

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している。2 年計画の最終年度にあたる 2021 年は、診断基準・クリニカルクエスチョン（CQ）の見直しに加え、3 疾患の病名変更、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーの診断基準作成に従事した。改定作業は順調に経過し、2022 年度内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）。

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。最終年度である 2021 年は、ガイドライン改定に向けて、診断基準・クリニカル

クエスチョン（CQ）の見直しなど編集作業を進めた。

## 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している。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いている。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、記載する。

#### 1) 第1回班会議

2021年7月15日に第1回班会議をオンライン開催し、病名の変更、EBV-DNA量、およびCQの改定について討議し、以下の方針を確認した。(1) WHO分類に従い、「慢性活動性EBV感染症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症」の病名表記を、それぞれ「慢性活動性EBV病、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギー」に変更する。(2) 慢性活動性EBV病の診断のための目安とするEBV-DNA量を、「全血で10,000 IU/mL (4.0 Log IU/mL) 以上とする(表1)。(3) 初版のガイドラインに掲載されていた9つのCQについては、有用性が低くなったとして削除し、その他のCQについても文言を変えるなどの変更を加えた(表2)。また、以上の決定に基づいて、日本医学図書館協会に、CQに関する文献検索依頼を、また同時に、各CQに対する回答原稿の執筆を、診療ガイドライン作成委員会のメンバーに依頼した。

#### 2) 患者交流会

2021年11月14日に、CAEBV患者会SHAKEとのオンライン交流会を開催し、慢性活動性EBウイルス病の診断・治療についての講演を行うとともに、ガイドライン改定の進捗状況について説明した。併せて、病名・診断基準の変更についても理解を得た。

#### 3) 第2回班会議

2021年12月15日に第2回班会議をオンライン開催し、診療ガイドライン改訂版の進捗状況および本年度レジストリの報告をし、これらについて討議した。また、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーの診断基準案を作成・披露し、内容について議論を行った。

#### 4) EBウイルス感染症研究会

2022年3月13日にWEB開催されたEBウイルス研究会にて、班員以外の臨床家・研究者にガイドライン改定に関する周知を行うとともに、アルゴリズム・CQ推奨文を披露し、議論を行った。

### D. 考察

慢性活動性EBV病、EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーの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 か年計画の最終年度にあたる 2021 年度は、診療ガイドライン改定に向けて、慢性活動性 EBV 病への病名変更、同疾患の診断基準の改定、CQ の見直しなどを行った。さらに、新たに種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーの診断基準作成に従事し、これら 2 疾患についても病名を変更した。CQ 推奨・解説文・アルゴリズムの作成などガイドライン改定作業は順調に経過し、2022 年度内の刊行を予定している。

また、昨年 COVID-19 流行により開催できなかった患者交流会もオンライン開催した。講演のみならず、ブレイクアウトルームを用いることで、患者間あるいは参加医師と患者との交流を行うこともできた。班会議/診療ガイドライン作成委員会もオンライン開催をすることによって、より多くの委員に参加してもらえ、充実した討議ができるようになってきた。

## E. 結論

慢性活動性 EBV 病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。最終年度にあたる 2021 年は、診断基準・CQ の見直しに加え、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーの診断基準作成に従事した。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) Inagaki T, Sato Y, Ito J, 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.
- 2) 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.
- 3) 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 May;557:44-54. doi: 10.1016/j.virol.2021.02.004
- 4) Kimura H, Okuno Y, Sato Y, Watanabe T, Murata T. Deletion of Viral microRNAs in the Oncogenesis of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoma. *Front Microbiol.* 2021 Jul 8;12:667968. doi: 10.3389/fmicb.2021.667968.
- 5) Miyagi S, Watanabe T, Hara Y, Arata M, Uddin MMK, Mantoku K, Sago K, Yanagi Y, Suzuki T, Masud HMAA, Kawada JI, Nakamura S, Miyake Y, Sato Y, Murata T, Kimura H. A STING inhibitor suppresses EBV-induced B cell transformation and lymphomagenesis. *Cancer Sci*. 2021 Dec;112(12):5088-5099. doi: 10.1111/cas.15152. Epub 2021 Oct 11.
- 6) Murata T, Sugimoto A, Inagaki T, Watanabe T, Sato Y, Kimura H. Molecular Basis of Epstein-Barr Virus Latency Establishment and Lytic Reactivation. *Viruses* 2021 Nov 23;13(12):2344. doi: 10.3390/v13122344.
- 7) Yanagi Y, Hara Y, Mabuchi S, Watanabe T, Sato Y, Kimura H, Murata T. PD-L1 Upregulation by Lytic Induction of

Epstein-Barr virus. *Virology* 2022 2022

Mar;568:31-40. doi:

10.1016/j.virol.2022.01.006.

- 8) 木村 宏. 慢性活動性EBウイルス感染症. 日本造血細胞移植学会誌 10(2):87-93, 2021
- 9) 木村 宏. 内科学総論 DNAウイルスによる感染症: Epstein-Barr ウイルス感染症/ほかのヒトヘルペスウイルス. 内科学 第12版, 朝倉書店, I381-383, 2022

## 2. 学会発表

### 国際学会

- 1) Hiroshi Kimura. EBV in T/NK-cell lymphomagenesis. Keynote Lecture. 19th International Symposium on Epstein-Barr virus and associated diseases. Asahikawa, Japan (hybrid), July 30<sup>th</sup>, 2021
- 2) Shouhei Miyagi, Takahiro Watanabe, Yuya Hara, Masataka Arata, Md. Kamal Uddin Yusuke Yanagi, Yoshitaka Sato, Takayuki Murata, Hiroshi Kimura. STING inhibitor suppresses EBV-induced B cell transformation and lymphomagenesis (P4-10), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases, Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 3) Yuya Hara, Takahiro Watanabe, Masataka Arata, Yusuke Yanagi, Yoshitaka Sato, Hiroshi Kimura, Takayuki Murata. Identification of BLRF2 as a tegument network hub via comprehensive analyses of intraviral Epstein-Barr virus protein-protein interactions (P3-21), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 4) Md. Kamal Uddin, Takahiro Watanabe, Yuya Hara, Yoshitaka Sato, Hiroshi Kimura, Takayuki Murata. Epstein-Barr Virus BBLF1 is Involved in Efficient Virus Egress (P3-12), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 5) Seiyo Mabuchi, Fumiya Hijioka, Takahiro Watanabe, Yusuke Yanagi, Yusuke Okuno, Yoshitaka Sato, Takayuki Murata, Hiroshi Kimura. Role of Epstein-Barr Virus C Promoter Deletion in Diffuse Large B Cell Lymphoma (P4-2), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 6) Yoshitaka Sato, Masahiro Yaguchi, Yusuke Okuno, Hanako Ishimaru, Takahiro Watanabe, Masahiro Fujimuro, Takayuki Murata, Hiroshi Kimura. Exosomes containing Epstein-Barr virus tegument proteins are released from the infected cells and support de novo infection to target cells (S7-4), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 7) Takayuki Murata, Yusuke Yanagi, Yusuke Okuno, Yohei Narita, Takahiro Watanabe, Yoshitaka Sato, Teru Kanda, Hiroshi Kimura. RNAseq analysis identifies involvement of EBNA2 in PD-L1 induction during Epstein-Barr virus infection of primary B cells (S7-1), 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. , Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 8) Takayuki Murata, Atsuko Sugimoto, Yohei Narita, Takahiro Watanabe, Yusuke Okuno, Yusuke Yanagi, Yoshitaka Sato, Teru Kanda, Yasumasa Iwatani, Hiroshi Kimura. Induction of IMPDH2 and nucleolar hypertrophy are crucial for growth transformation of primary B cells by Epstein-Barr virus (P8-1). 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 9) Yusuke Okuno, Takayuki Murata, Yoshitaka Sato, Yoshinori Ito, Akihisa Sawada, Koichi Ohshima, Seiichi Kato, Masato Nakaguro, Akira Satou, Hiroshi Kimura "Epstein-Barr virus carrying structural variations in hematological and epithelial cell malignancies" The 19th International Symposium on EBV and associated diseases . Asahikawa, Japan, (hybrid), July 29th-30th 2021
- 10) Yoshitaka Sato, Tomoki Inagaki, Yusuke Okuno, Takahiro Watanabe, Takayuki Murata, Hiroshi Kimura. The abortive lytic phase occurred prior to latency establishment during EBV primary infection to B-cells (2.23), The 45th Annual International Herpesvirus Workshop (IHW2021, online), August 2nd-6th 2021

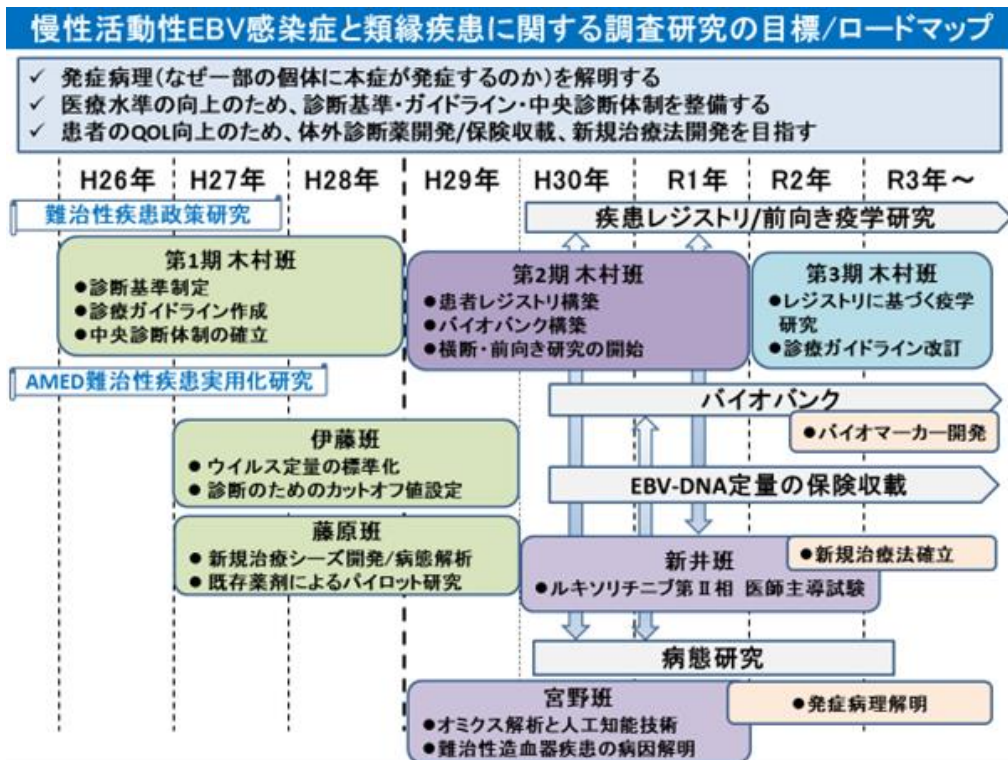
### 国内学会

- 1) 木村 宏. 移植後のヘルペスウイルス感染症. 第62回日本臨床ウイルス学会共催セミナー. オンライン開催.2021年6月12-13日
- 2) 木村 宏. ありふれたウイルスが腫瘍を引き起こす謎の解明. 第41回阿蘇シンポジウム. 熊本(ハイブリッド開催), 2021年8月21日
- 3) 柳裕介, 奥野友介, 成田洋平, 渡辺崇広, 佐藤好隆, 神田輝, 木村宏, 村田貴之. 初代B細胞へのEBV感染時におけるPD-L1の発現誘導にはEBNA2が関与していることをRNAseqにより解明した. 第80回日本癌学会学術総会, P3-3-5, 横浜, 2021年10月2日
- 4) Yusuke Okuno, Takayuki Murata, Yoshitaka Sato, Yoshinori Ito, Akihisa Sawada, Koichi Oshima, Seiichi Kato, Masato Nakaguro, Akira Sato, Hiroshi Kimura. Prevalence of defective Epstein-Barr virus in hematological and epithelial cell malignancies. 第83回日本血液学会. 仙台(ハイブリッド開催). 2021年9月23-25日.
- 5) 木村 宏. 欠失EBVの潜伏とリンパ腫原性. シンポジウム Persistent and latent infections. 第68回日本ウイルス学会学術集. 神戸国際会議場(神戸市), 2021年11月18日
- 6) 杉本温子, 柳裕介, 渡辺崇広, 松岡和弘, 岩谷靖雅, 奥野友介, 木村宏, 村田貴之. IMPDH2活性化と核小体肥大はEBVによる初代B細胞の不死化成立に重要である(OI-33), 第68回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場(神戸市), 2021年11月16-18日
- 7) 原優矢, 渡辺崇広, 新政隆, 柳裕介, 佐藤好隆, 木村宏, 村田貴之. 網羅的タンパク質間相互作用解析によるEBVのハブタンパク質同定と機能解析(OI-37), 第68回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場(神戸市), 2021年11月16-18日
- 8) 渡辺崇広, 宮城尚平, 原優矢, 新政隆, Uddin Md. Kamal, 柳裕介, 鈴木健史, 佐藤好隆, 村田貴之, 木村宏. STING阻害剤はEBV関連リンパ増殖異常症の発症を抑制する(OI-39), 第68回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場(神戸市), 2021年11月16-18日
- 9) 梅田実希, 佐藤好隆, 岩見真吾, 財津桂, 奥野友介, 渡辺崇広, 村田貴之, 木村宏. 振とう培養によりEBVの感染は促進する(OI-38), 第68回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場(神戸市), 2021年11月16-18日
- 10) 佐藤好隆, 成田洋平, Minxiang Teng, 木村宏, Bo Zhao「慢性活動性EBV病患者由来細胞で認めるウイルスゲノムの高次構造解析」(OI-35). 第68回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場(神戸市), 2021年11月16-18日
- 11) 奥野友介, 村田貴之, 佐藤好隆, 伊藤嘉規, 澤田明久, 大島孝一, 加藤省一, 中黒匡人, 佐藤啓, 木村宏「血液悪性疾患と上皮性悪性腫瘍由来におけるEpstein-Barrウイルス(EBV)ゲノムの構造変化」(OI-40). 第68回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場(神戸市), 2021年11月16-18日
- 12) 木村 宏. EBV関連リンパ腫の疾患発症メカニズム. シンポジウム:「ウイルスの潜伏・持続感染と生体応答」. 日本皮膚科学会中部支部学術集会. 奈良市(ハイブリッド開催). 2021年11月20日
- 13) 川田潤一, 木村宏. 慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患診療ガイドライン(改訂)でのクリニカルクエスチョンに対する推奨文とアルゴリズムについて. 第30回EBV感染症研究会. オンライン開催. 2022年3月13日

## 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 慢性活動性EBウイルス病 (CAEBV) 診断基準 (案)**

1. 伝染性単核症様症状が3か月以上持続 (連続的または断続的)
2. 末梢血または病変組織における EB ウイルスゲノム量の増加
3. T細胞あるいはNK細胞に EB ウイルス感染を認める
4. 既知の疾患とは異なること

補足条項

- 1) 「伝染性単核症様症状」とは、一般に発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫などをさす。加えて、血液、消化器、神経、呼吸器、眼、皮膚 (種痘様水疱症様リンパ増殖異常症・重症蚊刺アレルギー) あるいは心血管合併症状・病変 (含動脈瘤・弁疾患) などを呈する場合も含む。初感染に伴う EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症様リンパ増殖異常症で皮膚症状のみのものは CAEBV には含めない。臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症様リンパ増殖異常症・重症蚊刺アレルギーは、CAEBV の範疇に含める。経過中しばしば EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、T細胞・NK細胞リンパ腫・白血病などの発症をみるが、この場合は、基礎疾患としての CAEBV の診断は変更されない。
- 2) PCR 法により全血の EB ウイルス DNA 定量を行った場合、一般に 10,000 IU/mL (4.0 Log IU/mL) 以上がひとつの目安となる。定性の場合、健常人でも陽性となる場合があるので用いない。組織診断には *in situ* hybridization 法等による EBER 検出を用いる。
- 3) EB ウイルス感染標的細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色またはマグネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析 (B細胞、T細胞、NK細胞などを標識) と EBNA、EBER あるいは EB ウイルス DNA 検出などを組み合わせて行う。
- 4) 先天性・後天性免疫不全症、自己免疫・炎症性疾患、膠原病、悪性リンパ腫 (Hodgkin リンパ腫、節外性 NK/T細胞リンパ腫-鼻型、血管免疫芽球性 T細胞リンパ腫、末梢性 T細胞リンパ腫-非特定型など)、白血病 (アグレッシブ NK細胞白血病など)、医原性免疫不全などは除外する。鑑別診断、病型の把握のために以下の臨床検査の施行が望まれる。
  - a) EB ウイルス関連抗体価  
蛍光抗体法による測定では、一般に VCA-IgG 抗体価 640 倍以上、EA-IgG 抗体価 160 倍以上が、抗体価高値の目安となる。加えて、VCA-IgA, VCA-IgM および EA-IgA 抗体がしばしば陽性となる。患者では抗体価が高値であることが多いが、必要条件ではなく、抗体価高値を認めない症例も存在する。
  - b) クローナリティの検索
    1. EB ウイルス terminal repeat probe を用いた Southern blot 法
    2. 遺伝子再構成検査 (T細胞受容体など)
  - c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価
    1. 一般的な病理組織所見



2. 免疫組織染色
  3. 染色体分析
  4. 遺伝子再構成検査（免疫グロブリン、T細胞受容体など）
- d) 免疫学的検討
1. 末梢血マーカー分析（含 HLA-DR）
  2. 一般的な免疫検査（細胞性免疫 [含 NK 細胞活性]・抗体・補体・食細胞機能など）
  3. 各種サイトカイン検索

## 表2 CQ変更案

### 慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV)

1. CAEBV の診断や病態評価のために行う定量 PCR に用いる検体として、全血と血清（血漿）のどちらが推奨されるか？
2. CAEBV に薬物療法は推奨されるか？
3. CAEBV に造血幹細胞移植は推奨されるか？
4. 全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に、薬物療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

### EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)

5. EBV-HLH の診断に行う定量 PCR に用いる検体として、全血と血清（血漿）のどちらが推奨されるか？
6. 初感染 EBV-HLH の治療開始基準として推奨されるものはあるか？
7. 初感染 EBV-HLH にどのような薬物療法が推奨されるか？
8. 治療抵抗 EBV-HLH に造血幹細胞移植は推奨されるか？

### 種痘様水疱症様リンパ増殖異常症

9. 種痘様水疱症様リンパ増殖異常症の診断に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？
10. 遮光は種痘様水疱症様リンパ増殖異常症の予後の改善に有用か？
11. ステロイド外用は種痘様水疱症様リンパ増殖異常症の予後の改善に有用か？
12. 臓器病変のない種痘様水疱症様リンパ増殖異常症に、薬物療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

### 重症蚊刺アレルギー

13. 重症蚊刺アレルギーの診断に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？
  14. 重症蚊刺アレルギーでは、蚊刺を避けることが予後の改善に有用か？
  15. 重症蚊刺アレルギーにステロイド内服は推奨されるか？
- 臓器病変のない重症蚊刺アレルギーに薬物療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？