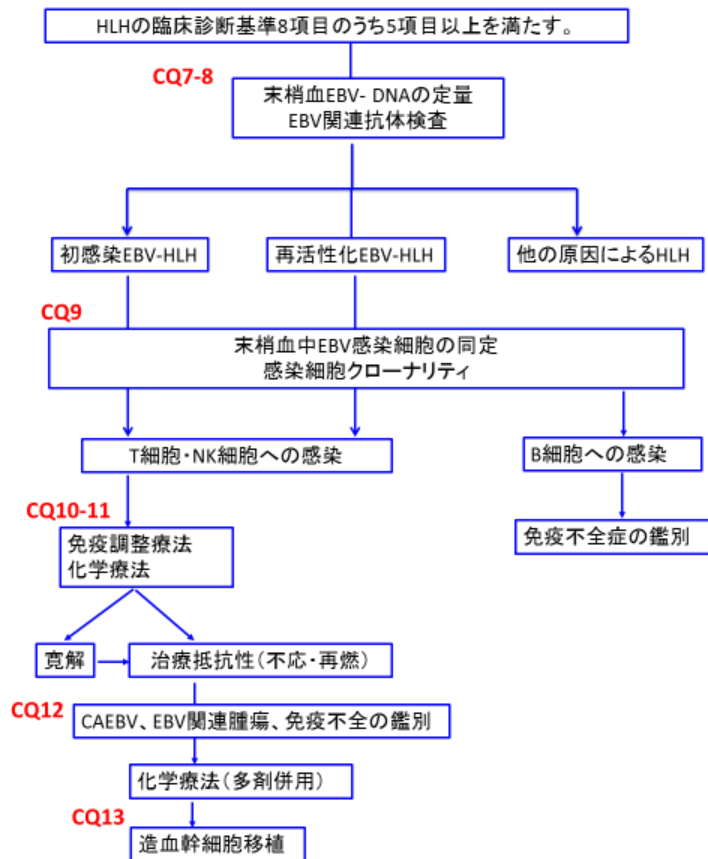


図3 種痘様水疱症に対する診療アルゴリズム (慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016 [診断と治療社] より引用)

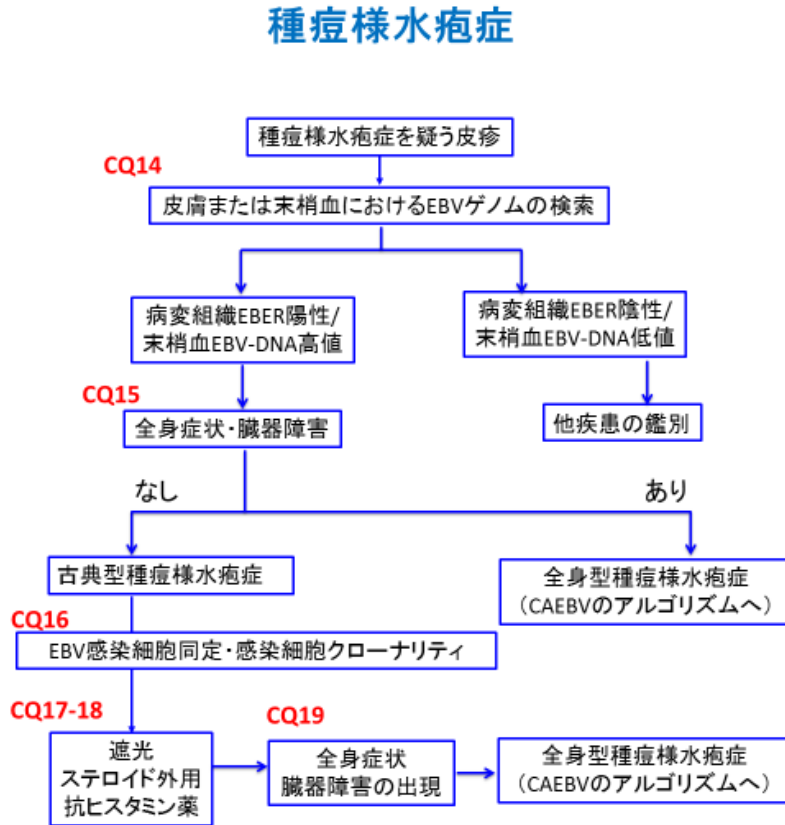
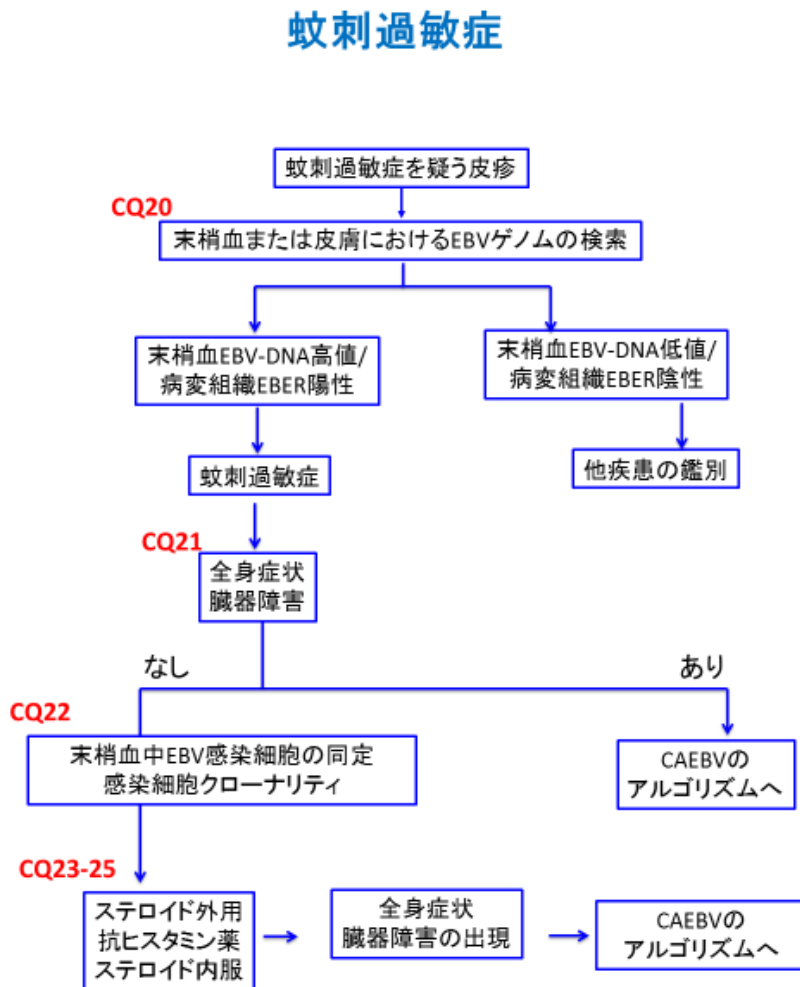


図 4 蚊刺過敏症に対する診療アルゴリズム



4) **中央診断体制の構築**：平成 26 年度に中央診断体制（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）を構築した。この中央診断体制に基づいて平成 27 年度以降、慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の中央診断を実施し・患者集積をした。

5) **診療ガイドライン作成のための情報収集**：各分担研究者がガイドライン作成および診療実態・治療成績・長期予後の把握のための情報収集を行った。個々の結果に関しては、分担研究報告書を参照されたい。

D. 考察

本疾患群は我が国をはじめとする東アジアの小児および若年成人を中心に発症する。遺伝因子、感染因子など複数の要因が関わり、全身・局所的な病変を来すため、特定の疾患グループ/診療科に帰属させることが困難であった。患者の会（SHAKE の会、<http://caebv.com>）との交流会においても、患者はしばしば受診診療科/施設に悩み、未だ医療従事者の認知が乏しく、しかるべき診断・治療を受けるまでに長期間を要していること、そして生活面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。よって、疾患領域・診療科を超え、共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが急務であると考えた。また、医療の均てん化を図るべく、診断体制を整備することも喫緊の課題であった。本疾患群に対して、診療科/領域そして小児/成人の枠を超えた研究体制を構築し、診療ガイドラインの作成・公開することにより、患者は早期に適切な医療を享受できる。

本研究班では、まず初年度に中央診断体制と確立した。次いで、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」を発刊することができた。

一方で、本研究期間内に疾患レジストリは完成に至らなかった。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。今後、一刻も早く疾患レジストリ/バイオバンクの設立が望まれる。

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 疾患に対する中央診断体制を確立し、各々の疾患に対する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. 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
12. 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
13. Suzuki M, Takeda T, Nakagawa H, Iwata S, Watanabe T, Siddiquey MN, Goshima F, Murata T, Kawada JI, Ito Y, Kojima S, Kimura H. The heat shock protein 90 inhibitor BIIB021 suppresses the growth of T and natural killer cell lymphomas. *Front Microbiol* 6:280, 2015
14. Watanabe T, Narita Y, Yoshida M, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. The Epstein-Barr virus BDLF4 gene is required for efficient expression of viral late lytic genes. *J Virol* 89(19):10120-4, 2015
15. Narita Y, Sugimoto A, Kawashima D, Watanabe T, Kanda T, Kimura H, Tsurumi

- T, Murata T. A herpesvirus specific motif of Epstein-Barr virus DNA polymerase is required for the efficient lytic genome synthesis. *Sci Rep* 5:11767, 2015
16. Morishima S, Nakamura S, Yamamoto K, Miyauchi H, Kagami Y, Kinoshita T, Onoda H, Yatabe Y, Ito M, Miyamura K, Nagai H, Moritani S, Sugiura I, Tsushita K, Mihara H, Ohbayashi K, Iba S, Emi N, Okamoto M, Iwata S, Kimura H, Kuzushima K, Morishima Y. Increased T-cell responses to EBV with high viral load in patients with EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56:1072-8, 2015
 17. Coleman CB, Wohlford EM, Smith NA, King CA, Ritchie JA, Baresel PC, Kimura H, Rochford R. Epstein-Barr virus Type 2 latently infects T-cells inducing an atypical activation characterized by expression of lymphotactic cytokines. *J Virol* 89:2301-12, 2015
 18. 木村 宏. Epstein-Barr ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患. 血液専門医テキスト第 2 版 日本血液学会、編. 南江堂、p437-439, 2015
 19. 村田貴之、木村 宏. EBV による発がん機構. *血液内科* 71:181-186, 2015
 20. Kimura H, Karube K, Ito Y, Hirano K, Suzuki M, Iwata S, Seto M. Rare occurrence of JAK3 mutations in NK cell neoplasms in Japan. *Leukemia & Lymphoma* 55:962-3, 2014
 21. Siddiquey MN, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer- cell lymphoma. *Cancer Sci* 105:713-722, 2014
 22. Ito T, Kawazu H, Murata T, Iwata S, Arakawa S, Sato Y, Kuzushima K, Goshima F, Kimura H. Role of latent membrane protein 1 (LMP1) in chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV)-derived T/NK cell proliferation. *Cancer Med* 3: 787-795, 2014
 23. Kanazawa T, Hiramatsu Y, Iwata S, Siddiquey MN, Sato Y, Suzuki M, Ito Y, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab for the treatment of EBV-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases. *Clin Cancer Res* 20:5075-84, 2014
 24. Kawada JI, Ito Y, Iwata S, Suzuki M, Kawano Y, Kanazawa T, Siddiquey MN, Kimura H. mTOR inhibitors induce cell cycle arrest and inhibit tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells. *Clin Cancer Res* 20:5412-22, 2014
 25. Kawano Y, Kawada J, Ito Y. Epstein-Barr Virus MicroRNAs in Plasma as Potential Biomarkers for Chronic Infections. *J Infect Dis* 209:1298-1300, 2014.
 26. 木村 宏、高橋恵美子、大島孝一. 小児 EBV 陽性 T 細胞性リンパ増殖性疾患. リンパ腫アトラス, 森茂郎、監修. 文光堂, p174-177, 2014
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
12. 木村 宏. CAEBV 診療ガイドラインの概要と進捗状況. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 ワークショップ. 東京、2016 年 3 月 20 日
13. Murata T, Kimura H. Epstein-Barr virus: Replication and Pathogenesis. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. 福岡、2015 年 11 月 22 日
14. 木村 宏. 感染症関連ガイドライン: これまでとこれから ヘルペスウイルス感染症. 第 47 回日本小児感染症学術集会 シンポジウム. 福島, 2015 年 10 月 31 日
15. 伊藤嘉規, 鈴木道雄, 川田潤一, 木村宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症における診断的意義のある末梢血単核球分画中ウイルス DNA 量の解析. 第 47 回日本小児感染症学会. 福島. 2015 年 10 月 31 日-11 月 1 日
16. Murata T, Sato Y, Kanda T, Yoshiyama H,

- Goshima F, Kimura H. Induction of Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1 by transcription factor AP2. 第74回日本癌学会学術総会. 名古屋、2015年10月8日
17. Kimura H. EBV Infection and Hematological Malignancy. 27th International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases Symposium. Paris, Sep 21, 2015
18. Kawada JI, Torii Y, Suzuki M, Murata T, Yoshiyama H, Kimura H, Ito Y. EBV infection of human monocytes induces AIM2 inflammasome activation. 40th Annual International Hepesvirus Workshop, Boise, USA, July 25-29, 2015
19. Ando S, Kawada JI, Suzuki M, Watanabe T, Torii Y, Murata T, Kimura H, Ito Y. Antitumor activity of Tofacitinib on Epstein-Barr virus-associated lymphoma cells. 40th Annual International Hepesvirus Workshop, Boise, USA, July 25-29, 2015
20. Watanabe T, Kimura H, Goshima F, Murata T. Roles of Epstein-Barr virus BGLF3.5 Gene and Two Upstream Open Reading Frames in Lytic Viral Replication in HEK293 Cells. 40th Annual International Hepesvirus Workshop, Boise, USA, July 25-29, 2015
21. 鈴木道雄、岩田誠子、Siddiquey MNA、佐藤好隆、伊藤嘉規、五島典、村田貴之、木村宏. EBV 関連 T/NK リンパ腫・リンパ増殖性疾患に対するヒト化抗 CCR4 抗体の効果の解析. 第62回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014年11月10日.
22. 村田貴之、伊藤卓冬、川津英賢、岩田誠子、佐藤好隆、五島典、木村宏. 慢性活動性 EBV 感染症における LMP1 の役割. 第73回日本癌学会学術総会、横浜、2014年9月25日.
23. Kimura H. International Session- Epstein-Barr virus-associated lymphomas-. Current understanding of the role of Epstein-Barr virus in lymphomagenesis. The 12th annual meeting of Japanese Society of Medical Oncology, Fukuoka, July 18, 2014
24. Siddiquey MNA, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer-cell lymphoma. The 39th International Herpesvirus Workshop, Kobe, July 22, 2014
25. 木村 宏. シンポジウム「ウイルス感染症診療のこれから」ウイルス関連血球貪食症候群. 第55回臨床ウイルス学会. 札幌. 2014年6月15日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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 EBV 感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と
患者レジストリの構築に関する研究

研究分担者：谷内江昭宏 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

研究要旨

慢性活動性 EBV 感染症とその類縁疾患の診療ガイドラインを作成するにあたり、個々の疾患の病態を明確に理解し、診断指標を提示することも重要な作業となる。本研究では、分担研究者らが従来より提唱している EBV-HLH の早期診断について、より多くの症例を積み重ねて得られた経験をもとに血清サイトカイン解析と細胞解析の意義についてまとめた。Neopterin、sTNF-RII を中心とした炎症性サイトカインの高値と、末梢血中 HLA-DR⁺⁺ CD5⁻ CD8⁺ T 細胞クローンの異常増加は本疾患に特徴的な所見であることが確認された。これらの手法を早期診断・早期治療介入の有用なツールとして提案する。

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 EBV 関連リンパ組織球症 (EBV-HLH) の早期診断と病態評価の方法について検討する。

B. 研究方法

対象：EBV-HLH が疑われ、紹介施設より病態評価ならびに感染細胞の同定を依頼されて症例を対象とした。また、種々の炎症性疾患ならびに重症伝染性単核症 (重症 IM) を対照とした。

方法：サイトカインについては、血清 neopterin、IL-6、IL-18、sTNF-RI、sTNF-RII について ELISA 法により定量、さらにこれら複数の炎症指標のパターンを radar chart に表示してプロファイル解析を施行。末梢血リンパ球亜群分布は、flow cytometry (FCM) 法により解析。さらに、TCR V β repertoire 特異抗体を用いて V β repertoire

分布を評価し、単クローン性細胞増殖の可能性について検討した。また異常 CD8⁺T 細胞について、CD8⁺T 細胞における HLA-DR 発現ならびに CD5 発現を同時に解析し、HLA-DR⁺⁺ CD5⁻ 細胞集団の有無を確認した。

本研究は金沢大学医学倫理委員会における審査・承認を得て施行した。

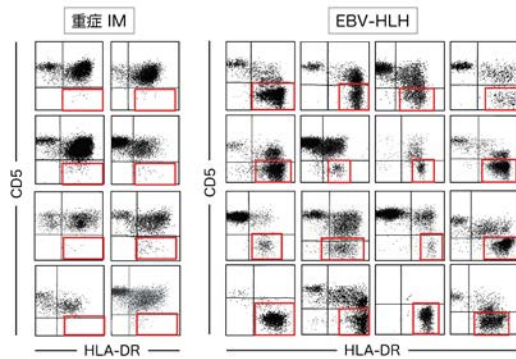
C. 研究結果

今回の研究では、EBV-HLH と診断した症例について、血清サイトカイン・プロファイルならびに細胞解析によりその病態の変化を経時的に評価した。比較して用いた臨床指標は末梢血中の EBV copy 数、フェリチン値である。

EBV-HLH 発症早期の細胞解析では、CD8⁺T 細胞中に HLA-DR 強陽性、CD5 陰性細胞集団が多数確認された。多くの症例では、市販の抗 V β 抗体で確認できる V β repertoire 陽性細胞の増殖を検出することが可能であった。このような特徴的な細胞集団は EBV

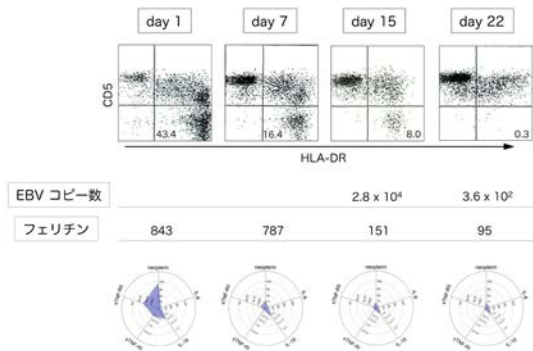
感染細胞であること、クローン性の増殖を反映していることが確認された。一方、重症 IM 症例ではこのような細胞集団の増殖は確認されなかった (図 1)。

図 1 : EBV-HLH における CD5/HLA-DR 発現



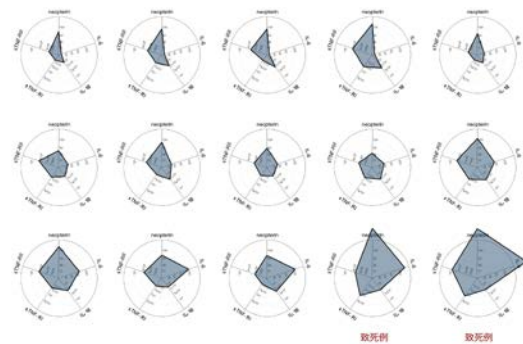
このような異常細胞集団は治療介入による症状改善とともに次第に減少し、消失した。それに伴い血清サイトカイン値、フェリチン値も低下、EBV copy 数も著明に低下した (図 2)。

図 2 : EBV-HLH の臨床経過と感染細胞の減少



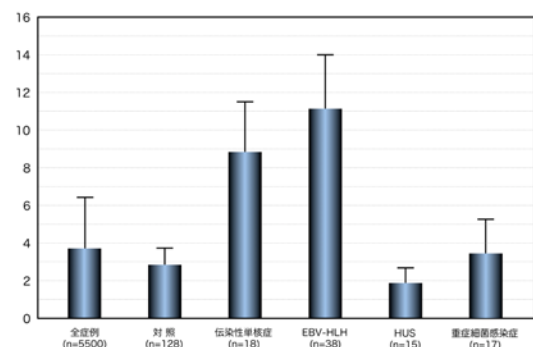
血清サイトカイン・プロファイル解析では、多くの炎症性サイトカインが高値を示したが、特に neopterin の増加が著しく特徴的であった。急性 EBV 感染症である伝染性単核症においても類似のパターンが認められたが、その程度は軽度であり、両者では炎症病態の重症度が異なることが示唆された (図 3)。

図 3 : EBV-HLH における血清サイトカイン



さらに、EBV-HLH のような強いリンパ球・組織球の活性化や増殖を伴う炎症病態では sTNF-R2 優位のパターンが認められる可能性が示唆された。そこで sTNF-R2/ R1 比率を算定して、疾患による特徴を比較検討した。検討対象としては、正常対照、伝染性単核症、EBV-HLH に加えて、HUS ならびに重症細菌感染症などのいずれも強い炎症性サイトカイン産生を特徴とする疾患である。正常対照に比べ、伝染性単核症や EBV-HLH では明らかに sTNF-R2 優位の炎症病態が特徴的であり、一方 HUS や重症細菌感染症ではこのような特徴は全く認められなかった (図 4)。

図 4 : EBV-HLH における sTNFR2/1

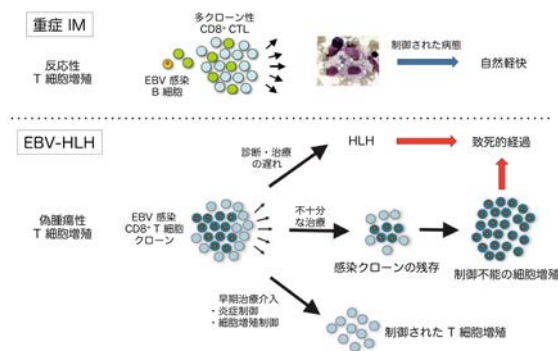


D. 考察

EBV 感染に関連した重篤な病態の中でも、血球貪食を伴う病態はしばしば致命的な経過をたどることから、早期の的確な診断と治療介入が必須である。一方で、EBV 関連血球貪食症候群 (EBVAHS) という診断名は、その病態の本質が全く異なる二つ

の疾患が混同されている可能性が示唆される。B 細胞への EBV 感染と反応性の T 細胞活性化にとどまる重症 IM と、CD8⁺ T 細胞クローンへの ectopic な感染と活性化・増殖を本態とする EBV-HLH は発症当初より明確に区別されるべき病態である (図 5)。

図 5 : EBV-HLH における sTNFRII/I



今回の検討では、典型的なリンパ増殖性疾患である EBV-HLH で RII/RI 比率の著しい増加ならびに neopterin の異常高値が認められることが明らかとなった。類似の傾向は重症 IM 症例でも観察されたが、その重症度は異なっていた。またこのような特徴は病態と密接に関連して変動することも確認された。これらの結果から、血清サイトカインの中でも sTNF-Rs の分布が、炎症病態の正確な評価指標として、さらに治療反応性を見るための評価指標として有用であることが示唆された。また、末梢血リンパ球の詳細な解析、特に CD8⁺ T 細胞の CD5/HLA-DR 発現の検討が EBV-HLH と重症 IM の鑑別ならびに前者の早期診断に極めて有用であることが確認された。

E. 結論

EBV-HLH ならびに関連疾患の早期診断、病態評価のため①リンパ球解析、特に CD8⁺ T 細胞の表面抗原解析と、②血清サイトカイン定量、特に sTNF-Rs の定量が有用であることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takamatsu H, Araki R, Nishimura R, Yachie A, Espinoza JL, Okumura H, Yoshida T, Kuzushima. Epstein-Barr virus-associated leukemic lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Virol.* 2016; 80: 82-86.
2. Wada T, Akagi T, Muraoka M, Toma T, Kaji K, Agematsu K, Koeffler HP, Yokota T, Yachie A. A Novel In-Frame Deletion in the Leucine Zipper Domain of C/EBP ϵ Leads to Neutrophil-Specific Granule Deficiency. *J Immunol.* 2015; 195: 80-6.
3. Wada T, Yasumi T, Toma T, Hori M, Maeda S, Umeda K, Heike T, Adachi S, Usami I, Yachie A. Munc13-4 deficiency with CD5 downregulation on activated CD8⁺ T cells. *Pediatr Int.* 2015; 56: 605-8.
4. Wada T, Kanegane H, Ohta K, Katoh F, Imamura T, Nakazawa Y, Miyashita R, Hara J, Hamamoto K, Yang X, Filipovich AH, Marsh RA, Yachie A. Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. *Cytokine.* 2014; 65: 74-8.
5. Wada T, Itoh M, Maeba H, Toma T, Niida Y, Saikawa Y, Yachie A. Intermittent X-linked thrombocytopenia with a novel WAS gene mutation. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61: 746-8.

2. 学会発表

1. 東馬智子、松田祐介、村岡正裕、白橋徹志郎、梅暁子、岡本浩之、和田泰三、谷内江昭宏. 急性 EBV 感染症における血中可溶性 TNF 受容体濃度の検討. 第 48 回日本小児感染症学会 岡山. 2016 年 11 月 20 日

2. 村岡正裕、榊原康久、和田泰三、東馬智子、谷内江昭宏、赤木紀之、横田崇. 好中球二次顆粒欠損症における新規 C/EBP ϵ 変異の機能解析. 第 118 回日本小児科学会学術集会 大阪. 2015 年 4 月 17 日.
3. 和田泰三. XIAP 欠損症：全身性若年性特発性関節炎との類似点. 金沢. 第 25 回日本小児リウマチ学会. 2015 年 10 月 9 日.
3. 村岡正裕、榊原康久、横山忠史、清水正樹、和田泰三、東馬智子、谷内江昭宏、水田麻雄、笠井和子、中岸保夫. MAS の診断における EBV-HLH の鑑別と末梢血リンパ球解析の重要性. 第 24 回日本小児リウマチ学会. 仙台. 2014 年 10 月 3 日.
4. 和田泰三、金兼弘和、太田和秀、谷内江昭宏. XIAP 欠損症における血清 IL-18 の持続高値. 名古屋. 第 117 回日本小児科学会. 2014 年 4 月 11 日.

G. 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))
(総合) 研究報告書

慢性活動性 EB ウイルス感染症の免疫学的解析と診断法に関する研究

研究分担者 藤原成悦

国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー・感染研究部 特任研究員

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス (EBV) 感染症 (CAEBV) は、EBV が感染した T 細胞あるいは NK 細胞のモノクローナルな増殖を特徴とする。本研究では、EBV 感染細胞の増殖機構を解明し、CAEBV の新規診断法や革新的治療法の開発に応用することを目的として、CAEBV 患者の EBV 感染細胞で発現される EBV 蛋白質の機能解析や、感染細胞の免疫学的解析を行った。EBV 感染細胞の同定が困難であった CAEBV の 1 例において、末梢血単核細胞の一部を免疫不全マウスに移植することにより、感染細胞の正確な同定が可能であった。増殖する EBV 感染細胞の全てで発現されているウイルス蛋白質 EBNA1 は遺伝子の点突然変異の頻度を上昇させることが示唆された。また、EBNA2 は IgG 発現を抑制し、染色体転座があり c-Myc 遺伝子が Ig 重鎖エンハンサーの制御を受ける場合は、c-Myc 遺伝子の発現をも抑制することが示された。このことが EBNA2 による Akata 細胞の増殖抑制に関わることが考えられる。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス (EBV) 感染症 (CAEBV) は、EBV が感染した T 細胞あるいは NK 細胞のモノクローナルな増殖を特徴とするが、その増殖機構は不明である。本研究では、CAEBV 患者の EBV 感染細胞で発現される EBV 蛋白質の機能解析や、感染細胞の免疫学的解析を通じて、増殖機構を解明し、CAEBV の新規診断法や革新的治療法の開発に応用することを目的とする。

B. 研究方法

1. 異種移植を応用した CAEBV における EBV 感染細胞同定法

末梢血単核細胞より CD56+細胞を磁気ビーズ付抗体により除去した後、 5×10^5 個の

細胞を 6 週齢の雌 NOG マウスの尾静脈内に接種した。接種後毎週末梢血 EBV DNA 量を測定し、 1×10^5 copies/ μ g DNA に達した段階で安楽死させた。全採血を行い、磁気ビーズ結合抗体により得られた各リンパ球分画の EBV DNA 量を測定した。

2. EB ウイルス蛋白質 EBNA1 が突然変異頻度に与える影響の解析

ヒト B 細胞株 BJAB に EBNA1 発現ベクター pOH-SGE1 を導入し、EBNA1 発現クローンを 5 株作製した。同時に、ベクター pOH のみを導入した対照クローン 6 株を作製した。これらの細胞を 5μ M の 6-thioguanine (6-TG) 添加培養液で培養し、*hprt* 遺伝子の変異により 6-TG 耐性を獲得した細胞の出現頻度を測定した。また、EBV 感染 BJAB ク

ローン BJ/rEBV/9-9、EBNA1 発現 BJAB クローンの 1 つ BJ/OH-E1/7、および対照の 2 クローン (BJ/OH/4 および BJ/OH/5) に変異解析用シャトルベクター-pZ189 を導入して変異頻度を測定した。

3. c-Myc 転座を有する EB ウイルス感染細胞における EBNA2 による細胞表面 IgG および c-Myc 発現の抑制に関する研究

テトラサイクリン (tet) 制御下で野生型および RBP-J κ 結合部位欠損 EBNA2 を発現させる 2 種類のプラスミド (pTet-SGE2 と pTet-SGE2(del.248-382)) を作製し、EBV 陽性および陰性の Akata 細胞に導入した。Akata 細胞が発現する表面 IgG をフローサイトメトリーで、c-Myc たはウエスタンブロット法で検出した。

(倫理面への配慮)

本研究は直接ヒトを対象とする医療行為を含まないが、CAEBV 患者由来ヒト細胞を利用するため、ヘルシンキ宣言に則った倫理的配慮を必要とする。患者本人あるいは保護者に対して、本研究に関する十分な説明を文書と口頭で行い、自由意思による同意書への署名を得ることによりインフォームドコンセントを取得した。試料および臨床情報は匿名化され、患者の個人情報厳重に管理された。動物実験においては、動物実験指針を遵守し、動物愛護の観点から十分な配慮をした。本研究は国立成育医療研究センターの倫理審査委員会および実験動物委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 異種移植を応用した CAEBV における EBV 感染細胞同定法

EBV 感染細胞を含む主たる分画が CD56+CD8-CD16+であった一人の CAEBV 患者において、CD8+分画にも EBV 感染細胞が存在することを示唆するデータが得られたが、検体量が限られていたのでそれ以上の詳細

な解析が不可能であった (図 1A)。そこで、末梢血単核細胞から CD56+分画を除いてから NOG マウスに接種したところ、EBV 感染細胞が生着し、そのフェのタイプは CD56-CD16+CD8+であった (図 1B)。これより、この患者では、CD56+CD8-CD16+の主たる感染細胞集団の他に、CD56-CD16+CD8+のマイナーな感染細胞集団が存在することが明確に示された。

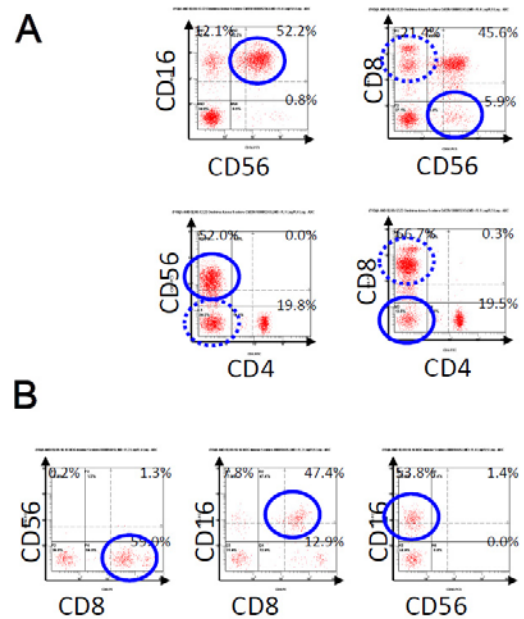


図 1. NOG マウスへの移植を介する EBV 感染細胞分画の決定. A. 患者末梢血単核細胞の解析. EBV DNA が確実に検出された分画を実線、低レベルで検出された分画を破線の丸で示す. B. 患者細胞を移植したマウス末梢血の解析. 患者末梢血単核細胞から CD56+細胞を除去した後 NOG マウスに移植した。EBV 感染細胞が生着した後末梢血単核細胞を解析した。EBV DNA が確実に検出された分画を実線の丸で示す。

2. EB ウイルス蛋白質 EBNA1 が突然変異頻度に与える影響の解析

EBNA1 発現 BJAB 細胞における 6-TG 耐性細胞出現頻度は $6.1 \pm 1.1 \times 10^{-6}$ であり、対照の $1.9 \pm 1.3 \times 10^{-6}$ に比べて高い値を示した (表 1)。また、BJ/rEBV/9-9 および BJ/E1/7 で複製された pZ189 の変異頻度はそれぞれ $3.40 \pm 2.58 \times 10^{-4}$ 、 $3.11 \pm 1.46 \times 10^{-4}$ 、対照

の BJ/OH/4 と BJ/OH/5 で複製された pZ189 の変異頻度はそれぞれ $1.13 \pm 0.50 \times 10^{-4}$ および $1.18 \pm 0.42 \times 10^{-4}$ であった。回収された pZ189 の *supF* 遺伝子の塩基配列を解析したところ様々な変異の存在が確認された。

3. c-Myc 転座を有する EB ウイルス感染細胞における EBNA2 による細胞表面 IgG および c-Myc 発現の抑制に関する研究

Tet を培養液から除去し野生型 EBNA2 を発現させると 24 時間後に IgG 発現が著減したが、48 時間後にはほぼ回復した。RBP-J κ 結合部位 (248-382) を欠損する EBNA2 を発現させた場合は上記の IgG 発現の変化を誘導しなかった。陰性対照として EBNA1 を発現させた場合も IgG 発現の抑制は認められなかった。IgG 発現の抑制に伴い c-Myc 蛋白質のレベルも 24 時間で低下し 48 時間で回復した。

D. 考察

複数の lineage に EBV が感染している場合や血液量が少ない場合など感染細胞のフェノタイプ決定が困難である場合に、NOG マウスへの移植を行うことにより正確な解析が可能になる場合があると考えられた。ただし、複数の感染細胞クローンが存在する場合、どのクローンも同じ効率でマウスに生着し同じスピードで増殖するかどうかは、ケースにより異なる可能性も考えられ、今後の検討が必要である。

EBNA1 発現細胞では遺伝子の突然変異頻度が上昇している可能性が示された。EBV がコードする EBNA1、LMP1、EBNA3C が染色体異常の頻度を上昇させる (genetic instability) ことがこれまでに報告されているが、点突然変異を誘発するという報告はないと考えられる。EBNA1 は慢性活動性 EBV 感染症の EBV 感染 T/NK 細胞など、増殖状態にある EBV 感染細胞の全てで発現されるため、これらの細胞では非感染細胞と比べて高率に変異が生じ、悪性細胞の出現頻

度が高まる可能性があると考えられる。

EBNA2 により IgM 発現が抑制されること、また染色体転座により IgM 遺伝子エンハンサーの支配下にある c-Myc も転写が抑制されることがすでに報告されている。今回の実験により、この現象が IgG についても確認され、EBNA2 発現が継続しているにも関わらず IgG 発現の抑制が一過性であること、さらに RBP-J κ との結合を介することが示唆された。Akata 細胞の増殖は IgG 遺伝子との相互転座による c-Myc の過剰発現に依存すると考えられるため、EBNA2 による Akata 細胞の増殖抑制は、この c-Myc 発現抑制によるものと推測された。

E. 結論

複数の lineage に EBV が感染している場合や血液量が少ない場合など感染細胞のフェノタイプ決定が困難である場合に、NOG マウスへの移植を行うことにより正確な解析が可能になる場合があると考えられた。EBNA1 発現細胞では遺伝子点突然変異の頻度が上昇していることが示唆された。Akata 細胞では EBNA2 により IgG 発現が抑制され、染色体転座により IgG と同様の発現制御を受ける c-Myc の発現も抑制されることが分かった。以上より EBNA2 による Akata 細胞の増殖抑制は c-Myc 発現の抑制によることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Liao H, Sato H, Chiba R, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, Akutsu H, Fujiwara S, Nakamura H. Human cytomegalovirus downregulates SLITRK6 expression through IE2. *J. Neurovirol.* doi:10.1007/s13365-016-0475-y, published on line 16 Aug, 2016.

- 2) Arai A, Sakashita C, Hirose C, Imadome K, Yamamoto M, Jinta M, Fujiwara S, Tomita M, Shimizu N, Morio T, Miura O. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with EBV-positive T- or NK-cell lymphoproliferative disorders: the efficacy and the predictive markers. *Bone Marrow Transplant* 51(6):879-82, 2016.
- 3) Yoshimori M, Komatsu H, Imadome K, Kurata M, Yamamoto K, Koyama T, Shimizu N, Fujiwara S, Miura O, Arai A. P-glycoprotein is expressed and causes resistance to chemotherapy in EBV-positive T-cell lymphoproliferative diseases. *Cancer Med.* 4(10):1494-504, 2015.
- 4) Usui M, Fujikawa T, Osawa M, Hakii C, Ikumi N, Nozaki T, Kitamura N, Fujiwara S, Takei M. Self-assembly formed by a short DNA probe pair: application for highly sensitive mRNA species detection. *Biochem Biophys Res Commun* 27;467(4):1012-8, 2015.
- 5) Matsuda G, Imadome K-I, Kawano F, Mochizuki M, Ochiai N, Morio T, Shimizu N, and Fujiwara S. Cellular immunotherapy with ex vivo expanded cord blood T cells in a humanized mouse model of EBV-associated lymphoproliferative disease. *Immunotherapy* 7:335-341, 2015.
- 6) Fujiwara S, Imadome K, and Takei M. Modeling EBV infection and pathogenesis in new-generation humanized mice. *Exp Mol Med* 47, e136; doi:10.1038/emm.2014.102 Published online 23 January 2015.
- 7) Siddiquey MN, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer- cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2014; 105(6):713-22.
- 8) Yoshimori M, Imadome KI, Komatsu H, Wang L, Saitoh Y, Yamaoka S, Fukuda T, Kurata M, Koyama T, Shimizu N, Fujiwara S, Miura O, Arai A. CD137 expression is induced by Epstein-Barr virus infection through LMP1 in T or NK cells and mediates survival promoting signals. *PLoS ONE*, 2014 Nov 19;9(11):e112564.
- 9) Fukuda A, Imadome K-I, Sakamoto S, Shigeta T, Uchida H, Matsunami M, Sasaki K, Kanazawa H, Kawano F, Nakazawa A, Fujiwara S, and Kasahara M. Evaluation of the Immune Function Assay in Pediatric Living Donor Liver Transplantation. *Pediatr Transplant* 2014 Nov 23. doi: 10.1111/petr.12402. [Epub ahead of print]
- 10) Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama, E, Morio T, Shimizu N, and Wakiguchi H. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. *Pediatr Int*, 56:159-66. 2014.

2. 学会発表

- 1) Iwata M, Nagasawa Y, Kitamura N, Nozaki T, Ishizuka E, Imadome K, Fujiwara S, Takei M. Epstein-Barr Virus-Induced Expression of Receptor Activator Nuclear Factor- κ B Ligand

- on B cells is Possibly Responsible for Erosive Arthritis in Epstein-Barr Virus-Infected Humanized NOD/Shi-scid/ γ cnnull Mice. American College of Rheumatology Annual Meeting, Washington, D.C., Nov 11, 2016.
- 2) 川野布由子、松田剛、清水則夫、伊藤守、藤原成悦、今留謙一. 難治性 EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスを用いた治療薬の評価研究. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 24 日.
 - 3) Shibayama H, Imadome K, Sakashita C, Watanabe K, Shimizu N, Koyama T, Fujiwara S, Miura O, Arai A. In vitro and in vivo effects of proteasome inhibitor bortezomib on Epstein-Barr virus-positive T- or NK-cell lymphoproliferative diseases. 17th International Symposium on EBV and associated diseases. Zürich, Aug 8, 2016.
 - 4) Fujiwara S. Humanized mouse models of Epstein-Barr virus infection and associated diseases. The 3rd Beijing Conference on Histiocytosis. October 25, 2015, Beijing.
 - 5) 川野布由子、児玉栄一、清水則夫、松田剛、藤原成悦、今留謙一. 難治性 EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスを用いた新規治療薬 S-FMAU の評価研究. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会、福岡、2015 年 11 月 23 日.
 - 6) Imadome K, Matsuda G, Kawano F, Kodama E, Arai A, Shimizu N, Fujiwara S. Applications of mouse models of EBV-associated diseases for the evaluation of novel therapies. 16th International Symposium on EBV and Associated Diseases. Brisbane, 16-19 July, 2014.
 - 7) Imadome K, Matsuda G, Kawano F, Kodama E, Arai A, Shimizu N, Fujiwara S. Preclinical studies of novel therapies for Epstein-Barr virus-associated diseases in humanized mouse models. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. Kobe, 20-23 July, 2014.
 - 8) Siddiquey M, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome K, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer-cell lymphoma. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. Kobe, 20-23 July, 2014.
 - 9) Honami Komatsu, Ken-Ichi Imadome, Tomotaka Yata, Takatoshi Kiyama, Shigeyoshi Fujiwara, Osamu Miura, Ayako Arai. STAT3 is activated by EBV infection through LMP1 in EBV-T-LPDs and can be a therapeutic target. 第 76 回日本血液学会、大阪、2014. 10. 31.
- G. 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

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))
(総合) 研究報告書

慢性活動性 EBV 感染症の病理所見に関する研究

研究分担者 氏名 大島孝一 所属 久留米大学病理学教室 職名 教授

研究要旨

慢性活動性 EBV 感染症(chronic active EBV infection, CAEBV)の理解において最も重要なことは、CAEBV は、一般的な感染症ではなく、むしろ、EB ウイルスの感染が、T 細胞かNK 細胞に限られる EBV 関連 T/NK 細胞リンパ球増殖症(EBV-associated T/NK cell lymphoproliferative disorders)で、病理形態的には反応性と言わざるをえないものや、いわゆる一部腫瘍化したもの、もしくは前腫瘍状態 (リンパ増殖性疾患)、また、病理学上悪性リンパ腫と区別ができないものまでも含まれていることである。このことを踏まえ、診療ガイドラインのための病理像の解説を行なった。

A. 研究目的

CAEBV は、症例によっては、長期に生存することもあり、中には治癒したと思われるものもある。このことが、疾患概念の理解をさらに複雑化している。また、CAEBV はあくまでも診断基準により診断され、病理的所見のみでは確定は困難であることを理解する必要があり、治療の対応が個々に異なることを理解することも重要であることを強調しながらの組織像が一般病理医、臨床医に浸透するため解説を行なう。

B. 研究方法

これまで、教室で診断した症例の組織像、遺伝子情報、臨床像を検討し診断確定できたものを使用し組織像のガイドライン作成を行なった。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

C. 研究結果

病理組織像

病変臓器は、リンパ節、節外臓器と多岐に渡り、腫瘍形成、潰瘍形成、水疱形成など肉眼像も多岐に渡り一定ではない、また組織像もリンパ球浸潤を主体とする非特異的な反応性病変や、明らかに悪性リンパ腫を思わせる異型リンパ球の増生を示すものまで幅がある。また特定のリンパ球の単クローン性増殖が確認できるもの、できないものが見られる。腫瘍に近い病変のときは、劇症型 NK 細胞性白血病、節外性 NK/T 細胞リンパ腫；鼻型、末梢性 T 細胞リンパ腫；非特異型、肝脾 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫と組織学的には、鑑別が困難である。

a) リンパ節:反応性に近い状態の所見としては、①リンパ濾胞の拡大 ②傍皮質の拡大 ③血管の増生、時として ④洞組織球症、まれに⑤壊死、核破砕物を伴う小肉芽腫の形成などが特徴であるが疾患特異的なものはない。

腫瘍性に近い場合は、多型の異型の強いリンパ球が出現し、びまん多型のリンパ腫の像をとる。

免疫組織学的特徴としては、TIA-1、Perforin、Granzyme B といった細胞障害性分子陽性のリンパ球が拡大した傍皮質に多数認められ、その多くが EBER-ISH 陽性であるが EBER-LMP が陽性になることは少ない。免疫表現型は、T 細胞型の免疫染色を示すものと NK 細胞型のものがある。

b) 肝: ①門脈域のみならず類洞内も含むびまん性の炎症細胞浸潤 ②慢性の肝障害が持続しているわりには線維化が目立たない。③肝細胞の淡明化と腫大。④脂肪変性。時に巣状になる。などの所見が参考になる。鑑別としては B, C 型肝炎、Wilson 病などが挙げられる。類上皮肉芽腫の形成は他の臓器に比して目立たない。基本的に浸潤しているリンパ球の異型は目立たず、リンパ球の異型が強い場合は、リンパ腫と診断されることがある。

c) 脾: 肝脾腫は CAEBV においてはほぼ全例に認められる随伴症状であるにもかかわらず、組織学的には脾では肝よりもさらに非特異的で、うっ血程度しか所見がない場合がある。また、白脾髄の萎縮が見られる場合がある。このような場合でも EBER-ISH では EBV 感染細胞が多数認められる。

d) 骨髄: 正常造血は比較的保たれているが、リンパ球と組織球の増加および軽度の血球貪食像が特徴である。浸潤するリンパ球に異型は目立たないが、EBER-ISH は陽性である。一部の症例ではリンパ球に異型があり、リンパ腫の浸潤と診断される症例も見られる。

e) その他の節外臓器として、脳、精巣、肺、消化管などで病変がみられる。

【種痘様水疱症 (Hdroa vacciniformea, HV)】

HV は、まれな小児の光線過敏症で、顔面、耳介、口唇、手背などの日光暴露部位に

2-5mm 大の散在性の丘疹や水疱が生じ、中心部は表皮壊死が見られる。一部の症例では、発熱や肝脾腫、リンパ節腫脹を伴い全身症状を示すものがある。EBV が潜在感染した T リンパ球が日光暴露部へ浸潤し、水疱や丘疹を形成する。末梢血には少数ながら EBV 感染 T 細胞が認められる。大多数の症例は良性の経過をとるが、一部は重症型へ移行し、EBV 関連 T/NK 細胞リンパ腫や血球貪食症候群を合併する。これらの EBV 関連 T/NK 細胞リンパ腫が種痘状水疱様類似リンパ腫ととらえられている。一部の症例は、蚊刺過敏症 (hypersensitivity to mosquito bite) ともオーバーラップする。紫外線、とくに UVA の反復照射で病変を誘発できることが多い。本症類似の皮疹は、しばしば蚊刺過敏症や慢性 EB ウイルス感染症の経過中に生じることがある。

形態学的には、表皮は壊死に陥り、潰瘍化し、真皮上層から皮下組織にかけて小型、中型の異型のほとんどないリンパ球および組織球の浸潤を密にみる。不整な核と分裂像を有する多型性の中等度から大型のリンパ球様細胞の報告もある。血管中心性や浸潤性の像をしばしば見る。免疫表現型は、T 細胞型の免疫染色を示すものが多いが、NK 細胞型のものもある。EBER-ISH 陽性の細胞が多数見られる。

【蚊刺過敏症 (Hypersensitivity to mosquito bite, HMB)】

HMB は、蚊やブヨに刺された部位に疼痛を伴う発赤、水疱、腫脹や皮膚潰瘍が生じ、同時に高熱、リンパ節腫脹を伴う。多くの症例は血球貪食症候群、CAEBV や HV の皮疹を合併し、末梢血に EB ウイルス感染 NK 細胞増多症が見られる。HMB の報告例のほとんどは本邦からのものである。免疫表現型は、NK 細胞型の免疫染色を示すものが多いが、T 細胞型のものもある。

D. 考察

慢性活動性 EBV 感染症(chronic active EBV infection, CAEBV)の理解において、EB ウイルスの感染が、T 細胞か NK 細胞に限られる EBV 関連 T/NK 細胞リンパ球増殖症 (EBV-associated T/NK cell lymphoproliferative disorders)の状態、病理形態的には反応性と言わざるをえないものや、いわゆる一部腫瘍化したもの、もしくは前腫瘍状態(リンパ増殖性疾患)、また、病理学上悪性リンパ腫と区別ができないものまでも含まれていることを踏まえ、診療ガイドラインのための病理像の解説を行なった。

E. 結論

CAEBV の診療ガイドラインにより、今後、疾患の一般病理医、臨床医への理解が深まると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

日本小児感染症学会 監修 慢性活動性 EBV 感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016 診断と治療社

大島孝一慢性活動性 EBV 感染症とその類縁疾患の病理 p15-21

2. 学会発表

なし。

G. 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))
(総合) 研究報告書

慢性活動性 EB ウイルス感染症および類縁疾患 (蚊刺過敏症と種痘様水疱症)
の診断基準と診療ガイドラインに関する臨床情報の解析

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
山本剛伸 川崎医科大学皮膚科講師

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症の類縁疾患である蚊刺過敏症 (HMB) と種痘様水疱症 (HV) の診断基準、重症度基準、診療ガイドラインを作成し、ガイドライン適正化に向けて臨床情報を収集した。皮膚病変を用いる診断的検査は鋭敏度、特異度とも 95%以上と優れていた。臨床病型分類 (古典的および全身性 HV、HMB と両者合併例) は生命予後を反映していた。予後不良因子は、発症年齢 (9 歳以上)、再活性化シグナル発現であった。血漿 EBV DNA 著増例では血球貪食症候群のリスクがあり、全身型 HV のうち EBV 感染 α β T 細胞優位型は発症年齢が高く、予後不良であった。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) の類縁疾患である蚊刺過敏症 (HV) と種痘様水疱症 (HMB) の診断基準、重症度基準と診療ガイドラインを作成し、臨床情報・予後情報との検証を行う。それらのデータを基に診療ガイドラインの適正化を目的とする。

B. 研究方法

当科では、種痘様水疱症と蚊刺過敏症患者の診断拠点として、30 例超の症例について、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)。また、海外からの検体についての診断的検査を実施している。それらの集積症例情報をもとに、病型分類・病型診断基準

と、予後・合併症解析から重症度基準を作成することを第一の目標とした。加えて、予後不良因子の探索を行い、客観的バイオマーカーの探索を行った (倫理委員会: 岡山大学 No. 287, 2014)。

C. 研究結果

1) HV と HMB の病型分類と予後解析

われわれは皮疹、全身症状、臨床検査所見から古典的種痘様水疱症 (cHV)、全身性種痘様水疱症 (sHV)、蚊刺過敏症 (HMB)、蚊刺過敏症と種痘様水疱症合併 (HMB+HV) の 4 型の病型分類を提唱した。その臨床分類をもとには生命予後解析を行ったところ、cHV 患者群の死亡例はないが、HMB および sHV 患者の 50% 致死率は、それぞれ約 5 年と約 10 年であった。cHV の約 10% は sHV に移行

すると推測された。

2) 臨床情報と検査における予後予測因子

臨床情報から、①発症年齢が9歳以上であること、②EBウイルス再活性化マーカーのBZLF1発現がみられることが予後不良因子と考えられた。EBV再活性化マーカーのBZLF1 mRNA発現は、流血中ではほとんど陰性であるが、皮膚病変部において発現がみられるため、皮膚病変を用いた検査が必要である。血球EBV DNA量や他の一般臨床検査では生命予後と相関するマーカーは認められなかった。

3) EBウイルス感染細胞サブセットと生命予後

cHVでは流血中にEBV感染 $\gamma\delta$ T細胞の増加があるが、予後は良好であった。sHVは $\gamma\delta$ T細胞と $\alpha\beta$ T細胞優位型に分けられ、 $\gamma\delta$ T細胞優位型の予後は良好であったが、 $\alpha\beta$ 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、死亡例が多いことが分かった。これらの結果から、病型分類に加えて、発症年齢や皮膚におけるEBウイルス再活性化の有無と、感染細胞サブセットを知ることは予後予測につながると考えられた。

4) 重症度と関連するバイオマーカー

HVとHMB患者では、血球EBV DNA量は生命予後の予測因子にはならなかった(Miyake T et al Br J Dermatol, 2015)。今回は、血漿EBウイルスDNAを測定し、著増していた2例を解析して見ると、2例とも重篤な血球貪食症候群を発症し、1例はそのために死亡し、他の1例は骨髄移植を必要とした。血漿EBウイルスDNAが著増している例は重篤な合併症をきたすと考えられた。

5) 診断用検査の鋭敏度と特異度の検証

EBウイルス関連疾患診断用に開発した検査キットの最適化を行い、他のヘルペスウイルス関連疾患を対照として、鋭敏度、特

異度、尤度比を検定した。95%を超える鋭敏度と特異度が得られ、診断補助として十分に機能することを確認した(特許継続中)。

D. 考察

本研究では、慢性活動性EBウイルス感染症の類縁疾患である種痘様水疱症と蚊刺過敏症の予後因子として、1)病型分類(古典的および全身型種痘様水疱症、蚊刺過敏症、蚊刺過敏症と種痘様水疱症合併例)、2)発症年齢(9歳以上)、3)再活性化マーカーBZLF1 mRNAに加えて、4)EBウイルス感染リンパ球サブセット、特に $\gamma\delta$ T細胞と $\alpha\beta$ T細胞を検査すること、5)血漿EBウイルスDNA測定が重要と思われた。これらのデータをもとに診断基準、重症度基準と診療ガイドラインを作成した。

重症度基準については、さらに客観的に評価可能なバイオマーカーを必要とし、その診断的検査の普及と標準化を必要とするため、今後、症例集積を続け、臨床検査データの解析が必要と思われる。

再活性化シグナル経とEBウイルス感染リンパ球サブセットが予後と関連することは本症の病態とも関連する重要な事実と思われる。今後、検査法の普及とともに、これらのデータを盛り込んだより適正な診断基準と重層度基準の作成が望まれる。

E. 結論

HVとHMBの病型分類、臨床検査情報と予後因子を解析し、診断基準、重症度基準と診断ガイドライン作成に反映させた。その研究成果に付随して、本症の病態が明らかになってきた。今後、症例集積を行い、診断基準、重症度基準と診療ガイドラインの適正化を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto T, Hirai Y, Miyake T, Hamada T, Yamasaki O, Morizane S, Fujimoto W, **Iwatsuki K**. Epstein-Barr virus reactivation is induced, but abortive, in cutaneous lesions of systemic hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *J Dermatol Sci.* 82(3):153-159, 2016
 2. Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, **Iwatsuki K**. Differential diagnosis of herpetiform vesicles by a non-invasive, molecular method using crusts or blister roofs: Sensitivity, specificity and likelihood ratio. *J Dermatol Sci.* 84(3): 358-359, 2016
 3. **岩月啓氏**. EB ウイルスと皮膚疾患：アレルギー疾患の発症病態形成に関する新たな知見 臨床免疫・アレルギー科、65:575-582, 2016
 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（**診療ガイドライン統括委員**として参加）、診断と治療社、2016.11.15
 5. Nomura H, Suzuki H, Egami S, Yokoyama T, Sugiura M, Tomita K, Imada M, Taniguchi K, Yoshino T, **Iwatsuki K**. A patient with elderly-onset atypical hydroa vacciniforme with an indolent clinical course. *Br J Dermatol* 173(3):801-805, 2015
 6. Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, Otsuka M, Hamada T, Tsuji K, Morizane S, Suzuki D, Aoyama Y, **Iwatsuki K**. Survival rates and prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *Br J Dermatol* 172(1):56-63, 2015
 7. **岩月啓氏**. EB ウイルス関連皮膚 T/NK リンパ球増殖症：種痘様水疱症と蚊刺過敏症. 日本小児血液・がん学会雑誌 52: 317-325, 2015
 8. Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, Amano M, Ishida S, Watanabe D, Tani M, Ihn H, Aoi J, **Iwatsuki K**. Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides. *J Dermatol* 41: 50-56, 2014
 9. **Iwatsuki K**, Hamada T, Japan Skin Cancer Society-Lymphoma Study Group. Current therapy of choice for cutaneous lymphomas: complementary to the JDA/JSCS guidelines. *J Dermatol* 41: 43-49, 2014
 10. Hamada T, Nakamura S, Ko YH, Yoshino T, Ohshima K, Matsuzawa T, Miura K, Takahashi T, Nomura H, Hoshino T, Suzuki D, Shimada S, **Iwatsuki K**. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphomas in the elderly: The first consensus meeting in Kofu 2013. *J Dermatol* 41: 40-42, 2014
 11. Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Watanabe T, Nakamura S, **Iwatsuki K**, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M. Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Dermatol* 41: 26-28, 2014
 12. Hamada T, **Iwatsuki K**. Cutaneous lymphoma in Japan: A nationwide study of 1733 patients. *J Dermatol* 41: 3-10, 2014
2. 学会発表
1. Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, **Iwatsuki K**. Markedly elevated EBV DNA load in plasma predicts the occurrence of HPS in hydroa vacciniforme and hypersensitivity

- to mosquito bites. 第 41 回日本研究皮膚科学会. 仙台、2016 年 12 月 9-11 日
2. **Iwatsuki K**, Hirai Y, Miyake T, Yamamoto T. Risk factors for Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative disorders. The 4th Eastern Asia Dermatology Congress. 東京、2016 年 11 月 16-18 日
 3. **Iwatsuki K**, Hiorai Y, Miyake T, Yamamoto T. A reactivation signal, BZLF-1, is a biomarker for severe phenotypes of cutaneous EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders. 3rd World Congress of cutaneous Lymphomas. New York, U.S.A., Oct 26-28, 2016
 4. **Iwatsuki K**. Epstein-Barr virus (EBV)-related T/NK cell lymphoproliferative disorders in Asia. Asian Dermatological Congress 2016. Mumbai, India, Oct 13-16, 2016.
 5. **岩月啓氏**、木村 宏、伊藤嘉規. A reactivation signal, BZLF1, is a biomarker for severe phenotypes of EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders (再活性かマーカーBZLF-1 は重症型 EBV 関連 T/NK リンパ増殖症のバイオマーカー). 第 75 回日本癌学会学術総会. 横浜、2016 年 10 月 6-8 日
 6. **Iwatsuki K**, Hirai Y, Miyake T, Yamamoto T. Lymphocyte subsets and reactivation markers related to severe phenotypes of cutaneous EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders. 46th Annual ESDR Meeting. Munich, Germany, Sep 7-10, 2016
 7. 平井陽至、三宅智子、森実 真、濱田利久、北浦一孝、松谷隆治、**岩月啓氏**. 非バイアス次世代 TCR レパトア解析による EBV 関連リンパ増殖性疾患への応用. 第 32 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 鹿児島、2016 年 5 月 27-28 日
 8. 三宅智子、山本剛伸、平井陽至、濱田利久、**岩月啓氏**. 種痘様水疱症と蚊刺過敏症における血球・血漿 EBV DNA 定量の臨床的意義の検討. 第 79 回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会、東京、2016 年 2 月 20-21 日
 9. 三宅智子、平井陽至、山本剛伸、**岩月啓氏**. 痂皮と水疱蓋を用いた種痘様水疱症と蚊刺過敏症の低侵襲診断的検査の鋭敏度と特異度に関する研究. 第 114 回日本皮膚科学会総会 (アブストラクト賞). 横浜、2015 年 5 月 29-31 日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

本研究に関わる特許:「ウイルス潜伏感染の検査方法および検査用キット」(特許 4182227 号、PCT/JP2006/317851): 本研究の基盤となった検査法 (特許継続中)

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

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))
(総合) 研究報告書

慢性活動性 EB ウイルス感染症における蚊刺過敏に関する研究
研究分担者 浅田秀夫 奈良県立医科大学皮膚科 教授

研究要旨

蚊刺過敏症は、蚊に刺された部位に、水疱形成や壊死を伴う強い発赤腫脹を生じ、さらに発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの全身症状を呈する疾患で、その基礎に EBV 感染 NK/T 細胞増殖症が存在する。本研究では、蚊刺過敏症の引き金となる抗原を明らかにすることを目的とした。蚊刺過敏症患者リンパ球の反応性について、蚊の各種抽出物を用いて検討した結果、EBV-NK 細胞型蚊刺過敏症ではヒトスジシマカ唾液腺由来抗原刺激が発症に関わっており、一方、EBV-T 細胞型蚊刺過敏症では、一部でアカイエカ唾液腺由来抗原刺激が関与していた。また、蚊抗原以外の刺激でも、患者 T リンパ球が強く活性化されれば蚊刺過敏症類似の病態が引き起こされることも明らかとなった。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) では、しばしば蚊刺過敏症を合併することが知られている。蚊刺過敏症とは、蚊に刺された局所に発赤腫脹、壊死を伴う強い局所反応に加え、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの全身症状を呈する疾患である。われわれはこれまでに、蚊刺過敏症患者について免疫学的検討を行い、蚊抗原刺激により活性化された T 細胞が、NK/T 細胞中に潜伏感染している EBV の再活性化を誘発し、伝染性単核症様の全身症状を引き起こされることを明らかにしてきた。しかし本症の誘因とされている蚊抗原刺激に関して、抗原特異性がどの程度必要なのかについては、未だ不明な点が多かった。そこで本研究では、蚊刺過敏症の引き金となる抗原に着目し、患者リンパ球の刺激実験により抗原特異性について検討した。さらに、蚊刺過敏症を基礎に悪性リンパ腫を発症した患者に

ついて、悪性リンパ腫を発症する前後の病態の変化についても検討を行った。

B. 研究方法

①蚊刺過敏症と診断された 10 症例について、日本に生息する代表的な 4 種類の蚊 (ヒトスジシマカ、シナハマダラカ、アカイエカ、ユガタアカイエカ) の唾液腺と中腸の各々から抽出した抗原を用いて患者末梢血単核球 (PBMC) を刺激し、リンパ球の増殖反応性を調べた。

②インフルエンザワクチン接種を受ける度に、蚊刺過敏症類似の症状を呈する CAEBV 患者について、インフルエンザワクチン刺激と患者リンパ球の反応性との関係を検討した。

③蚊刺過敏症から EBV 感染悪性リンパ腫 (T 細胞型) に移行した患者について、悪性リンパ腫発症前後の PBMC 中ウイルス DNA コピー数、EBV 感染細胞の表面抗原、病理組織

像、治療に対する反応性、蚊抽出抗原に対するリンパ球の反応性を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、奈良県立医科大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者からインフォームドコンセントを得て施行した。

C. 研究結果

- ① EBV 感染 NK 細胞型蚊刺過敏症では、7 例全例で、患者 T リンパ球がヒトスジシマカに対して強い反応を示した。
- ② 一方、EBV 感染 T 細胞型蚊刺過敏症 3 例の解析では、1 例は患者 T リンパ球がヒトスジシマカ、アカイエカの両方に対して強い反応を示し、他の 1 例では、主にアカイエカに対して強い反応を示した。
- ③ 唾液腺由来抗原刺激と中腸由来抗原刺激を比較した結果、患者 T リンパ球は唾液腺抽出物に対してより強く反応することが判明した。
- ④ インフルエンザワクチン接種により蚊刺過敏症類似の症状を呈する CAEBV 患者の T リンパ球は、蚊抽出抗原には反応せず、インフルエンザワクチンに対して強い反応を示した。
- ⑤ 蚊刺過敏症から EBV 感染悪性リンパ腫に移行した患者についての解析では、PBMC 中 EBV DNA コピー数、増殖リンパ球表面マーカー、蚊抽出物に対する T リンパ球の反応性は、悪性リンパ腫発症の前後で明らかな変化はみられなかった。

D. 考察

本研究の結果、EBV-NK 細胞型蚊刺過敏症では、ヒトスジシマカに対して過敏反応を示すのに対して、EBV-T 細胞型蚊刺過敏症では、アカイエカに対して過敏反応を示す症例が目立っていた。今後の症例の蓄積により、EBV-NK 細胞型と EBV-T 細胞型との間

で蚊に対する反応性に違いが見られるのかどうかについて検討を要すると考えられた。また、蚊刺過敏症を引き起こす蚊の抗原は未だ同定されていないが、中腸抽出物と比べて、唾液腺抽出物による刺激で患者リンパ球がより強く反応したことから、蚊刺過敏症の責任抗原は蚊の唾液腺中に多量に存在する物質であろうと推測された。また、インフルエンザワクチンにより蚊刺過敏症類似の症状を呈した患者についての解析から、蚊以外の抗原であっても、T リンパ球を強く活性化する刺激が入れば、蚊刺過敏症と同様の病態が誘発される可能性が示唆された。本研究で得られた知見は、今後、蚊刺過敏症の責任抗原の同定、蚊刺過敏症の診断やスクリーニングのための検査法の開発に役立つものと考えられる。

E. 結論

EBV-NK 細胞型蚊刺過敏症ではヒトスジシマカ唾液腺由来抗原が発症に関わっており、一方、EBV-T 細胞型蚊刺過敏症では、一部にアカイエカ唾液腺由来抗原が関与していることが示唆された。また、蚊抗原以外の刺激でも、患者 T リンパ球が強く活性化されれば蚊刺過敏症類似の病態が引き起こされることも明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 浅田秀夫：ヘルペスウイルスとアレルギー，薬剤性過敏症症候群．臨床免疫・アレルギー科65(6)，569-574, 2016
2. 浅田秀夫：薬疹を見逃さない：ウイルス性発疹症との鑑別点．日本医事新報4826，38-44，2016
3. 浅田秀夫：EBウイルス感染症(特集:見てわかる小児の皮膚疾患)．小児科診療78(11)，1634-8，2015
4. 浅田秀夫：ウイルス感染症の検査と診

断 (小児皮膚アトラス Special Review). 皮膚科の臨床57(6), 674-80, 2015

5. Miyagawa F, Iioka H, Fukumoto T, Kobayashi N, Asada H: A case of CD8+ primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma arising from tissue-resident memory T (TRM) cells in the skin. Br J Dermatol, 173(2):612-4, 2015
6. Himuro Y, Miyagawa F, Fukumoto T, Hasegawa M, Kobayashi N, Asada H: Hypersensitivity to influenza vaccine in a case of Epstein-Barr virus-associated T lymphoproliferative disorder. Br J Dermatol 172(6): 1686-8, 2015
7. 浅田秀夫: 重症薬疹とウイルス感染 (特集: 重症薬疹の診断と治療 アップデート). アレルギー・免疫21, 1214-9, 2014

2. 書籍

1. 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

3. 学会発表

1. 浅田秀夫: 蚊刺過敏症と EB ウイルス感染症. 第 80 回 日本皮膚科学会東京支部学術大会、横浜、2017 年 2 月 11 日
2. 福盛知珠、谷野祥子、小川浩平、浅田秀夫: 丹毒様皮疹を呈した pseudolymphoma の 1 例. 第 457 回大阪地方会、大阪、2016 年 10 月 8 日
3. 浅田秀夫. 皮膚科領域のヘルペスウイルス感染症—最近の話題を中心に. 第 80 回 日本皮膚科学会山梨地方会、甲府、2015 年 4 月 4 日
4. 浅田秀夫: ウイルスと薬疹の接点. 第 1 回総合アレルギー講習会、横浜、2014

年 12 月 20 日.

5. 氷室佑季子、福本隆也、森井武志、長谷川正俊、浅田秀夫: インフルエンザワクチン接種部位の持続する発赤が契機となり診断された EBV 関連 T 細胞増殖症の一例. 第 113 回日本皮膚科学会総会、京都、2014 年 5 月 30 日

G. 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))
(総合) 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

分担研究者 新井文子 (東京医科歯科大学大学院血液内科学 講師)

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV、蚊刺過敏症、種痘様水疱症を含む) の予後を改善し、より有効な診断、治療法を確立するため、以下の 3 項目を遂行し、以下の結果を得た。

1) CAEBV 診断基準の作成および EBV 関連疾患診療ガイドラインの作成: CAEBV に対する診断基準作成に班員として参加した。適切な治療介入時期はいつか、および予後予測因子は何か、また EBV 陽性血球貪食性リンパ組織球症の適切な治療介入時期はいつか、について、抽出された文献をもとに解説および推奨コメントを作成した。ガイドラインは 2016 年 11 月に公開された。

2) CAEBV 成人例に対する造血幹細胞移植の効果の検討: 東京医科歯科大学血液内科で同種造血幹細胞移植を施行した全 13 例を後方視的に解析し、小児を中心とした既報と比較し生存率が低いこと、前処置開始時の疾患活動性および sIL2R 値、さらに移植後 1 か月内の末梢血中 EBV DNA 量の陰性化が予後と相関することを見出し報告した。

3) CAEBV の分子病態の解明と治療への応用: ① CAEBV の EBV 感染腫瘍細胞では薬剤耐性に関与する分子 P-gp が強く発現し、薬剤排出能を示すことを見出した。さらに P-gp の阻害剤 Cyclosporin A 処理により Etoposide による apoptosis 誘導は亢進することが示された。以上から P-gp は CAEBV の化学療法耐性の原因のひとつであることが示された。② プロテアソーム阻害剤 bortezomib は CAEBV において EBV 感染腫瘍細胞の増殖を抑制するとともに、その炎症性サイトカイン産生能も抑制させることが明らかになった。この結果をもとに、2015 年から bortezomib の効果を検証する医師主導臨床試験を開始した。

A. 研究目的

慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス (EBV) ウイルス感染症 (CAEBV) は、発熱、肝機能障害、リンパ節腫脹などの持続する炎症症状を示す疾患であるが、EB ウイルスに感染した T もしくは NK 細胞のクローン性増殖を伴う事が近年明らかになり、2008 年度版

WHO 造血器腫瘍分類ではリンパ腫のひとつ、EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases (EBV-T/NK-LPDs) として記載された。2016 年に同分類が改訂された際には、蚊刺過敏症、種痘様水疱症を包括した、CAEBV として、T、NK 細胞腫瘍の一つに明記された。疾患の周知に従い、近年報告

は増加しているが、その診断、病態把握、そして治療は一般には非常に難しい。診断基準とともに、日常診療の場で生じる多くの問題点についての適切な指針（診療ガイドライン）の作成が強く望まれていた。

本研究では、これらを解析、解決するために、以下を行った。

1) CAEBV 診断基準および診療ガイドラインの作成: CAEBV 診断基準を作成、公開した。研究班にて立案されたクリニカルクエスションのうち、CAEBV に対する治療介入時期および予後因子、また EBV 陽性血球貪食性リンパ組織球症に対し治療介入時期を担当し、抽出された文献をもとに推奨コメントを作成した。

2) CAEBV 成人例に対する造血幹細胞移植の効果の検討: 東京医科歯科大学血液内科で同種造血幹細胞移植を行った CAEBV (EBV-T/NK-LPDs)成人例を後方視的に解析しその予後と予後に関与する因子を検討した。

3) CAEBV の分子病態の解明と治療への応用: CAEBV の化学療法抵抗性の原因について、薬剤耐性に関与する分子のひとつ、P-glycoprotein (P-gp) に注目し、その発現量、機能を患者の細胞を用いて解析した。また CAEBV では NF- κ B の恒常的活性化を認めることから、同分子の抑制効果をもつプロテアソーム阻害剤 bortezomib の効果を検証した。

B. 研究方法

1) 診療ガイドラインの作成: Minds ガイドライン作成マニュアルに基づいて作成した。具体的には、本研究班にて立案されたクリニカルクエスションに対し、関連する文献を 2015年10月までの期間、Pubmed、医中誌などを用いてあるいはハンドサーチより抽出し、それらに対するエビデンスレベルに基づいた推奨を作成した。

2) CAEBV 成人例に対する造血幹細胞移植成績の後方視的解析: 2008年から2014年に当施設で allo-HSCT を施行した13例の経過を後方視的に解析した。

3) CAEBV の分子病態の解明と治療への応用
①MDR1 発現: 解析には EBV 陽性 T/NK 細胞株 (SNT8,15,16, SNK6: 清水則夫博士より供与)、および CAEBV 患者の末梢血から磁気ビーズを用いて分離した EBV 感染細胞を用いた。対照には EBV 陰性 T および NK 細胞腫瘍株を用いた。それらにおける P-gp の発現を RNA (RT-PCR) および蛋白 (Western blotting) レベルで確認した。また P-gp の薬剤排出機能を Rhodamine efflux assay で検討した。対照には、EBV 陽性 B 細胞リンパ腫細胞株、EBV 陰性 T および NK 細胞腫瘍株を用いた。また、これらの細胞に対し P-gp 阻害剤 Cyclosporin A (CsA) を用いて Etoposide に対する apoptosis の変化を検討した。
② Bortezomib の効果 細胞生存、アポトーシス、サイトカイン産生能は、それぞれ、XTT assay、Annexin V assay、Taqman 法による real time PCR assay を用いて検証した。

モデルマウスは、CAEBV 患者末梢血単核球を NOD/Shi-scid, IL-2R γ KO mice の尾静脈から移植し作成した。Bortezomib は週に2回 1.67 mg/kg を腹腔内投与した。

(倫理面への配慮)

2, 3) の研究は東京医科歯科大学倫理委員会及び東京医科歯科大学医学部附属病院施設内審査委員会の承認、患者の文書による同意を得て施行した。モデルマウスの実験は東京医科歯科大学動物実験委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

1) CAEBV 診断基準と EBV 関連疾患診療ガイドラインの作成: CAEBV 診断基準は研究班にて作成した。診療ガイドラインは以

下の項目を担当した。

CAEBV に対する治療介入時期：感染細胞の表現型やクローナリティは、CAEBV 診断後の治療介入の判断に有用は明らかではない。CAEBV の予後因子：肝障害、発症年齢（8 歳以上）は予後不良因子である。しかし、治療方針決定に有用か否かは明らかでない。EBV 陽性血球貪食性リンパ組織球症に対し治療介入時期：EBV-HLH の診断、治療選択に際して感染細胞の表現型の解析、クローナリティの解析の有用性は明らかでない。それぞれに対し、以上の推奨コメントを作成した。2016 年、日本小児感染症学会、日本血液学会でパブリックコメントを募集したのちに監査を受け、同 11 月より公開となった。

2) CAEBV 成人例に対する造血幹細胞移植の効果の検討：患者は 20 歳から 64 歳、女性 7 例、男性 6 例。非血縁間移植は骨髄 11 例、臍帯血 2 例で、1 例は両者を施行した。血縁者間移植は骨髄移植を 1 例に施行した。骨髄移植例中 HLA 型は 7 例で全一致、2 例で DR1 アリル、2 例で A1 座、1 例で A1 アリル Cw1 座不一致。前処置は Flu+ Mel に加え 3 例で TBI、6 例で ATG、4 例で両者を追加した。6 か月以上生存した例は 8 例で、全例で移植後 1 か月以内に末梢血中 EBV-DNA が $10^{2.5}$ コピー/ μgDNA 未満となり完全寛解と判定した。Grade 1、2 の急性 GVHD を 4 例、PTLD を 3 例が発症したが全例 Rituximab が著効した。2 例が進行、1 例が敗血症で死亡した。3 年無病生存率および全生存率が 53.8% および 61.5% であり、小児を中心とした報告例（54.5%、95.0% Kawa et al. BMT, 2011,46, p77）に比べ生存率が低かった。前処置開始時の疾患活動性および sIL2R 値、さらに移植後 1 か月内の末梢血中 EBV DNA 量の陰性化が予後と相関することを見出した。以上は論文で発表した。（文献 1）

3) CAEBV の分子病態の解明と治療への応用

①MDR1 発現：EBV 陽性 T/NK 細胞株および 12 例の EBV-T/NK-LPDs（CAEBV）患者細胞で P-gp が強く発現し、薬剤排出機能を示すことを見出した。以上はコントロール細胞では認められなかった。さらに P-gp の阻害因子 CsA によりこれらの細胞で Etoposide による apoptosis 誘導は亢進することが示された。以上から P-gp は CAEBV の化学療法耐性に寄与することが示された。以上を論文にて発表した。（文献 4）

② Bortezomib の効果：Bortezomib が EBV 陽性 T/NK 細胞株および CAEBV 患者細胞に対し増殖抑制、アポトーシス誘導および炎症性サイトカイン産生抑制効果を示すことを見出した。CAEBV モデルマウスに Bortezomib すると、末梢血中の EBV DNA 量が減少した。以上から Bortezomib は CAEBV の腫瘍、炎症両方の臨床像に有効であることが示された。

D. 考察

1) 診療ガイドラインの作成：診断基準、のフローチャートにより、これまでと比べ迅速かつ正確な診断が可能となり、広く診療に役立つことが望まれる。一方で治療についてはエビデンスが少ないことが改めて明らかになった。今後は化学療法の効果や、造血幹細胞移植の長期予後を中心に、少しでも多くのエビデンスを積み上げる必要がある。

2) CAEBV 成人例に対する造血幹細胞移植の効果の検討：小児と比較し成人は罹病期間が長く、疾患悪性度がより増していることが予後不良の原因と予測された。診断後より早い時期に、疾患活動性を制御した状態での移植が望まれ、そのためには、抗炎症作用を有する薬物治療法の開発が望まれる。

3) CAEBV の分子病態の解明と治療への応用： CAEBV の治療抵抗性は、P-gp による薬剤の細胞外への排出がその原因のひとつであることがしめされた。今後は P-gp に影響を受けない薬剤の検討が望まれる。しかし、多くの化学療法剤は、P-gp により細胞外へくみ出されることが知られている。今回の結果では P-gp 阻害剤である CsA と Doxorubicin の併用の有効性も示唆されている。これらの結果をもとに今後多剤併用療法の開発を行っていく予定である。

Bortezomib は CAEBV の腫瘍、炎症両方の臨床像に有効であることが示された。これまで私たちは CAEBV において NF- κ B が恒常的に活性化していることを明らかにしている。NF- κ B は bortezomib の標的の一つと考えられる。これらのデータをもとに、有効性を検証する探索的試験（試験名 UMIN 番号 UMIN000023019）を 2015 年から開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arai A, Sakashita C, Hirose C, Imadome K, Yamamoto M, Jinta M, Fujiwara S, Tomita M, Shimizu N, Morio T, and Miura O. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with EBV-positive T- or NK-cell lymphoproliferative disorders: efficacy and predictive markers. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Jun;51(6):879-82. doi: 10.1038/bmt.2016.3
- 2) Akiyama H, Takase H, Kubo F, Miki T, Yamamoto M, Tomita M, Mochizuki M, Miura O, Arai A. High-dose methotrexate following intravitreal methotrexate administration in preventing central nervous system involvement of primary intraocular lymphoma. *Cancer Sci.* 2016 Oct;107(10):1458-1464. doi: 10.1111/cas.13012.
- 3) Yui S, Yamaguchi H, Imadome K, Arai A, Takahashi M, Ohashi R, Tamai H, Moriya K, Nakayama K, Shimizu A, Inokuchi K. Epstein-Barr Virus-positive T-cell Lymphoproliferative Disease Following Umbilical Cord Blood Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *J Nippon Med Sch.* 2016;83(1):35-42. doi: 10.1272/jnms.83.35.
- 4) Yonese I, Imadome K, Kobayashi D, Yamamoto K, Miura O, Arai A. Severe mosquito bite allergy with clonally proliferating EBV-positive T-cells developing into peripheral T-cell lymphoma: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9:8709-15
- 5) 金兼弘和、新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症. *感染・炎症・免疫* 2016, 46: p63-66
- 6) 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症の問題点. *血液内科* 2016, 73:p400-404.
- 7) 木村宏編集, 新井文子, 今留謙一, 澤田明久ら. 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 初版 2016年11月15日発行
- 8) Hattori T, Arai A, Yokota T, Imadome K, Tomimitu H, Miura O, Mizusawa H. Immune-mediated neuropathy with Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoproliferative diseases. *Intern Med.* 2015;54(1):69-73. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3173.
- 9) Jinta M, Imadome K, Komatsu H, Yoshimori M, Kurata M, Fujiwara S, Miura O, Arai A. L-Asparaginase

- monotherapy for EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases: A pilot Study. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 2015 Mar 30;62(1):1-9. doi: 10.11480/620101.
- 10) Yoshimori M, Takada H, Imadome K, Kurata M, Yamamoto K, Koyama T, Shimizu N, Fujiwara S, Miura O, Arai A. P-glycoprotein is expressed and causes resistance to chemotherapy in EBV-positive T-cell lymphoproliferative diseases. *Cancer Med*. 2015 Oct;4(10):1494-504. doi: 10.1002/cam4.494. Epub 2015 Jul 8.
 - 11) 新井文子 Epstein-Barr virus によるリンパ系腫瘍発症分子機構. *臨床血液* 2015;56(3):269-77.
 - 12) Ayako Arai. Molecular mechanisms of Epstein-Barr virus-induced lymphoid neoplasms. *Rinsho Ketsueki*. 2015;56(3):269-77.
 - 13) 新井文子 Epstein-Barr virus 関連 T,NK リンパ増殖症 *Intensivist*, 7(2) 357-362, 2015
 - 14) 新井文子 Epstein-Barr virus による T、NK 細胞腫瘍発症機構. *日本臨床* 3 Suppl 8 55-59, 2015
 - 15) Ayako Arai. The molecular mechanisms of Epstein-Barr virus-induced T-or NK-lymphoid neoplasms development *Nippon Rinsho* 73 Suppl 8 55-59, 2015
 - 16) 新井文子 Epstein-Barr virus と Burkitt リンパ腫 *血液内科* 71 (2):214-219, 2015
 - 17) Arai A, Yamaguchi T, Komatsu H, Imadome K, Kurata M, Nagata K, Miura O. Infectious mononucleosis accompanied by clonal proliferation of EBV-infected cells and by the infection on CD8-positive cells. *Int J Hematol*, 99:671-52, 2014
 - 18) Yoshimori M, Imadome K, Komatsu H, Wang L, Saitoh Y, Yamaoka S, Fukuda F, Kurata M, Koyama T, Shimizu N, Fujiwara S, Miura O, Arai A. CD137 expression is induced by Epstein-Barr virus infection through LMP1 in T or NK cells and mediates survival promoting signals. *PLoS One*. 2014 Nov 19;9(11):e112564
 - 19) Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama, E, Morio T, Shimizu N, and Wakiguchi H. Current studies on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. 2014. *Pediatr Int*. 2014 Apr;56(2):159-66.
 - 20) 新井文子 自己免疫性疾患に合併する悪性リンパ腫 *リウマチ科* 51 p415-420, 2014 科学評論社
 - 21) 新井文子 Epstein-Barr ウイルス陽性腫瘍における制御性 T 細胞 *臨床免疫・アレルギー科* 62 p524-527, 2014 科学評論社
- 2.学会発表
- 1) 柴山春奈、今留謙一、藤原成悦、渡邊健、清水則夫、坂下千瑞子、小山高敏、三浦修、新井文子. EBV 陽性 T,NK リンパ増殖症に対する Bortezomib の有用性の検討. 第 25 回 EBV 感染症研究会 2016 年 3 月 20 日東京
 - 2) 鳥井原彰、新井文子、中館雅志、山本浩平、今留謙一、三浦修、立石宇貴秀. EB ウイルス陽性 T/NK リンパ増殖性疾患の FDG-PET/CT 所見とその有用性の検討. 第 25 回 EBV 感染症研究会. 2016 年 3 月 20 日東京
 - 3) 野老翔雲、並木剛、乾恵子、三浦圭子、渡邊健、今留謙一、新井文子、横関博雄. 皮疹部に血球貪食像を認め血球貪食症候群を合併した EBV-positive NK-lymphoproliferative disease の 1 例. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会

- 2016年3月20日東京
- 4) 天野永一郎, 大久保卓哉, 服部高明, 齊藤麻美, 東山雄一, 児矢野繁, 田中章景, 新井文子, 三浦修, 横田隆徳. 慢性活動性 EB ウイルス感染症に合併した末梢神経障害の臨床的特徴. 第57回日本神経学会学術大会 2016年5月19日 神戸
 - 5) 柴山春奈, 今留謙一, 小野澤枝里香, 甘楽明穂, 青木奨, 三浦修, 小山高敏, 新井文子. EBV 陽性 T,NK リンパ増殖症における EBV 特異的 CTL 活性. 第5回日本血液学会関東甲信越地方会. 2016年7月2日新潟
 - 6) 小野澤枝里香, 柴山春奈, 今留謙一, 甘楽明穂, 青木奨, 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5回日本血液学会関東甲信越地方会 2016年7月2日新潟
 - 7) 米瀬一郎, 今留謙一, 小林大輔, 山本浩平, 三浦修, 新井文子. 蚊刺過敏症で発症し T 細胞リンパ腫へ進展した EB ウイルス陽性 T リンパ増殖症. 第5回日本血液学会関東甲信越地方会. 2016年7月2日新潟
 - 8) 小野澤枝里香, 柴山春奈, 今留謙一, 甘楽明穂, 青木奨, 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13回 EB ウイルス研究会. 2016年7月9日東京
 - 9) 米瀬一郎, 今留謙一, 小林大輔, 山本浩平, 三浦修, 新井文子. 蚊刺過敏症で発症し T 細胞リンパ腫へ進展した EB ウイルス陽性 T リンパ増殖症. 第13回 EB ウイルス研究会. 2016年7月9日東京
 - 10) Haruna Shibayama, Ken-ichi Imadome, Chizuko Sakashita, Ken Watanabe, Norio Shimizu, Takatoshi Koyama, Shigeyoshi Fujiwara, Osamu Miura, Ayako Arai. In vitro and in vivo effects of proteasome inhibitor bortezomib on Epstein-Barr virus-positive T- or NK-cell lymphoproliferative diseases. 第78回日本血液学会総会. 2016年10月14日横浜
 - 11) 足立拓也, 鳥井原彰, 大山潤, 立石宇貴秀, 新井文子, 工藤琢巳, 高瀬博, 大西威一郎. 術前診断が困難であった右後頭葉の節外性 NK/T 細胞リンパ腫の一例 第449回 日本医学放射線学会 関東地方定期大会 2016年12月10日 東京
 - 12) 小松穂菜実, 今留謙一, 柴山春奈, 矢田知隆, 山田桃子, 山本浩平, 小山高敏, 藤原成悦, 三浦修, 新井文子. EBV 陽性 T,NK リンパ増殖症における STAT3 の恒常的活性化とその意義. 第24回 EBV 感染症研究会 2015年3月15日東京
 - 13) 高橋 洋如, 高瀬 博, 寺田 裕紀子, 鴨居 功樹, 新井 文子, 大野 京子. 両眼性汎ぶどう膜炎症状を呈したEB ウイルス陽性Tリンパ増殖症の2例. 第119回日本眼科学会総会 2015年4月16日札幌
 - 14) 今井彩乃, 高瀬博, 松田剛, 今留謙一, 大西威一郎, 鴨居功樹, 望月學, 大野京子, 新井文子. 脳病変より節外性NK/T細胞リンパ腫と確定診断されたEBウイルス陽性ぶどう膜炎の1例. 第49回日本眼炎症学会 2015年7月10日大阪
 - 15) FDG-PET/CT of Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorders: knowledge for rapid and appropriate diagnosis. Akira Toriihara, Reiko Nakajima, Ayako Arai, Masashi Nakadate, Koichiro Abe, Kazunori Kubota, Ukihide Tateishi^{102nd} Scientific

- Assembly and Annual Meeting of
Radiological Society of North America,
Chicago, Nov 29- Dec 4
- 16) Toriihara A, Arai A, Machida Y, Fujioka T,
Kubota K, Ohashi I.
FDG-PET/CT findings of adult-onset
Epstein-Barr virus positive T- or NK-cell
lymphoproliferative disease 第 73 回日本
放射線医学会 2014 年 4 月 10 日 横浜
- 17) 小松穂菜実、今留謙一、小山高敏、藤
原成悦、三浦修、新井文子
EB ウイルスは T 細胞に感染後 LMPL1
を介して STAT3 を活性化し T 細胞リン
パ腫発症に寄与しうる 第 76 回 日本
血液学会 2014 年 10 月 31 日大阪
Ken-Ichi Imadome, Go Matsuda, Fuyuko
Kawano, Eiichi Kodama, Ayako Arai,
Norio Shimizu, and Shigeyoshi Fujiwara
Preclinical studies of novel therapies for
Epstein-Barr virus-associated diseases in
humanized mouse models
39th Kobe July International Herpesvirus
Workshop 2014. July 29
- 18) Ken-Ichi Imadome, Go Matsuda, Fuyuko
Kawano, Eiichi Kodama, Ayako Arai,
Norio Shimizu, and Shigeyoshi Fujiwara
Applications of mouse models of
EBV-associated diseases for the evaluation
of novel therapies
16th International Symposium on EBV and
Associated Diseases Brisbane, Australia
2014. July 16
- 19) Komatsu H, Imadome K, Shibayama H.
Yada T, Yamada M, Yamamoto K,
Koyama T, Fujiwara S, Miura O, Arai A
STAT3 is activated by EBV in T or NK
cells leading to development
of EBV-T/NK-lymphoproliferative
disorders 56th ASH Annual Meeting and
Exposition
San Francisco 2014.Dce 6
- 20) Akira Toriihara, Ayako Arai, Kazunori
Kubota, Tomoko Makino, Hitoshi Shibuya
FDG-PET/CT findings of adult-onset
Epstein-Barr virus positive T- or NK-cell
lymphoproliferative disease
Annual meeting of Radiological Society of
North America, Chicago
2014.Nov30-Dce5

G. 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))
(総合) 研究報告書

同種造血幹細胞移植後の T 細胞性移植後リンパ増殖性疾患に関する研究
研究分担者 伊豆津宏二 虎の門病院 血液内科 部長

研究要旨

同種造血幹細胞移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)はほとんどが B 細胞性であるが、稀に T 細胞性 PTLD(T-PTLD)がみられる。当科で 2004~2009 年に行われた同種移植 467 例中 5 例で T-PTLD がみられた。年齢中央値 49 歳、移植片は臍帯血 3 例、血縁者末梢血幹細胞 1 例、非血縁者骨髄 1 例、1 例のみが免疫抑制療法中であった。4 例が EBV in situ hybridization 陽性で、4 例とも末梢血 EBV-DNA 高値(中央値 3.2×10^5 /mL)であった。原病が CAEBV であった 1 例を除いて 4 例は診断後 100 日以内に死亡に至った。

A. 研究目的

T 細胞性移植後リンパ増殖性疾患(T-PTLD)は稀であり、患者背景、細胞生物学的特徴、予後を含む臨床像が不明である。このため、これらを明らかにするために本臨床研究を行った。

B. 研究方法

当科で経験した T-PTLD の 5 症例について、臨床病理学的事項を後方視的に検討した。検討および発表にあたっては匿名化し、研究対象者の個人情報施設外にでることのないように配慮した。

C. 研究結果

当科で 2004~2009 年に行われた同種移植 467 例中 5 例で T-PTLD がみられた。年齢中央値 49 歳(43~63 歳)、男性 1 例、原病は悪性リンパ腫、急性リンパ性白血病、慢性活動性 EBV 感染症(CAEBV)、骨髄線維症、重症再生不良性貧血がそれぞれ 1 例、移植片は臍帯血 3 例、血縁者末梢血幹細胞 1 例、非血縁者骨髄 1 例であった。移植から T-PTLD 診断までの期間中央値は 57 ヶ月

(中央値; 10-115 ヶ月)で、T-PTLD 発症時、1 例のみが免疫抑制療法中であった。発症時、発熱、肝障害、血球減少をみる事が多く、2 例で血球貪食症候群がみられた。EBV in situ hybridization 陽性は 4/5 例で、4 例とも末梢血 EBV-DNA 高値(中央値 3.2×10^5 /mL)、EBV のクローナリティーが確認できた 2 例はいずれもクローナリティーが認められた。であった。原病が CAEBV であった 1 例を除いて 4 例は診断後 100 日以内に死亡に至り、4 例が T-PTLD が死因となった。

D. 考察

T-PTLD に関するまとまった既報はなく、本症例シリーズは同種造血幹細胞移植後の稀な病態についての貴重な情報となる。

E. 結論

T-PTLD は稀な病態で、当科で経験した症例の多くは移植後晩期免疫抑制療法中止後の発症であった。EBV-DNA 定量や病変組織の EBV in situ hybridization が診断に有用

であった。化学療法抵抗性で、極めて予後不良の病態と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当事項なし。

2. 学会発表

1. 西田彩、湯淺光博、景山康生、石綿一哉、高木伸介、山本久史、山本豪、森有紀、内田直之、伊豆津宏二、和氣敦、牧野茂義、谷口修一 同種造血幹細胞移植後に T 細胞性移植後リンパ増殖疾患を発症した 5 例の検討 第 39 回日本造血細胞移植学会 ポスター. 松江、2017 年 3 月 3 日

G. 知的所有権の取得状況

該当事項なし。

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包括的治療戦略

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 医員
	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
	保科 隆之	産業医科大学小児科	講師

研究要旨：慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染症 (CAEBV) の疾患概念を確立し根治をめざすため、血球貪食症候群/血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を発症する難治性 EBV 関連疾患の治療戦略を、3 年間広域で集積した症例から検討した。末梢血の EBV-DNA 量と感染細胞を同定し治療反応性を検討した。重症・再発難治例に、基礎疾患となる遺伝性 HLH と続発性因子を同定して、non EBV-HLH と EBV-HLH にわけ、さらに後者を初感染型と再感染/再活性化型に分類した。EBV-HLH 例には主たる感染細胞と EBV 量の推移を確認し治療方針を決定した。non EBV-HLH では新生児の単純ヘルペスウイルス (HSV) 関連 HLH と家族性 HLH が主体で重症肝不全を呈し予後不良であった。EBV 初感染型小児 HLH は CD8 陽性 T 細胞感染型が主体でまれに B 細胞感染型と思われる例もあるが、再燃しても造血細胞移植は不要であった。EBV 初感染型成人例も小児例より重症ながら多剤併用化学療法で軽快した。一方、CAEBV (T 細胞持続感染例) には無治療で EBV-DNA 量が低下しても、局所に EBV 関連リンパ増殖症 (EBV-LPD) を発症する例が 10 年を超える長期観察例のもあることが明らかとなった。EBV-DNA 量と感染細胞の推移の解析が、難治性 EBV 関連疾患の治療戦略に極めて重要であることが示された。

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ある。CAEBV は WHO 造血器腫瘍分類 2008 では小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症と重複する疾患概念として捉えられたが、2016 の改訂でもその疾患概念はリンパ腫の亜型に近く明確ではない。EBV 定量と感染細胞同定を HLH 患者に継続することにより、治療戦略における意義について検討した。

B. 研究方法

九州大学、山口大学と産業医科大学で診断治療を受けた HLH 例について検討した。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。必要に応じて病変組織の病理学的解析は久留米大学病理学教室 大島孝一教授の、EBV 定量の標準化検証に名古屋大学小児科 伊藤嘉

規先生 成育医療センター 今留謙一先生からご協力をいただいた。患児を non EBV-HLH (遺伝性 HLH と EBV 以外の続発性 HLH) と EBV-HLH におけ、さらに後者を初感染型と再感染/再活性化型に分類した。EBV-HLH 例には主たる感染細胞と EBV 量の推移を確認し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) Non EBV-HLH 症例群

新生児発症 non EBV-HLH は、家族性 HLH (九州山口で年間約 1 例以上と推定) と HSV-HLH (同地区で年間 2 例以上と推定) が多い。家族性 HLH は造血細胞移植を必要とし、HSV-HLH には必要ではないが、いずれも早期死亡が半数を占めた。家族性 HLH と HSV-HLH のいずれも、新生児に早期診断が可能となっても、根治のための病勢制御が困難であることが明らかとなった。これらは新生児ヘモクロマトーシスとの鑑別が困難であった。

2) EBV-HLH 症例群

九州大学小児科におけるこれまでの EBV-HLH22 名の解析では、治療直前の寛解 2 名、免疫調節療法後寛解 12 名で、64% が etoposide (VP16) を使用せずに寛解した。これに再燃例はない。診断時 EBNA 陽性の小児は 1 例のみで移植後寛解を得た。死亡の 2 名はいずれも診断時 EBNA 陽性の成人であった。B 細胞感染 1 名以外は全て T 細胞感染であった。解析できた T 細胞感染は全て CD8 陽性細胞であった。

全国調査でも 93 名中 37 名 (40%) が免疫調節療法に反応し、56 名 (60%) が HLH2004 に反応して、計 84 名が寛解した。再燃の 7 名 (8%) は全例 2nd-line 治療か移植 (1 名のみ) 後に寛解を得た。9 名が抵抗性で、うち 8 名が死亡 (7 名は発症 8 週未満死亡) であった。

山口大学小児科では HLH2004 後に再燃した小児例と成人例それぞれに CHOP-VP16 を 2 回施行し再燃なく治癒を得た。成人例は重症であったが、いずれも初感染 CD8 陽性 T 細胞型 EBV-HLH で、発熱、血球減少と EBV-DNA 量の著減から治療中止を決定した。

産業医科大学小児科の 2 歳男児は、B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (ALL) 標準リスク群治療中に初感染型 EBV-HLH を発症した。高 EBV-DNA (3.6×10^4 コピー)、高フェリチン (20,306 ng/mL)、高可溶性 IL-2 受容体 (2,480 U/mL) 血症を呈した。高純度 T 細胞の EBV-DNA は感度未満で、プレドニン (1mg/kg/日) を開始後解熱して血球も回復した。EBV の再活性化もなく ALL の治療経過にも問題はなかった。

24 歳女性は、6 歳のとき EBV 感染症と診断され肝障害が持続し 11 歳まで経過観察された。14 歳、臀部の皮下膿瘍から EBV-LPD と診断された (久留米大学) が、無治療で軽快し CAEBV として経過観察された (九州大学)。EBV 感染細胞は NK 細胞優位で病変部に EBV-TR の clonality も確認された。その後、無症状となり EBV-DNA も全血法で下限レベルに低下した。23 歳、両側披裂部に喉頭部 EBV-LPD (CD4 細胞感染) を発症し気管切開術を受けた (山口大学)。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、XIAP 変異/多型を認めた。プレドニンに反応したが、多剤併用化学療法にも抵抗性となり造血細胞移植の予定である。

EBV-HLH 患者の感染細胞の解析から、包括的治療戦略を考えることができる (図 1)。

D. 考察

新生児では初感染型 CD8 陽性 EBV-HLH はみられず、新生児ヘモクロマトーシスとの鑑別が困難な家族性 HLH と HSV-HLH が多い。前者は造血細胞移植を必要とし、後者にはこれが不要である。しかし、いずれも早期診断から救命へ治療が極めて困難であった。診断前に、高用量 γ グロブリン療法を開始して反応性をみることは有用であろう。HSV-HLH では抗ウイルス薬とステロイドパルス療法の開始時期が今後の課題である。

白血病の治療中初感染型 EBV-HLH 発症例では、T 細胞感染はなくステロイドの早期投与で軽快した。ALL 治療中に発症した既報告 EBV-HLH3 名 (感染細胞は不明) はすべて死亡していた。基礎疾患を有する EBV-HLH も EBV 量と感染細胞同定から治療選択に有用な情報を得ることができた。一方、CAEBV 患者は EBV の全身性再活性化が明確でなくても局所の EBV-LPD に注意が必要である。

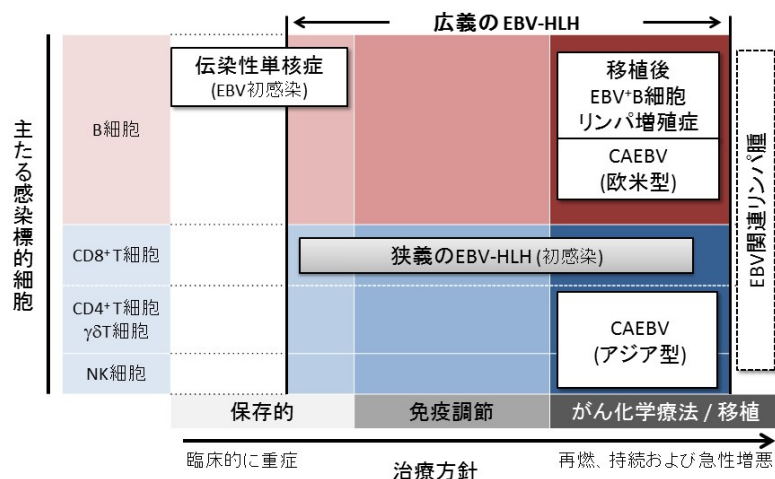


図1. 感染細胞による難治性EBV感染症の治療(2010版より改変)

*遺伝性HLHなど明らかな基礎疾患を有するものは除く

E. 結論

EBV-HLH と CAEBV は新生児期にはみられない。初診時の EBNA 陽性と初感染から続く再燃例には、感染細胞を同定し EBV 量とともに推移を観察しながら治療選択を立てることが重要である。これが今後の診療ガイドラインの課題にあるであろう。稀少な危急症である EBV-HLH と長期観察の必要な CAEBV に適切に対応していくためには、広域をカバーして長期観察することのできる大学間の連携・協力体制を確立することが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 Neurol.* 2017 (in press)
2. Hoshina T, Ohga S, Fujiyoshi J, Nanishi E, Takimoto T, Kanno S, Nishio H, Saito M, Akeda Y, Oishi K, Hara T: Memory B-cell pools predict the immune response to pneumococcal conjugate vaccine in immunocompromised children. *J*

Infect Dis. 213(5):848-855, 2016

3. Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara T, Mizuno Y, Hasegawa S, Ohga S, Nagao M, Igarashi M, Yajima S, Kusuo Y, Onishi N, Sasahara Y, Yasumi T, Heike T, PID-Infection Study Group, Hara T: A nation-wide survey of medically preventable viral infections in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Infect.* 73(4):358-368, 2016
4. Okada S, Hasegawa S, Suzuki Y, Matsubara T, Shimomura M, Okuda M, Ichiyama T, Ohga S: Acute pericardial effusion representing the TNF- α -mediated severe inflammation but not the coronary artery outcome of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 44(3):247-252, 2015
5. Maeba S, Hasegawa S, Shimomura M, Ichimura T, Takahashi K, Motoyama M, Fukunaga S, Ito Y, Ichiyama T, Ohga S: Successful treatment of corticosteroid with antiviral therapy for a neonatal liver failure with disseminated herpes simplex virus infection. *Am J Perinatol Reports* 5(2):e089-092, 2015

6. Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, Ohta S, Wakiguchi H, Kanegane H, Oda M, Ishii E: Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistio- cytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 61(7):1257-62, 2014
 7. 市村卓也、大賀正一： VII. 原発性免疫不全症候群 5. 免疫調節不全症 (1) 家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) 症候群 ①Perforin 欠損症 (FHL2). 日本臨床別冊「免疫症候群 (第 2 版) III - その他の免疫疾患を含めて -」日本臨牀社 2016 (印刷中)
 8. 市村卓也、大賀正一： VII. 原発性免疫不全症候群 5. 免疫調節不全症 (1) 家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) 症候群 ② UNC13D/Munc13-4 欠損症 (FHL3). 日本臨床別冊「免疫症候群 (第 2 版) III - その他の免疫疾患を含めて -」日本臨牀社 2016 (印刷中)
 9. 東 良紘、大賀正一： EB ウイルス～ EB ウイルス感染症が関与する免疫異常～. 日本臨床別冊「免疫症候群 (第 2 版) II - その他の免疫疾患を含めて -」 pp. 721-726, 日本臨牀社 2016
 10. 今留謙一、藤原成悦、大賀正一： EBV 関連リンパ増殖性疾患—疾患概念と病態解析研究—. *血液内科* 71 卷 2 号 187-193, 2015
 11. 大賀正一： 第 II 部各論 (疾患) 第 1 章 血液・造血器疾患. C 免疫異常 1 原発性免疫不全症 d 免疫調節障害：血球貪食症候群など. *小児血液・腫瘍学* pp. 414-416, 診断と治療社 2015
2. 学会発表
1. Ohga S: Differential diagnosis and treatment response of Langerhans cell histiocytosis (LCH). The 57th Autumn Meeting of Korean Society of Hematology “Working Party III : Histiocytosis” Nov. 12th, 2016 Daejeon, Korea
 2. Ohga S: Hemophagocytic lymphohistiocytosis and primary immunodeficiency diseases. “Breakfast Symposium” in The 57th Autumn Meeting of KSH. Nov. 12th, 2016, Daejeon, Korea
 3. 大賀正一： 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 28 年度 第 2 回合同研究班会議 藤原班 木村班 伊藤班. 班会議 2016 年 12 月 18 日 東京都
 4. 保科隆之、大賀正一、名西悦郎、神野俊介、西尾壽乗、齋藤光正、原 寿郎：免疫不全小児の結合型肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答低下の要因の検討。第 48 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2016 年 11 月 19-20 日 岡山市
 5. 江口克秀、石村匡崇、園田素史、白石暁、小野宏彰、古賀友紀、高田英俊、大賀正一： *Mycobacterium kansasii* 感染症を契機に血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を発症した MonoMAC 症候群. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016 年 12 月 15 日—17 日 東京都
 6. 石村匡崇、江口克秀、園田素史、白石暁、高田英俊、大賀正一： 家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) の診断、治療の課題. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016 年 12 月 15 日—17 日 東京都
 7. 石村匡崇、今留謙一、園田素史、江口克秀、白石暁、高田英俊、大賀正一： 2 名の健常児を出産した未治療 γ δ T 細胞型 CAEBV の女性例. 第 26 回 EB ウイルス感染症研究会 2017 年 3 月 19 日 東京都
 8. 大賀正一： シンポジウム： CAEBV 診療ガイドライン作成にあたって. EBV-HLH 診療 -アルゴリズムの提案. 第 24 回 EB ウイルス感染症研究会, 2015 年 3 月 15 日, 東京
 9. 大賀正一： 難治性 EB ウイルス感染症とその遺伝的背景. 第 37 回 近畿小児血液・がん研究会教育セミナー講演 2015 年 2 月 14 日, 京都
 10. 大賀正一： EB ウイルスとその関連疾患.

- 小野田医師会学術講演会 特別講演,
2015年1月21日, 小野田
11. 石井榮一, 渡邊智之, 中沢洋三, 今村俊彦, 金兼弘和, 柳沢龍, 細谷要介, 森谷邦彦, 鬼頭敏幸, 中川慎一郎, 土居岳彦, 大賀正一, 塩田曜子, 工藤寿子, 森本哲. 日本におけるHLH-2004プロトコールによる血球貧食性リンパ組織球症の治療成績. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会, 2015年11月27-29日, 甲府
 12. 木村献, 長谷川俊史, 前場進治, 元山将, 市村卓也, 下村麻衣子, 高橋一雅, 福永真之介, 大賀正一: 早期のステロイドパルスと抗ウイルス療法が奏功した全身型単純ヘルペス感染症の新生児例. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会, 2015年11月27-29日, 甲府
 13. Tanaka Y, Sugiyama A, Yujiri T, Tanaka M, Nakamura Y, Ohtsuji M, Tsuruta R, Ohga S, Tanizawa T: Treatment of EBV-HLH in a young adult: a case report. 第77回日本血液学会学術集会 教育講演, 2015年10月16-18日, 金沢.
 14. 大賀正一: EBウイルス感染症に伴う難治性疾患 第124回山口県小児科医会総会・山口地方会 合同特別講演 2014.7.13 宇部
 15. 大賀正一: リンパ増殖性疾患 ～ Epstein-Barr ウイルスの関与する遺伝性素因～第76回 日本血液学会学術集会 教育講演 2014.10.31 大阪
 16. 赤峰 哲, 加藤稚子, 瀧本智仁, 石村匡崇, 保科隆之, 高田英俊, 大賀正一, 林田 真, 田口智章, 原 寿郎: 発症時に肝不全を呈した家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) の2例. 第117回日本小児科学会学術集会 2014.4.11-13 名古屋
 17. 脇口宏之, 平野玲史, 長谷川俊史, 大賀正一. 間質性肺炎とマクロファージ活性化症候群を合併した若年性皮膚筋炎患児のサイトカインプロファイル. 大24回日本小児リウマチ学会総会 2014.10.3-5 仙台

G. 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))
(総合) 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に対する
治療戦略のエビデンス創造に関する研究

研究分担者 氏名 澤田明久

所属 大阪府立母子保健総合医療センター 職名 血液・腫瘍科 副部長

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) およびその類縁疾患である初感染 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) の治療と研究から、治療困難な群の臨床像の把握ならびに、診療ガイドライン策定への一定の役割を担った。ただ本疾患のガイドラインの策定に過去のエビデンスだけでは不十分で、不明な点も多く残されており、真に難病であることがあらためて示された。本疾患に対する新たなエビデンス創出に向け、実臨床における基礎研究ならびに治療研究が今後も必要であると考えられた。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) およびその類縁疾患である初感染 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) は、治療成績は改善しつつあるが、難治例も多く、標準的な診療ガイドラインがない現状である。

B. 研究方法

初感染 EBV-HLH の診療ガイドライン策定においては治療に関連のある約 1000 の英文と和文の論文をシステムチック・レビューした。

臨床においては 2015 年 1 月から 2016 年 12 月までの 2 年間に、同種造血幹細胞移植 (HSCT) を EBV-HLH 3 例、CAEBV 8 例に施行した。

(倫理面への配慮：研究試料の採取、および同種 HSCT の施行にあたっては、文書に

よる同意を得ている。)

C. 研究結果

初感染 EBV-HLH の診療ガイドラインは、治療に関するクリニカル・クエスチョン (CQ) 10~13 を担当した。具体的には治療開始基準、治療法の選択、治療抵抗性である場合の追加検査、その場合の同種 HSCT について記載した。

2 年間で EBV-HLH の全 3 例 (100%)、CAEBV の 2 例 (25%) が難治例の緊急移植となり、全例が移植早期に致死経過を辿った (生存率 0%)。一方 CAEBV の安定期移植は 6 例中 5 例が根治を得た (生存率 83.3%)。緊急移植を要した例の特徴は、EBV-HLH では治療抵抗例、CAEBV では臓器不全合併例であった。

D. 考察

少数例の解析であるが、難治例に限ると移植しても致死率が高いことが分かり、ガイドラインにも進行例の移植の難しさを盛り込んだ。早期移植で対応しても困難な場面があり、新たな治療戦略を探索する必要性があると言える。また多数例としての全国規模の把握が必要であり、患者レジストリの構築が待たれる。

E. 結論

現時点でのガイドラインが策定されたが、これらの疾患は不明な点も多い難病であることがあらためて示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 澤田明久. EB ウイルス感染と血液疾患. 臨床血液 57: 2267-2274, 2016.
2. 澤田明久, 井上雅美. 慢性活動性 EB ウイルス感染症の病態と治療. 日本造血細胞移植学会誌 3: 1-11, 2014.
3. Sawada A, Inoue M, Koyama-Sato M, Kondo O, Yamada K, Shimizu M, Isaka K, Kimoto T, Kikuchi H, Tokimasa S, Yasui M, Kawa K. Umbilical cord blood as an alternative source of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic Epstein-Barr virus-associated T or natural killer cell lymphoproliferative diseases. Biol Blood Marrow Transplant 20: 214-221, 2014.

2. 学会発表

1. 澤田明久. EB ウイルス感染と血液疾患. 第 78 回日本血液学会学術集会. 教育講演. 横浜, 2016 年 10 月 14 日
2. Azusa Mayumi, Akihisa Sawada, Maho Sato, Mariko Shimizu, Aya Ioi, Kohei Higuchi, Osamu Kondo, Masahiro Yasui, Keisei Kawa, Masami Inoue. Favorable impact of intensified conditioning regimen on the engraftment of cord blood transplantation for chronic Epstein-Barr virus-associated T or Natural Killer cell lymphoproliferative diseases. The 19th congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation. Hangzhou, China. 16th-19th/Oct/2014.

G. 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))
(総合) 研究報告書

遺伝的 EB ウイルス関連リンパ増殖症に関する研究

研究分担者 金兼弘和 東京医科歯科大学発生発達病態学分野 准教授
星野顕宏 東京医科歯科大学生涯免疫難病学講座 助教

研究要旨

遺伝的 EB ウイルス関連リンパ増殖症 (EBV-LPD) をきたす代表疾患は X 連鎖リンパ増殖症候群であるが、その他の疾患も少なからず存在する。原因不明の EBV-LPD の 1 例を対象に全エクソーム解析を行い、*ZAP70* 変異を同定した。病態として iNKT 細胞ならびに EBV 特異的 T 細胞の欠損を示した。EBV-LPD の原因遺伝子が *ZAP70* も含めて増えてきており、遺伝子解析に時間とコストが有するようになってきた。それをクリアするため、23 遺伝子をマルチプレックス PCR で増幅して、次世代シーケンサーで解析する網羅的診断法を開発した。

A. 研究目的

EB ウイルス (EBV) は伝染性単核症に限らず、血球貪食性リンパ組織球症や悪性リンパ腫などのリンパ組織球症 (LPD) をきたすが、EBV-LPD を発症する原発性免疫不全症もいくつか知られている。代表的疾患は X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) であるが、その他の原因も近年多数報告されるようになったが、未だ原因不明のものもある。診療ガイドラインや患者レジストリの作成にあたってはこれらの EBV-LPD を正確かつ迅速に診断することが重要と考え、患者検体を用いて遺伝学的・免疫学的解析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

EBV-LPD をきたした 2 歳男児の血液検体を用いて、遺伝学的・免疫学的解析を行った。さらに EBV-LPD をきたしうる原発

性免疫不全症の原因遺伝子を対象にマルチプレックス PCR による増幅を行い、次世代シーケンサーで塩基配列を決定するというターゲットシーケンスによる網羅的診断法を開発した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学倫理委員会の承認を受け、臨床検体を得る際には本人または保護者に対して十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た。また、患者を匿名化することで個人情報を保護した。

C. 研究結果

全エクソーム解析によって、*ZAP70* 複合ヘテロ変異を同定した。細胞表面マーカー染色および次世代シーケンサーを用いた T 細胞受容体配列解析によって、iNKT 細胞の欠損と EBV 特異的 T 細胞の欠損を示した。また、CD8⁺T 細胞が欠損している通

常の ZAP70 欠損症とは異なり、少数の機能的な CD8⁺T 細胞が存在することを示した。この機序として、スプライスサイト変異がありながらも一部の細胞で正常なスプライシングが行われていたことを証明した。

新たに開発したターゲットシーケンスによる網羅的診断法により、EBV-LPD が疑われた 16 例中 2 例において原因遺伝子 (*PRF1*, *SH2D1A*) を同定することができた。

D. 考察

EBV に対する感染防御に重要な NKT 細胞と EBV 特異的 T 細胞の欠損によって、EBV-LPD をきたした。一方で、機能的な T 細胞が存在するために、EBV に対して選択的な易感染性であったと考えられた。また網羅的診断法により、EBV-LPD の原因遺伝子が迅速かつ正確に特定されることが証明された。

E. 結論

ZAP70 変異例の一部の症例は、EBV に選択的に易感染性を有して EBV-LPD を発症し得る新たな疾患群である可能性がある。*ZAP70* の含めた網羅的診断法は EBV-LPD の早期診断に有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunisaki R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for XIAP Deficiency in Japan. *J Clin Immunol* 37:85-91, 2017.
2. Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A, Kakuta H, Kashiwabara T, Ishige T, Nakayama Y,

Tanaka M, Hoshino A, Kanegane H, Abukawa D, Kure S. Targeted Sequencing and Immunological Analysis Reveal the Involvement of Primary Immunodeficiency Genes in Pediatric IBD: a Japanese Multicenter Study. *J Clin Immunol* 37:67-79, 2017.

3. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsui N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 138:1672-1680.e10, 2016.
4. Yang X, Nishida N, Zhao X, Kanegane H. Advances in Understanding the Pathogenesis of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 14:462-71, 2015.
5. Okuno Y, Hoshino A, Muramatsu H, Kawashima N, Wang X, Yoshida K, Wada T, Gunji M, Toma T, Kato T, Shiraishi Y, Iwata A, Hori T, Kitoh T, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Takahashi Y, Nonoyama S, Ito M, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H. Late-Onset Combined Immunodeficiency with a Novel IL2RG Mutation and Probable Revertant Somatic Mosaicism. *J Clin Immunol* 35:610-4, 2015.
6. Nishida N, Yang X, Takasaki I, Imai K,

- Kato K, Inoue Y, Imamura T, Miyashita R, Kato F, Yamaide A, Mori M, Saito S, Hara J, Adachi Y, Miyawaki T, Kanegane H. Dysgammaglobulinemia Associated With Glu349del, a Hypomorphic XIAP Mutation. *J Invest Allergol Clin Immunol* 25:205-13, 2015.
7. Shiota M, Yang X, Kubokawa M, Morishima T, Tanaka K, Mikami M, Yoshida K, Kikuchi M, Izawa K, Nishikomori R, Okuno Y, Wang X, Sakaguchi H, Muramatsu H, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Takagi M, Hata D, Kanegane H. Somatic Mosaicism for a NRAS Mutation Associates with Disparate Clinical Features in RAS-associated Leukoproliferative Disease: a Report of Two Cases. *J Clin Immunol* 35:454-8, 2015.
 8. Yang X, Hoshino A, Taga T, Kunitsu T, Ikeda Y, Yasumi T, Yoshida K, Wada T, Miyake K, Kubota T, Okuno Y, Muramatsu H, Adachi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H. A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous XIAP mutation associated with non-random X-chromosome inactivation skewed towards the wild-type XIAP allele. *J Clin Immunol* 35:244-8, 2015.
 9. Kato T, Crestani E, Kamae C, Honma K, Yokosuka T, Ikegawa T, Nishida N, Kanegane H, Wada T, Yachie A, Ohara O, Morio T, Notarangelo LD, Imai K, Nonoyama S. RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 35:280-8, 2015.
 10. 金兼弘和. 遺伝性 Epstein-Barr ウイルス関連増殖性疾患. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 52:119-26, 2015.
 11. 金兼弘和, 満生紀子. 原発性免疫不全症アップデート 既知疾患 (概念) と近年同定された疾患のトピックス: 抗体産生不全症 (分類不能型免疫不全症). *アレルギー・免疫*. 22:54-62, 2015.
2. 学会発表
 1. Kanegane H. Recent advances in primary antibody immunodeficiency and immunoglobulin replacement therapy. 21th Congress of Chinese Pediatric Society, Zhuhai, China. Oct 23, 2016
 2. Kanegane H, Hoshino A, Takashima T, Yeh T-W, Okano T, Yamashita M, Imai K, Morio T. Selective dysregulation of Epstein-Barr virus infection in hypomorphic ZAP70 mutation. A Symposium for Researchers and Clinicians on XLP/WAS, London, U.K. Sep 26, 2016.
 3. Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan. A Symposium for Researchers and Clinicians on XLP/WAS, London, U.K. Sep 26, 2016.
 4. Kanegane H. Use of flow cytometry in PID diagnosis. APSID Spring School, Hong Kong, China. April 29, 2014.
 5. Kanegane H. Immunoglobulin replacement for agammaglobulinemia – intravenous or subcutaneous? APSID Main Congress, Hong Kong, China. May 1, 2014.
 6. 星野顕宏、金兼弘和、森本哲、川原勇太、山下基、高島健浩、満生紀子、今井耕輔、吉田健一、小川誠司、森尾友

宏. EB ウイルス関連リンパ増殖症で発症した ZAP70 欠損症の一例. 第 24 回 EB ウイルス感染症研究会 東京. 2015 年 3 月 15 日.

7. 岡野翼、金兼弘和、小野真太郎、足洗美穂、小林千佳、星野顕宏、満生紀子、青木由貴、高木正稔、今井耕輔、森尾友宏. XIAP 欠損症に伴う炎症性腸疾患 日本小児リウマチ学会総会・学術集会

金沢. 2015 年 10 月 11 日.

G. 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))
(総合) 研究報告書

慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリ
の作成に関する研究

研究分担者 氏名 笹原洋二

所属 東北大学大学院医学系研究科 発生・発達医学講座 小児病態学分野
職名 准教授

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成において、クリニカルクエスチョン (CQ) 作成を分担した。分担した内容は、種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子、臓器病変のない種痘様水疱症への治療介入の必要性、蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子、臓器病変のない蚊刺過敏症への治療介入の必要性、の 4 項目である。それぞれの CQ に対して文献検索を行い、推奨グレード、要約、解説、引用文献をまとめ、研究期間内において作成した内容や表現が妥当かどうかを複数回検討し、ガイドラインの完成に寄与した。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成において、クリニカルクエスチョン (CQ) 作成を分担し、その完成に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

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

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

入の必要性

(倫理面への配慮)

個人情報については CQ の内容に含まれないように配慮した。

C. 研究結果

以下に当該 4 項目に対して作成した推奨グレードと要約を示す。

1. 種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子

【推奨グレード】

全身症状のない古典型種痘様水疱症の生命予後は良好である。種痘様水疱症の治療方針決定には、予後因子である発症年齢と皮膚病変での EBV 活性化マーカーである転写因子 BZLF1mRNA 発現の有無の検討を推奨する (B4)。

【要約】

古典型種痘様水疱症の生命予後は良好であるが、全身症状を伴う症例や蚊刺過敏症合併例の予後は低下した。本邦50症例（内追跡可能であった30症例）の解析では、統計学的解析にて有意差のある予後不良因子として抽出された因子は、1）発症年齢が9歳以上、2）皮膚病変での BZLF1 mRNA の発現陽性例、であった。

2. 臓器病変のない種痘様水疱症への治療介入の必要性

【推奨グレード】

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

【要約】

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

3. 蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子

【推奨グレード】

蚊刺過敏症の一般的な長期予後は不良である。蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子である発症年齢と皮膚病変での EBV 活性化マーカーである転写因子 BZLF1 mRNA 発現の有無の検討を推奨する（B4）。

【要約】

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

であった。

4. 臓器病変のない蚊刺過敏症への治療介入の必要性

【推奨グレード】

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

【要約】

臓器病変のない HMB 症例での予後解析は症例数が少ないものの、一般的に長期予後は不良であることから、造血幹細胞移植による治療介入の必要性は十分あると考えられる。発症年齢や EBV 活性化状態の予後因子および個々の臨床経過によって治療介入を検討する必要がある、今後多症例での予後解析が必要である。

D. 考察

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

E. 結論

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

稀少疾患であり、この2疾患の予後因子

と治療介入の必要性を、これまでの文献をもとに要約したことは、本疾患の理解と臨床指針として有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunishima R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H.
Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan.
J Clin Immunol, 37: 85-91, 2017.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))
分担研究報告書

慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成
と患者レジストリの作成に関する研究

研究分担者 氏名：今留 謙一

所属：国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室 職名：独立室長

研究要旨 慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの作成のために 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、EBV がどの細胞に感染しているかを診断する感染細胞同定解析を行った。日本全国から依頼があり H26 年度～H28 年度(H26 年 4 月 - H29 年 2 月)は 465 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。感染細胞として検出された分画は B 細胞、CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞、 $\gamma\delta$ -T 細胞、NK 細胞が存在した。慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)とその類縁疾患の診療ガイドライン作成の一員として作成を行った。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの作成のために、正確な患者診断と把握が不可欠である。感染細胞同定解析を始めとした解析・診断を行うことによる正確な診断・患者把握を目的とし中央診断的役割を目指した。

B. 研究方法

CAEBV, EBV-HLH, HMB が疑われる症例について、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末梢血を送ってもらい、診断のための様々な解析を行い正確な患者把握を目指した。

C. D. E 研究結果・考察・結論

日本全国から依頼があり H26 - 28 年度 (H28 年 4 月 - H29 年 2 月)は 465 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。感染細胞として検出された分画は B 細胞、CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞、 $\gamma\delta$ -T 細胞、NK 細胞が存在した。今後診断に当たって採血のタイミングも含め検体採取のプロトコールの作成も課題であることが明らかとなった。慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)とその類縁疾患の診療ガイドライン作成の一員としてシステ

マチックレビューを担当し作成を進めた。また、検体の扱い、解析については成育医療研究センターにおいて倫理申請を行い、患者の同意も得て行っている。

F. 論文発表

1. Generation and analysis of humanized mouse model of EBV infection.
Imadome K., Fujiwara S.
Methods Mol Biol. 2017; 1532:241-254
2. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion accompanied by Epstein-Barr virus hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report and Review of the literature.
Yamaguchi H., Ishida T., Yokoi T., Tanaka T., Maruyama A., Nagase H., Hasegawa D., **Imadome K.**, Takeda H., Kosaka Y., Uetani Y.
J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Nov 22.
3. 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.
Haji S., Shiratsuchi M., Matsushima T., Takamatsu A., Tsuda M., Tsukamoto Y., Tanaka E., Ohno H., Fujioka E., Ishikawa Y., **Imadome K.**, Ogawa Y.
Int J Hematol. 2016 Nov 9.
4. Transmission of chromosomally integrated humanherpesvirus 6 via cord blood transplantation.
Yamada Y., Osumi T., **Imadome K.**, Takahashi E., Ohye T., Yoshikawa T., Tomizawa D., Kato M., Matsumoto K.
Transpl Infect Dis. 2016 Nov 16. doi: 10.1111/tid.12636.
5. Chronic active Epstein-Barr virus infection with marked pericardial effuseon successfully treated with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.
Matsui S, Takeda Y, Isshiki Y, Yamazaki A, Nakao S, Takaishi K, Nagao Y, Hasegawa N, Togasaki E., Shimizu R., Kawajiri C., Sakai S., Mimura N., Takeuchi M., Ohwada C., Sakaida E., Iseki T., **Imadome K.**, Nakaseko C.
Rinsho Ketsueki. 2016 May;57(5):624-9.
6. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with EBV-positive T- or NK- cell lymphoproliferative disorders: efficacy and predictive markers.
Arai A., Sakashita C., Hirose C., **Imadome K.**, Yamamoto M., Jinta M., Fujiwara S., Tomita M., Shimizu N., Morio T., Miura O.
Bone Marrow Transplant. 2016 Jun; 51(6):879-82.
7. Epstein-Barr virus positive T cell lymphoproliferative disease following cord blood transplantation for acute myeloid leukemia.
Yui S., Yamaguchi H., **Imadome K.**, Arai A., Takahashi M., Ohashi R., Asayama T., Kondo A., Moriya K., Nakayama K., Dan K., Shimizu S., Inokuchi K.
J Nippon Med Sch. 2016 ;83(1):35-42.
8. P-glycoprotein is expressed and causes resistance to chemotherapy in EBV-positive T-cell lymphoproliferative diseases.
Yoshimori M., Takeda H., **Imadome K.**, Kurata M., Yamamoto K., Koyama T., Shimizu N., Fujiwara S., Miura O., Arai A.

- Cancer Med. 2015 Jul 8. Doi: 10.1002/cam4.494.
9. L-Asparaginase monotherapy for EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases: A pilot Study.
Jinta M., **Imadome K.**, Komatsu H., Yoshimori M., Kurata M., Fujiwara S., Miura O., Arai A.
J Med Dent Sci. 2015 Mar 30;62(1):1-9.
 10. Successful Immunosuppressive Therapy for Severe Infectious Mononucleosis in a Patient with Clonal Proliferation of EBV-infected CD8-positive Cells.
Hosoi H., Sonoki T., Murata S., Mushino T., Kuriyama K., Nishikawa A., Hanaoka N., Oshima K., **Imadome K.**, Nakakuma H.
Intern Med. 2015 Jun ;54(12): 1537-41.
 11. Cellular immunotherapy with ex vivo expanded cord blood T cells in a humanized mouse model of EBV-associated lymphoproliferative disease.
Matsuda G., **Imadome K.**, Kawano F., Mochizuki M., Ochiai N., Morio T., Shimizu N., Fujiwara S.
Immunotherapy. 2015 Apr; 7(4):335-41.
 12. Immune-mediated Neuropathy with Epstein-Barr virus-positive T-cell Lymphoproliferative Disease.
Hattori T., Arai A., Yokoyama T., **Imadome K.**, Tomimitsu H., Miura O., Mizusawa H.
Intern Med. 2015; 54(1):69-73. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3173.
 13. Modelong EBV infection and pathogenesis in new-generation humanized mice.
Fujiwara S., **Imadome K.**, Takei M.
Exp Mol Med. 2015 Jan 23; 47: e135. Doi: 10.1038/emm.2014.88. Review.
 14. Use of serial assessment of disease severity and liver biopsy for indication of liver transplantation in pediatric Epstein-Barr virus-induced fulminant hepatic failure.
Nakazawa A., Nakano N., Fukuda A., Sakamoto S., **Imadome K.**, Kudo T., Matsuoka K., Kasahara M.
Liver Transpl. 2015 Mar ;23(3): 362-8.
 15. Evaluation of the immune function assay in pediatric living donor liver transplantation.
Fukuda A., **Imadome K.**, Sakamoto S., Shigeta T., Uchida H., Matsunami M., Sasaki K., Kanazawa H., Kawano F., Nakazawa A., Fujiwara S., Kasahara M.
Pediatr Transplant. 2015 Mar;19(2):144-52.
 16. CD137 expression is induced by Epstein-Barr Virus infection through LMP1 in T cells and NK cells and Mediates survival promoting signals.
Yoshimori M., **Imadome K.**, Komatsu H., Wang L., Yamaoka S., Fukuda T., Kurata M., Koyama T., Shimizu N., Fujiwara S., Miura O., Arai A.
PLoS One. 2014 Nov 19;9(11): e112564.
 17. Resolution of chronic active EBV infection and coexisting pulmonary arterial hypertension after cord blood transplantation.
Onishi Y., Sugimura K., Ohba R., **Imadome K.**, Shimokawa H., Harigae H.
Bone Marrow Transplantation 2014 Jun 23.
 18. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer-cell lymphoma.

Siddiquey MN., Nakagawa H., Iwata S.,
Kanazawa T., Suzuki M., **Imadome K.**,
Fujiwara S., Murata T., Kimura H.
Cancer Sci. 2014 Apr 8.

19. Infectious mononucleosis accompanied by
clonal proliferation of EBV-infected cells
and infection of CD8-positive cells.

Arai A., Yamaguchi T., Komatsu
H., **Imadome K.**, Kurata M., Nagata K.,
Miura O.
Int J Hematol. 2014 May 99: 671-675.

学会発表

[招待講演・特別講演・シンポジウム・ワー
クショップ]

- 1) 今留謙一 「臓器横断的シンポジウム 3
移植後感染症（小児）移植治療後の日和
見感染症関連ウイルス疾患の病態把握
と治療戦略」 第 52 回日本移植学会
2016. 9. 30（東京 招聘講演）
- 2) 今留謙一 「EB 関連 T/NK 細胞リンパ増
殖症の病態把握と診断および治療戦略」
第 10 回北海道小児先進医療研究会
2016. 11. 8（旭川 招聘講演）

[国際学会発表]

1. Shibayama H., **Imadome K.**, Sakashita C.,
Watanabe K., Shimizu N., Koyama T.,
Fujiwara S., Miura O., Arai A. In vitro and
in vivo effects of proteasome inhibitor
bortezomib on Epstein-Barr virus-positive T-
or NK-cell lymphoproliferative diseases.
17th International Symposium on EBV and
associated diseases. 08 - 12 August 2016,
Zurich, Switzerland
16-19 July, 2014 Brisbane
2. Natsuko Yamakawa, Ken-Ichi Imadome,
Takashi Yahata, Ai Kotani

Role of tumor-derived secretory small RNAs
in macrophages in EBV positive lymphoma
formation

The 2015 Keystone symposia on Molecular
& Cellular Biology 17 - 21 May 2015

3. Applications of mouse models of
EBV-associated diseases for the evaluation
of novel therapies

Ken-Ichi Imadome, Go Matsuda, Fuyuko
Kawano, Eiichi Kodama, Ayako Arai, Norio
Shimizu, and Shigeyoshi Fujiwara

The 16th International symposium on Epstein
Barr Virus & Associated Diseases

16-19 July, 2014 Brisbane

4. Preclinical studies of novel therapies for
Epstein-Barr virus-associated diseases in
humanized mouse models

Ken-Ichi Imadome, Go Matsuda, Fuyuko
Kawano, Eiichi Kodama, Ayako Arai, Norio
Shimizu, and Shigeyoshi Fujiwara

The 39th Annual International Herpesvirus
Workshop 19-23 July, 2014 Kobe

6. STAT3 is activated by EBV in
EBV-T/NK-LPDs leading to development of
the disorders

Honami Komatsu, **Ken-Ichi Imadome**,

Haruna Shibayama, Tomotaka Yada,
Momoko Yamada, Kouhei Yamamoto,
Takatoshi Koyama, Shigeyoshi Fujiwara,
Osamu Miura, Ayako Arai

56th ASH Annual Meeting & Exposition 6-9
December, 2014 San Francisco

[一般演題発表]

1. EB ウイルスゲノムコピー数の簡便・迅
速な定量系の構築
外丸靖洋、渡邊健、清水則夫、**今留謙一**

- 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会
2016.3.20 東京
2. CTLA4 欠損症は EB ウイルスに対して易感染性を示す
星野顕宏、金兼弘和、高木正稔、今留謙一、鹿間芳明、土居岳彦、岡田賢、小林正夫、今井耕輔、森尾友宏
第 25 回 EB ウイルス感染症研究会
2016.3.20 東京
 3. EBV 陽性 T,NK リンパ増殖症に対する Bortezomib の有用性の検討
柴山春奈、今留謙一、藤原成悦、渡邊健、清水則夫、坂下千瑞子、小山高敏、三浦修、新井文子
第 25 回 EB ウイルス感染症研究会
2016.3.20 東京
 4. EB ウイルス陽性 T/NK リンパ増殖性疾患の FDG-PET/CT 所見とその有用性の検討
鳥井原彰、新井文子、中館雅志、山本浩平、今留謙一、三浦修、立石宇貴秀
第 25 回 EB ウイルス感染症研究会
2016.3.20 東京
 5. 皮疹部に血球貪食像を認め血球貪食症候群を合併した EBV-positive NK-lymphoproliferative disease の 1 例
野老翔雲、並木剛、乾恵子、三浦圭子、渡邊健、今留謙一、新井文子、横関博雄
第 25 回 EB ウイルス感染症研究会
2016.3.20 東京
 6. 治療抵抗性 EB ウイルス関連血球貪食症候群を発症した低身長・知的発達障害を有する 1 成人例
山下友佑、田村志宣、小畑裕史、大岩健洋、栗山幸大、村田祥吾、細川裕樹、西川彰則、金澤伸雄、今留謙一、園木孝志
第 25 回 EB ウイルス感染症研究会
2016.3.20 東京
 7. 長期間全身 EBV 感染の再活性化を認めず咽頭 T-LPD を発症した CAEBV の 1 例
東良紘、小林光、三宅晶子、太田陽香、市村卓也、田原晋作、原浩貴、山下裕司、今留謙一、藤原成悦、大島孝一、大賀正一
第 25 回 EB ウイルス感染症研究会
2016.3.20 東京
 8. 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型様の所見を呈した SMILE 療法が奏功した小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症の 1 例
吉田仁典、大隅朋生、今留謙一、宮澤永尚、伊藤玲子、岩淵英人、義岡孝子、中澤温子、富澤大輔、加藤元博、松本公一
第 25 回 EB ウイルス感染症研究会
2016.3.20 東京
 9. EB ウイルス EBNA3C の新たな局在化シグナル
松田剛、今留謙一
第 30 回ヘルペスウイルス研究会
2016.6.16 東京
 10. 難治性 EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスを用いた治療薬の評価研究
川野布由子、新井文子、伊藤守、清水則夫、松田剛、藤原成悦、今留謙一
第 30 回ヘルペスウイルス研究会
2016.6.16 東京
 11. EBV 関連難治性疾患における病態予測因子の探索と感染細胞産生 sFas の役割について
古田頌子、川野布由子、渡邊健、松岡浩、清水則夫、松田剛、今留謙一
第 30 回ヘルペスウイルス研究会
2016.6.16 東京
 12. 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
小野澤枝里香、柴山春奈、今留謙一、甘
楽明穂、青木奨、小山高敏、三浦修、新
井文子
第 13 回 EB ウイルス研究会 2016.7.9
東京
13. 蚊刺過敏症で発症し T 細胞リンパ腫へ進
展した EB ウイルス陽性 T リンパ増殖症
米瀬一朗、今留謙一、小林大輔、山本浩
平、三浦修、新井文子
第 13 回 EB ウイルス研究会 2016.7.9
東京
14. EB ウイルスゲノムコピー数の簡単迅速
定量系の構築
外丸靖浩、渡邊健、清水則夫、今留謙一
第 13 回 EB ウイルス研究会 2016.7.9
東京
15. EBV 潜伏感染遺伝子 mRNA の網羅的定
量による EBV 関連疾患の迅速診断
渡邊健、今留謙一、外丸靖浩、小島尚美、
森尾友宏、清水則夫
第 13 回 EB ウイルス研究会 2016.7.9
東京
16. Identification and functional analysis of
Epstein-Barr virus EBNA3C Nuclear
localization signals 4(NLS4)
松田剛、今留謙一
第 13 回 EB ウイルス研究会 2016.7.9
東京
17. In vitro and in vivo effects of bortezomib on
EBV-T/NK-LPDs
Haruna Shibayama, Ken-Ichi Imadome,
Chizuko Sakashita, Ken Watanabe, Fuyuko
Kawano, Norio Shimizu, Takatoshi Koyama,
Shigeyoshi Fujiwara, Osamu Miura, Ayako
Arai
第 78 回日本血液学会学術集会
2016.10.14 横浜
18. Two cases of Epstein-Barr virus-associated
lymphoproliferative disease
Masayo Yamamoto, Motohiro Shindo,
Yasumichi Toki, Mayumi Hatayama,
Katsuya Ikuta, Ryoji Kobayashi, Masami
Inoue, Ken-Ichi Imadome, Yoshihiro
Torimoto, Toshikatsu Okumura
第 78 回日本血液学会学術集会
2016.10.14 横浜
19. Identification and functional analysis of
Epstein-Barr virus EBNA3C Nuclear
localization signal 4(NLS4)
Go Matsuda, Ken-Ichi Imadome
第 64 回日本ウイルス学会学術集会
2016.10.24 札幌
20. The study of drug evaluation using the
model mouse of EBV-T/NK-LPD
Fuyuko Kawano, Go Matsuda, Norio
Shimizu, Mamoru Ito, Shigeyoshi Fujiwara,
Ken-Ichi Imadome
第 64 回日本ウイルス学会学術集会
2016.10.24 札幌
21. EB ウイルス核遺伝子 EBNA3C の新たな
核局在化シグナル(NLS)の発見と複数の
NLS の戦略的使用
松田剛、今留謙一
第 39 回日本分子生物学会年会
2016.12.1 横浜
22. EBV 陽性 T 細胞リンパ腫の治療後に
EBV 陽性 B 細胞リンパ腫が出現した一
剖検例
山澤翔、林玲匡、牛久綾、那須涼、小
倉瑞生、今留謙一、黒川峰夫、深山正
久
第 73 回日本病理学会関東支部学術集会
2016.12.10 東京

23. 膠原病様症状を呈した慢性活動性 EBV 感染症(CAEBV)の 1 例
大谷一博、大藤洋介、古賀真之、伊藤晴康、野田健太郎、浮地太郎、古谷和裕、吉田健、金月勇、黒坂大太郎、今留謙一
第 24 回 EB ウイルス感染症研究会 2015 年 3 月 15 日 東京
24. Late onset EBV associated-PTLD の 6 例
清水真理子、澤田明久、佐藤真穂、奥村龍、眞弓あずさ、樋口紘平、安井昌博、今留謙一、井上雅美
第 24 回 EB ウイルス感染症研究会 2015 年 3 月 15 日 東京
25. EBV 陽性 T,NK リンパ増殖症における STAT3 の恒常的活性化とその意義
小松穂菜実、今留謙一、柴山春奈、矢田知隆、山田桃子、山本浩平、藤原成悦、三浦修、新井文子
第 24 回 EB ウイルス感染症研究会 2015 年 3 月 15 日 東京
26. EBV 関連リンパ増殖性疾患モデルマウスでの腎臓の腫瘍化に關与する EBV 遺伝子発現解析
松田剛、川野布由子、藤原成悦、今留謙一
第 29 回ヘルペスウイルス研究会 2015 年 6 月 4 日-6 月 6 日 長崎
27. CAEBV 疾患モデルマウスの CAEBV 病態予測への応用
中谷百合子、川野布由子、松田剛、高橋絵都子、アサモア・アビ、和田尚美、今留謙一
第 29 回ヘルペスウイルス研究会 2015 年 6 月 4 日-6 月 6 日 長崎
28. 難治性 EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスを用いた新規治療薬 S-FMAU の評価研究
川野布由子、児玉栄一、新井文子、伊藤守、清水則夫、松田剛、藤原成悦、今留謙一
第 29 回ヘルペスウイルス研究会 2015 年 6 月 4 日-6 月 6 日 長崎
29. CAEBV モデルマウスの応用とこれから
古田頌子、児玉栄一、川野布由子、新井文子、伊藤守、清水則夫、松田剛、藤原成悦、今留謙一
第 12 回 EB ウイルス研究会 2015 年 7 月 20 日 -7 月 21 日 出雲
30. IVIG 不応予測スコア(群馬スコア)低値群における IVIG 不応川崎病症例の検討
鈴木孝典、益田博司、道端伸明、石黒精、窪田満、伊藤秀一、小野博、小林徹、今留謙一、賀藤均、阿部淳
第 35 回日本川崎病学会 2015 年 10 月 9 日-10 月 10 日 鹿児島
31. 左右冠動脈に巨大瘤が多発した不全型川崎病の 1 例
吉村聡、益田博司、小野博、福田清香、勝盛宏、石黒精、窪田満、伊藤秀一、小林徹、今留謙一、賀藤均、阿部淳
第 35 回日本川崎病学会 2015 年 10 月 9 日-10 月 10 日 鹿児島
32. IVIG 療法後に若年性特発性関節炎絵あることが判明した 5 症例の検討
益田博司、伊藤秀一、小椋雅夫、小野博、石黒精、小林徹、今留謙一、賀藤均、阿部淳
第 35 回日本川崎病学会 2015 年 10 月 9 日-10 月 10 日 鹿児島
33. 乳幼児川崎病における冠動脈病変評価に対する心臓 Magnetic Resonance の役割
小野博、益田博司、福田清香、小林徹、今留謙一、石黒精、阿部淳、伊藤秀一、

- 賀藤均
第 35 回日本川崎病学会 2015 年 10 月 9 日 - 10 月 10 日 鹿児島
34. An evaluation of a novel curative medicine S-FMAU, utilizing intractable EBV associated with T/NK lymphoproliferative disorder model mouse.
川野布由子、児玉栄一、新井文子、清水則夫、伊藤守、藤原成悦、今留謙一
第 63 回日本ウイルス学会 2015 年 11 月 22 日 - 11 月 24 日 福岡
35. Identification of new nuclear localization signal in Epstein-Barr Virus EBNA3C
松田剛、今留謙一
第 63 回日本ウイルス学会 2015 年 11 月 22 日 - 11 月 24 日 福岡
36. Achievement of disease control with EBV-specific cytotoxic T-cell in aggressive NK-cell leukemia
Shojiro Haji, Akiko Takamatsu, Ken-Ichi Imadome, Emi Honda, Eriko Fujioka, Hirofumi Ohno, Takamitsu Matsushima, Motoaki Shiratsuchi, Ryoichi Takayanagi
第 77 回日本血液学会 2015 年 10 月 16 日 - 10 月 18 日 金沢
37. Six cases of late - onset EBV-associated PTLD
Mariko Shimizu, Akihisa Sawada, Maho Sato, Ryu Okumura, Azusa Mayumi, Kohei Higuchi, Masahiro Yasui, Ken-Ichi Imadome, Keisei Kawa, Masami Inoue
第 77 回日本血液学会 2015 年 10 月 16 日 - 10 月 18 日 金沢
38. Role of tumor-derived secretory small RNAs in macrophages in EBV positive lymphoma formation
Naysuko Yamakawa, Ken-Ichi Imadome, Ai Kotani
- 第 44 回日本免疫学会 2015 年 11 月 18 日 - 11 月 20 日 札幌
39. 移植臍帯血由来 ciHHV-6 を早期診断しえた急性骨髄性白血病の一男児例
山田悠司、大隅朋生、高橋絵都子、今留謙一、吉川哲史、富澤大輔、加藤元博、松本公一
第 38 回日本造血細胞移植学会 2016 年 3 月 3 日 - 3 月 5 日 名古屋
40. 前額部に生じた Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia(TUGSE) の 1 例
川上由香里、鷺尾健、小倉香奈子、早川晶、今井耕輔、今留謙一、福永淳、錦織千佳子 第 113 回日本皮膚科学会 2014.5.30 - 6.1 京都
41. Infliximab/ Azathiopurine 併用療法中に EBV の再活性化をきたした Crohn 病の 1 例 中澤裕美子、河合利尚、後藤文洋、内山徹、新井勝大、新関寛徳、今留謙一、小野寺雅史 2014 関東甲信越 PID
42. STAT3 is activated by EBV infection through LMP1 in EBV-T-LPDs and can be a therapeutic target. Honami Komatsu, Ken-Ichi Imadome, Tomotaka Yata, Takatoshi Kiyama, Shigeyoshi Fujiwara, Osamu Miura, Ayako Arai 第 76 回日本血液学会 2014.10.31 - 11.2 大阪
43. Establishment of a novel CD4⁺/CD8⁺ T-cell line, WILL4, from a T-LBL showing clonal EBV infection. Hiroki Hosoi, Takashi Sonoki, Shinobu Tamura, Kodai Kuriyama, Toshiki Mushino, Syogo Murata, Akinori Nishikawa, Kazuo Hatanaka, Nobuyoshi Hanaoka, Ken-Ichi Imadome,

Kouichi Ohshima, Hieki Nakakuma 第 76

回日本血液学会 2014.10.31 - 11.2 大阪

44. A pediatric case of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type with PR-3 ANCA positivity. Akiko Hayashi, Masanobu Takeuchi, Koji Sasaki, Masakatsu Yanagimachi, Ryosuke Kajiwara, Kazuko Yamazaki, Makiko Enaka, Shoji Yamanaka, Ken-Ichi Imadome, Shigeru Nishimaki 第 76回日本血液学会 2014.10.31 - 11.2 大阪

45. Secreted small RNAs regulate “inflammatory niche” and development of tumors. Yamamoto Natsuko, Imadome Ken-Ichi, Hozumi Katsuto, Ando Kiyoshi, Kitamura Toshio, Kotani Ai 第 43 回日本免疫学会 2014.12.10 -12.12 京都

G. 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))
(総合) 研究報告書

慢性活動性 EB ウイルス感染症における EB ウイルス DNA 量の
バイオマーカーとしての有用性に関する研究
研究分担者 伊藤嘉規 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症におけるウイルス学的な診断には、リアルタイム PCR 法による EB ウイルス DNA 定量が汎用されるが、診断に用いる血液検体種、診断的意義を持つ EB ウイルス DNA 量についてはエビデンスが少ない。CAEBV と確定診断した症例 107 例について、後方視的に検討し、末梢血単核球が診断に適しており、EB ウイルス関連の伝染性単核症に対する診断的カットオフ値は $10^{3.2}$ (=1,700) IU/ μ gDNA と考えられた。本症は、全身症状・腫瘍臓器の合併症の有無により、「軽症」と「重症」に分類されるが、54 例について、重症度群別に EB ウイルス DNA 量を測定し、ROC 曲線による解析を行った結果、血漿中の EB ウイルス DNA 量が重症度判定に有用な可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) は、特定のリンパ球に EB ウイルスが持続感染することにより、長期的に多くの患者が白血病・リンパ腫様の病態に進展する疾患群を形成する、日本の小児・若年成人に特有な難病である。診療ガイドラインを整備し、診療水準を向上させることが重要課題である。本症の診断は、(1) 臨床所見・経過、(2) EB ウイルス感染のウイルス学的な診断、(3) 除外診断に基づいて行われている。(2) に関しては、血液検体中の EB ウイルス DNA の検出・定量が汎用されているが、どの血液検体種が診断に有用かのエビデンスに乏しい、測定値を国際的に統一された表記で表示することが普及していない点などが、課題として残されている。こうした課題についてエビデンスを提供することは、ガイドライン整備に大切である。また、2016 年に発表

された診療ガイドラインでは、全身症状・腫瘍臓器の合併症の有無により、「軽症」と「重症」に分類されることとなった。EB ウイルス DNA 量が、重症度を反映すれば、バイオマーカーとしての利用価値が高まると考えられる。こうした観点から、CAEBV 重症度による「軽症」群と「重症」群における EB ウイルス DNA 量を比較検討した。

B. 研究方法

(1) 診断に用いる血液検体種の検討

1998-2014 年に CAEBV と確定診断した症例 107 例について検討した。末梢血単核球 (PBMC) 103 検体および血漿/血清 95 検体中の EB ウイルス DNA 量を測定した。また、同時期の EBV 関連伝染性単核球症 (EBV-IM) 53 例の検体 (PBMC 37、血漿/血清 42 検体)、および健常既感染者・免疫異常のない通院患者 (対照群) 181 例の検体

(PBMC 39、血漿/血清 181) 中の EB ウイルス DNA 量と比較検討した。EB ウイルス DNA 定量は、自施設の定量システムを、WHO が規定した「標準物質」によりキャリブレーションし、測定値を IU (国際単位) で表記した。診断的意義のある EB ウイルス DNA 値の検討は、ROC 曲線を用いた。

(2) 軽症」群と「重症」群における EB ウイルス DNA 量の比較

2014年7月から2016年11月までに CAEBV と確定診断した症例 55 例について検討した。55 例を全身症状・腫瘍臓器の合併症の有無により、「軽症」と「重症」に分類したところ、軽症は 29 例、重症は 26 例であった。同一採取血液検体由来の、全血・末梢血単核球 (PBMC) ・血漿別に検体中の EB ウイルス DNA 量を測定した。

(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) PBMC 中の EBV DNA 量は、CAEBV 群 (median、 $10^{4.2}$ IU/ μ gDNA) が EBV-IM 群 (median、 $10^{2.1}$ IU/ μ gDNA) ・対照群より有意に高値だった。CAEBV において PBMC では EB ウイルス DNA が陽性である一方、同じ採血検体から得た血漿では、EB ウイルス DNA が検出されない場合が認められた (13/86、図 1)。CAEBV 群における診断的意義のある PBMC 中 EB ウイルス DNA 量は、対象群に対して $10^{2.0}$ IU/ μ gDNA (感度 99.0%、特異度 97.4%、図 2)、EBV-IM 群に対して $10^{3.2}$ IU/ μ gDNA (感度 81.6%、特異度 86.5%、図 2) であった。

(2) 軽症と重症の 2 群間での EB ウイルス DNA 量の比較した (図 3)。血液検体種別の比較では、全血と末梢血単核球で、軽症と

重症の EB ウイルス量に有意差を認めた。さらに、軽症と重症を分ける EB ウイルス量を検討したところ、全血では、カットオフ値、 $10^{4.6}$ (38,000 IU/mL)、感度 86.4%、特異度 50.0%であった。PBMC では、カットオフ値、 $10^{5.8}$ (63,000 IU/ μ gDNA)、感度 78.9%、特異度 63.6%であった。血漿では、カットオフ値、 $10^{2.7}$ (500 IU/mL)、感度 85.4%、特異度 75.0%であった (図 4)。

D. 考察

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

(2) CAEBV における EB ウイルス量を軽症、重症群間で比較したところ、重症群において EB ウイルス量が多くなり、EB ウイルスの増殖が活動的、あるいは感染細胞が多いことが臨床所見に反映されると思われた。

(2) CAEBV における EB ウイルス量を軽症、重症群間で比較したところ、重症群において EB ウイルス量が多くなり、EB ウイルスの増殖が活動的、あるいは感染細胞が多いことが臨床所見に反映されると思われた。

E. 結論

CAEBV 診断において、PBMC 中の EB ウイルス DNA 量がより診断的意義を持つと考えられた。全血、PBMC に比較して、血漿中の EB ウイルス DNA 量が重症度判定に有用な可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando S, Kawada J, 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(47):76793-76805, 2016
2. Kamiya Y, Hasegawa T, Takegami Y, Horiba K, Ando S, Torii Y, Kidokoro H, Taichi K, Natsume J, Kawada J, Ito Y. Primary psoas abscess caused by group A streptococcus in a child: Case report with microbiologic findings. *J Infect Chemother*, 22(12):811-4, 2016.
 3. Kawano Y, Kawada J, Kamiya Y, Suzuki M, Torii Y, Kimura H, Ito Y. Analysis of circulating human and viral microRNAs in patients with congenital cytomegalovirus infection. *J Perinatol*, 36(12):1101-5, 2016
 4. Kawada J, Okuno Y, Torii Y, Okada R, Hayano S, Ando S, Kamiya Y, Kojima S, Ito Y. Identification of Viruses in Cases of Pediatric Acute Encephalitis and Encephalopathy Using Next-Generation Sequencing. *Sci Rep*, 6:33452, 2016
 5. 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(4):268-71, 2016.
 6. Maeba S, Hasegawa S, Shimomura M, Ichimura T, Takahashi K, Motoyama M, Fukunaga S, Ito Y, Ichiyama T, Ohga S. Successful treatment of corticosteroid with antiviral therapy for a neonatal liver failure with disseminated herpes simplex virus infection. *Am J Perinatol Rep* 5(2):e089-92 2015
 7. Suzuki M, Takeda T, Nakagawa H, Iwata S, Siddiquey M, Goshima F, Murata T, Kawada J, Ito Y, Kojima S, Kimura H. The heat shock protein 90 inhibitor BIIB021 suppresses the growth of T and natural killer cell lymphomas. *Front Microbiol* 6:280 2015
 8. Kamiya Y, Kawada J, Kawano Y, Torii Y, Kawabe S, Iwata N, Ito Y. Serum microRNAs as potential biomarkers of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 34(10):1705-12 2015
 9. Kawashima N, Ito Y, Sekiya Y, Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Choreito formula for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(2):319-25 2015
 10. Kawano Y, Suzuki M, Kawada J, Kimura H, Kamei H, Ohnishi Y, Ono Y, Uchida H, Ogura Y, Ito Y. Effectiveness and safety of immunization with live-attenuated and inactivated vaccines for pediatric liver transplantation recipients. *Vaccine* 33(12):1440- 5 2015
 11. Kato T, Nishida T, Ito Y, Murase M, Murata M, Naoe T. Correlations of programmed death 1 expression and serum IL-6 level with exhaustion of cytomegalovirus-specific T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Immunol*, 288(1-2):53-59, 2014.
 12. Hara S, Kawada J, Kawano Y, Yamashita T, Minagawa H, Okumura N, Ito Y. Hyperferritinemia in Neonatal and Infantile Human Parechovirus-3 Infection in Comparison with Other Infectious Diseases. *J Infect Chemothe*, 20(1):15-9, 2014.
 13. Yamashita Y, Ito Y, Isomura H, Takemura N, Okamoto A, Motomura K, Tsujiuchi T, Natsume A, Wakabayashi T, Toyokuni S, Tsurumi T. Lack of presence of the human cytomegalovirus in human glioblastoma. *Modern Pathol*, 27(7):922-9, 2014.
 14. Kawano Y, Kawada J, Ito Y. Epstein-Barr Virus MicroRNAs in Plasma as Potential Biomarkers for Chronic Infections. *J Infect Dis* 209:1298-1300, 2014.
 15. Kanazawa T, Hiramatsu Y, Iwata S, Siddiquey M, Sato Y, Suzuki M, Ito Y, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab for the Treatment of EBV-Associated T- and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Clin Cancer Res*, 20(19): 5075-84, 2014.
2. 学会発表
1. 川田潤一、安藤将太郎、渡辺崇広、佐藤好隆、鳥居ゆか、五島典、村田貴之、清

- 水則夫、伊藤嘉規、木村宏、EBV 関連 T および NK リンパ腫におけるトファシチニブの抗腫瘍効果の検討、第 26 回 EB ウイルス感染症研究会、東京、2017. 3. 19
2. 堀場千尋、川田潤一、奥野友介、手塚宜行、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、小児血流感染症における病原微生物診断への次世代シーケンサーの応用、第 48 回日本小児感染症学会総会・学術集会、岡山、2016. 11. 19-20
 3. 古波藏都秋、河邊慎司、岩田直美、川田潤一、伊藤嘉規、サイトメガロウイルス関連血球貧食性リンパ組織球症 (CMV-HLH) の診断に苦慮した乳児例、第 48 回日本小児感染症学会総会・学術集会、岡山、2016. 11. 19-20
 4. 鈴木良輔、河野好彦、辻健史、堀場千尋、川田潤一、伊藤嘉規、水痘の潜伏期に敗血症性ショックを呈した 1 例、第 48 回日本小児感染症学会総会・学術集会、岡山、2016. 11. 19-20
 5. 伊藤嘉規、メタボローム解析が明らかにしたインフルエンザ脳症における新規バイオマーカー候補、第 10 回メタボロームシンポジウム、山形県鶴岡市、2016. 10. 19-21
 6. Jun-ichi Kawada, Yusuke Okuno, Yuka Torii, Kazuhiro Horiba, Takako Suzuki, Shotaro Ando, Yasuko Kamiya, Yoshinori Ito, Next-generation sequencing for the identification of viruses in pediatric acute encephalitis and encephalopathy. IDSA 2016, New Orleans, October 26-30
 7. 伊藤嘉規、新生児ヘルペス単純ヘルペスウイルスによる母子感染、第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会、富山、2016. 7. 16-18
 8. 川田潤一、鳥居ゆか、安藤将太郎、鈴木高子、神谷泰子、小島勢二、伊藤嘉規、次世代シーケンサーを用いた急性脳炎・脳症の病原ウイルスの検出、第 119 回日本小児科学会学術集会、札幌市、2016. 5. 13-15
 9. 永田佳純、河野好彦、前田剛志、松沢麻衣子、林誠司、川田潤一、伊藤嘉規、加藤徹、長井典子、胎児期脳 MRI で特徴的な所見を呈した先天性サイトメガロウイルス感染症の 1 例、第 119 回日本小児科学会学術集会、札幌市、2016. 5. 13-15
 10. 安藤将太郎、川田潤一、鈴木道雄、渡辺崇広、鳥居ゆか、吉山裕規、清水則夫、木村宏、伊藤嘉規. EBV 関連腫瘍におけるトファシチニブの抗腫瘍効果の検討. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. 福岡. 2015. 11. 22-24
 11. 鈴木道雄、川田潤一、村松秀城、濱麻人、高橋義行、小島勢二、伊藤嘉規. 化学療法施行後に水痘ワクチン株による水痘を発症した一例. 第 19 回日本ワクチン学会. 犬山. 2015. 11. 14-15
 12. 伊藤嘉規、鈴木道雄、川田潤一、木村宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症における診断的意義のある末梢血単核球分画中ウイルス DNA 量の解析. 第 47 回日本小児感染症学会. 福島. 2015. 10. 31-11. 1
 13. Morioka H, Hirabayashi A, Iguchi M, Tomita Y, Kato D, Ito Y, Yagi T. The first point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in a Japanese university hospital: a pilot study. IDWeek 2015, San Diego, USA. October 7-11, 2015
 14. Kawada JI, Torii Y, Suzuki M, Murata T, Yoshiyama H, Kimura H, Ito Y. EBV infection of human monocytes induces AIM2 inflammasome activation. 40th Annual International Hepesvirus Workshop, Boise, USA, July 25-29, 2015
 15. Ando S, Kawada JI, Suzuki M, Watanabe T, Torii Y, Murata T, Kimura H, Ito Y. Antitumor activity of Tofacitinib on Epstein-Barr virus-associated lymphoma cells. 40th Annual International Hepesvirus Workshop, Boise, USA, July 25-29, 2015
 16. 鳥居ゆか、安藤将太郎、神谷泰子、川田潤一、村田貴之、吉山裕規、木村宏、伊藤嘉規. EB ウイルス初感染時のヒト単核球細胞におけるインフラマソーム活性. 第 29 回ヘルペスウイルス研究会. 長崎. 2015 年 6. 4-6
 17. 河野好彦、川田潤一、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、鈴木道雄、鳥居ゆか、木村宏、伊藤嘉規. 血漿中 miRNA 定量による先天性サイトメガロウイルス感染症のバイオマーカーの検討. 第 89 回日本感染症学会、京都、2015. 4. 16 -17
 18. 川田潤一、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、鈴木道雄、鳥居ゆか、木村宏、伊藤嘉規. 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する経口バルガンシクロビルの治療効果の検討. 第 89 回日本感染

- 症学会. 京都. 2015. 4. 16-17
19. 伊藤嘉規、単純ヘルペスウイルスによる母子感染、第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014. 4. 11-13.
 20. 伊藤嘉規、河野好彦、鳥居ゆか、安藤将太郎、神谷泰子、鈴木道雄、川田潤一、木村宏、国際標準物質を用いた Epstein-Barr ウイルス・サイトメガロウイルス定量 PCR 系の標準化、第 88 回日本感染症学会学術講演会、福岡、2014. 6. 18-20.
 21. Yoshinori Ito, Yoshihiko Kawano, Yuka Torii, Hajime Sato, Kazunori Sasaki, Tamaki Fujimori, Metabolome analysis reveals involvement of the tryptophan-kynurenine pathway in human herpesvirus 6 encephalopathy, IHW 2014, Kobe, 2014. 7. 19-23.
 22. Michio Suzuki, Tadashi Takeda, Hikaru Nakagawa, Seiko Iwata, Mohammed NA Siddiquey, Fumi Goshima, Yoshinori Ito, Takayuki Murata, Tatsuya Tsurumi, Hiroshi Kimura, Inhibitor B11B021 suppresses cell growth of EBV-associated T and natural killer cell lymphoma, IHW 2014, Kobe, 2014. 7. 19-23.
 23. Jun-ichi Kawada, Michio Suzuki, Yuka Torii, Yoshihiko Kawano, Tomomi Kotani, Fumitaka Kikkawa, Hiroshi Kimura, Yoshinori Ito, IHW 2014, Kobe, 2014. 7. 19-23.
 24. 鈴木道雄、河野好彦、鳥居ゆか、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、川田潤一、木村宏、伊藤嘉規、小児期生体肝移植例に対する移植後ワクチン接種の検討、第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会、東京、2014. 10. 18-19.
 25. 河野好彦、川田潤一、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、鈴木道雄、鳥居ゆか
 26. 伊藤嘉規、先天性サイトメガロウイルス感染症におけるバイオマーカーとしての血漿中ウイルス由来・ヒト由来 miRNA の解析、第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会、東京、2014. 10. 18-19
 27. 川田潤一、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、鈴木道雄、鳥居ゆか、木村宏、伊藤嘉規、バルガンシクロビルで治療した先天性サイトメガロウイルス感染症でのウイルス量の検討、第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会、東京、2014. 10. 18-19.
 28. 鳥居ゆか、川田潤一、村田貴之、吉山裕規、鈴木道雄、木村宏、伊藤嘉規、EB ウイルスの単球細胞における Inflammasome 活性化の解析、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014. 11. 10-12.
 29. 鈴木道雄、岩田誠子、Mohammed NA Siddiquey、佐藤好隆、伊藤嘉規、五島典、村田貴之、木村宏、EBV 関連 T/NK リンパ腫・リンパ増殖性疾患に対するヒト化抗 CCR4 抗体の効果の解析、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014. 11. 10-12.

G. 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

研究成果の刊行に関する一覧表（平成26年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
木村宏, 高橋恵美子, 大島孝一	小児EBV陽性T細胞性リンパ腫増殖性疾患	森 茂郎	リンパ腫アトラス	文光堂	東京	2014	174-177
新井文子	発熱	井上智子 稲瀬直彦	看護病態	医学書院	東京	2014	2-6
浅田秀夫	蚊アレルギー診断の決め手	宮地良樹	苦手な外来皮膚疾患解決法	メディカルレビュー社	東京	2014	230-1

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murata T, Sato Y, Kimura H.	Modes of infection and oncogenesis by the Epstein-Barr virus.	Rev Med Virol	24	242-253	2014
Kimura H, Karube K, Ito Y, Hirano K, Suzuki M, Iwata S, Seto M.	Rare occurrence of JAK3 mutations in NK cell neoplasms in Japan.	Leukemia & Lymphoma	55	962-3	2014
Nagata K, Higaki K, Nakayama Y, Miyauchi H, Kiritani Y, Kanai K, Matsushita M, Iwasaki T, Sugihara H, Kuwamoto S, Kato M, Murakami I, Nanba E, Kimura H, Hayashi K.	Presence of Epstein-Barr virus-infected B lymphocytes with thyrotropin receptor antibodies on their surface in Graves' disease patients and in healthy individuals.	Autoimmunity	47	193-200	2014
Siddiquey MN, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H.	Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer- cell lymphoma.	Cancer Sci	105	713-722	2014

Ito T, Kawazu H, Murata T, Iwata S, Arakawa S, Sato Y, Kuzushima K, Goshima F, Kimura H.	Role of latent membrane protein 1 (LMP1) in chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV)-derived T/NK cell proliferation.	Cancer Med	3	787-795	2014
Kanazawa T, Hiramatsu Y, Iwata S, Siddiquey MN, Sato Y, Suzuki M, Ito Y, Goshima F, Murata T, Kimura H.	Anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab for the treatment of EBV-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases.	Clin Cancer Res	20	5075-84	2014
Kawada JI, Ito Y, Iwata S, Suzuki M, Kawano Y, Kanazawa T, Siddiquey MN, Kimura H.	mTOR inhibitors induce cell cycle arrest and inhibit tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells.	Clin Cancer Res	20	5412-22	2014
木村 宏	エプスタインバーウイルス感染症. 感染症診療update.	日本医師会雑誌	第143巻 特別号(2)	361-362	2014
Wada T, Kanegane H, Ohta K, Katoh F, Imamura T, Nakazawa Y, Miyashita R, Hara J, Hamamoto K, Yang X, Filipovich A H, Marsh RA, Yachie A,wa Y, Miyashita R, Hara J, Hamamoto K, Yang X, Filipovich AH, Marsh RA, Yachie A.	Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency.	Cytokine	65	74-78	2014
Yoshimori M, Imadome KI, Komatsu H, Wang L, Saitoh Y, Yamaoka S, Fukuda T, Kurata M, Koyama T, Shimizu N, Fujiwara S, Miura O, Arai A.	CD137 expression is induced by Epstein-Barr virus infection through LMP1 in T or NK cells and mediates survival promoting signals.	PLoS ONE	19	e112564	2014
Fujiwara S, Imadome K, and Takei M.	Modeling EBV infection and pathogenesis in new-generation humanized mice	Exp Mol Med	47	e136	2015
Chang ST, Lu YH, Lu CL, Weng SF, Lin SH, Kuo SY, Chuang YT, Takeuchi K, Ohshima K, Chuang SS.	Epstein-Barr virus is rarely associated with diffuse large B cell lymphoma in Taiwan and carries a trend for a shorter median survival time.	J Clin Pathol	67(4)	326-32	2014

Kato H, Karube K, Yamamoto K, Takizawa J, Tsuzuki S, Yatabe Y, Kanda T, Katayama M, Ozawa Y, Ishitsuka K, Okamoto M, Kinoshita T, Ohshima K, Nakamura S, Morishima Y, Seto M.	Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly reveals alterations of characteristic oncogenetic pathways.	Cancer Sci	105(5)	537-44	2014
Guo Y, Arakawa F, Miyoshi H, Niino D, Kawano R, Ohshima K.	Activated janus kinase 3 expression not by activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma.	Pathol Int	64(6)	263-6	2014
Satou A, Asano N, Nakazawa A, Osumi T, Tsurusawa M, Ishiguro A, Elsayed AA, Nakamura N, Ohshima K, Kinoshita T, Nakamura S.	Epstein-Barr Virus (EBV)-positive Sporadic Burkitt Lymphoma: An Age-related Lymphoproliferative Disorder?	Am J Surg Pathol	39(2)	227-35	2015
Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, Otsuka M, Hamada T, Tsuji K, Morizane S, Suzuki D, Aoyama Y, Iwatsuki K	Survival rates and prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites.	Br J Dermatol	e-pub ahead of print		2014
Iwatsuki K, Hamada T, Japan Skin Cancer Society-Lymphoma Study Group	Current therapy of choice for cutaneous lymphomas: complementary to the JDA/JSCS guidelines.	J Dermatol	41	43-49	2014
Hamada T, Nakamura S, Ko YH, Yoshino T, Ohshima K, Matsuzawa T, Miura K, Takahashi T, Nomura H, Hoshino T, Suzuki D, Shimada S, Iwatsuki K	Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphomas in the elderly: The first consensus meeting in Kofu 2013.	J Dermatol	41	40-42	2014
Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Watanabe T, Nakamura S, Iwatsuki K, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M	Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma.	J Dermatol	41	26-28	2014

木村摩耶、三宅智子、山口麻里、野田和代、濱田利久、青山裕美、岩月啓氏、山本剛伸	自己免疫性水疱症に対する免疫抑制療法中に発症した致死性EBウイルス関連中枢性リンパ腫	西日本皮膚科	76	279-280	2014
浅田秀夫	重症薬疹とウイルス感染	アレルギー・免疫	21	1214-9	2014
Nanishi E, Hoshina T, Ohga S, Nishio H, Hara T	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms during primary Epstein-Barr virus infection	J Microbiol Immunol Infect	48(1)	109-12	2015
澤田明久, 井上雅美	慢性活動性EBウイルス感染症の病態と治療	日本造血細胞移植学会誌	3	1-11	2014
Arai A, Yamaguchi T, Komatsu H, Imadome K, Kurata M, Nagata K, Miura O	Infectious mononucleosis accompanied by clonal proliferation of EBV-infected cells and by the infection on CD8-positive cells.	Int J Hematol	99	671-52	2014
Hattori T, Arai A, Yokota T, Imadome K, Tomimitu H, Miura O, Mizusawa H.	Immune-mediated neuropathy with Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoproliferative diseases.	Internal Medicine	In press		2014
Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama, E, Morio T, Shimizu N, and Wakiguchi H.	Current studies on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan.	Pediatrics International	56	159-66	2014
新井文子	Epstein-Barr ウイルス陽性腫瘍における制御性T細胞	臨床免疫・アレルギー科	62	524-527	2014
Elsayed AA, Asano N, Ohshima K, Izutsu K, Kinoshita T, Nakamura S.	Prognostic significance of CD20 expression and Epstein-Barr virus (EBV) association in classical Hodgkin lymphoma in Japan: A clinicopathologic study.	Pathol Int	64	336-45	2014

Yabal M, Muller N, Adler H, Knies N, Gros CJ, Damgaard R B, Kanegane H, Ringelhan M, Kaufmann T, Heikenwalder M, Strasser A, Gros O, Ruland J, Peschel C, Gyrd-Hansen M, Jost PJ.	XIAP restricts TNF- and RIP3-dependent cell death and inflammasome activation.	Cell Reports	7	1796-808	2014
Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, Ohta S, Wakiguchi H, Kanegane H, Oda M, Ishii E.	Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group.	Pediatric Blood & Cancer	61	1257-62	2014
Kawano Y, Kawada J, Ito Y	Epstein-Barr Virus MicroRNAs in Plasma as Potential Biomarkers for Chronic Infections.	J Infect Dis	209(8)	1298-300	2014

研究成果の刊行に関する一覧表（平成27年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
木村 宏	Epstein-Barr ウイルス関連T/NKリンパ増殖性疾患	日本血液学会	血液専門医テキスト第2版	南江堂	東京	2015	437-439
東良紘 大賀正一	EBウイルス～EBウイルス感染症が関与する免疫異常～	宮坂信之	日本臨床別冊「免疫症候群（第2版）Ⅱ-その他の免疫疾患を含めて」	日本臨床社	東京	2016	721-726
高木正稔 金兼弘和	A. 造血器腫瘍9. リンパ増殖性疾患	日本小児血・がん学会	小児 血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	503-506

雑誌

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

Matsuda G, Imadome K-I, Kawano F, Mochizuki M, Ochiai N, Morio T, Shimizu N, and Fujiwara S.	Cellular immunotherapy with ex vivo expanded cord blood T cells in a humanized mouse model of EBV-associated lymphoproliferative disease.	Immunotherapy	7(4)	335-341	2015
Sakakibara Y, Wada T, Muraoka M, Matsuda Y, Toma T, Yachie A.	Basophil activation by mosquito extracts in patients with hypersensitivity to mosquito bites.	Cancer Sci	106	965-971	2015
Yamamoto T, Hirai Y, Miyake T, Hamada T, Yamasaki O, Morizane S, Fujimoto W, Iwatsuki K.	Epstein-Barr virus reactivation is induced, but abortive, in cutaneous lesions of systemic hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites.	J Dermatol Sci	in press		2016
Nomura H, Suzuki H, Egami S, Yokoyama T, Sugiura M, Tomita K, Imada M, Taniguchi K, Yoshino T, Iwatsuki K.	A patient with elderly-onset atypical hydroa vacciniforme with an indolent clinical course.	Br J Dermatol	173	801-805	2015
Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, Otsuka M, Hamada T, Tsuji K, Morizane S, Suzuki D, Aoyama Y, Iwatsuki K.	Survival rates and prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites.	Br J Dermatol	172	56-63	2015
浅田秀夫	EB ウイルス感染症	小児科診療	78 巻 11 号	1634-8	2015
今留謙一、藤原成悦、大賀正一	EBV関連リンパ増殖性疾患—疾患概念と病態解析研究—	血液内科	71巻 2号	187-193	2015
Yui S, Yamaguchi H, Imadome K, Arai A, Takahashi M, Ohashi R, Asayama T, Kondo A, Moriya K, Nakayama K., Dan K., Shimizu S., Inokuchi K.	Epstein-Barr virus positive T cell lymphoproliferative disease following cord blood transplantation for acute myeloid leukemia.	J Nippon Med School	83(1)	35-42	2016

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

研究成果の刊行に関する一覧表（平成28年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
木村宏ら		日本小児感染症学会監修	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	診断と治療社	東京	2016	1-63
澤田明久	EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) CQ10-13	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	診断と治療社	東京	2016	36-40
Imadome K, Fujiwara S.	Generation and Analysis of Humanized Mouse Model of EBV Infection.	Minarovits J and Niller HH	Methods in Molecular Biology, vol 1532, Epstein-Barr virus	Springer	New York	2017	241-254
Aghamohammadi A, Plebani A, Lougaris V, Durandyn A, Condino-Neto A, Kanegane H, Hammarstrom L	Predominantly Antibody Deficiencies.	Nima Rezaei, A sghar Aghamohammadi, Luigi D. Notarangelo	Primary Immunodeficiency Diseases.	Springer-Verlag Berlin	Berlin	2017	183-224

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S, Kimura M, Hamazaki M, Hashimoto A	A case of CAEBV showing features of granulomatosis with polyangiitis.	Pediatr Int	58	639-42	2016
Takamatsu H, Araki R, Nishimura R, Yachie A, Espinoza JL, Okumura H, Yoshida T, Kuzushima K, Nakao S	Epstein-Barr virus-associated leukemic lymphoma after allogeneic stem cell transplantation.	J Clin Virol	80	82-86	2016
Liao H, Sato H, Chiba R, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, Akutsu H, Fujiwara S, Nakamura H	Human cytomegalovirus downregulates SLITRK6 expression through IE2.	J. Neurovirol	23(1)	79-86	2017
Arai A, Sakashita C, Hirose C, Imadome K, Yamamoto M, Jinta M, Fujiwara S, Tomita M, Shimizu N, Morio T, Miura O	Hematopoietic stem cell transplantation for adults with EBV-positive T- or NK-cell lymphoproliferative disorders: the efficacy and the predictive markers.	Bone Marrow Transplant	51(6)	879-82	2016
Shimono J, Miyoshi H, Seto M, Teshima T, Ohshima K	Clinical features of diffuse large B-cell lymphoma with polyploidy.	Pathol Int	67(1)	17-23	2017

Kishimoto W, Nishikori M, Arima H, Miyoshi H, Sasaki Y, Kitawaki T, Shirakawa K, Kato T, Imaizumi Y, Ishikawa T, Ohno H, Haga H, Ohshima K, Takaori-Kondo A	Expression of Tim-1 in primary CNS lymphoma.	Cancer Med	5(11)	3235-3245	2016
Kurita D, Takeuchi K, Kobayashi S, Hojo A, Uchino Y, Sakagami M, Ohtake S, Takahashi H, Miura K, Iriyama N, Sugitani M, Miyoshi H, Hatta Y, Ohshima K, Takei M	A cyclin D1-negative mantle cell lymphoma with an IGL-CCND2 translocation that relapsed with blastoid morphology and aggressive clinical behavior.	Virchows Arch	469(4)	471-6	2016
Kurita D, Miyoshi H, Yoshida N, Sasaki Y, Kato S, Niino D, Sugita Y, Hatta Y, Takei M, Makishima M, Ohshima K	A Clinicopathologic Study of Lennert Lymphoma and Possible Prognostic Factors: The Importance of Follicular Helper T-cell Markers and the Association With Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma.	Am J Surg Pathol	40(9)	1249-60	2016
Miyoshi H, Kiyasu J, Kato T, Yoshida N, Shimono J, Yokoyama S, Taniguchi H, Sasaki Y, Kurita D, Kawamoto K, Kato K, Imaizumi Y, Seto M, Ohshima K	PD-L1 expression on neoplastic or stromal cells is respectively a poor or good prognostic factor for adult T-cell leukemia/lymphoma.	Blood	128(10)	1374-81	2016
Kawamoto K, Miyoshi H, Yoshida N, Nakamura N, Ohshima K, Sone H, Takizawa J	MYC translocation and/or BCL 2 protein expression are associated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma.	Cancer Sci	107(6)	853-61	2016

Yoshida N, Miyoshi H, Kato T, Sakata-Yanagimoto M, Niino D, Taniguchi H, Moriuchi Y, Miyahara M, Kurita D, Sasaki Y, Shimono J, Kawamoto K, Utsunomiya A, Imaizumi Y, Seto M, Ohshima K	CCR4 frameshift mutation identifies a distinct group of adult T cell leukaemia/lymphoma with poor prognosis.	J Pathol	238(5)	621-6	2016
Yamamoto T, Hirai Y, Miyake T, Hamada T, Yamasaki O, Morizane S, Fujimoto W, Iwatsuki K	Epstein-Barr virus reactivation is induced, but abortive, in cutaneous lesions of systemic hydroavacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites.	J Dermatol Sci	82(3)	153-159	2016
Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, Iwatsuki K	Differential diagnosis of herpetiform vesicles by a non-invasive, molecular method using crusts or blister roofs: Sensitivity, specificity and likelihood ratio.	J Dermatol Sci	84(3)	358-359	2016
Akiyama H, Takase H, Kubo F, Miki T, Yamamoto M, Tomita M, Mochizuki M, Miura O, Arai A	High-dose methotrexate following intravitreal methotrexate administration in preventing central nervous system involvement of primary intraocular lymphoma.	Cancer Sci	107	1458-1464	2016
Yui S, Yamaguchi H, Imadome K, Arai A, Takahashi M, Ohashi R, Tamai H, Moriya K, Nakayama K, Shimizu A, Inokuchi K	Epstein-Barr Virus-positive T-cell Lymphoproliferative Disease Following Umbilical Cord Blood Transplantation for Acute Myeloid Leukemia.	J Nippon Med Sch	83	35-42	2016
Yonese I, Imadome K, Kobayashi D, Yamamoto K, Miura O, Arai A	Severe mosquito bite allergy with clonally proliferating EBV-positive T-cells developing into peripheral T-cell lymphoma: a case report.	Int J Clin Exp Pathol	9	8709-8715	2016

Yamamoto H, Uchida N, Yuasa M, Kageyama K, Ota H, Kaji D, Nishida A, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Asano-Mori Y, Yamamoto G, Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S	A Novel Reduced-Toxicity Myeloablative Conditioning Regimen Using Full-Dose Busulfan, Fludarabine, and Melphalan for Single Cord Blood Transplantation Provides Durable Engraftment and Remission in Nonremission Myeloid Malignancies.	Biol Blood Marrow Transplant	22	1844	2016
Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S, Ogawa S	Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers.	Nature	534	402	2016

Sakamoto K, Nakasone H, Togashi Y, Sakata S, Tsuyama N, Baba S, Dobashi A, Asaka R, Tsai CC, Chuang SS, Izutsu K, Kanda Y, Takeuchi K	ALK-positive large B-cell lymphoma: identification of EML4-ALK and a review of the literature focusing on the ALK immunohistochemical staining pattern.	Int J Hematol	103	399	2016
Watanabe T, Tobinai K, Matsumoto M, Suzuki K, Sunami K, Ishida T, Ando K, Chou T, Ozaki S, Taniwaki M, Uike N, Shibayama H, Hatake K, Izutsu K, Ishikawa T, Shumiya Y, Kashihara T, Iida S	A phase 1/2 study of carfilzomib in Japanese patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma.	Br J Haematol	172	745	2016
Oka T, Sugaya M, Cury-Martins J, Vasconcelos-Berg R, Suga H, Miyagaki T, Scheinberg P, Fujita H, Izutsu K, Sato S, Sanches JA	Hematopoietic stem cell transplantation for cutaneous T-cell lymphoma: Summary of 11 cases from two facilities in Japan and Brazil.	J Dermatol	43	638	2016
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	in press		2017
Hoshina T, Ohga S, Fujiyoshi J, Nanishi E, Takimoto T, Kanno S, Nishio H, Saito M, Akeda Y, Oishi K, Hara T	Memory B-cell pools predict the immune response to pneumococcal conjugate vaccine in immunocompromised children.	J Infect Dis	213(5)	848-855	2016

Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara T, Mizuno Y, Hasegawa S, Ohga S, Nagao M, Igarashi M, Yajima S, Kusuo Y, Onishi N, Sasahara Y, Yasumi T, Heike T, PID-Infection Study Group, Hara T	A nation-wide survey of medically preventable viral infections in patients with primary immunodeficiency diseases.	J Infect	73(4)	358-368,	2016
Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A, Kakuta H, Kashiwabara T, Ishige T, Nakayama Y, Tanaka M, Hoshino A, Kanegane H, Abukawa D, Kure S	Targeted Sequencing and Immunological Analysis Reveal the Involvement of Primary Immunodeficiency Genes in Pediatric IBD: a Japanese Multicenter Study.	J Clin Immunol	37(1)	67-79	2017
Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H	Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations.	J Allergy Clin Immunol	S0091-6749(16)	31273-8	2016

<p>Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T</p>	<p>Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome.</p>	<p>J Allergy Clin Immunol</p>	<p>S0091-6749(16)</p>	<p>31286-6</p>	<p>2016</p>
<p>Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunisaki R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H</p>	<p>Hematopoietic Stem Cell Transplantation for XIAP Deficiency in Japan.</p>	<p>J Clin Immunol</p>	<p>37(1)</p>	<p>85-91</p>	<p>2016</p>
<p>Sato T, Okano T, Tanaka-Kubota M, Kimura S, Miyamoto S, Ono S, Yamashita M, Mitsuiki N, Takagi M, Imai K, Kajiwara M, Ebato T, Ogata S, Oda H, Ohara O, Kanegane H, Morio T</p>	<p>Novel compound heterozygous mutations in a Japanese girl with Janus kinase 3 deficiency.</p>	<p>Pediatr Int</p>	<p>58(10)</p>	<p>1076-1080</p>	<p>2016</p>

Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsui N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S	Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency.	J Allergy Clin Immunol	138(6)	1672-1680	2016
Ikegame K, Imai K, Yamashita M, Hoshino A, Kanegane H, Morio T, Kaida K, Inoue T, Soma T, Tamaki H, Okada M, Ogawa H	Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity.	J Hematol Oncol	9	9	2016
Yamaguchi H, Ishida T, Yokoi T, Tanaka T, Maruyama A, Nagase H, Hasegawa D, Imadome KI, 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	39(2)	e92-e96.	2017
Yamada Y, Osumi T, Imadome KI, 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	19(1)	—	2017

Hosoi H, Imadome KI, 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	55	1-5.	2017
Imadome KI, Fujiwara S	Generation and Analysis of Humanized Mouse Model of EBV Infection.	Methods Mol Biol	1532	241-254	2017
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	in press		2017
Matsui S, Takeda Y, Isshiki Y, Yamazaki A, Nakao S, Takaishi K, Nagao Y, Hasegawa N, Togasaki E, Shimizu R, Kawajiri C, Sakai S., Mimura N, Takeuchi M, Ohwada C, Sakaida E, Iseki T, Imadome K, Nakaseko C	Chronic active Epstein-Barr virus infection with marked pericardial effusion successfully treated with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.	Rinsho Ketsueki	57(5)	624-9.	2016
Kamiya Y, Hasegawa T, Takegami Y, Horiba K, Ando S, Torii Y, Kidokoro H, Taichi K, Natsume J, Kawada J, Ito Y	Primary psoas abscess caused by group A streptococcus in a child: Case report with microbiologic findings.	J Infect Chemother	22(12)	811-4	2016
Kawano Y, Kawada J, Kamiya Y, Suzuki M, Torii Y, Kimura H, Ito Y	Analysis of circulating human and viral microRNAs in patients with congenital cytomegalovirus infection.	Perinatol	36(12)	1101-5	2016

Kawada J, Okuno Y, Torii Y, Okada R, Hayano S, Ando S, Kamiya Y, Kojima S, Ito Y	Identification of viruses in cases of pediatric acute encephalitis and encephalopathy using next-generation sequencing.	Sci Rep	6	33452	2016
岩月啓氏	EBウイルスと皮膚疾患	臨床免疫・アレルギー科	65	575-582	2016
金兼弘和、新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症	感染・炎症・免疫	46	63-66	2016
新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症の問題点	血液内科	73	400-404	2016
澤田明久	EBウイルス感染と血液疾患	臨床血液	57	2267-2274	2016
宮本智史, 金兼弘和	白血球 好酸球増多症	小児科	48	964-7	2016
齊藤悠, 西田直徳, 野村恵子, 足立雄一, 金兼弘和	急性骨髄性白血病(AML M0)に先行した骨髄肉腫の1例	日本小児血液・がん学会雑誌	53	300-4	2016
友田昂宏, 満生紀子, 岡野翼, 田中(久保田)真理, 宮本智史, 木村俊介, 高木正稔, 今井耕輔, 梶原道子, 金兼弘和, 森尾友宏	ロタウイルスワクチン株の持続排泄を認めた重症複合免疫不全症	日本小児科学会雑誌	120	1643-8	2016
池上 雄亮, 吉田さやか, 堀田有希, 田口真輝, 大仲雅之, 鈴木里香, 橋本直樹, 山下基, 岡野翼, 高島健浩, 星野顕宏, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏	γグロブリン皮下注射が有効であった分類不能型免疫不全症の1例	奈良県総合医療センター医学雑誌	20(1)	103-6	2016
金兼弘和	原発性免疫不全症と血液学	臨床血液	57(10)	2275-2284	2016
金兼弘和	特集 慢性疾患児の一生を診る X連鎖無ガンマグロブリン血症	小児内科	10	1655-7	2016
金兼弘和, 高木正稔, 吉田雅幸	血液・免疫疾患の遺伝相談	小児科	6	883-90	2016

金兼弘和	免疫不全症と感染症. 小児と感染症ーこの10 年間のアップデートー	小児科	5	647-55	2016
金兼弘和, 高島 健浩, 今井耕輔	原発性免疫不全症にお ける診断のすすめ方	Modern Media	4	22-9	2016