

厚生労働科学研究費補助金（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

研究分担者

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
伊藤嘉規 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 准教授
今留謙一 国立成育医療研究センター高度感染症診断部 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

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。本研究班は、これら 4 疾患に対する疾患レジストリを運用し、次期ガイドライン改訂のための診療情報を集積するとともに、病態研究や体外診断薬/新規治療薬開発の医師主導治験の受け皿となる体制を確立することを目的としている。

2 か年計画の第 1 年目にあたる本年度は、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、慢性活動性 EBV 感染症を 14 例、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を 16 例、種痘様水疱症患者を 2 例、蚊刺過敏症患者を 1 例、計 36 例を新たに登録した。また、前研究班で構築した感染細胞同定、病理診断の中央診断体制を維持し、2016 年に制定した診療ガイドラインの周知活動や、関連する AMED 研究班との連携活動も行った。

疾患レジストリに基づいた疫学調査を行うことにより、本疾患群の診療実態・治療成績・長期予後を把握できるのみならず、重症度分類に基づいた層別化治療法の確立や診療ガイドライン改定につながると考えている。

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。

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。よって、単一の診療科・学会に留まらず、疾患領域・診療科を超えて組織する研究班の存在が必須である。また、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。加えて、本疾患群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。

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、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、新規治療法開発にも努めてきた。

本研究班の目的は、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ことである。初年度にあたる 2021 年度は、構築したレジストリを運用、分担研究者が中心となって症例を蓄積し、横断的な疫学調査を行う。

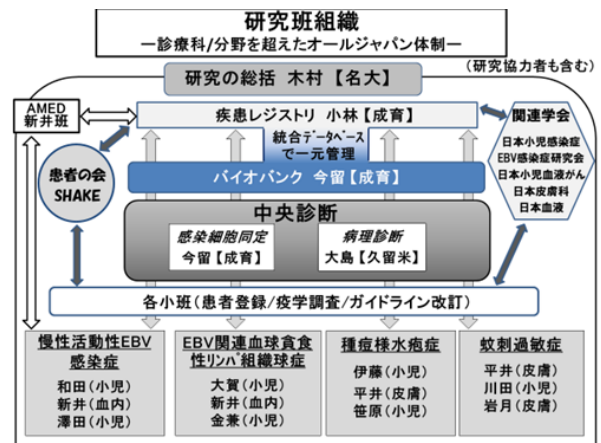
B. 研究方法

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磁気ビーズ

法を用いた感染細胞同定、in situ hybridization 法による組織中 EBV ゲノム検出は、高度な技術を要するため実施できる施設に限られる。また、いずれも保険収載されていない。これらの検査法のうち、感染細胞同定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。

同一の方法・基準で、検査を行うことにより、正確な診断が可能となる。また、無償で検査を実施することで患者および各施設の経済的負担を軽減し、レジストリ登録/バイオバンク試料集積へのインセンティブとなる。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。疾患レジストリは、成育医療研究センター内の臨床研究開発センター（小林徹）にて運営されている。2019年12月の時点で、慢性活動性EBV感染症を77例、EBV関連血球貪食性リンパ組織球症を57例、種痘様水疱症を4例、蚊刺過敏症を12例、計150例を登録済みであり、2020年以降も新規症例を集積する予定である。

3) 疫学調査

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。特に、重症度分類、層別化治療に関する臨床的パラメータを集積する。治療効果に関しては、横断的疫学調査に加え、前向き疫学調査も開始する。疫学調査は、各疾患の問題点に基づいて、4つの小班（前頁、研究班組織参照）がそれぞれ企画・実施する。

（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、平成29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、慢性活動性EBV感染症を17例、EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を16例、種痘様水疱症患者を2例、蚊刺過敏症患者を1例、併せて36例を新規に診断した。

また、各分担研究施設において、慢性活動性EBV感染症を46例、EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を10例、種痘様水疱症患者を9例、蚊刺過敏症患者を7例、併せて72例の診療にあたった。

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、慢性活動性EBV感染症を14例、EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を16例、種痘様水疱症患者を1例、蚊刺過敏症患者を5例、計36例を新たに登録した。

3) 疫学調査

2020年12月4日に開催した2020年度第2回班会議において、各分担研究者がそれぞれの施設における疫学調査結果を発表した。これらの結果に基づいて、診断基準の改定および重症度分類策定について、討議をした。

4) 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EBウイルス感染症を対象としたJAK1/2阻害剤ルキソリ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行った全国調査により、

慢性活動性 EBV 感染症に対する治療実態が明らかになった (論文 1)。

5) 診療ガイドラインの周知活動

2018 年に米国で開催された慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患に関するコンセンサス会議の概要を英文総説として発表した (論文 2)。本総説には種痘様水疱症の疾患定義や病態像について詳細な記載がなされ、今後の診療ガイドライン改定の礎となる。

D. 考察

本研究班では、慢性活動性 EBV 感染症、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患に対して、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。

2 年計画の 1 年目にあたる 2020 年度は、先行する研究班で確立したレジストリにより患者集積を行った。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。また、重症度分類に基づいた層別化治療法の確立と診療ガイドライン改定を行うことで、エビデンスに立脚した患者診療も全国レベルで展開できる。また、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 EB ウイルス感染症と類縁疾患に対する診療ガイドライン改定を目的とし、研究を進めた。第 1 年目にあたる 2020 年度は、各分担研究者が 4 疾患に対する中央診断・診療体制を維持した。成育医療研究センターに事務局をおく疾患レジストリの運用も継続し、新規患者の登録を行った。疾患レジストリに基づいた疫学調査を行うことにより、本疾患群の診療実態・治療成績・長期予後を把握できるのみならず、重症度分類に基づいた層別化治療法の確立や診療ガイドライン改定につながると考えている。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 Adv.* 2020; 4(13):2918-2926. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001451
- 2) 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;61(4):808-819. doi: 10.1080/10428194.2019.1699080. PMID:

- 31833428
- 3) Kotaki R., Kawashima M., Yamamoto Y., Higuchi H., Nagashima E., Kurosaki N., Takamatsu M., Kikuti Y., Imadome KI., Nakamura N., Kotani A. Dasatinib exacerbates splenomegaly of mice inoculated with Epstein-Barr virus-infected lymphoblastoid cell lines. *Sci Rep.* 2020; 10(1):4355. doi: 10.1038/s41598-020-61300-y.
 - 4) Okamoto M., Ichinose K., Sato S., Imadome KI., Furukawa K., Kawakami A. A case of $\gamma\delta$ T-cell large granular lymphocytic leukemia due to a chronic Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2020; 214: doi: 10.1016/j.clim.2020.108378.
 - 5) Kawaguchi S., Sato K., Oshiro H., Imadome KI., Kanda Y. Recurrent Enteritis Associated with Epstein-Barr virus-positive CD4+ T-cell Lymphoproliferative Disorder after Autologous Stem Cell Transplantation. *Intern Med.* 2020; 59(20):2565-2569. doi: 10.2169/internalmedicine.4822-20.
 - 6) Yamada M, Sakamoto S, Sakamoto K, Uchida H, Shimizu S, Osumi T, Kato M, Shoji K, Arai K, Miyazaki O, Nakano N, Yoshioka T, Fukuda A, Kasahara M, Imadome KI. Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with virus-infected T cells after pediatric multivisceral transplantation: A proof-of-concept case report. *Pediatr Transplant* 2020: e13961. doi:10.1111/petr.13961.
 - 7) Nishiyama K, Watanabe Y, Ishimura M, Tetsuhara K, Imai T, Kanemasa H, Ueki K, Motomura Y, Kaku Y, Sakai Y, Imadome K, Ohga S. Parvovirus B19-infected tubulointerstitial nephritis in hereditary spherocytosis. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(8): ofaa288. doi: 10.1093/ofid/ofaa288.
 - 8) Miyake T, Iwatsuki K, Hirai Y, Yamamoto T, Hamada T, Fujii K, Imamura H, Morizane S. The aim of the measurement of Epstein-Barr virus DNA in hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *J Med Virol.* 2020; 92:3689–3696. doi: 10.1002/jmv.25811.
 - 9) Yamaguchi M, Suzuki M, Morita M, Hasegawa S, Ito Y. Facial nerve palsy with acute otitis media associated with EB virus infection. *Pediatrics International* 2021; 63(5):599-600. doi: 10.1111/ped.14451.
 - 10) Arai A. Chronic Active Epstein–Barr Virus Infection: The Elucidation of the Pathophysiology and the Development of Therapeutic Methods. *Microorganisms.* 2021; 9(1):180. doi: 10.3390/microorganisms9010180.
 - 11) 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 Adv.* 2021; 5(7): 1805–1815. 2021; doi: 10.1182/bloodadvances.2020002417.
 - 12) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. *Bone*

- Marrow Transplant. 2021; 56(5):1013-1020.
doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.
- 13) Sawada A, Taniguchi S, Takahashi, S, Inoue M, Onishi Y, Tanaka M, Henzan H, Kubo M, Nishida A, Kawa K. Dynamics of Epstein-Barr virus after cord blood transplantation: A nationwide survey in Japan. *Blood Cell Therapy*. 2021; 4(1): 9-14. <https://doi.org/10.31547/bct-2020-010>
- 2.学会発表
〈国内学会〉
- 1) 大塚沙樹、井澤和司、印南裕貴、赤澤嶺、本田吉孝、柴田洋史、田中孝之、日衛嶋栄太郎、才田聡、加藤 格、梅田雄嗣、平松英文、八角高裕、金兼弘和、今留謙一、足立壮一、滝田順子。「CTLにEBVの感染を認め、多発腫瘤を呈したが、無治療で腫瘤縮小を認めた一例」第123回日本小児科学会学術集会、2020年4月オンライン
- 2) 立石 萌、吉森 真由美、大橋 彩香、呉詩星、清水 則夫、西尾 美和子、新井 文子。EBV陽性NK腫瘍細胞の産生するサイトカインは単球の凝固活性を高めDICを引き起こす(The Cytokines of EBV+Neoplastic NK-Cells Enhance the Procoagulant Activity of Monocytes Causing DIC)。第82回日本血液学会学術集会。2020年10月(口頭)オンライン
- 3) 山本 正英、佐藤 真穂、大西 康、松岡 賢市、鬼塚 真仁、渡邊 健一郎、菊田 敦、坂下 千瑞子、小林 徹、一戸 辰夫、福田 隆浩、井上 雅美、熱田 由子、新井 文子。慢性活動性EBウイルス感染症に対する同種移植(Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection)。第82回日本血液学会学術集会。2020年10月(口頭)オンライン
- 4) 呉 詩星、吉森 真由美、立石 萌、大橋 彩香、清水 則夫、西尾 美和子、新井 文子。慢性活動性EBウイルス感染症におけるウイルス由来miRNAの標的の解明(The Elucidation of Targets of EBV-Derived Micro-RNA in Chronic Active EBV Infection)。第82回日本血液学会学術集会。2020年10月(口頭)オンライン
- 5) 村田憲治、保科隆之、小野山さかの、神野俊介、石村匡崇、古賀友紀、中山秀樹、大賀正一。「免疫不全患者における水痘罹患時の水痘・带状疱疹ウイルス特異的T細胞の検討」第52回日本小児感染症学会総会・学術集会、2020年11月オンライン
- 6) 片山紗乙莉、中野智太、入江正寛、森谷邦彦、新妻秀剛、力石健、笹原洋二、呉繁夫。RNA-Seqにより原因遺伝子検索を行った骨髄増殖性腫瘍合併ETP-LBLの一例。第62回日本小児血液・がん学術集会2020年11月福島県
- 7) 澤田明久。広汎な皮膚潰瘍を伴う慢性活動性EBウイルス感染症の治療経験：原病コントロールと感染リスクのジレンマ。第114回近畿血液学地方会、2020年11月(口頭)兵庫県
- 8) Miyake T, Hirai Y, Yamamoto T, Iwatsuki K, Morizane S. The association between the severity of hydroa vacciniforme and monokine induced by gamma interferon (MIG/CXCL9). 第45回日本研究皮膚科学会、2020年12月オンライン
- 9) 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

- リポートム解析. 第 29 回 EBV 感染症
研究会、2021 年 3 月 オンライン
- 10) 松田裕介、宮澤英恵、伊川泰広、三村
卓矢、野口和寛、藤木俊寛、黒田梨絵、
前馬秀昭、東馬智子、谷内江昭宏、和
田泰三。「無治療自然寛解した EB ウイ
ルス関連血球貪食性リンパ組織球症の
男児例」第 29 回 EB ウイルス感染症研
究会、2021 年 3 月 オンライン

〈国際学会〉

- 1) Mayumi Yoshimori¹, Megumi Tateishi,
Ayaka Ohashi, Shixing Wu, Ken-Ichi
Imadome, Norio Shimizu, Miwako Nishio,
Ayako Arai. Products of EBV-Positive
Neoplastic NK-Cells Induce
Differentiation into Macrophages and
Procoagulant Activity of Monocytes,
which Leads to HLH; 25th Annual
Congress of EHA 第 25 回欧州血液学会.
2020 年 6 月 12 日 (ポスター) オンラ
イン
- 2) Yamada M, Fukuda A, Ogura M, Shimizu
S, Ishikawa Y, Kawano F, Uchida H,
Takeda M, Yanagi Y, Sakamoto S,

- Kasahara M, Imadome KI: Epidemiology
of EBV Infection and EBV Load Kinetics
After Pediatric Living Donor Liver
Transplantation. 2020 American
Transplant Congress. 2020 年 5 月 30 日.
Philadelphia, PA, USA (virtual congress)
- 3) Yamada M, Fukuda A, Ogura M, Shimizu
S, Ishikawa Y, Kawano F, Uchida H,
Takeda M, Yanagi Y, Sakamoto S,
Kasahara M, Imadome KI: P-9.07
Acquisition and kinetics of EBV infection
amongst pediatric liver transplant
recipients in Japan. 28th International
Congress of The Transplantation Society.
2020 年 9 月 13 日-16 日. Seoul, South
Korea (virtual congress)

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。