

## 慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立

研究分担者：今留 謙一 国立成育医研究センター・高度感染症診断部・統括部長

研究分担者：小林 徹 国立成育医療研究センター・臨床研究センター・部門長

### 研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV) と類縁疾患の疾患レジストリとバイオバンクの構築のために CAEBV および EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、重症蚊刺アレルギー (SMBA) に対し、どの細胞分画に EBV が感染しているかを確定診断するための感染細胞同定解析を中心に中央診断を実施することで、患者登録と解析データから正確な疾患分類を構築するシステムを整備した。日本全国から依頼があり R4 年度は 128 件の解析を行った。その中で CAEBV, HLH, SMBA と確定診断された症例は 89 症例 (新規) の登録を行なった。今後はこの 89 例について最終鑑別を実施し最終登録とする予定である。

#### A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV)、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (HV-LPD)、重症蚊刺アレルギー (SMBA) 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 (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。いずれも感染因子、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、特定の疾患領域/診療科に帰属させることが困難であった。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。

また、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。

本研究では、成育に患者情報・診療

情報を集積し、CAEBV, EBV-HLH, HMB に対する疾患レジストリとバイオバンクを構築することを目指す。

#### B. 研究方法

全国から集まる CAEBV, EBV-HLH, HMB 患者検体を用いて①EBV 感染細胞同定解析、②免疫細胞動態解析 (FCM 解析)、③ EBV 定量解析 (血球成分と血漿成分別々に EBV 量の定量をする) を実施する。これらの解析で確定診断された症例を登録し、診療情報をデータベース化する。成育における中央診断で集積した血清・末梢血由来核酸を保管するバイオバンクを成育に設立する。バイオバンクは、データベースを共有・一元管理する。

バイオバンク体制が整い次第、バンク検体を利用した病態研究・橋渡し研究を推進する。

(倫理面への配慮)

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」に、バイオバンク設立は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」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。

## C. 研究結果

R4年度は128件の解析を行った。その中でCAEBV, HLH, SMBAと確定診断された症例は89症例(新規)の登録を行なった。今後はこの89例について最終鑑別を実施し最終登録とする予定である。

## D. 考察

R4年度も新型コロナウイルスの影響で来院を敬遠する患者が多く、また地方の病院からの解析依頼もコロナ前と比較すると半数近くであった。そのため、登録数が予想よりも少ないが、R5年度は新型コロナウイルスがひと段落した頃により登録数が増加すると期待している。

## E. 結論

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1. 論文発表

[国内誌]

1. 今留謙一・ヘルペスウイルスと皮膚疾患 EBウイルス関連疾患を中心として：日本小児皮膚科学会雑誌. 2023, 42 (1) , 3-8.

2. 佐藤千明, 中井雄大, 犬塚亮, 柴田英介, 渡谷岳行, 今留謙一, 加藤元博, 阿部修. 【胸部の最新画像情報2023】22q11.2欠失症候群を背景とした慢性活動性Epstein-Barrウイルス感染症に両肺の多発結節を認めた1例：臨床放射線. 2023, 68 (1) , 27-32.

[国際誌]

1. Akazawa R, Otsuka S, Kato I, Imadome KI, Takita J: Transient remission of chronic active EBV infection after chemotherapy alone. *Pediatr Int* 2022, 64 ( 1 ) : e14836. doi:10.1111/ped.14836.
2. Maegaki M, Kawamura K, Hara K, Hosoda R, Suzuki S, Hosoda Y, Imadome KI, Motokura T, Fukuda T: Successful HLA-haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide in an older patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol* 2022, 116(4):630634. doi:10.1007/s12185-022-03345-5.
3. Yamamoto M, Shindo M, Funayama T, Sumi C, Saito T, Toki Y, Hatayama M, Imadome KI, Mizukami Y, Okumura T: Late-onset posttransplant Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disease after

- cord blood transplantation for chronic active Epstein Barr virus infection: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2022, 101(12):e29055. doi:10.1097/MD.00000000000029055.
4. Ishikawa Y, Yamada M, Wada N, Takahashi E, Imadome KI: Mucosal-associated invariant T cells are activated in an interleukin -18-dependent manner in Epstein-Barr virus-associated T/natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Clin Exp Immunol* 2022, 207(2):141-148 .doi: 10.1093/cei /uxab004.
  5. 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-1beta Can Be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein - Barr Virus Infection. *Front Microbiol.* 2022, 13:874998. doi:10.3389/fmicb.2022.874998. eCollection 2022.
  6. Shibata S, Takiuchi Y, Kawasaki N, Okamoto Y, Inano S, Fukunaga A, Tabata S, Arai A, Imadome KI, Kitano T: NK-cell post-transplant lymphoproliferative disease successfully treated by second allogenic hematopoietic stem cell transplantation in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol* 2022, 115(4):595-599. doi: 10.1007/s12185-021-03271-y. Epub 2022 Jan 10.
  7. Nishiyori R, Caito K, Ishibashi M, Matsubara E, Okuhiro K, Takano K, Imadome KI, Takaji R, Nishino I, Nishida H, Daa T, Oki R. Shimizu F, Umeki M, Goto M, Hatano Y. A case of orofacial swelling accompanied by sarcoid-like reaction due to chronic active Epstein-Barr virus infection. *Eur J Dermatol.* 2022 Apr 1;32(2):277-278. doi:10.1684/ejd.2022.4248.
  8. Yoshida M, Morita K, Fukushima H, Jona M, Nishikawa M, Yatomi Y, Kishino Y, Iwasaki A, Ushiku T, Imadome KI, Honda A, Maki H, Kurokawa M :Development of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder and hemophagocytic lymphohistiocytosis during long-term lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma. *Int J Hematol* 2022:1-5. doi: 10.1007/s12185-022-03499-2.
  9. Yamada M, Fukuda A, Ogura M, Shimizu S, Uchida H, Yanagi Y, Ishikawa Y,

- Sakamoto S, Kasahara M, Imadome KI: Early Detection of Epstein-Barr Virus as a Risk Factor for Chronic High Epstein-Barr Viral Load Carriage at a Living-donor-dominant Pediatric Liver Transplantation Center. *Transplantation* 2022. doi: 1097/ TP.0000000000004429.
10. Otsubo R, Minamitani T, Kobiyama K, Fujita J, Ito T, Ueno S, Anzai I, Tanino H, Aoyama H, Matsuura Y, Namba K, Imadome KI, Ishii, KJ, Tsumoto K, Kamitani W, Yasui T: Human antibody recognition and neutralization mode on the NTD and RBD domains of SARS-CoV-2 spike protein. *Sci Rep* 2022, 12(1):20120. doi: 10.1038/s41598-022-24730-4.
11. Masaki Y, Minakata D, Ibe T, Gomyo A, Yoshimura K, Kimura SI, Nakamura Y, Kawamura M, Kawamura S, Takeshita J, Yoshino N, Matsumi S, Akahoshi Y, Tamaki M, Kusuda M, Kameda K, Wada H, Kawamura K, Sato M, Terasako-Saito K, Tanihara A, Hatano K, Nakasone H, Imadome KI, Wada H, Kako S, Oshiro H, Tanaka A, Kanda Y: Chronic active Epstein - Bar virus infection complicated by pulmonary artery hypertension. *J Infect Chemother*. 29(2): 212-218. doi:10.1016/j. jiac. 2022. 10. 013.
12. Matsukawa Y, Isshiki K, Osumi T, Fujiyama S, Fukushima H, Uchiyama T, Yamada M, Deguchi T, Imadome KI, Matsumoto K, Tomizawa D, Takada H, Onodera M, Kato M. Successful hematopoietic stem cell transplantation with reduced dose of busulfan for Omenn syndrome. *Blood Cell Ther* 2022, 5(3):75-78. doi:10.31547/bct-2021-021. eCollection 2022 Aug 25.
13. Masaki Y, Minakata D, Ibe T, Gomyo A, Yoshimura K, Kimura SI, Nakamura Y, Kawamura M, Kawamura S, Takeshita J, Yoshino N, Matsumi S, Akahoshi Y, Tamaki M, Kusuda M, Kameda K, Wada H, Kawamura K, Sato M, Terasako-Saito K, Tanihara A, Hatano K, Nakasone H, Imadome KI, Wada H, Kako S, Oshiro H, Tanaka A, Kanda Y. Chronic active Epstein-Bar virus infection complicated by pulmonary artery hypertension. *Infect Chemother* 2023, 29(2):212-218. doi: 10.1016/ j. jiac. 2022. 10. 013.

## 2. 学会発表

[国内学会講演・シンポジウム・招待講演・特別講演・教育講演]

1. 小児肝移植レシピエントにおけるHHV-6血症の頻度と動態. 白髪綾香, 坂

本 慧, 山田全毅, 福田晃也, 阪本靖介, 伊藤秀一, 笠原群生, 今留謙一. 第 125 回日本小児科学会学術集会, 国内, 口頭, 2022/4/16 (Travelaward 発表)

2. Epstein-Barr virus viral load status with 122 recipients of allogeneic stem cell transplantation. Tsushima T, Masuda S, Yoda N, Kainuma S, Tanaka A, Tanaka K, Isogai S, Shimoji S, Kimura K, Arai H, Utsu Y, Imadome KI, Aotsuka N . 45th JSCT Annual Meeting (JSTCT2023) Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy, Nagoya CongressCenter, 2/1012/2023. (oral presentation 2/10/2023)

[海外学会発表]

1. Ampicillin rash does not occur among pediatric liver transplant recipients even in the presence of EBV DNAemia, Tokuda Y, Ymamada M, Fukuda A, Shoji K, Sakamoto S, Ishiguro A, Imadome KI, Kasahara M. IPTA 2023/12th Congress of the

International Pediatric Transplant Association. Hyatt Regency Austin, Austin TX, United States. (poster presentation 3/25/2023)

2. Epidemiology and Clinical Impact of HHV-6 DNAemia after pediatric liver transplantation, Sakamoto K, Ymamada M, Shiraga A, Tokuda Y, Fukuda A, Sakamoto S, Imadome KI, Kasahara M. IPTA 2023/12th Congress of the International Pediatric Transplant Association. Hyatt Regency Austin, Austin TX, United States. (oral presentation 3/28/ /2023)

3. 一般向け講演会  
なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

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