

厚労補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総括）研究報告書

慢性活動性EBウイルス感染症およびその類縁疾患の根治療法の確立に関する研究

研究代表 大賀 正一 国立大学法人九州大学 教授

研究要旨：慢性活動性 EBV 病（慢性活動性 EBV 感染症：CAEBV）と、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症（EBV-HLH）、種痘様水疱症および蚊刺過敏症は、EBV 感染 T 細胞・NK 細胞の増殖を伴う予後不良な希少難病である。研究班では、H28 迄に診断体制を確立し、診断基準・診療指針を作成した（2016）0。H29～R1 にレジストリ・バイオバンク基盤を構築した。R2～3 に指針の改訂に着手したが、感染細胞同定・至適治療確立の必要性が明らかになった。CAEBV は造血細胞移植が唯一の根治療法で、特異治療薬もなく、病型間移行など不明な点が多い。WHO 造血器腫瘍分類 2017 の記載以降、世界的にも認識された日本など東アジアの全身疾患であることから、特定診療科をこえた研究班からの情報発信と研究推進の意義が大きい。本研究班の集積情報に基づき、正確な診断法と病型別の根治療法確立を目指して、① 診療指針の改訂と世界標準化（英文化）、②造血細胞移植の最適化を主眼とした治療指針のエビデンスの創出、③迅速な EBV 感染細胞同定法の開発を行っている。本年度は診療指針の改訂を完成し、世界標準へ向けてその英文化を進めた。病期に応じた造血細胞移植の課題を抽出し、適応と方法を検討した。簡便な診断法と新規治療法の開発を進め、さらに登録症例を集積している。

研究分担者

新井文子・聖マリアンナ医科大学・主任教授
今留謙一・国立成育医療研究センター・統括部長

大島孝一・久留米大学・教授

森毅彦・東京医科歯科大学・教授

和田泰三・金沢大学・教授

笹原洋二・東北大学・准教授

伊藤嘉規・愛知医科大学・教授

村松秀城・東海国立大学機構・講師

坂口大俊・国立成育医療研究センター・診療部長

澤田明久・大阪府立病院機構大阪母子医療センター・部長

平井陽至・岡山大学・助教

小林徹・国立成育医療研究センター・部門長

研究協力者

石村匡崇・九州大学・講師

河本啓介・久留米大学・助教

東馬智子・金沢大学・助教

松井俊大、山田全毅、牛腸義宏、出口晶裕、富

澤大輔、松本公一・国立成育医療研究センター

佐藤真穂、樋口浩平、岡田洋介、後藤公寿、井

上将太・阪府立病院機構大阪母子医療センター

岩月啓氏・岡山大学・教授

木村宏・名古屋大学・教授

川田潤一・名古屋大学・准教授

A. 研究目的

海外では慢性活動性 EBV 病と総称される慢性活動性 EBV 感染症（CAEBV：小児慢性特定疾患に指定）と、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症および蚊刺過敏症は、日本の小児～若年成人を中心として報告されている希少難病である。この 4 病型の臨床像は異なるが、EBV 感染 T 細胞・NK 細胞の増殖から、臓器不全に至る予後不良なものが多い。

これまで難治性疾患政策研究事業において、CAEBV とその類縁疾患の研究班は以下の成果を上げてきた。平成 26～28 年度、本疾患群に対する診断体制を確立し、診断基準・診療ガイドラインを作成した（CAEBV 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）。平成 29～令和元年度には 4 疾患のレジストリ・バイオバンクの基盤を構築し、この間に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た。これらを受け、令和 2 年～3 年度には発刊後 6 年となる診療ガイドラインの改訂作業に着手した。しかし、改訂作業を通じ、改めて、診断に必須である感染細胞の迅速かつ汎用性の高い同定法の確立、予後因子や至適治療法に関するさらなるエビデンス創出の必要性が明らかになった。

具体的には、CAEBV 以外の 3 病型の詳細な臨床

像や、各病型間の移行に関して、未だ不明な点が多い。CAEBV は造血細胞移植が唯一の根治療法で、特異的治療薬はない。病態解明と至適治療法の開発は喫緊の課題である。一方、その他の3病型の至適治療法、特に造血幹細胞移植の適応を明確にする必要がある。

CAEBV と類縁疾患は病変が経過とともに全身に進展するため、特定の疾患領域/診療科での診療に帰属させにくい。また、患者年齢は幅広く小児から AYA 世代、そして成人までを一体として研究・診療をすすめる体制が望まれる。患者は東アジアに集中していたが、2017 年改訂の WHO 造血器腫瘍分類に記載されて以降、世界的にも報告が増えてきた。日本をはじめとする東アジアに患者が多いため、私たちの情報発信と研究推進の意義は大きい。

本研究では、集積した CAEBV とその類縁疾患のレジストリ情報に基づいて、正確な診断と病型別の根治療法確立を目指して、①診療ガイドラインの世界標準へ向けた改定（英文化）、②造血細胞移植の最適化を主眼とした治療指針のエビデンスの創出、③迅速な EBV 感染細胞同定法の開発を目指す。

B. 研究方法

- 初版診療ガイドラインの内容を再検討し、改訂を完了して、英文化を進めた。
- 疾患レジストリ登録を進めて、治療に関わる課題を抽出し解析を目的として討議を行う。
- 汎用性の高い感染細胞同定法を開発し、開発中の新規診断薬開発を推進する。
- 令和 5 年 3 月に東京で治療法確立に向けたシンポジウムと患者向けの公開講座を開催する。（倫理面への配慮）

各研究者は各所属機関の倫理委員会承認を受け、該当する法令、国際的に認められた倫理的ガイドラインに従い実施した。

C. 研究結果

<診療ガイドラインの改訂と英文化>

改訂作業を計画通り遂行し、R4 年度内に出版予定である。HLH 診療ガイドライン 2020(資料 4)、および種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (HV-LPD) と重症蚊刺アレルギー (SMBA) との整合性を検討した (R4 年 5-7 月)。英文化作業を「CAEBV (担当: 川田・木村)」と「HPV-LPD と SMBA (担当: 平井・岩月)」に分けて開始した (R4 年年 11 月)。

<レジストリの新規登録と情報解析>

・2022 年 1-2023 年 12 月に感染細胞同定 (名古屋大学・成育医療センター・九州大学他) と病理診断 (久留米大学) から各施設で診断した 121 例

が登録され、累計 239 名が集積され、課題を抽出して解析計画会議を開始した。

・これまでに小児 CAEBV の主たる感染細胞に基づく臨床的特徴や予後に関する明確な知見はまだ限られていたため、単一施設 (九州大学) による後方視的解析を実施した。小児期発症の CAEBV 21 名を対象とし、主たる感染細胞は CD4⁺T 細胞 7 名、CD8⁺T 細胞 3 名、 γ δ T 細胞 2 名および NK 細胞 9 名であった。CD8⁺T 細胞、 γ δ T 細胞、および NK 細胞を主たる感染細胞とする CAEBV では HCT 未施行でも長期生存例が存在した。一方で、CD4⁺T 細胞を主たる感染細胞とする CAEBV は予後不良であり、早期移植の必要性が示唆された。

・造血細胞移植など治療の至適化に関するコンセンサス会議を令和 5 年 3 月に行い、これを継続している。患者向けの質問等議会を Web にて開催したが、コロナ禍の影響から参加者を得ることができなかった。次年度に向けて再度計画を進める。

<新規診断・治療法の開発研究の推進>

・新規診断・治療法の開発研究 (①感染細胞同定と新規細胞治療標的の探索、②抗 EB ウイルス新規薬剤の効果検証) を進めている。(令和 4 年 12 月)。

<指定難病の申請>

指定難病の申請にあたって、日本医学会連合に属する日本血液学会 (成人) および日本小児血液・がん学会に重症度分類および診断基準の学会承認を行った。(2023 年末承認)

D. 考察

診療指針が改訂され新規診断患者の登録も進んできたが、疾患重症度の多様性と類縁疾患への移行、遺伝性素因との関連、リンパ増殖性疾患から悪性リンパ腫などへの進行、が治療方針に大きく影響していること明確になってきた。これが診療に関わる各科でも共有されるようになった。一方で、これが適切な造血細胞移植の時期と方法の決定に関与し治療選択の難しさを象徴するものであることも集積症例の結果から示唆される。

E. 結果

EBV 感染から炎症とリンパ増殖性疾患およびリンパ腫へと進展する本症の適切な治療介入の時期と方法の戦略を具体化するためのエビデンスが集積されている。疾患概念の国際化を進めて、根治のための造血細胞移植の至適化と同時に病勢制御の新規薬剤の開発を検討していくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*. 2022 Jun 1;97(6):780-790. doi: 10.1002/ajh.26544.
2. Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sakai Y, Urabe K, Ohga S. High-dose immunoglobulin therapy for steroid-resistant myositis in juvenile localized scleroderma. *Pediatr Neonatol*. 2022 Sep;63(5):542-544. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.01.006.
3. Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsuiki N, Tomoda T, Inoue K, Iguchi A, Yamada M, Yoshida T, Muramatsu H, Tada N, Matsui T, Kato M, Eguchi K, Ishimura M, Ohga S, Imai K, Morio T, Yoshikawa T, Kanegane H. Case Report: Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *Front Immunol*. 2022 Feb 23;13:786375. doi: 10.3389/fimmu.2022.786375.
4. Adachi S, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Tanaka T, Motomura Y, Ohga S. Optimal biologics for juvenile idiopathic arthritis in an infection with SARS-CoV-2 α -variant. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Jan;33(1):e13686. doi: 10.1111/pai.13686.
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-1 β Can Be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *Front Microbiol*: April 13, 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.874998
6. Uemura Y, Ohashi A, Yoshimori M, Nishio M, Hirakawa T, Shimizu N, Wada N, Imadome KI, Arai A. Plasma interferon- γ 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.2022.999929
7. 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.
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 E 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. 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.
10. Yoshimura T, Miyoshi H, Shimono J, Nakashima K, Takeuchi M, Yanagida E, Yamada K, Shimasaki Y, Moritsubo M, Furuta T, Khono K, Ohshima K. CD37 expression in follicular lymphoma. *Ann Hematol*, 2022, 101(5): 1067-1075. PMID: 35171311. doi: 10.1007/s00277-022-04785-z.
11. Miyawaki K, Kato K, Sugio T, Sasaki K, Miyoshi H, Semba Y, Kikushige Y, Mori Y, Kunisaki Y, Iwasaki H, Miyamoto T, Kuo FC, Aster JC, Ohshima K, Maeda T, Akashi K. A germinal center-associated microenvironmental signature reflects malignant phenotype and outcome of DLBCL. *Blood Adv*, 2022, 6(7): 2388-2402. PMID: 34638128. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004618.

12. 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.
13. Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura F, Sakai Y, Tsuge I, Ito T, Ueda K, Saito A, Morihana E, Ito Y, Ohashi N, Tanaka M, Tanaka T, Kojima S, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *J Clin Immunol*. 2022 Nov;42(8):1696-1707. doi: 10.1007/s10875-022-01335-0.
14. 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
15. 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
16. Hirai Y, Asada H, Hamada T, Kawada JI, Kimura H, Arai A, Ohshima K, Ohga S, Iwatsuki K; Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease and Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan). Diagnostic and disease severity determination criteria for hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorders and severe mosquito bite allergy. *J Dermatol*. 2023 Jul;50(7):e198-e205. doi: 10.1111/1346-8138.16842.
17. Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hbibbi M, Mizoguchi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Boisson B, Puel A, Casanova JL, Nishikomori R, Ohga S, Okada S, Sasahara Y, Kure S. Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. *J Exp Med*. 2023 Sep 4;220(9):e20212276. doi: 10.1084/jem.20212276.
18. Sonoda M, Ishimura M, Ogata R, Oda H, Ohga S. Split Immunological Reconstitution in a NEMO-Deficient Male with Incontinentia Pigmenti and Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2023 Nov;43(8):1743-1746. doi: 10.1007/s10875-023-01543-2.
19. Kawada JI, Ito Y, Ohshima K, Yamada M, Kataoka S, Muramatsu H, Sawada A, Wada T, Imadome KI, Arai A, Iwatsuki K, Ohga S, Kimura H; Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease, Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan). Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease. *Int J Hematol*. 2023 Nov;118(5):568-576. doi: 10.1007/s12185-023-03660-5.
20. Fujiyoshi J, Inoue H, Sawano T, Mushimoto Y, Motomura Y, Nishiyama K, Kaku N, Nagata H, Yamamura K, Ishimura M, Koga Y, Ochiai M, Sakai Y, Tajiri T, Ohga S. Critical diseases in neonates after discharge home from birth hospital: A retrospective study from a tertiary hospital in Japan. *Early Hum Dev*. 2023 Nov;186:105869. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105869.
21. Yada Y, Matsumoto M, Inoue T, Baba A, Higuchi R, Kawai C, Yanagisawa M, Kitamura D, Ohga S, Kurosaki T, Baba Y. STIM-mediated calcium influx regulates maintenance and selection of germinal center B cells. *J Exp Med*. 2024 Jan 1;221(1):e20222178. doi: 10.1084/jem.20222178.
22. Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, Eguchi K, Ochiai M, Sakai Y, Doi T, Suzuki K, Inoue T, Mizukami T, Nakamura K, Takada H, Ohga S. Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2024 Mar;71(3):e30809. doi: 10.1002/pbc.30809.
23. Ishimura M, Eguchi K, Sonoda M, Tanaka T, Shiraishi A, Sakai Y, Yasumi T, Miyamoto T, Voskoboinik I, Hashimoto K, Matsumoto S, Ozono S, Moritake H, Takada H, Ohga S. Early hematopoietic cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in a regional treatment network in Japan. *Int*

- J Hematol. 2024 May;119(5):592-602. doi: 10.1007/s12185-024-03721-3.
24. Park S, Sonoda M, Eguchi K, Shunichi A, Kinoshita K, Semba Y, Ishimura M, Ohga S. Epstein-Barr virus monitoring for preemptive re-hematopoietic cell transplantation in CD3 δ -deficient siblings. *Pediatr Blood Cancer in press*
 - 25.
 2. 学会発表
江口克秀、石村匡崇、原田頌隆、園田素史、大賀正一：急性脳症で発症し、臍帯血移植を要した難治性 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症の 1 例、令和 4 年度第 1 回「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」大賀班会議 2022.12.2 web 会議
 2. 吉里倫、山根慶大、金宇琦、大木駿、福田泰崇、保田朋波流：細胞表面抗原を標的とした治療法の開発、令和 4 年度第 1 回「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」大賀班会議 2022.12.2 web 会議
 3. 石村匡崇：小児非腫瘍性血液疾患に関する登録事業の現況と課題、第 64 回日本小児血液・がん学会 JSPH0&JCCG 特別企画 ジョイントシンポジウム 2022.11.26 東京 ハイブリッド開催
 4. 石村匡崇：マクロファージ活性化症候群と血球貪食症候群 up to date：家族性血球貪食症候群および EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、第 5 回日本免疫不全・自己炎症学会 2022.2.12 Web 開催
 5. 足立俊一、江口克秀、石村匡崇、園田素史、平野直樹、今留謙一、大賀正一：CAEBV の移植前処置における Alemtuzumab の使用経験、第 30 回 EB ウイルス感染症研究会 2022.3.13. Web 開催
 6. 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, 2022. 9. 29. 横浜, ポスター
 7. 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 阻害薬ルキシニブ第 II 相試験) , 第 84 回日本血液学会学術集会, 福岡. 2022.10.14. 口頭
 8. 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. 2023. 3. 19. 口頭
 9. 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. 2023. 3. 19. パネルディスカッション
 10. 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. Epstein-Barr virus viral load status with 122 recipients of allogeneic stem cell transplantation. 45th JSCT Annual Meeting (JSTCT2023) Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy, Nagoya CongressCenter, 2/1012/2023. (oralpresentation2/10/2023)
 11. 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児例. 第 31 回 EB ウイルス 感染症研究会. 福岡. 2023. 3. 19.
 12. 原発性免疫不全症を対象とした新生児マススクリーニング, 村松秀城. 第 84 回日本血液学会学術集会 (教育講演) , 福岡. 2022.10.14-16. 口頭.
 13. 江口克秀、石村匡崇、原田頌隆、園田素史、大賀正一：血球貪食性リンパ組織球症を伴う治療抵抗性悪性リンパ腫の経過から診断に至った遅発発症家族性血球貪食性リンパ組織球症 2 型の 1 例 「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」令和 5 年度 第 1 回合同研究班班会議 (大賀班・新井班・奥野班) 2023.12.1 Web
 14. 木下恵志郎、江口克秀、園田有里、長友雄作、原田頌隆、足立俊一、矢田裕太郎、園田素史、石村匡崇、大賀正一：EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症における稀な合併症 第

31回EBV感染症研究会 2023.3.19 福岡(Web)

G. 知的所有権の取得状況

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 令和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 令和5年3月23日 出願番号 PCT/JP2023/11650

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし