

第 41 回LCH研究会

■

第 25 回 EB ウイルス感染症研究会

抄録集

日時: 2016 年 3 月 20 日(日) 9:30～17:15

場所: ヤクルトホール

東京都港区東新橋 1-1-19 TEL:03-3574-7255(直通)

第 25 回 EB ウイルス感染症研究会プログラム

製品紹介(13:30-13:40) : 株式会社ヤクルト本社

開会挨拶 13:40-13:45 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 13:45-14:45 (各発表 7 分+質疑 5 分)

座長 : 大賀正一 (山口大学大学院医学系研究科小児科学分野)

- ①EB ウイルスゲノムコピー数の簡便・迅速な定量系の構築
東京医科歯科大再生医療研究センター 外丸靖浩
- ②EB ウイルス関連リンパ増殖症に対する網羅的診断法の開発
東京医科歯科大小児科 金兼弘和
- ③CTLA4 欠損症は EB ウイルスに対して易感染性を示す
東京医科歯科大小児科 星野顕宏
- ④パセドウ病の原因自己抗体である TSH レセプター抗体の産生には EBV 再活性化が重要な役割をはたす
鳥取大学分子病理学 長田佳子
- ⑤EBV 陽性 T, NK リンパ増殖症に対する Bortezomib の有用性の検討
東京医科歯科大血液内科 柴山春奈

▶ セッション 2 : 病態・症例 1 14:45-15:45 (各発表 7 分+質疑 5 分)

座長 : 森雅亮 (東京医科歯科大学薬害監視学講座)

- ⑥EB ウイルス陽性 T/NK リンパ増殖性疾患の FDG-PET/CT 所見とその有用性の検討
東京医科歯科大放射線診断科 鳥井原彰
- ⑦皮疹部に血球貪食像を認め血球貪食症候群を合併した EBV-positive NK-lymphoproliferative disease の 1 例
東京医科歯科大皮膚科 野老翔雲
- ⑧治療抵抗性 EB ウイルス関連血球貪食症候群を発症した低身長・知的発達障害を有する一成人例
和歌山医科大血液内科 山下友佑
- ⑨多彩な免疫現象による症状を呈した慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) の 1 例
国際医療研究センター国府台病院リウマチ科 増井良則
- ⑩両側中耳、上咽頭、外陰部より EBVDNA を検出したベーチェット病疑いの 1 例
成田赤十字病院耳鼻咽喉科 大塚雄一郎

休憩 15:45~15:55 (10 分)

▶ セッション 3 : 症例 2 15:55-16:43 (各発表 7 分+質疑 5 分)

座長 : 森本哲 (自治医科大学とちぎ子ども医療センター)

- ⑪長期間全身 EBV 感染の再活性化を認めず喉頭 T-LPD を発症した CAEBV の 1 例
山口大学小児科 東 良紘
- ⑫骨髄移植直前に血球貪食症候群を発症し集中治療を行ったが救命できなかった慢性活動性 EBV 感染症の一例
静岡こども病院血液腫瘍科 百合草祥子
- ⑬節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型様の所見を呈し SMILE 療法が奏功した
小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症の一例
成育医療研究センター小児がんセンター 吉田仁典
- ⑭急性リンパ性白血病の治療中に EB ウイルス初感染をきたし、血球貪食症候群を発症した一例
産業医科大学小児科 原田真理

▶ ワークショップ 16:43-17:15

座長 : 木村 宏 (名古屋大学ウイルス学)

CAEBV 診療ガイドラインの概要と進捗状況 (16:45-16:50)

名古屋大学ウイルス学 木村 宏

クリニカルクエストと推奨の実際について (16:50-17:15)

名古屋大学小児科学 川田潤一

(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 25 回 EB ウイルス感染症研究会

講演抄録

EB ウイルスゲノムコピー数の簡便・迅速な定量系の構築

外丸靖浩、渡邊 健、清水則夫（東京医科歯科大学） 今留謙一（成育医療研究センター）

【背景と目的】 EB ウイルス (EBV) は多くのヒトに持続感染しているため、診断目的での検査では正確にゲノムコピー数を定量することが必要となる。実際、リアルタイム PCR (qPCR) 法による EBV ゲノム DNA の定量は、生体肝移植後の LPD や慢性活動性 EBV 感染症の診断に欠かせない技術になっている。我々は、プライマー・プローブ・酵素などを PCR チューブに固相化する方法を確立し、ウイルスの網羅的検査系を構築している。今回はこの技術を応用し、EBV ゲノム量の簡便・迅速な定量系の構築を目的に研究を行った。

【方法】 qPCR 用ストリップに予め EBV と細胞 DNA 領域 (TATA 結合タンパク質 : TBP) のプライマー・プローブ、EBV と TBP の検量線作成用陽性コントロール 10^5 、 10^3 、 10^1 、0 コピーさらに高速 PCR 試薬を適切に配置し乾燥固相化して、EBV 「定量ストリップ」を作成した。なおストリップは 8 ウェルや 12 ウェルでも 96 プレートでも対応可能で、8 ウェルストリップであれば、3 点の検量線測定と最大 2 サンプルの定量が可能である。また基本的にサンプル以外の必要な試薬が全てストリップ内に固相化してあるため、操作が非常に簡単である。

【結果】 EBV 陽性および陰性細胞株を様々な割合で混合したテストサンプルを作成し、通常の液体試薬を用いた場合と「定量ストリップ」を使用した場合の感度や特異性を比較した。その結果、両者の定量結果に差は認められなかった。また、「定量ストリップ」の保存安定性を検討したところ、4℃で6か月間以上安定で性能の劣化は認められなかった。

【考察】 「定量ストリップ」を使用すれば、分注操作を大幅に減らせるため簡便・迅速に定量操作が行えるとともに、結果の信頼性向上につながるだろう。発表に際しては、キャリーオーバーコンタミネーション回避のための更なる工夫などについても言及する予定である。

EB ウイルス関連リンパ増殖症に対する網羅的診断法の開発

金兼弘和¹⁾、星野頭宏¹⁾、岡野 翼¹⁾、中山 学²⁾、Kejian Zhang³⁾、Rebecca Marsh³⁾、
小原 収²⁾、森尾友宏¹⁾

- 1) 東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野
- 2) かずさ DNA 研究所
- 3) Cincinnati Children's Hospital Medical Center

【目的】 EB ウイルス (EBV) は伝染性単核症に限らず、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) や悪性リンパ腫などの多彩な疾患の原因となりうる。これらの疾患を総じてリンパ増殖症 (LPD) と呼ぶが、遺伝学的に EBV に対する免疫応答の欠陥のために EBV-LPD を発症する疾患も知られており、代表的なものは X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) である。XLP の原因遺伝子として *SH2D1A* (XLP1) ならびに *XIAP* (XLP2) が同定されているが、近年の遺伝子解析の進歩によって XLP に類似する疾患の原因遺伝子として *ITK*, *CD27* など同定されてきている。これらの原因遺伝子の多くは臨床的に XLP に類似する臨床像を呈する原因不明の EBV-LPD を全エクソーム解析することで同定されているが、全エクソーム解析は時間とコストを要する。そこで迅速にかつ比較的安価に EBV-LPD を診断すべくターゲットシーケンスによる網羅的診断法を開発した。

【対象】 対象となる原因遺伝子は XLP または XLP 様疾患の原因遺伝子として知られている *SH2D1A*, *XIAP*, *ITK*, *CD27*, *ITK*, *MAGT1*, *CORO1A*, *CTPS1* に加えて、EBV に対する免疫応答の欠陥が特異的ではないが、比較的 EBV-LPD の合併が多くみられる原発性免疫不全症の原因遺伝子も含めて 23 遺伝子と設定した。

【方法】 23 遺伝子についてエクソン近傍のイントロンを含む領域を増幅するプライマーを設定し、マルチプレックス PCR にてすべてのアンプリコンを増幅する。増幅されたアンプリコンを次世代シーケンサーにて塩基配列を決定し、既知の SNP を除いたものを候補遺伝子として報告する。

【成績】 マルチプレックス PCR によるアンプリコンの増幅は確認されており、今後はすでに原因遺伝子がわかっている DNA を用いた検証を行う予定である。

【結論】 EBV-LPD は免疫化学療法や造血細胞移植などの治療を早期に行わないと予後不良なこともある。XLP 以外は頻度的には稀かもしれないが、網羅的診断により多くの EBV-LPD 患者が救命され、EBV に対する免疫応答の理解につながればと考えている。

CTLA4 欠損症は EB ウイルスに対して易感染性を示す

星野顕宏¹⁾、金兼弘和¹⁾、高木正稔²⁾、神田健志³⁾、鹿間芳明⁴⁾、土居岳彦⁵⁾、岡田 賢⁵⁾、小林正夫⁵⁾、今井耕輔²⁾、森尾友宏¹⁾

- 1) 東京医科歯科大学発生発達病態学分野
- 2) 東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学
- 3) 彦根市立病院小児科
- 4) 神奈川県立こども医療センター感染免疫科
- 5) 広島大学小児科

【目的】 CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) は制御性 T 細胞や活性化 T 細胞に発現し、抗原呈示細胞表面の CD28 リガンドと競合することで T 細胞活性化の制御因子として働く。CTLA4 の半量不全によって、自己免疫疾患や抗体産生不全を特徴とする原発性免疫不全症 (PID) を呈することが近年報告された (Science 2014, Nat Med 2014)。われわれはこれまでに 9 家系 12 例の CTLA4 欠損症を同定し、EB ウイルス (EBV) に対する易感染性を示す症例が複数存在することに気づいた。CTLA4 欠損症における EBV 感染症の臨床所見を明らかにし、EBV に対する易感染性を伴う疾患概念の確立を目的とした。

【対象と方法】 CTLA4 欠損症 12 例を対象とする。EBV 感染症に関して後方視的に調査し、必要があればウイルス DNA 定量測定を行った。また、EBV に対する免疫応答の解析を行った。

【結果】 4/12 例 (33%) で EBV 感染を認めた。2 例で持続する EBV 血症がみられたが、関連する臨床症状はなかった。2 例でリンパ増殖症がみられ、うち 1 例は化学療法を施行し、1 例は無治療で軽快した。患者のリンパ球中には、HLA 拘束性 EBV テトラマーが陽性となる CD8⁺T 細胞数が存在した。また、患者由来 EBV 感染リンパ芽球様細胞株と単核球を共培養すると、T 細胞の一部は抗原認識後の活性化マーカーである CD137 が陽性となった。これらのことは EBV 特異的 T 細胞が存在することを示しており、今後細胞傷害活性を評価する予定である。

【考察】 CTLA4 欠損症における EBV 感染症は非典型的ではあるものの臨床症状に乏しく、EBV 特異的 T 細胞が存在することが、EBV に対して易感染性を示す他の PID とは異なっていた。CTLA4 欠損症患者に対して CTLA4 関連生物学的製剤を投与する際には、EBV 再活性化には十分な注意が必要と思われる。

バセドウ病の原因自己抗体である TSH レセプター抗体の産生には EBV
再活性化が重要な役割をはたす

長田佳子、熊田圭祐、松下倫子、桑本聡史、加藤雅子、林 一彦

鳥取大学医学部分子病理学

Epstein-Barr virus (EBV) は B cell 中に潜伏感染するため、自己免疫疾患との関連が示唆されている。我々は自己免疫性甲状腺疾患であるバセドウ病と EBV 感染の関連について注目し、患者血清中の TSH レセプター抗体 (TRAb) の値と EBV-EA 抗体価が相関することを示した (Nagata K et al. *Viral Immunology* 2011; 24: 143-149)。

EBV 感染が TRAb の産生に関与しているなら、表面グロブリンとして TRAb を持った、EBV 感染 B cell が存在していなくてはならない。我々はバセドウ病患者および健常者各 8 名の末梢血単核球 (PBMC) を用いて FCM を行った。EBV-EBER1 を Alexa Fluor488 (緑) でラベルし、TRAb のラベルについては血清 TRAb 測定の抗体系を利用して構築した (TRAb: APC 赤)。その結果、すべての患者および健常者の培養 PBMC 中に、EBER(+) TRAb(+) cells が検出された (Nagata K. et al. *Autoimmunity* 2014; 47: 193-200)。

B cell の plasma cell への分化は潜伏感染している EBV の再活性化と時期を同じくして起こることが、報告されているため、TRAb(+) EBV(+) cells に感染している EBV の再活性化によって TRAb が産生される可能性がある。そこで我々は、TRAb(+) EBV(+) cells に EBV の再活性化誘導を行い、上清中の TRAb を定量したところ、すべての対象者で TRAb の分泌がみられた (Nagata K. et al. *Autoimmunity* 2015; 48: 328-335)。

我々は、バセドウ病の原因自己抗体である TRAb の産生に EBV 再活性化が重要な役割をはたしていることを初めて報告した。他の自己免疫疾患にも同様の機序が働いている可能性が考えられる。

EBV 陽性 T,NK リンパ増殖症に対する Bortezomib の有用性の検討

柴山春奈^{1,2}、今留謙一³、藤原成悦⁴、渡邊 健⁵、清水則夫⁶、坂下千瑞子¹、小山高敏²、
三浦 修¹、新井文子¹

1.東京医科歯科大学血液内科、2.東京医科歯科大学保健衛生学研究科先端血液検査学、3.国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室、4.国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー・感染研究部、5.東京医科歯科大学発生発達病態学、6.東京医科歯科大学再生医療研究センター

【目的】 Epstein-Barr virus 陽性 T,NK 細胞リンパ増殖症 (EBV-T/NK-LPDs) に対する有効な化学療法の確立は喫緊の課題である。プロテアソーム阻害剤 Bortezomib は B 細胞腫瘍に対し有効であるが、EBV 陽性 T, NK 細胞株に対しても増殖抑制作用を認めることが報告されている。そこで、EBV-T/NK-LPDs に対する Bortezomib の効果について *in vitro* に加え *in vivo* での検討を行い、さらに分子シグナリングを解析した。【材料・方法】 *In vitro* の検討には EBV 陽性 T, NK 細胞株である SNT8, SNT15, SNT16, SNK6 と、EBV-T/NK-LPDs 患者から分離した EBV 陽性 T, NK 細胞を用いた。患者は「慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの作成」研究班から提案された診断基準に基づき診断した。*In vivo* の検討には EBV-T/NK-LPDs 患者から分離した末梢血単核球を NOD/Shi-*scid*, IL-2R γ null (NOG) マウスに移植し作成したモデルを用いた。【結果】 EBV 陽性 T, NK 細胞株を 5 nM~50 nM の Bortezomib で処理すると、濃度依存性に細胞の増殖が抑制され、さらにアポトーシスが誘導されることが XTT assay 及び Flow cytometry によって示された。EBV 陽性 T, NK 細胞株では NF- κ B、Erk, Akt が恒常的に活性化していたが、Bortezomib 処理によってそれらが抑制されることが共焦点レーザー顕微鏡および Western blotting で確認された。患者細胞においても Bortezomib 処理により、健常者細胞と比較して強い増殖抑制を認められることが XTT assay によって示された。さらに、これらの細胞では Bortezomib 処理により炎症性サイトカインである INF γ 、TNF- α の mRNA の発現が濃度依存性に抑制された。最後に、EBV-T/NK-LPDs マウスモデルに Bortezomib を腹腔内投与したところ、末梢血 EBV-DNA 量が PBS のみ投与した対照と比較し、有意に減少することが確認された。【結論】 Bortezomib は EBV 陽性 T,NK 細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することに加え、炎症性サイトカイン産生も抑制することが示された。Bortezomib は EBV-T/NK-LPDs の 2 つの臨床像である、腫瘍性疾患と炎症性疾患の両者への効果が期待される。以上の結果をもとに臨床試験を開始予定である。

EB ウイルス陽性 T/NK リンパ増殖性疾患の FDG-PET/CT 所見とその有用性の検討

鳥井原彰¹、新井文子²、中館雅志¹、山本浩平³、今留謙一⁴、三浦 修²、立石宇貴秀¹

東京医科歯科大学医学部附属病院放射線診断科¹、同血液内科²、同病理部³、国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室⁴

【目的】成人発症 EB ウイルス陽性 T/NK リンパ増殖性疾患(EBV-T/NK-LPDs)の FDG-PET/CT の所見と、病勢評価における有用性を検討した。

【対象・方法】2010 年 1 月から 2014 年 12 月までの間に当院で EBV-T/NK-LPDs と診断した患者を対象とした。治療前 PET/CT で肝脾腫および FDG 異常集積の有無を評価した。肝脾の最大頭尾径を計測し、肝右葉で 16cm、脾臓で 13cm を超えたものを肝脾腫と定義した。FDG 集積は脾臓、骨髄、および臓器病変を視覚的に評価し、肝臓より高い場合を陽性と判定した。以上の PET/CT 所見を移植前後で比較した。

【成績】12 名の患者が対象となった(男性 4 名、女性 8 名、平均年齢 36.3 歳)。うち 5 名は検査時に疾患活動性を有し、2 名は血球貪食症候群を合併していた。治療前 PET/CT では 6 名に脾腫、8 名に肝腫大を認めたが、いずれも FDG 集積は生理的範囲内で活動性との相関はなかった。6 名で骨髄集積が陽性であったが、血球貪食症候群とは相関しなかった。画像上、リンパ節病変を 2 名、肺、筋病変を各 1 名に認めたが、FDG 集積は軽度であった。肺および筋病変は生検を施行し EBV 陽性細胞の浸潤を認めたが、リンパ腫の診断は得られなかった。移植後評価は 5 名で行い、3 名が完全寛解と判定されたが、FDG-PET/CT 上の肝脾腫および臓器浸潤の改善とは相関しなかった。残る 2 名では移植後高度の FDG 集積を伴うリンパ節、皮下結節が出現し、生検によって EBV-T-LPDs から進展した末梢性 T 細胞リンパ腫と診断された。

【結論】EBV-T/NK-LPDs における FDG-PET/CT 所見の特徴は、比較的軽度な FDG 集積を伴う肝脾腫および臓器病変であった。一方リンパ腫へ進行すると FDG 集積は亢進した。以上から FDG-PET/CT は病勢評価判断に有用と考えられた。

皮疹部に血球貪食像を認め血球貪食症候群を合併した EBV-positive NK-lymphoproliferative disease の 1 例

野老翔雲¹、並木 剛¹、乾 恵子¹、三浦圭子²、渡邊健³、今留謙一⁴、新井文子³、
横関博雄¹

1.東京医科歯科大学 皮膚科

2.東京医科歯科大学 病理部

3.東京医科歯科大学 血液内科

4.国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室

【はじめに】今回我々は EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) を合併した EBV-positive NK-lymphoproliferative disease の 1 例を経験したので報告する。本例では骨髄だけでなく、皮疹部にも赤血球の貪食像を認めたので若干の考察を加える。

【症例】症例は 29 歳男性。2014 春から両下腿に掻痒を伴わない皮疹が出現。同年夏から蚊刺過敏症が出現し、以後持続。2015.11 月前医で血小板減少、異形リンパ球、肝酵素の上昇、凝固異常、尿蛋白、尿潜血を認め当院血液内科紹介受診。38 度台の発熱、肝脾腫とともに両下腿に皮疹を認めたため当科紹介受診。診察時両下腿に米粒大までのわずかに浸潤を伴い紫斑を混じる紅斑が散在。手背と下腿には蚊に刺された部位に一致して中央に厚い痂皮/壊死組織を付す小豆大の硬結を認めた。同部の組織では真皮～脂肪織に異形なリンパ球様細胞を認め、免疫染色は cCD3 (+)、CD5 (-)、CD 7 (-)、CD56 (+)、LMP-1 (-)、EBER-ISH (+)。脂肪織にはマクロファージによる赤血球の貪食像も認めた。骨髄は正形成性。皮膚で認めたリンパ球様細胞と同様の染色結果を示す異型リンパ球を 14%認め、マクロファージによる血球貪食像も認めた。CT では左上顎洞粘膜肥厚、肝脾腫、右腋窩リンパ節の腫大。ウイルス検索では EBNA ×80、EB-VCA IgG ×640。末梢血全血中の EB ウイルス DNA 量は 1.0×10^5 コピー/ μg DNA と上昇を認めた。EBV 感染細胞解析では CD56 分画 (一部 CD19) に感染を認め、EBV-HLH を合併した EBV-positive NK-lymphoproliferative disease と診断した。入院後も発熱、Pancytopenia の進行、LDH の上昇を認めたため、cooling 療法として PSL70 mg/day、CyA200mg/day、VP-16 270mg/day 開始。その後すみやかに解熱、検査値の改善を認めた。

【考察】EBV-positive NK-lymphoproliferative disease は高率に血球貪食症候群を合併するが、皮疹部にも血球貪食像を認めた症例報告は少ない。皮疹部における血球貪食像は高サイトカイン血症を示唆する所見と考えられるが、疾患の予後や早期の EBV-HLH の診断に有用な指標となる可能性がある。

治療抵抗性 EB ウイルス関連血球貪食症候群を発症した低身長・知的発達障害
を有する一成人例

山下友佑¹、田村志宣²、小畑裕史¹、大岩健洋¹、栗山幸大¹、村田祥吾¹、細井裕樹¹、
西川彰則¹、金澤伸雄³、今留謙一⁴、園木孝志¹

和歌山県立医科大学 血液内科¹ 皮膚科³

紀南病院 血液腫瘍内科²

国立成育医療研究センター研究所 高度先進医療研究室⁴

【諸言】EB ウイルス関連血球貪食症候群 (EBV-HLH) は、EBV が感染した T 細胞、NK 細胞あるいは B 細胞が増殖することでマクロファージが活性化され引き起こされる EBV 関連疾患の一つである。今回我々は、低身長・知的発達障害を有する成人例で化学療法抵抗性の EBV-HLH を発症し、同種造血幹細胞移植を行った一例を経験したのでここに報告する。

【症例】低身長・知的発達障害を有する 45 歳男性。2 ヶ月以上持続する発熱・感冒様症状を主訴にかかりつけ医を受診。血液検査で汎血球減少(白血球 800/ μ l; 好中球 21%/リンパ球 69%/異型リンパ 9%/単球 1%、ヘモグロビン 9.0g/dL、血小板 3.0 万/ μ l) を指摘され、紹介となった。肝障害 (AST95I/ALT51IU/L)、LDH 高値 (1,142IU/L)、フェリチン高値 (45,504 IU/L) に加え、CT で脾腫及び骨髄像で多数の血球貪食細胞を認めた。EBV 既感染パターンであるものの、EBV-DNA 量 18×10^4 copy と高値を認め、EBV-HLH の診断に至った。後日、EBV 感染細胞が NK 細胞であると判明(その他の分画では EBV 検出されず)。診断後より HLH-2004 プロトコールに準じた治療を開始。一時的に病勢コントロールできたが、すぐに再燃。Etoposide 増量や half-CHOP 療法で病勢コントロールしつつ、診断から 4 ヶ月目に HLA full match の同胞より同種末梢血幹細胞移植を行った(前処置: Flu120 mg/m²+MEL120mg/m²、GVHD 予防: FK506+shMTX)。移植直後の粘膜障害が重症化したが、Day24 で好中球が生着。しかしながら、Day30 以降より血小板低下と肝腎障害が急激に進行。短期間で多臓器不全へ陥り、Day37 に永眠された。家族の同意を得て、病理解剖を行った。病理解剖の結果、EBV 感染細胞の主要臓器への浸潤に伴う多臓器不全が死因と考えられた。

【考察】本例は、①低身長・知的発達障害、②成人発症の EBV-HLH (NK 細胞タイプ)、③臨床経過・病理解剖より、何らかの遺伝子異常 (EBV を排除できない免疫異常など) の存在が疑われた。現在、本例の責任遺伝子の同定を当科で行っている。本例を通して、成人発症の難治性 EBV-HLH の病態解明に繋げていきたいと考える。

多彩な免疫現象による症状を呈した慢性活動性 EB ウイルス感染症(CAEBV)の 1 例

増井良則¹⁾, 狩野俊和¹⁾, 坂元 慧¹⁾, 吉川玲欧¹⁾, 菱沼留加¹⁾, 石田 剛²⁾, 金子礼志¹⁾³⁾

1) 国立国際医療研究センター国府台病院 リウマチ科

2) 同院 病理部

3) 国立国際医療研究センター病院 膠原病科

【目的】今回、我々は多彩な免疫現象による症状を呈し、診断に難渋し不帰の転帰となった CAEBV の 1 例を経験した。病理解剖の結果を提示し、文献的考察を加えて報告する。

【症例】34 才女性。【現病歴】2014 年 2 月にぶどう膜炎と診断された。同年 4 月に発熱、頬部紅斑、下肢の紫斑、血小板減少を認め当科へ精査入院となった。抗 ds-DNA 抗体陽性、心嚢水貯留も認め分類基準 4 項目を満たし全身性エリテマトーデス (SLE) と診断したが、ぶどう膜炎、抗核抗体 40 倍、ACE 上昇、PR3-ANCA 陽性は SLE として非典型的であった。プレドニゾロン (PSL) 45 mg+ タクロリムス (TAC) 3 mg で症状は治まったが PSL 20 mg に減量した頃に発熱、ぶどう膜炎が増悪した。同年 11 月の入院精査で悪性リンパ腫や日和見感染の所見は認めなかった。SLE の増悪と判断し免疫抑制治療を強化した。2015 年 1 月 2 日に発熱が出没し PSL 40 mg + TAC 3 mg + ミゾリピン (MZR) 150 mg としたが、同月 19 日に息切れと全身倦怠感を認め精査入院となった。【入院時現症】SpO₂ 92%。顔面紅斑あり、右側頭部・右上腕・上腹部に皮下結節あり。LDH 673 U/L, CRP 2.02 mg/dL。EBV-VCA IgM (-), VCA IgG (+), EBNA-IgG (+)。胸部 X 線で両肺野に多発結節影あり。心 US で左室肥大と少量の心嚢水貯留あり。PET-CT で肺、心、胃、肝、腎、皮下などの全身に多発結節影と同部への FDG 集積あり。【経過】播種性クリプトコッカス症、ノカルジア症の加療を開始し、入院 3 日目に悪性リンパ腫を考慮しステロイド大量療法を開始したが呼吸不全は進行した。診断のため皮下結節・骨髄生検を施行した。8 日目の早朝に突然心停止し、蘇生処置を行ったが反応せず死亡確認となった。病理診断は CAEBV を背景とした小児全身性 EBV 陽性 T 細胞性リンパ増殖性疾患であった。EBV-DNA 量は 5.8×10^6 copy/mL と著明に高値を示した。

【考察】CAEBV は免疫現象により膠原病に類似した多彩な症状を呈する。患者が非典型的な膠原病様症状を呈する場合は CAEBV も鑑別に挙げる必要があり、その診断には EBV-DNA 定量が必要である。

一般演題 10

両側中耳、上咽頭、外陰部より EBVDNA を検出したベーチェット病疑いの 1 例

大塚雄一郎

成田赤十字病院耳鼻咽喉科

症例：24 歳女性

主訴：両側耳痛、難聴、顔面神経麻痺、ふらつき、発熱、頸部リンパ節腫脹、外陰部潰瘍

既往歴：糖尿病、喘息、てんかん、解離性障害、緑内障

現病歴：4 月中旬より両側耳痛、難聴、ふらつき、 39.6°C の発熱あり、5 月初めから咽頭痛と両側水様鼻汁、両側鼻閉、いびき、左頸部リンパ節腫脹と認めた。5/21 から右顔面神経麻痺を認めた。6/26 外陰部潰瘍を認めた。

現症：両側の滲出性中耳炎を認め両側鼓膜を切開した。上咽頭の高度腫脹を認めた。

画像検査：CT で両側乳突洞炎を認めた。

検査結果：EBV 抗 EA-IgG 0.2(-) EBV 抗 VCA-IgM 0.9(+) EBV 抗 VCA-IgG 5.0(+) EBNA-IgG 4.7(+) EB ウイルス DNA 定量 3.5×10^2 PR3-ANCA 1.0 ミン MPO-ANCA 1.0 ミン

上咽頭と両側鼓室内貯留液から EBVDNA(PCR) を検出、外陰部から HSVDNA(PCR) と EBVDNA(PCR) を検出した。

経過：外陰部潰瘍、左顔面神経麻痺、両側感音性難聴、乳突洞炎 (MRSA) で 12 月までに 4 回入院しステロイドや VCM・TEIC、ACV を投与した。点滴刺入部が癒痕化し針反応陽性と判断。8/4 両側手指震戦、9/24 に立位が保持できないふらつき、左側方への眼球運動障害などが出現するも頭部 MRI や髄液検査で異常なし。11 月に外陰部ヘルペスを再発した。12 月より視力低下を認めたがぶどう膜炎などの異常は認めなかった。8 月から 11 月に喘息発作で救外受診を繰り返したほかに発熱、嘔吐、下痢などを起こしているが上部消化管には異常はなかった。

外陰部潰瘍をヘルペスと診断したためベーチェット病の確定診断に至っていない。また EBV との関連も不明のままである。

長期間全身 EBV 感染の再活性化を認めず喉頭 T-LPD を発症した CAEBV の 1 例

東 良紘¹⁾ 小林 光¹⁾ 三宅晶子¹⁾ 太田陽香¹⁾ 市村卓也¹⁾ 田原晋作²⁾ 原 浩貴²⁾
山下裕司²⁾ 今留謙一³⁾ 藤原成悦³⁾ 大島孝一⁴⁾ 大賀正一¹⁾

1) 山口大学大学院医学系研究科小児科 2) 同耳鼻科

3) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 4) 久留米大学病理学

【目的】慢性活動性 EBV 感染症 (Chronic active Epstein-Barr virus infection: CAEBV) は感染 T/NK 細胞が排除されずクローン増殖するリンパ増殖性疾患 (EBV-associated lymphoproliferative disease [LPD]) である。発熱と皮膚病変から CAEBV と診断後、8 年間経過観察のみで全身症状が消失していた患者が、喉頭 T-LPD を発症したため報告する。

【症例】症例は 23 歳女性。15 歳時に臀部に皮下膿瘍、腓腹部に発疹が出現した。右臀部の生検より EBV-LPD と診断され以後 CAEBV として経過観察された。その後自然軽快し、EBV 量は約 500 copies/ml 前後と低くなり、血漿では感度未満となった。20XX 年 7 月頃より咽頭痛が出現した。9 月に咽頭痛が増悪して耳鼻科を受診したところ、喉頭ファイバーにて両側披裂部に白苔を伴う著明な腫脹を認めた。気道閉塞の危険性が高く、同日当院に緊急入院した。PET-CT では腫脹部位と周囲の頸部リンパ節に FDG 集積を認めた。気管切開を施行し、腫脹部位の生検を行った。入院時の末梢血全血法 EBV 定量は 2.0×10^2 copies/ml 未満であった。しかし組織には EBER 陽性 CD3 陽性及び CD4 陽性単核球の増殖を認めた。同組織 DNA を用いた EBV-TR のサザンブロット解析は単クローンであった。喉頭 T-LPD と診断しプレドニゾン 60mg/day を開始した。膿瘍は縮小し、20mg/day までの漸減で再増大がないことを確認し退院した。現在、減量を継続中である。

【考察】全身症状が長期間ほぼ消失し、末梢 EBV 量が極めて低値あるいは消失してから、局所の EBV 陽性 T-LPD を発症した CAEBV 例の報告は稀である。基礎となる免疫不全症に関して WES などによる解析を継続中である。

骨髓移植直前に血球貪食症候群を発症し集中治療を行ったが救命できなかった

慢性活動性 EBV 感染症の一例

静岡県立こども病院 血液腫瘍科	百合草祥子 北澤宏展 鈴木 亮 大部 聡 清水大輔
	小倉妙美 堀越泰雄 渡邊健一郎
同 免疫アレルギー科	下村真毅 木村光明
同 集中治療科	川崎達也
同 病理診断科	浜崎 豊

13 歳男児。下腿潰瘍と副鼻腔炎のため前医で皮膚生検施行し多発血管炎性肉芽腫症を疑われ当院受診。鼻腔粘膜生検にて EBV 陽性、VCA-IgG 640 倍、VCA-IgA 20 倍、VCA-IgM<10 倍、EADR-IgG 160 倍、EBNA 160 倍、EBV-DNA 量 1.0×10^4 copy/ μ g DNA のため、慢性活動性 EBV 感染症と診断。全身状態良好のため PSL/CyA にて経過観察していたが、発熱と頸部リンパ節腫脹を認め、化学療法 2 コース行い、前処置 FLU 25mg/m²/day \times 5days+LPAM 70mg/m²/day \times 2days + TBI 2Gy/1Fr にて HLA 一致同胞からの同種骨髓移植を予定した。BMT day-13 から血小板低下あり、骨髓検査で血球貪食像を認めたため day-10/-6 に VP16 を追加投与し day-7 から前処置を施行。緑膿菌感染症を契機に呼吸循環動態が不良となり day5 に ICU へ転棟し、非侵襲的陽圧呼吸管理を要した。day14 生着の兆候なく骨髓検査を行ったところ血球貪食像を認めた(キメリズムはレシピエント 85%)。PSL/CyA 増量するも、day21 骨髓検査でも血球貪食像は残存していた(キメリズムはレシピエント 49.8%)。day21 から CNS 菌血症となり VCM 継続し CV カテーテルの抜去・入替などを繰り返したが血培陽性が持続。血球貪食症候群を抑えるためリメタゾン開始し、一方で感染コントロールのため PSL の減量を試みた。しかしその後も生着の兆しはなく、末梢血にもマクロファージが出現したため、day32/39 に VP16 を投与し、PSL/CyA も増量し、day45 同胞からの末梢血幹細胞移植を施行したが、day43 新たに多剤耐性緑膿菌敗血症を発症し、day48 に永眠された。CAEBV 移植時に HPS を合併した場合の治療について検討したい。

節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型様の所見を呈し SMILE 療法が奏功した
小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症の一例

吉田仁典¹ 大隅朋生¹ 今留謙一² 宮澤永尚¹ 伊藤玲子³ 岩淵英人⁴ 義岡孝子⁴ 中澤温子⁴
富澤大輔¹ 加藤元博¹ 松本公一¹

1. 国立成育医療研究センター 小児がんセンター
2. 国立成育医療研究センター研究所 高度先進医療研究室
3. 国立成育医療研究センター 肝臓内科
4. 国立成育医療研究センター 病理診断部

【緒言】 小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症 (S-EBV-T-LPD) は主に CAEBV を背景として EBV 感染細胞の単クローン性増殖が制御できない病態とされる。同種移植が唯一の根治療法だが、それまでの標準的な化学療法は確立されていない。我々は節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型(ENKL)様の所見を呈し、組織学的に S-EBV-T-LPD と診断した症例に対し SMILE 療法後に同種移植を行った。示唆に富む経過と考え報告する。

【症例】 12 歳男児。4 歳で自己免疫性肝炎と診断、免疫抑制療法が行われていた。急速に進行する両頬腫脹、高熱が出現、軟口蓋の生検病理と血中 EBV-DNA 高値(2.4×10^5 コピー/ μ g DNA、感染細胞はNK)より S-EBV-T-LPD と診断。肺・肝・腎に腫瘤を認め、移植を前提に SMILE 療法を 3 コース実施。腫瘍は著明に縮小したが、EBV-DNA は 10^4 コピー/ μ g DNA より低下せず。FLU 120mg/m², L-PAM 140/m², TBI 3Gy)後に CBT を行ったが拒絶、day35 に FLU 30mg/m², CY 2g/m², TBI 3Gy 後に再度 CBT を行ったが拒絶、day73 に HLA 半合致兄から FLU 150mg/m², Bu 0.95mg/kg x8 回, ATG 5mg/kg, TBI 3Gy 後に BMT を行って生着。血中 EBV-DNA は生着後速やかに消失。発症から 8 か月現在、無病生存中。

【考察】 全身に病変を有する副鼻腔腫瘍を呈した S-EBV-T-LPD に対し、SMILE 療法で病勢を制御し同種移植を行った症例である。SMILE 療法は進行性 ENKL の標準治療だが本例でも著明な腫瘍縮小がみられ、有効と考えられた。一方、本例では 2 回の CBT が生着せず半合致 BMT で生着が得られた。前処置、移植源の選択に慎重な検討が必要である。

【結語】 S-EBV-T-LPD に対する移植につなげる治療として SMILE 療法は選択肢になり得る。

急性リンパ性白血病の治療中に EB ウイルス初感染をきたし、血球貪食症候群を発症した一例

原田真理¹、本田裕子¹、保科隆之¹、大賀正一²、楠原浩一¹

¹産業医科大学小児科、²山口大学小児科

【はじめに】 Epstein-Barr virus (EBV) は通常 B 細胞に初感染し、多くは不顕性感染であるが、その一部は伝染性単核球症 (IM) に進展する。IM は通常保存的治療のみで軽快する予後良好な疾患であるが、EBV が T 細胞や NK 細胞に感染した場合は、血球貪食症候群 (HLH) 等の T/NK 細胞リンパ増殖性疾患を引き起こし、予後不良である。今回化学療法に伴う骨髄抑制中に EBV に初感染し、HLH 様の経過を示した重症 IM の一例を報告する。

【症例】 2 歳男児。B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の標準リスク群と診断し、寛解導入療法を開始した。初診時の EBV は未感染パターンであった。早期強化療法開始 31 日目から 38 度を超える発熱が持続した。WBC 300/ μ L と骨髄抑制の状態であり、発熱性好中球減少症と判断し、抗菌薬、抗真菌剤、G-CSF、ガンマグロブリン製剤を開始したが解熱せず、Day34 から頸部リンパ節腫脹、鼻閉、肝脾腫が出現した。Day41 の骨髄検査では骨髄は低形成であり、血球貪食像を認めた。同時期に提出した EBV-DNA PCR 定量 (3.6×10^4 コピー)、血清フェリチン (20,306 ng/mL)、可溶性 IL-2 受容体 (2,480 U/mL) が高値であったことから EBV 感染に伴う HLH と診断した。Day44 から PSL 1mg/kg/day の投与を開始したところ速やかに解熱し、血球も回復した。以後、EBV の再活性化をきたすことなく経過し、現在外来で維持療法を継続中である。

【まとめ】 EBV は感染細胞により臨床経過、予後が異なるため、治療方針の決定には感染細胞の同定が有用である。本症例は骨髄と末梢血の解析から B 細胞に初感染が生じたと推測している。B 細胞による感染でも骨髄抑制中は EBV-HLH と酷似する重症 IM 例を発症することがあり、注意が必要である。

ワークショップ

「CAEBV 診療ガイドライン作成」ーワークショップの概要とねらいー

木村 宏

名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

2014年、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の一環として、「慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの構築」に関する研究班が組織され、慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)・EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の4疾患を包括した診療ガイドライン作成を開始いたしました。この「CAEBV 診療ガイドライン」は、CAEBV とその類縁疾患の診断および重症度に基づいた治療指針を定め、臨床医に適切な情報を提供し、なにより患者に対し最良の医療が行われることを目指しています。本ガイドラインは、1) 日本医療機能評価機構が定める Medical Information Network Distribution Service (Minds) に準拠すること、2) エビデンスに基づくこと、3) 重要な臨床課題に対して臨床的エビデンス (CQ) を設定すること、4) 患者団体が参加すること、5) 複数の関連学会と連携すること、を特徴としています。

昨年の本研究会において、改訂した CAEBV の診断基準と新たに作成した EBV-HLH 診断基準を披露するとともに、4疾患それぞれについての診療アルゴリズムを提示しました。会員の皆様から頂いた貴重なご意見を元に、研究班でブラッシュアップを行い、作成業務を進めて参りました。2015年度は、主として CQ の作成、システムティックレビュー (文献検索・抽出)、推奨・解説文の作成に従事しました。文献検索は日本医学図書館協会に依頼して実施致しました。また、文献の吟味・抽出および推奨・解説文の作成は、7名のレビュー委員にお願いし、現在、修正作業を行っております。レビュー委員の皆様には多大なるご協力を頂き、心より感謝申し上げます。

本ワークショップでは、まず私から、CAEBV 診療ガイドラインの概要と進捗状況について報告いたします。次いで、本ガイドラインの事務局代表である川田潤一先生に、いくつかの CQ に対する回答・推奨を提示して頂き、皆様と共に議論いたしたいと考えております。CAEBV 診療ガイドライン作成業務もいよいよ佳境に差し掛かってきました。本ワークショップでの議論を通して、患者の予後の改善と生活の質の向上に資する、そして臨床医にとっても使いやすい診療ガイドラインに為らんことを祈っております。

MEMO
