

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

慢性活動性 EBV 感染症と類縁疾患の疾患レジストリ情報に基づいた  
診療ガイドライン改定

令和2年度～令和3年度 総合研究報告書

研究代表者 木村 宏

令和4年（2022）年 3月

## 目 次

### I. 総合研究報告書

「慢性活動性EBV感染症と類縁疾患の疾患レジストリ情報に基づいた 診療ガイドライン改定」に関する研究 木村 宏	----- 1
---	---------

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 16
--------------------	----------

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告書

「慢性活動性 EBV 感染症と類縁疾患の疾患レジストリ情報に基づいた  
診療ガイドライン改定」に関する研究

研究代表者 木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

**研究要旨**

慢性活動性 EBV 感染症（小児慢性特定疾患に指定）、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症は、我が国の小児・若年成人に特有な希少難治性疾患である。これら 4 疾患はそれぞれ異なる臨床像を持つが、EBV が感染した T 細胞・NK 細胞の増殖に端を発するという共通点がある。本疾患群は感染/遺伝因子など複数の要因が関わり、全身・局所的な病変を来すため、特定の疾患領域/診療科に帰属させることが困難であった。また、成人例の増加、小児から青年期に移行する患者の存在から、小児と成人を一体的に研究・診療できる体制が望まれている。本研究班では、4 疾患に対する診療体制を維持し、先行研究班で構築した疾患レジストリを用い、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う。これらの調査結果に基づき、診断基準・重症度分類を見直し、2016 年に作成した診療ガイドラインの改訂をめざす。1 年目の 2020 年は、2016 年以降の新知見や診療を取り巻く環境の変化に呼応し、診療ガイドライン改定方針・スケジュールについて決定し、組織づくりを行った。2 年計画の最終年度にあたる 2021 年は、診断基準・クリニカルクエスト（CQ）の見直しに加え、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の診断基準作成に従事した。また、「慢性活動性 EBV 感染症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症」の病名表記を、それぞれ「慢性活動性 EBV 病、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギー」に変更した。改定作業は順調に経過し、2022 年度内の刊行を予定している。さらに、前研究班で構築した成育医療研究センターに事務局を置く登録システム/疾患レジストリの運用を継続し、2 年間で慢性活動性 EBV 病を 28 例、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症を 33 例、種痘様水疱症リンパ増殖異常症を 1 例、重症蚊刺アレルギーを 7 例、計 69 例を新たに登録した。診療ガイドラインの改訂・レジストリの運営・疫学調査の実施を通して、本疾患群に対するより良い診療を確立するとともに、患者の予後改善および生活の質改善につなげていきたい。

**研究分担者**

伊藤嘉規：名古屋大学大学院医学系研究科  
小児科学・准教授

新井文子：聖マリアンナ医科大学医学部血  
液・腫瘍内科学・教授

今留謙一：国立成育医療研究センター高度  
感染症診断部・部長

大賀正一：九州大学大学院医学研究院小児科学・教授

大島孝一：久留米大学医学部病理学・教授

小林 徹：国立成育医療研究センター臨床研究センター企画運営部・部長

笹原洋二：東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・准教授

澤田明久：大阪母子医療センター病院血液・腫瘍科・副部長

平井陽至：岡山大学病院皮膚科学・助教

和田泰三：金沢大学医薬保健研究域医学系小児科学・教授

## A. 研究目的

慢性活動性 EBV 感染症（小児慢性特定疾患に指定）、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症は、我が国の小児・若年成人に特有な希少難治性疾患である。これら 4 疾患はそれぞれ異なる臨床像を持つが、EBV が感染した T 細胞・NK 細胞の増殖に端を発するという共通点がある。

本疾患群の本態はゲノム基盤を含め未だ不明な点が多く、有効な治療法も確立されていない。さらに、患者の会（SHAKE の会、<http://caebv.com>）との交流会において、患者はしばしば生活面においても長期にわたる支障を被っていることが指摘されている。本研究では、慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の実態解明と医療水準および患者 QOL の向上を目指している。

研究代表者らは 2014～2016 年度の難治性疾患政策研究において、本疾患群に対する中央診断体制を確立し、診断基準・診療ガイドラインを作成した（慢性活動性 EBV 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）。さらに、2017～2019 年度の第 2 期研究班では、4 疾患のレジストリ・バイオバンクを構築した。

また、難治性疾患実用化研究事業を通して、本疾患群の発症病理解明、診断法確立、新規治療法開発に努めてきた（図 1 本研究の流れ図）。

2016 年に診療ガイドラインを発刊以降、2017 年には WHO リンパ腫分類が改定され、本疾患群の位置づけも若干変化した。本研究班を中心として、大規模遺伝子解析による発症病理の一部が解明されたこと（Okuno Y, Nat Microbiol 2019）、成人を含めた疫学調査による予後因子・治療成績が発表されるなど（Kawamoto K, Hematologica 2018; Yonese I, Blood Adv 2020）、いくつかの新知見が蓄積されている。さらには、2018 年、リアルタイム PCR 法による EBV-DNA 定量が保険収載され、2020 年には WHO 標準化された EBV-DNA 定量キットが市販されるなど診療を取り巻く環境も変化しつつある。このような中、発刊後 5 年を経過したガイドラインの改定は必須と考えた。

## B. 研究方法

### 1) 中央診断・診療体制の維持

疾患診断の基本的技術である感染細胞同定、組織中 EBV ゲノム検出は、高度な技術を要するため実施できる施設に限られる。これらの検査法のうち、感染細胞同定を成育医療研究センター（今留謙一）、病理組織診断を久留米大学（大島孝一）が担当し中央診断を担う。さらに、全国 8 つの臨床拠点施設で、本疾患群の専門治療にあたる。



## 2) 疾患レジストリからの情報集積

2018年度に成育医療研究センターにて構築した疾患レジストリを活用し、症例の集積を図る。レジストリで集積した各疾患について、診療実態・治療成績・予後に関する横断的疫学調査を行う。

## 3) 診療ガイドラインの改訂

本診療ガイドラインの改訂を2020年度に着手し、2022年度には書籍出版・WEBでの無料公開をめざす。なお、診療ガイドライン改定にあたっては、初版時と同様に、患者の会の代表者にも参加していただく。さらには、毎年、患者の会との合同会議/講演会を開催し、患者のニーズ・視点を本研究班の活動に反映するよう努める。

(倫理面への配慮)

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

疾患レジストリの構築および疫学調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、2017年2月28日一部改正)」に基づき、倫理委員会の承認を得た上でを行い、患者もしくは代諾

者より文書で同意を得ることとする。収集したデータの保管についても、同倫理指針に基づき、個人情報保護に十分に留意し管理する。

## C. 研究結果

### 1) 中央診断体制の維持

感染細胞同定(主として成育医療研究センター)、病理診断(主として久留米大学)にて中央診断を実施し、2年間で、慢性活動性EBV感染症を28例、EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を20例、種痘様水疱症患者を2例、蚊刺過敏症患者を2例、併せて52例を新規に診断した。

### 2) レジストリの運用

前研究班で構築した疾患レジストリを、引き続き成育医療研究センターおよび関連施設で運用し、2年間で、慢性活動性EBV感染症を28例、EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を33例、種痘様水疱症患者を1例、蚊刺過敏症患者を7例、計69例を新たに登録した。

### 3) 診療ガイドライン改定の経緯

#### (1) 2020年第1回班会議

7月29日にメール会議を開催し、本研究班の達成目標と本年度の活動方針について審議し、以下の方針を確認した。本研究期間内に、4疾患に対する診療体制・疾患レジストリを用い、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うこと、これらの調査に基づき、重症度分類に基づいた治療の層別化をはかり、2016年に作成した診療ガイドラインの改訂をめざす。

#### (2) 2020年第2回班会議

12月4日にWEB開催し、レジストリ登録状況を確認し、各分担研究者からの情報を元に、本疾患群を取り巻く医療に関して討

議をした。次いで、診療ガイドライン改定の方針として、前回と同様の組織で改訂作業を行うこと（表 1）、出版社は 2016 年度と同じ診断と治療社とすること、構成は同じで必要最低限の改訂を行うが診断基準/重症基準の変更の有無についても討議すること、クリニカルクエスチョン（CQ）は一部見直し、文献検索は日本医学図書館協会に依頼すること、前回と同じ各学会（小児感染症学会/小児血液・がん学会/血液学会/皮膚科学会）で承認を得ることなどを決定した。

上記の方針に基づき、改定に向けたロードマップ/スケジュールを策定した（表 2）。2021 年から改定作業にとりかかり、2022 年の出版を予定した。

#### (3) 2021 年第 1 回班会議

7 月 15 日に WEB 開催し、病名の変更、EBV-DNA 量、および CQ の改定について討議し、以下の方針を確認した。(1) WHO 分類に従い、「慢性活動性 EBV 感染症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症」の病名表記を、それぞれ「慢性活動性 EBV 病、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギー」に変更する。(2) 慢性活動性 EBV 病の診断のための目安とする EBV-DNA 量を、「全血で 10,000 IU/mL (4.0 Log IU/mL) 以上とする（表 3）。(3) 初版のガイドラインに掲載されていた 9 つの CQ については、有用性が低くなったとして削除し、その他の CQ についても文言を変えるなどの変更を加えた（表 4）。また、以上の決定に基づいて、日本医学図書館協会に、CQ に関する文献検索依頼を、また同時に、各 CQ に対する回答原稿の執筆を、診療ガイドライン作成委員会のメンバーに依頼した。

#### (4) 2021 年第 2 回班会議

12 月 15 日に WEB 開催し、診療ガイドライン改訂版の進捗状況および本年度レジス

トリの報告をし、これらについて討議した。また、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーの診断基準/重症度分類案を作成・披露し、内容について議論を行った

#### 4) 患者交流会

2021 年 11 月 14 日に、CAEBV 患者会 SHAKE とのオンライン交流会を開催し、慢性活動性 EBV 病の診断・治療についての講演を行うとともに、ガイドライン改定の進捗状況について説明した。併せて、病名・診断基準の変更についても理解を得た。

#### 5) AMED 研究班との連携活動

2018 年度採択された希少難治性疾患に対する「画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究」新井班と連携し、「慢性活動性 EBV 感染症を対象とした JAK1/2 阻害剤ルキシロチニブの医師主導治験」の研究母体を提供している。この研究班が主体となっていく全国調査により、慢性活動性 EBV 感染症に対する治療実態を明らかとした。

#### D. 考察

慢性活動性 EBV 病、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーの 4 疾患は東アジアを中心に発症するため、我が国が率先して研究推進する意義がある。一方、遺伝因子、感染因子など複数の要因が関わり、全身・局所的な病変を来すため、特定の疾患領域/診療科に帰属させることが困難であった。よって、単一の学会留まらず、疾患領域・診療科を超えて組織する研究班の存在が必須である。本研究班では、これら 4 疾患の診療実態の把握・治療成績・長期予後に関する横断・前向き疫学調査を行うとともに、診療ガイドラインの改定を進め

ることを目的としている。

2か年計画の1年目にあたる2020年度は、診療ガイドライン改定方針の決定と、組織づくりを行った。2021年度は、診療ガイドライン改定に向けて、慢性活動性EBV病への病名変更、同疾患の診断基準の改定、CQの見直しなどを行った。さらに、新たに種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーの診断基準・重症度分類作成に従事し、これら2疾患についても病名を変更した。CQ推奨・解説文・アルゴリズムの作成などガイドライン改定作業は順調に経過し、2022年度内の刊行を予定している。

本研究班では、4疾患に対する中央診断・診療体制を維持している。診療科そして小児/成人の枠を超えた研究・診療体制を維持することにより、診断・治療の均てん化がなされ、診療水準の向上が期待できると考えている。先行する研究班で確立したレジストリにより患者集積も継続している。疾患レジストリに基づいた疫学調査を行うことで、本疾患群の診療実態・治療成績・長期予後を把握できる。本疾患群の全体像と患者の実態を解明することは、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながるのみならず、新しい難病政策における医療費助成の仕組みを構築する際の必要な情報となると考えている。

さらに、本研究の中央診断体制およびレジストリは、新規治療法の臨床試験の枠組みとして発展・利用できる。実際に、難治性疾患実用化研究事業の成果としてルキノリチニブをはじめとした治療シーズが生み出されている。

## E. 結論

慢性活動性EBV病と類縁疾患に対するガイドラインの改定を目的とし、研究を進めた。2020年は、診療ガイドライン改定方針・

スケジュールについて決定し、組織づくりを行った。2021年は、診断基準・CQの見直しに加え、3疾患の病名変更、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーの診断基準・重症度分類作成に従事した。診療ガイドラインの改訂・レジストリに基づく疫学解明研究により、本疾患群の実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善ができると考えている。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Cohen JI, Iwatsuki K, Ko YH, Kimura H, Manoli I, Ohshima K, Pittaluga S, Quintanilla-Fend L, Jaffe ES. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting. *Leuk Lymphoma* 2020 Apr;61(4):808-819. doi: 10.1080/10428194.2019.1699080.
- 2) Shibata A, Ishiguro Y, Makita S, Yamaga Y, Kimura H, Akiyama M. A systemic form chronic active Epstein-Barr virus infection diagnosed from erythema nodosum-like skin lesions. *Eur J Dermatol.* 2020 Jun 1;30(3):314-316. doi: 10.1684/ejd.2020.3781.
- 3) Yonese I, Sakashita C, Imadome KI, Kobayashi T, Yamamoto M, Sawada A, Ito Y, Fukuhara N, Hirose A, Takeda Y, Makita M, Endo T, Kimura SI, Ishimura M, Miura O, Ohga S, Kimura H, Fujiwara S, Arai A. Nationwide survey of systemic chronic active EBV infection in Japan in accordance with the new WHO classification. *Blood Adv.* 2020 Jul 14;4(13):2918-2926. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001451.
- 4) Inagaki T, Sato Y, Ito, Takaki M, Okuno Y,

- Yaguchi M, Masud HMA, Watanabe T, Sato K, Iwami S, Murata T, Kimura H. Direct evidence of abortive lytic infection-mediated establishment of Epstein-Barr virus latency during B-cell infection. *Front Microbiol.*, 2021 Jan 21;11:575255. doi: 10.3389/fmicb.2020.575255. eCollection 2020.
- 5) 木村 宏、新井文子. 慢性活動性EBV感染症 [私の治療]. 日本医事新報 5004:44, 2020
- 6) 村田貴之、木村 宏. EBVによる発がん機構. 血液内科 81:593-598, 2020
- 7) Mabuchi S, Hijioka F, Watanabe T, Yanagi Y, Okuno Y, Masud HMA, Sato Y, Murata T, Kimura H. Role of Epstein-Barr virus C promoter deletion found in diffuse large B cell lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 1;13(3):561. doi: 10.3390/cancers13030561.
- 8) Yanagi Y, Okuno Y, Narita Y, Masud HMA, Watanabe T, Sato Y, Kanda T, Kimura H, Murata T. RNAseq analysis identifies involvement of EBNA2 in PD-L1 induction during Epstein-Barr virus infection of primary B cells. *Virology*. 2021 May;557:44-54. doi: 10.1016/j.virol.2021.02.004
- 9) Kimura H, Okuno Y, Sato Y, Watanabe T, Murata T. Deletion of Viral microRNAs in the Oncogenesis of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoma. *Front Microbiol.* 2021 Jul 8;12:667968. doi: 10.3389/fmicb.2021.667968.
- 10) Miyagi S, Watanabe T, Hara Y, Arata M, Uddin MMK, Mantoku K, Sago K, Yanagi Y, Suzuki T, Masud HMAA, Kawada JI, Nakamura S, Miyake Y, Sato Y, Murata T, Kimura H. A STING inhibitor suppresses EBV-induced B cell transformation and lymphomagenesis. *Cancer Sci.* 2021 Dec;112(12):5088-5099. doi: 10.1111/cas.15152. Epub 2021 Oct 11.
- 11) Murata T, Sugimoto A, Inagaki T, Watanabe T, Sato Y, Kimura H. Molecular Basis of Epstein-Barr Virus Latency Establishment and Lytic Reactivation. *Viruses* 2021 Nov 23;13(12):2344. doi: 10.3390/v13122344.
- 12) Yanagi Y, Hara Y, Mabuchi S, Watanabe T, Sato Y, Kimura H, Murata T. PD-L1 Upregulation by Lytic Induction of Epstein-Barr virus. *Virology* 2022 2022 Mar;568:31-40. doi: 10.1016/j.virol.2022.01.006.
- 13) 木村 宏. 慢性活動性EBウイルス感染症. 日本造血細胞移植学会誌 10(2):87-93, 2021
- 14) 木村 宏. 内科学総論 DNAウイルスによる感染症: Epstein-Barr ウイルス感染症 /ほかのヒトヘルペスウイルス. 内科学第12版, 朝倉書店, 1381-383, 2022

## 2. 学会発表

### 国際学会

- 1) Hiroshi Kimura. EBV in T/NK-cell lymphomagenesis. Keynote Lecture. 19th International Symposium on Epstein-Barr virus and associated diseases. Asahikawa, Japan (hybrid), July 30<sup>th</sup>, 2021
- 2) Shouhei Miyagi, Takahiro Watanabe, Yuya Hara, Masataka Arata, Md. Kamal Uddin Yusuke Yanagi, Yoshitaka Sato, Takayuki Murata, Hiroshi Kimura. STING inhibitor suppresses EBV-induced B cell transformation and lymphomagenesis (P4-10), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases, Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 3) Yuya Hara, Takahiro Watanabe, Masataka Arata, Yusuke Yanagi, Yoshitaka Sato, Hiroshi Kimura, Takayuki Murata.



- Identification of BLRF2 as a tegument network hub via comprehensive analyses of intraviral Epstein-Barr virus protein-protein interactions (P3-21), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 4) Md. Kamal Uddin, Takahiro Watanabe, Yuya Hara, Yoshitaka Sato, Hiroshi Kimura, Takayuki Murata. Epstein-Barr Virus BBLF1 is Involved in Efficient Virus Egress (P3-12), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 5) Seiyo Mabuchi, Fumiya Hijioka, Takahiro Watanabe, Yusuke Yanagi, Yusuke Okuno, Yoshitaka Sato, Takayuki Murata, Hiroshi Kimura. Role of Epstein-Barr Virus C Promoter Deletion in Diffuse Large B Cell Lymphoma (P4-2), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 6) Yoshitaka Sato, Masahiro Yaguchi, Yusuke Okuno, Hanako Ishimaru, Takahiro Watanabe, Masahiro Fujimuro, Takayuki Murata, Hiroshi Kimura. Exosomes containing Epstein-Barr virus tegument proteins are released from the infected cells and support de novo infection to target cells (S7-4), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 7) Takayuki Murata, Yusuke Yanagi, Yusuke Okuno, Yohei Narita, Takahiro Watanabe, Yoshitaka Sato, Teru Kanda, Hiroshi Kimura. RNAseq analysis identifies involvement of EBNA2 in PD-L1 induction during Epstein-Barr virus infection of primary B cells (S7-1), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. , Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 8) Takayuki Murata, Atsuko Sugimoto, Yohei Narita, Takahiro Watanabe, Yusuke Okuno, Yusuke Yanagi, Yoshitaka Sato, Teru Kanda, Yasumasa Iwatani, Hiroshi Kimura. Induction of IMPDH2 and nucleolar hypertrophy are crucial for growth transformation of primary B cells by Epstein-Barr virus (P8-1). 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 9) Yusuke Okuno, Takayuki Murata, Yoshitaka Sato, Yoshinori Ito, Akihisa Sawada, Koichi Ohshima, Seiichi Kato, Masato Nakaguro, Akira Satou, Hiroshi Kimura “Epstein-Barr virus carrying structural variations in hematological and epithelial cell malignancies” The 19th International Symposium on EBV and associated diseases . Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 10) Yoshitaka Sato, Tomoki Inagaki, Yusuke Okuno, Takahiro Watanabe, Takayuki Murata, Hiroshi Kimura. The abortive lytic phase occurred prior to latency establishment during EBV primary infection to B-cells (2.23), The 45th Annual International Herpesvirus Workshop (IHW2021, online), August 2nd-6th 2021
- 国内学会
- 1) 西久保雅司、井本寛東、平本展大、山下大祐、石川隆之、佐藤好隆、奥野友介、木村宏。「高齢発症 systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood (STCLC)の1例」第82回日本血液学会学術集会、オンライン開催、2020年10月

- 2) 佐藤好隆、木村宏.「初感染における EB ウイルス感染細胞の運命追跡」第 61 回臨床ウイルス学会, O-41, オンライン開催、2020 年 10 月
- 3) 木村 宏. 移植後のウイルス感染モニタリング-EBV の今後の展望-.第 56 回日本移植学会総会共催セミナー. オンデマンド配信. 2020 年 11 月。
- 4) 木村 宏、渡辺崇広. Epstein-Barr ウイルス感染と発がんにおける自然免疫系の役割. 2020 年度東海乳酸菌研究会、オンライン開催、2021 年 2 月
- 5) 川田潤一、木村 宏. CAEBV 診断基準の改定について. 第 29 回 EBV 感染症研究会、オンライン開催、2021 年 3 月
- 6) 鈴木高子、川田潤一、佐藤好隆、鳥居ゆか、奥村俊彦、山口慎、春田一憲、奥野友介、濱麻人、木村宏、伊藤嘉規. 血球貪食性リンパ組織球症を発症した X 連鎖リンパ増殖症候群患児のシングルセルシーケンスを用いたトランスクリプトーム解析. 第 29 回 EBV 感染症研究会、オンライン開催、2021 年 3 月
- 7) 馬淵青陽、肱岡史也、渡辺崇広、佐藤好隆、村田貴之、木村宏. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における EBV C プロモーター欠損の意義. 第 29 回 EBV 感染症研究会、オンライン開催、2021 年 3 月
- 8) 木村 宏. 移植後のヘルペスウイルス感染症. 第 62 回日本臨床ウイルス学会共催セミナー. オンライン開催. 2021 年 6 月 12-13 日
- 9) 木村 宏. ありふれたウイルスが腫瘍を引き起こす謎の解明. 第 41 回阿蘇シンポジウム. 熊本 (ハイブリッド開催) , 2021 年 8 月 21 日
- 10) 柳裕介、奥野友介、成田洋平、渡辺崇広、佐藤好隆、神田輝、木村宏、村田貴之. 初代 B 細胞への EBV 感染時における PD-L1 の発現誘導には EBNA2 が関与していることを RNAseq により解明した. 第 80 回日本癌学会学術総会、P3-3-5、横浜、2021 年 10 月 2 日
- 11) Yusuke Okuno, Takayuki Murata, Yoshitaka Sato, Yoshinori Ito, Akihisa Sawada, Koichi Oshima, Seiichi Kato, Masato Nakaguro, Akira Sato, Hiroshi Kimura. Prevalence of defective Epstein-Barr virus in hematological and epithelial cell malignancies. 第 83 回日本血液学会. 仙台 (ハイブリッド開催) . 2021 年 9 月 23-25 日。
- 12) 木村 宏. 欠失 EBV の潜伏とリンパ腫原性. シンポジウム Persistent and latent infections. 第 68 回日本ウイルス学会学術集. 神戸国際会議場 (神戸市), 2021 年 11 月 18 日
- 13) 杉本温子, 柳裕介, 渡辺崇広, 松岡和弘, 岩谷靖雅, 奥野友介, 木村宏, 村田貴之. IMPDH2 活性化と核小体肥大は EBV による初代 B 細胞の不死化成立に重要である (O1-33), 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場 (神戸市), 2021 年 11 月 16-18 日
- 14) 原優矢, 渡辺崇広, 新政隆, 柳裕介, 佐藤好隆, 木村宏, 村田貴之. 網羅的タンパク質間相互作用解析による EBV のハブタンパク質同定と機能解析 (O1-37), 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場 (神戸市), 2021 年 11 月 16-18 日
- 15) 渡辺崇広, 宮城尚平, 原優矢, 新政隆, Uddin Md. Kamal, 柳裕介, 鈴木健史, 佐藤好隆, 村田貴之, 木村宏. STING 阻害剤は EBV 関連リンパ増殖異常症の発症

- を抑制する (O1-39), 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場 (神戸市), 2021 年 11 月 16-18 日
- 16) 梅田実希, 佐藤好隆, 岩見真吾, 財津桂, 奥野友介, 渡辺崇広, 村田貴之, 木村宏. 振とう培養により EBV の感染は促進する (O1-38), 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場 (神戸市), 2021 年 11 月 16-18 日
- 17) 佐藤好隆, 成田洋平, Minxiang Teng, 木村宏, Bo Zhao「慢性活動性 EBV 病患者由来細胞で認めるウイルスゲノムの高次構造解析」(O1-35).第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場 (神戸市), 2021 年 11 月 16-18 日
- 18) 奥野友介, 村田貴之, 佐藤好隆, 伊藤嘉規, 澤田明久, 大島孝一, 加藤省一, 中黒匡人, 佐藤啓, 木村宏「血液悪性疾患と上皮性悪性腫瘍由来における Epstein-Barr ウイルス(EBV)ゲノムの構造変化」(O1-40). 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場 (神戸市), 2021 年 11 月 16-18 日
- 19) 木村 宏. EBV 関連リンパ腫の疾患発症メカニズム. シンポジウム:「ウイルスの潜伏・持続感染と生体応答」.日本皮膚科学会中部支部学術集会. 奈良市(ハイブリッド開催). 2021 年 11 月 20 日
- 20) 川田潤一, 木村宏. 慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患診療ガイドライン (改訂) でのクリニカルクエスチョンに対する推奨文とアルゴリズムについて. 第 30 回 EBV 感染症研究会.オンライン開催. 2022 年 3 月 13 日

#### H. 知的所有権の取得状況・登録状況 (予定を含む。)

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

図1 研究班の流れ図

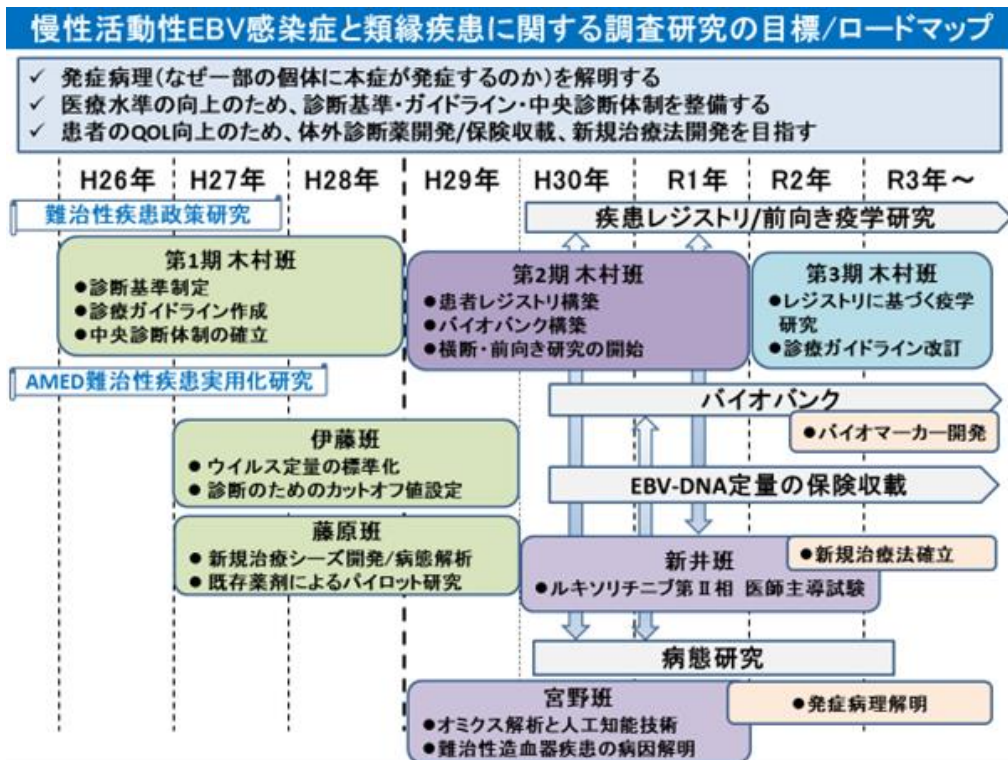


表1 作成組織

(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感染症と類縁疾患の疾患レジストリ情報に基づいた診療ガイドライン改定」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			
	関連・協力学会名	日本小児血液・がん学会			
(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	
		新井文子	聖マリアンナ医科大学/血液内科学	日本血液学会	
		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	
		岩月啓氏	藤田医科大学岡崎医療センター/皮膚科学	日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会	
		和田泰三	金沢大学/小児科学	日本小児科学会/日本小児感染症学会	
(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	
		柳裕介	名古屋大学/総合診療科	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	九州大学/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	国立がんセンター中央病院/血液腫瘍科	日本血液学会	SCOPE/CQ作成
		伊藤嘉規	名古屋大学/小児科学	日本小児感染症学会	SCOPE/CQ作成
		大島孝一	久留米大学/病理学	日本病理学会	SCOPE/CQ作成
		金兼弘和	東京医科歯科大学/小児科	日本小児感染症学会/日本小児血液・がん学会	SCOPE/CQ作成
		奥中咲江	CAEBV患者会代表		SCOPE/CQ作成
		川田潤一	名古屋大学/小児科学	日本小児感染症学会	SCOPE/CQ作成
		木村 宏	名古屋大学/ウイルス学	日本小児感染症学会/日本ウイルス学会	SCOPE/CQ作成
(5) システマティック レビューチーム	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割	
	山口直比古	聖隷佐倉市民病院図書室/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	
	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	大阪母子医療センター/小児科学	日本小児血液・がん学会	CQ回答作成	
	濱田利久	国際医療福祉大学成田病院/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	
	平井陽至	岡山大学/皮膚科学	日本皮膚科学会	CQ回答作成	
	山田全毅	国立成育医療研究センター/	日本小児感染症学会	CQ回答作成	
	松田裕介	金沢大学/小児科学	日本小児科学会	CQ回答作成	
	平川経晃	聖マリアンナ医科大学/血液内科学	日本血液学会	CQ回答作成	
	上村 悠	聖マリアンナ医科大学/血液内科学	日本血液学会	CQ回答作成	
	片岡伸介	名古屋大学/小児科学	日本小児血液・がん学会	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	
多賀 崇		滋賀医科大学/小児血液腫瘍学	日本小児血液・がん学会		
森 雅亮		東京医科歯科大学/小児感染症学	日本小児感染症学会		
後藤明彦		東京医科大学/血液内科学	日本血液学会		

表2 ガイドラインの作成手順

【2-1 ガイドラインの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		2020年12月4日
↓		
作成主体の決定		2020年12月4日
↓		
事務局・診療ガイドライン作成組織の編成 第1回診療ガイドライン統括委員会		2021年2月27日 メール審議
↓		
ガイドライン作成各委員・外部評価委員への就任・COI開示依頼		2021年 3月17日
↓		
ガイドライン・診断基準改訂の発案 第29回EBウイルス感染症研究会		2021年 3月20日(予定)
↓		
診断基準・CQ改訂開始 第1回診療ガイドライン作成委員会		2021年 4月(予定)
↓		
診断基準・CQ決定 第2回診療ガイドライン統括・作成委員会		2021年 6月(予定) 木村班WEB会議
↓		
日本医学図書館協会へ文献検索依頼 本文の執筆依頼		2021年 6月(予定)
↓		
外部評価(中間報告)		2021年 7月(予定)
↓		
CQ執筆依頼		2021年 9月(予定)
↓		
第3回診療ガイドライン統括/作成委員会 推奨分・解説提出		2021年12月(予定) 木村班WEB会議
↓		
アルゴリズム・CQ推奨文の討議(第30回EBウイルス感染症研究会)		2022年 3月(予定)
↓		
診療ガイドライン作成委員の投票によりCQ推奨の決定		2022年 5月(予定)
↓		
第4回診療ガイドライン作成委員会 診療ガイドライン草案/アルゴリズム決定		2022年 6月(予定)
↓		
外部評価・パブリックコメント募集		2022年 夏(予定)
↓		
公開・出版		2022年 末(予定)
↓		
普及・導入・評価		2023~2026年 予定
↓		
再改訂		2027年 予定

**表3 慢性活動性EBウイルス病 (CAEBV) 診断基準 (案)**

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

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 (種痘様水疱症様リンパ増殖異常症・重症蚊刺アレルギー) 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、種痘様水疱症様リンパ増殖異常症で皮膚症状のみものは CAEBV には含めない。臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症様リンパ増殖異常症・重症蚊刺アレルギーは、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 法により全血の EB ウイルス DNA 定量を行った場合、一般に 10,000 IU/mL (4.0 Log IU/mL) 以上がひとつの目安となる。定性の場合、健常人でも陽性となる場合があるので用いない。組織診断には *in situ* hybridization 法等による EBER 検出を用いる。
- 3) EB ウイルス感染標的細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色またはマグネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析 (B 細胞、T 細胞、NK 細胞などを標識) と EBNA、EBER あるいは EB ウイルス DNA 検出などを組み合わせて行う。
- 4) 先天性・後天性免疫不全症、自己免疫・炎症性疾患、膠原病、悪性リンパ腫 (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



## 表4 CQ変更案

### 慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV)

1. CAEBV の診断や病態評価のために行う定量 PCR に用いる検体として、全血と血清（血漿）のどちらが推奨されるか？
2. CAEBV に薬物療法は推奨されるか？
3. CAEBV に造血幹細胞移植は推奨されるか？
4. 全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に、薬物療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

### EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)

5. EBV-HLH の診断に行う定量 PCR に用いる検体として、全血と血清（血漿）のどちらが推奨されるか？
6. 初感染 EBV-HLH の治療開始基準として推奨されるものはあるか？
7. 初感染 EBV-HLH にどのような薬物療法が推奨されるか？
8. 治療抵抗 EBV-HLH に造血幹細胞移植は推奨されるか？

### 種痘様水疱症様リンパ増殖異常症

9. 種痘様水疱症様リンパ増殖異常症の診断に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？
10. 遮光は種痘様水疱症様リンパ増殖異常症の予後の改善に有用か？
11. ステロイド外用は種痘様水疱症様リンパ増殖異常症の予後の改善に有用か？
12. 臓器病変のない種痘様水疱症様リンパ増殖異常症に、薬物療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

### 重症蚊刺アレルギー

13. 重症蚊刺アレルギーの診断に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？
  14. 重症蚊刺アレルギーでは、蚊刺を避けることが予後の改善に有用か？
  15. 重症蚊刺アレルギーにステロイド内服は推奨されるか？
- 臓器病変のない重症蚊刺アレルギーに薬物療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症 ～本邦の診療実態からみたWHO2017～		血液内科	科学評論社	東京	2020	599-603
新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症に対する新規治療薬	神田善伸	臨床雑誌内科今知っておきたい内科最新トピックス	南江堂	東京	2020	464-466
新井文子	血球貪食性リンパ組織球症/血球貪食症候群	永井良三	今日の診断指針第8版	医学書院	東京	2020	1126-1129
新井文子	慢性活動性EBV感染症	永井良三総合編集	今日の疾患辞典 (アップデート版)	プレジジョン	日本	2021	デジタル書籍「Current Decision Support」内
新井文子	血球貪食症候群		今日の臨床サポート (アップデート版)	エルゼビア・ジャパン	日本	2021	デジタル書籍
宮澤英恵、和田泰三	X連鎖性リンパ増殖症候群の診断・治療	滝田順子編集	小児白血病・リンパ腫 Strategy & Practice	中山書店	日本	2021	226-232
木村 宏	内科学総論 DNAウイルスによる感染症: Epstein-Barrウイルス感染症/ほかのヒトヘルペスウイルス	矢崎義雄・小室一成総編集	内科学第12版	朝倉書店	日本	2022	I381-383
新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症	矢崎義雄・小室一成総編集	内科学第12版, 第V巻項: 血液・造血器/神経系	朝倉書店	日本	2022	137-138

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
木村宏、新井文子	慢性活動性EBV感染症 [私の治療]	日本医事新報	5004	44	2020
澤田明久、 井上雅美	伝染性単核球症および 慢性活動性EBウイルス 感染症の病態と肝障 害	血液内科	80(6)	856-860	2020
Cohen JI, Iwatsuki K, Ko YH, Kimura H, Manoli I, Ohshima K, Pittaluga S, Quintanilla-Fend L, Jaffe ES.	Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting	Leuk Lymphoma	61(4)	808-819	2020
Shibata A, Ishiguro Y, Makita S, Yamaga Y, Kimura H, Akiyama M.	A systemic form chronic active Epstein-Barr virus infection diagnosed from erythema nodosum-like skin lesions	Eur J Dermatol	30(3)	314-316	2020
Yonese I, Sakashita C, Imadome KI, Kobayashi T, Yamamoto M, Sawada A, Ito Y, Fukuhara N, Hirose A, Takeda Y, Makita M, Endo T, Kimura S, Ishimura M, Miura O, Ohga S, Kimura K, Fujiwara S, Arai A.	Nationwide survey of systemic chronic active EBV infection in Japan in accordance with the new WHO classification	Blood Advances	4	2918-2926	2020
新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症～病態、臨床像、治療～	日本検査血液学会誌	21	121	2020

Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Terui K, Ito E, et al.	Reduced intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia	Bone Marrow Transplant	56(5)	1013-1020	2020
Yamaguchi M, Suzuki M, Morita M, Hasegawa S, Ito Y.	Facial nerve palsy with acute otitis media associated with EB virus infection	Pediatrics International	63(5)	599-600	2021
Arai A.	Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: The Elucidation of the Pathophysiology and the Development of Therapeutic Methods	Microorganisms	15	180	2021
木村 宏	慢性活動性EBウイルス感染症	日本造血細胞移植学会誌	10(2)	87-93	2021
Yoshimori M, Shibayama H, Imadome KI, Kawano F, Ohashi A, Nishio M, Shimizu N, Kurata M, Fujiwara S, Arai A.	Anti-neoplastic and Anti-inflammatory Effects of Bortezomib on systemic Chronic Active EBV Infection	Blood Advances	5(7)	1805-1815	2021
新井文子	慢性活動性Epstein-Barrウイルス感染症の克服を目指して	臨床血液	62(7)	835-845	2021
新井文子	【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第9章)血液 診断メモ、慢性活動性EBウイルス感染症	内科	127巻4号	935-935	2021

新井文子	【リウマチ性疾患診療において注意すべき感染症】 Epstein-Barr virus 関連疾患－いわゆるメトトレキサート関連リンパ増殖症と慢性活動性Epstein-Barr virus感染症－	リウマチ科	66巻1号	36-42	2021
平川経晃、新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症 -WHO2017に基づいたリアルワールドデータ	内科	128巻2号	269-273	2021
坂下千瑞子、新井文子	反復する伝染性単核球症様の症状は慢性活動性EBV感染症を考える	内科	128巻3号	445-447	2021
吉森真由美、新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症	検査と技術	49巻10号	1132-1134	2021
Kimura H, Okuno Y, Sato Y, Watanabe T, Murata T.	Deletion of Viral microRNAs in the Oncogenesis of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoma	Front Microbiol	12	667968	2021
新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症－病態, 臨床像, 治療－	耳鼻咽喉科	1巻1号	82-88	2022
Miyamoto S, Umehara K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T.	Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016	J Clin Immunol	42	529-545	2022

<p>Yamamoto M, Sato M, Onishi Y, Sasahara Y, Sano H, Masuko M, Nakamae H, Matsuoka KI, Ara T, Washio K, Onizuka M, Watanabe K, Takahashi Y, Hirakawa T, Nishio M, Sakashita C, Kobayashi T, Sawada A, Ichinohe T, Fukuda T, Hashii Y, Atsuta Y, Arai A.</p>	<p>The Registry Data Analysis of HSCT on Systemic Chronic Active EBV Infection Patients in Japan</p>	<p>American Journal of Hematology</p>	<p>doi: 10.1002/ajh.26544</p>		<p>2022</p>
<p>Ohashi A, Uemura Y, Yoshimori M, Wada N, Imadome KI, Yudo K, Koyama T, Shimizu N, Nishio M, Arai A.</p>	<p>The Plasma Level of Interleukin-1<math>\beta</math> can be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection</p>	<p>Frontier Microbiology</p>	<p>in press</p>		<p>2022</p>