

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

「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。2 年計画の初年度にあたる本年度は、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を決定した。さらに、ガイドライン作成組織およびガイドラインのスケジュールについても決定し、2022 年の刊行を予定している。診療ガイドラインの改訂を通して、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

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	大島孝一：久留米大学医学部病理学・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	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
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	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
大賀正一：九州大学大学院医学研究院小児科学・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。

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）。

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。

一方、本疾患群が認知されるにしたがって、高齢者を含む成人例やオーバーラッピングする症例が多いことが明らかとなってきた。治療に関しても、有効な造血細胞移植をいつ、どの患者に実施すべきかなど解決すべき課題がある。本研究では、慢性活動性 EBV 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。

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。初年度である 2020 年度は、ガイドライン改定に向けての組織づくり、改定方針の策定などに努めた。

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

平成 30 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。

横断的疫学調査により得られた情報をもとに、4 疾患に対する重症度分類の改訂ならびに病型/重症度に応じた治療指針を作成する。

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、第一版時と同様に、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

研究方法で示した1)-2)の結果については、分担研究報告書に記載する。本総括研究報告書では、3)の診療ガイドライン改定に限って、言及する。

1) 第1回班会議

2020年7月29日に第1回班会議をメール審議で開催し、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) 第2回班会議

2020年12月4日に第2回班会議を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。本年度は全国で、新型コロナ流行があり、各施設において診療に制限がされるなか、各班員から貴重な情報が得られた。

次いで、診療ガイドライン改定の方針として以下を確認した。

- 前回と同じ組織(本班内に総括委員会/事務局)で改訂作業を行う。
- 出版社は2016年度と同じ(診断と治療者)。
- 構成は同じで必要最低限の改訂を行う。
- 診断基準/重症基準の変更の有無についても討議する。
- CQは一部見直し(1-2割を削減・追加)。
- 文献検索は日本医学図書館協会に依頼。
- 前回と同じ各学会(日本小児感染症学会/日本小児血液・がん学会/日本血液学会/日本皮膚科学会)で承認を得る。
- 2022年度内の出版を目指す。

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1)。2021年から本格的に改定作業にとりかかり、2022年内の出版を予定している。

3) 第1回ガイドライン統括委員会

2021年2月27日、第1回ガイドライン統括委員会(メール開催)を開き、診療ガイドライン作成組織の編成を行った(表2)。この編成に基づき、各委員および外部評価委員に対して、就任依頼、COIの開示依頼を行った(表3)。

4) EBウイルス感染症研究会

2021年3月20日にWEB開催されたEBウ

ウイルス研究会にて、ガイドライン改定に関する周知を行うとともに、CAEBV 診断基準の改定および病名の変更（慢性活動性 EB ウイルス感染症から慢性活動性 EB ウイルス病）への変更について動議し、議論を行った。

D. 考察

慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患は東アジアを中心に発症するため、我が国が率先して研究推進する意義がある。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。診療ガイドラインの改訂・病態解明研究により、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。

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。本来ならば、年度内に実質的な改定作業にとりかかりたいとことであつたが、COVID-19 パンデミックにより、各施設・班員が新型コロナウイルス患者の直接的・間接的な対応で業務が増えていること、集会・会議を開いたり対面の業務をしたりすることに制限があること、などの状況により研究班活動は制約を受けた。たとえば、ここ 10 年ほど毎年実施していた患者交流会は、開催できなかった。班会議も対面開催は不可能で、オンラインへの対応が進んだ後半に WEB 会議を開催するのが精一杯であつた。幸いにも、オンライン会議/学会が確立されるなど、研究環境が整ってきており、2021 年度以降の研究班活動の拍車期待される。

E. 結論

慢性活動性 EB ウイルス感染症と類縁疾

患に対するガイドラインの改定を目的とし、研究を進めた。第 1 年目にあたる 2020 年度は、診療ガイドライン改定方針の決定と、組織づくりに従事した。診療ガイドラインの改訂・病態解明研究により、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. PMID: 31833428
- 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) 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.
- 6) 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 Feb 21;557:44-54. doi: 10.1016/j.virol.2021.02.004.
- 7) 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
- 8) 村田貴之、木村 宏. EBVによる発がん機構. *血液内科* 81:593-598, 2020
2. 学会発表
- 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、0-41, 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
- 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

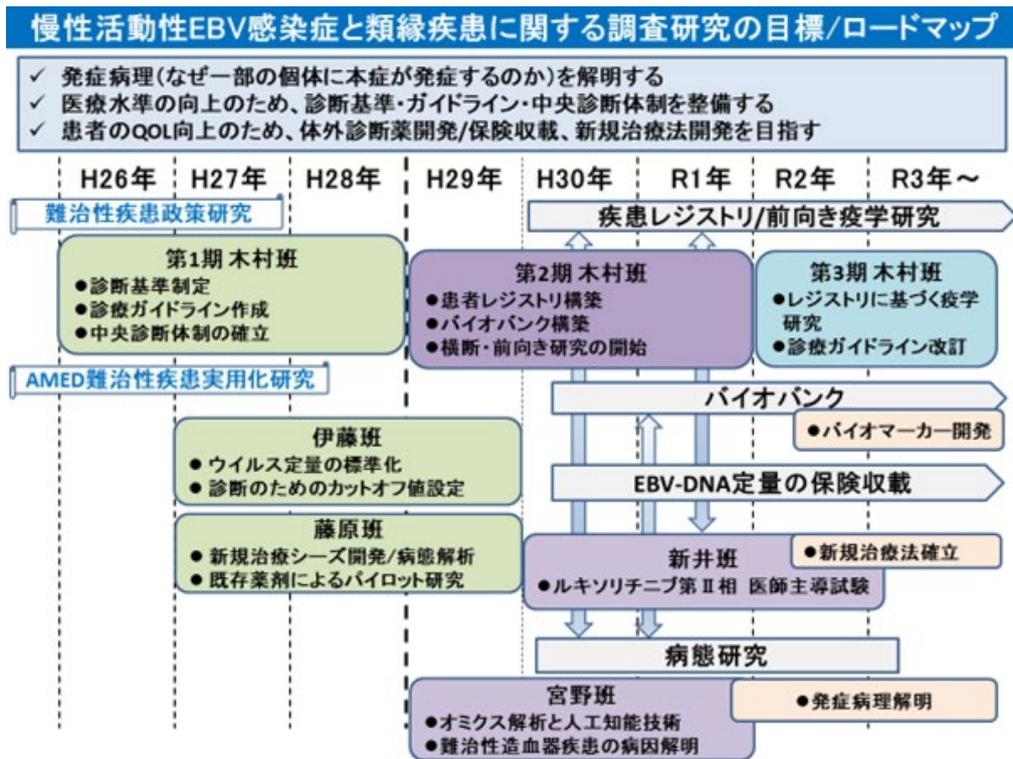


表1 ガイドラインの作成手順

【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2 作成組織

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
		未定	/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
		未定	/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
		未定	/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	高松赤十字病院/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3 COI報告書式

診療ガイドライン名	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(改定版)
氏名	
所属	

上記の診療ガイドラインに関連する 2020 年 4 月 1 日 から 2021 年 3 月 31 日 の期間の企業・組織・団体との経済的関係について以下の通り申告する。

関連項目	申告基準	COIの有無	本人/家族	時期	企業・組織・団体名	備考
役員・顧問職	100万円以上/年					
株	100万円以上/年					
特許権使用料	100万円以上/年					
講演料	50万円以上/年		本人			
原稿料	50万円以上/年		本人			
研究費(受託・共同研究費)	200万円以上/年		本人			
奨学(奨励)寄付金	200万円以上/年		本人			
寄付講座	所属の有無		本人			
その他 ()	5万円以上/年					

申告日: _____ 年 _____ 月 _____ 日

署名: _____ 印