

第20回EBウイルス感染症研究会

第6回血球貪食症候群研究会

プログラム・抄録集

開催日 平成22年3月6日(土) 12:30~18:45

会場 ベルサール八重洲 2階「Room A/B/C」

東京都中央区八重洲 1-3-7

八重洲ファーストフィナンシャルビル 2F TEL: 03-3346-1396

EBウイルス感染症研究会

世話人

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
笹原 洋二	東北大学大学院小児病態学
藤原 成悦	国立成育医療センター研究所母児感染研究部
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	自治医科大学小児科
谷内江 昭宏	金沢大学大学院小児科学
脇口 宏	高知大学医学部小児思春期医学

監査

岡村 隆行	市立堺病院小児科
-------	----------

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

第6回血球貪食症候群研究会

代表世話人

石井 榮一	愛媛大学
津田 弘之	熊本市民病院

幹事

小児科	今宿 晋作(高砂西部病院)、河 敬世(大阪母子医療センター) 八角 高裕(京都大学)
内 科	三浦 偉久男(聖マリアンナ医科大学)
基 礎	大島 孝一(久留米大学)、高田 賢蔵(北海道大学) 藤本純一郎(国立成育医療センター)、中村 栄男(名古屋大学) 山本 健(九州大学)
事務局	石井 榮一(愛媛大学)
会 計	大賀 正一(九州大学)
会計監事	安川 正貴(愛媛大学)

共 催 血球貪食症候群研究会／CSL ベーリング株式会社

会場のご案内

ベルサール八重洲

周辺地図



- 【交通】 「日本橋駅」 A7 出口 直結（東西線・銀座線・浅草線）
「東京駅」 八重洲北口 徒歩3分（JR線・丸ノ内線）

ご案内とお願い

研究会参加登録受付

- 1) 平成 22 年 3 月 6 日（土）午前 11 時 30 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。

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
 - ・一般演題の口演時間は、各プログラムをご参照ください。（質疑応答は、4-5 分程度です）
 - ・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

第 6 回血球貪食症候群研究会
当番世話人 熊本市民病院 津田 弘之
TEL: 096-365-1711

第 20 回 EB ウイルス感染症研究会

開 会 挨 拶

1 2 : 3 0 ~ 1 2 : 3 5

セッション 1

1 2 : 3 5 ~ 1 3 : 1 1

座長 岡野 素彦 北海道立衛生研究所

1. 心筋浸潤を合併した重症型種痘様水疱症:副腎皮質ステロイドと VP16 間歇療法による治療例

平井陽至、山本剛伸、藤井一恭、鈴木大介、岩月啓氏

(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学)

2. HLH-2004 プロトコール施行中に各種血液凝固・線溶系因子活性の亢進を認めた EBV-HLH の 1 例

大竹正俊、近岡秀二、鈴木力生(仙台市立病院小児科)

3. X-linked lymphoproliferative disease: An update

金兼弘和、宮脇利男(富山大学医学部小児科)

セッション 2

1 3 : 1 1 ~ 1 3 : 4 7

座長 木村 宏 名古屋大学大学院ウイルス学

4. 生体肝移植後に高 EBV-DNA 血症が持続する小児 11 例の検討

後藤研誠、伊藤嘉規、太田里永子、河辺慎司(名古屋大学大学院 小児科学)

岩田誠子、木村 宏(名古屋大学大学院 ウィルス学)

5. EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症における EBV 感染細胞の特徴

和田泰三、梅暁子、榊原康久、東馬智子、谷内江昭宏(金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)

柳沢龍(信州大学医学部小児科)、金兼弘和(富山大学医学部小児科)

6. 慢性活動性 EB ウイルス感染症患者の感染細胞源に関する検討

大賀正一¹⁾、石村匡崇¹⁾、土居岳彦¹⁾、高田英俊¹⁾、吉本五一²⁾、宮本敏浩²⁾、安部康信³⁾、
今留謙一⁴⁾、大島孝一⁵⁾、赤司浩一²⁾、原 寿郎¹⁾

1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学(小児科)、2) 同病態修復内科学、3) 同病態制御内科学

4) 成育医療センター、5) 久留米大学第二病理学

基礎

13:47~14:11

座長 藤原 成悦 国立成育医療センター研究所 母児感染研究部

7. EBウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスの作製と病態発現解析

今留謙一^{1,2}、矢島美彩子¹、川野布由子¹、中川温子³、新井文子⁴、市川紗弓^{1,5}、
森尾友宏⁶、大賀正一⁷、大石勉⁸、清水則夫⁵、山本直樹⁹、藤原成悦¹

1. 国立成育医療センター研究所 母児感染研究部、2. 国立成育医療センター 臨床研究センター
3. 国立成育医療センター 臨床検査部、4. 東京医科歯科大学血液内科学
5. 東京医科歯科大学難治疾患研究所 ウイルス治療学、6. 東京医科歯科大学小児科学
7. 九州大学小児科学、8. 埼玉県立小児医療センター感染免疫科
9. 国立感染症研究所エイズ研究センター

8. 転移抑制蛋白 Nm23-H1 と EBV

村上雅尚 (高知大学微生物、UPenn Microbiology)

Rajeev Kaul, Patricio Meneses, Tathagata Choudhuri, Erle S. Robertson (UPenn Microbiology)

Patricia S. Steeg (NCI)、大畑雅典 (高知大学微生物)

コーヒースタイル

14:11~14:25

シンポジウム

14:25~15:55

座長 大賀 正一 九州大学大学院成長発達医学
岡村 隆行 市立堺病院小児科

“CAEBV の治療指針の作成に向けて”

1. 低 γ -グロブリン血症と B リンパ球減少に慢性活動性 EBV 感染症を合併した 1 女性例

佐藤哲也、前田明彦、石原正行、高杉尚志、堂野純孝、久川浩章、藤枝幹也

脇口 宏 (高知大学医学部小児思春期医学教室)

上松一永 (信州大学医学研究科感染防御学)

2. EBV-associated T/NK-cell LPD の経過中におこった血球貪食症候群と考えられる 1 症例

小田裕造、大居慎治、遠藤章、漆谷義徳、中村里香、足立康二

松江赤十字病院・血液免疫腎臓内科

3. 緩徐進行性広汎性発達障害の臨床像を呈した慢性活動性 EBV 感染症の 1 例

岡本知子、岡成和夫、垣内辰雄、秋吉健介、是松聖悟、末延聡一、泉 達郎

大分大学小児科

**4. Epstein-Barr virus-positive T- or NK-cell lymphoproliferative disorder 成人例の臨床的特徴と
化学療法の効果**

渡部優子、高橋真由美、三浦修、新井文子 (東京医科歯科大学 血液内科学)

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)

5. RISTを施行した CAEBV 感染症 4 症例の臨床的検討

笹原洋二、渡辺祐子、鈴木信、齋藤由佳、渡邊庸平、新妻秀剛、小沼正栄、星能元、力石健

久間木悟、峯岸正好、土屋滋 (東北大学病院小児科、東北大学病院輸血部)

第6回血球貪食症候群研究会

16:15～17:05 【セッション1：原発性HLH・HPS】（発表12分 討議4分）

座長：愛媛大学 安川 正貴

1. XIAP 欠損症（X連鎖リンパ増殖2型）の1例

大内一孝¹⁾、今村俊彦¹⁾、納谷真由美²⁾、金兼弘和³⁾、趙美娜³⁾、宮脇利男³⁾
細井 創¹⁾

1) 京都府立医科大学小児科、2) 皇子山こどもクリニック、3) 富山大学医学部小児科

2. 血小板を用いた家族性血球貪食症候群3型の新たな迅速診断法

八角高裕¹⁾、村田祐樹¹⁾、井澤和司¹⁾、斎藤潤²⁾、西小森隆太¹⁾、白川龍太郎³⁾
堀内久徳³⁾、中畑龍俊²⁾、平家俊男¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科 発生発達医学講座 発達小児科学
2) 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞センター
3) 京都大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学

3. 日本における家族性血球貪食性リンパ組織球症の実態とその多様性

永井功造¹⁾、山本 健²⁾、藤原 弘³⁾、越智俊元³⁾、末盛浩一郎³⁾、田内久道¹⁾、
大賀正一⁴⁾、石井榮一¹⁾、安川正貴³⁾

1) 愛媛大学大学院小児医学
2) 九州大学生体防御医学研究所ゲノム集団遺伝学分野
3) 愛媛大学大学院生体統御内科学
4) 九州大学大学院小児発達医学

17:05～17:30 【セッション2：2次性HLH・HPS】（発表8分 討議4分）

座長：九州大学 大賀 正一

1. ループス関連血球貪食症候群の治療中に心房細動をきたした一例

西山 慶¹⁾、山村健一郎¹⁾、土居岳彦¹⁾、佐藤 薫¹⁾、堤 康¹⁾、池田和幸¹⁾、
藤島章義²⁾、須田正洋²⁾、高田英俊¹⁾、大賀正一¹⁾、原 寿郎¹⁾

1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野（小児科）
2) 九州大学病院臨床検査部

2. デング熱に合併した血球貪食症候群

辻 隆宏¹⁾、山崎 浩¹⁾、津田弘之¹⁾、岩越 一²⁾、高崎智彦³⁾

1) 熊本市民病院 血液・腫瘍科、2) 熊本市民病院 感染症科
3) 国立感染症研究所 ウイルス第一部

— — — — — 【 休 憩 】 — — — — —


《特別講演》 (17:30-18:45)

座長 津田 弘之 熊本市民病院 血液・腫瘍内科

“EBV⁺ T-cell lymphoproliferative diseases and hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disease in China.”

Department of Pathology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing

Dr. Zhou Xiaoge



**第 20 回 EB ウイルス感染症研究会
講演抄録**

Abstracts

一般演題 1

心筋浸潤を合併した重症型種痘様水疱症:副腎皮質ステロイドと VP16 間歇療法による治療例

平井陽至、山本剛伸、藤井一恭、鈴木大介、岩月啓氏

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学

【緒言】

発熱、肝障害と心筋浸潤を合併した重症種痘様水疱症患者(T細胞型)を経験した。骨髄幹細胞移植療法を拒絶したために、副腎皮質ステロイドと VP16 間歇療法で治療を開始し、良好に経過している。

【症例】 28 歳女性

【主訴】 顔面の紅色丘疹、発熱

【既往歴】 特記事項なし

【現病歴】 2001 年頃(23 歳)より頬部を中心に紅色丘疹が出現し、以後、出現・消退を繰り返していた。同時期より、40 度にも及ぶ高熱とリンパ節腫脹も認めるようになったが原因不明として対症的加療にて経過。

2005 年年末(28 歳)頃より、顔面の皮疹悪化を認め、2006 年 3 月当科紹介受診。

【紹介時検査所見】

WBC12800/ μ l RBC427 $\times 10^4$ / μ l Hb12.0g/dl Plt291 $\times 10^3$

AST30IU/l ALT35IU/l LD189IU/l Cre0.50mg/dl BUN9.6mg/dl Na140mmol/l Cl103mmol/l K4.1mmol/l Ferritin65.6ng/ml CRP0.2mg/dl IgG1522.0mg/dl IgA386.8mg/dl IgM124.0mg/dl S-IL2R418U/ml EA-IgG320 倍・VCA-IgG640

【特殊検査】

Crust: EBER 陽性 BZLF1 陽性(2006.11) 皮膚生検: EBER in situ hybridization 陽性、免疫染色 CD3+, CD4+, CD8+, CD20-, CD56-, TIA-1+, Granzyme B+

EBV ゲノム: PBMC1.01 $\times 10^5$ / μ g DNA serum1.46 $\times 10^3$ /ml DNA

PBMC: EBV-TR; monoclonal TCR C β 1; rearrangement- リンパ球サブセット CD3 96% CD4 94% CD8 16% CD56 44

【紹介後経過】

2007 年(30 歳)頃より動悸を自覚。2008 年 8 月(31 歳)頻脈、呼吸困難感にて救急搬送され入院。精査の結果、EBER 陽性 T リンパ球(CD3+, CD56-)の心筋浸潤を確認。骨髄移植は希望されず、副腎皮質ステロイド 20mg/日より開始。現在は副腎皮質ステロイド 15mg/日、VP-16 50mg/日(週 2 日)の内服にて通院加療中である。皮疹・肝機能含め全身状態は落ち着いており、EBV ゲノムも PBMC1.0 $\times 10^3$ -1.0 $\times 10^4$ / μ g DNA 程度で推移している。

【結語】

重症型種痘様水疱症の経過中に肝障害と心筋浸潤を経験した。病態としては末梢血中 EBER 陽性 T 細胞(おそらく γ δ T 細胞)の増生と同細胞の臓器浸潤が原因であると考えている。副腎皮質ステロイド、VP-16 間歇療法にて比較的良好な経過を得ているが、今後も EBV ゲノムの推移も含め慎重な経過観察が必要と考える。

一般演題 2

HLH-2004 プロトコール施行中に各種血液凝固・線溶系因子活性の亢進を認めた EBV-HLH の 1 例

大竹正俊、近岡秀二、鈴木力生(仙台市立病院小児科)

【緒言】HLH-2004 プロトコールは、VP-16、CsA および DEXA の併用による HLH に対する国際共同治療プロトコールである。今回、本プロトコール施行中に各種血液凝固・線溶系因子活性の亢進を認めた、EBV 再活性化による HLH の 1 例を経験したので報告する。

【症例】6 歳、女児。3 日間の高熱、血小板減少および肝機能障害のため紹介入院となった。右季肋下に肝を 5cm 触知し、圧痛が著明であった。Plt 4.4 万/ μ l、FDP 24.2 μ g/ml、D-dimer 13.55 μ g/ml、T-Bil 4.8 mg/dl、D-Bil 4.0 mg/dl、AST 789 IU/l、ALT 413 IU/l、LDH 1,994 IU/l、Ferritin 540 ng/ml、U- β 2MG 204,770 μ g/l、sIL-2R 11,700 U/ml と異常を認め、骨髄像では血球貪食像が散見された。第 5 病日に HLH と診断し mPSL pulse 療法により治療開始するも高熱が持続した。第 9 病日に HLH-2004 プロトコールの HLH 診断基準を満たし、同日より同プロトコールによる治療を開始した。治療開始時、総ビリルビン値が 6.7 mg/dl であったため、VP-16 は第 23 病日より投与量を 25% に減量して開始した。抗 EBV 抗体価の結果は既感染を示したが、EBV-DNA 検査結果より再活性化と判断された。経過は順調で第 64 病日に寛解基準を満たし、8 週間の初期治療で治療を終了とした。その間、第 20 病日より ATIII 活性が 200% 以上、第 26 病日より PT 値が 150% 以上の異常値が持続した。第 33 病日の凝固関連因子活性では第 II、V、VII、VIII、IX、X 因子活性、VWF 活性、プロテイン C 活性および PLG 活性の上昇がみられた。臨床症状はなく第 26 病日より 20 日間ヘパリン製剤の持続静注を施行したが、その後は無治療で経過観察した。凝固関連因子活性は漸次低下し、第 213 病日には凝固関連検査は全て正常化した。

【考察】本症例の凝固関連因子活性の異常亢進状態は DEXA ないし CsA による薬剤性の可能性を考慮させたが、同様の報告は検索した限り見出せず病因機序は不明である。

X-linked lymphoproliferative disease: An update

金兼弘和、宮脇利男(富山大学医学部小児科)

X-linked lymphoproliferative disease(XLP)は EB ウイルス感染に対する免疫応答の欠陥を有する先天性免疫不全症として 1975 年に Purtilo らによって報告された。1998 年に 3 つのグループからその責任遺伝子 SH2D1A/SAP が同定され、遺伝子診断が可能となった。私たちは 2001 年に遺伝子診断によって 9 家系の XLP を報告し、2002 年にはフローサイトメトリーによる迅速診断法の開発と新たな 3 家系の XLP を報告した。その後も全国から診断依頼を受け、これまで 20 家系の XLP を診断してきた。

また 2006 年に臨床的に XLP と診断されるが、SH2D1A/SAP 変異が見つからない 3 家系で BIRC4/XIAP 変異が同定され、XLP type2 と称されるようになった。これまで欧米を中心に 9 家系の XLP type2 の報告がされているが、2009 年にわが国で最初の XLP type2 を同定した。

本年 2 月 15 日にロンドンの Institute of Child Health にて” XLP symposium 2010” と称して世界で最初の XLP に関するカンファレンスが開催されることとなった。Alan Fischer, Bobby Gaspar, Alan Rickinson 教授を始めとする XLP に関わる研究者が一同に会する。今回このシンポジウムに参加する機会を得たので、最新の研究成果について紹介したいと考えている。

生体肝移植後に高 EBV-DNA 血症が持続する小児 11 例の検討

後藤研誠、伊藤嘉規、太田里永子、河辺慎司(名古屋大学大学院 小児科学)

岩田誠子、木村 宏(名古屋大学大学院 ウイルス学)

【目的】肝移植ではときに EBV 関連リンパ増殖症が発症するため、EBV-DNA 定量が薦められている。近年、肝移植後に無症候性のまま高 EBV-DNA 血症が長期間持続する症例が報告されるようになったが、その病態、長期予後は明らかでない。今回こうした症例について臨床的・ウイルス学的・免疫学的に解析した。

【対象と方法】1999 年～2007 年に当院で生体肝移植を施行した小児 31 例のうち、全血 EBV-DNA 量:5,000copy/ml 以上が 6 か月以上持続した症例を EBV 持続高値群(高値群)と定義し 11 例が該当した。高値群に該当しない EBV 抗体陽性者 20 例を対照群とし、疾患対照群として伝染性単核症(IM 群)14 例、移植後リンパ増殖症(PTLD 例)2 例を選択した。磁気ビーズによる感染細胞同定、IL-10 血中濃度測定、テトラマーによる EBV 特異的 CTL 定量、末血単核球の EBV 関連遺伝子発現解析を行い、比較検討した。

【結果】高値群の移植時年齢/観察期間の中央値は 1.3 歳/3.8 年で、ウイルス血症持続期間(5,000copy/ml 以上)は 1.5 ± 1.3 年だった。高値群では対照群に比し移植時 EBV 未感染例が有意に多かった。高値群の約半数で発熱・肝障害などを一過性に認めたが、PTLD に至った症例はなかった。感染細胞は全例で B 細胞が主だった。IL-10 濃度・テトラマー陽性細胞の頻度は、高値群と対照群との間に有意差を認めなかった。高値群における EBV 関連遺伝子の発現は IM 群・PTLD 例と異なり、LMP2、EBER1、BARTs が検出されたのみだった。

【結論】高 EBV-DNA 血症が長期間持続する一因として、極めて限られた潜伏感染抗原しか発現していないため免疫機構による排除から免れていることも一因と考えられた。

EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症における EBV 感染細胞の特徴

和田泰三、梅暁子、榊原康久、東馬智子、谷内江昭宏(金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)
柳沢龍(信州大学医学部小児科)、金兼弘和(富山大学医学部小児科)

【緒言】EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) は、EBV 感染により活性化した T 細胞やマクロファージが異常増殖し、高サイトカイン血症を呈する致死性の病態で、CD8+ T 細胞への EBV 感染とクローン性増殖が特徴である。我々は以前、EBV-HLH2 例において EBV 感染細胞が、CD5-/dim HLA-DR++ CD8+ T 細胞として同定可能であることを報告した (第 18 回 EBV 研究会)。本研究では、その後解析した EBV-HLH 症例でも同様の EBV 感染細胞の特徴が観察されるか否かを検討した。

【対象と方法】新たに診断された、HLH2004 診断基準を満たす EBV-HLH5 例を対象とした。各症例より末梢血を採取し、磁気ビーズ法によりリンパ球亜群の分離し、EBER1-ISH 法により EBV 感染細胞を同定した。また、フローサイトメトリーにより T 細胞レパトア解析、CD5 を含む表面抗原発現の解析を行った。EBV コピー数、各種血漿サイトカインの測定も行った。

【結果】CD5-/dim HLA-DR++ CD8+ T 細胞は、EBV-HLH では全例で著明に増加していたが、伝染性単核症やコントロール群では認められなかった。同細胞は特定の T 細胞レセプター $\nu\beta$ に特異的なモノクローナル抗体で認識され、大型化した細胞である場合が多かった。EBER1-ISH による検討から、EBV-HLH ではこれらの細胞が EBV 感染の標的であることが判明した。いずれの症例においても著明に増加していた CD5-/dim HLA-DR++ CD8+ T 細胞は、治療に伴い血清フェリチンや EBV コピー数と並行して減少した。

【考察】EBV-HLH における EBV 感染細胞は、モノクローナルに増殖する CD5-/dim HLA-DR++ CD8+ T 細胞として同定可能であり、EBV-HLH の早期診断および病勢評価を行う上で非常に有用な指標であると考えられた。

慢性活動性 EB ウイルス感染症患者の感染細胞源に関する検討

大賀正一¹⁾、石村匡崇¹⁾、土居岳彦¹⁾、高田英俊¹⁾、吉本五一²⁾、宮本敏浩²⁾、安部康信³⁾、
今留謙一⁴⁾、大島孝一⁵⁾、赤司浩一²⁾、原 寿郎¹⁾

1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学(小児科)、2) 同病態修復内科学、3) 同病態制御内科学
4) 成育医療センター、5) 久留米大学第二病理学

【背景と目的】本邦の慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)患者のほとんどは、EBV が T 細胞および NK 細胞に感染してクローン増殖する慢性単核球症であり、現在同種造血細胞移植が唯一の根治療法である。主たる感染細胞の EBV 量に応じて、T 細胞型と NK 細胞型に分けられるが感染様式とその起源は明らかでない。患者の感染細胞の分布と起源を明らかにするため、高純度分画細胞を用いて検討した。

【対象と方法】対象は、T 細胞型(患者 1~3)、NK 細胞型(患者 4~6)の 6 例。MACS beads と FACS を用いて高純度に細胞を分画し、real-time PCR と Southern blot 解析を行って EBV 量と clonality を検討した。

【結果】患者 1 では EBV 感染 V δ 2/V γ 9T 細胞が単クローン増殖していたが、 $\alpha\beta$ T 細胞にも少ない EBV 量を検出した。患者 2 と患者 3 では EBV 感染 CD4+ T 細胞のクローン増殖が示されたが、CD56+細胞と CD8+ T 細胞にもより少ないコピー数のウイルスを検出した。患者 4~6 では、CD3+ 細胞より CD56+ 細胞に EBV 量が多かった。Southern blot 解析における EBV-terminal repeats (TR)の mono/oligoclonal band(s) は、5 例の低 EBV 量を有する minor 感染亜群にも検出された。このうち 4 例の minor 感染亜群の EBV-TR サイズは、major 感染亜群が有するバンドサイズに一致した。一方、患者の骨髄由来 lineage negative CD34+ 細胞には EBV は検出されなかった。骨髄細胞に CD34 陽性かつ EBER1 陽性単核細胞を見出すことはできなかった。

【考察】以上の結果より、CAEBV 患者における EBV 感染は T/NK 前駆細胞の段階でおこりこれが末梢で増殖していること、しかし骨髄 CD34+ 造血前駆細胞はこの持続感染から免れていること、が示唆された。造血前駆細胞の分化段階における EBV 感染制御機構をさらに解析することにより、新規治療開発の標的が明らかになることが期待される。

EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスの作製と病態発現解析

今留謙一^{1,2}、矢島美彩子¹、川野布由子¹、中川温子³、新井文子⁴、市川紗弓^{1,5}、森尾友宏⁶、大賀正一⁷、大石勉⁸、清水則夫⁵、山本直樹⁹、藤原成悦¹

1. 国立成育医療センター研究所 母児感染研究部、2. 国立成育医療センター 臨床研究センター
3. 国立成育医療センター 臨床検査部、4. 東京医科歯科大学血液内科学
5. 東京医科歯科大学難治疾患研究所 ウイルス治療学、6. 東京医科歯科大学小児科学
7. 九州大学小児科学、8. 埼玉県立小児医療センター感染免疫科
9. 国立感染症研究所エイズ研究センター

EB ウイルス(EBV)の感染標的細胞は通常 B 細胞である。しかし、稀に T 細胞や NK 細胞に感染し、慢性活動性 EBV 感染症(CAEBV)など予後不良の EBV 関連 T,NK リンパ増殖性疾患を引き起こす。

これらの疾患では、EBV 感染細胞がモノクローナルあるいはオリゴクローナルに増殖するが、これまで疾患モデル動物は全く存在せず、その発症機構はほとんど解明されていない。

CAEBV は感染細胞の違いにより CD4、CD8、 $\gamma\delta$ -T、NK の 4 つのタイプに分けられる。我々は CAEBV の発症機構解明と治療薬開発への応用を目的とし、NOD/SCID/IL2R γ cnull (NOG)マウスを用いて CAEBV 異種移植モデルの作製を行い、以下の結果を得た。1) CAEBV 患者末梢血より PBMC を分離し NOG マウスへ移植すると全てのタイプで感染細胞が生着し、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、小腸などの臓器に感染細胞が浸潤していた。2) CD8、 $\gamma\delta$ -T、NK タイプでは、感染細胞を含む細胞分画のみを移植しても生着しなかった。3) CD4 タイプでは CD4 細胞のみを移植した場合にも生着した。4) CD8、 $\gamma\delta$ -T、NK タイプでは PBMC から CD4 細胞を除去したものを移植すると感染細胞は生着しなかった。5) 4 タイプ全てにおいて PBMC から感染細胞の分画を除去すると感染細胞は生着しなかった。6) TCR V β レパトワ解析を患者 PBMC と NOG モデル PBMC で比較したところ同一クローンの増殖が示された。7) サイトカインアレイと ELISA を利用してモデルマウス血漿中のサイトカインを測定したところ、患者血漿と同様に IL-8、IFN- γ 、RANTES の産生が示された。

NOG マウス異種移植モデルでは EBV 感染 T,NK 細胞の増殖やサイトカイン産生など CAEBV の病態が再現されていることが示された。また、感染細胞の生着には CD4 細胞が必要であることが明らかとなった。これにより EBV 感染 T/NK 細胞は明らかな腫瘍細胞とは異なることが示された。本モデルは EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患の発症機構解明と新規治療薬の開発につながると考えている。

転移抑制蛋白 Nm23-H1 と EBV

村上雅尚 (高知大学微生物、UPenn Microbiology)

Rajeev Kaul, Patricio Meneses, Tathagata Choudhuri, Erle S. Robertson (UPenn Microbiology)

Patricia S. Steeg (NCI)、大畑雅典 (高知大学微生物)

目的: 癌転移抑制遺伝子産物 Nm23-H1 が EBV 核蛋白と結合することを Y2H にて見出した。この結合の意義を分子生物学的に解析する。

対象と方法: *in vitro*, *in vivo* における解析、および高転移性細胞株を用いて Cell motility および癌転移抑制における影響をマウスモデルにて検討。

結果: Nm23-H1 は EBV 核蛋白 EBNA3C および EBNA1 と *in vitro*, *in vivo* にて結合し共在した。Nm23-H1 の局在が EBV 感染細胞(EBNA3C および EBNA1 発現細胞)において核内に移行していることを見出した。EBNA3C, EBNA1 の発現下において *in vitro* の系で Cell motility が Nm23-H1 による抑制より救出された。また、これはモデル動物実験においても同様の結果を得た。

結論: Nm23-H1 と EBV 核抗原 EBNA1, EBNA3C は結合し共在すること、そして EBV の感染により Nm23-H1 の細胞内における局在が変わることを見出した。*in vitro* における Cell migration assay およびマウスを用いた癌転移実験において、Nm23-H1 の影響は「転移」においてのみ認められ、「造腫瘍性」には関係しないことを明らかにした。Nm23-H1 は Kinase 活性を持つことから、EBV 感染細胞における核内移行の意味を今後検討する。

References: Mol Cell Biochem. 2009 Sep;329(1-2):131-9.

J Virol. 2007 Oct;81(19):10352-61.

J Virol. 2005 Feb;79(3):1559-68.

Nat Med. 2001 Mar;7(3):350-5.

シンポジウム 1

低 γ -グロブリン血症と B リンパ球減少に慢性活動性 EBV 感染症を合併した 1 女性例

佐藤哲也,前田明彦,石原正行,高杉尚志,堂野純孝,久川浩章,藤枝幹也

脇口 宏 (高知大学医学部小児思春期医学教室)

上松一永 (信州大学医学研究科感染防御学)

[はじめに]慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)として経過観察中に,低 γ -グロブリン血症を来した 1 例を経験したので報告する.

[症例] 21 歳女性. 13 歳時から副鼻腔炎を反復し抗菌療法で改善していた.17 歳時から発熱,口腔粘膜びらんを反復,下顎,頬部に皮疹が出現し当院皮膚科で種痘様水疱症と診断された. EBV-VCA-IgG 1280 倍, EA-IgG160 倍, EBNA 陰性で,末梢血 EBV ゲノム量は 3,000 コピー/ μ gDNA と上昇していた. 感染細胞の主座は T 細胞(CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞の両者)であり,鼻粘膜,皮膚組織 EBER-in situ hybridization で陽性であることから, CAEBV の診断で当科外来経過観察されていた.発熱,口腔病変はステロイド内服で一旦軽快するが,再燃を繰り返した.持続する発熱を主訴に,肺炎,副鼻腔炎,気管支拡張症の診断で当科紹介入院した.入院時検査で EBV のモノクローナルな増殖を確認した.IgG 462 mg/dl と低 γ -glob 血症を認め,B 細胞著減とメモリー B 細胞の欠損が認められ,分類不能型免疫不全症(CVID)様の病態と考えられた. 抗菌剤, γ -グロブリン投与で症状は軽快しているが,根治目的で,今後移植を検討している.

[結語]自験例において,CAEBV と免疫不全の因果関係,病態形成のメカニズムについて現在解析中である.

[謝辞]高知大学耳鼻咽喉科濱田昌史先生,小森正博先生,皮膚科池田光徳先生,中嶋英貴先生,病理診断部松本学先生に深謝します.

EBV-associated T/NK-cell LPD の経過中におこった血球貪食症候群と考えられる 1 症例

小田裕造、大居慎治、遠藤章、漆谷義徳、中村里香、足立康二

松江赤十字病院・血液免疫腎臓内科

【はじめに】Epstein-Barr virus(EBV)は飛沫感染により B 細胞に感染し、多くは不顕性感染、非特異的感染に終わるが、ときに伝染性単核球症を発症する。通常は EBV が B 細胞に感染し潜伏感染を維持する、しかし EBV が活動性に感染し様々な症状を呈することがあり、まれに慢性活動性 EBV 感染症を発症することがある。症状としては典型的には発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹を呈し、EBV の抗体価陽性、EBV DNA 量の高値を呈する。今回、若年成人に発症した EBV-associated T/NK-cell LPD の経過中におこった血球貪食症候群と考えられる 1 症例を経験したので報告する。

【症例】症例は 27 歳男性。平成 21 年 6 月頃、右浅頸リンパ節の腫脹があり近医受診したが経過観察するよう言われた。11 月健康診断で尿所見に異常があり近医受診したところ蛋白尿があり当院膠原病腎臓内科紹介受診し血液検査で汎血球減少を認め血液内科紹介受診となる。

【身体所見】身長 169cm、体重 61.1kg、体温 37.6℃、血圧 114/40mmHg、心拍数 90/min、眼瞼結膜に貧血あり、扁桃腺大なし、浅頸右 3 センチくらい左 2 センチくらい腫瘍あり、その他リンパ節腫脹無し心音正常、呼吸音正常、腹部、肝脾腫なし、腫瘍触知せず

【検査所見】WBC1000, Hb7.6, PLT37000, myeloblast0, promyelocyte0, myelocyte3.0, metamyelocyte3.5, stab19.0, seg36.5, blast0, BUN14.2, Cre0.65, UA5.3, CRP0.18, VCA-IgM<10, VCA-IgG320, EBNA<10 であった。11 月 18 日骨髓穿刺にてリンパ球様の芽球があり、MPO 陰性、エステラーゼ陰性、PAS 陰性。11 月 20 日 PET 施行し左頸部、肝臓、脾臓に取り込みがあり。11 月 27 日右浅頸リンパ節生検を施行した。

【治療経過】malignant lymphoma(T-cell lymphoma)の診断のもと、12 月 2 日より CHOP 療法を施行した、12 月 3 日より解熱したが、12 月 8 日より熱発があり、12 月 8 日血液培養で陰性、メロペンを投与した。12 月 8 日右浅頸リンパ節縮小し CHOP の効果があると考えられた。12 月 13 日よりファンガードを投与し、12 月 14 日の血液検査にて WBC100, Hb6.2, PLT1.3, CRP3.61, t-Bil1.6, c-Bil0.8, AST177, ALT220, LDH646, ALP1629 と肝酵素が上昇しており、薬剤性肝障害を考慮し 12 月 14 日よりファンガード中止してイトリゾールとし、解熱がないためバンコマイシンも投与した。12 月 14 日右浅頸リンパ節増大。12 月 15 日の CT にて軽度肺水腫あり肝脾腫あり、心エコーにて心不全なし。12 月 16 日血液検査にて WBC100, Hb7.4, PLT1.1, CRP3.17, t-Bil5.1, c-Bil3.9, AST270, ALT3.5, LDH1243, ALP2356, フェリチン 57210.0 と骨髓不全、肝酵素等の上昇を認め、CT にて肝脾腫があり malignant lymphoma の悪化と診断した。その後、11 月 27 日右浅頸リンパ節生検の専門施設へのコンサルトの結果、EBER-ISH (EB virus encoded small RNA in situ hybridization)にて EBV-associated T/NK-cell LPD と診断された。血液検査にて EBV-DNA 200000 であった。フェリチン高値で血球貪食症候群が考えられ、12 月 18 日より HLH2004 の治療に準じてデカドロン、サンデイミュンを連日投与ベブシドを週 2 回投与を開始した。量を漸減して 8 週間投与予定で、2 月 11 日で 8 週目の予定である。血液検査上、WBC100, Hb6 台、PLT10000 台が継続し、濃厚赤血球、血小板の輸血を継続して要したが、1 月 13 日より十全大補湯を投与したところ、1 月 18 日の血液検査にて WBC500, Hb6.9, PLT31000 と増加の兆しが見られた。1 月 14 日の EBV-DNA は 200 と著減しており現在の化学療法が著効していると考えられた。今後の治療として同種骨髓移植を考えている。

【まとめ】EBV-associated T/NK-cell LPD の経過中におこった血球貪食症候群の 1 例を経験した。確定診断が困難で、EBER-ISH と EBV-DNA にて診断した。フェリチン値の異常高値があるため脾臓等での血球貪食症候群も考えられ、病勢が強く HLH2004 の治療に準じて治療を行い現在軽快している。今後の治療として同種骨髓移植を考えている。

緩徐進行性広汎性発達障害の臨床像を呈した慢性活動性 EBV 感染症の 1 例

岡本知子、岡成和夫、垣内辰雄、秋吉健介、是松聖悟、末延聡一、泉 達郎
大分大学小児科

【緒言】慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) は、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などが遷延、反復し、時に血球貪食症候群や悪性リンパ腫に進展する予後不良な疾患である。一方、慢性疲労症候群 (CFS) は、発熱、疲労、リンパ節腫脹、活動低下に伴ううつや不安障害、認知能低下、登校拒否や引きこもりの症状を呈し、原因の一部に EBV 感染が示唆されているものもある。今回、対人的相互反応の障害、常同的な行動、限定的な興味など広汎性発達障害の臨床像を呈し、その病態が緩徐進行性に増悪していると診断した CAEBV の 1 例を経験した。

【症例】15 歳男児。身長 154.5cm(-2.5SD)、体重 50kg(-1.0SD)、頭囲 54cm(-0.9SD) 乳児期までの精神運動発達は正常。4 歳頃より発熱を反復し、多動、固執性も認めていた。学童期以降も年数回の入退院を反復し、学校を休むことが増え、中学校に進学してからは登校拒否となった。15 歳時、39°C の発熱が遷延し、汎血球減少が進行。骨髓検査で貪食像は著明ではないが、EBER 陽性。血中 EBV-DNA 2,400copy/10⁶WBC と上昇も認め、CAEBV と診断された。PSL/CyA/VP-16、CHOP 療法を施行するもウイルスコピー数の抑制は困難で、PSL 漸減に伴い発熱を繰り返すため、紹介入院。

【検査】EBV VCA IgM 10 倍未満、VCA IgG 160 倍、EBNA 10 倍未満、血中 EBV-DNA 23,000copy/10⁶WBC、髄液：細胞数 6/3 μ l、蛋白 41mg/dl、糖 42mg/dl、髄液中 EBV-DNA 190copy/10⁶WBC、頭部 MRI：軽度脳萎縮、両側内包後脚に T2WI で斑状の高信号域。WISC-III：7 歳時 PIQ 90、VIQ 86、FIQ 87、15 歳時 PIQ 58、VIQ 87、FIQ 68。

【考察】緩徐進行性広汎性発達障害の臨床像を呈している CAEBV の男児例を経験した。CAEBV では一部に脳萎縮や髄膜炎、脳炎/脳症、小脳失調などの中枢神経合併症の報告はあるが、神経症状や中枢神経病態に関する検討は乏しい。本児例では脳炎や脳脊髄炎の所見は認めなかったが、大脳萎縮や髄液蛋白の上昇、髄液中 EBV DNA 量の上昇を認めた。本症例でみられた慢性進行性の精神症状の基礎病態、CFS との異同を検討した。

Epstein-Barr virus-positive T- or NK-cell lymphoproliferative disorder 成人例の臨床的特徴と 化学療法の効果

渡部優子、高橋真由美、三浦修、新井文子 (東京医科歯科大学 血液内科学)
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】 Epstein-Barr virus-positive T- or NK-cell lymphoproliferative disorder(EBV-TNK-LPD)成人例の報告は少なく病態は明らかでない。また小児例への治療法がそのまま適応されており、効果が検証されていない。それらを明らかにするため、当科経験例および論文報告例を後方視的に解析した。【方法】 当科で治療を行った EBV-TNK-LPD 成人例 4 例の治療効果を解析した。さらに論文から抽出した症例を加え、成人発症例の臨床像と病態を解析した。論文報告例は診断基準を満たし、発症年齢が明らかに 20 歳以上で、EBV 感染細胞が同定された症例を選択した。【結果】 当院の治療経験症例は 4 例。男性 2 名、女性 2 名。発症年齢は 1 例のみ 7 歳で発症、他 3 例は 28~48 歳の発症であった。治療開始年齢は 24~48 歳。感染細胞は CD8 陽性 T 細胞 3 例、CD4 陽性細胞 1 例であった。4 名全例に cyclosporine A と prednisolone による前治療(CP 療法)に続いて CHOP 療法を施行した。効果は、発熱等の臨床症状の改善を 3 例で認めたが、末梢血中 EBV-DNA 量は 1 ログの減少を 1 例で認めたのみで 3 例は減少を認めなかった。大量 cytarabine 療法を 3 名に施行したが、grade 4 の高熱もしくは心嚢水貯溜を全例に認め投与を中止した。非骨髄破壊的前処置に続く骨髄移植により全例寛解を得た。次いで論文から抽出した 33 例を加えた成人発症例 36 例を解析した。男性 23 名、女性 13 名。年齢は 20~84 歳(中央値 35.5)。診断前罹病期間は数週間~108 ヶ月 (中央値 19)で、小児発症例と比較し経過が短い傾向があった。感染細胞は T 細胞 32 名、NK 細胞 4 名で、それぞれが同率の小児例に対して T 細胞感染型が多かった。抗 EBV 抗体価は、VCA-IgG および EA-IgG が高く、VCA-IgM は低値で再活性化からの発症と考えられた。経過の記載のある 30 例中 22 例 (66.7%)が死亡しており、内 15 例は一ヶ月以内の死亡であった。【考察】 成人の EBV-TNK-LPD は既存の化学療法に抵抗性をしめし骨髄移植が有効であった。また成人発症例は小児発症とは異なり T 細胞型が多く、急速に進行し予後が悪い傾向があった。病態の解明と適切な治療法開発のために、更なる症例の解析が必要である。

RIST を施行した CAEBV 感染症 4 症例の臨床的検討

笹原洋二、渡辺祐子、鈴木信、齋藤由佳、渡邊庸平、新妻秀剛、小沼正栄、星能元、力石健、久間木悟
峯岸正好、土屋滋 (東北大学病院小児科、東北大学病院輸血部)

目的:慢性活動性 EBV 感染症(CAEBV)に対する造血幹細胞移植においては、その施行時期、移植前化学療法の必要性、至適前処置法の確立、血管障害を主とする治療関連毒性(RRT)の軽減が臨床的課題となっている。

対象と方法:今回我々は、T 細胞型 2 例と NK 細胞型 2 例の計 4 症例に対して、Fludarabine(Flu)+Cyclophosphamide(CY)+low dose TBI を用いた RIST を施行したので、その臨床経過を検討した。

結果:症例 1 は 8 歳男児。CD4 陽性 T 細胞感染型で、発熱、全身皮疹に対して、Cooling 療法後、非血縁者間骨髄移植を施行した。EBV ゲノムの消失は速やかで、免疫抑制剤の調節により完全キメラとなった。症例 2 は 8 歳男児。CD4 陽性 T 細胞感染型で、前治療なしで同胞間骨髄移植を施行し、完全キメラとなった。しかし一旦消失した EBV ゲノムが急性 GVHD に対するステロイド投与を機に CD4 陽性細胞に再検出され、感染細胞の詳細を検討後、経過観察中。

症例 3 は 21 歳女性。NK 細胞感染型で、前治療なく非血縁者間骨髄移植を施行して完全キメラとなり EBV ゲノムは消失した。クームス陽性溶血性貧血と血小板減少症を合併し、免疫抑制剤を継続中。症例 4 は 19 歳男児。NK 細胞感染型で、前治療なく非血縁者間骨髄移植を施行し完全キメラと EBV ゲノム消失を得た。血液型不一致による赤芽球癆は、Rituximab 投与で改善。

結論:4 症例全体において、その移植時期は、症例 1 のみ cooling 療法を施行したが、全症例で化学療法を施行せず、病状安定期に RIST を施行した。Flu+CY+low-dose TBI にて最終的に完全キメラを得たが、経過中の混合キメラの克服には、免疫抑制剤の早期減量にて対応した。EBV ゲノムの消失は同胞間の症例 2 を除き 3 例で速やかであった。全例で血管関連を含めて RRT は軽微であった。全例生存中で、移植後 QOL は良好に保たれている。

今後、RIST による最適な移植時期、方法について全国規模で症例を蓄積し
検証する必要があると思われた。

第 6 回血球貪食症候群研究会
講演抄録

Abstracts

特別講演

Clinicopathologic features of hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disease in China

ZHOU Xiao-ge*, JIN Yan, HE Le-jian, XIE Jian-lan, ZHENG Xiao-dan, ZHENG Yuan-yuan, ZHANG Yan-ning, ZHANG Shu-hong.

*Department of Pathology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHOU Xiao-ge (E-mail:arhus@ccp.net.cn Tel:86-10-63139284)

[Abstract] Objective To study the clinicopathologic features of hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disease (HV-like-LPD) in China. **Methods** Using routine haematoxylin and eosin staining, immunohistochemistry, EBV in situ hybridization and TCR gene clonal amplification as well as clinical data analysis, twenty-one cases of HV-like-LPD were studied retrospectively for their clinical features, morphology, immunophenotype, EBV infection status and TCR gene clonality. **Results** In this study there were 21 patients including 13 males and 8 females. The ratio of male to female was 1.6:1. The age of the patients ranged from 3 to 48 years old with median age of 8 years old, in which most patients were under 15 years old and only one was 48 years old with HV-like-LPD persistent for 46 years. All the 21 patients presented vacciniforme vesicles on sun-exposed areas of skin and 10/21 (47.6%) patients had the lesions on non-exposed areas of skin as well. The papulovesicular lesions located mainly at face, cheeks, ears, dorsal hands, forearms and feet. Some of the lesions in non-exposed areas were mainly seen at trunk, legs and arms. One patient had an obvious eyelids swelling and the oldest one had legs swelling. The skin eruptions exhibited a course of erythematous papules, vesicles, necrotic ulcers, crusts and atrophic scars. In the earlier period of the disease recurrent episode of lesions occurred usually in spring and summer, and had regression in autumn and winter. The skin rashes occurred usually with a high fever simultaneously. The high fever ranged from 38-41°C were recorded in 14/21(67%) patients. Other seven patients did not have fever. Hepatosplenomegaly and lymphadenopathy were found in 3/21 (14%) cases. Hepatosplenomegaly was found in 2/21 (9.5%) cases and lymphadenopathy was found in 4/21 (19%) cases. Mosquito bite allergy was present in 6/21 (28.5%) patients. Follow-up data was available in 14/21 (67%) patients. Two of the 14 patients (14%) were died of liver dysfunction and multiple organ dysfunction, respectively. Both of them had high fever, skin lesion on non-exposed areas. One had sensitivity to mosquito bites as well. Other 12 patients are still alive. One of them has been free of the disease for 3 years. A patient (case 5) with lymphomatoid morphological skin lesions had 6 years history of HV and still study in the school. He still has hypersensitivity to mosquito bite, but only exhibiting skin swelling without vesicular formation at the bite site. All of the live patients had a better condition at winter time than other seasons. The time from onset of the disease to diagnosis was 0.5 month to 64 months with median time of 19.8 month with an exception of the elder patient who took 46 years for diagnosis. The duration of follow-up since diagnosis of the disease was from 1 to 54 months with median time of 16 months.

Serum test for EBV antibodies had been carried out in 7/21 (33%) patients and had been found EBV-VCA-IgG+ in 6 cases, EBV-VCA-IgA+ in 1 case, EBV-VCA-IgM+ in 2 cases, EA-IgG+ in 2 cases, NA-IgG+ in 5 cases, EBV-IgG1:2560 and 1:1280 in 3 and 1 cases, respectively. Serum IgE was 1:2185 in

one case (case 21).

EBV DNA in blood was analyzed by PCR in 3 cases with EBV copies of 6.87×10^6 , 1.19×10^7 and 9.31×10^9 , respectively.

Histologically, these patients had cutaneous lesions of reticulate degeneration in epidermis, necrosis in epidermis and subjacent dermis, and infiltrates in dermis. The infiltrates composed of many lymphocytes, some histiocytes, a few eosinophils and occasional neutrophils. The lymphoid cells were small to medium-sized with mild to moderate irregular nuclei and without obvious nucleoli. Most of lymphocytic infiltrates gathered at the perivascular and periappendageal areas. In some cases the infiltrates of lymphoid cells extended to lower fat tissue. Diffuse sheet of lymphocyte infiltration and blood vessels infiltrated with atypical lymphocytes in dermis were seen in some cases. The degree of atypical cells was variable in case to case. The cases with marked atypical lymphocytes looked like lymphoma morphologically.

Eighteen of twenty-one cases had been performed for immunophenotypic analysis. Most of the infiltrates in dermis of the biopsy specimens in all of the 18 cases were demonstrated to be T cells with CD3+ and CD20-. NK cells were found only in 4 cases with CD56 expression in dermis as well. All 18 cases expressed cytotoxic molecules such as TIA1 and/or granzyme B. The number of cells of CD8+ more than CD4+ was seen in 3 cases. In contrast, the number of CD4+ over CD8+ cells was found in 6 cases. In two cases both CD4 and CD8 were negative. Ki-67 proliferative index was variable in cases to cases from 20% to 70%. Pan T antigens including CD2, CD3, CD5 and CD7 were performed in 10 cases. All of them were not found loss of the pan T antigen with exception of two cases with CD7 negative. Many histiocytes were demonstrated with CD68 positive in dermis and especially in subcutaneous fat tissues.

EBER were detected in all of 21 cases with a variable number of EBER+ cells arranged from 8 to over 100 cells per high power field in different cases. In one case (case 9), a skin nodule on face was cut for biopsy examination in winter time and been demonstrated to be the soft wart. In the superficial dermis beside the wart, very few scattered lymphocytes showed EBER positive. It is comparison with the many EBER positive cells in the lesion in episode of HV-like eruption in summer time.

LMP1 was performed only in one case with negative result.

TCR gene rearrangement for clonality analysis was performed using BIO-MED2 protocol in 8 cases, in which clonal results were found in 6 cases (75%), polyclonal in one case and poor DNA without amplification in one case.

Treatment : Regimen of mother's PBMC infusion was used to one case of HV-like-LPD and other 3 CAEBV cases. The rashes and adenopathy of patient with HV-like-LPD improved in a week after the infusion. Two months later, he had low grade fever, but no lymphadenopathy occurred. He received another four infusions of $2-4 \times 10^8$ cells/kg from his mother, and the fever went off. He got a complete remission.

In conclusion, HV-like-LPD is an EBV associated T/NK cell lymphoproliferative disease, and most frequently involves children. This disease is a life-threatening for some patients, but it can be persistent for several decades and even spontaneous regression in some cases. Mother's PBMC infusion may be an effective regimen for treatment of HV-like-LPD (as well as CAEBV).

Clinicopathologic features of Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood in China

ZHOU Xiao-ge*, JIN Yan, HE Le-jian, XIE Jian-lan, ZHENG Yuan-yuan, ZHANG Yan-ning, ZHANG Shu-hong.

*Department of Pathology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHOU Xiao-ge (E-mail: arhus@ccp.net.cn Tel: 86-10-63139284)

[Abstract] Objective To study the clinicopathologic features of systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood (CSEBV⁺T-LPD) in China. **Methods** Using routine haematoxylin and eosin staining, immunohistochemistry, EBER in situ hybridization and TCR gene clonal amplification as well as clinical data analysis, 30 cases of CSEBV⁺T-LPD were studied retrospectively for their clinical features, morphology, immunophenotype, EBV infection status and TCR gene clonality. **Results** Nineteen of the CSEBV⁺T-LPD patients were male and eleven were female. The median age of onset of the disease was 9 years with a range of 1.5 to 32 years. It averaged 14 months from onset to diagnosis of this disease. The major clinical manifestation of disease was fever (96.7%), lymphadenopathy (83.3%), hepatosplenomegaly (66.7%). Cutaneous manifestations were common and included hypersensitivity to mosquito bite (13.3%) and skin rash (20%). Six of twenty patients were died based on the available follow-up data. Histologically, the lymph nodes usually showed diffuse expansion of T zone, and follicle were diminished or effaced. The infiltrating cells in lesion were predominantly small to medium-sized lymphocytes with slight to moderate irregular nuclei. Some histiocytes and larger lymphoid cells were scattered in the lesion. Furthermore, the liver and spleen showed mild to marked sinusoidal infiltration of lymphoid cells with irregular nuclei. In few cases a variable degree of sinus histiocytosis with erythrophagocytosis was present. Mild to marked heterotypic lymphocytes infiltration can be seen in dermis of skin lesions. By immunohistochemistry, the EBV-infected cells were identified to be cytotoxic T-cells with CD3 and cytotoxic molecules (granzyme B and/or TIA-1) expression. Seven of eight cases examined were CD8 positive, and only one showed prominent CD4 positive cells. CD56 expression was found in two of fifteen cases (13%). EBER was detected in nuclei of infiltrate lymphoid cells in all of the 30 cases. The number of EBER positive cells ranged from 5 to more than 500 per high power field. These cells included small to larger lymphocytes locating mostly in the expanded T zone and a few in the follicular germinal centers. Medium to large-sized EBER positive lymphoid cells were found in nine of thirty cases. TCR gene rearrangement for clonality analysis was performed using BIO-MED2 protocol in 3 cases, in which clonal results were found in 2 cases, polyclonal in one case. Regimen of mother's PBMC infusion was used to 3 CAEBV cases. Two patients got a complete remission and one partial remission. **Conclusions** Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood is present in Chinese patients. The majority of patients had evidence of systemic disease with involvement of frequently lymph nodes, liver, spleen and skin. This disease had a subacute or chronic clinical course and is a life-threatening illness of children and young adult characterized by a clonal proliferation of EBV⁺ cytotoxic T-cell at least in some cases. Mother's PBMC infusion may be an effective regimen for treatment of CAEBV.

セッション1-1

XIAP 欠損症 (X 連鎖リンパ増殖 2 型) の 1 例

大内一孝¹⁾、今村俊彦¹⁾、納谷真由美²⁾、金兼弘和³⁾、趙 美娜³⁾、宮脇利男³⁾、細井 創¹⁾

1) 京都府立医科大学小児科、2) 皇子山こどもクリニック、3) 富山大学医学部小児科

【はじめに】X 連鎖リンパ増殖症候群(XLP)は、EB ウィルスによる致死的伝染性単核症、低ガンマグロブリン血症、悪性リンパ腫、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を特徴とする X 連鎖免疫不全症である。XLP の責任遺伝子として *SLAM-associated-protein (SAP)/SH2D1A* が同定されているが、近年 *SAP* に異常のない XLP 家系で *X-linked inhibitor of apoptosis protein(XIAP)/BIRC4* の欠損が発見され、XLP type2 として報告された。国内ではこれまで XLP type1 の報告はあるがものの、XLP type2 の報告例はない。今回われわれは、EBV の初感染を契機に軽症 HLH を繰り返し、XLP type2 と診断された男児例を経験したので報告する。

【症例】3 歳男児。不明熱、HLH の家族歴は認めず。1 才 8 か月時に EBV 初感染を契機に HLH を発症し、ステロイド投与により改善した。その後も MR ワクチン接種や感冒を契機に発熱と脾腫を繰り返していたが、抗生剤投与で軽快していたため経過観察となっていた。3 歳時に再度発熱と脾腫を発症し、抗生剤投与のみでは改善しないため当院入院となった。体温 38.2°C、右頸部に母指頭大のリンパ節を触知し、左季肋部に脾臓を 4 横指触知した。WBC 3,100 / μ l (Neut 44 %), Hb 10.0 g/dl, Plt 11.1 万 / μ l, LDH 1,261 IU/l, TG 220 mg/dl, ferritin 2,240 ng/ml, s-IL2R 1,700 U/ml, β 2-mG 4.15 mg/l, NK 活性 11 % であり、HLH と診断した。プレドニゾロン(PSL) 2 mg/kg の投与で一旦症状は改善したが、1.5 mg/kg まで減量すると再燃した。シクロスポリン A を併用することで発熱、脾腫は軽快し、PSL を 0.5mg/kg まで減量することができ退院となった。家族歴はないものの HLH を繰り返すことから XLP を疑い、フローサイトメトリーを行った。末梢血リンパ球における SAP 蛋白の発現は正常であったが、XIAP 蛋白発現の低下があり、*BIRC4* 遺伝子解析で 840C>T, R238X を認め、XLP type2 と診断した。両親の XIAP 蛋白発現解析の結果、母親において 2 峰性の発現パターンを認め、遺伝子解析の結果も含め、XLP type 2 の保因者であることが判明した。

【結語・考察】XLP type2 は type1 と異なり、致死的伝染性単核球症をきたすことは稀とされている。また、type2 では脾腫を認めることが特徴的であるとされており、自験例においても発症初期から脾腫を繰り返していた。幼児期に脾腫を認め、軽症の HLH を繰り返す症例では、XLP type2 も鑑別診断に挙げる必要があるとあり、末梢血のフローサイトメトリーによる XIAP 発現解析が有用であると考えられた。

セッション1-2

血小板を用いた家族性血球貪食症候群3型の新たな迅速診断法

八角高裕¹⁾、村田祐樹¹⁾、井澤和司¹⁾、斎藤 潤²⁾、西小森隆太¹⁾、白川龍太郎³⁾
堀内久徳³⁾、中畑龍俊²⁾、平家俊男¹⁾

- 1) 京都大学大学院医学研究科 発生発達医学講座 発達小児科学
- 2) 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞センター
- 3) 京都大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学

血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome:HPS) は、発熱、汎血球減少、肝脾腫、多臓器不全を主症状とし、組織球による血球貪食像を特徴とする疾患群であり、感染や膠原病に続発する二次性のものと、遺伝的素因による原発性のものに大別される。原発性のものは家族性血球貪食症候群 (FHL) と呼ばれ、原因分子として perforin (FHL2)、 munc13-4 (FHL3)、syntaxin11 (FHL4)、munc18-2 (FHL5) が同定されているが、造血幹細胞移植を必要とする予後不良の疾患である為、迅速で正確な診断が必要である。これまで我々は、血小板に munc13-4 の発現が強く認められる事を利用し、血小板蛋白を用いたウエスタンブロット法により FHL3 のスクリーニングを行ってきたが、FHL の急性期は血小板輸血依存状態である事が多く、状態安定まで検査が行えない欠点があった。末梢血単核球を用いてのウエスタンブロット法も可能であるが、必要検体量が多くなる点に加え、通常相当量の血小板混入があり、血小板輸血依存状態での検査には限界があった。これらの欠点を補う目的で検査方法を検討・改良した結果、フローサイトメトリーを用いて血小板中の munc13-4 蛋白発現を評価する事に成功した。この方法では、血小板輸血依存状態でも munc13-4 蛋白を欠損した異常血小板の検出が可能であり、FHL3 の迅速スクリーニング法として非常に有用である。

セッション 1-3

日本における家族性血球貪食性リンパ組織球症の実態とその多様性

永井功造¹⁾、山本 健²⁾、藤原 弘³⁾、越智俊元³⁾、末盛浩一郎³⁾、田内久道¹⁾、
大賀正一⁴⁾、石井榮一¹⁾、安川正貴³⁾

- 1) 愛媛大学大学院小児医学
- 2) 九州大学生体防御医学研究所ゲノム集団遺伝学分野
- 3) 愛媛大学大学院生体統御内科学
- 4) 九州大学大学院小児発達医学

【目的】 家族性血球貪食性リンパ組織球症(FHL)で判明している責任遺伝子は **Perforin** と分泌顆粒の放出に関わる分子であり、その病態は細胞傷害性 T 細胞(CTL)の細胞傷害活性異常に起因するものと考えられている。今回、病態の考察に基づき FHL の診断基準を再検討して真の FHL を抽出し、T 細胞機能解析および最近新たに同定された *STXBP2* 遺伝子解析を検討した。

【方法】 1994 年より現在までに集積され解析を行った症例を対象とした。まず集積された症例で、FHL の診断基準に満たない二次性血球貪食症候群(HLH)の症例を除外した。残った症例に対し **perforin(PRFI)**, **MUNC13-4 (UNC13D)**, **syntaxin11(STX11)** の蛋白発現または遺伝子解析およびアロ抗原特異的 CTL 活性の測定を行った。さらに既知の遺伝子異常がなく家族歴陽性または CTL 活性異常例を **nonFHL2/3/4** に分類し、**CD107a** アッセイ、アロ抗原特異的免疫応答と *STXBP2* 遺伝子の解析を行った。

【結果】 83 例が本研究に登録され、その中で遺伝子解析および CTL 解析が行われた 43 例につき検討した。遺伝子解析の結果、FHL2 は 17 例、FHL3 は 10 例、FHL4 は 0 例であった。その他の 16 例中 4 例が家族歴陽性または細胞傷害活性低下があり **nonFHL2/3/4** と考えられ、12 例は現時点において二次性も含めた原因不明の HLH と判断した。NonFHL2/3/4 の 4 例中 2 例に *STXBP2* 遺伝子変異を認め FHL5 と診断し、残り 2 例を **Unknown FHL** とした。細胞傷害活性では FHL5 の症例で重度障害され、**Unknown FHL** では 1 例は軽度低下、1 例は欠損していた。**CD107a** アッセイにおいては FHL5、**Unknown FHL** いずれも正常例と比較し有意に脱顆粒機能の低下が認められた。

【考察】 従来の診断基準では真の FHL 症例の抽出が困難であることがわかった。新たに抽出された症例の中で、2 例が FHL5 と診断された。また遺伝子異常の同定されていない症例で 2 つの FHL 亜型の存在が示唆され、脱顆粒機構に関わる分子の異常が考えられた。

セッション 2-1

ループス関連血球貪食症候群の治療中に心房細動をきたした一例

西山 慶¹⁾、山村健一郎¹⁾、土居岳彦¹⁾、佐藤 薫¹⁾、堤 康¹⁾、池田和幸¹⁾、
藤島章義²⁾、須田正洋²⁾、高田英俊¹⁾、大賀正一¹⁾、原 寿郎¹⁾

1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 (小児科)

2) 九州大学病院臨床検査部

15歳女児。13歳時にループス腎炎で発症し、プレドニゾロン、ミゾリビンおよびリシノプリル内服にて外来加療されていた。発熱、肝障害、凝固異常および低補体血症を認め近医に入院した。プレドニゾロン増量と抗凝固療法が開始され、メチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法が行われたが、血小板減少とDICが進行したため当科に転院した。骨髓検査にて血球貪食像を認め、感染症が否定的されたことから、ループス関連血球貪食症候群と診断した。シクロスポリン内服と2回目のmPSLパルス療法 (1g/日, 3連日) を行った。1日目のmPSL投与中に動悸を訴え、心房細動と診断した。ピルジカイニドを投与したが効果なく、同期下カルディオバージョンを行い洞調律となった。心臓超音波検査では心機能は良好で心筋炎および心外膜炎の所見はなかった。2日目のmPSL投与中に再度心房細動を発症したが、約6時間後に正常洞調律に戻った。凝固異常が持続したため3回目のmPSLパルス療法を行うにあたり0.5g/日に減量したところ、心房細動は認めなかった。その後は軽快し、不整脈なく現在外来通院中である。

心房細動は小児ではまれな頻脈発作で、僧帽弁疾患など心房負荷がかかる場合や徐脈頻脈症候群、甲状腺機能亢進症、カテコラミン産生過剰に伴い発症することが知られている。患児には背景となる心疾患はなく、甲状腺ホルモンおよびカテコラミンは正常範囲内であった。またSLEに起因する心膜炎および心筋炎の合併はなく、サイトカインパターンにも特徴的な変化は認めなかった。mPSL投与中に再現性を持って発症していることから、コルチコステロイド大量投与に起因した心房細動と考えられた。小児におけるmPSLパルス療法中の頻脈出現率は1%程度とされ、様々な有害事象が出現することが知られている。心房細動は、血球貪食症候群に対するmPSLパルス療法において慎重な対応を必要とする注意すべき合併症である。

セッション2-2

デング熱に合併した血球貪食症候群

辻 隆宏¹⁾、山崎 浩¹⁾、津田弘之¹⁾、岩越 一²⁾、高崎智彦³⁾

1) 熊本市市民病院 血液・腫瘍科、2) 熊本市市民病院 感染症科

3) 国立感染症研究所 ウイルス第一部

(はじめに) デングウイルス感染症 (デング熱、デング出血熱/デングショック症候群) は、フラビウイルス科に分類される4種類のデングウイルスの感染によって惹き起こされる疾患で、4類感染症に指定されている。起因ウイルスは節足動物媒介性で、主な媒介昆虫がネッタイシマカであるため、東南アジア、アフリカ、中南米が流行地である。我が国においては、熱帯・亜熱帯地域への渡航者による輸入感染症として、毎年、数十例程度報告されている。今回、デング熱に合併した血球貪食症候群の一例を経験したので報告する。

(症例) 症例は、65歳男性。2008年5月中旬から6月17日までコートジボアール滞在。16日より、38.5度を超える発熱があり、17日から筋肉痛、関節痛を自覚。20日から、腹痛、下痢が出現したため、22日入院となった。入院時身体所見は、血圧124/80mmHg、脈拍84/分、体温39度。理学所見上、前胸部・体幹に淡い斑状紅斑を認め、脾腫も認めた。入院時の血液検査は、WBC 3400/ μ l (好中球 986/ μ l)、PLT 3.8万/ μ l、Ht 46%、CRP 0.92mg/dl、LDH 301 U/l、フェリチン 4340ng/ml、可溶性IL2受容体 1508U/ml。第3病日にPLT 1.8万/ μ lまで低下したため、骨髄検査を施行したところ、血球貪食像を認めた。発熱、脾腫、2系統以上の血球減少、高フェリチン血症、骨髄における血球貪食細胞の存在の5項目を満たすため、HLH-2004に従い、血球貪食症候群と診断した。デング熱ウイルスIgM抗体陽性、PCR陽性であることから、デング熱に合併した血球貪食症候群と診断した。対症療法で経過観察したところ、第6病日より、自然解熱し、血球減少も自然回復した。

(最後に) デングウイルス感染症と血球貪食症候群の合併の報告は、検索した限り十数例と少ない。また、報告のほとんどがデング出血熱/デングショック症候群への移行症例である。軽症段階であるデング熱では、通常見られる血球減少が自然回復することが多く、骨髄検査を施行されることが少ない。今回、デング熱における血球減少においても血球貪食症候群が関与していることが示唆された。