

第18回EBウイルス感染症研究会

プログラム

開催日 平成20年3月8日(土) 13:00~17:30

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

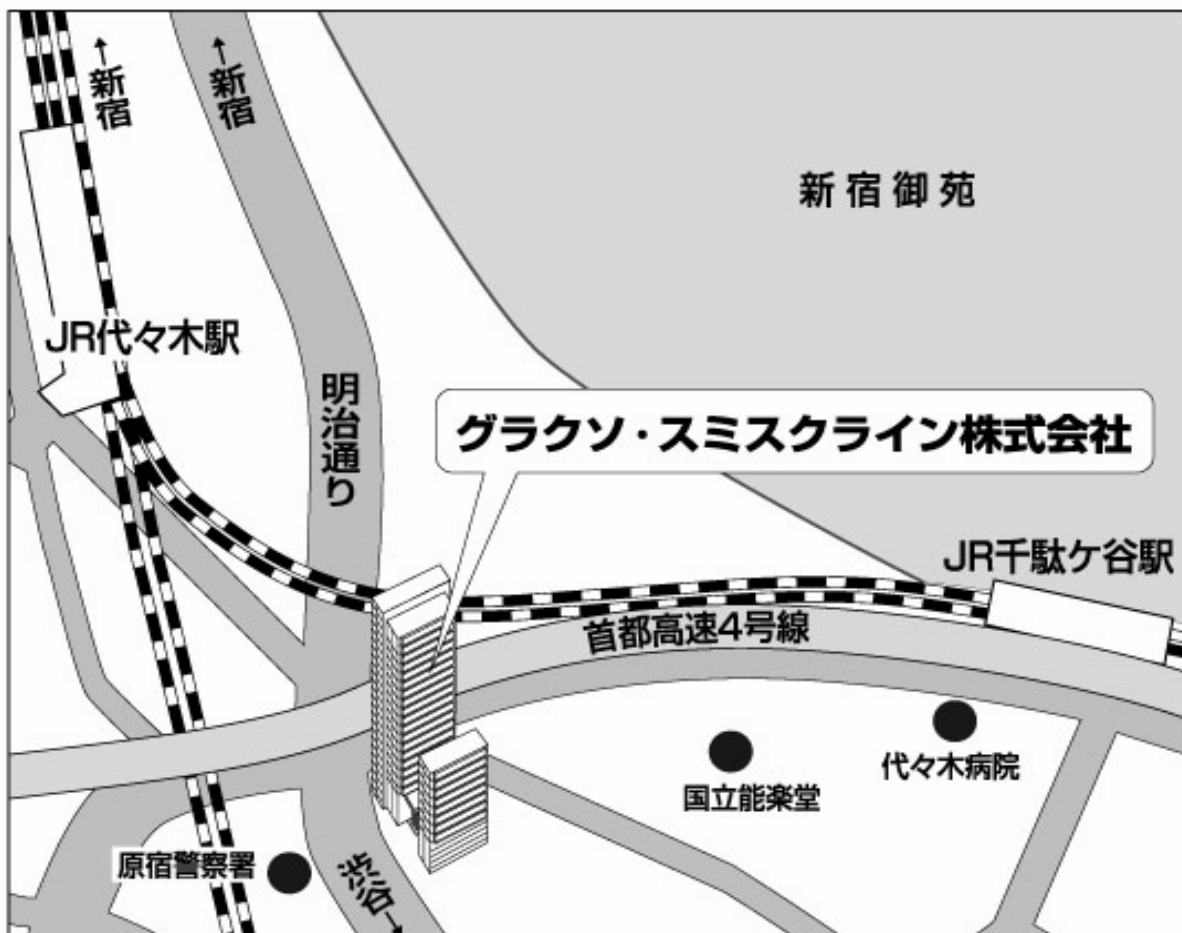
監査

岡村 隆行	琉球大学医学部小児科
-------	------------

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 20 年 3 月 8 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 7 分、討論時間 5 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: 088-880-2355 FAX: 088-880-2356

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

EBウイルス関連疾患 13:20~13:55

座長 金兼 弘和 富山大学医学部小児科

1. 小児腎移植における EB ウイルス(EBV)モニタリング -EBV 負荷量および killer T 細胞の推移-

佐藤哲也、藤枝幹也、前田明彦、石浦嘉人、堂野純孝、脇口 宏(高知大学医学部小児思春期医学)
田中絵里子、宮村正和、久野正貴、近本裕子、秋岡佑子、服部元史
(東京女子医科大学腎臓病総合医療センター腎小児科)

**2. 頭蓋内腫瘍性病変、血球貪食症候群及びNK細胞増多症を合併し、
幹細胞移植を予定している X 連鎖性リンパ増殖性疾患(XLP)の1例**

小倉友美、辻陽一郎、子川和宏、梶原伸介、今井耕輔、野々山恵章(防衛医科大学校小児科)
牛腸義宏、前田美穂(日本医科大学小児科)、金兼弘和(富山大学小児科)

3. EBウイルス感染に伴う急性小脳炎と考えられた1例

原井朋美、金兼弘和、伊藤靖典、板澤寿子、本郷和久、宮脇利男(富山大学大学院医学薬学研究部小児科学)
齋藤万里子 (射水市民病院小児科)、伊藤嘉規 (名古屋大学大学院医学研究科小児科学)

血球貪食リンパ組織球症 13:55~14:20

座長 森本 哲 京都府立医科大学小児科

4. EBV-HLH 関連病態における CD5 発現の意義

和田泰三、柴田文恵、東馬智子、馬瀬新太郎、荒木来太、堀澤 徹、清水正樹、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)、金兼弘和(富山大学大学院小児科学)
谷内江昭宏(金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻)

5. Vβ3+CD8+T 細胞のクローン性増殖を認めた EB ウイルス関連血球貪食リンパ組織球症の一例

西田直徳¹⁾、榊久乃¹⁾、野村恵子¹⁾、金兼弘和¹⁾、宮脇利男¹⁾、谷内江昭宏²⁾、柳沢龍³⁾
富山大学医学部小児科¹⁾、金沢大学医学部保健学科²⁾、信州大学医学部小児科³⁾

CAEBV 症例

14 : 20 ~ 15 : 05

座長 木村 宏 名古屋大学医学部ウイルス学

6. 一卵性双生児の姉のみに発症し、妹から同系末梢血幹細胞移植を予定している**慢性活動性 EB ウイルス感染症の一例**

望月一弘、菊田 敦、伊藤正樹、佐野秀樹、細矢光亮(福島県立医科大学医学部 小児科)

大戸 斉 (福島県立医科大学医学部 輸血移植免疫部)

木村 悟(太田西ノ内病院 血液内科)

7. 非血縁者間臍帯血移植後ドナーNK 細胞への EB ウイルス感染をきたした CAEBV (NK type)の1例

小山真穂、中山京子、石原卓、近藤統、澤田明久、安井昌博、井上雅美、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. NK type CAEBV の一例

森 健、金澤 育子、光田 好寛、今西 宏之、矢内 友子、早川 晶、竹島 泰弘(神戸大学小児科)

前田 太郎(宍粟総合病院小児科)、金兼 弘和(富山大学小児科)、出口 隆生(三重大学小児科)

9. 種痘様水疱症として発症した TCR $\gamma\delta$ -CAEBV の1例

谷内江昭宏(金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻)

刀祢裕美、和田泰三、東馬智子、笠原善仁、小泉晶一(金沢大学大学院医学系研究科小児科)

長谷川稔(同皮膚科)、全 陽、中田聡子(金沢大学附属病院病理部)

山本剛伸、岩月啓氏(岡山大学医歯薬総合研究科皮膚科学)

コーヒーブレイク

15 : 05 ~ 15 : 20

CAEBV 治療 (1)

15 : 20 ~ 15 : 55

座長 岡村 隆行 琉球大学医学部小児科

10. 化学療法後に運動神経優位の末梢神経障害を認めた慢性活動性 EB ウイルス感染症

新井文子、廣田理子、長尾俊景、三浦修(東京医科歯科大学血液内科)

服部高明、渡辺睦房、富満弘之、横田隆徳、水澤英洋(東京医科歯科大学神経内科)

今留謙一、藤原成悦(国立成育医療センター研究所母児感染研究部)

11. Capizzi 療法 AraC 投与時に高度の発熱、心不全を合併した慢性活動性 EB ウイルス感染症成人例 3 例の**臨床経過の検討**

新井文子、廣田理子、長尾俊景、三浦修(東京医科歯科大学血液内科)

今留謙一、藤原成悦(国立成育医療センター研究所母児感染研究部)

12. 慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)における心血管病変の予後

宗内淳、大賀正一、石村匡崇、山脇かおり、池田和幸、山口賢一郎、野村明彦、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)

CAEBV 治療 (2)

15 : 55 ~ 16 : 30

座長 大賀 正一 九州大学医学部小児科

13. RIC による非血縁者間骨髄移植を施行した慢性活動性 EBV 感染症(CAEBV)の 1 例

渡辺祐子、力石健、阿部弘、小沼正栄、坂本修、笹原洋二、久間木悟、土屋滋
(東北大学大学院医学研究科小児病態学)
峯岸正好(東北大学輸血部)、谷内江昭宏(金沢大学医学系研究科保健学専攻)
木村宏(名古屋大学大学院ウイルス学)

14. 骨髄非破壊的幹細胞移植(RIST)後の再発に対して、2 回目の RIST により寛解を維持している慢性活動性 EB ウイルス感染症の 2 例

近藤統¹⁾、澤田明久¹⁾、岡村隆行²⁾、森尾友宏³⁾、雀部誠⁴⁾、中山京子¹⁾、石原卓¹⁾、小山真穂¹⁾、
安井昌博¹⁾、井上雅美¹⁾、河敬世¹⁾
大阪府立母子保健総合医療センター血液腫瘍科¹⁾、琉球大学医学部小児科²⁾
東京医科歯科大学小児科³⁾、松山赤十字病院小児科⁴⁾

15. 造血幹細胞移植を施行した慢性活動性 EB ウイルス感染症 15 症例の検討

後藤研誠、伊藤嘉規、渡邊友紀子、小島勢二(名古屋大学大学院小児科学)
岩田誠子、木村宏(同ウイルス学)

特別講演

16 : 30 ~ 17 : 30

座長 谷内江 昭宏 金沢大学大学院保健学

EBV-associated LPD (B-LPD, T/NK-LPD)について—病理の立場から—

大島 孝一
久留米大学医学部 病理学 教授



講演抄録

Abstracts

EBV-associated LPD (B-LPD, T/NK-LPD)について—病理の立場から—

大島 孝一

久留米大学医学部 病理学 教授

EB(Epstein-Barr)ウイルスはヘルペス属のDNAウイルスで、バーキットリンパ腫細胞株から発見された。EBVは世界中に広く浸淫しており、通常小児期に唾液を介して口腔・咽頭粘膜に感染が成立し、口腔・咽頭粘膜上皮細胞で産生されたウイルスは、さらに上皮間を通過するBリンパ球に感染し、感染Bリンパ球は全身に広がる伝染性単核球症の原因ウイルスとして確認されている。そのほかに、慢性感染症、免疫不全症、悪性腫瘍と多岐に渡る疾患との関連が報告されてきた。今回、EBVとリンパ増殖異常症を含む悪性リンパ腫との関連について、感染細胞(B細胞、T細胞、NK細胞)、宿主免疫状態、クロナリチーの問題など、病理で出来る検査を含め、各種の疾患について解説を行いたい。以下のEBV関連リンパ増殖異常症の一覧を示す。

表1. 主なEBV関連悪性リンパ腫

B細胞リンパ増殖症

1. バーキットリンパ腫
2. リンパ腫様肉芽腫
3. EBV関連びまん性B大細胞型リンパ腫
 - 膿胸関連リンパ腫
 - 老人性EBV関連B細胞リンパ増殖病変
 - 形質芽細胞リンパ腫
4. 免疫不全関連リンパ増殖病変
 - 先天性免疫不全
 - Human immunodeficiency virus (HIV)感染
 - 医原性
 - 臓器移植後
 - 免疫抑制剤（慢性リウマチ患者におけるメソトレキセート投与など）

TおよびNK細胞性リンパ増殖症

1. 鼻型節外性NK/T細胞リンパ腫
2. EBV関連細胞傷害性T細胞リンパ腫
3. 慢性活動性EBV感染症に伴うT/NK細胞リンパ腫
4. その他 Others
 - Angioimmunoblastic T-cell lymphomaなど
 - （一部の細胞にEBVを見るが、病因的意義は明らかではない）

ホジキンリンパ腫(ホジキン病)

1. 混合細胞型 Mixed cellularity
 2. リンパ球減少型 Lymphocyte depletion
-

小児腎移植における EB ウイルス(EBV)モニタリング
- EBV 負荷量および killer T 細胞の推移 -

佐藤哲也、藤枝幹也、前田明彦、石浦嘉人、堂野純孝、脇口 宏(高知大学医学部小児思春期医学)
田中絵里子、宮村正和、久野正貴、近本裕子、秋岡佑子、服部元史
(東京女子医科大学腎臓病総合医療センター腎小児科)

【背景と目的】移植後リンパ増殖症 (PTLD) は小児腎移植後患者の 1.2%~7.1%に発生し、その致死率は 32~48%と予後不良である。小児は、移植前に EBV 未感染例が多く、成人に比して発症頻度が高い。したがって、早期発見・治療が重要となる。今回、小児期に腎移植をうけた患者において、EBV genome 量と killer T 細胞を中心に継続的に追跡し、EBV モニタリング方法の確立をめざした。

【対象と方法】38 例のレシピエント(EBV 未感染 24 例、既感染 14 例)を対象に約 1 年間、1-3 ヶ月ごとに採血を行い検討した。末梢血単核球の EBV genome 量を real time PCR 法で測定した。CD8 陽性かつ HLA-DR 陽性(CD8/DR)細胞と、EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞(CTL)として tetramer による HLA-24 拘束性 CTL を flow cytometry で検討した。

【結果】4 例で EBV 関連症状が認められ、うち 2 例が PTLD を発症した。未感染例において seroconversion は移植後 30 日から 266 日で、first leukocyte viremia は移植後 30 日から 180 日の間に観察された。未感染例 12 例中 9 例で、EBV 特異的 CTL が誘導され、CD8 陽性細胞のうち EBV 特異的 CTL の割合は 0.01~2.68%であった。PTLD の 2 例のうち 1 例は治療開始前に CTL が誘導されなかった。未感染例において、EBV genome 量が 400 copies/ μ g DNA を超えた時点で、EBV 関連症状有 4 例の CD8/DR 細胞の割合は、無症状例 6 例に比して低値の傾向であった。

【結論】EBV 未感染の腎移植では、移植後 1 年間は 1-3 ヶ月毎に EBV をモニタリングする必要がある、負荷量と killer T 細胞両者の経時的測定が有用と考えられた。高負荷量かつ低 EBV 特異的 CTL、CD8/DR は PTLD の PTLD 発症の予測因子となり得る可能性が示唆された。

頭蓋内腫瘤性病変、血球貪食症候群及びNK細胞増多症を合併し、 幹細胞移植を予定しているX連鎖性リンパ増殖性疾患(XLP)の1例

小倉友美、辻陽一郎、子川和宏、梶原伸介、今井耕輔、野々山恵章(防衛医科大学校小児科)
牛腸義宏、前田美穂(日本医科大学小児科)
金兼弘和(富山大学小児科)

【緒言】X連鎖性リンパ増殖性疾患(X-linked lymphoproliferative disease, XLP)は、EBウイルスをはじめとする pathogen に対する免疫異常を呈する致死的免疫不全症である。その臨床像は幅広く、致死的伝染性単核球症(fulminant infectious mononucleosis, FIM)、血球貪食症候群(HPS)、低ガンマグロブリン血症、悪性リンパ腫の他、リンパ腫様肉芽腫症(lymphomatoid granulomatosis, LG)、リンパ性血管炎等を合併することもある。今回、我々は、LGと思われる頭蓋内病変、血球貪食症候群及びNK細胞増多症を合併し、治療に難渋しているXLPの1例を経験したので報告する。

【症例】症例は現在15歳の男児で、4人兄弟の第4子。第1子は低ガンマグロブリン血症があり、10カ月時に原因不明の感染症で死亡、第2子は1歳時にFIMにて死亡している。患児は1歳6カ月時、EBウイルス感染症に罹患するも重症化せずに経過し、以後低ガンマグロブリン血症を認め、定期的にガンマグロブリン補充療法(IVIG)を行われていた。14歳時、発熱、けいれんを主訴に入院。著明な肝脾腫を認め、MRIにて頭蓋内に腫瘤性病変を複数認めた。末梢血白血球は80%以上がlarge granular lymphocyte (LGL)であり、これらはCD3⁻,CD16⁺, CD56⁻であった。好中球減少、貧血及び血小板減少を認め、HPSと診断した。末梢血EBウイルスDNAは 7.0×10^3 copy/ 10^6 WBC (全血)であった。SAP蛋白の欠如及びSH2D1A領域の欠失を認め、XLPと確定診断された。HLH protocolに準じて免疫化学療法を開始し、いったん病勢は沈静化、頭蓋内腫瘤性病変も縮小した。しかし次第に病勢をコントロールできなくなり、多剤併用化学療法を開始した。今後、HPS, NK細胞増多症、LGと思われる頭蓋内病変のコントロールがつき次第、造血幹細胞移植を予定している。

EB ウイルス感染に伴う急性小脳炎と考えられた 1 例

原井朋美、金兼弘和、伊藤靖典、板澤寿子、本郷和久、宮脇利男

(富山大学大学院医学薬学研究部小児科学)

齋藤万里子 (射水市民病院小児科)

伊藤嘉規 (名古屋大学大学院医学研究科小児科学)

今回われわれは、EB ウイルス感染に伴い急性小脳炎を発症したと思われる男児例を経験したので、報告する。

【症例】7 歳、男児。2007 年 10 月上旬に微熱と咽頭痛を認めたが、抗生剤内服等により症状改善。しかし 1 週間後に再度咽頭痛を訴え、食欲低下、歩行時のふらつき、構音障害を認めたため、当科紹介入院となった。入院時に咽頭発赤および両側扁桃に白苔付着を認め、EB ウイルス初感染を疑った。また体幹失調、構音障害などの症状から小脳炎を疑った。

【検査結果】入院時の血液検査にて、EB.VCA-IgG 1280, EB.VCA-IgM 160, EBNA <10 であり、EB ウイルス初感染と診断した。リンパ球サブセットでは、HLA-DR 陽性 CD3 細胞の増加、CD4/8 比の逆転、CD20 細胞の減少を認め、EB ウイルス初感染を示唆した。また、入院時の CD8 TCRV β repertoire 解析では、V β 1 および V β 14 陽性 CD8+T 細胞の増加を認めた。血中 EBV-DNA 定量は 521 コピー/ml であったが、髄液中の EBV-DNA は陰性で、細胞数やタンパクの増加も認めなかった。頭部 MRI、脳波では、明らかな異常所見を認めなかった。

【経過】入院後、補液を開始。入院 5 日目には手で支えることなく座位をとれるようになり、その後咽頭痛は和らぎ、食欲良好となった。しだいに発語明瞭となり、起立時や歩行時のふらつきも軽減したため入院 16 日目に退院。なお、退院時の頭部 MRI でも異常所見は認めなかった。退院 1 か月後には無症状であった。考察:EB ウイルス初感染に伴い小脳炎をきたしたと考えられる症例を経験した。EB ウイルスは、成人例における急性小脳炎の原因・先行感染として知られている。また、小児でも頻度は多くないものの報告がなされている。病態としては、ウイルスの直接浸潤によるものや、免疫応答を介する場合が想定されているが、自験例では、髄液中で EBV-DNA は検出されず、CD8 TCRV β repertoire 解析において V β 1 および V β 14 陽性 CD8+T 細胞の増加を認めたことより選択的 CD8+T 細胞の免疫学的機序による小脳炎発症の可能性が考えられる。

EBV-HLH 関連病態における CD5 発現の意義

和田泰三、柴田文恵、東馬智子、馬瀬新太郎、荒木来太、堀澤 徹、清水正樹、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)、金兼弘和(富山大学大学院小児科学)
谷内江昭宏(金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻)

【緒言】HLH-EBV は、CD8+ T 細胞への EBV 感染とクローン性増殖が特徴であるが、その診断は病初期には必ずしも容易ではない。特に、血球減少、骨髄貪食像や高サイトカイン血症を伴う重症 IM との鑑別は、臨床症状や一般検査所見からは困難であることが多く、積極的な治療を開始すべきかどうか判断に迷う場合が少なくない。我々は、EBV-HLH においてクローン性に増殖している EBV 感染 CD8+ T 細胞が、特定の TCR V β を有し CD5 陰性 HLA-DR 強陽性の細胞としてフローサイトメトリーにより迅速かつ簡便に検出可能で、重症 IM との鑑別や治療効果判定など、臨床の場において極めて有用である可能性を報告した(第 17 回 EBV 研究会、Wada et al. Eur J Haematol 2007)。今回、我々がこれまでに経験した症例をまとめ、EBV-HLH 関連病態における CD5 発現の意義について検討した。

【対象と方法】重症 IM 3 例と EBV-HLH 2 例を対象とした(EBV-HLH の 2 例目は演題番号 5 と同一症例である)。各症例より末梢血を採取し、EBV コピー数測定、EBER1-ISH による EBV 感染細胞の特定、各種サイトカイン測定、リンパ球亜群の CD5 を含む表面抗原のフローサイトメトリーによる解析、TCR V β レパトア解析などを行い、臨床経過と比較した。

【結果】EBV-HLH の 2 症例では、いずれも CD8+ T 細胞への EBV の感染が認められ、1 例目は TCR V β 14、2 例目は TCR V β 3 陽性で CD5 陰性 HLA-DR 強陽性細胞のクローン性増殖が認められた。一方、重症 IM では、血球減少、骨髄貪食像や高サイトカイン血症が認められた場合でも、感染細胞は B 細胞であり、TCR V β レパトアに著しい偏りはなく、CD5 発現の低下した T 細胞亜群も検出されなかった。EBV コピー数は EBV-HLH でより高値をとっていた。重症 IM ではステロイド短期投与もしくは無投薬にて経過観察を行ったが、全例が軽快した。

【考察】血球貪食を伴う急性 EBV 感染の病態評価に CD5 発現を含めた 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が期待される。

Vβ3+CD8+T 細胞のクローン性増殖を認めた EB ウイルス関連血球貪食リンパ組織球症の一例

西田直徳¹⁾、榊久乃¹⁾、野村恵子¹⁾、金兼弘和¹⁾、宮脇利男¹⁾、谷内江昭宏²⁾、柳沢龍³⁾
富山大学医学部小児科¹⁾、金沢大学医学部保健学科²⁾、信州大学医学部小児科³⁾

今回 Vβ3+CD8+T 細胞のクローン性増殖を認めた EB ウイルス関連血球貪食リンパ組織球症(EBV-HLH) を経験したので報告する。

【症例】6歳男児。3週間持続する発熱のため当院受診。初診時 39°Cの発熱、頬部紅潮、左扁桃腫大、頸部リンパ節は腫脹し圧痛を伴い、肝は 4cm 腫大、脾腫は認めず。VCA IgG 陽性、VCA IgM 陽性、EBNA 陰性であり、リンパ球サブセットは HLA-DR+CD3+T 細胞が増加、CD4/CD8 比の逆転を認めたため伝染性単核症と診断し、経過観察となった。5 日後嘔気・嘔吐を認め再診。全身リンパ節腫脹、肝は 10cm 触知、血液検査で肝機能障害、血小板減少、低 Na 血症、凝固異常をみとめ、EBV-HLH の診断で入院となった。

【検査結果】入院時、上記異常の他、フェリチン著増、sIL-2R 高値を呈し、骨髄は低形成で血球貪食細胞を認めた。全身 CT 検査では胸腹水の貯留を認めたが、明らかな腫瘍性病変は確認されなかった。また TCR-Vβ レポートア解析で Vβ3+CD8+ T 細胞の異常増殖を認め、Vβ3+CD8+ T 細胞に EBV 感染を認めた。なお末梢血液中 EBV DNA は 3.8×10^7 copy/ml であり、TCRβ 鎖ならびに γ 鎖は再構成を認めた。

【経過】デキサメサゾン単剤投与を開始したが症状の改善は認めなかった。入院第 3 病日から JPLSG HLH-2004 プロトコールに従い治療を開始したところ、速やかに解熱し、全身状態と検査結果の改善を認めた。

【考察】TCR-Vβ レポートア解析で Vβ3+CD8+T 細胞のクローン性増殖を認めた EBV-HLH の 1 例を経験した。EBV-HLH ではステロイドのみで治療可能な症例もある一方で CyA や VP-16 にも反応しない例もある。自験例では VP-16 投与が著効したと考えられるが、EBV-HLH の治療戦略を考える上で TCR-Vβ レポートア解析などの免疫学的分析も有用かもしれない。

一卵性双生児の姉のみに発症し、妹から同系末梢血幹細胞移植を予定している
慢性活動性 EB ウイルス感染症の一例

望月一弘, 菊田 敦, 伊藤正樹, 佐野秀樹, 細矢光亮(福島県立医科大学医学部 小児科)

大戸 斉(福島県立医科大学医学部 輸血移植免疫部)

木村 悟(太田西ノ内病院 血液内科)

【緒言】今回、我々は一卵性双生児の姉のみに慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)を発症し、妹は EBV に対して通常の既感染パターンを呈している症例を経験した。今後、一卵性双生児の妹から造血幹細胞移植を予定しており、移植に関しては計画の段階だが、稀な症例と思われたので報告する。

【症例】18 歳の一卵性双生児の姉で、約 5 年前より口唇ヘルペス、発熱、肝脾腫を繰り返していた。2007 年 1 月より同症状が頻回となり、前医で精査されたところ末梢血中の EBV ゲノム上昇(4.7×10^5 コピー/ μgDNA)より上記と診断された。主な EBV 感染細胞は T 細胞および NK 細胞(T 細胞に優位)で、モノクローナルな増殖を示した。前医にて VP16+PSL+CyA による治療を開始された後、当院に転院、臨床症状は改善傾向を認めたが、EBV ゲノムは $10^6 \sim 10^7$ レベルと高値で推移した。その後、ステロイド剤減量と共に発熱、肝逸脱酵素の再上昇、肝脾腫の再増大を認めたため、現在は COOP(VCR+CPM+PSL+PCZ)と ABVD(ADR+BLM+VLB+DTIC)交代療法を行い、臨床症状は改善しつつある。一方、一卵性双生児の妹は生来健康で蚊アレルギーなく、EBV 抗体価は通常の既感染パターンで、EBV ゲノムは感度以下であった。本症例は遺伝学的に同一である一卵性双生児の一方にのみ CAEBV を発症した稀な症例で、CAEBV の成因を考える上で興味深い。また、本症例では EBV ゲノムが 10^5 レベルと高値で推移し、再燃を繰り返していることから、根治的に造血幹細胞移植が必要と考えている。移植に関しては計画の段階だが、今後、一卵性双生児の妹から Flu+LPAM をベースとした骨髄非破壊的前処置を用いた同系末梢血幹細胞移植を検討している。

非血縁者間臍帯血移植後ドナーNK細胞へのEBウイルス感染をきたした
CAEBV (NK type)の1例

小山真穂、中山京子、石原卓、近藤統、澤田明久、安井昌博、井上雅美、河敬世
大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科

【はじめに】CAEBV に対する治療の最大の目的は、EB ウイルスに感染した T/NK 細胞の根絶であり、現時点では造血幹細胞移植が唯一の根治的治療法である。しかしながら移植ソースが臍帯血の場合、EB ウイルスに暴露されていない臍帯血は、移植後に EB ウイルスに感染する。その場合 2 つの感染経路 (endogenous と exogenous)があり、われわれは exogenous infection を secondary primary infection と呼んでいる。今回 CAEBV に対する臍帯血移植後に、ドナーNK細胞への EB ウイルス感染をきたした 1 例を経験したので報告する。

【症例】30 歳女性。9 歳時に CAEBV (NK type)を発症し、PSL、IFN、免疫グロブリン大量療法、IL-2 などで寛解に至った。その後、EB ウイルス DNA 量は検出感度以下で経過していた。2005 年(14 年後)の定期検査で、無症状ながら EB ウイルス DNA 量が 4×10^6 コピー/mL、末梢血リンパ球中の NK 細胞が 61.7%と高値であり、再燃と診断した。同年 10 月に非血縁者間臍帯血移植を施行し、原病は寛解に至った。その後抗 EB ウイルス抗体はほぼ消失し、2006 年 7 月に EB ウイルスの secondary primary infection から B-LPD を発症し、R-CHOP 2 コースで軽快した。移植後一貫して complete chimera であったが、2007 年 8 月の定期検査で EB ウイルス DNA 量が 9×10^4 コピー/mL と高値だった。以後も無症状ながら EB ウイルス陽性は続き、感染細胞がドナーNK細胞であることを確認したため、加療目的で 2008 年 1 月に入院した。現在、感染細胞の根絶を目的として多剤併用化学療法を施行中である。

【まとめ】CAEBV に対する臍帯血移植後に、ドナーNK細胞への EB ウイルス感染をきたした非常に稀有な 1 例を経験した。臍帯血は、移植後に EB ウイルスに感染するが、その場合の臨床像や感染病理に関しては十分解明されていない。定期的な EB ウイルス抗体価および DNA 量のチェックが必要である。

NK type CAEBV の一例

森 健、金澤 育子、光田 好寛、今西 宏之、矢内 友子、早川 晶、竹島 泰弘(神戸大学小児科)
前田 太郎(宍粟総合病院小児科)、金兼 弘和(富山大学小児科)、出口 隆生(三重大学小児科)

慢性活動性 EBV 感染症(以下 CAEBV)は EBV に関連したリンパ増殖症であり、難治で長期予後が不良であることは知られているがその経過は多様であり、近年有用性が報告されている造血幹細胞移植についてもその時期や前処置などは未確立である。今回我々は、蚊アレルギー(以下 HMB)を契機に診断した NK type の CAEBV の一例を経験したので報告する。

症例は 9 歳男児、H17 10 月(7 歳時)以降水疱、圧痛を伴う左右の頸部リンパ節腫脹と発熱を繰り返し、近医でヘルペスウイルス感染症と診断されその都度 ACV にて治療されていた。H19 に入り虫刺症の際に発熱を伴うようになり HMB を疑われ精査加療目的で H19.8.8 当科外来受診となった。左耳介下部に圧痛を伴うリンパ節腫脹を認め、右下腿には直径 4cm の発赤、熱感、水疱を伴う虫刺症を認めた。その後 40°C を超える発熱を認め、8.31 より入院となった。WBC 5,500/ μ l, Hb. 11.3g/dl, Plt. 24.4x10⁴/ μ l, LDH 318IU/l, IgG 2,310mg/dl, IgA 267mg/dl, IgM 90mg/dl, IgE 35,842IU/ml, ferritin 205ng/ml, sIL-2R 1,490U/ml, EBV VCA IgG 160 倍、EBV VCA IgM 40 倍未満、EBV EBNA 抗体 40 倍未満、末梢血 NK 活性 52%であった。ACV にて諸症状は軽快したが HMB を認めるため EBV に関連し精査を行ったところ、末梢血白血球中の EBV DNA は 3.3x10⁵copy/10⁶ WBC、血清中で 6.2x10³copy/ml と増加を認め、サザン法による EBV-TR の解析でモノクローナルな増殖が確認され CAEBV と診断した。表面マーカー解析では CD3 21.64%, CD19 11.64%, CD56 67.49%と NK 細胞の増多を認め、細胞別の解析で単核球: 1.0x10⁸copy, CD56 陽性細胞: 1.7x10⁸copy, CD19 陽性細胞: 7.2x10⁷copy であったことより NK-type と診断した。HLA 適合同胞が得られず、現在は骨髄バンクドナーとのコーディネートを進めながら外来にて経過観察中であるが、HMB がコントロールできていれば全身状態は極めて良好に経過しており末梢血中の EBV ゲノム量も安定しているため、今後の化学療法及び造血幹細胞移植の時期や適応について苦慮している。

種痘様水疱症として発症した TCR $\gamma\delta$ -CAEBV の 1 例

谷内江昭宏(金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻)

刀祢裕美、和田泰三、東馬智子、笠原善仁、小泉晶一(金沢大学大学院医学系研究科小児科)

長谷川稔(同皮膚科)

全 陽、中田聡子(金沢大学附属病院病理部)

山本剛伸、岩月啓氏(岡山大学医歯薬総合研究科皮膚科学)

【緒言】種痘様水疱症は UV 刺激を契機として日光露出部皮膚に水疱形成、痂皮形成病変をくりかえす、比較的予後良好な慢性皮膚疾患とされてきた。一方、その多くで皮膚病変部へのリンパ球浸潤と EBV 感染細胞の存在が明らかにされ、EBV 感染がその発症機序に関与していることが強く示唆されている。また、一部の症例では長期の経過観察の後に HLH や悪性化など、予後不良な転帰をたどることも知られている。しかし、self-limited な経過をたどる大部分の予後良好症例と、一部の予後不良症例について、その発症病態の差異や早期の鑑別については不明の点が多く、今後の症例の蓄積が重要と考えられる。我々は最近、比較的典型的と思われた種痘様水疱症として発症、精査の結果、TCR $\gamma\delta$ -CAEBV と診断した小児例を経験した。

【症例】症例は 4 歳女児。2007 年 3 月(3 歳 7 ヶ月)頃より、鼻背～頬部にかけて小水疱を散在性に認めるようになった。掻痒感なく軽度の痛みを伴い、日光暴露により増悪する印象があった。頬部の水疱は痂皮化、色素沈着を残した。5 月の連休前後より上肢にも同様の皮疹を認めるようになった。いずれも、ヘルペス疹、湿疹、ポルフィリン症、虫刺症などの可能性が考慮されたが、否定的であった。光線テストは陰性。特徴的な経過と皮疹分布から種痘様水疱症が疑われ、皮疹部の生検と末梢血検索が施行された。

【検査結果】皮膚生検では真皮表層血管周囲への密なリンパ球浸潤を認めた。浸潤リンパ球の多くは CD3+ T 細胞と考えられたが、EBER-1 陽性細胞も散在、種痘様水疱症および類似疾患に一致した所見であった。末梢血 EBV コピー数は $4.4 \times 10^5 / 10^6$ WBC と著増、EBV-TR 解析では単クローン性の増殖が示唆された。末梢血では、TCR $\delta 2$ + T 細胞が 30% と増加、そのほとんどは HLA-DR、CD45RO を強く発現し活性化形質を示した。IMag を用いた細胞分離によりリンパ球亜群を単離、EBER-1 ISH により感染細胞比率を定量した。TCR $\gamma\delta$ + T 細胞のほとんどに EBV 感染が確認された一方、他の細胞亜群への感染は認められなかった。

【考察】本症例は肝機能障害、発熱、倦怠感などいわゆる全身症状は認められないが、血液検査所見からは TCR $\gamma\delta$ + T 細胞への EBV 感染と単クローン性増殖を伴う CAEBV であり、皮膚症状は感染細胞の特徴に関連した初期症状であると考えられた。今後、化学療法や将来の血液幹細胞移植を念頭に経過観察する予定である。

化学療法後に運動神経優位の末梢神経障害を認めた慢性活動性 EB ウイルス感染症

新井文子、廣田理子、長尾俊景、三浦修（東京医科歯科大学血液内科）

服部高明、渡辺睦房、富満弘之、横田隆徳、水澤英洋（東京医科歯科大学神経内科）

今留謙一、藤原成悦（国立成育医療センター研究所母児感染研究部）

【症例】48歳、男性【既往歴】腰椎すべり症

【現病歴】6ヶ月以上37-38度前後の発熱が持続したため当科を受診した。米粒から小豆大の多数の頸部リンパ節腫脹、肝機能障害をともなう肝脾腫に加え、EBウイルス抗体値（抗VCA-IgG抗体1280倍、抗EA-DR抗体640倍）および末梢全血中EBV-DNA定量値の高値(2.3×10^5 copies/ μ g DNA)を認めたため慢性活動性EBウイルス感染症と診断し加療のため入院した。感染細胞はCD4陽性T細胞であった。

【入院後経過】CsA150mg/day およびPSL60mg/dayによるクーリングに続き、CHOP療法を施行した。リンパ節腫脹の消失と肝機能の改善をみたが発熱は持続し、EBV-DNA定量値も 1.8×10^4 copies/ μ g DNAと依然高値であった。CHOP開始後19日後からCapizzi療法を開始した。ところがAraC4800mg投与後発熱、心嚢液貯留(Grade4、4)を認めたため2回のみで投与を中止、解熱をまって、一週間後にL-asparaginase(L-asparaginase)を投与したところ、L-asparaginase投与day4から両下肢の筋力低下が出現、急速に進行しday6には歩行不能に、day9ではわずかに足関節を背屈できるのみとなった。感覚障害は軽度であった。脳脊髄液検査では細胞数は8/ μ l(単核球)であったが蛋白は142mg/dlと上昇していた。末梢神経伝導検査では、左正中神経、左尺骨神経で伝導ブロックを認めた。腓腹神経生検では脱髄および軸索変性を認めたが神経細胞や血管内皮細胞にEBウイルスの感染は認めず神経血管周囲に炎症細胞の浸潤も認めなかった。一方EBV-DNA定量値は 8.5×10^2 copies/ μ g DNAとCapizzi療法開始前より著明に減少していた。脳脊髄液の蛋白細胞解離を伴う運動神経優位の神経障害であることからGuillain-Barré症候群を考え、免疫グロブリン大量療法を施行したところ、約1週間で右足の膝立てが可能となったが、投与3週間後再び不可能となり増悪した。PSL50mg/日の内服を開始したところ、10日で両膝立てが可能になり、約3週間後に末梢神経伝導ブロックが改善、PSL漸減後も改善を続け開始後2ヶ月で補助具の装着で歩行可能になった。

【考察】本例の神経障害は臨床所見は典型例ではないがGuillain-Barré症候群を第一に考えた。EBV感染症は同症候群に先行するウイルス感染症としてサイトメガロウイルスに次いで多いウイルス感染症であるが、通常は初感染に際しての発症である。再活性化に伴う報告例は調べた限り造血幹細胞移植後のリンパ増殖性疾患に伴った1例、CAEBVに合併した例は1例のみであった。本例は生検で神経血管へのEBウイルスの感染や細胞浸潤を認めなかったこと、PSLに反応し改善したことから何らかの免疫学的機序が発症に関与したと推測される。特に効果を認めた化学療法後に急速に発症していることから感染細胞の崩壊が契機となった可能性があり貴重な症例として報告する。

Capizzi 療法 AraC 投与時に高度の発熱、心不全を合併した慢性活動性 EB ウイルス感染症成人例 3 例の臨床経過の検討

新井文子、廣田理子、長尾俊景、三浦修（東京医科歯科大学血液内科）

今留謙一、藤原成悦（国立成育医療センター研究所母児感染研究部）

【目的】慢性活動性 EB ウイルス感染症（CAEBV）成人例の報告は少なく、最適な治療レジメンは確立されていない。私たちの施設で CsA、PSL によるクーリング、CHOP 療法に続き Capizzi 療法を施行した CAEBV 成人例 3 例について臨床経過を報告する。

【症例 1】24 歳女性。7 歳時に蚊刺過敏症、発熱、リンパ節腫脹で発症。16 年経過後、血球貪食症候群を発症し当科に入院。感染細胞は CD8 陽性 T 細胞。治療前 EBV-DNA 定量値は 1.4×10^5 copies/ μ g DNA であった。CsA100mg/day および PSL40mg/day によるクーリングに続き、CHOP 療法を施行、汎血球減少とリンパ節腫脹は改善したが、EBV-DNA は 4.1×10^5 copies/ μ g DNA と上昇をみた。CHOP 開始後 27 日後から Capizzi 療法を開始した。ところが 2 回目の AraC4000mg 投与後、発熱、血圧低下（Grade4、3）を認め治療を中止した。4 日後にこれらの症状は改善したが EBV-DNA は 3×10^5 copies/ml であった。HLA 一致同胞から骨髄移植を行い経過は良好、7 ヶ月後の時点で EBV-DNA は感度以下である。

【症例 2】48 歳男性。発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害で発症。感染細胞は CD4 陽性 T 細胞。治療前 EBV-DNA 定量値は 2.3×10^5 copies/ μ g DNA であった。CsA150mg/day および PSL60mg/day によるクーリングに続き、CHOP 療法を施行、リンパ節腫脹の消失と肝機能の改善をみたが発熱は持続し、EBV-DNA も 1.8×10^4 copies/ μ g DNA と軽度低下のみであった。CHOP 開始後 19 日後から Capizzi 療法を開始した。ところが 2 回目の AraC4800mg 投与後、発熱、心嚢液貯留（Grade4、4）を認めたため 2 回のみで投与を中止、解熱をまって、一週間後に L-aspi9600U を投与したところ、Guillain-Barré 症候群と思われる神経障害を発症した。EBV-DNA は 8.5×10^2 copies/ μ g DNA と著明に減少していた。

【症例 3】28 歳男性。発熱、リンパ節腫脹、末梢神経障害で発症。感染細胞は CD8 陽性 T 細胞。治療前 EBV-DNA 定量値は 4.2×10^4 copies/ μ g DNA であった。CsA200mg/day および PSL75mg/day によるクーリングに続き、CHOP 療法を施行した。リンパ節腫脹の消失と肝機能の改善をみたが発熱、神経障害は持続し、EBV-DNA 定量値は 6.6×10^3 copies/ μ g DNA と軽度低下のみであった。CHOP 開始後 65 日後から Capizzi 療法を開始した。ところが AraC5200mg 投与後発熱、心嚢液貯留（Grade3,4）を認め 2 回で投与を中止した。4 日後の症状が消失したため L-aspi10000U を投与した。

【結語】成人急性白血病に対する Capizzi 療法の報告では、Grade3,4 の発熱は 35%、心合併症は 1%未満と報告されている。当科では 3 例のみではあるが成人 CAEBV 試行例全例に高度の発熱と心不全症状を認めた。本疾患に特徴的な反応の可能性があるため報告する。

慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)における心血管病変の予後

宗内淳、大賀正一、石村匡崇、山脇かおり、池田和幸、山口賢一郎、野村明彦、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)

【背景】CAEBV 患者にはしばしば冠動脈拡張・瘤、心炎などの川崎病様の心血管病変がみられ、腸管病変や中枢神経病変とともに致死合併症と考えられている。この心血管病変の病態と治療を明らかにするため、単一施設において長期に観察した患児の心血管病変の経過と予後を検討した。

【対象と方法】1987年から2007年までに当科で診断された15名(男:女, 7:8)を対象とした。2000年以前の症例はStrausの診断基準を、それ以降は本研究会の診断指針によりCAEBVと診断した。優位なEBV感染細胞はT細胞が10例、NK細胞が3例、および不明は2例であった。CAEBVの発症年齢の中央値は6.3歳(範囲:1.2~17.8歳)であった。心電図、心エコーおよび胸部X線を診断からほぼ6か月毎に検査した。観察期間の中央値は8年(範囲:2~20年)であった。

【結果】9例(60%)に心血管病変を認めた。冠動脈病変4例(44%)、左心駆出率低下と心嚢液貯留が3例(33%)、完全房室ブロック1例、突然死が1例であった。主症状として発熱(78%, $p=0.04$)と血球減少(100%, $p=0.01$)を呈した患者の頻度は、心血管病変を有した群がなかった群より有意に高かった。CAEBV発症から冠動脈病変出現までの期間の中央値は3.4年(範囲1.8~8.6)であった。両側冠動脈病変は1例、左側のみは3例であった。冠動脈病変の平均最大径は4.4 mmであった。冠動脈病変を呈したものはすべてアスピリンを投与され虚血性発作をきたしたものはなかった。心血管病変を呈した9例中7例(78%)は病勢の進行または移植関連合併症にて死亡した。一方、非血縁臍帯血移植をうけて寛解した2例の冠動脈拡張は消失した。

【考察】冠動脈病変はCAEBV患者において最も頻度の高い心血管合併症であった。心血管病変は造血幹細胞移植によりEBV感染T/NK細胞が排除されれば治癒する可能性もあるが、生命予後不良の徴候となることが示唆された。

RICによる非血縁者間骨髄移植を施行した慢性活動性EBV感染症(CAEBV)の1例

渡辺祐子、力石健、阿部弘、小沼正栄、坂本修、笹原洋二、久間木悟、土屋滋

(東北大学大学院医学研究科小児病態学)

峯岸正好(東北大学輸血部)、谷内江昭宏(金沢大学医学系研究科保健学専攻)

木村宏(名古屋大学大学院ウイルス学)

【緒言】慢性活動性EBV感染症(CAEBV)は、伝染性単核症様の症状(IM様症状)が遷延・再発を繰り返す疾患であり最終的には造血幹細胞移植(BMT)を必要とするが、その時期や前処置については検討の余地がある。

【症例】今回我々は、reduced intensity conditioning regimen(RIC)による非血縁者間骨髄移植を施行したCAEBVの7歳男児を経験した。症例は3歳より全身皮疹出現。7歳でIM様症状あり、EBV-VCAIgG 2560倍/EA-IgG 1280倍/EA-IgA 160倍でCAEBVと診断。その後2ヶ月間微熱が続き、全身倦怠感、食思不振、冠動脈瘤合併、EBVゲノム数 1.3×10^5 copy/ μ gDNAを認め、抗血栓療法・ γ グロブリン大量療法施行後に当科へ転院をした。感染細胞はCD4陽性T細胞で、EBVクロナリティはモノクローナルに増殖、TCRV β レパトア分布ではV β 1に3倍のドミナントレパトアを認めた。またテトラマー解析では特異的CTLは検出されなかった。直ちにHLH2004プロトコールによる化学療法を開始し、速やかに解熱・肝機能改善をはかると同時に、化学療法による臓器障害をさけるべく早期BMTの適応ありと判断し、非血縁者間骨髄移植準備を開始した。しかし治療にも関わらず、移植直前にはEBV陽性の脳脊髄液を伴う、ADEM(acute disseminated encephalomyelitis)様の中枢神経系変化をきたした。移植はRIC(CY 750 mg/m²×4、Flu 30 mg/m²×4、TBI 3Gy)を用い、GVHD予防にはFK506とsMTXを用いた。移植後、Day25には末梢血EBVゲノム数が、Day35には髄液EBVゲノム数が検出感度未満になり、Day70のテトラマー解析ではCTLが検出された。Day75においてはドナータイプ優位の混合キメラの状態である。

【考察】今回我々はCD4陽性T細胞に感染し、中枢神経浸潤をしたCAEBVの1例を報告した。本症例はRICによるBMTを施行し、移植後早期に末梢血EBVゲノム数は検出感度未満になり、Day75においてドナー優位の混合キメラの状態である。今後BMTの時期、前処置の方法について、症例の蓄積が必要である。

骨髄非破壊的幹細胞移植(RIST)後の再発に対して、2回目のRISTにより寛解を維持している慢性活動性EBウイルス感染症の2例

近藤統¹⁾、澤田明久¹⁾、岡村隆行²⁾、森尾友宏³⁾、雀部誠⁴⁾、中山京子¹⁾、石原卓¹⁾、小山真穂¹⁾、安井昌博¹⁾、井上雅美¹⁾、河敬世¹⁾

大阪府立母子保健総合医療センター血液腫瘍科¹⁾、琉球大学医学部小児科²⁾
東京医科歯科大学小児科³⁾、松山赤十字病院小児科⁴⁾

【背景と目的】慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)の根治的治療法は造血幹細胞移植であり、最近では骨髄非破壊的幹細胞移植(RIST)が行われることが多い。筆者らも積極的に取り組んでいるが、RIST後の再発例に対する2回目のRISTの有効性を検討した。

【対象】慢性活動性EBウイルス感染症に対し、2回のRISTを行った8歳男児および9歳女児

【方法と結果】

(症例1) 8歳男児。経過中に血球貧食症候群を来し、診断後15ヶ月目にHLA一致同胞より骨髄移植を施行。前処置はL-PAM50mg/m²、Flu100mg/m²、Etp900mg/m²、ALG20mg/kgで赤血球除去処理後の移植細胞数は0.61x10⁸/kgであった。造血能は回復したが混合キメラ状態であった。初回移植から5ヶ月後に別のHLA一致同胞からTBI6Gy、Flu180mg/m²、CY50 mg/kg、ATG20mg/kgを前処置とした末梢血幹細胞移植(移植細胞数は5.7x10⁸/kg)を行い寛解を得た。

(症例2) 9歳女児。化学療法を計3コース施行もEBウイルス感染細胞を十分に減らすことができず、TAI6Gy、L-PAM70mg/m²、Flu180mg/m²、Etp200mg/m²、CY50mg/kg、ALG20mg/kgを前処置とし、診断後31ヶ月目にHLA4/6一致の臍帯血移植を行った。臍帯血解凍後の生細胞率が37%、移植細胞数は2.0x10⁷/kgであった。移植後に造血能の回復を認めたが、すべてレシピエント由来の細胞であった。血液中のEBウイルス量は一旦PCR法にて感度以下まで低下した後、再度増加に転じた。十分な造血機能の回復が得られていなかったこともあり、初回移植から7ヶ月後に再度HLA4/6一致の臍帯血移植を行った。前処置はL-PAM140 mg/m²、Flu180 mg/m²、Etp200 mg/m²、ATG20mg/kg、移植細胞数は4.0x10⁷/kgであった。2回目の移植にて完全キメラ、寛解を得た。

【結論】生着不全から再発、混合キメラから再発した2例のCAEBVに対して再度RISTを行い寛解が得られた。RISTは再発やPTLD、ウイルス感染症に留意する必要があるものの、今回の2症例ではRIST後の再発に対しても有用な治療法であった。

造血幹細胞移植を施行した慢性活動性 EB ウイルス感染症 15 症例の検討

後藤研誠、伊藤嘉規、渡邊友紀子、小島勢二(名古屋大学大学院小児科学)
岩田誠子、木村宏(同ウイルス学)

【目的】近年、慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)に造血幹細胞移植を行う症例が増加しているが、その適応・移植方法についてはまだ確立していない。今回、移植症例の予後因子を検討するため、後方視的に臨床的およびウイルス学的な解析を行った。

【対象・方法】1999年から2006年の間にCAEBVに対し造血幹細胞移植を施行し、当施設で移植前後の末梢血中ウイルス量を経時的に観察できた15例を対象とした。男/女は6/9、発症時年齢は平均8.5歳、診断時年齢は平均13.8歳、移植時年齢は平均16.3歳だった。EBV感染細胞はT細胞7例、NK細胞7例、不明1例であった。移植前処置は骨髄破壊的前処置が5例、非破壊的前処置が10例に行われた。ELISAにより数種のサイトカインおよび接着分子等を測定した。RT-PCR法によるLMP1遺伝子の発現およびダイレクトシーケンス法によるLMP1遺伝子C末端側の塩基配列を解析した。さらに、末梢血単核球および血漿中のウイルス量をreal-time PCR法により定量した。

【結果】15例中死亡は7例(死亡群)であり、うち6例では重篤な移植後合併症を認めた。生存8例中寛解は7例(寛解群)で、1例は再発した。発症から診断までの期間は、寛解群(平均1.7年)に比べ死亡群(平均9.5年)では有意に長かった($p=0.03$)。死亡群7例中5例で悪性リンパ腫などの重篤な合併症が3種類以上認められた。移植前の血清中IFN- γ 、IL-6、IL-10、トロンボモジュリン、Eセレクトリン濃度は両群間で有意差を認めなかった。LMP1遺伝子の発現および塩基配列は、両群間で差異を認めなかった。診断時の血漿中ウイルス量は、死亡群(平均 $10^{4.4}$ copies/ml)では寛解群(平均 $10^{2.5}$ copies/ml)に比べて有意に高かった($p<0.01$)。

【結論】CAEBVの移植例について検討し、重篤な合併症の多寡と血漿中のウイルス量が予後に関連することが示唆された。血漿中のウイルス量のモニタリングは重要と考えられた。

