

第 37 回 L C H 研究会  
・  
第 23 回 EB ウイルス感染症研究会  
  
抄録集

日時：2014 年 3 月 16 日（日） 9:30 ～ 16:30

場所：東京ステーションコンファレンス 605

東京都千代田区丸の内一丁目 7 番 12 号 サピアタワー 6 階  
TEL：03-6888-8080（代表）

## 第23回 EB ウイルス感染症研究会プログラム

情報提供 (13:25~13:30) : 「ノリアップ注について」 株式会社ヤクルト本社

開会挨拶 13:30~13:32 谷内江 昭宏 (金沢大学大学院小児科学)

### ▶ セッション1 : 基礎・病態 13:32-14:20

座長 : 木村 宏 (名古屋大学大学院ウイルス学)

- ①EBV 陽性 T,NK 細胞は FOX-p3 を発現し制御性 T 細胞同様 T 細胞の増殖を抑制する  
東京医科歯科大学内科 小松 穂菜実
- ②EBV 関連 T/NK リンパ増殖症の発症リスクに関連する HLA 多型の解析  
名古屋大学小児科学 伊藤 嘉規
- ③難治性 EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスを用いた新規治療薬 2 剤の評価研究  
成育医療研究センター 今留 謙一
- ④EBV 関連 T/NK リンパ腫・リンパ増殖性疾患に対するヒト化抗 CCR4 抗体の作用機序および有効性の解析  
名古屋大学ウイルス学 鈴木 道雄

### ▶ セッション2 : 症例 1 14:20-14:56

座長 : 岡村 隆行 (市立堺病院小児科)

- ⑤EB ウイルス感染症によって誘発された薬疹を認めた 2 症例  
九州大学小児科 名西 悦郎
- ⑥EB ウイルス感染症の合併と確定診断し得た全身型若年性特発性関節炎の 2 例  
横浜市立大学小児科 原 良紀
- ⑦EB ウイルス(EBV)関連血球貪食症候群の兄妹例  
福島医科大小児科 赤井畑 美津子

休憩 14:56~15:10

### ▶ セッション3 : 症例 2・治療 15:10-15:58

座長 : 大賀 正一 (九州大学大学院周産期・小児医療学)

- ⑧髄液より診断し得た自己免疫性水疱症に対して免疫抑制療法中に発症した EBV 関連中枢原発悪性リンパ腫の 1 例  
岡山大学皮膚科 三宅 智子
- ⑨蚊刺過敏症の NK 細胞における CD160 発現と sCD160 の解析  
金沢大学小児科 和田 泰三
- ⑩臍帯血移植を施行した腫瘍様水疱症型慢性活動性 EB ウイルス感染症の一例  
信州大学小児科 重村 倫成
- ⑪慢性活動性 EB ウイルス感染症に対する治療成績 : 成人と小児の比較  
大阪府立母子保健総合医療センター 澤田 明久

### ▶ レクチャー 16:00~16:30

座長 : 谷内江 昭宏 (金沢大学大学院小児科学)

「EB ウイルス関連リンパ増殖症の新展開」

富山大学小児科 金兼 弘和

(当日、会費 3,000円を集めさせていただきます)  
共催 EB ウイルス感染症研究会 ・ 株式会社ヤクルト本社

# 第23回 EB ウイルス感染症研究会

## 講演抄録

## 一般演題 1

### EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ増殖症の EBV 陽性 T,NK 細胞は FOX-p3 を発現し T 細胞の増殖を抑制する

小松穂菜実<sup>1</sup>、今留謙一<sup>2</sup>、王路丹<sup>1</sup>、倉田盛人<sup>1</sup>、小山高敏<sup>1</sup>、藤原成悦<sup>2</sup>、三浦修<sup>1</sup>、  
新井文子<sup>1</sup>

1. 東京医科歯科大学血液内科、2. 国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部

【背景・目的】 Epstein-Barr virus (EBV) 陽性 T/NK 細胞リンパ増殖症の発症機構は未だ明らかにされていないが、免疫不全症の合併例や、EBV 特異的細胞障害性 T 細胞の低下例の報告は、発症の背景に何らかの免疫異常が存在することを示唆する。本研究で我々は EBV 陽性 T,NK 細胞の発現蛋白質と、その非感染正常 T 細胞への影響を検討した。

【結果】 4つの EBV 陽性 T, NK 細胞株 (SNT8, SNT15, SNT16, SNK6) は、制御性 T 細胞 (Treg) の表面に強く発現を認める蛋白質である CD137 と CD25 を発現していることを、Flow cytometry 法で確認した。これらの細胞株では Treg の master gene である FOX-P3 蛋白質の発現も認められることが、Western blotting 法、Flow cytometry 法、免疫蛍光染色法による検討で示された。これらの結果を臨床検体を用いて検討した。EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ増殖症 14 名 (CD4 感染型 5 名、CD8 感染型 4 名、CD56 感染型 5 名) の末梢血から分離した EBV 感染細胞では 健常者 T, NK 細胞と比較して CD137 遺伝子および蛋白質の発現が有意に亢進していた。9 例中 5 例の細胞では FOX-P3 と TGF-β の遺伝子発現を認めた。また、これらの細胞では Flow cytometry 法で FOX-P3 蛋白の発現を認め、さらに患者組織の免疫組織化学染色法においても FOX-P3 の発現を認めた。最後に、患者由来の EBV 陽性 T 細胞と共培養すると、健常者 CD4 陽性細胞との共培養と比較し、レスポンドー T 細胞数は減少した。

【結果】 EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ増殖症患者由来の EBV 陽性 T, NK 細胞は、その遺伝子、蛋白質発現パターン、及び、T 細胞の生存を抑制したことから、Treg 同様の性質、機能を有し、免疫応答を負に制御することで疾患の発症に関与している可能性が示唆された。

## 一般演題 2

### EBV 関連 T/NK リンパ増殖症の発症リスクに関連する HLA 多型の解析

伊藤嘉規<sup>1</sup> 鈴木律朗<sup>2</sup> 鳥居ゆか<sup>1</sup> 河敬世<sup>3</sup> 菊田敦<sup>4</sup> 小島勢二<sup>1</sup> 木村宏<sup>5</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学大学院 小児科学、<sup>2</sup>名古屋大学 造血細胞移植情報管理・生物統計学 <sup>3</sup>大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科、<sup>4</sup>福島県立医科大学 臨床腫瘍センター、<sup>5</sup>名古屋大学大学院 ウイルス学

【目的】 EBV 関連 T/NK リンパ増殖症 (T/NK-LPD) は、EBV 感染 T/NK 細胞のクローナルな増殖により多彩な症状を呈する疾患であり、慢性活動性 EBV 感染症等の臨床的に分類される疾患を含む。この疾患の多くは、日本、台湾、メキシコ、中南米から報告されており、特定の HLA 血清型・アレル等、ウイルス以外の因子が発症に関与する可能性がある。

【方法】 EBV 関連 T/NK-LPD 患者 68 例の HLA-A (n=68)、HLA-B (n=67)、HLA-C (n=24)および HLA-DR (n=66)の各血清型の頻度を、コントロール群 1 (日本組織適合性学会データバンク, n=1,023)、およびコントロール群 2 (日本骨髄バンク, n=263,016) における頻度と比較検討した。

【結果・考案】 T/NK-LPD 群では、抗原型 HLA-A\*26 は 20.6% (28/136)でコントロール群と比べ有意に高かった (vs.コントロール 1, OR=1.89, P=0.005; vs.コントロール 2, OR=1.71, P=0.021)。一方、HLA-B\*52 は、T/NK-LPD 群で 3.7% (5/134)、コントロール群と比べ有意に低かった (vs.コントロール 1, OR=0.35, P=0.050; vs.コントロール 2, OR=0.34, P=0.033)。HLA-C、HLA-DR では、有意差がある抗原型は認めなかった。The Allele Frequency Net Database のデータより、A\*26 は日本人の 22.6%、台湾人の 38.2%、B\*52 は日本人の 25.8%、メキシコ人の 9.8%が保有し、T/NK-LPD の患者分布と関連が示唆された。

【結論】 T/NK-LPD 群では、発症と A\*26 と B\*52 との関連が示唆された。これらの HLA 抗原型が発症へ関与する機序の解明は今後の課題である。

### 一般演題 3

## 難治性 EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスを用いた 新規治療薬 2 剤の評価研究

今留謙一<sup>1</sup>、川野布由子<sup>1</sup>、新井文子<sup>2</sup>、児玉栄一<sup>3</sup>、伊藤守<sup>4</sup>、清水則夫<sup>5</sup>、松田剛<sup>1</sup>、  
藤原成悦<sup>1</sup>

1. 国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部、2. 東京医科歯科大学血液内科、3. 東北大学宮城地域医療支援講座、4. 実験動物中央研究所、5. 東京医科歯科大学難治疾患研究所ウイルス治療学

【目的と意義】これまで我々は、慢性活動性EBウイルス (EBV) 感染症 (CAEBV) やEBV関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) などの難治性EBウイルス関連T/NKリンパ増殖性疾患 (EBV-T/NK LPD) のモデルマウスの作製と病態発現解析を進めてきた。

作製した EBV-T/NK LPD モデルマウスのこれまでの研究により、1) CD4 タイプでは感染細胞である CD4 細胞のみを移植した場合にも生着する 2) CD8,  $\gamma\delta$ -T, NK タイプは 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い 3) 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の生着しない ことが明らかとなった。そこでこれらのモデルマウスにおいて、新規治療薬候補の評価をおこなった。

【材料と方法】CD4 を標的とした治療効果について抗 CD4 抗体 (OKT4) を用いて検討した。また、それに加えて新規治療薬候補の Bortezomib (NF  $\kappa$  B 阻害剤)、S-FMAU (EBV-TK により特異的にリン酸化され細胞毒性を発揮する薬剤) をそれぞれのタイプ (CD4, CD8,  $\gamma\delta$ -T, NK タイプ) のモデルマウスに投与し、その効果と影響を検討した。

【結果】OKT4 では 1/1000 以上の減少が全てのマウスで見られ、陰性化したマウスもいた。Bortezomib ではマウス末梢血中の EBV ゲノム量が 1/10 以上の減少、S-FMAU では 1/100 以上の減少が示された。

【考察】1 剤では末梢血中 EBV ゲノム量を検出感度以下まで減少することはできなかったが、多剤併用による効果が望めるため、現在これらの薬剤の併用による効果を検討している。作製したモデルマウスが病態発現解析のみならず、これまで研究が進んでいなかった治療薬開発の分野で有用であることが示された。

EBV 関連 T/NK リンパ腫・リンパ増殖性疾患に対する  
ヒト化抗 CCR4 抗体の作用機序および有効性の解析

鈴木道雄<sup>1)2)</sup>、金沢哲広<sup>1)</sup>、平松 泰<sup>1)</sup>、岩田誠子<sup>1)</sup>、Mohammed Nure Alam Siddiquey<sup>1)</sup>、佐藤好隆<sup>1)</sup>、  
伊藤嘉規<sup>2)</sup>、五島 典<sup>1)</sup>、村田貴之<sup>1)</sup>、木村 宏<sup>1)</sup>

1) 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学

2) 名古屋大学大学院医学系研究科 小児科

【目的】EBV 関連 T/NK リンパ腫・リンパ増殖性疾患は難治で、新規治療法の確立が求められている。近年、CCR4 を標的とするヒト化モノクローナル抗体 (Mogamulizumab) が成人 T 細胞白血病の分子標的薬として開発され、臨床応用されている。今回、我々は、抗 CCR4 抗体の EBV 関連 T/NK リンパ腫・リンパ増殖性疾患に対する効果について検証した。

【方法】flowcytometry により各種細胞株の CCR4 発現を解析した。次いで細胞株に、健常人ボランティアの末梢血単核球 (PBMC) と Mogamulizumab を投与し、LDH assay により細胞傷害率を調べた。また、NOG マウスに SNK6 細胞を皮下接種し作成した腫瘍モデルマウスに Mogamulizumab と PBMC を腹腔内投与し *in vivo* での抗腫瘍効果を評価した。最後に、患者の末梢血を用いて、flowcytometric *in situ* hybridization 法により EBER 陽性細胞における CCR4 の発現を調べた。

【結果】検討した 6 つの EBV 陽性 T/NK 細胞株のうち、5 株が CCR4 陽性であった。一方、EBV 陽性 B 細胞株はすべて CCR4 陰性であった。CCR4 陽性細胞株では、Mogamulizumab と PBMC の両方の存在下で細胞傷害が認められ、傷害率は抗体濃度に比例して増加した。NOG マウスモデルにおいて Mogamulizumab と PBMC 投与により腫瘍増殖抑制効果を認めた。EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患患者 17 例中 8 例で EBER 陽性細胞が CCR4 を発現していた。

【結論】多くの EBV 陽性 T/NK 細胞株が CCR4 陽性であり、患者の一部では、EBV 感染細胞が CCR4 を発現していた。ヒト化抗 CCR4 抗体を介した抗体依存性細胞傷害を確認した。以上より、CCR4 を分子標的とした治療法が EBV 関連 T/NK リンパ腫・リンパ増殖性疾患に対して有効である可能性が示された。

## 一般演題 5

### EB ウイルス感染症によって誘発された薬疹を認めた 2 症例

名西悦郎<sup>1)</sup>、西尾壽乗<sup>1)</sup>、保科隆之<sup>1)2)</sup>、大賀正一<sup>1)</sup>、原寿郎<sup>1)</sup>

1) 九州大学医学研究院 成長発達医学分野

2) 産業医科大学 小児科

【はじめに】 Epstein-Barr virus (EBV) による伝染性単核症 (IM) 罹患時に ampicillin や amoxicillin (AMPC) を投与すると高率に皮疹が出現する (“ampicillin rash”)。しかし、皮疹は他の薬剤や EBV-IM 罹患そのものでも出現するため、両者の鑑別はしばしば困難である。今回、我々は EBV-IM 罹患中に薬疹を生じたと考えられた 2 症例を経験した。

【症例】 1 例目は 12 歳女児。扁桃炎に対して AMPC を 6 日間内服し軽快した。第 12 病日 (内服終了 4 日後) に全身に皮疹が出現し眼球結膜、口唇、陰部にも発赤・びらんを認めた。抗ヒスタミン薬内服、ステロイド点眼・外用を行い症状は軽快した。抗体価は初感染パターンであり、急性期の薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) および 6 ヶ月後に施行したパッチテストは陰性だった。2 例目は 4 歳男児。持続する発熱に対し第 6 病日からセフジトレルピボキシル (メイアクト<sup>®</sup>) を 7 日間およびアセトアミノフェン (アンヒバ<sup>®</sup>) を頓用した。いったんは解熱したが、再発熱し間欠的な腹痛、褐色尿、皮膚黄染、皮疹が出現し血清ビリルビン、トランスアミナーゼ高値を認めた。薬剤中止などの対症療法のみで軽快した。血液中 EBV-DNA が陽性であり、抗体価は初感染パターンであった。また、前述の薬剤に対する DLST がいずれも急性期に陽性となった。

【考察】 EBV-IM の発疹は発症から数日以内に体幹を中心に出現し、その頻度は 3-15%程度とされる。一方、EBV-IM 罹患中の抗菌薬処方に関連した皮疹は抗菌薬投与 5-10 日目に全身性の皮疹として出現する。症例 1 は EBV-IM 罹患中に AMPC 内服によって誘発された重症薬疹と、症例 2 は発症時期や分布から、薬剤に関連した皮疹と推測された。セフェム系抗菌薬を含む複数の被疑薬で DLST が陽性であったことや、発熱や肝炎なども伴っていたことから DRESS などの薬剤過敏性症候群様の病態であったことが推測された。AMPC による皮疹が粘膜病変を伴う重篤な薬疹に進展することもあるほか、セフェム系でも薬剤性過敏性症候群様の病態を呈することもあり、抗菌薬の適正使用が重要である。

## 一般演題 6

### EB ウイルス感染症の合併と確定診断し得た全身型若年性特発性関節炎の 2 例

原良紀、西村謙一、佐藤知実、野澤智、金高太一、菊地雅子、櫻井のどか、山崎和子、  
横田俊平

横浜市立大学小児科

若年性特発性関節炎 (JIA) の一病型である全身型 (s-)JIA は発熱に加え全身炎症に基づく紅斑・リンパ節腫脹・肝脾腫・漿膜炎といった症状を伴う疾患である。その発症要因と病態についてはいまだ不明な点が多く、感染症や腫瘍性疾患、JIA 以外の小児リウマチ性疾患の除外によって診断に至る症例が多い。発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫を呈する急性 EBV 感染症すなわち伝染性単核球症 (IM) は s-JIA の診断にあたって最も注意を払うべき鑑別疾患である。また、IM や EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) は血小板減少、逸脱酵素上昇を認めるため、マクロファージ活性化症候群 (MAS) を合併した s-JIA との鑑別に苦慮することもある。

s-JIA の診断でトシリズマブ投与中・休薬後に EBV 感染症を合併した 2 例について、臨床経過と診断・治療の経緯を提示し考察を加える。

【症例 1】5 歳女児。3 歳時に s-JIA を発症、他院にて診断されステロイド・免疫抑制剤で加療されるも病勢コントロール困難のため当院紹介となりトシリズマブ (TCZ) 第 III 相試験に参加した。TCZ 投与開始後は病勢鎮静化が得られていたが、5 回目投与終了後に定期評価目的の血液検査を施行、異型リンパ球増多・肝障害等といった検査値異常を認めたことから臨床症状は認めないものの EBV 感染症が疑われた。慎重に経過観察を行ったところ次第に鎮静化し、TCZ 投与を継続することができた。

【症例 2】6 歳男児。3 歳時に s-JIA を発症、病勢コントロール困難のため約 8 か月後より TCZ 導入し病勢鎮静化が得られた。経過良好であったためステロイドを中止した後、6 歳 3 か月時より TCZ を休薬していた。6 歳 11 か月時に発熱・頸部リンパ節腫脹・脾腫などを認め、血液検査では異型リンパ球著増・血小板減少・肝障害・細胞逸脱酵素上昇がみられた。s-JIA 再燃に伴う MAS 合併を除外し得ずリポ化ステロイド・シクロスポリン持続静注による治療を行い臨床症状・検査値改善を得るとともに、EBV 感染を証明できたことから s-JIA 再燃は否定的と考えた。

## 一般演題 7

### EB ウイルス(EBV)関連血球貪食症候群の兄妹例

Epstein-Barr virus – associated hemophagocytic lymphohistiocytosis  
in two siblings

福島県立医科大学小児科 赤井畑 美津子、大原 喜裕、藁谷 朋子、小林  
正悟、望月 一弘、佐野 秀樹、細矢 光亮  
同臨床腫瘍センター 小児腫瘍部門 菊田 敦

14歳の兄がEBV関連血球貪食症候群を発症した約2ヵ月半後に10歳の妹も同症候群を発症した。同胞発症例であり、治療経過および検査結果に関して報告する。

【既往歴】特記すべきことなし

【家族歴】父方祖母が2013年4月にT細胞性悪性リンパ腫を発症(EBER-ISH陽性)

【治療経過】兄は2013年5月に発熱、好中球減少、血小板減少、DICにて発症、骨髄での血球貪食像およびフェリチン、sIL2Rの上昇を認め、血球貪食症候群と診断した。プレドニン、 $\gamma$ グロブリン投与を施行したが、発熱、フェリチン上昇が続いたため、デキサメサゾン(DEX)、エトポシド(VP-16)、シクロスポリンA(CSA)による治療へ変更したところ、翌日より解熱し、徐々にフェリチンも低下した。妹は7月末に発熱、好中球減少、血小板減少にて発症、骨髄での血球貪食像およびフェリチン、sIL2Rの上昇を認め、血球貪食症候群と診断した。DEX、CSAによる治療を開始したところ翌日より解熱し、徐々にフェリチンも低下した。

入院時のEBV-DNAが兄 $4.0 \times 10^4$ コピー(白血球 $10^6$ 個あたりのコピー数)、妹 $1.3 \times 10^5$ コピーであり、EBV関連血球貪食症候群と診断、抗体価よりともに初感染と考えられた。兄は感染細胞の同定はできず、妹はCD8<sup>+</sup>T細胞であった。入院時IgG、NK細胞活性はともに正常値であった。富山大学に遺伝子検査を依頼したが、2人に共通した変異は同定されなかった。現在、臨床症状は消失し、血液検査データは正常、EBV-DNAは兄 $4.3 \times 10^2$ コピー、妹 $5.2 \times 10^3$ コピー、抗体価は兄VCA-IgG 160倍、EA-IgG 10倍、EBNA 40倍、妹はVCA-IgG 320倍、EA-IgG <10、EBNA <10であり、妹に関しては引き続きウイルス量、抗体価をfollowしていく予定である。

## 一般演題 8

### 髄液より診断し得た自己免疫性水疱症に対して免疫抑制療法中に発症した EBV 関連中枢原発悪性リンパ腫の 1 例

三宅智子、木村摩耶、山口麻里、野田和代、濱田利久、青山裕美、岩月啓氏（岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 皮膚科）、市村浩一（同大学病理学）、山本剛伸（川崎医科大学 皮膚科学）

目的：中枢原発悪性リンパ腫（PCNSL: primary central nervous system lymphomas）は、脳・脊髄・髄膜などの中枢神経組織に限局して発生し、全身のリンパ腫を伴わない。中枢神経原発腫瘍の約 5% を占め、EB ウイルス（EBV）陽性の CNS は陰性例と比較して予後不良とされる。今回我々は、髄液より診断し得た致死性 EBV 関連 PCNSL を経験したので報告する。

症例：48 歳、男性。既往歴:2 型糖尿病。現病歴：2011 年 4 月から掻痒を伴う紅斑出現。徐々に紅斑は拡大し、同年 6 月、全身に手掌大までの多数の緊満性水疱と硬口蓋にびらんを認めた。血液検査と皮膚組織検査の結果、水疱性類天疱瘡と診断した。免疫抑制剤内服、血漿交換療法、ステロイドパルス療法にて加療するも軽快と再燃を繰り返した。2012 年 10 月発熱、意識障害、左下腿蜂窩織炎にて入院。抗生剤点滴加療後 4 日目、意識レベルが低下し、頭部 MRI:側脳室、第 3,4 脳室壁に不整な造影効果と小脳虫部に ring 状の腫瘤病変を認めた。リンパ腫を疑うも脳生検は行えなかった。入院後 32 日目、頭部の腫瘤病変の拡大を認め、永眠となった。

結果:入院時血液検査: EBV VCA IgM:10 倍以下、EBV VCA IgG:80 倍、EBV EBNA:10 倍。

意識レベル低下後の髄液のスメア検査：CD20 陽性、そのうちの一部に EBER 陽性を認めた。髄液の RT-PCR にて  $\beta 2$ -microglobulin 陽性、EBER 陽性、BART s 陽性。U/K spliced EBNA-1 陽性、EBNA2 陰性、LMP-1 陰性。BZLF1 陽性、BDRF1 陰性、BCRF1 陽性。以上より EBV 関連びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断した。

結論：本症例は急激で致命的な臨床経過を辿ったが、髄液検査にて診断し得た。

## 一般演題 9

### 蚊刺過敏症のNK細胞におけるCD160発現とsCD160の解析

和田泰三、村岡正裕、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）

【目的】蚊刺過敏症は、蚊刺に対する強い局所反応と発熱などの全身症状を認めるEBV関連T/NKリンパ増殖症である。末梢血には活性化したEBV感染NK細胞が増殖し、皮膚病変部では細胞傷害性T細胞とともにEBV感染NK細胞が集簇している。今回、NK細胞の活性化受容体であるCD160発現と可溶型CD160 (sCD160) を蚊刺過敏症において解析したので報告する。【対象と方法】症例は9歳男児で、末梢血EBVコピー数は $2.8 \times 10^4/10^6$  WBCと著増していた。HLA-DRを発現した活性化NK細胞が末梢血に増加し、EBER-ISHにより末梢血単核球の27.2%にEBV感染が確認された。フローサイトメトリーを用いて、末梢血ならびに蚊刺後に形成した水疱内のNK細胞におけるCD160発現を解析した。またELISAを用いて血中と水疱内のsCD160を定量した。【成績】患児の末梢血NK細胞のCD160発現はコントロールと比べ増強していた。一方、水疱内NK細胞は、末梢血NK細胞と同様にHLA-DRを強く発現していたが、CD160発現は減弱していた。血中sCD160は、健常児の一般ウイルス感染時(n=9)  $0.61 \pm 0.98$  ng/mLに比べ、患児では10.3 ng/mLと高値であった。また患児水疱内のsCD160は37.2 ng/mLであった。【結論】NK細胞は活性化すると、表面のCD160を可溶型として放出することが知られている。患児水疱内のNK細胞のCD160発現減弱とsCD160著増は、水疱内でのNK細胞の強い活性化を示唆すると考えられた。また、蚊刺過敏症では血中のsCD160が増加しており、EBV感染NK細胞の活性化の指標として有用である可能性が示唆された。

## 一般演題 10

### 臍帯血移植を施行した腫瘍様水疱症型慢性活動性 EB ウイルス感染症の一例

重村倫成、小林法元、丸山悠太、古本雅宏、中沢洋三、上松一永井、小池健一

信州大学小児医学講座

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) は EBV が T 細胞や NK 細胞に持続感染することによる予後不良な腫瘍性増殖症疾患であり、EBV 関連血球貪食症候群などを併発した場合は急激な臨床経過を示し治療抵抗性である。γ δ T 細胞に持続感染し種痘様水疱症症状を呈した CAEBV に対して臍帯血移植を施行した一例を報告する。

症例は 13 歳女児。4 歳から露光部位に水疱、丘疹、びらんが出現し、近医皮膚科で種痘様水疱症と診断されていた。5 歳頃から上顎歯部に潰瘍形成が出現し、皮膚症状、口腔内症状は増悪と軽快を繰り返した。その後の精査で皮疹部と口腔内壊死組織で EBV ゲノムが検出され、口腔内壊死組織の病理所見では浸潤リンパ球の 20%程度が EBER 陽性であった。11 歳時に歯肉炎に伴い発熱が出現したため、精査目的で当院を紹介された。末梢血 EBV は 54,050copy/μgDNA、EBVclonality 陽性、金沢大学に依頼した EBER-1 in situ hybridization では γ δ T 細胞に感染を認め、Vγ9、Vδ2 に monoclonal な増殖を認めた。2 年間の経過で EBV copy 数や臨床症状は改善なく、13 歳時に臍帯血移植を施行した。移植後、アシクロビル耐性難治性口唇ヘルペス、手指ヘルペス感染症や EBV 関連移植後リンパ増殖症に罹患したがそれぞれホスカルネットやリツキシマブ、免疫抑制剤減量によって軽快した。

## 一般演題 11

### 慢性活動性 EB ウイルス感染症に対する治療成績：成人と小児の比較

澤田明久, 井上雅美, 佐藤真穂, 近藤 統, 眞弓あずさ, 井坂華奈子, 樋口紘平,  
清水真理子, 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

【背景】慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) は小児から成人まで幅広く発症し, 同種造血幹細胞移植が施行されるようになった. しかし成人 CAEBV に対する移植成績は, 報告によって大きく異なる. 演者らは成人に対しても, 小児と同一の治療戦略で対応しており, その成績を比較検討した.

【方法】対象は慢性型 EBV 関連 T/NK-LPD で, 全例に RIC を導入した 2006 年以降の移植例 (n=31). うち 20 歳以上の成人が 9 例であった (20-29 歳が 4 例, 30-39 歳が 5 例). 診断後 PSL+CsA±Etp (1~2 週) を開始 (step 1) し, 化学療法を 2 コース以上施行 (step 2) したうえで, Flu 120-180mg/m<sup>2</sup>, LPAM 140mg/m<sup>2</sup>, ATG 2.5mg/kg, Etp 300mg/m<sup>2</sup> を前処置として移植 (step 3) を行った. BMT 15 例, CBT 13 例, PBSCT 3 例であった.

【結果】化学療法の間で原病の flare で急死した成人が 1 例あった. 小児例は CAEBV 以外に蚊刺過敏症や重症型種痘様水疱症を含んでいたこと (n=7), 移植ソースは小児で CB (54.5%), 成人で BM (66.7%) が多かったこと, 最高齢が 38 歳 (n=2) と比較的若年であったなど成績の解釈に注意が必要であるが, 小児, 成人の無イベント生存率はそれぞれ  $81.6 \pm 8.3\%$ ,  $85.7 \pm 13.2\%$ , 全生存率は  $95.5 \pm 4.4\%$ ,  $85.7 \pm 13.2\%$  と良好な成績であった. 小児と成人の間に有意差を認めなかった (それぞれ  $p = 0.32$ ,  $p = 0.33$ ).

【結論】成人の CAEBV も, 適切かつ迅速な診断・治療を行うことで, 小児同様良好な成績が得られる可能性がある.

## レクチャー

### EB ウイルス関連リンパ増殖症の新展開

Recent advance in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders

金兼弘和 富山大学附属病院小児科

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

EB ウイルス (EBV) はほとんどの人が罹患し、多くは不顕性感染となるが、一部は伝染性単核症を発症する。Burkitt リンパ腫、上咽頭がんなどの悪性腫瘍の原因でもあるが、血球貪食性リンパ組織球症や慢性活動性 EBV 感染症にも関連している。EBV に対する免疫応答の先天性欠陥を示す疾患として X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) が知られているが、1998 年に XLP の原因遺伝子 *SH2D1A* が同定されて以来、EBV に対する免疫応答の分子病態が明らかになってきた。2004 年に第二の原因遺伝子として *XIAP* が同定され、それぞれ XLP1、XLP2 と命名された。当教室ではフローサイトメトリーと遺伝子解析を組み合わせ、迅速に XLP 患者を診断するシステムを立ち上げ、わが国においても少なからず XLP 患者が存在することを明らかにしてきた。また常染色体劣性遺伝形式をとる XLP 様疾患において ITK、CD27 が報告され、今後さらなる EBV 関連リンパ増殖症の原因遺伝子が同定される可能性があり、この分野から目が離せない。