

## CAEBV の病態解明と治療法開発に関する研究

研究分担者：新井文子 聖マリアンナ医科大学・医学部・主任教授

### 研究要旨

CAEBV の病態解明と治療法開発を目的として以下を行った。

- ① CAEBV 患者の血漿をサイトカインアレイ法により解析し、血管病変を有する症例で interleukin-1 $\beta$  が高値を示すことを見出した。CAEBV 患者では interferon- $\gamma$  が高値を示し、疾患活動性と関連することを見出した。以上を論文報告した。
- ② 本邦の造血幹細胞移植レジストリのデータを用いて本邦で同種造血幹細胞移植（移植）を受けた全身型 CAEBV 102 例を後方視的に解析、移植後 62% の症例は感染細胞の末梢血からの消失を認めるウイルス学的完解を達成し得ること、3 年生存率は 72.5% であること、移植時の年齢、疾患活動性、高 sIL-2R 血症が移植後の予後不良因子であることを見出し、論文報告した。移植が根治療法となり得ることが明確に示され、CAEBV とその類縁疾患に対する診療ガイドライン改訂にあたり、初版では推奨レベルが 2C であった CAEBV に対する移植の推奨度が、1C として記載され、新たなエビデンス創出という大きな成果となった。
- ③ 疾患活動性を有する全身型 CAEBV に対し JAK1/2 阻害剤ルキソリチニブの効果と安全性を検証する医師主導治験を遂行した。9 例が登録され、主評価項目である投与 8 週後もしくは早期終了後の完全奏効率は 2 例であった。ルキソリチニブは CAEBV の疾患活動性に対し有効性が期待できる。結果を第 84 回日本血液学会総会および第 64 回米国血液学会で発表した。
- ④ 上記を反映した CAEBV とその類縁疾患に対する診療ガイドライン改訂を行い、CAEBV に対し分担研究者の新井文子が統括委員を担当した。令和 5 年 1 月 31 日に発刊された。

#### A. 研究目的

CAEBV は EBV に感染した T, NK 細胞の活性化による全身の炎症と、腫瘍性増殖を示す進行性の希少難治性疾患である。進行すると炎症の暴走である血球貪食症候群や、悪性度の高い T もしくは NK 細胞腫瘍を発症し致死的経過をとり、唯一の根治療法は造血幹細胞移植である。CAEBV の病態を解明し、新規治療薬を開発することを目的とし、以下の具体的項目について検討した。

- ① CAEBV 患者の病態に関連する血漿中のサイトカインの解明
- ② 全身性 CAEBV に対する同種造血幹

#### 細胞移植の成績

- ③ 全身性 CAEBV に対する JAK1/2 阻害剤ルキソリチニブの効果と安全性を検証する医師主導治験の結果の発表 (UMIN000035121)
- ④ 上記成果の CAEBV とその類縁疾患に対する診療ガイドライン (CAEBV ガイドライン) 改訂への反映

#### B. 研究方法

- ① 平成 29 年 12 月から令和 3 年 1 月に診断した CAEBV 患者の血漿中のサイトカインを MILLIPLEX<sup>®</sup>MAP Kit, (EMD Millipore Corporation) で測定した。細胞内 mRNA 発現は、qPCR 法 (TaqMan<sup>®</sup>法)

で測定した。EBV 感染細胞と単球は抗体付き磁気ビーズを用いたポジティブ/ネガティブセレクション法 (MACS<sup>®</sup> Cell Separation) で分離した。

② 本邦の造血幹細胞移植レジストリである、一般社団法人日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラム TRUMP を用いて平成 29 年に改訂された WHO 第 4 版の定義に合致した全身性 CAEBV の患者の移植予後を解析した。

③ 発熱もしくは施設基準値の 2 倍以上の ALT を有する全身性 CAEBV を対象とし、ルキソリチニブを血小板数に従って 5-20 mg/回、2 回/日投与し、効果を検証した。疾患活動性を「発熱、施設基準値の 2 倍以上の ALT、進行する皮膚病、ぶどう膜炎、組織診断で証明された血管炎、のいずれかを有する」と定義、疾患活動性が消失した状態を完全奏効とした。有効性の主評価項目は、投与後 8 週もしくは早期終了時 (完全奏効を得、かつ造血幹細胞移植日程が設定された場合 8 週以前での終了を可とした) での完全奏効率とした。CAEBV は希少疾患であるため、主たる解析時点で FAS に含まれる被験者数が 5 例以上であれば、Thall & Simon (平成 6 年) が提案したベイズ流デザイン (TS デザイン) に基づく有効性評価を行う計画とした。副評価項目は治験薬投与開始 4 週間後における完全奏効率、治験薬投与開始 4 週間後、8 週間後もしくは早期終了時における全奏効率とした。安全性の評価は有害事象の発症率とした。

④ CAEBV ガイドラインを改訂した。

新井は統括委員を担当した。

### C. 研究結果

① 18 例の内 4 例の血漿で高濃度の interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) が検出された。興味深いことに、この 4 例中 3 例は臨床的に血管病変を発症しており、血漿中に IL-1 $\beta$  が検出されなかった患者は皆、血管病変を併発していなかった。血漿中で IL-1 $\beta$  が検出された患者の EBV 感染細胞では、IL-1 $\beta$  mRNA 発現は高くなかったが、単球では発現が確認された。

(G. 研究発表 原著論文 1)

18 例の CAEBV では健常者と比較し interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) が高値を示すことが明らかになった。IFN- $\gamma$  の mRNA は EBV 感染細胞に加え、非感染細胞でも認められた。IFN- $\gamma$  は疾患活動性と相関した。(G. 研究発表 原著論文 3)

② 平成 28 年~平成 30 年に、本邦で同種造血幹細胞移植を受けた全身型 CAEBV102 例を後方視的に解析した。移植後 62%の症例は感染細胞の末梢血からの消失を認めるウイルス学的完解を達成し得ること、3 年生存率は 72.5%であること、移植時の年齢、疾患活動性、高 sIL-2R 血症が移植後の予後不良因子であることを見出し、論文報告した。(G. 研究発表 原著論文 2) この結果は、④ CAEBV ガイドライン改訂にあたり CQ3 (CAEBV に造血幹細胞は推奨されるか) に「CAEBV の根治的治療法として同種造血幹細胞移植を推奨する (1C)」として引用された。

③ 聖マリアンナ医科大学病院、東京医科歯科大学病院、大阪母子医療センター

及び九州大学病院で実施、令和3年8月31日までに9例を登録した。目標症例数が達成され、総括報告書を令和4年3月に完成させた。以下の結果を得た。

同意取得例	12例
登録例	9例
完遂例（評価可能例）	7例
治験薬投与期（8週）終了例	5例
早期終了例（完全奏効による）	2例
治験薬投与期中止例	2例*

\*投与薬投与中止基準(4)造血幹細胞移植を使用する必要があったため：1例

投与薬投与中止基準(6)治験分担医師が治験薬の投与中止が適切であると判断した場合（SAEによる）：1例

#### (1) 有効性

##### ① 主要評価項目

治験薬投与開始8週後もしくは早期終了時における完全奏効率（%）：22.2%（9例中2例）

特筆すべきこととして早期終了例以外の7例（14日以上投与例）中、5例が外来投与できた。

##### ② 副次評価項目

治験薬投与開始4週後における完全奏効率（%）：11.1%（9例中1例）

##### ③ 副次評価項目

治験薬投与開始4週後、8週後もしくは早期終了時における全奏効率（%）：44.4%（9例中4例）

2例に完全奏効を認め、ベイズ流デザイン（TSデザイン）に基づく有効性評価では、ルキシリチニブはCAEBVに有効であ

る可能性がある判断される。

#### (2) 安全性

安全性解析対象集団9例中5例に12件の、すでに報告されている有害事象が発現した。このうち重篤な有害事象は1例1件（吐血。転帰は回復）が見られ、治験薬は投与中止となった。その他、有害事象により治験薬を中止した症例は認めなかった。

以上は第84回日本血液学会総会および第64回米国血液学会で発表した。（G. 研究発表 学会発表 国内4、海外

2）この結果は、CAEBVガイドライン改訂にあたりCQ2（CAEBVに薬物療法は推奨されるか）に「CAEBVに対するルキシリチニブの適用拡大を目的とした医師主導治験が開始されており、疾患活動性の抑制による移植成績の向上が期待されている。」として記載された。

④ CQ6（初感染EBV-HLHの治療開始基準は何か？）の推奨は「HLHと診断し、初感染EBV-HLHを疑った時点から速やかに治療を開始する（2C）。」とした。CQ7（初感染EBV-HLHの薬物療法の推奨）として「初期治療としてステロイドまたはステロイドにエトポシドやシクロスポリンAを組み合わせた薬物療法が推奨される（2C）。」とした。（G. 研究発表 その他）

#### D. 考察

① CAEBVにおいて、IL-1βは血管病変のバイオマーカーとなり得る。IL-1βは単球によって産生され、血管病変発症の

重要な役割を担う可能性が示唆された。今後は多数例での解析とともに、IL-1 $\beta$ の阻害作用をもつアナキンラ（米国において血球貪食性リンパ組織球症の治療薬として使用されている）の有効性について検討を開始する。同じく CAEBV において、IFN- $\gamma$  は疾患活動性のバイオマーカーとなり得る。IFN- $\gamma$  に対する抗体である Emapaumab も、米国において血球貪食性リンパ組織球症の治療薬として承認されている。今後、CAEBV の治療薬としての開発を検討していく。

② CAEBV に対し、造血幹細胞移植が根治療法となり得ることを解明した。また、疾患活動性が移植後の予後不良因子であることが示され、移植前の治療の必要性が示され、新たなエビデンス創出という大きな成果となった。今後は、海外での CAEBV 発症動向についての検証も行っていきたい。

③ CAEBV に対するルキシソリチニブの効果を検証する医師主導治験の結果を論文発表する。治療薬としての承認に向け、企業に働きかけていく。

④ EBV-HLH の治療法については、残念ながらガイドライン初版時の 2017 年から新たなエビデンスは無かった。EBV-HLH の臨床像を多数例で報告した論文の多くは、初感染 EBV-HLH の他、CAEBV や EBV 関連リンパ腫などの既感染例を含んだ EBV-HLH に対するものであり、初感染 EBV-HLH のみに限定した複数例の臨床報告は無い事に注意が必要である。EBV-HLH はステロイドのみで治癒したとの症例報告もあることを引用し、今後は初感染と、既感染の

EBV-HLH の独立した解析が必須である、と結論した。これをあらたなクリニカルエッセイとして、その解決を目的として令和 4 年度の AMED 難治性疾患実用化研究事業に応募、「新規核酸医薬を用いた難治性血液疾患の病態解明

22ek0109609h000122ek0109612h0001」

「診療ガイドライン掲載のためのエビデンス創出を目指した慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患のレジストリ強化・病態解析・治療法の開発」が採択された。

## E. 結論

CAEBV 患者の血漿中の IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$  濃度は血管病変や疾患活動性のバイオマーカーになり得るとともに、治療標的として有用である可能性がある。

CAEBV に対し造血幹細胞移植は根治療法となり得る。

ルキシソリチニブは CAEBV の疾患活動性に対し有効性が期待できる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【 原著 】

1. Ohashi A, Uemura Y, Yoshimori M, Wada N, Imadome KI, Yudo K, Koyama T, Shimizu N, Nishio M, Arai A. The Plasma Level of Interleukin-1 $\beta$  Can Be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. Front

- Microbiol: April 13, 令和4年.  
doi: 10.3389/fmicb.2022.874998
2. 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. Registry data analysis of hematopoietic stem cell transplantation on systemic chronic active Epstein-Barr virus infection patients in Japan. *Am J Hematol*. 令和4年 Jun 1;97(6):780-790. doi: 10.1002/ajh.26544.
  3. Uemura Y, Ohashi A, Yoshimori M, Nishio M, Hirakawa T, Shimizu N, Wada N, Imadome KI, Arai A. Plasma interferon- $\gamma$  concentration: a potential biomarker of disease activity of systemic chronic active Epstein-Barr virus infection. *Front. Virol*. 2:999929. September 29, 2022. doi: 10.3389/fviro. 令和4年. 999929
- 【総説・解説】
1. 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断と治療の進歩. *血液内科*, 85(3): 294-297. 科学評論社, 令和4年9月28日
  2. 平川経晃, 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症, ここが知りたい! 血液疾患診療ハンドブック. 神田善伸 3. 編. 中外医学社. 令和4年10月. ISBN978-4-498-22538-1.
  3. 新井文子. 血球貪食症候群、血球貪食性リンパ組織球症. 今日の治療指針 2023年版. 福井次矢・高木誠・小室一成 総編集. 医学書院, 令和5年1月, 688. ISBN 978-4-260-05035-7
  4. 大橋彩香, 上村悠, 新井文子. Epstein-Barr Virus による T、NK 細胞の腫瘍化のメカニズム, 新リンパ腫学 (日本臨床増刊 新リンパ腫学 2023年03月号 日本臨床 81 巻増刊号 3. 107(-111)). 日本臨床社, 令和5年3月31日. ISSN 00471852
- ## 2. 学会発表
- 〈国内〉
1. 齊藤美緑, 熊木優喜, 吉森真由美, 大橋彩香, 米瀬一朗, 澤田めぐみ, 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血清中 EBV 抗体価の検討. 第35回ヘルペスウイルス研究会, 令和4年7月23日, オンライン, 口頭
  2. 上村悠, 神野正敏, 大橋彩香, 今留謙一, 大島久美, 小島尚美, 清水則夫, 新井文子. HLA 半合致同種造血幹細胞移植症後の Human herpesvirus 7 型脳症. 第35

- 回ヘルペスウイルス研究会, 令和4年7月23日, オンライン, 口頭
3. Ohashi A, Kurata M, Arai A. The Effects of BCL2 Inhibitors on Chronic Active EBV Infections, an Intractable T- or NK-cell Lymphoid Neoplasm (EBV 陽性 T, NK 細胞腫瘍、慢性活動性 EBV 感染症に対する BCL2 阻害剤の効果). 第81回日本癌学会学術総会, 令和4年9月29日, 横浜, ポスター
  4. Uemura Y, Yamamoto M, Ishimura M, Kanegane H, Sawada A, Hirakawa A, Imadome KI, Yoshimori M, Shimizu N, Koike R, Arai A. Phase II study of a JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for chronic active Epstein-Barr virus infection (慢性活動性 EB ウイルス感染症を対象とした JAK1/2 阻害薬ルキソリチニブ 第 II 相試験), 第84回日本血液学会学術集会, 福岡. 令和4年10月14日, 口頭
  5. 齊藤美緑, 熊木優喜, 吉森真由美, 大橋彩香, 米瀬一朗, 澤田めぐみ, 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血清中抗 EBV 抗体価の検討, 第84回日本血液学会学術集会, 福岡. 令和4年10月14日, 口頭
  6. Ohashi A, Saiki Y, Shimizu K, Ohbuchi M, Shimizu N, Yudo K, Kurata M, Yoshimori M, Nishio M, Arai A. BCL2 and BCL-xL inhibitors combat both tumor and inflammation of chronic active EBV infection (BCL2 及び BCL-xL 阻害剤は慢性活動性 EBV 感染症の腫瘍・炎症の両側面に有効である), 第84回日本血液学会学術集会. 令和4年10月15日, 福岡, ポスター
  7. 上村悠, 大島久美, 伏屋愛加, 細貝茜, 大橋彩香, 神野正敏, 新井文子. ペグフィルグラスチム投与後の末梢血幹細胞移植ドナーに発症した大動脈炎. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 名古屋. 令和5年2月12日, ポスター
  8. 鈴木黎, 佐野文明, 齊木祐輔, 上村悠, 大島久美, 細貝茜, 大橋彩香, 辻村浩司, 小島尚美, 清水則夫, 今留謙一, 新井文子. Alemtuzumab を用いた HLA 半合致造血幹細胞移植が奏効した成人発症慢性活動性 EB ウイルス病. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 名古屋. 令和5年2月12日, 口頭
  9. 吉森真由美, 大橋彩香, 吉岡耕太郎, 横田隆徳, 清水則夫, 西尾美和子, 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス病の EBV 由来 microRNA 発現プロファイル解析. 第31回 EBV 感染症研究会, オンライン/福岡. 令和5年3月19日, 口頭
  10. 竹ノ内里早, 大橋彩香, 住谷卓, 吉森真由美, 西尾美和子, 清水則夫, 今留謙一, 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス病に対する BCL2 阻害剤の効果の検討. 第31回 EBV 感染症研究会, オンライン/福岡. 令和5年3月19日, 口頭
  11. 鈴木黎, 佐野文明, 齊木祐輔, 上村悠, 大島久美, 大橋彩香, 辻村浩司, 小島尚美, 清水則夫, 今留謙一, 新井文子. Alemtuzumab を用いた HLA 半合致造血幹細胞移植が奏効した成人発症慢性活動性 EB ウイルス病. 第31回 EBV 感染症研究会, オンライン/福岡. 令和5年3月19日, 口頭

12. 大賀正一, 新井文子, 今留謙一, 川田潤一, 石村匡崇. CAEBV の診断基準と重症度分類について. 第 31 回 EBV 感染症研究会, オンライン/福岡. 令和 5 年 3 月 19 日, パネルディスカッション

13. 南川愛莉, 熊木優喜, 吉森真由美, 福田笑夏, 新井文子, 西尾美和子. 慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV) 患者由来 iPS 細胞の樹立と評価. 第 22 回日本再生医療学会総会, 京都. 令和 5 年 3 月 23 日, 口頭

<海外>

1. Ohashi A, Yoshimori M, Nishio M, Koike K, Shimizu N, Yudo K, Kurata M, Arai A. Will BCL2 be a potent therapeutic target for systemic chronic active Epstein-Barr virus disease?. 12th AACR-JCA Joint Conference, 米国・マウイ. 令和 4 年 12 月 11 日, ポスター
2. Uemura Y, Yamamoto M, Ishimura M, Kanegane H, Sawada A, Hirakawa A, Imadome KI, Yoshimori M, Nagata M, Shimizu N, Koike R, Arai A. Phase II Study of a JAK1/2 Inhibitor Ruxolitinib for Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease: An Investigator-Initiated Trial. 64th ASH Annual Meeting & Exposition. 米国・アトランタ. 令和 4 年 12 月 11 日, ポスター
3. Yoshimori M, Ohashi A, Yoshioka K, Yokota T, Shimizu N, Nishio M, Arai A. Expression Profile of EBV-Derived Micro-RNA in

Systemic Chronic Active EBV Disease. 64th ASH Annual Meeting & Exposition. 米国・アトランタ. 令和 4 年 12 月 12 日, ポスター

### 3. 一般向け講演会

「CAEBV 患者会 SHAKE」活動をオブザーバーとして支援  
(<https://www.caebv.com/>)

### 4. その他

慢性活動性 EB ウイルス病とその類縁疾患 診療ガイドライン 2023. 上村悠 (システムティックレビュー担当), 新井文子 (診療ガイドライン統括委員) 他, 日本小児感染症学会監修. 診断と治療社. 2023 年 1 月 31 日.

### H. 知的財産権の出現・登録状況

#### 1. 特許取得

1. 出願中 国際出願「EBV 関連疾患を標的とする核酸医薬」整理番号 PH-9711-PCT 受付番号 52202872104 提出日令 5 年 12 月 27 日 出願番号 PCT/JP2022/048097
2. 出願中 国際出願「慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症 (CAEBV) の検出方法」整理番号 23012W2 受付番号 52300619394 提出日令 5 年 3 月 23 日 出願番号 PCT/JP2023/11650

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

