

## 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に関する研究

研究分担者：和田泰三 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

研究協力者：東馬智子 金沢大学医薬保健研究域医学系 助教

### 研究要旨

慢性活動性 EBV 病 (CAEBV) の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法を確立するためには、個々の病態を理解することが重要である。本研究では、重症の炎症性腸疾患で認められた EBV 再活性化状態が CAEBV の病態を反映したものかを評価するために、EBV 感染細胞等を解析した。その結果、EBV 感染は B 細胞中心であることが判明し、免疫抑制状態によるリンパ増殖性疾患であることが示唆された。EBV 感染細胞の同定は、EBV 感染の病態を理解し、鑑別診断を進める上で重要であることが改めて示された。

#### A. 研究目的

慢性活動性 EBV 病 (CAEBV) は、EBV 感染に伴う炎症が持続的に引き起こされる原因不明の難病である。消化管に潰瘍等の病変を形成し、炎症性腸疾患との鑑別を要する症例も報告されている。一方、炎症性腸疾患では特に重症例において、EBV の再活性化を伴うことが度々報告されている。しかし、そのような症例における EBV 感染細胞はよく知られていない。本研究では、重症潰瘍性大腸炎における EBV 感染細胞等を検討し、CAEBV との関係性について検討した。

#### B. 研究方法

【症例】10 歳女児。8 歳時に下痢、血便が出現し、潰瘍性大腸炎と診断された。5ASA 製剤では寛解に至らず、またステロイド抵抗性の経過を示したため、インフリキシマブが導入された。しかし直後に

血小板減少を認め中止された。タクロリムスで寛解に至り、寛解維持でベドリズマブが選択されたが、投与後の副反応もあり継続は困難だった。そのため、ウステクヌマブが導入され、臨床的寛解が維持できていた。しかし、その 1 年後に腹痛、血便で再燃し、当院紹介となった。WBC 10480 /mL、Hb 8.2g/dL、PLT 5.91 万/mL、CRP 0.18 mg/dL、フェリチン 151 ng/mL、可溶性 IL-2 レセプター 1153 U/mL。EBV 抗体価は、VCA IgM <10 倍、VCA IgG 320 倍、EBNA 40 倍と既感染パターンであった。末梢血全血の EBV DNA 定量は、5.09 Log IU/mL と高値を示した。腹部 CT にて、軽度の肝腫大、全大腸の腸管壁肥厚を認めた。内視鏡検査では、全大腸において血管透見性の低下した浮腫状粘膜を認め、びらんが散在していた。

#### C. 研究結果

末梢血リンパ球サブセット解析では、HLA-DR を発現した活性化 T 細胞や NK 細胞は認められなかった。末梢血単核球を磁気ビースにて CD19<sup>+</sup> B 細胞と CD19<sup>-</sup> 細胞に単離して、EBER-1 in situ ハイブリダイゼーションを行ったところ、B 細胞の 4.3% に EBV 感染細胞が認められた。T 細胞と NK 細胞を含む CD19<sup>-</sup> 細胞には、EBER-1<sup>+</sup> 細胞は認められなかった (図)。

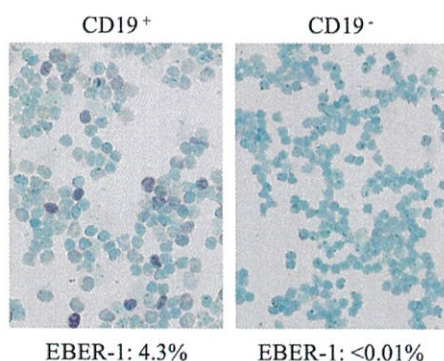


図 : EBV 感染細胞の解析

#### D. 考察

本症例の EBV 感染細胞の中心は、B 細胞と考えられた。重症の炎症性腸疾患では、EBV 再活性化が多く認められ、炎症性腸疾患の疾患活動性と関連していることが示唆されている。しかし、EBV 感染細胞が解析されている症例はほとんどなく、病態については不明な点が多かった。今回の研究により、重症の炎症性腸疾患において認められる EBV コピー数の増加は、免疫抑制により EBV 感染 B 細胞が増殖するリンパ増殖性疾患に起因し、CAEBV とは異なる病態であることが示唆された。今後、症例を増やして検討していく必要があると考えられた。

#### E. 結論

CAEBV は、重症炎症性腸疾患で認められる EBV 再活性化において鑑別すべき重要な疾患で、EBV 感染細胞の解析がその鑑別に重要であることが示された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Ono R, Tsumura M, Shima S, Matsuda Y, Gotoh K, Miyata Y, Yoto Y, Tomomasa D, Utsumi T, Ohnishi H, Kato Z, Ishiwada N, Ishikawa A, Wada T, Uhara H, Nishikomori R, Hasegawa D, Okada S, Kanegane H. Novel STAT1 variants in Japanese patients with isolated Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Clin Immunol.* 2023 Feb;43(2):466-478.

2) Noguchi K, Ikawa Y, Takenaka M, Sakai Y, Fujiki T, Kuroda R, Ikeda H, Abe T, Sakai S, Wada T. Acquired L1196M ALK mutation in anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma during alectinib administration. *EJHaem.* 2023 Jan 24;4(1):305-308.

3) Miyazawa H, Wada T. Immune-mediated inflammatory diseases with chronic excess of serum interleukin-18. *Front Immunol.* 2022 Jul 25;13:930141.

##### 2. 学会発表

1) 宇佐美雅章、山上綾子、東玖美、神川愛純、松田裕介、横山忠史、井美暢子、東馬智子、今留謙一、和田泰三。EBウイルス再活性化を伴った重症潰瘍性大腸炎の女兒例。第31回EBウイルス感染症研究会。福岡。令和5年3月19日。

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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし