

第17回EBウイルス感染症研究会

プログラム

開催日 平成19年5月26日(土) 13:00~18:30
会場 グラクソ・スミスクライン本社ビル 2F 会議室
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSK ビル TEL: 03-5786-5000

EB ウイルス感染症研究会

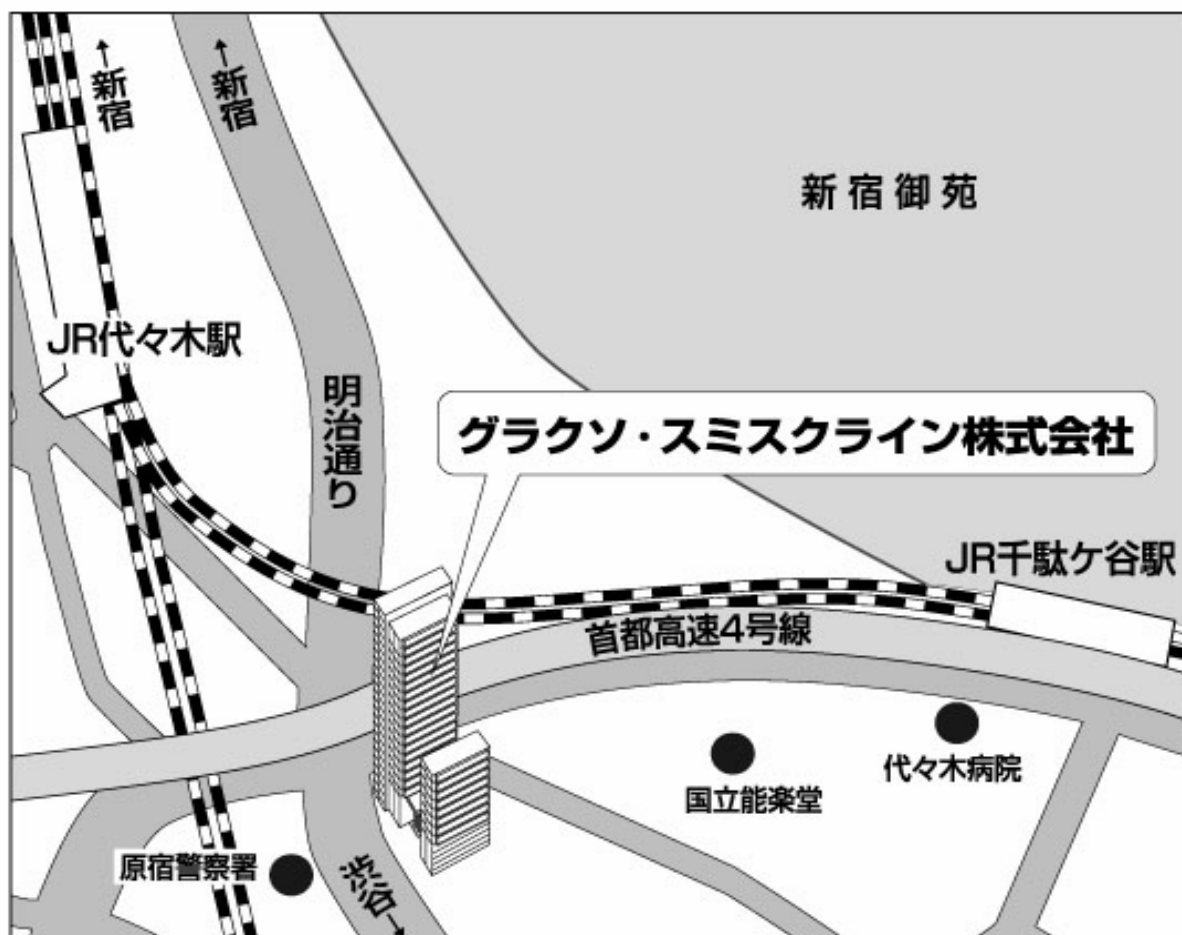
世話人

今井 章介	高知大学医学部感染分子病態学
大賀 正一	九州大学大学院成長発達医学
岡野 素彦	北海道立衛生研究所
金兼 弘和	富山大学大学院小児科学
河 敬世	大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科
木村 宏	名古屋大学大学院ウイルス学
土屋 滋	東北大学大学院小児病態学
森 雅亮	横浜市立大学大学院発生成育小児医療学
森尾 友宏	東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学
森本 哲	京都府立医科大学大学院小児科学
谷内江 昭宏	金沢大学大学院保健学専攻
脇口 宏	高知大学医学部小児思春期医学

共 催 EB ウイルス感染症研究会／グラクソ・スミスクライン株式会社

会場のご案内

周辺地図



交通機関

JR・地下鉄大江戸線 代々木駅より徒歩 8 分

JR 千駄ヶ谷駅より徒歩 10 分

羽田空港より

モノレール 浜松町経由 約 65 分

京浜急行線 品川経由 約 70 分

東京駅より

JR 中央線 千駄ヶ谷・代々木経由 約 30 分

ご案内とお願い

研究会参加登録受付

- 1) 平成 19 年 5 月 26 日（土）午前 12 時 00 分より研究会会場前総合受付にて参加受付を行います。
- 2) 参加費は 3,000 円(学生 1,000 円)です。受付の際にネームカードと抄録集をお受け取り下さい。
- 3) 研究会への入会手続も行います。(入会無料)

演題の発表要領

- 1) 発表形式
 - ・口演発表のみで行います。
 - ・PC プレゼンテーションに限定します。
 - ・CD-R, USB メモリーによる発表が可能です。
- 2) 発表時間
 - ・一般演題は、1 題につき口演時間 8 分、討論時間 7 分です。
 - ・特別講演は、口演時間 50 分、質疑応答時間 10 分です。
- 3) 発表受付
 - ・ご発表の 30 分前までに発表用データを PC 受付までお持ちください。
 - ・PC 受付にて文字等の確認をお願いします。
- 4) 座長・演者へのお願い
 - ・演題が詰まっておりますので担当の時間を厳守してください。
 - ・次座長・次演者は講演開始の 10 分前までに次座長席・次演者席にお着き下さい。

懇親会について

研究会終了後、懇親会を行います。多数のご参加をお待ちしております。

研究会についてのお問い合わせ

EB ウイルス感染症研究会事務局
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
高知大学医学部小児思春期医学教室内
事務局長 前田明彦
TEL: 0888-80-2355 FAX: 0888-80-2356

スポンサーセッション 13:00~13:15

小児水痘の治療

グラクソ・スミスクライン

開会挨拶 13:15~13:20

EBV 基礎 (1) 13:20~13:50

座長 森 雅亮 横浜市立大学医学部小児科

1. One-step multiplex real-time PCR 法による EB ウイルス関連遺伝子発現の定量解析

久保田直実、和田かおる(名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学)、伊藤嘉規(同 小児科学)
西山幸廣、木村宏(名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学)

2. EBV 関連疾患における TCR レポートワの相違

笠原善仁、徳山美香、岡本浩之、井上雅之、谷内江昭宏、小泉晶一(金沢大学医学系研究科小児科)
木村 宏(名古屋大学大学院ウイルス学)

EBV 基礎 (2) 13:50~14:20

座長 木村 宏 名古屋大学医学部ウイルス学

3. 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株 SNK6 における IL-10 の寄与

高原 幹、長門 利純、坂東 伸幸、原渕 保明 (旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科)
E.Klein (MTC, Karolinska Institutet, Sweden)

4. EBV-HLH における EBV 感染 CD8⁺T 細胞のクローン性増殖と CD5 発現低下の意義

谷内江昭宏 (金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻)
和田泰三、柴田文恵、東馬智子、堀澤 徹、犀川 太、笠原善仁、小泉晶一
(金沢大学大学院医学系研究科小児科)
黒川敏郎 (富山県立中央病院内科)

症例 (1) 14:20~14:50

座長 森本 哲 京都府立医科大学小児科

5. EB ウイルス再活性化に伴う急性髄膜脳脊髄根炎の 1 例:髄液 EBV 定量の有用性

實藤雅文、大賀正一、吉良龍太郎、野村明彦、鳥巢浩幸、高田英俊、水野由美*、楠原浩一、原寿郎
九州大学大学院医学研究院成長発達医学(小児科) 福岡市立こども病院・感染症センター*

6. 肺病変が死因となった EB ウイルス関連血球貪食症候群の一例

岡村隆行、松田竹広、文田敦子、田場直彦、比嘉 猛、太田孝男
(琉球大学 医学部 病態解析医科学講座 育成医学分野)

コーヒーブレイク

14:50~15:10

症例(2)

15:10~15:40

座長 岡村 隆行 琉球大学医学部小児科

7. ベーチェット病の診断で加療中に、血球貪食症候群を契機に慢性活動性 EB ウイルス感染症と判明した 1 例

今村 秀明、水上 智之、下之段 秀美、布井 博幸(宮崎大学医学部 生殖発達医学講座小児科学分野)

佐藤 哲也、前田 明彦、脇口 宏(高知大学医学部 小児思春期医学)

山本 剛伸、岩月 啓氏(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚・粘膜・結合織学分野)

澤田 明久、河 敬世(大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科)

8. Lymphomatoid granulomatosis の 1 例

猿田 寛、阿部 俊文(大牟田市立総合病院)

前山 泰彦、安元 慎一郎、橋本 隆(久留米大学病院) 大島 孝一(同病理学)

造血幹細胞移植

15:40~16:25

座長 森尾 友宏 東京医科歯科大学小児科

9. Flu+L-PAM+ATG による移植前処置中に突然死を来たし、剖検にて著明な血管炎所見と特殊心筋の変性を認めた慢性活動性 EBV 感染症の 1 例

長谷川大一郎、竹田洋樹、川崎圭一郎、小阪嘉之(兵庫県立こども病院血液腫瘍科)

落合央、森尾友宏(東京医科歯科大学細胞治療センター)

大森靖弘、横崎宏(神戸大学医学部外科病理学)

10. 同種臍帯血移植により Epstein-Barr ウイルスを完全排除しえた慢性活動性 EBV リンパ増殖症(CAEBV-LPD)の 1 例

澤田明久、井上雅美、小山真穂、近藤 統、石原 卓、安井昌博、河 敬世

(大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科)

11. 非血縁臍帯血移植により寛解した NK 型重症慢性活動性 EB ウイルス感染症の 1 例

石村匡崇、野村明彦、緒方怜奈、大賀正一、高田英俊、原寿郎

九州大学大学院医学研究院成長発達医学(小児科)

特別講演

16:25~17:25

座長 河 敬世 大阪府立母子医療センター血液・腫瘍科

EB ウイルスに関連した皮膚症状とその発症機序

浅田秀夫

奈良県立医科大学 皮膚科 教授



講演抄録

Abstracts

EB ウイルスに関連した皮膚症状とその発症機序

浅田秀夫

奈良県立医科大学 皮膚科 教授

EB ウイルス感染に関連した皮膚症状としてこれまで、「伝染性単核球症」、同症にしばしば合併する「アンピシリン疹」、「バーキットリンパ腫」などがよく知られていた。近年、分子生物学的手法を用いたウイルス検索法の進歩により、従来原因不明とされてきた「種痘様水疱症」や「蚊アレルギー」などの疾患が、EB ウイルス感染 NK あるいは T 細胞増殖症の皮膚症状として捉えられるようになってきており、EB ウイルス関連皮膚疾患の概念が大きく変貌しつつある。しかし、これらの皮膚症状の発症に EB ウイルスがどのように関わっているのかについては、なお不明な点が多い。我々は、従来、蚊刺に対する強いアレルギー反応と考えられてきた蚊アレルギーについて研究した結果、蚊抗原刺激に対する免疫応答に伴い EB ウイルスの再活性化が誘発され、これが本症の病態形成に深く関わっている可能性をみいだした。さらに、蚊抗原刺激が EB ウイルス発癌遺伝子の発現を増強することにより、NK 細胞の腫瘍化にも重要な役割を担っていることを明らかにした。ここでは、EB ウイルスの潜伏/再活性化の観点から、皮膚疾患との関わりについて我々の考えを述べてみたい。

One-step multiplex real-time PCR 法による EB ウイルス関連遺伝子発現の定量解析

久保田直実、和田かおる(名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学)、伊藤嘉規(同 小児科学)、西山幸廣、木村宏(名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学)

目的:EB ウイルス感染は、遺伝子の発現形態から溶解感染および 3 種類の潜伏感染(latency type I ~ III) に分類される。今回、我々は One-step multiplex real-time PCR 法を用いて、溶解感染遺伝子である BZLF1 と 4 つの潜伏感染遺伝子(EBNA1, EBNA2, LMP1, LMP2)の mRNA 発現量を同時定量する相対定量システムを確立し、臨床検体への応用を試みた。

方法:EBNA1, EBNA2, LMP1, LMP2, BZLF1 領域にそれぞれイントロンを挟んで primer, probe を設定した。mRNA 量は、housekeeping gene の 1 つである β 2-microglobulin を基準とした相対量として算出した。ヒト正常 B 細胞株(BJAB)に EBV 感染 B 細胞株(LCL)の希釈列を混合し、抽出した total RNA を用いて本システムの特異性および感度を検討した。EBV 陽性 B 細胞株、T 細胞株、NK 細胞株より RNA を抽出し、本システムを用いて標的遺伝子の mRNA 量を定量し、nested RT-PCR の結果と遺伝子発現パターンを比較検討した。さらに、慢性活動性 EB ウイルス感染症患者より採取した末梢血単核球、組織から RNA を抽出し、標的遺伝子の mRNA 量を定量した。

結果:本システムによる定量が可能な EBV 陽性細胞数は、BJAB106 個中 EBNA2 は 102 個(0.01%)、EBNA1, LMP1, LMP2 は 103 個(0.1%)、BZLF1 は 104 個(1%)であった。また、EBV 陽性 B 細胞株の発現パターンは nested RT-PCR の結果および過去の報告とほぼ一致した。T および NK 細胞株のほとんどは latency type II に分類されたが、標的遺伝子発現量に関しては、両者の間に有意な差は認められなかった。慢性活動性 EB ウイルス感染症患者の末梢血および組織からは LMP1, LMP2 もしくは EBNA1 が検出され、latency type II に属した。

結論:One-step multiplex real-time PCR 法による本定量システムは、迅速・簡便な方法として EB ウイルスの感染様式の解析に有用であり、臨床検体にも応用可能であることがわかった。

EBV 関連疾患における TCR レパートワの相違

笠原善仁、徳山美香、岡本浩之、井上雅之、谷内江昭宏、小泉晶一(金沢大学医学系研究科小児科)
木村 宏(名古屋大学大学院ウイルス学)

【目的】伝染性単核球症(IM)は EBV 感染 B 細胞に対する細胞障害性リンパ球(CTL)の拡大が病態の主体ではほぼ自然軽快するが、重症化あるいは難治化する EBV 関連血球貪食症候群(EBV-HLH)や慢性活動性 EBV 感染症(CAEBV)では EBV 感染した T, NK 細胞の増殖が病態の主体をなすと考えられる。TCR レパートワからこれらに疾患の相違について解析した。

【対象と方法】IM 9 例、EBV-HLH 3 例、CAEBV T 細胞型 2 例、NK 細胞型 5 例の末梢血より単核球を分離、CD4+, CD8+T 細胞の TCR レパートワを 20 種の TCRVB に対する単クローン抗体を用いた 3-color flowcytometry にて解析した。同時に CD4+, CD8+T 細胞を microbeads 法にて単離し、TCRVB CDR3 領域を 25 種類の各 TCRVB 特異的 PCR にて増幅し、CDR3 spectrum 解析を行った。

【結果】IM の 9 例中 5 例に CD8+T 細胞で 1-3 種の TCRVB の増加が認められたが、CD4+T 細胞においては増加する TCRVB は認めなかった。IM の CD8+T 細胞の CDR3 解析では正常の spectrum が存在する中、数種類の増加している TCRVB のピークが認められた。EBV-HLH においては 2 症例で CD8+T 細胞の 1 種の VB の著明な増加と正常レパートワの減少が特異的であった。CAEBV T 細胞型では、1 症例では VB2 CD4+T 細胞のクローナル増殖が認められ、治療経過の指標として有用であった。CAEBV NK 細胞型では CD4+, CD8+T 細胞ともに明らかな TCRVB レパートワの異常は認められなかった。

【考察】IM においては CTL の拡大が病態の主体と考えられるが、TCRVB レパートワ解析では正常 T 細胞レパートワに EBV 特異的 CTL レパートワが加わっていると考えられた。一方、EBV-HLH や CAEBV T 細胞型では EBV 感染が認められる細胞亜群、つまり EBV-HLH では CD8+T 細胞、CAEBV T 細胞型では CD4+T 細胞に一致してクローナル増殖が認められ、増加する TCRVB 解析は臨床経過や病態の把握に有用であると考えられた。

鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株 SNK6 における IL-10 の寄与

高原 幹、長門 利純、坂東 伸幸、原渕 保明 (旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

E.Klein (MTC, Karolinska Institutet, Sweden)

目的:鼻性 NK/T 細胞リンパ腫は鼻腔に好発する NK 細胞由来のリンパ腫であり、ほぼ全例において EB ウイルスの感染が認められる非常に稀なリンパ腫である。このリンパ腫は悪性度が高く、その理由の一つとして腫瘍細胞が IL-10 を産生し、周囲の免疫担当細胞による攻撃を免れている事が報告されている。しかし、腫瘍細胞自体への IL-10 の影響を検討した報告は認められない。今回、我々は鼻性 NK/T 細胞リンパ腫の鼻腔局所から樹立された Epstein-Barr virus(EBV)陽性の細胞株 SNK6 を用い、IL-10 による影響を検討したので報告する。方法、結果:SNK6 における IL-10 の発現を RT-PCR と細胞上清における ELISA にて検討した所、その発現が認められた。また、最近 IL-4 などのサイトカインが EB ウイルス由来の LMP-1(Latent membrane protein -1)の発現を亢進させる事が報告されたため、IL-10 受容体ブロッキング抗体にて IL-10 のオートクライン作用を阻害すると、LMP-1 の発現が低下した。また逆に IL-10 の刺激にて SNK6 の LMP-1 の著名な発現亢進を認めた。LMP-1 は BCL-2 の発現を亢進させる事により抗アポトーシス効果を促し、IL-2 受容体の一つである CD25 の発現を亢進させる事により IL-2 の感受性を高める事が報告されている。IL-10 刺激は SNK6 の BCL-2 の発現に影響を与えなかったが、CD25 の発現亢進を促し、IL-2 の細胞増殖能を亢進した。この IL-10 による CD25 の発現亢進は、EBV 陰性の NK 細胞株では認められなかった。結論:今回の結果より、IL-10 は LMP-1 の上昇を介して、CD25 の発現を上昇させ、IL-2 の細胞増殖能を亢進させる事により、間接的にその腫瘍増殖に関わっている可能性が示唆された。

EBV-HLH における EBV 感染 CD8⁺ T 細胞のクローン性増殖と CD5 発現低下の意義

谷内江昭宏（金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻）

和田泰三、柴田文恵、東馬智子、堀澤 徹、犀川 太、笠原善仁、小泉晶一

（金沢大学大学院医学系研究科小児科）

黒川敏郎（富山県立中央病院内科）

【背景と目的】EBV-HLH は、CD8⁺ T 細胞への EBV 感染とクローン性増殖が本態であるが、一方で劇症型 IM の存在が知られており、臨床症状や一般検査所見からこれらを鑑別することは必ずしも容易ではない。このため、骨髓貪食像や高サイトカイン血症が確認された時点で、EBV-HLH として治療が開始される可能性がある。今回我々が経験した症例を例に、EBV-HLH における T 細胞 CD5 発現低下の臨床的意義について考察したい。

【症例と考察】**症例 1**：EBV-HLH 19y F。3 週間持続する発熱と血球減少を主訴に紹介医受診。白血球数低下 ($3,300/\mu\text{l}$)、血小板数低下 ($2.3 \times 10^4/\mu\text{l}$)、高フェリチン血症 ($38,508 \text{ ng/ml}$)、高サイトカイン血症 (sIL-2R: $7,470 \text{ IU/ml}$ 、IL-18: $3,100 \text{ pg/ml}$ 、neopterin: 104 nmol/L)、末梢血 EBV コピー数の増加 ($1.8 \times 10^7/\text{ml}$) および骨髓での貪食像から、EBV-HLH と診断、HLH94 に準じた治療を開始した。TCR V β 14+ CD8⁺ T 細胞が選択的に増加、EBV 感染とクローン性の増殖を確認した。またこの細胞は HLA-DR 発現の増強と CD5 発現の低下を特徴としていた。**症例 2**：劇症型 IM 8y M。入院 1 週間前より高熱が持続、次第に血小板減少が出現したため入院。血小板数低下 ($6.9 \times 10^4/\mu\text{l}$)、高フェリチン血症 ($1,036 \text{ ng/ml}$)、高サイトカイン血症 (sIL-2R: $5,840 \text{ IU/ml}$ 、IL-18: $2,650 \text{ pg/ml}$ 、neopterin: 85 nmol/L)、EBV コピー数の増加 ($2.6 \times 10^4/10^5 \text{ WBC}$) および骨髓貪食像から、HLH と診断。しかし、感染細胞は B 細胞であり、CD8⁺ T 細胞への感染は確認されないこと、TCR V β repertoire に著しい偏りはなく、CD5 発現を低下した亜群も検出されなかったことから、Self-limited な経過をたどることが予想された。3 日間のステロイドパルス治療のみにて経過観察、数週間の経過で軽快した。血球貪食を伴う急性 EBV 感染の病態評価に T 細胞表面抗原発現解析が有用であることが示唆され、今後の症例解析の集積に期待したい。

EB ウイルス再活性化に伴う急性髄膜脳脊髄根炎の1例:髄液 EBV 定量の有用性

實藤雅文、大賀正一、吉良龍太郎、野村明彦、鳥巢浩幸、高田英俊、水野由美*、楠原浩一、原寿郎
九州大学大学院医学研究院成長発達医学(小児科) 福岡市立こども病院・感染症センター*

【背景】EB ウイルス(EBV)感染に伴う神経合併症は伝染性単核症(IM)の経過中に発症し、髄膜炎、脳炎、脊髄炎、Guillain-Barre 症候群および変視症など多彩である。慢性活動性 EBV 感染症および HIV 感染症では、中枢神経リンパ腫をきたすことがある。一方、健常な EBV 既感染者に中枢神経疾患がまれに報告されている。多彩な症状を呈した EBV 関連髄膜脳脊髄根炎の例を報告する。

【症例】15歳女。家族歴と既往歴に特記事項なし。頭痛、発熱と頸部痛のため、近医を受診したが軽快せず、8病日に入院。視力低下を認め、WBC 4,000/ μ L、CRP 陰性、CK 883U/L であった。10病日より排尿障害あり、11病日に当科に転院。高熱が持続したが IM 様症状なし。左眼外転障害、両側の視力低下・複視、視神経乳頭浮腫と網膜静脈周囲炎を認め、項部硬直と下腿把握痛あり。腱反射は経過中減弱していった。髄液検査では単核球優位の細胞増多(134/ μ L)、異型リンパ球あり、蛋白 136mg/dL, 糖 32mg/dL で oligoclonal band 陰性、ミエリン塩基性蛋白が上昇(155pg/mL)し、細菌培養とウイルス分離は陰性であった。脳波異常なく、末梢神経電気生理学的検査では軸索または脊髄前角細胞の障害を示唆した。EBV 抗体価は再活性化を示し、髄液 EBV は 400 copy/ml であったが、末梢血では感度未満であった。EBV VCA-IgG の髄液/血清比が高く、髄腔内抗体産生が示唆された。頭部脊髄 MRI では大脳、視床、基底核に散在する T2 延長域を、また頸髄から胸髄まで連続して T2 延長域を認めた。EBV 関連髄膜脳脊髄根炎と診断し、acyclovir とメチルプレドニゾロンパルス療法を開始した。解熱したが神経症状は軽快せず髄液 EBV が 2000 copy/ml に上昇したため、ganciclovir, 同パルス療法と γ -globulin 療法を行い軽快した。

【結語】急性散在性脳脊髄炎(ADEM)様の画像を呈した症例は、髄腔内 EBV 再活性化に伴う中枢神経炎を鑑別する必要がある。

共同研究者:髄液 EBV DNA 定量にご協力頂いた和山行正先生(北里大塚 BMA 研究所ウイルス感染症解析センター長)に深謝します。

肺病変が死因となった EB ウイルス関連血球貪食症候群の一例

岡村隆行、松田竹広、文田敦子、田場直彦、比嘉 猛、太田孝男
(琉球大学 医学部 病態解析医科学講座 育成医学分野)

【緒言】EB ウイルス関連血球貪食症候群(EBV-HLH)の予後は、免疫化学療法の進歩や造血幹細胞移植の導入により著しく改善している。しかし、治療抵抗性ものは出血や感染を併発し不幸の転帰を辿る。今回、発症初期より治療抵抗性の呼吸器症状を認めた症例を経験したので報告する。

【症例】1歳11ヶ月女児。2006年10月1日より発熱を認め近医にて治療を受けていたが、肝脾腫、汎血球減少、多呼吸が出現したため10月8日に当科紹介入院となった。入院時、WBC 1,600/ μ l、Hb 9.0 g/dl、Plt 5.8×10^4 / μ l、LDH 9,900 IU/l、フェリチン 91,020 ng/dl、TG 345mg/dl、骨髄に血球貪食像を認めた。末梢血EBV-DNA は4,279copies/ μ gDNAと高値でありEBV-HLHと診断した。ステロイドパルス療法、VP16、CyAの併用により、各種マーカーは改善傾向となったが、10月18日に突然capillary leakを生じ、一時的に人工呼吸管理を行った。VP16により改善を得るも多呼吸は持続、またS.maltophiliaによる肺炎、敗血症も生じた。11月5日よりフェリチンの再上昇、多呼吸も増悪傾向となり、再度人工呼吸管理となった。この時点で、化学療法の継続は困難と判断し、緊急的な臍帯血移植を計画した。L-PAM + VP16 + Flu + ATGにて前処置を施行後11月27日に臍帯血移植を施行したが、呼吸不全の増悪により11月30日に永眠された。剖検所見では、肺の含気はほとんどなく、硝子化と肺胞内出血および多数のマクロファージの浸潤が認められた。一方、肝臓や脾臓の組織障害は軽度であった。

【考察】本例は、HLHに特徴的な検査値の変動前に肺症状の悪化を認めた。剖検所見で他臓器と比較して肺でのマクロファージの活性化が著しく、EB ウイルス感染T/NK細胞による単球・マクロファージの活性化が肺でより選択的に生じたことが考えられた。その原因のひとつにS.maltophiliaによる肺炎が考えられた。本例は、肺に限らず、HLHによってある臓器だけが強く障害される場合の病態を考える上で示唆に富む一例である。

ベーチェット病の診断で加療中に、血球貪食症候群を契機に
慢性活動性 EB ウイルス感染症と判明した 1 例

今村 秀明、水上 智之、下之段 秀美、布井 博幸(宮崎大学医学部 生殖発達医学講座小児科学分野)
佐藤 哲也、前田 明彦、脇口 宏(高知大学医学部 小児思春期医学)
山本 剛伸、岩月 啓氏(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚・粘膜・結合織学分野)
澤田 明久、河 敬世(大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科)

【緒言】今回我々は、ベーチェット病の診断で約 2 年間の加療中に、血球貪食症候群を契機に慢性活動性 EB ウイルス感染症(以下 CAEBV)と判明した 1 例を経験したので報告する。

【症例】7 歳女児。平成 17 年 4 月(5 歳時)に下血を主訴に初診、結腸内視鏡検査で多発性の小潰瘍を認めた。HLA-B51 陽性であったこと、経過中アフタ性の口内炎や陰部の小潰瘍がみられたこと等からベーチェット病と診断した。平成 17 年 8 月より下肢を中心とする皮膚に水疱形成から潰瘍を経て癒痕化する病変が出現・消退を繰り返し、ステロイド剤、免疫抑制剤(シクロフォスファミド、シクロスポリン)、コルヒチン、サリドマイド等の投与を行ったが、皮膚病変はその後も繰り返し出現した。平成 18 年 12 月下旬より白血球減少・血小板減少が緩徐に進行し、2 週後に発熱に伴い汎血球減少の進行、LDH・フェリチン・FDP 等の高値を認めた。骨髓穿刺にて血球貪食像を確認し、EBV-DNA 定量で EBV 50,000 コピー/ml と著増していたことから EB-VAHS と診断、ステロイドパルス療法・シクロスポリン投与等にて加療した。その後の精査で EBV の CD8+を中心とした T 細胞への感染を認め、クロナリティ検査では EBV 感染細胞のモノクローナルな増殖を認めた。また、EB-VAHS 発症前に出現していた皮膚病変の痂皮検体から EBER1 を検出した。血清 EBV 抗体価は経過を通じて VCA IgG×160,VCA IgM<10,EA-DR IgG×20,EBNA×40 であり、CAEBV として典型的ではなかったが、臨床経過と上記の検査結果より CAEBV と診断した。現在転院のうえ化学療法を施行中である。

【考察】本症例では EB-VAHS の発症まで EBV についての評価は未施行であったが、腸管病変・口腔内アフタ・種痘様水疱症と考えられた皮膚病変等はいずれも CAEBV として矛盾しない所見であり、下血での発症当初から CAEBV の病態が存在したと推測された。CAEBV には本症例のようにベーチェット病様の症状を主体とする非典型例もあり、診断に際して注意が必要と考えられた。

Lymphomatoid granulomatosis の 1 例

猿田 寛、阿部 俊文（大牟田市立総合病院）

前山 泰彦、安元 慎一郎、橋本 隆（久留米大学病院）大島 孝一（同病理学）

93 歳、男性。元来健康。平成 6 年に全身に分布する多発性の紅色結節、浸潤性紅班、皮下結節及び咳嗽、全身倦怠感を主訴に受診。以後、数回の皮膚生検施行するも確定診断には至らなかった。昨年 12 月、紅色結節よりの皮膚生検にて Lymphomatoid granulomatosis の診断となる。また胸部造影 CT にて肺野内の粟粒影の散在、ガリウムシンチグラフィーにて全身に散在する異常集積を伴っていた。EB ウイルス関連検査においては、採血上、抗体価は既感染パターンを呈し、血液中の EB ウイルス DNA 陽性であり、EBV の再活性化を示唆するものであった。また本症例は極めて緩徐な経過を経て発症しており、また現在少量の prednisolone 内服にて良好な経過を示している。

Flu+L-PAM+ATG による移植前処置中に突然死を来たし、剖検にて著明な血管炎所見と特殊心筋の変性を認めた慢性活動性 EBV 感染症の一例

長谷川大一郎、竹田洋樹、川崎圭一郎、小阪嘉之(兵庫県立こども病院血液腫瘍科)、落合央、森尾友宏(東京医科歯科大学細胞治療センター)、大森靖弘、横崎宏(神戸大学医学部外科病理学)

【緒言】造血幹細胞移植は慢性活動性 EBV 感染症(CAEBV)の根治療法と位置づけられているが、至適移植時期、移植前処置、幹細胞源の選択など解決すべき課題は多い。今回我々は Flu+L-PAM+ATG による移植前処置中に突然死を来たし、剖検にて著明な血管炎所見と特殊心筋の変性を認めた CAEBV の一例を経験したので報告する。

【症例】13 歳男性。易疲労感、微熱を主訴に当科紹介受診となった。蚊アレルギー(+)。肝脾腫(-)、リンパ節腫張(+), 頭蓋内石灰化(+), WBC 2200/ μ l, Hb 12.5g/dl, Plt 6.1 万/ μ l, CRP 0.63mg/dl, AST 28 IU/l, ALT 14IU/l, LDH 265 IU/l, sIL-2R 1200 U/ml, VCA-IgG 11.6(+), EBNA-IgG 6.4(+), NK 細胞活性 55%, EBV DNA 定量 2.6×10^4 copies, EBV DNA monoclonality(+), 心臓超音波検査(US)にて冠動脈瘤(+)。以上より CAEBV と診断し、EBV ゲノム高値が持続するため、平成 18 年 10 月 HLA 一致兄からの同種骨髄移植目的で入院となった。【経過】Flu120mg/m²(day-7,-6,-5,-4) +melphalan140mg/m²(day-3,-2)+ATG15mg/kg(-7,-6,-5,-4)を移植前処置とし、10/11 より前処置を開始した。10/12、ATG 開始後に激しい腹痛が出現。検査所見上異常を認めず、血清病と考え ATG 投与を中止したが疼痛は持続し、10/13 朝からはポートワイン尿が認められた。腎機能異常は認めず、肝酵素・CK の上昇・凝固異常があり、DIC と診断した。US 上心機能は保たれており、心嚢液の貯留はなかった。移植前処置は 2 日間(day-7, -6)で中止し、血清病、DIC に対して治療を行ったが、10/14、腹痛の増強・腹満感を認め、突然ショック状態から心肺停止となり蘇生に反応なく死亡した。病理解剖を行った結果、全身の強い血管炎所見と特殊心筋の変性を認め、致死的不整脈の可能性が示唆された。本症例の剖検結果を中心に考察を加えて報告する。

同種臍帯血移植により Epstein-Barr ウイルスを完全排除しえた
慢性活動性 EBV リンパ増殖症(CAEBV-LPD)の 1 例

澤田明久,井上雅美,小山真穂,近藤 統,石原 卓,安井昌博,河 敬世
(大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科)

緒言:持続感染(潜伏感染または慢性感染)するウイルスとして,神経向性ヘルペス属(アルファ・ヘルペス),血球向性ヘルペス属(ベータ,ガンマヘルペス),レトロウイルス,肝炎ウイルス,パポバウイルス属などが知られている.血球向性ウイルス感染の場合は陰性ドナーからの同種造血幹細胞移植により潜伏ウイルスの根絶が可能であり,すでに同種骨髄移植により HTLV-1 を完全排除しえた 1 例を報告している [Lancet,1998].今回,同種臍帯血移植(UCBT)により内在性 EBV を完全に排除しえた 1 例を経験したので報告する.

症例:3 歳 7 か月時に AST 417 IU/L,ALT 431 IU/L にて発症した女兒.入院時 EBV コピー数は 1×10^6 /mL(全血),主たる EBV 感染細胞は T 細胞で,モノクローナルな増殖を示した.化学療法により EBV DNA 量は定性法 +/- まで減少した.Flu 120mg/m², L-PAM 140mg/m², ATG 40mg/kg の前処置による移植(RIST)を,HLA 5/6 一致の臍帯血にて施行した.移植後の経過は順調で,抗 EBV 抗体価(FA 法)は移植前 VCA-IgG 320,EA-DR-IgG 40,EBNA 160 倍であったが,移植後はすべて陰性化し,EBV DNA も感度以下で推移し 3 年半経過している.

考案:RIST,UCBT,ATG の使用はいずれも移植後 EBV 関連性 B 細胞性リンパ増殖症(PTLD)のリスク因子である.しかし移植までの十分な化学療法により EBV DNA 量を減少できた本例では,たとえ RIST でも内在性 EBV のドナー細胞への伝播のリスクが低く,EBV 感染細胞の根絶が可能になったものと考えられる.ただ患児はいずれ外来性 EBV による secondary primary infection を発症しうるので注意深い観察が必要である.

結語:HTLV-1 に続いて,血球向性の潜伏感染ウイルスを同種移植により根絶できた 2 例目であった.効果的な化学療法により PTLD のリスクを抑えることが可能であった.

非血縁臍帯血移植により寛解したNK型重症慢性活動性EBウイルス感染症の1例

石村匡崇、野村明彦、緒方怜奈、大賀正一、高田英俊、原寿郎
九州大学大学院医学研究院成長発達医学(小児科)

【症例】4歳のときに蚊刺過敏症にて発症したNK型慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)の女児。心筋障害、血管障害および間欠的発熱を認めた。抗ウイルス薬、シクロスポリンA(CsA)、プレドニゾン(PSL)投与に反応しなかった。多剤併用化学療法(VP16-CHOP)を行うも心不全が増悪したため継続できず、エトポシド(VP16)+PSLによる化学療法を施行したがすぐに再燃した。病勢の進行が早かったため、5歳時にメルファラン(L-PAM)120mg/m²+フルダラビン(Flu)120mg/m²+全身放射線照射(TBI)5Gy+VP16 450mg/m²による前処置の後に、HLA一致非血縁臍帯血移植を施行した。移植細胞数は3.2×10⁷/kg、急性移植片対宿主病(GVHD)予防はタクロリムス+メトトレキサートを用いた。Day25に生着を確認し、移植前に陽性であった末梢血EBV DNAは移植後に感度未満となった。しかし、臍帯血移植後に急性GVHDと高血圧性脳症を発症した。またGVHDによる出血を伴う腸管潰瘍は難治性で、頻回に内視鏡下のクリッピングと緊急輸血を必要とした。高血圧性脳症を2度きたし、2度目には脳出血に至り、発語障害および視野欠損を残した。移植後1年9か月の間、末梢血EBV DNAは検出感度未満で完全キメラを維持し寛解している。

【結語と考察】NK型CAEBVに対しても臍帯血が移植源となりうることを示されたが、原疾患に伴う血管障害から頭蓋内出血と腸管病変などの治療関連合併症が重症化し遷延した。血管病変を有し臓器障害の進行が早いCAEBV例には、すみやかな造血幹細胞移植が必要であると考えられる。