

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

2016

Chronic active Epstein-Barr virus infection
EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis
Hydroa vacciniforme
Severe mosquito bite allergy

【監修】日本小児感染症学会



診断と治療社

序文

慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症は、未だ十分に発症機構が解明されていない希少疾患である。これら 4 疾患はそれぞれ異なる疾患概念をもつ。しかし、EB ウイルスが感染した T 細胞・NK 細胞の増殖に端を発するという共通点をもち、臨床的に重複する部分もある。また、本疾患群は、感染因子、遺伝因子など複数の要因がかかわり、全身・局所的な病変をきたすため、特定の疾患領域/診療科に帰属させることが困難であった。さらに、いずれの疾患も難治であり、効果的な治療法は確立されていない。こうした状況のもと、疾患領域・診療科を超え、共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが望まれていた。

2009 年に厚生労働省難治性疾患克服研究事業として「慢性活動性 EB ウイルス感染症の実態解明と診断法確立に関する研究」(班長:藤原成悦)が採択され、これを機に本疾患群の病態解明・診断法開発・新規治療探索研究が深まった。2014 年 4 月、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の一環で、「慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患に対する診療ガイドライン作成と患者レジストリの構築」研究班(班長:木村 宏)が立ち上がった。この研究班は日本小児感染症学会を中心に、日本血液学会、日本小児・血液がん学会、日本皮膚科学会と、それぞれの領域を超え組織された。また、臨床医のみならず、基礎医学者、病理学者、健康科学分野の専門家、そして患者の会代表と幅広い職種/層より構成された。以来、2 年余にわたって討議を重ね、このたび診療ガイドライン発刊の運びとなった。

なお、本ガイドラインで示した慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断基準は、2003 年に EB ウイルス感染症研究会で策定された診断指針をベースに作成している。同研究会は、慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の基礎的・臨床的研究を行う場として四半世紀続いており、研究会でなされた数々の議論が、本ガイドラインの礎となったことを申し添える。

最後に、慢性活動性 EB ウイルス感染症患者の会 (SHAKE の会、<http://caebv.com>) をはじめとする患者の皆さまから多大なご支援をいただいたことに感謝申し上げます。藤原班の採択を契機に始まった患者交流会において、多くの患者の方々とそのご家族が、受診診療科/施設に悩み、しかるべき診断・治療を受けるまでに長期間を要していること、そして生活面においても長期にわたる支障を被っていることを、目の当たりにした。このことが診療ガイドラインを一刻も早く作成・公開したいという強い原動力になった。本ガイドラインが、領域を超え広く臨床の場で用いられ、将来的に患者ご本人の予後と生活の質の改善につながることを心より期待してやまない。

2016 年 11 月

診療ガイドライン統括委員会委員長
木村 宏



目次

序文	iii
◆ガイドラインサマリー	vi
◆診療アルゴリズム	viii
慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)	viii
EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)	ix
種痘様水疱症	x
蚊刺過敏症	xi
◆略語一覧	xii
第 1 章 本ガイドラインについて	1
1. 作成組織	2
2. 本ガイドラインについて	4
第 2 章 疾患の基本的特徴	7
1. 慢性活動性EB ウイルス感染症 (CAEBV)	8
2. EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)	11
3. 種痘様水疱症	13
4. 蚊刺過敏症	14
5. 慢性活動性EB ウイルス感染症とその類縁疾患の病理	15
6. 慢性活動性EB ウイルス感染症とその類縁疾患の位置づけと WHO 分類との関係	22
第 3 章 クリニカルクエスチョン (CQ) に対する推奨と解説	25
1. 慢性活動性EB ウイルス感染症 (CAEBV)	26
CQ1 CAEBV の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？	26
CQ2 CAEBV 診断後の治療介入の判断に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？	27
CQ3 CAEBV の治療方針決定に有用な予後因子は何か？	28
CQ4 CAEBV に化学療法は推奨されるか？	29
CQ5 CAEBV に造血幹細胞移植は推奨されるか？	30
CQ6 全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？	31

2. EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)	33
CQ7 EBV-HLH の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか?	33
CQ8 EBV の感染既往の評価に FA 法と EIA 法のどちらが推奨されるか?	33
CQ9 EBV-HLH の診断・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは 有用か?	34
CQ10 初感染 EBV-HLH の治療開始基準として推奨されるものはあるか?	36
CQ11 初感染 EBV-HLH にどのような免疫調整療法、化学療法が推奨されるか?	37
CQ12 治療抵抗性の EBV-HLH の鑑別診断に対してどのように精査を進めるか?	38
CQ13 治療抵抗性の EBV-HLH に造血幹細胞移植は推奨されるか?	39
3. 種痘様水疱症	41
CQ14 種痘様水疱症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか?	41
CQ15 種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子は何か?	42
CQ16 種痘様水疱症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは 有用か?	43
CQ17 遮光は種痘様水疱症の予後の改善に有用か?	44
CQ18 ステロイド外用は種痘様水疱症の予後の改善に有用か?	44
CQ19 臓器病変のない種痘様水疱症に、化学療法・造血幹細胞移植などの 治療介入は必要か?	45
4. 蚊刺過敏症	46
CQ20 蚊刺過敏症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか?	46
CQ21 蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子は何か?	47
CQ22 蚊刺過敏症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型やクローナリティは 有用か?	47
CQ23 蚊刺過敏症では、蚊刺を避けることが予後の改善に有用か?	48
CQ24 蚊刺過敏症にステロイド内服は推奨されるか?	49
CQ25 臓器病変のない蚊刺過敏症に、化学療法・造血幹細胞移植などの 治療介入は必要か?	49
文献検索式	51
索引	62

ガイドラインサマリー

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)

	CQ	推奨文	推奨グレード
CQ1	CAEBV の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？	CAEBV の診断や病勢の評価に末梢血の検体を用いて、リアルタイム PCR 法により EBV DNA を定量することを推奨する	1C
		EBV DNA 量を示す単位はコピー/μg DNA (IU/μg DNA) を使用することを推奨する	2C
CQ2	CAEBV 診断後の治療介入の判断に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？	感染細胞の表現型やクローナリティは、CAEBV 診断後の治療介入の判断に有用か否かは明らかではない	2D
CQ3	CAEBV の治療方針決定に有用な予後因子は何か？	肝障害、発症年齢 (8 歳以上) は予後不良因子であるが、治療方針決定に有用か否かは明らかでない	2D
CQ4	CAEBV に化学療法は推奨されるか？	CAEBV に対する化学療法の有用性は未確立であるが、化学療法は CAEBV の疾患活動性コントロールに有用である可能性がある	2C
CQ5	CAEBV に造血幹細胞移植は推奨されるか？	CAEBV の根治的治療法として同種造血幹細胞移植を推奨する	2C
		CAEBV の同種造血幹細胞移植における前処置は、強度減弱前処置を推奨する	2D
CQ6	全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？	全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に対する、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入の必要性は未確立である	2D

EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)

	CQ	推奨文	推奨グレード
CQ7	EBV-HLH の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？	EBV-HLH の診断や病勢の評価に末梢血もしくは骨髄の検体を用いて、リアルタイム PCR 法により EBV DNA を定量することを推奨する	2C
CQ8	EBV の感染既往の評価に FA 法と EIA 法のどちらが推奨されるか？	EBV の感染既往の評価に FA 法を使用して EBV 抗体を測定することを推奨する	2D
CQ9	EBV-HLH の診断・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？	EBV-HLH の診断・治療選択に際して感染細胞の表現型の解析、クローナリティの解析の有用性は明らかでない	2D
CQ10	初感染 EBV-HLH の治療開始基準として推奨されるものはあるか？	HLH と診断し、初感染 EBV-HLH を疑った時点から速やかに治療を開始する	2C
CQ11	初感染 EBV-HLH にどのような免疫調整療法、化学療法が推奨されるか？	初期治療としてステロイドとシクロスポリン A による免疫調整療法、もしくはこれらにエトポシドを加えた化学療法が推奨される	2C
CQ12	治療抵抗性の EBV-HLH の鑑別診断に対してどのように精査を進めるか？	末梢血 EBV DNA 量の測定、EBV が初感染か再活性化かの判断、主たる感染リンパ球サブセットの同定を行う	2C
		臓器合併症の精査、背景因子 (免疫不全症や他の基礎疾患) の検索、重感染や併存症の検索を行う	2C
		治療抵抗性 EBV-HLH の基礎となる EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患が、EBV の初感染によるものか、CAEBV (およびその類縁疾患) によるものか、悪性リンパ腫・白血病化したものであるのかを診断する	2C

CQ13	治療抵抗性の EBV-HLH に造血幹細胞移植は推奨されるか？	多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植への遅滞なき治療ステップアップが推奨される	2C
		多臓器不全など不良な全身状態にあっては、同種造血幹細胞移植は実施困難であり、治癒効果も期待しづらい	2D

■ 種痘様水疱症

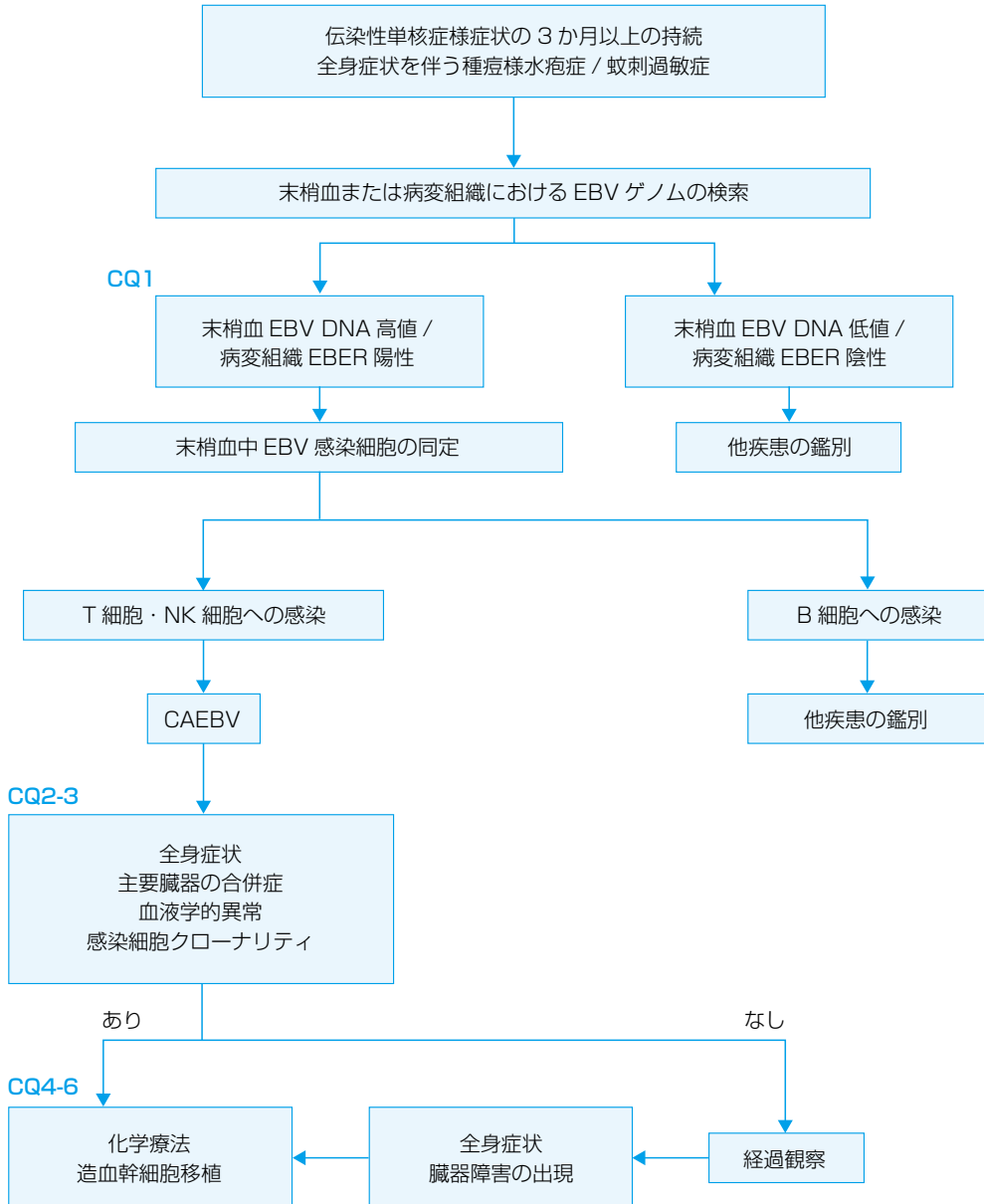
	CQ	推奨文	推奨グレード
CQ14	種痘様水疱症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？	種痘様水疱症の診断や病勢の評価に皮膚生検組織を用いた EBV <i>in situ</i> hybridization もしくは、末梢血の検体を用いたリアルタイム PCR 法での EBV DNA 定量を推奨する	2C
		EBV DNA 量を示す単位はコピー/μg DNA (IU/μg DNA) を使用することを推奨する	2C
CQ15	種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？	全身症状のない古典型種痘様水疱症の生命予後は良好であるが、全身症状を認めるものは予後不良であり、CAEBV に準じ対応する	2C
CQ16	種痘様水疱症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？	種痘様水疱症の予後・治療選択の評価において感染細胞の表現型やクローナリティの有用性は定まっていない	2D
CQ17	遮光は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？	遮光は、古典型種痘様水疱症の症状緩和に有用であり推奨する	2D
CQ18	ステロイド外用は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？	ステロイド外用は、種痘様水疱症の症状緩和に有用な可能性がある	2D
CQ19	臓器病変のない種痘様水疱症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？	臓器病変のない種痘様水疱症症例では一般的に予後良好であり、積極的な化学療法や造血幹細胞移植などの治療介入が必要となる症例は少ない	2C

■ 蚊刺過敏症

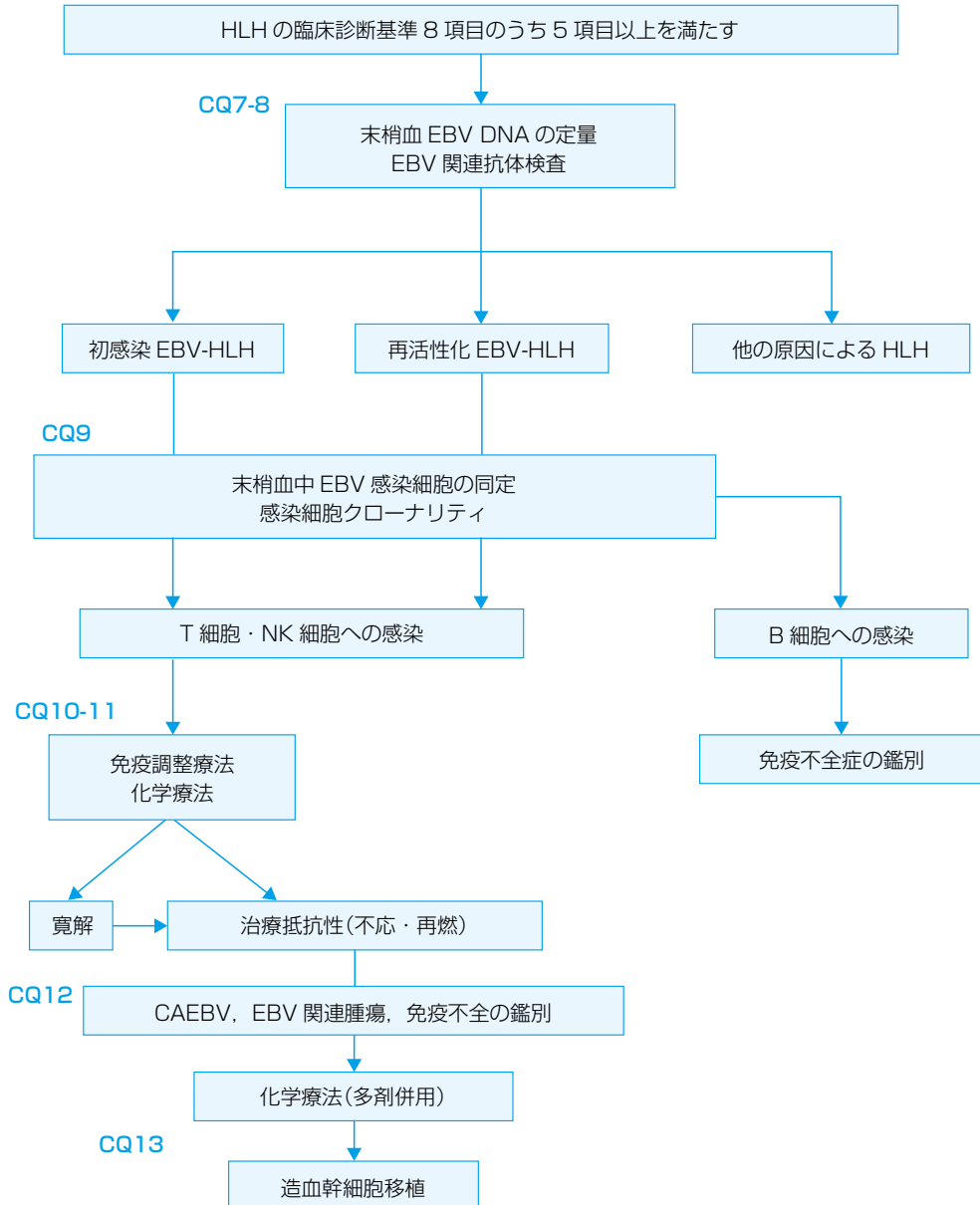
	CQ	推奨文	推奨グレード
CQ20	蚊刺過敏症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？	蚊刺過敏症の診断や病勢の評価に末梢血の検体を用いて、リアルタイム PCR 法により EBV DNA を定量することを推奨する	2C
		EBV DNA 量を示す単位はコピー/μg DNA (IU/μg DNA) を使用することを推奨する	2C
CQ21	蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？	蚊刺過敏症の全般的な長期予後は不良であるが、予後因子は明らかではない	2C
CQ22	蚊刺過敏症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型やクローナリティは有用か？	蚊刺過敏症の予後・治療選択の評価において感染細胞の表現型やクローナリティの有用性は定まっていない	2D
CQ23	蚊刺過敏症では、蚊刺を避けることが予後の改善に有用か？	蚊刺により蚊刺過敏症は増悪するので、蚊刺の忌避は症状発現抑制に有用である	2D
CQ24	蚊刺過敏症にステロイド内服は推奨されるか？	蚊刺過敏症の症状緩和にステロイド内服は有用であり推奨する	2D
CQ25	臓器病変のない蚊刺過敏症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？	臓器病変のない蚊刺過敏症症例の予後解析は症例数がまだ少ないが、造血幹細胞移植による治療介入が必要な可能性がある	2C

診療アルゴリズム

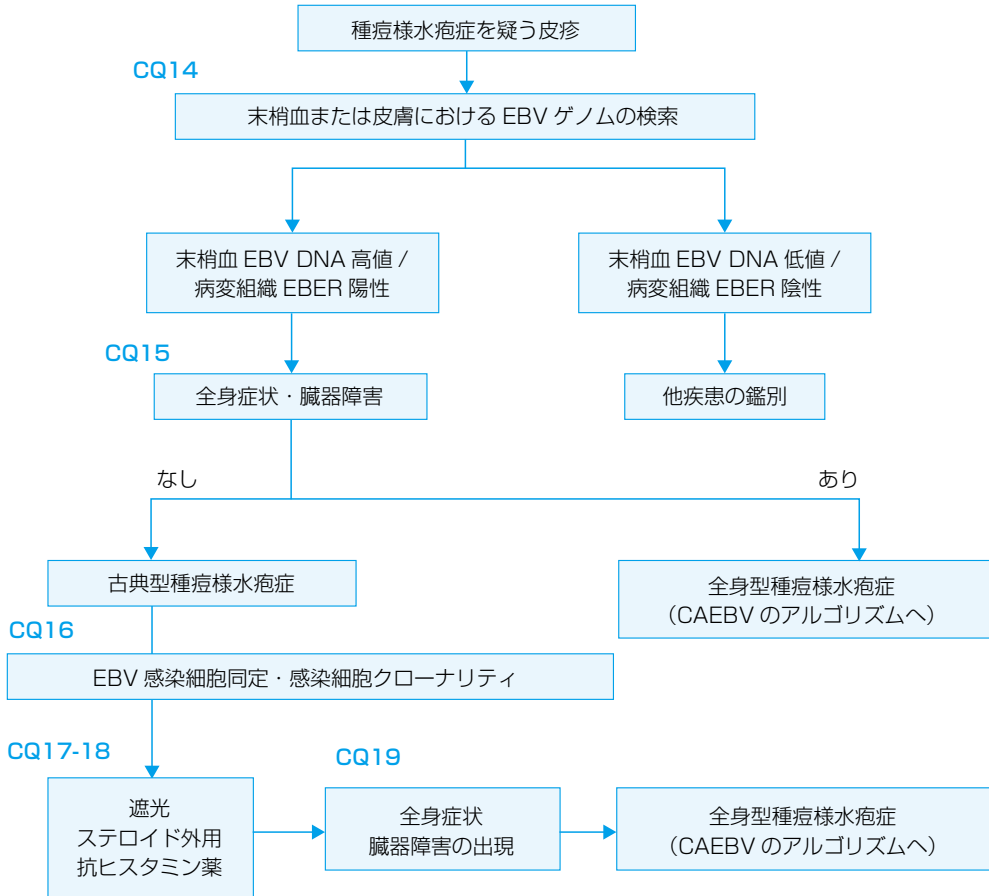
慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)



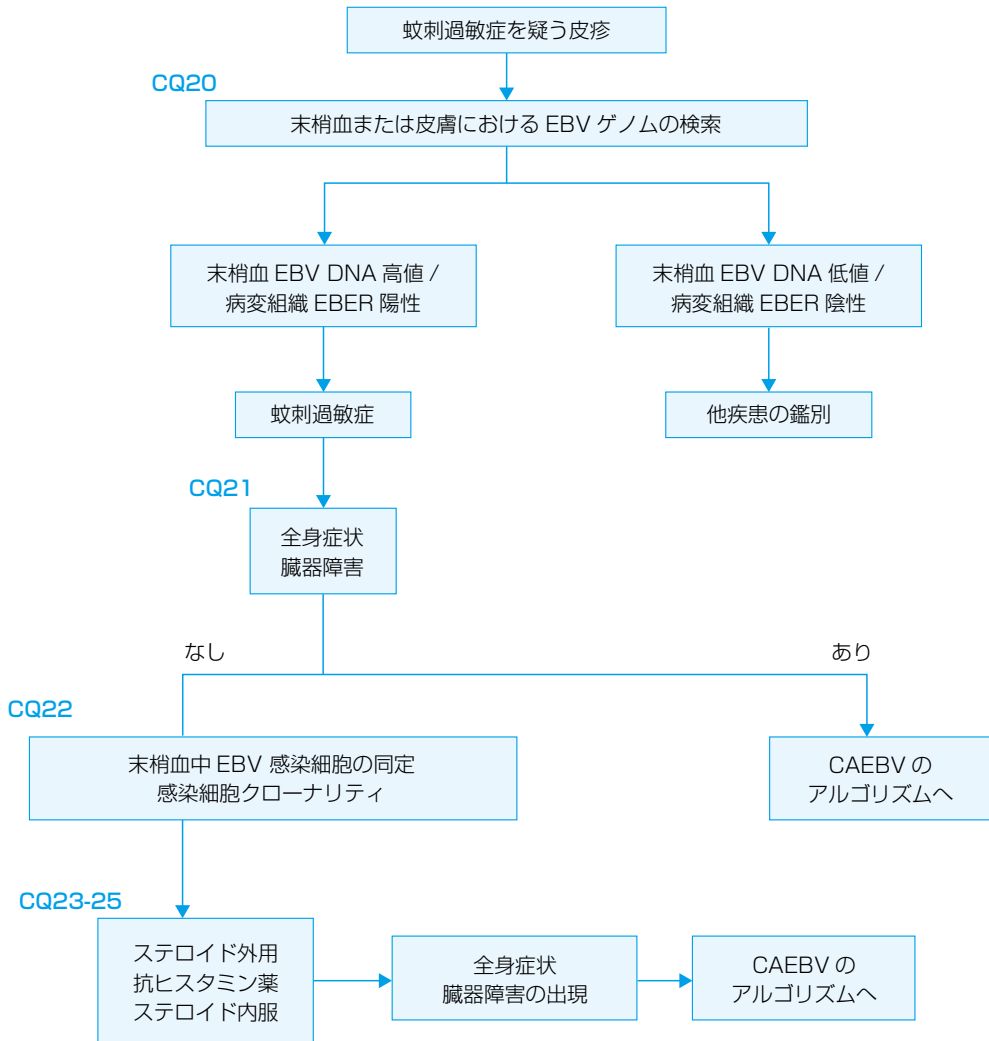
EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)



種痘様水疱症



蚊刺過敏症



略語一覧

ALT	アラニンアミノ基転移酵素 (alanine transaminase), GPT
AST	アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (aspartate transaminase), GOT
BZLF1	BamHI Z fragment leftward open reading frame 1
CAEBV	慢性活動性 EB ウイルス感染症 (chronic active Epstein-Barr virus infection)
CD	cluster designation
CHOP	Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin=vincristine, Prednisone を用いた化学療法
CQ	クリニカルクエスチョン (clinical question)
DIC	播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation)
EA	前期抗原 (early antigen)
EBER	Epstein-Barr virus-encoded small RNA
EBER-ISH	EBER <i>in situ</i> hybridization
EBNA	Epstein-Barr virus nuclear antigen
EBV	Epstein-Barr virus
EBV-HLH	EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis)
EIA	酵素抗体法 (enzyme immunoassay)
FA	蛍光抗体法 (fluorescence antibody technique)
HDL	高密度リポ蛋白質 (high-density lipoprotein)
HIV	ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus)
HLA	ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen)
HLH	血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis)
IL-2	インターロイキン 2 (interleukin-2)
ISH	<i>in situ</i> hybridization
LDH	乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase)
LMP	latent membrane protein
NK	natural killer
OS	全生存率 (overall survival)
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction)
TCR	T 細胞受容体 (T-cell receptor)
THP-COP	THP-adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin=vincristine, Prednisone を用いた化学療法
TIA-1	T-cell intracytoplasmic antigen-1
TR	terminal repeat
UVA	長波長紫外線 (ultraviolet A)
VCA	viral capsid antigen
VLDL	超低密度リポ蛋白質 (very low density lipoprotein)
XLP	X 連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome)

第 1 章

本ガイドラインについて

第1章

本ガイドラインについて

1 作成組織

◆監修

日本小児感染症学会（理事長：堤 裕幸）

◆協力

EB ウイルス感染症研究会

日本小児血液・がん学会

日本血液学会

日本皮膚科学会

◆診療ガイドライン統括委員会

委員長

木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

委員

岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科

藤原成悦 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

谷内江昭宏 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科

◆診療ガイドライン作成グループ

代表

大賀正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学

委員

浅田秀夫 奈良県立医科大学皮膚科

伊豆津宏二 国家公務員共済組合連合会・虎の門病院血液内科

伊藤嘉規 名古屋大学大学院医学系研究科小児科

大島孝一 久留米大学医学部病理学

金兼弘和 東京医科歯科大学大学院発生発達病態学小児科

奥中咲江 CAEBV 患者会 SHAKE 代表

◆システマティックレビューチーム

文献検索担当

小嶋智美 日本医学図書館協会

石原千尋 日本医学図書館協会

金田佳子 日本医学図書館協会

レビュー担当

新井文子 東京医科歯科大学大学院血液内科

今留謙一 国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室

笹原洋二	東北大学大学院医学系研究科小児病態学
澤田明久	大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科
濱田利久	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科
村松秀城	名古屋大学大学院医学系研究科小児科
和田泰三	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科

◆診療ガイドライン作成事務局

事務局長

川田潤一 名古屋大学大学院医学系研究科小児科

委員

佐藤好隆 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

吉田全宏 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

◆日本小児感染症学会評価委員(将来計画委員会委員長)

中野貴司 川崎医科大学小児科

◆外部評価委員

日本小児血液・がん学会：菊田 敦 福島県立医科大学小児腫瘍科

日本血液学会：小松則夫 順天堂大学医学部血液内科

2 本ガイドラインについて

2.1. 本ガイドラインの作成経過

慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)、EBウイルス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疾患は、希少かつ難治であり、領域・診療科を超えた共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが課題とされていた。2003年、EBウイルス感染症研究会からCAEBVの診断指針が提唱されたものの、他の3疾患の診断基準はなく、また治療・患者管理に関する指針は存在しなかった。

2014年4月、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の一環として、CAEBVおよびその類縁疾患に対する診療ガイドラインを策定するための研究班が立ち上がった。この研究班は、日本小児感染症学会員を中心に、日本血液学会、日本小児血液・がん学会、日本皮膚科学会と、領域を超えた組織で構成された。同年6月、研究班の主要メンバーにより統括委員会を組織した。同年8月、第1回診療ガイドライン統括委員会を開催し、ガイドラインの作成目的・主体を決定、作成組織を構築した。組織委員は厚生労働省研究班の分担研究者・研究協力者だけに限らず、幅広い領域から人選し、日本医学図書館協会員および患者の会からも委員を招請した。

ガイドライン作成にあたっては、「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に従った。

2.2. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの適応が想定される臨床現場：一次医療(プライマリケア)、二次医療、三次医療。

本ガイドラインのカバーする範囲：CAEBVとその類縁疾患(EBV-HLH・種痘様水疱症・蚊刺過敏症)と診断された小児(1歳以上)および成人(年齢上限なし)。

本ガイドラインは、これらの疾患に対する、以下のアウトカムを改善することを目的としている。

(1)未診断による治療・介入の遅れ、(2)死亡率、(3)治癒率、(4)治療に伴う合併症、(5)患者の疾病負荷および生活の質、(6)診断の遅れによる予後の増悪。

2.3. 作成資金と利益相反

透明性・公平性を担保するために、各委員には無報酬で編集・執筆を依頼した。会議のための必要な交通費・会議費、および日本医学図書館協会に依頼した文献検索費用は、厚生労働科学研究費で賄った。製薬企業およびその他の団体からの資金は一切受けていない。

ガイドライン作成にかかわった全委員は、COI報告書をガイドライン事務局に提出した。書式は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」の定めるものを用い、報告基準は、厚生労働省の「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」に則った。委員から以下のCOIに関する申告を受けた。

講演料：中外製薬、協和キリン発酵、グラクソスミスクライン、マルホ、第一三共、武田薬品工業、ジャパンワクチン、MSD、田辺三菱製薬、デンカ生研、ファイザー、アステラス、サノフィ、母子衛生研究会

研究費：協和キリン発酵、リンフォテック

2.4. 作成の手順

2014年12月、第1回診療ガイドライン作成委員会を開催し、CAEBVの診断指針改訂、および診療アルゴリズム・クリニカルクエスト(CQ)作成を開始した。同時にEBV-HLHの診断基準も新たに策定することとした。疾患の基本的特徴/病理所見に関する解説の章を設け、これらの草案の作成・執筆については、診療ガイドライン作成グループが担当した。診断基準と診療アルゴリズムに

については、2015年3月に開催された第24回EBウイルス感染症研究会にて、公開討議した。2015年6月、第2回診療ガイドライン作成委員会にて、改訂診断基準/アルゴリズム/CQを委員による合議のうえ、決定した。同年8月、日本小児感染症学会評価委員ならびに外部評価委員に、進捗状況を報告し、中間評価を受けた。

2015年8～12月、選定した25個のCQに対して文献検索を行い、システマティックレビューチームによるレビューを実施した。2015年12月、第3回診療ガイドライン作成委員会にて、レビューチームによる要約・解説をもとに、推奨について討議した。一部のCQに対しては、2016年3月に開催された第25回EBウイルス感染症研究会にて、公開討議した。ここで得られた意見を参考に、2016年4月、診療ガイドライン作成グループで、投票により推奨を最終決定した。

2016年6月に開催した第4回診療ガイドライン作成委員会にて、本ガイドライン全体についての内容を再検討し、承認を得た。

2.5. 最終化

2016年7月、日本小児感染症学会にてパブリックコメントを実施し、若干の修正を加えた後に最終化した。並行して、日本小児血液・がん学会、日本血液学会に、パブリックコメントを依頼し、ガイドラインに対する意見を収集し、修正の参考とした。また、日本皮膚科学会に、本ガイドラインおよびCAEBV診断基準/重症度分類の審査を依頼し、承認を受けた。

2.6. エビデンスレベルと推奨度

文献検索は以下の規準・工程で行った。(1)エビデンスタイプ：既存の診療ガイドライン、systematic review (SR)/meta-analysis (MA)論文、個別研究論文を検索した。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究(症例報告を含む)を検索の対象とした。(2)データベース：個別研究論文についてはPubMed、医中誌Web、The Cochran Library (CENTRAL)；SR/MAについてはPubMed、The Cochran Library (CDSR)；既存の診療ガイドラインについてはNational Quality Measures Clearinghouse、National Institute for Health and Care Excellenceを用いた。(3)検索の基本方針：各CQのシステマティックレビューにかかわるデータベースの検索については、日本医学図書館協会に依頼した。各CQのシステマティックレビューの対象となった文献集合は、データベースによる検索結果とともにレビュー担当者がハンドサーチ等で抽出した文献を加えたものである。(4)検索対象期間：2015年6月末までとした。レビューは正・副2名の評価者が並行して行った。正の評価者は、エビデンスに基づき、①推奨草案、②エビデンスの強さ、③解説文、④採用文献の4点を示した。副は独立して文献を吟味し、正とともに①～④の作成にあたった。エビデンスの強さの評価は、「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」の方針に基づいて、以下のとおり行った。

各論文のエビデンスレベルを根拠に、研究内容のエビデンス総体をGrade(A～D：表1)の4段階に、総合的に判断された推奨度を(1または2：表2)2段階に分類した。最終的なGradeと推奨度を

表1 研究内容のエビデンス総体

Grade A	効果の推定値に強く確信がある
Grade B	効果の推定値に中等度の確信がある
Grade C	効果の推定値に対する確信は限定的である
Grade D	効果の推定値がほとんど確信できない

表2 総合的に判断された推奨度

推奨1	強い推奨
推奨2	弱い推奨

診療ガイドライン作成グループ委員の合意に基づいて決定した。なお推奨の強さは、「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済的な視点」も考慮して決定した。CAEBV およびその類縁疾患は、希少疾患であるため、海外からのものも含め、比較試験に基づくデータは存在しない。そのため、エビデンスレベルが低くても推奨度が1である場合もある。

第 2 章

疾患の基本的特徴

第2章

疾患の基本的特徴

1 慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)

1.1. 臨床的特徴

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) は、持続的な伝染性単核症様症状 (発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫) を典型的な特徴とし、末梢血や病変部の組織に EBV が検出される疾患である。重篤な合併症として、消化性潰瘍、冠動脈瘤、間質性肺炎、間質性腎炎、血管炎、神経障害 (中枢・末梢)、ぶどう膜炎などの報告がある。一部の患者では種痘様水疱症や蚊刺過敏症という皮膚症状を合併する。なお、本ガイドラインでは、全身症状を伴う種痘様水疱症および蚊刺過敏症は、CAEBV として扱っている。CAEBV においては、EBV は T 細胞や NK 細胞に感染し、この感染細胞がクローナリティをもって増殖し、免疫による排除から逃れ、臓器に浸潤して、多彩な臨床症状を惹起すると考えられる。そのため、CAEBV は単なる感染症ではなく、リンパ増殖性疾患と位置づけられている¹⁾。

EB ウイルス感染症研究会は、2003 年に診断指針を公表した²⁾。この指針の概略は、(1) 臨床所見・経過、(2) EBV 感染のウイルス学的な診断、(3) 除外診断から構成されている。ウイルス学的な診断について、EBV は健常既感染者では B 細胞に潜伏感染するため、病的な持続感染を証明することが診断に重要である。CAEBV では、EBV の抗体価が異常高値を示すことがあり、特に、T 細胞に EBV が感染している患者に多い。しかしながら、EBV 抗体価が高値ではない例も少なからず存在するため、抗体価のみで EBV の病的な持続感染を証明することは困難である。組織診断には *in situ* hybridization (ISH) による EBV-encoded small RNA (EBER) の検出が有用であるが、組織採取に侵襲性を伴う。一方、末梢血における EBV DNA 量を測定するのは比較的容易であり、リアルタイム PCR 法が代表的な測定法である。本ガイドラインでは、CAEBV の診断や病態の評価に用いる EBV の検出法等についての情報を集積し、エビデンスに基づき推奨している。さらに、研究の進展により、EBV が持続感染するリンパ球の種類が病態や予後に影響する因子であることが明らかとなり、CAEBV の診断に必須と考えられるようになった³⁾。これらの点をふまえて、本ガイドラインでは、診断指針の改訂案を作成し、T 細胞もしくは NK 細胞に EBV の感染を認めることを診断基準に加えた (表 1)。

CAEBV は、経過中に EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、T 細胞・NK 細胞リンパ腫・白血病などの発症を見る。重篤な病態への進展は、予後を悪化させるが、病期分類が存在しないために明確な治療ガイドランスが困難な状況であり、今後も情報の集積を継続することが重要である。

1.2. 疫学的特徴

CAEBV の発症は日本・韓国・中国北部などの東アジアの小児と若年成人に偏在する。日本国内での偏在はないと考えられる。特定の遺伝的素因が想定されるが解明されていない。全国調査からわが国における新規発症数は年間 100 例と推定される。診断例における発症時期が明確でない症例

表1 慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) 診断基準 (厚生労働省研究班, 2015 年)

- 1) 伝染性単核症様症状が 3 か月以上持続 (連続的または断続的)
- 2) 末梢血または病変組織における EB ウイルスゲノム量の増加
- 3) T 細胞あるいは NK 細胞に EB ウイルス感染を認める
- 4) 既知の疾患とは異なること

以上の 4 項目を満たすこと。

補足条項

- 1) 「伝染性単核症様症状」とは、一般に発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫などをさす。加えて、血液、消化器、神経、呼吸器、眼、皮膚 (種痘様水疱症・蚊刺過敏症) あるいは心血管合併症状・病変 (含動脈瘤・弁疾患) などを呈する場合も含む。初感染に伴う EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症で皮膚症状のみものは CAEBV には含めない。臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症・蚊刺過敏症は、CAEBV の範疇に含める。経過中しばしば EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、T 細胞・NK 細胞リンパ腫・白血病などの発症をみるが、この場合は、基礎疾患としての CAEBV の診断は変更されない。
- 2) PCR 法を用い、末梢血単核球分画における定量を行った場合、一般に $10^{2.5}$ (=316) コピー/ μg DNA 以上がひとつの目安となる。定性の場合、健常人でも陽性となる場合があるので用いない。組織診断には *in situ* hybridization 法等による EBER 検出を用いる。
- 3) EB ウイルス感染標的細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色またはマグネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析 (B 細胞, T 細胞, NK 細胞などを標識) と EBNA, EBER あるいは EB ウイルス DNA 検出などを組み合わせて行う。
- 4) 先天性・後天性免疫不全症、自己免疫・炎症性疾患、膠原病、悪性リンパ腫 (Hodgkin リンパ腫, 節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型, 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫, 末梢性 T 細胞リンパ腫-非特定型など), 白血病 (アグレッシブ NK 細胞白血病など), 医原性免疫不全などは除外する。鑑別診断、病型の把握のために以下の臨床検査の施行が望まれる。
 - a) EB ウイルス関連抗体価
 蛍光抗体法による測定では、一般に VCA-IgG 抗体価 640 倍以上, EA-IgG 抗体価 160 倍以上が、抗体価高値の目安となる。加えて, VCA-IgA, VCA-IgM および EA-IgA 抗体がしばしば陽性となる。患者では抗体価が高値であることが多いが、必要条件ではなく、抗体価高値を認めない症例も存在する。
 - b) クローナリティの検索
 1. EB ウイルス terminal repeat probe を用いた Southern blot 法
 2. 遺伝子再構成検査 (T 細胞受容体など)
 - c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価
 1. 一般的な病理組織所見
 2. 免疫組織染色
 3. 染色体分析
 4. 遺伝子再構成検査 (免疫グロブリン, T 細胞受容体など)
 - d) 免疫学的検討
 1. 末梢血マーカー分析 (含 HLA-DR)
 2. 一般的な免疫検査 (細胞性免疫 [含 NK 細胞活性]・抗体・補体・食細胞機能など)
 3. 各種サイトカイン検索

重症度分類

軽症：慢性活動性 EB ウイルス感染症と診断後、全身症状・主要臓器の合併症がなく経過観察する症例。

重症：全身症状・主要臓器の合併症がある症例。

も多く、本症の診断の困難さを示す。EBV は約半数の症例で NK 細胞に、残りの半数では T 細胞 (CD4 陽性細胞の頻度が高い) に持続的に感染する³⁾。症状は急激に進行するものから長期間良好な臨床経過を示す症例まで幅が広い。造血幹細胞移植を受けない場合の生存率は発症後 5 年で 50%、15 年で 25% 程度である⁴⁾。造血幹細胞移植を受けた 59 例の調査では、観察期間中央値 36 か月で、66% が生存していた³⁾。近年、同種造血幹細胞移植後の根治率が 90% との報告もある⁵⁾。

1.3. 診療全体の流れ

全身症状が軽度な症例は、冠動脈病変などの重篤な合併症の有無を検索し、末梢血中の EBV DNA 量の推移や、感染細胞の同定・評価を行いながら、慎重に経過を観察し、治療介入の時期を判断する。一部の症例は自然寛解に至る可能性がある。一方、全身症状が顕著な症例や、主要臓器の合併症を有する症例等には、化学療法の導入や、造血幹細胞移植を考慮する。化学療法としては、エトポシド、シクロスポリン A、デキサメタゾンを用いるものなど様々なプロトコールが試みられているが、効果は定まっていない。そのため、造血幹細胞移植が根治療法として期待されている。

文献

- 1) Cohen JI, et al. : *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 1472-82
- 2) Okano M, et al. : *Am J Hematol* 2005 ; 80 : 64-9
- 3) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86
- 4) 木村 宏, 他 : 日本小児科学会雑誌 2006 ; 110 : 1578-80
- 5) Kawa K, et al. : *Bone Marrow Transplant* 2011 ; 46 : 77-83

2 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)

2.1. 臨床的特徴

EBV-HLH は、EBV の初感染または再活性化(感染細胞の再増殖)に伴い、しばしば急激な経過で病勢が進展する重篤な疾患である。血球貪食性リンパ組織球症(HLH)は血球貪食症候群と同義で、高サイトカイン血症を背景に、持続する発熱、血球減少、肝脾腫、播種性血管内凝固(DIC)、高フェリチン血症、および骨髄などに血球貪食組織球増多をきたす症候群である¹⁾。ステロイド等の免疫調整療法により治療が行われるが、難治再燃例には、多剤併用化学療法や造血幹細胞移植が必要なことがある。

HLH は、HLH-2004 に基づき診断され、遺伝性 HLH と、感染症や悪性腫瘍等の後天性疾患に続発する二次性の HLH に大別される²⁾。EBV-HLH は、EBV の活動性感染があり HLH の診断基準を満たすものと定義される。EBV-HLH の診断には、EBV 関連抗体による感染既往の評価や、リアルタイム PCR 法等による末梢血中の EBV DNA の定量が診断や病勢の評価に重要である。さらには、EBV 感染細胞の同定やクローナリティの検索も、鑑別の有用な指標と考えられている。HLH の国際診断基準³⁾を元に作成した本ガイドラインでの EBV-HLH の診断基準を表 2 に示す。

初感染 EBV-HLH は、主に EBV 感染 CD8 陽性 T 細胞がモノクローナルに増殖し、炎症性サイトカインを過剰に産生することで、マクロファージの活性化や血球貪食が誘導されることにより発症

表 2 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) 診断基準 (厚生労働省研究班, 2015 年)

以下の 1 と 2 のいずれも満たす

1. EB ウイルス DNA が末梢血中に増加している
2. 以下の 8 項目のうち、初発時 5 つ以上、再燃・再発時 3 つ以上を満たす
 - 1) 発熱 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
 - 2) 脾腫
 - 3) 血球減少(末梢血の少なくとも 2 系統に以下の異常あり)：
ヘモグロビン $< 9.0 \text{ g/dL}$, 血小板 $< 100,000/\mu\text{L}$, 好中球 $< 1,000/\mu\text{L}$
 - 4) 高トリグリセリド血症(空腹時 $\geq 265 \text{ mg/dL}$)または低フィブリノーゲン血症 ($\leq 150 \text{ mg/dL}$)
 - 5) NK 細胞活性低値または欠損
 - 6) 血清フェリチン $\geq 500 \text{ ng/mL}$
 - 7) 可溶性 IL-2 受容体 $\geq 2,400 \text{ U/mL}$
 - 8) 骨髄、脾臓、またはリンパ節に血球貪食像あり、悪性所見なし

付記

- 1) 診断に有用な所見：
 - (a) 髄液の細胞増多(単核球)および/または髄液蛋白増加
 - (b) 肝で慢性持続性肝炎に類似した組織像
- 2) 診断を示唆する他の所見：

髄膜刺激症状、リンパ節腫大、黄疸、浮腫、皮疹、肝酵素上昇、低蛋白・低 Na 血症、VLDL 値上昇、HDL 値低下
- 3) 発症時に上記の基準をすべて満たすわけではなく、経過と共にいくつかを満たすことが少なくない。基準を満たさない場合は注意深く観察し、基準を満たした(同時期に症状・所見が揃った)時点で診断する。

すると考えられている。一方、再活性化に伴って発症する EBV-HLH は、宿主に何らかの免疫不全・異常が存在するなどにより EBV 感染細胞の増殖を制御できない heterogenous な疾患群と考えられる。CAEBV は後者に含まれ、経過中に HLH を発症することがある。

2.2. 疫学的特徴

EBV-HLH は日本・韓国・中国・台湾などの小児と若年成人に報告が多い。日本国内での偏在はない。特定の遺伝的素因は解明されていない。全国調査からわが国における発症数は、年間約 50 例と推定される²⁾。小児の平均発症年齢は 3.9 歳で初感染 EBV-HLH がほとんどである。近年、初感染年齢の上昇に伴い、患児の年齢層も上がりつつある⁴⁾。成人では特に HLH を初発とする EBV 関連リンパ腫の除外が必須である。初感染 EBV-HLH 患者における主たる感染細胞は、ほとんどが CD8 陽性 T 細胞で、一部 NK 細胞が含まれる。B 細胞が主たる感染標的である場合は、伝染性単核症で予後良好な例も多いが、まれに X 連鎖リンパ増殖症候群(XLP)等による致死性伝染性単核症の例も含まれている。初回治療には HLH-2004 などの化学療法が行われ、90% 以上が寛解する。10% 弱は再燃するが多くは再寛解する^{4,5)}。治療抵抗性を示す場合に造血幹細胞移植が行われる。死亡率は約 1% で晩期再発はない。

2.3. 診療全体の流れ

EBV-HLH は、急速に進行する汎血球減少と DIC から多臓器障害に至る例もまれではない。そのため、本疾患を疑った場合には、高用量ガンマグロブリン、ステロイド、シクロスポリン A 等の免疫調整療法を速やかに開始する必要がある。末梢血 EBV DNA 量を測定するとともに、発症年齢やウイルス抗体価から初感染および再活性化 EBV-HLH の鑑別を行う。初診時あるいは経過中に、可能な限り、感染細胞の同定(CD8 陽性 T 細胞クローンの確認を含む)を行う。また、必要に応じて、続発性・遺伝性 HLH を除外するための検索(遺伝子解析など)を進める。治療開始後に解熱傾向がない等、免疫調整療法に不応と考えられる場合には、エトポシドの投与を積極的に考慮する。エトポシド投与までに感染予防や支持療法を十分に行い全身状態の安定化をはかる。同時に、リンパ腫の鑑別を臓器合併症の精査と合わせて行う。急激に重症化することがあるため、がん化学療法と造血幹細胞移植の可能な施設との連携も重要である。難治例には基礎疾患の精査を進め、多剤併用化学療法と造血幹細胞移植の適応を考慮する。

📖 文献

- | | |
|---|---|
| 1) Filipovich AH, et al. : <i>Hematol Oncol Clin North Am</i> 2015 ; 29 : 895-902 | 3) Henter JI, et al. : <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2007 ; 48 : 124-31 |
| 2) Ishii E, et al. : <i>Int J Hematol</i> 2007 ; 86 : 58-65 | 4) Shiraishi A, et al. : <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2012 ; 59 : 265-70 |
| | 5) Kogawa K, et al. : <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2014 ; 61 : 1257-62 |

3 種痘様水疱症

3.1. 臨床的特徴

種痘様水疱症は、幼少期に発症する EBV に関連したまれな光線過敏症で、予後良好な古典型と、発熱などの全身症状を伴う全身型がある。本ガイドラインでは、全身型の種痘様水疱症は、CAEBV として扱っており、第2章1も参照されたい。

古典型では日光曝露により顔面、口唇、耳介、手背に、種痘に類似した中心臍窩を伴う水疱性丘疹が多発し、すぐに中心壊死や痂皮を形成して、瘢痕を残して治癒する。紫外線、特に長波長紫外線(UVA)の反復照射で病変を誘発できることが多い。本症の病変部、あるいは光線誘発皮疹部には、T細胞主体の浸潤が見られ、その中に EBV 感染 T細胞(EBER 陽性細胞)を認める¹⁾。ほとんどの症例で、末梢血中に EBV が感染した $\gamma\delta$ T 細胞の増加を認める²⁾。EBV 抗体価は既感染パターンを示し、血算・生化学検査上は異常を示さないが、末梢血中の EBV DNA 量の増加を認める。古典型では、通常、全身症状を伴わず、加齢により軽快し思春期には自然消退することが多い³⁾。まれに皮膚症状が治癒しても CAEBV や蚊刺過敏症へ移行する症例がある。

一方、発熱や臓器障害等を伴う全身型種痘様水疱症は、CAEBV に分類される疾患と考えられ、皮疹の性状は古典型と類似するが、より大型で、皮下浸潤を伴い、露光部以外にも出現する⁴⁾。しばしば悪性リンパ腫、HLH を合併し致死的となる^{3,4)}。現在のところ、本症の光線過敏の発症機序の詳細や、重症化する症例と自然治癒する症例の間で何が異なるのか、等については解明されていない。

3.2. 疫学的特徴

種痘様水疱症は全世界に見られる。しかし、全身型種痘様水疱症は、日本、韓国、台湾などの東アジアと中南米からの報告がほとんどである⁴⁾。古典型、全身型ともに明らかな性差はなく、古典型の多くは小児期(平均発症年齢 9.6 歳)に発症するが、全身型では古典型と比べて平均発症年齢が 18.5 歳と高く、成人発症例もある²⁾。古典型の多くは自然寛解するが、全身型では悪性リンパ腫、HLH を発症して死に至ることが多い^{3,4)}。古典型で始まり、経過中に全身型あるいは CAEBV や蚊刺過敏症を合併することもある^{4,5)}。

3.3. 診療全体の流れ

古典型では通常、数年の経過で自然治癒するため、遮光をしながら経過観察する。遮光には、サンスクリーン剤の使用、露出を少なくした衣類の着用などにより UVA 曝露を防ぐ。皮疹に対してはステロイド外用薬を使用し、痒痒の強い場合は、抗ヒスタミン薬の内服を行う。本ガイドラインでは、これらの治療の有効性についての情報収集を試みる。古典型と診断されている症例においても、無症候性の肝障害、血液異常等が出現してきた例においては、皮膚局所の治療に加えて CAEBV としての治療を考慮する。末梢血中の EBV DNA 量の推移を観察しつつ、症状や EBV の感染細胞やクローナリティ等の結果に鑑み、免疫抑制療法や化学療法、続いて造血幹細胞移植の適応を考える。ただし、まれながら自然寛解例も存在するため、本ガイドラインでは、治療介入の適応に関する情報集積を行い、推奨を加えた。

文献

- 1) Iwatsuki K, et al. : *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 715-21
- 2) Hirai Y, et al. : *J Invest Dermatol* 2012 ; 132 : 1401-8
- 3) Miyake T, et al. : *Br J Dermatol* 2015 ; 172 : 56-63
- 4) Iwatsuki K, et al. : *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 587-95
- 5) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86

4 蚊刺過敏症

4.1. 臨床的特徴

蚊刺過敏症とは、小児と若年成人に発症するまれな EBV 関連疾患であり、蚊に刺された局所に発赤腫脹、壊死を伴う強い局所反応に加え、一過性に発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害などの全身症状を呈することがある¹⁾。蚊以外にも同じ双翅目のブユに反応が見られることや、ワクチン接種により、局所・全身症状を生じる場合もある。蚊刺局所には、数時間～数日で手掌大から一肢全体に及ぶ広範囲な発赤腫脹を生じ、刺口は水疱形成、硬結、壊死、潰瘍へと進展し、2～3 週間で癒痕を残して治癒する。蚊に刺されなければ日常生活に支障はないが、蚊刺のたびに繰り返し症状が出現する。一方で、蚊刺過敏に加えて、蚊に刺されたとき以外にも、発熱等の全身症状や臓器障害を認める症例は、CAEBV に分類されるため、第 2 章 1 を参照されたい。蚊刺過敏症の診断上の問題点として、健常児でもまれに、蚊刺によって水疱形成を伴う強い発赤腫脹と発熱が見られる場合があり、本症と紛らわしいことがある。蚊刺過敏症では、末梢血中に EBV が感染した顆粒リンパ球増多が見られることが特徴的である。この細胞は通常 CD56 陽性 NK 細胞であるが、時に T 細胞のこともある^{1,2)}。EBV 抗体価は既感染パターンを示し、末梢血中の EBV DNA 量は増加している。経過中に、CAEBV、HLH、悪性リンパ腫、種痘様水疱症様皮膚疹などの他の EBV 関連疾患を発症し、しばしば死の転帰をとる^{1,3,4)}。本症を引き起こす蚊は主にヒトスジシマカで、蚊唾液腺抽出物によるスクラッチパッチテスト、リンパ球刺激テストが強陽性を示す⁵⁾。ただし、アカイエカ、コガタアカイエカにも反応が見られることが多い。一方、ハマダラカには無反応である。

4.2. 疫学的特徴

蚊刺過敏症の報告は、わが国からのものがほとんどであり、他の報告も東アジアや中南米など特定の地域に局在している¹⁾。明らかな性差はなく、20 歳までに発症することがほとんどで、特に 10 歳未満の小児に好発する¹⁾。死亡例は約半数で、発症から数年～十数年で亡くなっている¹⁾。死因は、HLH(または悪性組織球症)が半数を占め、35% が顆粒リンパ球増殖症または悪性リンパ腫である¹⁾。

4.3. 診療全体の流れ

現在のところ確立された治療法はない。まず、蚊刺を可能な限り避けるように指導する。もし刺された場合には、直ちに局所に強力な副腎皮質ステロイド軟膏を塗布する。症状や臓器障害の有無、末梢血中 EBV DNA 量の推移を観察しつつ、EBV の感染細胞やクローナリティ等の結果に鑑み、免疫抑制療法や化学療法の適応を考慮する。最も有効な治療法は造血幹細胞移植であり、早期から積極的に行われる場合もある。

文献

- 1) Tokura Y, et al. : *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 569-78
- 2) Ishihara S, et al. : *Jpn J Cancer Res* 1997 ; 88 : 82-7
- 3) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86
- 4) Miyake T, et al. : *Br J Dermatol* 2015 ; 172 : 56-63
- 5) Asada H, et al. : *J Dermatol Sci* 2007 ; 45 : 153-60

5 慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の病理

5.1. はじめに

本症の理解において最も重要なことは、CAEBVは、一般的な感染症ではなく、むしろ、EBVの感染が、T細胞かNK細胞に限られるEBV関連T/NK細胞リンパ増殖性疾患で、病理形態的には反応性といわざるを得ないものや、いわゆる一部腫瘍化したもの、もしくは前腫瘍状態(リンパ増殖性疾患)、また、病理学上悪性リンパ腫と区別ができないものまでも含まれていることである。しかも、症例によっては、長期に生存することもあり、中には治癒したと思われるものもある。このことが、疾患概念の理解をさらに複雑化している。CAEBVはあくまでも診断基準により診断され、病的所見のみでは確定は困難であり、治療の対応が個々に異なることを理解することも重要である。

5.2. 組織中のEBVの確認

組織中のEBVの確認には、EBV関連RNAであるEBERの*in situ* hybridization(EBER-ISH)を行わなければならない。EBVの感染を示す蛋白質、latent membrane protein(LMP)1やEB virus nuclear antigen(EBNA)2などの免疫染色が用いられることがあるが、これらはHodgkin細胞や一部の免疫不全に合併するリンパ腫などでは陽性になるが、CAEBVで検出されることは少ない。潜伏感染様式によって、(1)免疫不全関連リンパ増殖病変に伴うLMP1+EBNA2+のIII型、(2)Hodgkinリンパ腫、上咽頭癌、節外性NK/T細胞リンパ腫-鼻型などLMP1+EBNA2-のII型、(3)Burkittリンパ腫に代表されるLMP1-EBNA2-のI型に分けられる。CAEBVは一応II型であるが、特にホルマリン検体では抗原性の低下により、LMP1の陽性率は低い¹⁾(図1A)。

クローナリティの判定には、凍結検体などから、DNAを抽出してSouthern blot法を行う。EBVは線状の2本鎖DNAウイルスで、潜伏感染ではエピゾームとよばれる環状構造をとる。この際、繰り返し配列をもつTR(*terminal repeat*)の部位で結合が生じるため、エピゾームにより繰り返しの個数が異なる。また、細胞の増殖と同時にこのエピゾームも複製される。そのため、TR領域を検索することで、感染細胞のクローナルな増殖を解析できる。具体的には、BamHIという制限酵素で切断し、EBV-TRをプローブとして、単一(または少数の)バンドが検出されれば感染細胞のクローナルな増殖であると判定できる(図1B, C)。一方、EBV内部の繰り返し配列があるW領域をプローブとして、バンドが検出されれば感染の確認となるが、クローナルな増殖は判定できない¹⁾(図1B)。

5.3. 細胞の表現型

a) T細胞とNK細胞の区別

T細胞とNK細胞は共通の前駆細胞から発生するため、類似の共通の抗原発現を示すことが多く、T細胞とNK細胞を厳密に分けることは困難である。NK細胞は、一般的には、CD3陰性、CD16陽性、CD56陽性で、遺伝子解析においてT細胞受容体(TCR)遺伝子は再構成しない。一方、T細胞は、CD3陽性、CD16陰性、CD56陰性で、遺伝子解析においてTCR遺伝子は再構成を認めるが、T細胞の一部はCD16やCD56を発現する。また、NK細胞はCD3εを細胞質内にもつため、cCD3(cytoplasmic CD3、ホルマリン固定材料でのCD3染色)陽性である。ちなみに、sCD3(surface CD3、凍結・フローサイトでのCD3[Leu4などの抗体]染色)は陰性である¹⁾。NK/T細胞という細胞は実際にはなく、便宜的なもので、NK細胞とT細胞の鑑別が完全には困難なため(特にホルマリン材料の検索時)、NK細胞を疑い使用することが多い。一方、T/NK細胞はT細胞およびNK細胞すべてを含んで使用することが多い。

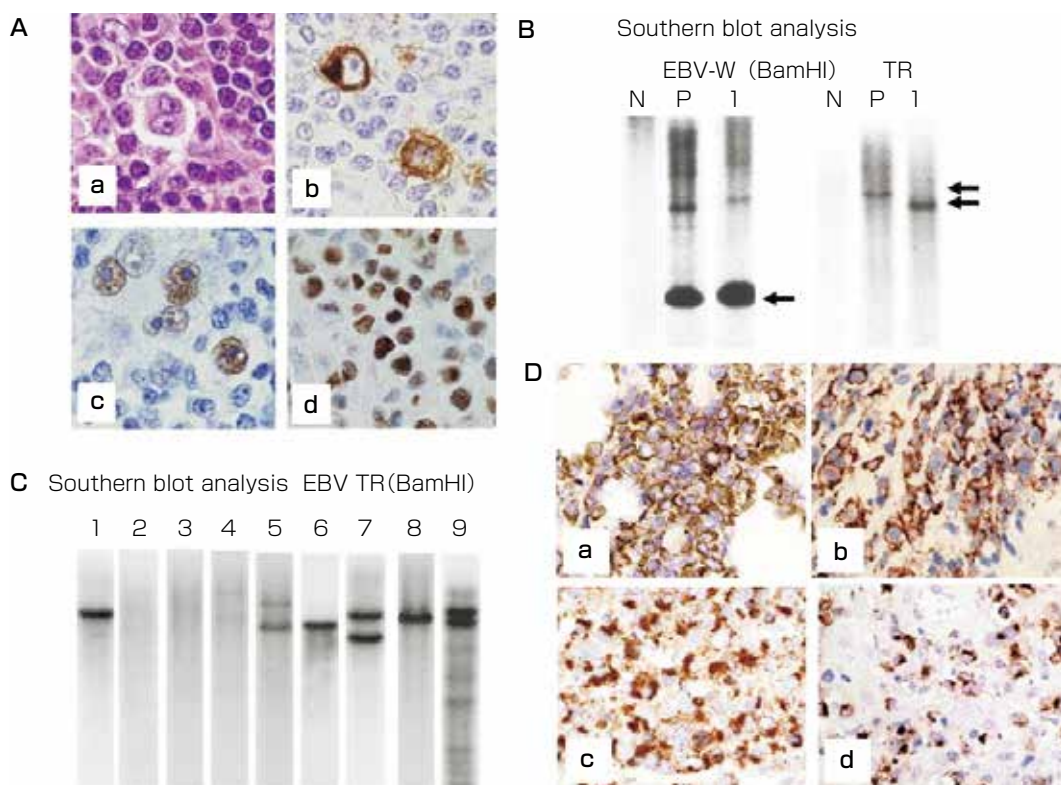


図 1 組織中の EBV の確認および細胞の表現型

- A. EBV の確認 (Hodgkin リンパ腫) : Hodgkin 細胞が中央に認識できる (a). LMP1 の発現が, Hodgkin 細胞の細胞質に見られる (b). EBNA2 が Hodgkin 細胞の核に陽性で (c), EBNA2 を発現することはない. HIV 感染に伴う脳びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫: EBNA2 の発現が核に (d) 見られる.
- B. クローナリティの判定 (Southern blot 法) : BamHI という制限酵素で切断し, EBV 内部の繰り返し配列がある W 領域をプローブとして, バンドが検出されれば感染の確認となるが, クローナルな増殖は判定できない. 一方, EBV-TR をプローブとして, バンドが検出されればクローナルな増殖であると判定できる (N : 陰性対照, P : 陽性対照, 1 : 症例).
- C. CAEBV の EBV-TR 解析: バンドが確認できないものから, オリゴクローナルバンド, モノクローナルバンドのものまで様々である (1 : 陽性対照, 2~9 : 症例).
- D. NK 細胞リンパ腫: ホルマリン固定材料の免疫染色では CD3 (cCD3) 陽性 (a), CD56 陽性 (b), TIA-1 陽性 (c), granzyme B 陽性 (d) である.

b) CAEBV の細胞表現型

免疫染色では, 反応性病変に近い組織の場合, T 細胞, 特に CD8 陽性の細胞や, CD56 陽性の NK 細胞が増加することが多いが, 特異的なものはない. リンパ腫に近い症例では, T 細胞型の免疫染色を示すものと NK 細胞型のものとがある. T 細胞型の場合, CD2+, CD3+, CD4-/+ , CD8+/- を示し, 細胞傷害性顆粒に関連する T-cell intracytoplasmic antigen (TIA)-1, perforin, granzyme B も多くが陽性である. 多くの症例は TCR $\alpha\beta$ 型であるが, TCR $\gamma\delta$ 型があるとされており, まれに CD56 陽性のことがある. NK 細胞型の場合, NK 細胞のマーカーは CD56+, CD16+/- , CD57-/+ で, T 細胞型のマーカーは CD2 を除いて CD4, CD8, CD5 などは陰性であることが多い. T 細胞であれ NK 細胞であれ, 細胞傷害性顆粒に関連する TIA-1, perforin, granzyme B は多くが陽性である^{2,3)} (図 1D).

5.4. 病理組織像

病変臓器は, リンパ節, 節外臓器と多岐にわたり, 腫瘍形成, 潰瘍形成, 水疱形成など肉眼像も多岐にわたり一定ではない. また組織像もリンパ球浸潤を主体とする非特異的な反応性病変や, 明

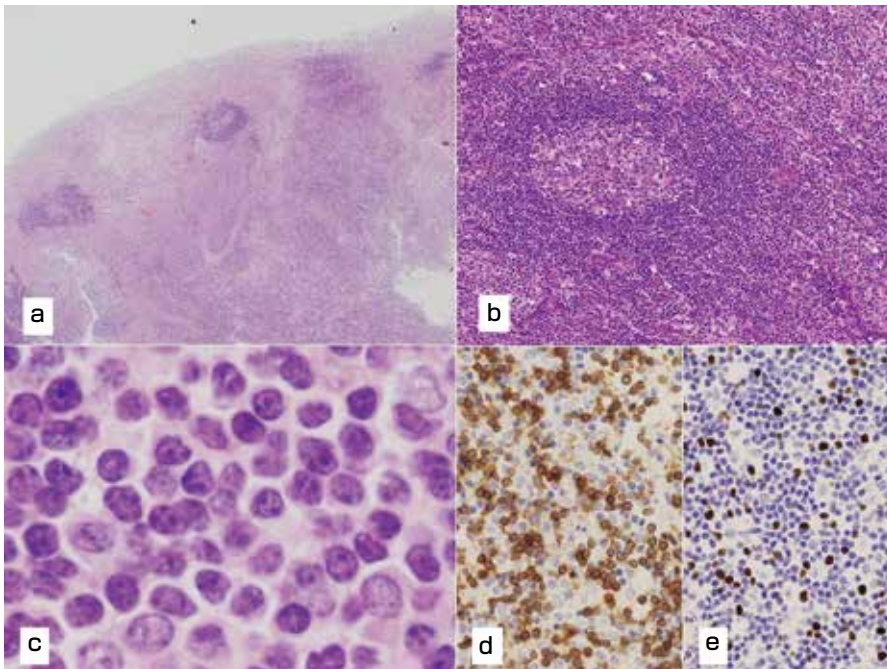


図2 リンパ節の病理組織像①

反応性に近い状態の所見の症例：傍皮質の拡大(a)，リンパ濾胞の拡大(b)が見られ，濾胞間のリンパ球には異型はほとんど見られない(c)．CD3陽性細胞が主体で(d)，EBER-ISH陽性のEBV感染細胞が多数見られる(e)．

らかに悪性リンパ腫を思わせる異型リンパ球の増生を示すものまで幅がある．また特定のリンパ球のモノクローナルな増殖が確認できるもの，できないものが見られる．腫瘍に近い病変のときは，アグレッシブNK細胞白血病，節外性NK/T細胞リンパ腫-鼻型，末梢性T細胞リンパ腫-非特定型，肝脾T細胞リンパ腫，皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫と，組織学的には鑑別が困難である^{2,4,5}．

a) リンパ節(図2, 3)

反応性に近い状態の所見としては，①リンパ濾胞の拡大(図2b)，②傍皮質の拡大(図2a)，③血管の増生，時として④洞組織球症，まれに⑤壊死(図3a)，核破砕物を伴う小肉芽腫の形成などが特徴であるが疾患特異的なものはない．腫瘍性に近い場合は，多型で異型を伴うリンパ球が出現し(図3b)，びまん多型のリンパ腫の像をとる．

免疫組織学的特徴としては，TIA-1，perforin，granzyme B(図3e)といった細胞傷害性分子陽性のリンパ球が拡大した傍皮質に多数認められ，その多くがEBER-ISH陽性(図2e, 3f)であるがLMP1が陽性になることは少ない．免疫表現型は，T細胞型の免疫染色を示すもの(図2d, 3c, 3d)とNK細胞型のものがある．

b) 肝臓(図4)

①門脈域のみならず類洞内も含むびまん性の炎症細胞浸潤(図4a～4c)，②慢性的肝障害が持続しているわりには線維化が目立たない(図4d)，③肝細胞の淡明化と腫大，④脂肪変性，時に巣状になる，などの所見が参考になる．鑑別としてはB，C型肝炎，Wilson病などがあげられる．類上皮肉芽腫の形成は他の臓器に比して目立たない．基本的に浸潤しているリンパ球の異型は目立たず(図4b, 4e)，リンパ球の異型が強い場合は，リンパ腫と診断されることがある．

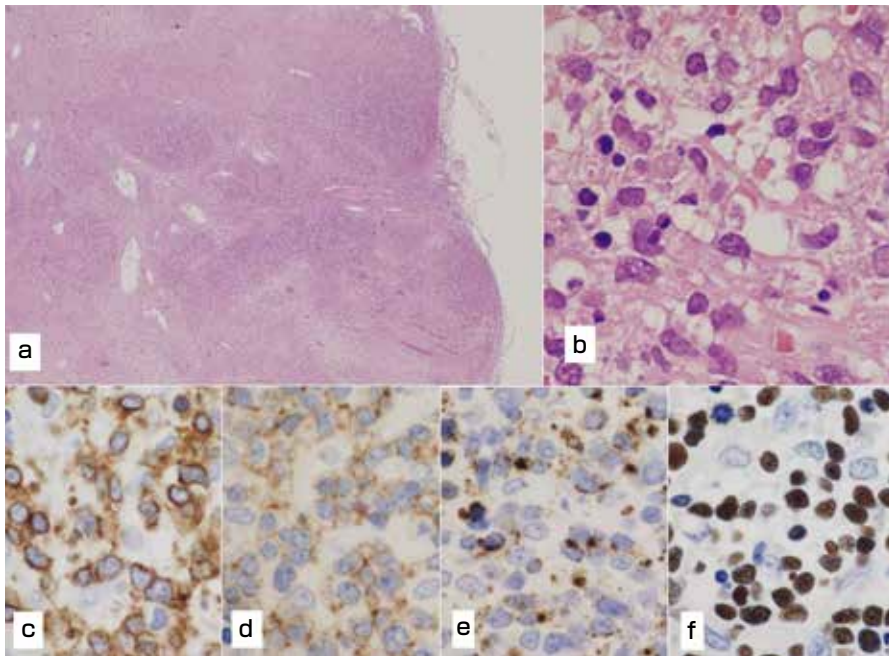


図3 リンパ節の病理組織像②

小児全身性EBV陽性T細胞リンパ増殖症(systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood)と臨床的に診断された症例：リンパ濾胞の消失，壊死が見られ(a)，拡大すると組織球の増生と若干異型を伴うリンパ球が見られる(b)。これらのリンパ球はCD3陽性(c)，CD8陽性(d)，granzyme B陽性(e)，EBER-ISH陽性(f)である。

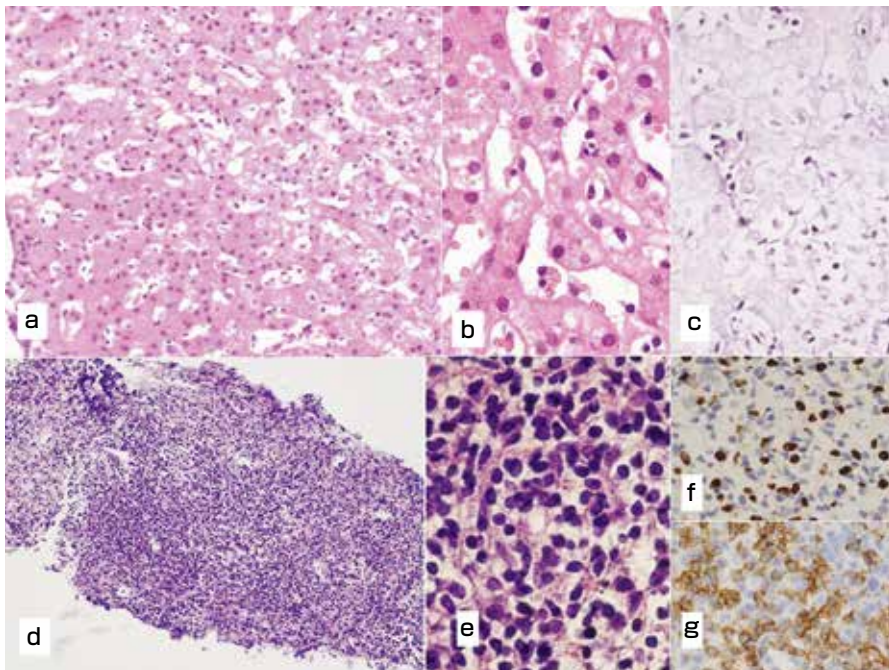


図4 肝臓の病理組織像

類洞内に軽度のリンパ球浸潤のみ見られた症例(a~c)：類洞のみで肝細胞には変化はなく(a)，拡大しても，類洞のリンパ球は少数で異型は見られない(b)，しかしながら，EBER陽性である(c)。門脈領域に多数リンパ球浸潤のみ見られた症例(d~g)：門脈領域に多数リンパ球浸潤が見られるが，線維化は見られない(d)，拡大すると若干異型を伴うリンパ球が見られ(e)，EBER陽性(f)，CD8陽性(g)である。

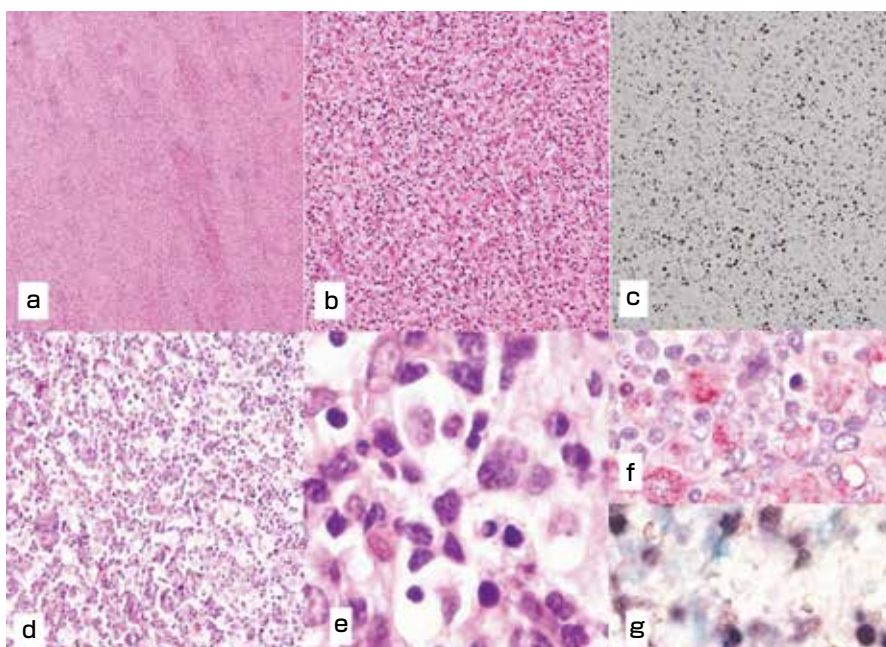


図5 脾臓の病理組織像

うつ血の所見のみの症例(a, b)：白脾髄は消失し，赤脾髄にうつ血が見られる(a)．拡大すると，異型のないリンパ球が見られるが，特異的な所見は見られない(b)．しかしながら，EBER陽性細胞が多数見られる(c)．
 貪食症候群を伴う症例(d～g)：白脾髄は消失し，赤脾髄に多数の貪食マクロファージが見られる(d)．拡大すると，若干異型のあるリンパ球と組織球，マクロファージが多数見られる(e)．CD68陽性の組織球，マクロファージが多数見られる(f)．またEBER陽性細胞が多数見られる(g)．

c) 脾臓 (図5)

肝脾腫はCAEBVにおいてはほぼ全例に認められる随伴症状であるにもかかわらず，組織学的には脾では肝よりもさらに非特異的で，うつ血程度しか所見がない場合がある(図5a, 5b)．また，白脾髄の萎縮が見られる場合がある(図5a)．このような場合でもEBER-ISHではEBV感染細胞が多数認められる(図5c)．

d) 骨髄 (図6)

正常造血は比較的保たれているが，リンパ球と組織球の増加および軽度の血球貪食像が特徴である(図6a)．浸潤するリンパ球に異型は目立たないが(図6b)，EBER-ISHは陽性である(図6e)．一部の症例ではリンパ球に異型があり，リンパ腫の浸潤と診断される症例も見られる．

e) その他の節外臓器

脳，精巣，肺，消化管などで病変が見られる．

5.5. 種痘様水疱症

種痘様水疱症は，まれな小児の光線過敏症で，顔面，耳介，口唇，手背などの日光曝露部位に2～5mm大の散在性の丘疹や水疱が生じ，中心部は表皮壊死が見られる(図7a, 7b)．一部の症例では，発熱や肝脾腫，リンパ節腫脹を伴い全身症状を示すものがある⁶⁾．EBVが潜伏感染したT細胞が日光曝露部へ浸潤し，水疱や丘疹を形成する．末梢血には少数ながらEBV感染T細胞が認められる．大多数の症例は良性の経過をとるが，一部は重症型へ移行し，EBV関連T/NK細胞リンパ腫やHLHを合併する．これらのEBV関連T/NK細胞リンパ腫が種痘様水疱症類似リンパ腫ととらえられている⁷⁾．一部の症例は，蚊刺過敏症ともオーバーラップする．紫外線，特にUVAの反復照射で病変

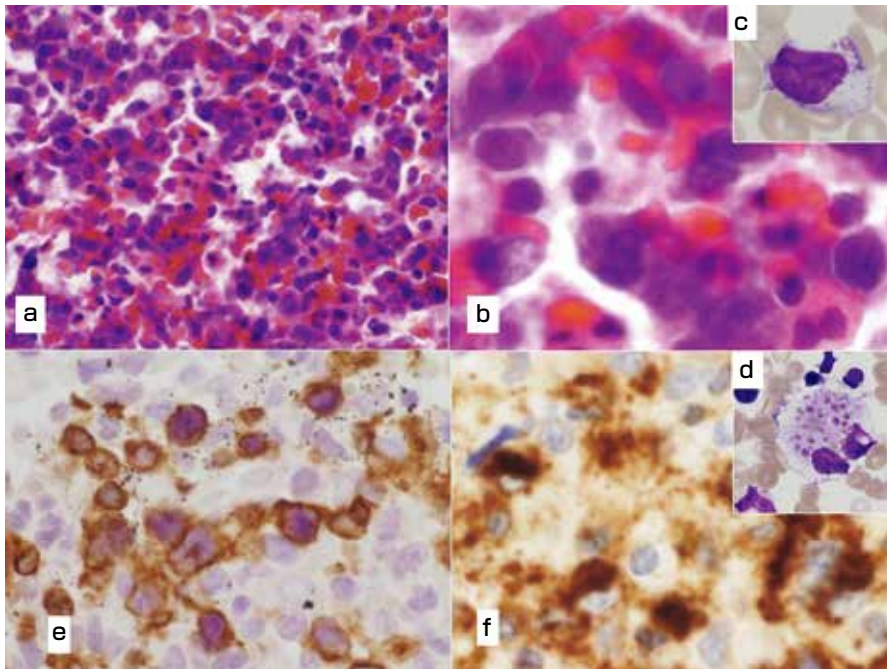


図6 骨髄の病理組織像

HLHを伴う症例：過形成髄で(a)，拡大すると組織球の増加と若干大型の異型を伴うリンパ球が見られる(b)。末梢血の塗抹標本には，large granular lymphocyteが見られる(c)。また骨髄の塗抹標本では，貪食マクロファージが見られる(d)。CD3(茶色)とEBER(紫)の二重染色を行うとCD3陽性細胞にEBVが感染していることが確認できる(e)。CD68陽性の組織球，マクロファージが多数見られる(f)。



図7 皮膚の肉眼像

種痘様水疱症(a)：顔面の日光曝露部位に2～5 mm大の散在性の丘疹や水疱が生じ，中心部は表皮壊死が見られる。

種痘様水疱症類似リンパ腫(b)：口唇に潰瘍を伴う腫瘍性病変が見られる。

蚊刺過敏症(c～e)：水疱が見られる(c)。水疱によっては，腫脹を伴うものや(d)，痂皮化したものも見られる(e)。

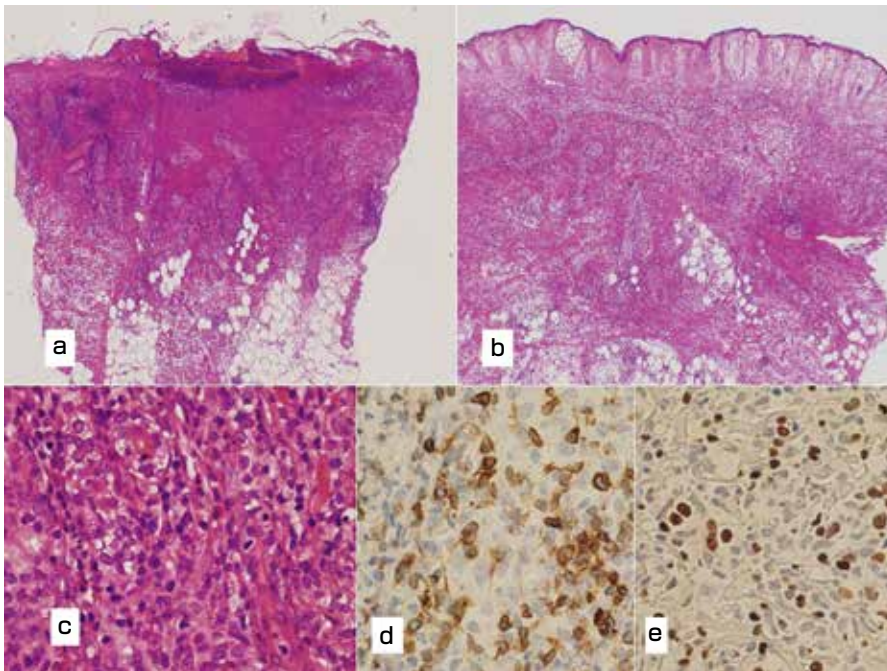


図8 皮膚の病理組織像

種痘様水疱症(a), 蚊刺過敏症(b):ともに組織像は類似している。表皮に潰瘍(a), 浮腫, 水疱形成(b)が見られる。

種痘様水疱症(c~e):真皮上層から皮下組織にかけて小型, 中型の異型のほとんどないリンパ球および組織球の浸潤を密に見る(c)。CD3陽性(d), EBV陽性(e)である。

を誘発できることが多い。本症類似の皮疹は、しばしば蚊刺過敏症やCAEBVの経過中に生じることがある⁷⁾。

形態学的には、表皮は壊死に陥り、潰瘍化し(図8a)、真皮上層から皮下組織にかけて小型, 中型の異型のほとんどないリンパ球および組織球の浸潤を密に見る(図8c)。不整な核と分裂像を有する多型性の中等度から大型のリンパ球様細胞の報告もある。血管中心性や浸潤性の像をしばしば見る。免疫表現型は、T細胞型の免疫染色を示すものが多いが(図8d)、NK細胞型のものもある。EBER-ISH陽性の細胞が多数見られる(図8e)。

5.6. 蚊刺過敏症

蚊刺過敏症は、蚊やブユに刺された部位に疼痛を伴う発赤、水疱、腫脹や皮膚潰瘍が生じ(図7c~7e, 8b)、同時に高熱、リンパ節腫脹を伴う。多くの症例はHLH、CAEBVや種痘様水疱症の皮疹を合併し、末梢血にEBV感染NK細胞増多症が見られる。蚊刺過敏症の報告例のほとんどはわが国からのものである^{2,8)}。免疫表現型は、NK細胞型の免疫染色を示すものが多いが、T細胞型のものもある。

文献

- 1) Raab-Traub N, et al. : *Cell* 1986 ; 47 : 883-9
- 2) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86
- 3) Suzuki K, et al. : *Int J Oncol* 2004 ; 24 : 165-74
- 4) Ohshima K, et al. : *Pathol Int* 1998 ; 48 : 934-43
- 5) Ohshima K, et al. : *Pathol Int* 2008 ; 58 : 209-17
- 6) Iwatsuki K, et al. : *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 715-21
- 7) Quintanilla-Martinez L, et al. : *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed, IARC Press, Lyon, 2008 ; 278-80
- 8) Kimura H, et al. : *Blood* 2001 ; 98 : 280-6

慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の位置づけと WHO 分類との関係

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) はその名前からも明らかなように、かつては慢性感染症の一種と考えられていた。病態が解明されるに従って、CAEBV はいわゆる感染症ではなく、EBV が感染した T 細胞もしくは NK 細胞が増殖・臓器浸潤するリンパ増殖性疾患と位置づけられるようになってきた^{1,2)}。欧米では、B 細胞型の CAEBV の報告が散見されるが³⁾、わが国の報告例のほとんどは T/NK 細胞型である⁴⁾。また、EBV 陽性の B 細胞リンパ増殖性疾患は、基本的に先天性/後天性免疫不全が存在していると考えられる。以上の背景より、本ガイドラインでは、CAEBV を T/NK 細胞リンパ増殖性疾患と定義し、診断基準には「T 細胞あるいは NK 細胞に EBV 感染を認める」という一項を加えた。同様にその類縁疾患である EBV-HLH、種痘様水疱症、蚊刺過敏症も、EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患と位置づけている。

本ガイドラインの CAEBV 診断基準では、「悪性リンパ腫・白血病は除外する」と規定しているが、CAEBV とその類縁疾患と、既知の T/NK 細胞腫瘍との鑑別については、未だ明確な基準がなく、CAEBV とアグレッシブ NK 細胞白血病や、EBV 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫-非特定型との鑑別診断が難しい症例を少なからず経験する。そもそも、リンパ腫/白血病と、リンパ増殖性疾患の鑑別・定義は必ずしも明確ではない。一方、腫瘤形成や、白血化をきたすなど臨床的に腫瘍性が明らかの場合や、病理学的に既存の T/NK 細胞腫瘍として矛盾しない所見が得られる場合には、EBV の関連にかかわらず既存の T/NK 細胞腫瘍としての診断・治療の対象とし、本ガイドラインの対象外とする。

2008 年の第 4 版 WHO 分類では、EBV 関連 T 細胞リンパ増殖性疾患として、小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症 (Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood) と種痘様水疱症類似リンパ腫 (Hydroa vaccini-forme-like lymphoma) が初めて定義された⁵⁾。CAEBV と EBV-HLH は小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症の類縁疾患として位置づけられていたが、これら疾患の相互の鑑別についての明確な記載はなかった。また、第 4 版 WHO 分類では NK 細胞型については全く触れられていなかった。

その後、東アジアの病理医を中心とした議論の中、CAEBV とその類縁疾患の位置づけがより明確になってきた⁶⁾。現在、改訂中の WHO 分類 (2016-2017 年発行予定) では (未確定ではあるが) EBV-associated T and NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood という章に改変される予定である⁷⁾。草案ではここで、Chronic active Epstein-Barr virus infection of T- and NK-cell type, systemic form ; Hydroa vaccini-forme-like lymphoproliferative disorder ; Severe mosquito bite allergy が別個に定義・分類される (表 3 参照)。これら 3 疾患は、本ガイドラインで定義した CAEBV、種痘様水疱症、蚊刺過敏症にほぼ相当するものである。一方、EBV-HLH は独立した腫瘍性疾患として定義できないとの立場から、改訂 WHO 分類からは外れている。また、第 4 版で定義された Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood はより腫瘍性の性格の強いものとして、CAEBV と隔たりをもった “lymphoma” として定義される⁷⁾。

以上のとおり、CAEBV とその類縁疾患の定義は流動的であり、今後もその位置づけは変更していく可能性が高い。EBV 関連 T/NK 細胞腫瘍と CAEBV との関連性についても、今後の研究課題としてさらなる解明が望まれるところである。しかし、現時点では、本ガイドラインで示した 4 疾患に分類するのが、新 WHO 分類との整合性を保ちつつ、わが国の現状に即していると考えられる。

表3 EBV 関連 T/NK 細胞腫瘍性疾患の位置づけ

第4版 WHO 分類(2008)	改訂 WHO 分類(2016 予定)	本ガイドライン
<ul style="list-style-type: none"> • EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood <ul style="list-style-type: none"> ▶ Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood ▶ Hydroa vacciniforme-like lymphoma 	<ul style="list-style-type: none"> • EBV-associated T and NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood <ul style="list-style-type: none"> ▶ Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood ▶ Chronic active Epstein-Barr virus infection of T-and NK-cell type <ul style="list-style-type: none"> ✓Chronic active Epstein-Barr virus infection of T-and NK-cell type, systemic form ✓Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder ✓Severe mosquito bite allergy 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/>EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) <input type="checkbox"/>慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) <input type="checkbox"/>種痘様水疱症 <input type="checkbox"/>蚊刺過敏症
<ul style="list-style-type: none"> • Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type • Aggressive NK cell leukaemia • Peripheral T-cell lymphoma, NOS (EBV-positive) 	<ul style="list-style-type: none"> • Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type • Aggressive NK cell leukaemia • Peripheral T-cell lymphoma, NOS (EBV-positive) 	

文献

- 1) Kawa K, et al. : *Blood* 2001 ; 98 : 3173-4
- 2) Ohshima K, et al. : *Pathol Int* 2008 ; 58 : 209-17
- 3) Cohen JI, et al. : *Blood* 2011 ; 117 : 5835-49
- 4) Kimura H, et al. : *J Infect Dis* 2003 ; 187 : 527-33
- 5) Quintanilla-Martinez L, et al. : *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed, IARC Press, Lyon, 2008 : 278-80
- 6) Park S, et al. : *J Dermatol* 2014 ; 41 : 29-39
- 7) Swerdlow SH, et al. : *Blood* 2016 ; 127 : 2375-90

第3章

クリニカルクエスチョン(CQ)
に対する推奨と解説

第3章

クリニカルクエスチョン(CQ) に対する推奨と解説

1 慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)

CQ1 CAEBV の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？

推奨とグレード

CAEBV の診断や病勢の評価に末梢血の検体を用いて、リアルタイム PCR 法により EBV DNA を定量することを推奨する (1C)。

EBV DNA 量を示す単位はコピー/ μgDNA (IU/ μgDNA) を使用することを推奨する (2C)。

要約

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) の診断や病勢の評価には、末梢血の検体を用いて、リアルタイム PCR 法で EBV DNA を定量することが推奨される。EBV DNA 量を示す単位は、本疾患の診断・予後解析にはコピー/ μgDNA が従来使用されてきたため、現時点では、この単位を用いた表記を使用することを推奨する。また、生検組織での EBER *in situ* hybridization (EBER-ISH) による病理組織診断が EBV 感染細胞の評価や、リンパ腫等との鑑別に有用である。

解説

CAEBV の診断や病勢の評価には、末梢血の検体を用いて、リアルタイム PCR 法で EBV DNA を定量する方法が迅速かつ簡便である¹⁾。また、生検組織から抽出した DNA を用いて EBV DNA を検出することも可能である。カートリッジカラム法を用いた血液および生検組織から DNA を抽出できるキットが各メーカーから発売されており、それらを利用して末梢血および生検組織から DNA を抽出するのが迅速かつ簡便である。自動核酸抽出装置を用いて血液および生検組織から DNA を抽出してもよい。

末梢血からの DNA 抽出に際し、①全血から抽出、②単核球から抽出、③パフィーコートから抽出、④血漿または血清から抽出の4つが考えられる。血球成分が含まれる分画からの DNA (①、②、③) と血清または血漿成分分画からの DNA (④) では測定値の表記法に相違がある。現段階では①、②、③のいずれかの DNA を使用しての EBV DNA 定量を推奨する²⁾。①、②、③のうち、どの分画が最適であるかについては、今後の検証を要する。EBV DNA 量を示す単位は、本疾患の診断・予後解析には②の単核球から DNA を抽出し、コピー/ μgDNA が従来使用されてきた。よって現時点では、この単位を用いた表記を使用することを推奨する。なお、臨床検査会社など施設によっては、コピー/ 10^6 白血球と表記されている場合があるが、 10^6 の白血球から抽出された DNA には、およそ 1~2 μg の単核球由来 DNA が含まれる。そのため、コピー/ 10^6 白血球で表記された EBV 量は、理論


上はコピー/ μgDNA で表記された値とほぼ同じ値となる。

リアルタイム PCR 法では、(1)サイバークリーン法、(2)タックマンプローブ法、(3)ハイブリッドプローブ法、(4)スコーピオンプローブ法、(5)オリゴヌクレオチドプローブ法など多くの検出方法が EBV DNA 定量には使用可能である。偽陽性を避けるためプローブによる検出方法が推奨される^{3,4)}。

CAEBV は単核球中の EBV DNA 量が 10^3 コピー/ μgDNA 以上の高値を示すことが多く、診断基準においても「末梢血または病変組織における EBV ゲノム量の増加」があげられている²⁾。そのため、CAEBV の診断には EBV DNA 定量が必須であり、定性 PCR による EBV DNA の検出は、CAEBV の診断には適していない。また CAEBV では、感染細胞は T 細胞または NK 細胞であり、それら感染細胞分画の EBV DNA 量が全体(全血)の EBV DNA 量よりしばしば一桁以上高値を示す。

一方、2011 年に WHO の委員会が主導し、測定値を統一するための EBV 標準サンプルを設定し(購入可能)、国際単位(IU)で表すことを目指している。この EBV 標準サンプルを使うことで施設間誤差および解析方法誤差が修正され統一された解析結果を共有できることが見込める。同じ検体であれば“どこで・いつ解析しても”ほぼ同じ EBV 量が得られることになる。国際単位でのデータの集積を進めることで現在用いられている標準的な単位であるコピー/ μgDNA から IU/ μgDNA へ換わる可能性が高い。

EBER-ISH および免疫組織染色による病理組織診断は EBV 感染細胞の有無とリンパ腫・炎症性疾患との質的な鑑別が可能であり、感染細胞の同定もできる場合がある。また、リンパ節腫脹や皮膚浸潤があり、悪性リンパ腫との鑑別が難しい症例では極めて有用である。ただし EBV DNA 量の定量という点に関してはリアルタイム PCR 法による定量解析が優る⁵⁾。

 文献検索式……▶ p.51 参照

 文献

1) Kimura H, et al. : *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 : 132-6

2) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86

3) Jebbink J, et al. : *J Mol Diag* 2003 ; 5 : 15-20

4) Dreier J, et al. : *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 4551-7

5) 森下保幸, 他 : 細胞工学別冊脱アイソトープ実践プロトコル 2 キット簡単編. 1998 ; 214-23

CQ2 CAEBV 診断後の治療介入の判断に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？

推奨とグレード

感染細胞の表現型やクローナリティは、CAEBV 診断後の治療介入の判断に有用か否かは明らかではない(2D)。

要 約

感染細胞の表現型の解析は CAEBV の診断に必要なであるが、予後、無治療経過観察の可否との関連は明らかでない。クローナリティの有無と予後、無治療経過観察の可否との関連も明らかでない。CAEBV は進行する致死性の疾患であるため、診断後は治療介入の必要がある例が多いが、感染細胞の表現型やクローナリティにより治療方針が変更されうるとい根拠はない。しかし、予後や治療の層別化など、将来の詳細な解析に役立つ可能性があり、その目的でのクローナリティ解析は意義

があると考えられる。

解説


CAEBV は、経過とともに EBV 感染 T/NK 細胞がクローナルに進展、増殖し、T もしくは NK 細胞腫瘍を発症するか、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を発症し致死的となる疾患である¹⁾。その生物学的特徴や、生存曲線から自然治癒はまれであると考えられ、臨床症状の改善、進行の予防と EBV 陽性細胞の排除のため、診断後は治療介入を必要とする症例が多い²⁾。

感染細胞の表現型が T 細胞か、NK 細胞かを判断することは CAEBV の診断基準となっており、診断の際に検索は必須である。しかし、CD4、CD8、 $\gamma\delta$ 、CD56 などの表現型ごとの臨床像、予後の明確な差は明らかでない。特に無治療経過観察が許容される感染細胞の表現型は明らかにされていない。よって、表現型別に治療介入を決定する根拠はない。

CAEBV のなかでモノクローナリティを示す例の割合は 60~86% と報告されているが²⁻⁵⁾、ポリクローナルな症例も存在する^{1,2)}。モノクローナリティの有無と、臨床像、予後の明確な差は明らかでない。特にポリクローナルな例に対し、無治療経過観察が許容されるという報告はない。

よってクローナリティの有無により治療介入を決定する根拠もない。さらに、EBV の初感染である伝染性単核症の重症例は CAEBV と臨床所見が似ており鑑別が困難である。特に急性期にはまれに CAEBV 同様に EBV が T 細胞^{6,7)}、特に CD8 陽性へ感染する例や⁸⁾、EBV 感染細胞のクローナルな増殖を認めることがある^{7,8)}。

一方で、Ohshima らは、CAEBV は病勢の進行とともに感染細胞がポリクローナルからオリゴクローナルを経てモノクローナルへと進行すると報告している³⁾。EBV 感染細胞がモノクローナリティを示した場合、疾患が進行していると考えて治療介入を行うという判断は合理性があり、患者への説明や保険申請などに意義をもつ可能性はある。さらに、予後や治療の層別化など、将来の詳細な解析に役立つとも考えられる。クローナリティの解析は、以上の意味では行うことが望ましい。

 文献検索式 ……▶ p.51 参照

 文献

- | | |
|---|---|
| 1) Ohshima K, et al. : <i>Pathol Int</i> 2008 ; 58 : 209-17 | 5) Ng SB, et al. : <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2014 ; 9 : 165 |
| 2) Kimura H, et al. : <i>Blood</i> 2012 ; 119 : 673-86 | 6) Anagnostopoulos I, et al. : <i>Blood</i> 1995 ; 85 : 744-50 |
| 3) Ohshima K, et al. : <i>Pathol Int</i> 1998 ; 48 : 934-43 | 7) Shiraishi A, et al. : <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2012 ; 59 : 265-70 |
| 4) Kimura H, et al. : <i>Blood</i> 2001 ; 98 : 280-6 | 8) Arai A, et al. : <i>Int J Hematol</i> 2014 ; 99 : 671-5 |

CQ3 CAEBV の治療方針決定に有用な予後因子は何か？

推奨とグレード

肝障害、発症年齢 (8 歳以上) は予後不良因子であるが、治療方針決定に有用か否かは明らかでない (2D)。

要約

肝障害を有する例、発症年齢が 8 歳以上の例は、そうでない例と比較し全生存率 (OS) が有意に低い。また造血幹細胞移植後の OS は、移植時に疾患活動性*のある例、発症から移植までの時間が 30

か月以上の例, 年齢15歳以上の例で有意に短い。しかしこれらの因子が治療方針決定に有用か否かは明らかでない。


解説

Kimuraらは108症例を解析し, 多変量解析により肝障害(ALTが施設基準値の2倍以上を2回連続して示す)をもつ症例, 発症年齢8歳以上の症例を予後因子として抽出, それらのOSが有意に短いことを報告した¹⁾。これはこれまでに報告された最も症例数の多い前向き解析であり, 示された因子は予後に関与すると考えられる。

CAEBVは, 経過とともにEBV感染T/NK細胞がクローナルに進展, 増殖し, TもしくはNK細胞腫瘍を発症するか, HLHを発症し致死的となる疾患である²⁾。化学療法で根治した症例に関する, 症例対照研究等の報告がないこと, 移植を受けた例の予後がそうでない例に比べ有意によいことから¹⁾, 造血幹細胞移植はCAEBVに対する根治療法として期待されている。

上記のKimuraらの報告では造血幹細胞移植を行った59例のOSへ影響する因子の解析も行われており, 移植時に疾患活動性のある例, 発症から移植までの時間が30か月以上の例, 年齢15歳以上の例でOSが有意に短いと報告されている¹⁾。しかしこれらの因子ごとに, 治療法を層別化した解析はこれまで行われていない。特に, 予後良好群に無治療経過観察が許容されるという根拠はない。したがって, 治療方針, すなわち「治療介入の時期や治療内容」の決定に, これらの因子が有用か否かは明らかでない。Kawaらも造血幹細胞移植を行った29例の後方視的解析において, Kimuraらと同様に移植時の疾患活動性が移植後のOSと有意に相関すると報告している³⁾。

* : 疾患活動性とは, 発熱, 肝機能障害(ALTが施設基準値の2倍以上を2回連続して示す), 進行する皮膚病変や血管炎やぶどう膜炎などの炎症症状が持続する状態をいう。

 文献検索式 ……▶ p.52 参照

 文献

1) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86

3) Kawa K, et al. : *Bone Marrow Transplant* 2011 ; 46 : 77-83

2) Ohshima K, et al. : *Pathol Int* 2008 ; 58 : 209-17

CQ4 CAEBVに化学療法は推奨されるか？

推奨とグレード

CAEBVに対する化学療法の有用性は未確立であるが, 化学療法はCAEBVの疾患活動性コントロールに有用である可能性がある(2C)。

要約

CAEBVに対して, エトポシド・ステロイド・シクロスポリンAなどによる化学療法, あるいはCHOP療法などの様々な化学療法が特に同種造血幹細胞移植前の治療として試みられており, 疾患活動性コントロールに有用である可能性がある。しかし, 統一された化学療法レジメンによる多数例の治療報告は後方視的検討を含め認められず, CAEBVに対する化学療法の有用性は現時点では未確立である。

解説

CAEBV に対し、様々な化学療法が試みられている。Koyama らは化学療法(CHOP 療法およびシタラピン大量療法)を行い、特にシタラピン大量療法により EBV の DNA が著明に減少し完全寛解が6年以上の長期間にわたり得られた蚊刺過敏症を伴う CAEBV 2 例を報告している¹⁾。また、Kawa らは同種造血幹細胞移植前に様々な化学療法を行うことで62%(29 例中 18 例)の患者で疾患活動性のコントロールが可能であったと報告している²⁾。Kimura らは、CAEBV 80 例・EBV-HLH 15 例を含む EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患 108 例の解析を行い、うち70%で様々な化学療法が行われたものの、持続的な完全寛解が得られた症例はごく少なく、CAEBV では1例のみであったと報告している³⁾。Watanabe らによる CAEBV 患者5例に対する移植報告では、全例生存しているが移植前に化学療法が行われた症例はうち1例のみであり、その有用性は不明瞭であった⁴⁾。Arai らは成人発症 CAEBV 4 例に対する CHOP 療法の成績を報告している。4 例ともウイルス量減少などの効果は認められず、うち2例ではさらにシタラピン大量療法が試みられたが重度の心嚢液貯留のために早期に投与中止となっている⁵⁾。

上記のように、統一された化学療法レジメンによる治療成績の報告は認められず、またその有用性についても評価が分かれている。CAEBV に対する化学療法の有用性は現時点では未確立である。

🔍 文献検索式……▶ p.52 参照

📖 文献

- 1) Koyama M, et al. : *Int J Hematol* 2005 ; 82 : 437-40
- 2) Kawa K, et al. : *Bone Marrow Transplant* 2011 ; 46 : 77-83
- 3) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86
- 4) Watanabe Y, et al. : *Eur J Haematol* 2013 ; 91 : 242-8
- 5) Arai A, et al. : *Int J Hematol* 2011 ; 93 : 602-9

CQ5 CAEBV に造血幹細胞移植は推奨されるか？

推奨とグレード

CAEBV の根治的治療法として同種造血幹細胞移植を推奨する (2C)。

CAEBV の同種造血幹細胞移植における前処置は、強度減弱前処置を推奨する (2D)。

要約

国内発症例の後方視的解析により、CAEBV に対する同種造血幹細胞移植の有用性が示されており、CAEBV の根治的治療法として同種造血幹細胞移植を推奨する。また、強度を減弱した前処置の使用が望ましい。

解説

CAEBV に対する同種造血幹細胞移植は1990年代より行われ、主に日本国内から治療成功例が報告されてきた¹⁻³⁾。Kimura らは、80 例の CAEBV を含む EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患 108 例の解析を行い、同種造血幹細胞移植例の生存率が有意に良好であることを報告した(15 年全生存率；移植例 60.6% vs. 非移植例 25.7%)⁴⁾。CAEBV の治療法として同種造血幹細胞移植を推奨する。

また Cohen らは米国における T/NK 細胞感染型の CAEBV 移植例3例のうち2例が生きていることを⁵⁾、Arai らは成人発症の CAEBV 移植例3例のうち3例とも生きていることを報告してお

り⁶⁾、欧米の CAEBV 症例および成人発症 CAEBV 症例に対しても同種造血幹細胞移植が有効である可能性がある。Kawa らは、同種造血幹細胞移植を実施した CAEBV 29 例の後方視的解析を行い、骨髄破壊の前処置例 ($n=11$) よりも強度減弱前処置例 ($n=18$) で成績が良好であることを報告しており⁷⁾、CAEBV に対する同種造血幹細胞移植例においては強度減弱前処置の使用が推奨される。また、Sawada らは、強度減弱前処置による同種臍帯血移植例 ($n=15$) は、強度減弱前処置による同種骨髄移植例 ($n=17$) と同様に良好な生存率を達成しうることを報告しており⁸⁾、同種造血幹細胞源として臍帯血も選択しうる。

🔍 文献検索式 ……▶ p.53 参照

📖 文献

- | | |
|--|--|
| 1) Okamura T, et al. : <i>Bone Marrow Transplant</i> 2003 ; 31 : 105-1 | 5) Cohen JI, et al. : <i>Blood</i> 2011 ; 117 : 5835-49 |
| 2) Sato E, et al. : <i>Am J Hematol</i> 2008 ; 83 : 721-7 | 6) Arai A, et al. : <i>Int J Hematol</i> 2011 ; 93 : 602-9 |
| 3) Gotoh K, et al. : <i>Clin Infect Dis</i> 2008 ; 46 : 1525-34 | 7) Kawa K, et al. : <i>Bone Marrow Transplant</i> 2011 ; 46 : 77-83 |
| 4) Kimura H, et al. : <i>Blood</i> 2012 ; 119 : 673-86 | 8) Sawada A, et al. : <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2014 ; 20 : 214-21 |

CQ6 全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

推奨とグレード

全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に対する、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入の必要性は未確立である (2D)。

要約

CAEBV に対する疾患活動性のコントロールに化学療法は有用である可能性があり (CQ4 参照)、根治的治療法として同種造血幹細胞移植が推奨される (CQ5 参照)。しかし全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に対する化学療法・同種造血幹細胞移植の必要性は明らかではない。一方、移植時に疾患活動性*のある例、臓器障害を合併している症例では同種造血幹細胞移植の成績は低下することが報告されており、化学療法による疾患活動性のコントロールおよび、疾患活動性のない時期の同種造血幹細胞移植の実施の有効性について今後検討する必要がある。

解説


CAEBV に対して、エトポシド・ステロイド・シクロスポリン A などによる化学療法、あるいは CHOP 療法などの様々な化学療法が特に同種造血幹細胞移植前の治療として試みられており^{1~4)}、疾患活動性のコントロールに有用である可能性がある⁵⁾ (CQ4 参照)。また、CAEBV の根治的治療法としては同種造血幹細胞移植が推奨される^{2,6~8)} (CQ5 参照)。

全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV のみを対象にした化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入を評価している報告は認められないが、Gotoh らは CAEBV に対する移植例 15 例を検討し、罹病期間が長いほど生命予後が不良であり、死亡した 7 例のうち 5 例までが 3 つ以上の臓器障害を合併していたことを報告している⁸⁾。また、Kimura らによる 80 例の CAEBV を含む EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患 108 例の解析では、移植時に疾患活動性*のある例、発症から移植までの時

間が 30 か月以上の例，年齢 15 歳以上の例で有意に移植後の全生存率が不良であることが示されている²⁾。Kawa らも同種造血幹細胞移植を行った 29 例の後方視的解析において，Kimura らと同様に移植時の疾患活動性が移植後の全生存率と相関することを報告している⁵⁾。

臓器障害が進行した症例，移植時に疾患活動性のある症例では，同種造血幹細胞移植の有用性が低下することが示唆されることから，化学療法による疾患活動性のコントロールおよび，疾患活動性のない時期の同種造血幹細胞移植の実施を考慮すべきとする意見もあり，今後その有効性について検討する必要がある。

*：疾患活動性とは，発熱，肝機能障害 (ALT が施設基準値の 2 倍以上を 2 回連続して示す)，進行する皮膚病変や血管炎やぶどう膜炎などの炎症症状が持続する状態をいう。

 文献検索式……▶ p.54 参照

 文献

- | | |
|---|---|
| 1) Koyama M, et al. : <i>Int J Hematol</i> 2005 ; 82 : 437-40 | 6) Okamura T, et al. : <i>Bone Marrow Transplant</i> 2003 ; 31 : 105-11 |
| 2) Kimura H, et al. : <i>Blood</i> 2012 ; 119 : 673-86 | 7) Sato E, et al. : <i>Am J Hematol</i> 2008 ; 83 : 721-7 |
| 3) Watanabe Y, et al. : <i>Eur J Haematol</i> 2013 ; 91 : 242-8 | 8) Gotoh K, et al. : <i>Clin Infect Dis</i> 2008 ; 46 : 1525-34 |
| 4) Arai A, et al. : <i>Int J Hematol</i> 2011 ; 93 : 602-9 | |
| 5) Kawa K, et al. : <i>Bone Marrow Transplant</i> 2011 ; 46 : 77-83 | |

2 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)

CQ7 EBV-HLH の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？

推奨とグレード

EBV-HLH の診断や病勢の評価に末梢血もしくは骨髄の検体を用いて、リアルタイム PCR 法により EBV DNA を定量することを推奨する(2C)。

要約

EBV-HLH では多くの症例で末梢血や骨髄液中の EBV DNA 量が高値を示す。EBV-HLH の診断や病勢の評価には、末梢血もしくは骨髄の検体を用いて、リアルタイム PCR 法で EBV DNA を定量することが推奨される¹⁾。

解説

検体としては末梢血や骨髄液を用いるのがよい。末梢血や骨髄液からの DNA 抽出に際し、①全血から抽出、②単核球から抽出、③パフィーコートから抽出、④血漿または血清から抽出、の4つが考えられるが、EBV-HLH の場合は血球成分中や血清および血漿中の EBV DNA 量が著しく上昇しており、EBV 初感染の伝染性単核症の患者で見られる EBV DNA 量よりも高値を示すことが多い。そのため①、②、③、④いずれかの検体から DNA を抽出しリアルタイム PCR 法による EBV DNA 定量を行うことを推奨する²⁻⁴⁾。また、EBV-HLH では骨髄液中での EBV DNA 量も高値を示す²⁾。

骨髄生検による病理組織診断による血球貪食像の有無と EBER-ISH および免疫組織染色による感染細胞の有無は極めて重要である。

🔍 文献検索式……▶ p.54 参照

📖 文献

1) Kimura H, et al. : *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 : 132-6

2) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86

3) Teramura T, et al. : *Leuk Lymphoma* 2002 ; 43 : 173-9

4) Kawada J, et al. : *J Med Virol* 2006 ; 78 : 400-7

CQ8 EBV の感染既往の評価に FA 法と EIA 法のどちらが推奨されるか？

推奨とグレード

EBV の感染既往の評価に FA 法を使用して EBV 抗体を測定することを推奨する(2D)。

要約

EBV 感染症の血清診断にはこれまで蛍光抗体(FA)法が頻用されている。酵素抗体(EIA)法は感度・特異度ともに高いが、定量性については FA 法による抗体価と相関しないと報告されている。

したがって EIA 法による血清学的診断基準が整備されるまでは、FA 法による EBV 抗体測定が推奨される。

解説

FA 法は、ウイルス感染症における抗体検査法として広く利用されている方法で、EBV 関連抗体価の測定にもこれまで頻用されてきた。このため EBV 感染症の血清診断は FA 法による抗体価のデータが基準となる場合が多く、本ガイドラインでも FA 法の基準が適用されている。一方 EIA 法は、感度・特異度ともに高く、EBV 感染症の血清診断において FA 法と EIA 法の判定一致率はほぼ同等と報告されている¹⁾。しかし、FA 法と EIA 法の定量性を比較した場合、あまり相関が認められないとされている²⁾。そのため、EIA 法のデータから FA 法の抗体価を推測することは難しく、4 倍以上をもって有意な上昇とする従来の判定基準が適用できない。抗体の上昇を判定するだけであればいずれの検査方法でもよいが、抗体価の推移を経過観察する場合には、FA 法がより望ましい。

また EIA 法は感度が高い反面、非特異的反応が出現する場合があるとされる³⁾。さらに FA 法と EIA 法では、感度の違いの他に、使用する抗原にも違いがみられる。

FA 法はウイルス感染細胞を用いるためウイルス全粒子であるのに対し、EIA 法では合成された部分抗原が用いられる場合が多い。EBV 抗体測定を行う際には、以上のような測定法による違いを理解する必要がある⁴⁾。現時点では、実際の臨床で用いることのできる EIA 法による血清学的診断基準が整備されていないため、EBV の感染既往の評価には従来の FA 法による EBV 抗体測定が推奨される。

EBV 初感染後、病初期には VCA-IgM 抗体および VCA-IgG 抗体、EA 抗体が出現する。EBNA 抗体は病初期には陰性で、1～数か月後を経て出現する。このうち VCA-IgG 抗体と EBNA 抗体は終生陽性が持続する。初感染の指標とされる VCA-IgM 抗体は必ずしも陽性とならない場合がある。これらの抗体反応の組み合わせにより、EBV の初感染や既感染の診断が行われる。EBV-HLH 診断時に EBNA 抗体が上昇していれば再活性化の可能性が考えられる。

🔍 文献検索式……▶ p.55 参照

📖 文献

1) Debyser Z, et al. : *Clin Diagn Virol* 1997 ; 8 : 71-81

2) 今井章介 : *医学と薬学* 2007 ; 57 : 369-76

3) 柴田友紀子, 他 : *Medical Technology* 2005 ; 33 : 573-5

4) Stowe RP, et al. : *J Immunol Methods* 2014 ; 408 : 64-9

COQ9 EBV-HLH の診断・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？

推奨とグレード

EBV-HLH の診断・治療選択に際して感染細胞の表現型の解析、クローナリティの解析の有用性は明らかでない(2D)。

要約

EBV-HLH は末梢血中に EBV DNA 量の上昇を伴う HLH と定義される。感染細胞の解析は、診断には不要であるが、背景に X 連鎖リンパ増殖症候群(XLP)などの免疫不全症が存在する場合、感染

細胞がB細胞であることから、そのスクリーニングに有用である可能性はある。EBV-HLHの診断・治療選択に対するクローナリティの解析の有用性は明らかでない。しかし今後検証する必要がある。その目的での解析は意義があると考えられる。

解説

EBV-HLHは末梢血中にEBV DNA量の上昇を伴うHLHと定義される。よって、その診断には、感染細胞の表現型およびクローナリティの解析は必要ない。

EBV-HLHには、EBV初感染例に発症するもの、EBV既感染例にその再活性化を伴って発症するものがあると考えられ、前者にはXLPなどの免疫不全を背景とするものと免疫異常が明らかでないものが含まれ、後者にはCAEBVが含まれると考えられる。


KogawaらはCAEBVを除外したEBV-HLHの98例を解析し、感染細胞を検索し得た33例中32例で感染細胞がT細胞もしくはNK細胞であったと報告している¹⁾。一方、Yangらは2例のXLPにおいてEBV感染細胞を解析しB細胞であったと報告している²⁾。このことから、初感染で免疫異常が明らかでないものやCAEBVを含むほとんどのEBV-HLHでは感染細胞はT細胞もしくはNK細胞である一方で、XLPを基礎疾患とするEBV-HLHの感染細胞はB細胞と考えられる。B細胞への感染はXLPの存在のスクリーニングとなりうる可能性がある。

HLHは生命にかかわる重篤な疾患であり、臨床所見から速やかに診断し治療導入がなされるべきである。治療反応性や予後についてXLPを基礎としたものと、それ以外のHLHで治療法を層別化した報告はない。したがって、治療方針決定にあたり感染細胞の表現型の解析が有用か否かは明らかでない。

しかし、5例と、少数例の解析であるが、Togaらは初感染以外のEBV-HLHではCD5陰性CD3陽性細胞の出現を見るとしており、初感染に伴うHLHとCAEBVに伴うHLHの鑑別に有用である可能性がある³⁾。また、ChellapandianらはEBV-HLHに対しリツキシマブが有効であったと報告している⁴⁾。論文ではCD20の発現は解析されていないが、今後、その作用機序や効果の詳細な解明に当たり、表現型の解析は意義をもつ可能性がある。

感染細胞のクローナリティについては、AhnらがEBV-HLH 30例を解析し、10例(33.3%)にT細胞受容体の、8例(26.7%)にIgHの遺伝子再構成を認めたとしている⁵⁾。両者の頻度に差はなく、さらに臨床症状、全生存率とも有意な差はなく診断や治療に有用とはいえないとされている。

一方、小児のEBV-HLHは初感染に伴うものが多いが、成人に発症するEBV-HLHはEBV関連リンパ腫に関連するものが多い。小児と成人ではEBV-HLHの成因のみならず、予後も異なる可能性がある。特に成人例においては、クローナリティ解析の意義について、今後の検討が必要である。

 文献検索式……▶ p.55 参照

 文献

- 1) Kogawa K, et al. : *Pediatr Blood Cancer* 2014 ; 61 : 1257-62
- 2) Yang X, et al. : *Herpesviridae* 2012 ; 3 : 1
- 3) Toga A, et al. : *J Infect Dis* 2010 ; 201 : 1923-32
- 4) Chellapandian D, et al. : *Br J Haematol* 2013 ; 162 : 376-82
- 5) Ahn JS, et al. : *Am J Hematol* 2010 ; 85 : 719-22

CQ10 初感染 EBV-HLH の治療開始基準として推奨されるものはあるか？

推奨とグレード

HLH と診断し、初感染 EBV-HLH を疑った時点から速やかに治療を開始する (2C)。

要約

初感染 EBV-HLH は急速に進行する疾患であり、支持療法のみでは汎血球減少、播種性血管内凝固 (DIC) から多臓器障害に至り、致死的経過をたどる。EBV-HLH の多くは重症であり、また重症の HLH の症例では、EBV-HLH の鑑別が必要である。HLH と診断され、EBV に起因すると疑われた場合は、速やかに治療を開始する。

解説

ウイルス関連 HLH の中でも、EBV 関連の場合は高い死亡率を有する¹⁾。逆にウイルス性 HLH の中で、重症なものも多くは EBV に起因する EBV-HLH であり、死亡例の生存期間の平均が 16 日という報告もある²⁾。その本態は高サイトカイン血症であり、主たる死因は凝固異常や DIC から多臓器不全^{2,3)}、制御不能な出血³⁾、汎血球減少からの日和見感染症や敗血症である^{2,4)}。

新生児期の HLH は単純ヘルペスウイルスやエンテロウイルスが、乳児期前半はサイトメガロウイルスが二次性 HLH の原因として知られている⁵⁾。一次性 HLH である家族性血球貪食リンパ組織球増多症候群も重要な鑑別疾患である。いずれも重症 HLH を呈しうる。乳児期後半以降の重症 HLH は、EBV の初感染が原因であることが多い。初感染 EBV-HLH は学童期以降になると発症率は下がるが、すべての年齢層で見られる。成人の場合、重症 HLH の多くはリンパ腫関連 HLH (lymphoma-associated HLH : LAHS) であるが、EBV-HLH もまれに見られる。重症 HLH は支持療法のみではほとんどが致死的経過をたどるため、迅速に治療介入する必要がある。

HLH の重症度を高フェリチン血症、血小板減少、AST/ALT 比の上昇、LDH 上昇からスコア化する試みがあり、軽症例では無治療、ガンマグロブリン大量療法、またはステロイドとシクロスポリン A の免疫調整療法 (あるいはいずれかの単独療法) を適応としている。スコア 5 点以上を重症とし、エトポシドを加えた化学療法の適応としている⁶⁾。一方、高ビリルビン血症 (>1.8 mg/dL) や高フェリチン血症 (>20,300 ng/mL) は予後不良因子と報告されている⁷⁾。重症であれば DIC も伴いうる。

以上のことから、HLH と診断し、EBV-HLH を疑った場合には、ステロイドとシクロスポリン A による免疫調整療法を速やかに開始することが望ましい。予後不良因子を認める例や、治療開始後 48 時間以内に発熱等の改善を認めない例では、エトポシドの投与を積極的に考慮する⁸⁾。EBV-HLH は治療中にもかかわらず急変し致死的経過をたどることがあるため、がん化学療法や同種造血幹細胞移植が可能な施設との連携も重要である。

🔍 文献検索式 ……▶ p.56 参照

📖 文献

- | | |
|--|---|
| 1) Imashuku S, et al. : <i>Med Pediatr Oncol</i> 1998 ; 31 : 131-7 | 157-63 |
| 2) Chen RL, et al. : <i>Am J Clin Pathol</i> 1991 ; 96 : 171-6 | 5) Imashuku S, et al. : <i>Eur J Pediatr</i> 2005 ; 164 : 315-9 |
| 3) Nawathe PA, et al. : <i>Pediatr Crit Care Med</i> 2013 ; 14 : e176-81 | 6) 河 敬世, 他 : <i>臨床血液</i> 2005 ; 46 : 418-23 |
| 4) Chen CJ, et al. : <i>J Microbiol Immunol Infect</i> 2004 ; 37 : | 7) Kogawa K, et al. : <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2014 ; 61 : 1257-62 |
| | 8) Shiraishi A, et al. : <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2012 ; 59 : 265-70 |

CQ11 初感染 EBV-HLH にどのような免疫調整療法，化学療法が推奨されるか？

推奨とグレード

初期治療としてステロイドとシクロスポリン A による免疫調整療法，もしくはこれらにエトポシドを加えた化学療法が推奨される (2C)。

要約

初感染 EBV-HLH を疑った場合には，ステロイド，シクロスポリン A による免疫調整療法を速やかに開始する。加えて早期の段階で，エトポシドの投与を積極的に考慮する。プロトコールは HLH-2004 が代表的で，寛解率は高く，再発率は低い。その一方で難治例は致死経過をとるため，遅滞なく多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植を計画すべきである。

解説

EBV-HLH は，ウイルス関連 HLH の中でも特に予後不良であり，支持療法だけでは多くの場合で致死経過をとる。通常，HLH にはガンマグロブリン大量療法やステロイドが用いられるが^{1,2)}，EBV-HLH は，それらの治療に抵抗性であることもまれではない²⁾。治療反応性が不良な場合は致死経過をたどりうるため，初期治療が工夫されてきた。ステロイドにシクロスポリン A や早期からエトポシドを加えることで予後が改善したとの報告がある^{3,4)}。現在ではステロイドとシクロスポリン A の 2 剤併用療法(免疫調整療法)，もしくはエトポシドを加えた 3 剤併用療法(化学療法)が標準治療であり，HLH-94 や HLH-2004 プロトコールが代表的である⁵⁾。

一方で，EBV-HLH はステロイドのみで治癒したとの報告もある^{6,7)}。ステロイドとシクロスポリン A の併用で良好な成績が示されているが，EBV-HLH を対象としてシクロスポリン A 併用の有用性を検討した比較試験は実施されていない。EBV-HLH の治療中は中枢神経症状の発症に注意し，発症した場合は原疾患の中枢神経系浸潤の他，シクロスポリン A 併用中であれば可逆性後部白質脳症症候群を鑑別疾患としてあげる必要がある。またエトポシドによる二次がんが発生する危険性が報告されており，エトポシドの投与総量を 3,000 mg/m²以下に抑えるなど，過度の使用は控えるべきである^{8,9)}。

免疫調整療法もしくは化学療法が有効であれば，通常は同種造血幹細胞移植を必要とせず^{5,10)}，そのままの長期寛解が期待できる¹¹⁾。現在では，ステロイド，エトポシド，シクロスポリン A の 3 剤併用療法が広く用いられており，90% 以上の症例で寛解が得られ，その後の再発率も 10% 弱と報告されている¹²⁾。発症から 1~2 か月以内のステロイドやシクロスポリン A の減量中などに再燃が見られうるが，その場合でも 3 剤併用療法で再寛解する可能性がある^{12~14)}。初感染 EBV-HLH の治療効果の判定に血中 EBV の経時的定量が有用とされる¹⁵⁾。治療後に少量の EBV が血中に残存することがあるが，CAEBV とは異なり，初感染 EBV-HLH の場合は無症状であれば約 1~2 年の経過で次第に減少し，消失しうる^{13,16)}。

一方で，ステロイド，エトポシド，シクロスポリン A の 3 剤併用療法が無効な場合，多剤併用化学療法，さらに同種造血幹細胞移植が考慮される¹⁷⁾。多剤併用化学療法に推奨可能な実績のあるレジメンは現時点では存在せず，CHOP およびエトポシド¹⁷⁾，THP-COP¹⁶⁾，シタラビン¹⁸⁾などが用いられている。化学療法に対する反応性は小児と成人では異なる可能性があり，特に成人にどのようなレジメンが適しているかは，今後の検討が必要である。

🔍 文献検索式……▶ p.56 参照

📖 文献

- 1) 生越剛司, 他: 小児科 2006; 47: 1955-9
- 2) Chen CJ, et al.: *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 157-63
- 3) Imashuku S, et al.: *J Clin Oncol* 2001; 19: 2665-73
- 4) Imashuku S, et al.: *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 103-9
- 5) Lee JS, et al.: *J Korean Med Sci* 2005; 20: 209-14
- 6) 太田宗樹, 他: 日本小児血液学会雑誌 2011; 25: 152-5
- 7) 小山尚俊, 他: 藤枝市立総合病院学術誌 2012; 18: 11-4
- 8) Imashuku S, et al.: *Int J Hematol* 2002; 75: 174-7
- 9) 鈴木力生, 他: 仙台市立病院医学雑誌 2006; 26: 61-8
- 10) Imashuku S, et al.: *Blood* 1999; 93: 1869-74
- 11) Imashuku S, et al.: *Haematologica* 2004; 89: 183-8
- 12) Kogawa K, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1257-62
- 13) 萩原政夫, 他: 日本内科学会雑誌 2010; 99: 1327-9
- 14) 井筒拳策, 他: 臨床血液 2008; 49: 1541-7
- 15) 磯田賢一, 他: 日本小児血液学会雑誌 2004; 18: 577-82
- 16) 塩沢英輔, 他: 日本臨床免疫学会会誌 2003; 26: 80-6
- 17) Shiraishi A, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 265-70
- 18) 安井直子, 他: 日本小児血液・がん学会雑誌 2013; 50: 100-4

CQ12 治療抵抗性の EBV-HLH の鑑別診断に対してどのように精査を進めるか？

推奨とグレード

末梢血 EBV DNA 量の測定, EBV が初感染か再活性化かの判断, 主たる感染リンパ球サブセットの同定を行う (2C).

臓器合併症の精査, 背景因子(免疫不全症や他の基礎疾患)の検索, 重感染や併存症の検索を行う (2C).

治療抵抗性 EBV-HLH の基礎となる EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患が, EBV の初感染によるものか, CAEBV (およびその類縁疾患)によるものか, 悪性リンパ腫・白血病化したものであるのかを診断する (2C).

要約

初感染 EBV-HLH は, 末梢血中に EBV が多量に検出され, EBV の主たる感染細胞は CD8 陽性 T リンパ球であることが多い。特定の遺伝的素因は解明されていない。一方, 主たる感染細胞が B リンパ球であれば, 伝染性単核症で予後良好な例も多いが, 免疫不全症や免疫異常症などの基礎疾患や背景要因の検索が必要である。成人では特に HLH を初発とする EBV 関連リンパ腫の鑑別が重要である。

解説

初感染 EBV-HLH の診断には, 末梢血 EBV DNA 量の測定や, 発症年齢やウイルス抗体価から EBV が初感染か再活性化かの判断を行うとともに, 可能な限り以下の検討を行うのが望ましい。

(1)原因が EBV か, (2)主たる感染先のリンパ球が T 細胞または/および NK 細胞(T/NK 細胞)かあるいは B 細胞か, (3)免疫不全症や免疫異常症の有無, (4)その他の基礎疾患や背景要因の有無, (5)重感染の有無, (6)EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患に属する他の類縁疾患の可能性。

HLH が治療抵抗性の場合, これらを臓器合併症の精査と合わせて行う必要がある。しかしながら, EBV 感染細胞の同定は, 検査会社では不可能であり, EBV を研究している専門施設に依頼する必要がある。

EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性疾患であれば, 本ガイドラインで対象とする初感染 EBV-HLH の定義から外れ, (3)と(4)の検索が必要である。鑑別には, 古典的な原発性 HLH というべき家族性

HLH, 白子症を伴う HLH である Chédiak-Higashi 症候群¹⁾, XLP があげられる²⁾. 近年は, IL-2-inducible T-cell kinase (ITK) 欠損症, CD27 欠損症, リジン尿性蛋白不耐症など新しい遺伝子異常症が見つかりつつある^{3,4)}.

EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性疾患を起こすその他の背景要因⁴⁾として, 自己免疫疾患や自己炎症性疾患, 臓器移植後などで免疫抑制薬の使用や HIV 感染による後天性免疫不全症候群があげられる. 伝染性単核症も EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性疾患であるが, 重症例では症状が類似し, EBV-HLH と鑑別を要する例も存在する. EBV 関連 B 細胞性の悪性リンパ腫に HLH が伴っている場合も想定される. 一方, EBV 陰性 T/NK 細胞リンパ腫の中でも, 特に angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) では免疫抑制状態を伴っているため EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性疾患を合併しやすい.

他の病原体の重感染による HLH の重症化⁵⁾については, 当初より重感染として見つかることもあるが⁵⁾, むしろ HLH の原因として EBV 以外の感染症がまず診断され, 重症化した場合の原因検索によって EBV の重感染が見つかることもある⁶⁾. 成人では二次性 HLH の基礎疾患として, 悪性リンパ腫が圧倒的に多い⁷⁾.

難治性 EBV-HLH の場合, 染色体異常を伴うことがあり, より強力な治療を要する可能性がある⁸⁾. EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患としての鑑別診断⁶⁾も重要である. EBNA 陽性など EBV が既感染である場合, 慢性(進行性)疾患である CAEBV の一症状としての HLH である可能性が考えられる⁹⁾. この場合は EBV の主たる感染細胞は CD8 陽性 T 細胞以外の T/NK 細胞のことが多く¹⁰⁾, 鑑別の一助となる. EBV 関連 T/NK 細胞腫瘍であるアグレッシブ NK 細胞白血病や節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型などの鑑別も重要である.

🔍 文献検索式……▶ p.56 参照

📖 文献

- | | |
|--|--|
| 1) 今宿晋作, 他: 血液・腫瘍科 2006; 52: 298-304 | 6) 柳瀬卓也, 他: 小児科臨床 1998; 51: 938-42 |
| 2) Yang X, et al.: <i>Pediatr Int</i> 2012; 54: 447-54 | 7) Ishii E, et al.: <i>Int J Hematol</i> 2007; 86: 58-65 |
| 3) Parvaneh N, et al.: <i>Br J Haematol</i> 2013; 162: 573-86 | 8) Chen JS, et al.: <i>Haematologica</i> 1997; 82: 572-6 |
| 4) 一色恭平, 他: 小児感染免疫 2015; 26: 447-51 | 9) Jin YK, et al.: <i>Chin Med J</i> 2010; 123: 1426-30 |
| 5) Qiang Q, et al.: <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2012; 34: e45-8 | 10) Kasahara Y, et al.: <i>Blood</i> 2001; 98: 1882-8 |

CQ13 治療抵抗性の EBV-HLH に造血幹細胞移植は推奨されるか?

推奨とグレード

多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植への遅滞なき治療ステップアップが推奨される(2C). 多臓器不全など不良な全身状態にあっては, 同種造血幹細胞移植は実施困難であり, 治癒効果も期待しづらい(2D).

要約

ステロイド, エトポシド, シクロスポリン A の 3 剤併用療法, ないしはその救援治療である多剤併用化学療法に治療抵抗性を示す初感染 EBV-HLH に対し, おおむね同種造血幹細胞移植が推奨される. ただし多臓器不全など不良な全身状態にあっては同種造血幹細胞移植を安全に完遂することは困難であり, また期待された効果が発揮されて治癒につながるとは必ずしもいえない. そのため

にも、個々の症例における予後予測はしばしば困難ではあるが、遅滞なく治療をステップアップすることが肝要である。


解説

初感染 EBV-HLH に対し、初期治療としてステロイド、エトポシド、シクロスポリン A の 3 剤併用療法が行われる。そして治療抵抗性を示す場合、多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植が考慮される。

システマティックレビューによるメタアナリシスによれば、ステロイド、エトポシド、シクロスポリン A の 3 剤併用療法と同種造血幹細胞移植の治療成績は同等であり、移植も有効な手段である¹⁾。しかしステロイド、エトポシド、シクロスポリン A の 3 剤併用療法や多剤併用化学療法に治療抵抗性を示す状況下での同種造血幹細胞移植は、報告数が限られている。また移植時の全身状態は個人差が大きく成功率もその状態に左右される。そのためおしなべて 60~80% とされる移植後の無イベント生存率を^{2,3)}、個々の症例に当てはめるには注意を要するが、移植療法は有効な手段として期待できる^{4~6)}。

近年は移植法にも様々なバリエーションが見られるようになってきた。ドナー源としては臍帯血移植の報告が蓄積されつつある^{7~9)}。臍帯血は EBV に対してナイーブである。これはすなわち、EBV-HLH の治療効果の発現には EBV 特異的な細胞傷害性 T リンパ球が必ずしも必要ではなく、治療効果は同種免疫で代替されているのかもしれない。なお移植前処置については強度を減じる工夫がなされつつあるが、その最適化は未解決で今後の課題であると結ばれている⁹⁾。

EBV-HLH の進行に伴う多臓器不全やその他の不良な全身状態にあつては、同種造血幹細胞移植は困難であり、行われたとしても治癒に至らない例が散見される¹⁰⁾。個々の症例における予後予測はしばしば困難ではあるが、遅滞なく治療をステップアップすることが肝要である。

 文献検索式……▶ p.57 参照

文献

- 1) Qin Q, et al. : *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012 ; 16 : 672-8
- 2) Ishii E, et al. : *Int J Hematol* 2007 ; 86 : 58-65
- 3) Sato E, et al. : *Am J Hematol* 2008 ; 83 : 721-7
- 4) Imashuku S, et al. : *Blood* 1999 ; 93 : 1869-74
- 5) Shiraishi A, et al. : *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59 : 265-70
- 6) Kunitomi A, et al. : *J Clin Exp Hematop* 2011 ; 51 : 57-61
- 7) Minegishi M, et al. : *Bone Marrow Transplant* 2001 ; 27 : 883-6
- 8) Toubo T, et al. : *Int J Hematol* 2004 ; 80 : 458-62
- 9) Ohga S, et al. : *Pediatr Blood Cancer* 2010 ; 54 : 299-306
- 10) 洲加本彩, 他 : 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌 2012 ; 28 : 26-30

3 種痘様水疱症

CQ14 種痘様水疱症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？

推奨とグレード

種痘様水疱症の診断や病勢の評価に皮膚生検組織を用いた EBER *in situ* hybridization もしくは、末梢血の検体を用いたリアルタイム PCR 法での EBV DNA 定量を推奨する (2C)。EBV DNA 量を示す単位はコピー/μgDNA (IU/μgDNA) を使用することを推奨する (2C)。

要約

種痘様水疱症の診断には、皮膚生検組織を用いた EBER-ISH が有用である。また、種痘様水疱症では血液中の EBV DNA 量が高値を示す例も多いため、末梢血の検体を用いたリアルタイム PCR 法での EBV DNA 定量は、診断や病勢の評価に有用である。EBV DNA 量を示す単位は、CAEBV に準じて、コピー/μgDNA を用いた表記を推奨する。


解説

種痘様水疱症の診断には、皮膚生検を行い、皮膚生検組織を用いた EBER-ISH をするのが直接的であるが、末梢血中および水疱・痂皮から DNA 抽出しリアルタイム PCR 法を用いた EBV DNA 定量も診断に有用である¹⁾。種痘様水疱症の多くにおいて、CAEBV と同様に末梢血中の EBV DNA 量が増加しているため、EBV DNA 量の定量解析は診断や病勢の評価に有用である。皮膚のみに限局するいわゆる古典型種痘様水疱症においても、末梢血中 EBV DNA 量は高値を示す。なお古典型の種痘様水疱症は全世界に認められるが、重症型種痘様水疱症は東アジア、中南米に集中している^{2,3)}。

EBV DNA 量を示す単位は、CAEBV に準じて、現時点ではコピー/μgDNA を用いた表記が使用されることが多いが、国際単位 (IU/μgDNA) もあり、併用されている。

痂皮から RNA を抽出し EBV 関連遺伝子である EBER を検出し、種痘様水疱症の診断に役立つ方法も報告されている。この方法は非侵襲的であり小児であっても検体採取が容易である⁴⁾。

なお、血清による抗体検査では、抗 EBV 抗体価は正常既感染パターンを示すことが多いため、診断や病態の評価に用いることができない。

 文献検索式……▶ p.57 参照

 文献

1) Kimura H, et al. : *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 : 132-6

2) 岩月啓氏 : *小児科診療* 2009 ; 72 : 2163-70

3) Iwatsuki K, et al. : *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 587-95

4) Yamamoto T, et al. : *J Microbiol Methods* 2007 ; 68 : 403-7

CQ15 種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？

推奨とグレード

全身症状のない古典型種痘様水疱症の生命予後は良好であるが、全身症状を認めるものは予後不良であり、CAEBV に準じ対応する(2C)。

要約


皮膚症状のみの古典型種痘様水疱症の生命予後は良好であるが、全身症状を伴う症例や蚊刺過敏症合併例の予後は悪い。本ガイドラインでは、全身型の種痘様水疱症は、CAEBV の範疇に含めている。わが国における種痘様水疱症および蚊刺過敏症の計 50 症例の解析では、統計学的解析にて有意差のある予後不良因子として抽出された因子は、(1)発症年齢が 9 歳以上、(2)皮膚病変での EBV 活性化、であった。

解説

Miyake らによるわが国での種痘様水疱症および蚊刺過敏症の計 50 症例(内追跡可能であった 30 症例)において、それらの臨床病理学的検討、検査所見、EBV 抗体価、EBV DNA 量、EBV 関連遺伝子発現の検討が報告されている^{1,2)}。患者の発症年齢は 1~74 歳にわたり、平均発症年齢は 5 歳であった。古典型種痘様水疱症では死亡例は 11 例中 0 例であり予後良好であったが、全身型種痘様水疱症は 8 例中 3 例、蚊刺過敏症と種痘様水疱症合併例は 5 例中 2 例が死亡していた。主な死因は多臓器不全および移植関連合併症であった。

これらの患者で統計学的解析にて有意差のある予後不良因子として抽出された因子は、(1)発症年齢が 9 歳以上、(2)皮膚病変での(ウイルスの前初期遺伝子であり活性化マーカーとされている) BZLF1 mRNA の発現陽性、であった。EBV 感染細胞の種類、EBV 抗体価、EBV DNA 量に有意差は認めなかった。以上より、発症年齢が遅いことと、皮膚病変での EBV 活性化状態が予後不良因子としてあげられた。しかし、種痘様水疱症単独での解析は行われておらず、これらの予後因子が種痘様水疱症のみを有する患者に当てはまるかは不明である。また、古典型種痘様水疱症(11 例)は、他と比較して、有意に予後良好であった。高齢発症では一般的に予後不良であるが、非典型的で予後良好な臨床経過をたどった 1 症例も報告されている³⁾。

Kimura らにより、わが国 4 症例の種痘様水疱症における予後が報告されている⁴⁾。古典型種痘様水疱症 4 例のうち、全身型種痘様水疱症に進展したのは 1 例のみではあるが死亡しており、残りの 3 例は病状の悪化はなく無治療で長期生存している⁴⁾。

 文献検索式……▶ p.57 参照

 文献

1) Miyake T, et al. : *Br J Dermatol* 2015 ; 172 : 56-63

2) Poligone B : *Br J Dermatol* 2015 ; 172 : 5-6

3) Nomura H, et al. : *Br J Dermatol* 2015 ; 173 : 801-5

4) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86

CQ16 種痘様水疱症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？

推奨とグレード

種痘様水疱症の予後・治療選択の評価において感染細胞の表現型やクローナリティの有用性は定まっていない(2D).


要約

感染細胞の表現型・クローナリティの解析から、古典型の種痘様水疱症と本ガイドラインで CAEBV として扱われる全身型の種痘様水疱症を区別することはできない。また、同解析が種痘様水疱症の予後を予測するうえで有用であるというエビデンスは得られていない。

解説

末梢血や皮膚の生検材料を用いた解析から、種痘様水疱症では古典型・全身型ともに、EBV 感染細胞は主に T 細胞であると報告されている¹⁻³⁾。古典型種痘様水疱症では、ほとんどの症例で末梢血中に EBV 感染 $\gamma\delta$ T 細胞の増加を認めるが、全身型種痘様水疱症では $\alpha\beta$ T 細胞に EBV が感染している場合も多いとされる。しかし感染細胞の表現型やその比率から古典型と全身型を区別することは困難で、重症化や古典型から全身型への進展の予測も行えない。したがって感染細胞の同定は、種痘様水疱症の発症機序や病態の解明には重要と考えられるものの、現時点では予後や治療選択の評価における有用性は明らかでない⁴⁾。

クローナリティ解析は、EBV ターミナルリピートプローブを用いた Southern blot 法の他に、感染細胞が T 細胞の場合には T 細胞受容体の遺伝子再構成による解析が可能である。種痘様水疱症では古典型・全身型ともに、感染細胞のクローナリティは、モノクローナル、オリゴクローナル、ポリクローナルのいずれもとり得るとされる²⁾。つまりクローナリティ解析から、古典型と全身型を区別することは困難である。また、クローナルな T 細胞の増殖を認めない種痘様水疱症のほうが、認める症例より予後がよいとする報告があるが⁵⁾、常に T 細胞のクローナリティが種痘様水疱症の重症化の指標になるとは限らないとされる。今後の予後因子の評価のために、クローナリティが解析されることが望まれるが、現時点ではその有用性は明らかでない。

 文献検索式……▶ p.58 参照

 文献

- 1) Hirai Y, et al. : *J Invest Dermatol* 2012 ; 132 : 1401-8
- 2) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86
- 3) Quintanilla-Martinez L, et al. : *Blood* 2012 ; 122 : 3101-10
- 4) Miyake T, et al. : *Br J Dermatol* 2015 ; 172 : 56-63
- 5) Cho KH, et al. : *Br J Dermatol* 2004 ; 151 : 372-80

CQ17 遮光は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？

推奨とグレード

遮光は、古典型種痘様水疱症の症状緩和に有用であり推奨する (2D)。

要約

皮膚に限局する古典型種痘様水疱症は、被露部に皮膚症状が好発し、遮光やサンスクリーンで症状が軽減される可能性が報告されている。一方、生命予後不良な全身型種痘様水疱症では日光曝露による皮疹の再現は困難であり、予後に対する効果も不明である。

解説

古典型種痘様水疱症は小児に好発し、日光曝露の数時間から数日後に紅斑から水疱形成することの特徴とする。遮光は症状の軽減に有用であるが^{1,2)}、元来自然寛解する疾患であり生命予後には影響しないと思われる。本ガイドラインで取り扱う、全身症状を伴って生命予後が不良になりうる全身型種痘様水疱症においては、皮膚症状は前者に類似するものの光線照射による皮疹の誘発は困難であると報告されている³⁾。また遮光による予後への影響についての報告や介入研究はなく不明である。以上より、遮光が生命予後を改善するという報告はないが、古典型種痘様水疱症においては症状緩和目的に遮光することは推奨してよい。

🔍 文献検索式……▶ p.58 参照

📖 文献

- | | |
|---|--|
| 1) Gupta G, et al. : <i>J Am Acad Dermatol</i> 2000 ; 42(2 Pt 1) : 208-13 | 2) Sonnex TS, et al. : <i>Br J Dermatol</i> 1988 ; 118 : 101-8 |
| | 3) Iwatsuki K, et al. : <i>Arch Dermatol</i> 2006 ; 142 : 587-95 |

CQ18 ステロイド外用は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？

推奨とグレード

ステロイド外用は、種痘様水疱症の症状緩和に有用な可能性がある (2D)。

要約

ステロイド外用が予後に影響するかの根拠になる介入研究は存在しない。症例報告レベルで、皮膚症状の緩和に有用との報告が見られる。

解説

種痘様水疱症において、副腎皮質ステロイド外用が症状緩和に有効であった症例報告は複数見られるが^{1,2)}、一方で不応性であった症例報告も見られる³⁾。本ガイドラインで取り扱う全身型種痘様水疱症を含めて、ステロイド外用の生命予後を含むアウトカムへの有用性に関する介入研究は存在しない。皮膚症状の緩和を目的としてステロイド外用を推奨してよい。

🔍 文献検索式 ……▶ p.58 参照

📖 文献

- 1) Blackwell V, et al. : *Clin Exp Dermatol* 1998 ; 23 : 73-6 3) Yesudian PD, et al. : *Pediatr Dermatol* 2004 ; 21 : 555-7
 2) Brauns B, et al. : *J Dtsch Dermatol Ges* 2012 ; 10 : 923-4

CQ19 臓器病変のない種痘様水疱症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

推奨とグレード

臓器病変のない種痘様水疱症症例では一般的に予後良好であり、積極的な化学療法や造血幹細胞移植などの治療介入が必要となる症例は少ない(2C)。

要約

臓器病変のない種痘様水疱症症例では予後良好であり、積極的な化学療法や造血幹細胞移植などの治療介入が必要となる症例は少ないと考えられる。しかしながら、皮膚症状が軽快した後も、血液中のEBVが消失することはまれであり、長期の経過観察が必要である。

解説

Miyakeらによる後方視調査では、臓器病変のない古典型種痘様水疱症(11例)は、死亡例を認めず予後良好であった。一方、全身型種痘様水疱症は8例中3例、蚊刺過敏症合併例は5例中2例の死亡例があった¹⁾。

Kimuraらによる報告では、臓器障害のない古典型種痘様水疱症4例のうち、全身型種痘様水疱症に1例進展し、最終的に死亡した。残りの3例で皮膚症状は軽快し、無治療で経過観察されているが、血液中のEBV感染T細胞が消失した症例はなく、長期のフォローアップが必要と考えられる²⁾。

以上の結果から、臓器病変のない古典型種痘様水疱症症例では生命予後は良好であり、積極的な化学療法や造血幹細胞移植などの治療介入が必要となる症例は少ないと考えられる。しかし、全身症状を伴う種痘様水疱症への進展例および蚊刺過敏症合併例では予後不良となり、臓器病変のない古典型種痘様水疱症とは別に議論が必要である。本ガイドラインでは全身型種痘様水疱症は、CAEBVの範疇に含めている。蚊刺過敏症合併例は蚊刺過敏症に準じて対応すべきであろう。

🔍 文献検索式 ……▶ p.59 参照

📖 文献

- 1) Miyake T, et al. : *Br J Dermatol* 2015 ; 172 : 56-63 2) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86

4 蚊刺過敏症

CQ20 蚊刺過敏症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用いEBVゲノムを検出することが推奨されるか？

推奨とグレード

蚊刺過敏症の診断や病勢の評価に末梢血の検体を用いて、リアルタイムPCR法によりEBV DNAを定量することを推奨する(2C)。

EBV DNA量を示す単位はコピー/ μgDNA (IU/ μgDNA)を使用することを推奨する(2C)。

要約

蚊刺過敏症では、来院時には潰瘍化・癬痕化した皮膚病変しかなく生検しても感染細胞を特定できないことが多く、病理組織診断をする意義は低い。また、本症では末梢血中のEBV DNA量が高値を示すことが多い。そのため、蚊刺過敏症の診断や病勢の評価には、末梢血の検体を用いて、リアルタイムPCR法でEBV DNAを定量することが推奨される。EBV DNA量を示す単位は、CAEBVに準じて、コピー/ μgDNA を用いた表記が勧められる。

解説

蚊刺過敏症では、皮膚病変部では感染細胞に対する反応性リンパ球が多く存在するため、組織中のEBV感染細胞が比較的少ない^{1,2)}。また、種痘様水疱症と異なり、来院時には潰瘍化・癬痕化した皮膚病変しかなく、生検しても感染細胞を特定できないことが多い³⁻⁵⁾。よって、侵襲性のある皮膚生検・病理組織診断をする意義は低い。蚊刺過敏症ではCAEBV同様、末梢血EBV DNA量は $>10^3$ コピー/ μgDNA と高値を示すことが多い^{4,6-8)}。蚊刺過敏症の診断には皮膚限局疾患であっても、末梢血DNAを用いたリアルタイムPCR法によるEBV定量解析による診断を推奨する。また、EBV DNA量を示す単位は、CAEBVに準じて、現時点ではコピー/ μgDNA を用いた表記が使用されることが多いが、国際単位(IU/ μgDNA)を使用する施設も存在し、併用されている。

抗EBV抗体価はVCA、EA高値でEBNAは時に陰性を示すことがある。また、抗体価パターンとしては、CAEBVと同じであり診断や病態の評価に用いることはできない。

🔍 文献検索式……▶ p.59 参照

📖 文献

- 1) Asada H, et al. : *Arch Dermatol* 2003 ; 139 : 1601-7
- 2) Asada H, et al. : *J Dermatol Sci* 2007 ; 45 : 153-60
- 3) Yamamoto T, et al. : *J Am Acad Dermatol* 2005 ; 53 : 912-4
- 4) Satoh M, et al. : *Eur J Dermatol* 2002 ; 12 : 381-4
- 5) 浅田秀夫 : 癌と化学療法 2013 ; 40 : 462-5
- 6) Kimura H, et al. : *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 : 132-6
- 7) Tokura Y, et al. : *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 569-78
- 8) Ishihara S, et al. : *Am J Hematol* 1997 ; 54 : 276-81

CQ21 蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？

推奨とグレード

蚊刺過敏症の全般的な長期予後は不良であるが、予後因子は明らかではない(2C)。

要約

わが国における蚊刺過敏症単独症例の予後解析では、6例中2例、および9例中4例の死亡例が報告されており、蚊刺過敏症の長期予後は不良である。一方、治療方針に有用な予後因子は不明である。

解説

Miyake らによる蚊刺過敏症と種痘様水疱症の後方視調査によると^{1,2)}、蚊刺過敏症のみの症例では6例中2例、蚊刺過敏症と種痘様水疱症合併例は5例中2例の死亡例を認め、主な死因は多臓器不全および移植関連合併症であった。また、Kimura らにより、わが国9症例の蚊刺過敏症における予後が報告されているが、多くが急性転化をきたし、移植を受けた7例中3例と、移植を受けなかったがHLHを合併した1例の計4例が死亡している³⁾。

種痘様水疱症に蚊刺過敏症を併せ行った統計学的解析では、(1)発症年齢が9歳以上、(2)皮膚病変での(ウイルスの前初期遺伝子であり活性化マーカーとされている)BZLF1 mRNAの発現陽性が、予後不良因子としてあげられている¹⁾。しかしながら、症例数が限られており、蚊刺過敏症の治療方針に有用な予後因子は不明である。

🔍 文献検索式 ……▶ p.60 参照

📖 文献

1) Miyake T, et al. : *Br J Dermatol* 2015 ; 172 : 56-63

3) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86

2) Poligone B : *Br J Dermatol* 2015 ; 172 : 5-6

CQ22 蚊刺過敏症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型やクローナリティは有用か？

推奨とグレード

蚊刺過敏症の予後・治療選択の評価において感染細胞の表現型やクローナリティの有用性は定まっていない(2D)。

要約

感染細胞の表現型やクローナリティの解析から、蚊刺過敏症と、本ガイドラインではCAEBVとして扱われる全身症状や臓器障害を伴う蚊刺過敏症とを区別することはできない。また、同解析が蚊刺過敏症の予後を予測するうえで有用であるというエビデンスは得られていない。


解説

末梢血や皮膚の生検材料を用いた解析から、蚊刺過敏症では全身症状や臓器障害の有無にかかわ

らず、EBV 感染細胞は主に NK 細胞であると報告されている¹⁾。また感染細胞のクローナリティに関しては、蚊刺過敏症と全身症状や臓器障害を伴い CAEBV として扱われる蚊刺過敏症のどちらも、モノクローナルである場合が多い。しかし一部の症例ではオリゴクローナル、ポリクローナルもとり得るとされる^{2,3)}。なお、EBV 感染細胞が NK 細胞の場合、T 細胞受容体の遺伝子再構成によるクローナリティ解析は一般に用いられず、EBV ターミナルリピートプローブを用いた Southern blot 法が使用される。

また NK 細胞表面の killer immunoglobulin-like receptor のレパトリー解析により治療効果を判定することができるとの報告があるが⁴⁾、その有用性は明らかではない。

したがって感染細胞の表現型やクローナリティの解析から、全身症状や臓器障害を伴わない蚊刺過敏症と、全身症状や臓器障害を伴い CAEBV として扱われる蚊刺過敏症を区別することは困難である。また、重症化や蚊刺過敏症から CAEBV への進展の予測も難しい。どちらの解析も蚊刺過敏症の病態解明や予後因子の評価のためには重要と考えられるものの、現時点では予後や治療選択の評価における有用性は明らかでない⁵⁾。

 文献検索式……▶ p.60 参照

 文献

- 1) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86
- 2) Ishihara S, et al. : *Am J Hematol* 1997 ; 54 : 276-81
- 3) Cohen JI, et al. : *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 1472-82

- 4) Sawada A, et al. : *Am J Hematol* 2006 ; 81 : 576-81
- 5) Miyake T, et al. : *Br J Dermatol* 2015 ; 172 : 56-63

CQ23 蚊刺過敏症では、蚊刺を避けることが予後の改善に有用か？

推奨とグレード


蚊刺により蚊刺過敏症は増悪するので、蚊刺の忌避は症状発現抑制に有用である (2D)。

要約

蚊刺過敏症において、蚊刺の忌避が生命予後を改善するかは不明であるが、多くの症例で発症のトリガーになっているので、蚊刺の忌避が症状の発現抑制に有用と考えられる。

解説

蚊刺過敏症は小児に好発し、蚊刺やまれにはワクチン接種などに引き続き¹⁾、局所の水疱や血疱形成から壊死・潰瘍化に至りうる。また全身症状として発熱を伴い、蚊刺後、数時間から数日の間に皮膚症状と発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫などの全身症状が出現し数日間持続する。上皮化は遷延し瘢痕を残して治癒する。このために厳密な蚊刺の忌避が症状の発現抑制に有用と考えられるが、蚊刺の忌避が生命予後を改善するかを検討した研究は存在しておらず不明である。

 文献検索式……▶ p.60 参照

 文献

- 1) Tokura Y, et al. : *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 569-78

CQ24 蚊刺過敏症にステロイド内服は推奨されるか？

推奨とグレード

蚊刺過敏症の症状緩和にステロイド内服は有用であり推奨する(2D)。

要約

蚊刺過敏症は根治的には多剤併用化学療法および造血幹細胞移植を検討する必要があるが、皮膚症状および発熱や肝障害など全身症状の一時的な緩和に短期間のステロイド内服は有用である。

解説

蚊刺過敏症では症状発現時に、多くの場合でCAEBVの状態でもある。このために生命予後が不良の症例が多い。蚊刺過敏症に対してのステロイド内服の有用性に関する比較対照研究はこれまでに行われていないが、数件の症例報告で短期的な症状緩和に有用と報告されている¹⁻³⁾。

🔍 文献検索式 ……▶ p.60 参照

📖 文献

- 1) Ohsawa T, et al. : *Acta Derm Venereol* 2001 ; 81 : 360-3
- 2) Yamamoto T, et al. : *J Am Acad Dermatol* 2005 ; 53 : 912-4
- 3) Matsunaga T, et al. : *Pediatr Transplant* 2009 ; 13 : 231-4

CQ25 臓器病変のない蚊刺過敏症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

推奨とグレード

臓器病変のない蚊刺過敏症症例の予後解析は症例数がまだ少ないが、造血幹細胞移植による治療介入が必要な可能性がある(2C)。

要約

臓器病変のない蚊刺過敏症患者での予後解析は症例数が少ないものの、全般的に長期予後は不良であることから、造血幹細胞移植による治療介入の必要な可能性がある。個々の症例における造血幹細胞移植の適応については、発症年齢やEBV活性化状態および個々の臨床経過によって治療介入を検討する。予後因子については不明の点が多いため、今後多数例での解析が必要である。

解説


Miyake らによる報告では、蚊刺過敏症単独症例では6例中2例、蚊刺過敏症と種痘様水疱症の合併例では5例中2例の死亡例があり、主な死因は多臓器不全および移植関連合併症であった¹⁾。Kimura らにより、全身症状のない蚊刺過敏症9例の臨床経過が解析されており、多くが急性転化をきたし、最終的に9例中7例が造血幹細胞移植を受けている。移植を受けた7例中3例と、移植を受けなかったがHLHを合併した1例の計4例が死亡している²⁾。

これらの結果から、臓器病変のない蚊刺過敏症患者での予後解析は、症例数が少ないものの全般的に予後不良であるため、造血幹細胞移植による治療介入の必要性は十分あると考えられる。個々

の症例における造血幹細胞移植の適応については、発症年齢やEBV活性化状態および臨床経過により検討する。

一方、予後因子については不明の点が多いため、今後多数例での解析が必要である。また化学療法の是非に関する十分なエビデンスはない。

蚊刺過敏症では全身症状や急性転化を伴うことが多い³⁾。本ガイドラインでは、全身症状を伴った蚊刺過敏症は、CAEBVの範疇に含めている。治療介入においても臓器病変のない蚊刺過敏症とは別に議論する必要がある。

 文献検索式……▶ p.61 参照

 文献

1) Miyake T, et al. : *Br J Dermatol* 2015 ; 172 : 56-63

3) Tokura Y, et al. : *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 569-78

2) Kimura H, et al. : *Blood* 2012 ; 119 : 673-86

●● 文献検索式

1. 慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)

CQ1 CAEBV の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？

Cochrane 142 件, PubMed 406 件, 医中誌 173 件, ハンドサーチより 5 件を抽出した。

[Cochrane](#) (2015/9/27)

- #1 MeSH descriptor : [Epstein-Barr Virus Infections]explode all trees
- #2 MeSH descriptor : [Herpesvirus 4, Human]explode all trees
- #3 "eb virus" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 ebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 "epstein barr" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6 "herpesvirus 4" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7 caebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
- #9 MeSH descriptor : [Diagnosis]explode all trees
- #10 MeSH descriptor : [DNA, Viral]explode all trees
- #11 MeSH descriptor : [Viral Load]explode all trees
- #12 genomes or genome : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #13 loads or load : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14 dna : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #15 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
- #16 #8 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

[PubMed](#) (2015/9/29)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND (caebv [TIAB] OR "chronic active epstein-barr" [TW] OR "chronic active eb virus" [TIAB] OR "chronic active ebv" [TIAB] OR "chronic ebv" [TIAB] OR "chronic eb virus" [TIAB]) AND ("Diagnosis, Differential" [MH] OR "Epstein-Barr Virus Infections/diagnosis" [MH] OR "DNA, Viral" [MH] OR "etiology" [SH] OR "Viral Load" [MH] OR genomes [TIAB] OR genome [TIAB] OR loads [TIAB] OR load [TIAB]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [PDAT] : "2015/06/30" [PDAT])

[医中誌](#) (2015/9/25)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (caebv/TA or 慢性活動性/TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic ebv"/AL or 慢性 ebv/TA or 慢性 eb ウイルス/AL or 慢性 eb ウイルス/TA or 慢性 epstein/AL) and (診断/TH or 診断/AL or ウイルス DNA/TH or 遺伝学的技法/TH or 臨床検査/TH or dna/TA or ゲノム/TA or genome/TA or 検査/AL or 陽性/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015) not PT=解説

CQ2 CAEBV 診断後の治療介入の判断に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？

Cochrane 139 件, PubMed 365 件, 医中誌 206 件, ハンドサーチより 8 件を抽出した。

[Cochrane](#) (2015/9/30)

- #1 MeSH descriptor : [Epstein-Barr Virus Infections]explode all trees
- #2 MeSH descriptor : [Herpesvirus 4, Human]explode all trees
- #3 "eb virus" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 ebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 "epstein barr" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6 "herpesvirus 4" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7 caebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
- #9 MeSH descriptor : [Immunophenotyping]explode all trees
- #10 MeSH descriptor : [Clinical Laboratory Techniques]explode all trees
- #11 MeSH descriptor : [Lymphocytes]explode all trees
- #12 MeSH descriptor : [Diagnosis]explode all trees
- #13 clonal or clonality : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14 MeSH descriptor : [DNA, Viral]explode all trees
- #15 MeSH descriptor : [RNA, Viral]explode all trees
- #16 MeSH descriptor : [Antigens, Viral]explode all trees
- #17 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16

#18 #8 and #17 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

[PubMed](#) (2015/9/30)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND (caebv [TIAB] OR "chronic active epstein-barr" [TW] OR "chronic active eb virus" [TIAB] OR "chronic active ebv" [TIAB] OR "chronic ebv" [TIAB] OR "chronic eb virus" [TIAB]) AND (Immunophenotyping [MH] OR "Clinical Laboratory Techniques" [MH] OR Lymphocytes [MH] OR Diagnosis [MH] OR "diagnosis" [SH] OR clonal [TIAB] OR clonality [TIAB] OR monoclonal [TIAB] OR polyclonal [TIAB] OR "Antigens, Viral" [MH] OR "RNA, Viral" [MH] OR "DNA, Viral" [MH]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [PDAT] : "2015/06/30" [PDAT])

[医中誌](#) (2015/9/29)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (caebv/TA or 慢性活動性/TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic ebv"/AL or 慢性 ebv/TA or 慢性 eb ウイルス/AL or 慢性 eb ウイルス/AL or 慢性 epstein/AL) and (診断/TH or 診断/AL or 遺伝学的技法/TH or リンパ球/TH or リンパ球/TA or クローナル/TA or クローナリティ/TA or クローナリティ/TA or clonality/TA or 陽性/TA or 観察/TA or 活性/TA) and (PT = 会議録除く and DT = 1900 : 2015) not PT = 解説

CQ3 CAEBV の治療方針決定に有用な予後因子は何か？

Cochrane 207 件, PubMed 401 件, 医中誌 162 件より 3 件を抽出した.

[Cochrane](#) (2015/10/5)

#1 MeSH descriptor : [Epstein-Barr Virus Infections]explode all trees

#2 MeSH descriptor : [Herpesvirus 4, Human]explode all trees

#3 "eb virus" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 ebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5 "epstein barr" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#6 "herpesvirus 4" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#7 caebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7

#9 MeSH descriptor : [Prognosis]explode all trees

#10 prognosis : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#11 MeSH descriptor : [Investigative Techniques]explode all trees

#12 MeSH descriptor : [Diagnosis]explode all trees

#13 diagnosis : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#14 diagnose : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#15 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

#16 #8 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

[PubMed](#) (2015/10/8)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND (caebv [TIAB] OR "chronic active epstein-barr" [TW] OR "chronic active eb virus" [TIAB] OR "chronic active ebv" [TIAB] OR "chronic ebv" [TIAB] OR "chronic eb virus" [TIAB]) AND (Prognosis [MH] OR prognosis [TIAB] OR "Investigative Techniques" [MH] OR "Diagnosis, Differential" [MH] OR "diagnosis" [SH] OR diagnosis [TIAB] OR "Therapeutics" [MH] OR "therapy" [SH] OR therapy [TIAB] OR therapies [TIAB] OR treatment [TIAB] OR treatments [TIAB] OR outcome [TIAB] OR outcomes [TIAB] OR "Time Factors" [MH] OR "complications" [SH]) AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [PDAT] : "2015/06/30" [PDAT])

[医中誌](#) (2015/10/2)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (caebv/TA or 慢性活動性/TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic ebv"/AL or 慢性 ebv/TA or 慢性 eb ウイルス/AL or 慢性 eb ウイルス/AL or 慢性 epstein/AL) and (予後/TH or 予後/AL or 調査研究法/TH or 診断/TH or 診断/AL or 観察/AL or 経過/AL) and (PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015) not PT = 解説

CQ4 CAEBV に化学療法は推奨されるか？

Cochrane 269 件, PubMed 57 件, 医中誌 147 件より 5 件を抽出した.

[Cochrane](#) (2015/10/5)

#1 MeSH descriptor : [Epstein-Barr Virus Infections]explode all trees

#2 MeSH descriptor : [Herpesvirus 4, Human]explode all trees

#3 "eb virus" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 ebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5 "epstein barr" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#6 "herpesvirus 4" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#7 caebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7

#9 MeSH descriptor : [Drug Therapy]explode all trees

#10 "drug therapy" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#11 MeSH descriptor : [Therapeutics]explode all trees

#12 therapy or therapeutic : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#13 chemotherapy : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#14 treatment or treated : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#15 regimen : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#16 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15

#17 #8 and #16 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

[PubMed](#) (2015/10/5)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND (caebv [TIAB] OR "chronic active epstein-barr" [TW] OR "chronic active eb virus" [TIAB] OR "chronic active ebv" [TIAB] OR "chronic ebv" [TIAB] OR "chronic eb virus" [TIAB]) AND ("Drug Therapy" [MH] OR "drug therapy" [SH] OR Therapeutics [MH] OR "therapeutic use" [SH] OR therapy [TW] OR therapeutic [TIAB] OR chemotherapy [TW] OR administration [TIAB]) AND ("Cohort Studies" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Randomized Controlled Trial" [PT] OR systematic [SB] OR "Support of Research" [PT]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [PDAT] : "2015/06/30" [PDAT])

[医中誌](#) (2015/10/6)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (caebv/TA or 慢性活動性/TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic ebv"/AL or 慢性 ebv/TA or 慢性 eb ウイルス/AL or 慢性 eb ウイルス/AL or 慢性 estein/AL) and (薬物療法/TH or 治療の利用/TH or 薬物療法/AL or 化学療法/AL or 治療/TH or 治療/AL or treatment/AL or treatments/AL or chop/TA or cyclophosphamide/TA or doxorubicin/TA or vincristine/TA or prednisolone/TA or rituximab/TA or acyclovir/TA or gancyclovir/TA or シクロホスファミド/TA or ドキソルビシン/TA or ビンクリスチン/TA or プレドニゾロン/TA or リツキシマブ/TA or 投与/TA) and (PT = 会議録除く and DT = 1900 : 2015) not PT = 解説

CQ5 CAEBV に造血幹細胞移植は推奨されるか？

Cochrane 95 件, PubMed 79 件, 医中誌 65 件, ハンドサーチより 8 件を抽出した。

[Cochrane](#) (2015/10/6)

#1 MeSH descriptor : [Epstein-Barr Virus Infections]explode all trees

#2 MeSH descriptor : [Herpesvirus 4, Human]explode all trees

#3 "eb virus" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 ebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5 "epstein barr" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#6 "herpesvirus 4" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#7 caebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7

#9 MeSH descriptor : [Cord Blood Stem Cell Transplantation]explode all trees

#10 MeSH descriptor : [Hematopoietic Stem Cell Transplantation]explode all trees

#11 MeSH descriptor : [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation]explode all trees

#12 MeSH descriptor : [Hematopoietic Stem Cells]explode all trees

#13 transplant : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#14 transplantation : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#15 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

#16 #8 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

[PubMed](#) (2015/10/6)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND (caebv [TIAB] OR "chronic active epstein-barr" [TW] OR "chronic active eb virus" [TIAB] OR "chronic active ebv" [TIAB] OR "chronic ebv" [TIAB] OR "chronic eb virus" [TIAB]) AND ("Cord Blood Stem Cell Transplantation" [MH] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation" [MH] OR "Peripheral Blood Stem Cell Transplantation" [MH] OR "Hematopoietic Stem Cells" [MH] OR transplant [TW] OR transplantation [TW]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [PDAT] : "2015/06/30" [PDAT])

[医中誌](#) (2015/10/6)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (caebv/TA or 慢性活動性/TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic ebv"/AL or 慢性 ebv/TA or 慢性 eb ウイルス/AL 慢性 eb ウイルス/AL or 慢性 epstein/AL) and (臍帯血移植/TH or 造血幹細胞移植/TH or 末梢血幹細胞移植/TH or 骨髄移植/TH or 造血幹細胞/TH or SCT/TA or 幹細胞移植/TA or 臍帯血移

植/TA or 骨髓移植/TA) and (PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015)

CQ6 全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

Cochrane 278 件, PubMed 185 件, 医中誌 209 件より 8 件を抽出した。

Cochrane (2015/10/8)

- #1 MeSH descriptor : [Epstein-Barr Virus Infections]explode all trees
- #2 MeSH descriptor : [Herpesvirus 4, Human]explode all trees
- #3 "eb virus" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 ebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 "epstein barr" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6 "herpesvirus 4" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7 caebv : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
- #9 MeSH descriptor : [Drug Therapy]explode all trees
- #10 "drug therapy" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #11 MeSH descriptor : [Therapeutics]explode all trees
- #12 therapy or therapeutic : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #13 chemotherapy : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14 treatment or treated : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #15 regimen : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #16 MeSH descriptor : [Cord Blood Stem Cell Transplantation]explode all trees
- #17 MeSH descriptor : [Hematopoietic Stem Cell Transplantation]explode all trees
- #18 MeSH descriptor : [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation]explode all trees
- #19 MeSH descriptor : [Hematopoietic Stem Cells]explode all trees
- #20 transplant : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #21 transplantation : ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #22 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
- #23 #8 and #22 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

PubMed (2015/10/7)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND (caebv [TIAB] OR "chronic active epstein-barr" [TW] OR "chronic active eb virus" [TIAB] OR "chronic active ebv" [TIAB] OR "chronic ebv" [TIAB] OR "chronic eb virus" [TIAB]) AND ("Drug Therapy" [MH] OR "drug therapy" [SH] OR Therapeutics [MH] OR "therapeutic use" [SH] OR therapy [TW] OR therapeutic [TIAB] OR chemotherapy [TW] OR administration [TIAB] OR "Cord Blood Stem Cell Transplantation" [MH] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation" [MH] OR "Peripheral Blood Stem Cell Transplantation" [MH] OR "Hematopoietic Stem Cells" [MH] OR transplant [TW] OR transplantation [TW] OR immunochemotherapy [TIAB] OR treatment [TIAB] OR treatments [TIAB] OR "Patient Acuity" [MH]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [PDAT] : "2015/06/30" [PDAT])

医中誌 (2015/10/7)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (caebv/TA or 慢性活動性/TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic EBV"/AL or 慢性 ebv/TA or 慢性 EB ウイルス/AL or 慢性 eb ウイルス/AL or 慢性 epstein/AL) and (薬物療法/TH or 治療の利用/TH or 薬物療法/AL or 化学療法/AL or 治療/TH or 治療/AL or treatment/AL or treatments/AL or chop/TA or cyclophosphamide/TA or doxorubicin/TA or vincristine/TA or prednisolone/TA or rituximab/TA or acyclovir/TA or gancyclovir/TA or シクロホスファミド/TA or ドキソルビシン/TA or ビンクリスチン/TA or プレドニゾロン/TA or リツキシマブ/TA or 投与/TA or 臍帯血移植/TH or 造血幹細胞移植/TH or 末梢血幹細胞移植/TH or 骨髓移植/TH or 造血幹細胞/TH or SCT/TA or 幹細胞移植/TA or 臍帯血移植/TA or 骨髓移植/TA or 移植/TA or 免疫療法/TH or 免疫療法/AL or 経過観察/AL or 出現/AL) and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015

2. EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)

CQ7 EBV-HLH の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？

Cochrane 3 件, PubMed 232 件, 医中誌 187 件, ハンドサーチより 4 件を抽出した。

Cochrane (2015/9/14)

- #1 MeSH descriptor : [Epstein-Barr Virus Infections]explode all trees
- #2 MeSH descriptor : [Herpesvirus 4, Human]explode all trees
- #3 "epstein barr" : ti,ab,kw

#4 ebv : ti,ab,kw

#5 eb virus : ti,ab,kw

#6 "herpesvirus 4" : ti,ab,kw

#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

#8 MeSH descriptor : [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic]explode all trees

#9 lymphohistiocytosis : ti,ab,kw

#10 hemophagocytic : ti,ab,kw

#11 haemophagocytic : ti,ab,kw

#12 ebv-hlh : ti,ab,kw

#13 hlh : ti,ab,kw

#14 hps : ti,ab,kw

#15 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

#16 #7 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Trials

[PubMed](#) (2015/9/5)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND ("Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic" [MH] OR hemophagocytic [TIAB] OR haemophagocytic [TIAB] OR "ebv-hlh" [TIAB] OR hlh [TIAB] OR hps [TIAB]) AND ("Microbiological Techniques" [MH] OR "Clinical Laboratory Techniques" [MH] OR "Genetic Techniques" [MH] OR "DNA, Viral" [MH] OR "Diagnosis" [MH] OR "RNA, Viral" [MH] OR "diagnosis" [SH] OR "etiology" [SH] OR "cytology" [SH] OR "virology" [SH] OR genome [TW]) AND ("Cohort Studies" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Randomized Controlled Trial" [PT] OR systematic [SB] OR "Support of Research" [PT]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [EDAT] : "2015/06/30" [EDAT])

[医中誌](#) (2015/9/7)

((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/AL or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA or hlh/TA or hps/TA) and (遺伝学的技法/TH or ウイルス DNA/TH or 臨床検査/TH or 診断/TH or dna/TA or ゲノム/TA or genome/TA or copy/TA or 検査/AL) and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015) not PT = 解説

CQ8 EBV の感染既往の評価に FA 法と EIA 法のどちらが推奨されるか?

Cochrane 3 件, PubMed 217 件, 医中誌 277 件, ハンドサーチより 4 件を抽出した。

[Cochrane](#) (2015/9/14)

CQ7 に同じ

[PubMed](#) (2015/10/8)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND ("Fluorescent Antibody Technique" [MAJR] OR "Immunoenzyme Techniques" [MAJR] OR "Serologic Tests" [MAJR]) AND (systematic [SB] OR "Sensitivity and Specificity" [MH] OR "Evaluation Studies" [PT] OR "Comparative Study" [PT] OR "Support of Research" [PT] OR "analysis" [SH] OR "immunology" [SH] OR "Epidemiologic Studies" [MH]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [EDAT] : "2015/06/30" [EDAT])

[医中誌](#) (2015/10/5)

((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (蛍光抗体法/TH or 酵素抗体法/TH or 血清学的検査/TH or 血清学的検査/TA or 血清 eb ウイルス抗体価/TA or 血清 ebv 抗体価/TA or eb ウイルス抗体価/TA or 蛍光抗体/TA or 免疫蛍光/TA or 蛍光タンパク/TA or ifa/TA or fa 法/TA or 酵素抗体/TA or eia/TA or elisa/TA or "enzyme-linked immunosorbent assay"/TA) and PT = 会議録除く and DT = 1900 : 2015) not PT = 解説

CQ9 EBV-HLH の診断・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か?

Cochrane 3 件, PubMed 197 件, 医中誌 234 件より 5 件を抽出した。

[Cochrane](#) (2015/9/14)

CQ7 に同じ

[PubMed](#) (2015/9/24)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND ("Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic" [MH] OR hemophagocytic [TIAB] OR haemophagocytic [TIAB] OR "ebv-hlh" [TIAB] OR hlh [TIAB] OR hps [TIAB]) AND (Immunophenotyping [MH] OR Lymphocytes [MH] OR Diagnosis [MH] OR Prognosis [MH] OR "diagnosis" [SH] OR clonal [TIAB] OR clonality [TIAB] OR monoclonal [TIAB] OR monoclonality [TIAB] OR oligoclonality [TIAB]) AND ("Cohort Studies" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Randomized Controlled Trial" [PT] OR systematic [SB] OR "Support of Research" [PT]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [EDAT] : "2015/06/30" [EDAT])

医中誌(2015/9/24)

((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/AL or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA or hlh/TA or hps/TA) and (診断/TH or リンパ球/TH or リンパ球/TA or 同定/TA or 陽性/TA or 抗体価/TA or クロロナル/TA or クロナリティ/TA or 診断/AL or 予後/AL) and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015) not PT = 解説

QC10 初感染 EBV-HLH の治療開始基準として推奨されるものはあるか？

Cochrane 3 件, PubMed 100 件, 医中誌 177 件, ハンドサーチより 8 件を抽出した。

Cochrane(2015/9/14)

CQ7 に同じ

PubMed(2015/9/8)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND ("Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic" [MH] OR hemophagocytic [TIAB] OR haemophagocytic [TIAB] OR "ebv-hlh" [TIAB] OR hlh [TIAB] OR hps [TIAB]) AND (("Clinical Laboratory Techniques" [MH] AND "diagnosis" [SH]) OR "Treatment Outcome" [MH] OR "Remission Induction" [MH] OR laboratory [TW]) AND ("Cohort Studies" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Randomized Controlled Trial" [PT] OR systematic [SB] OR "Support of Research" [PT]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [EDAT] : "2015/06/30" [EDAT])

医中誌(2015/9/17)

((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/AL or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA or hlh/TA or hps/TA) and (臨床検査/TH or 治療成績/TH or 寛解導入/TH or 所見/TA or 検査/AL or 検出/TA) and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015) not PT = 解説

QC11 初感染 EBV-HLH にどのような免疫調整療法, 化学療法が推奨されるか？

Cochrane 3 件, PubMed 110 件, 医中誌 152 件より 18 件を抽出した。

Cochrane(2015/9/14)

CQ7 に同じ

PubMed(2015/9/15)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND ("Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic" [MH] OR hemophagocytic [TIAB] OR haemophagocytic [TIAB] OR "ebv-hlh" [TIAB] OR hlh [TIAB] OR hps [TIAB]) AND (Immunotherapy [MH] OR "Drug Therapy" [MH] OR "Immunoglobulins, Intravenous" [MH] OR "Antibiotics, Antineoplastic" [PA] OR "Antineoplastic Agents" [PA] OR "Antineoplastic Agents, Alkylating" [PA] OR "Antineoplastic Agents, Hormonal" [PA] OR "Antineoplastic Agents, Phytogetic" [PA] OR "Anti-Inflammatory Agents" [PA] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" [PA] OR "Immunosuppressive Agents" [PA] OR "Antiviral agents" [PA] OR "therapeutic use" [SH] OR "drug therapy" [SH] OR treatment [TW] OR treatments [TW] OR chemotherapy [TW] OR immunotherapy [TW] OR regimen [TW] OR intravenous immunoglobulin [TW]) AND ("Cohort Studies" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Randomized Controlled Trial" [PT] OR systematic [SB] OR "Support of Research" [PT]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [EDAT] : "2015/06/30" [EDAT])

医中誌(2015/9/19)

((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/AL or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA or hlh/TA or hps/TA) and (治療的利用/TH or 薬物療法/TH or 治療的利用/AL or 薬物療法/AL or 化学療法/TA or ステロイドバルス/TA) and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015) not PT = 解説

QC12 治療抵抗性の EBV-HLH の鑑別診断に対してどのように精査を進めるか？

Cochrane 3 件, PubMed 85 件, 医中誌 175, ハンドサーチより 10 件を抽出した。

Cochrane(2015/9/14)

CQ7 に同じ

PubMed(2015/9/8)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND ("Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic" [MH] OR hemophagocytic [TIAB] OR haemophagocytic [TIAB] OR "ebv-hlh" [TIAB] OR hlh [TIAB] OR hps [TIAB]) AND ("Diagnosis, Differential" [MH] OR "Epstein-Barr Virus Infections/complications" [MAJR] OR differential [TW] OR complication [TW] OR complicated [TW] OR secondary [TW] OR suspicion [TW]) AND ("Cohort Studies" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Randomized Controlled Trial" [PT] OR systematic [SB] OR "Support of Research" [PT]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [EDAT] : "2015/06/30" [EDAT])

医中誌 (2015/9/17)

((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/TA or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA or hlh/TA or hps/TA) and (鑑別診断/TH or 基礎疾患/TA or 続発/TA or 鑑別/TA or 合併/AL) and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015) not PT = 解説

CQ13 治療抵抗性の EBV-HLH に造血幹細胞移植は推奨されるか？

Cochrane 3 件, PubMed 42 件, 医中誌より 88 件, ハンドサーチより 10 件を抽出した。

Cochrane (2015/9/14)

CQ7 に同じ

PubMed (2015/9/17)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND ("Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic" [MH] OR hemophagocytic [TIAB] OR haemophagocytic [TIAB] OR "ebv-hlh" [TIAB] OR hlh [TIAB] OR hps [TIAB]) AND ("Cord Blood Stem Cell Transplantation" [MH] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation" [MH] OR "peripheral blood stem cell transplantation" [MH] OR "Hematopoietic Stem Cells" [MH] OR transplant [TW] OR transplantation [TW]) AND ("Cohort Studies" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Randomized Controlled Trial" [PT] OR systematic [SB] OR "Support of Research" [PT]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [EDAT] : "2015/06/30" [EDAT])

医中誌 (2015/9/17)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/TA or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA or hlh/TA or hps/TA) and (臍帯血移植/TH or 造血幹細胞移植/TH or 末梢血幹細胞移植/TH or 骨髄移植/TH or 造血幹細胞/TH or sct/TA or 幹細胞移植/TA or 臍帯血移植/TA or 骨髄移植/TA) and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015

3. 種痘様水疱症

CQ14 種痘様水疱症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？

Cochrane 0 件, PubMed 58 件, 医中誌 83 件, ハンドサーチより 4 件を抽出した。

Cochrane (2015/9/14)

#1 MeSH descriptor : [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

#2 MeSH descriptor : [Herpesvirus,4 Human] explode all trees

#3 "epstein barr" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 "eb virus" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5 "ebv" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#6 "herpesvirus 4" (Word variations have been searched)

#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

#8 MeSH descriptor : [Hydroa vacciniforme] explode all trees

#9 "hydroa vacciniforme" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#10 "hv" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#11 "hvl" : ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#12 #8 or #9 or #10 or #11

#13 #7 and #12 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Trials

PubMed (2015/9/24)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH] OR "Herpesvirus 4, Human" [MH] OR "epstein-barr" [TIAB] OR "epstein-barr virus" [TIAB] OR "eb virus" [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND ("Hydroa Vacciniforme" [MH] OR "hydroa vacciniforme" [TIAB] OR "hydroa vacciniforme-like lymphoma" [TIAB] OR hv [TIAB] OR hvl [TIAB]) AND ("Viral Load" [MH] OR genomes [TIAB] OR genome [TIAB] OR loads [TIAB] OR load [TIAB] OR "epstein-barr virus encoded rna" [TW] OR eber [TIAB] OR "RNA, Viral" [MH] OR "DNA, Viral" [MH] OR viral [TW]) AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("0000" [PDAT] : "2015/06/30" [PDAT])

医中誌 (2015/9/17)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (水疱症-種痘様/TH or 種痘様水疱/TA or "hydroa vacciniforme"/TA) and (診断/TH or 診断/AL or SH = 病因, 合併症 or ウイルス DNA/TH or pcr/AL or 陽性/AL or コピー数/AL) and DT = 1900 : 2015 and PT = 会議録除く

CQ15 種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？

Cochrane 0 件, PubMed 90 件, 医中誌 67 件, ハンドサーチより 4 件を抽出した。

Cochrane(2015/9/14)

CQ14 に同じ

PubMed(2015/9/17)

"Epstein-Barr Virus Infections" [MH]OR "Herpesvirus 4, Human" [MH]OR "epstein-barr" [TIAB]OR "epstein-barr virus" [TIAB]OR "eb virus" [TIAB]OR ebv[TIAB])AND("Hydroa Vacciniforme" [MH]OR "hydroa vacciniforme" [TIAB]OR hv[TIAB]OR hvl[TIAB])AND(Prognosis[MH]OR prognosis[TIAB]OR "Investigative Techniques" [MH]OR "Diagnosis, Differential" [MH]OR "diagnosis" [SH]OR diagnosis[TIAB])AND(English[LA]OR Japanese[LA])AND("0000" [PDAT] : "2015/06/30" [PDAT])

医中誌(2015/9/19)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA)and(水疱症-種痘様/TH or 種痘様水疱/TA or "hydroa vacciniforme"/TA)and(予後/TH or 予後/AL or 調査研究法/TH or 鑑別診断/TH or 診断/AL or 観察/AL)and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015

CQ16 種痘様水疱症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？

Cochrane 0 件, PubMed 90 件, 医中誌 88 件より 5 件を抽出した。

Cochrane(2015/9/14)

CQ14 に同じ

PubMed(2015/9/10)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH]OR "Herpesvirus 4, Human" [MH]OR "epstein-barr" [TIAB]OR "epstein-barr virus" [TIAB]OR "eb virus" [TIAB]OR ebv[TIAB])AND("Hydroa Vacciniforme" [MH]OR "hydroa vacciniforme" [TIAB]OR hv[TIAB]OR hvl[TIAB])AND(Prognosis[MH]OR prognosis[TW]OR "diagnosis" [SH]OR Immunophenotyping[MH]OR clonal[TIAB]OR clonality[TIAB]OR monoclonal[TIAB]OR "Clinical Laboratory Techniques" [MH]OR Lymphocytes[MH]OR Lymphoma[MH])AND(English[LA]OR Japanese[LA])AND("0000" [PDAT] : "2015/06/30" [PDAT])

医中誌(2015/9/17)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA)and(水疱症-種痘様/TH or 種痘様水疱/TA or "hydroa vacciniforme"/TA)and(臨床検査/TH or 診断/TH or 診断/AL or SH = 合併症 or 予後/TH or 予後/AL or クローナル/AL or クローナリティ/AL or クロナリティ/AL or リンパ球/TH or 組織/AL)and PT = 会議録除く

CQ17 遮光は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？

Cochrane 0 件, PubMed 47 件, 医中誌 72 件より 3 件を抽出した。

Cochrane(2015/9/14)

CQ14 に同じ

PubMed(2015/9/21)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH]OR "Herpesvirus 4, Human" [MH]OR "epstein-barr" [TIAB]OR "epstein-barr virus" [TIAB]OR "eb virus" [TIAB]OR ebv[TIAB])AND("Hydroa Vacciniforme" [MH]OR "hydroa vacciniforme" [TIAB]OR "hydroa vacciniforme-like lymphoma" [TIAB]OR hv[TIAB]OR hvl[TIAB])OR "Hydroa Vacciniforme" [MAJR]AND("Sunscreening Agents" [MH]OR "Sun Protection Factor" [MH]OR "Ultraviolet Rays" [MH]OR Sunlight[MH]OR sun[TW]OR uv[TIAB]OR photo[TIAB]OR phototest[TIAB])AND(English[LA]OR Japanese[LA])AND("0000" [PDAT] : "2015/06/30" [PDAT])

医中誌(2015/9/21)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA)and(種痘/TA or 水疱/TA or "Hydroa vacciniforme"/TA)or(水疱症-種痘様/TH)and(日焼け止め/TH or 遮光/AL or 日光/TH or 光/AL)and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015

CQ18 ステロイド外用は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？

Cochrane 0 件, PubMed 17 件, 医中誌 39 件, ハンドサーチより 3 件を抽出した。

Cochrane(2015/9/14)

CQ14 に同じ

PubMed(2015/9/22)

("Epstein-Barr Virus Infections" [MH]OR "Herpesvirus 4, Human" [MH]OR "epstein-barr" [TIAB]OR "epstein-barr virus" [TIAB]OR "eb virus" [TIAB]OR ebv[TIAB])AND("hydroa vacciniforme" [TIAB]OR hv[TIAB]OR hvl[TIAB])OR "Hydroa Vacciniforme" [MH]AND("Adrenal Cortex Hormones" [PA]OR "Adrenal Cortex Hormones" [MH]OR "Administration, Cutaneous" [MH]OR Steroids[MH]OR steroids[TIAB]OR "Immunosuppressive Agents" [PA])AND Humans[MH]AND(English[LA]OR Japanese[LA])AND("0000" [PDAT] : "2015/06/30" [PDAT])

医中誌(2015/9/21)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA)and(種痘/TA or 水疱/TA or "hydroa vacciniforme"/TA)or(水疱症-種痘様/TH)and(経皮投与/TH or 副腎皮質ホルモン/TH or Steroids/TH or ステロイド/AL)and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT =

1900 : 2015

CQ19 臓器病変のない種痘様水疱症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

Cochrane 0 件, PubMed 76 件, 医中誌 93 件, ハンドサーチより 2 件を抽出した。

Cochrane(2015/9/14)

CQ14 に同じ

PubMed(2015/9/25)

("Epstein-Barr Virus Infections"[MH]OR "Herpesvirus 4, Human"[MH]OR "epstein-barr"[TIAB]OR "epstein-barr virus"[TIAB]OR "eb virus"[TIAB]OR ebv[TIAB])AND("hydroa vacciniforme"[TIAB]OR hv[TIAB]OR hvl[TIAB])OR "Hydroa Vacciniforme"[MH]AND("Drug Therapy"[MH]OR "drug therapy"[SH]OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[MH]OR transplantation[TW]OR Therapeutics[MH]OR "therapy"[SH]OR therapy[TW]OR treatment[TW]OR chemotherapy[TW]OR "Patient Acuity"[MH])AND(English[LA]OR Japanese[LA])AND("0000"[PDAT]:"2015/06/30"[PDAT])

医中誌(2015/9/23)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA)and(種痘/TA or 水疱/TA or "Hydroa vacciniforme"/TA)or(水疱症-種痘様/TH)and(薬物療法/TH or 治療の利用/TH or 薬物療法/AL or 化学療法/AL or 移植/TH or 移植/AL or 免疫調節/TH or 治療/TH or 治療/AL)and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900 : 2015

4. 蚊刺過敏症

CQ20 蚊刺過敏症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用いEBVゲノムを検出することが推奨されるか？

Cochrane 0 件, PubMed 99 件, 医中誌 92 件, ハンドサーチより 8 件を抽出した。

Cochrane(2015/9/15)

#1 MeSH descriptor : [Epstein-Barr Virus Infections]explode all trees

#2 MeSH descriptor : [Herpesvirus 4, Human]explode all trees

#3 "epstein barr" : ti,ab,kw

#4 ebv : ti,ab,kw

#5 "eb virus" : ti,ab,kw

#6 "herpesvirus 4" : ti,ab,kw

#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

#8 MeSH descriptor : [Culicidae]explode all trees

#9 MeSH descriptor : [Insect Bites and Stings]explode all trees

#10 culicidae : ti,ab,kw

#11 "insect bites and stings" : ti,ab,kw

#12 "insect bites" : ti,ab,kw

#13 stings : ti,ab,kw

#14 hmb : ti,ab,kw

#15 mosquito : ti,ab,kw

#16 "hypersensitivity to mosquito bites" : ti,ab,kw

#17 bite : ti,ab,kw

#18 bites : ti,ab,kw

#19 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17

#20 #7 and #19 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Trials

PubMed(2015/9/7)

(("Epstein-Barr Virus Infections"[MH]OR "Herpesvirus 4, Human"[MH]OR "epstein-barr"[TIAB]OR "epstein-barr virus"[TIAB]OR "eb virus"[TIAB]OR ebv[TIAB])AND(Culicidae[MH]OR "Insect Bites and Stings"[MH]OR hmb[TIAB]OR mosquito[TIAB])OR "hypersensitivity to mosquito bites"[TIAB])AND("Clinical Laboratory Techniques"[MH]OR "Genetic Techniques"[MH]OR "DNA, Viral"[MH]OR "Diagnosis"[MH]OR "RNA, Viral"[MH]AND "diagnosis"[SH]OR "etiology"[SH]OR "cytology"[SH]OR "virology"[SH]OR biopsy[TW])AND Humans[MH]AND(English[LA]OR Japanese[LA])AND("0000"[EDAT]:"2015/06/30"[EDAT])

医中誌(2015/9/24)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA)and(咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺傷/TH or 昆虫アレルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA)and(臨床検査/TH or 遺伝学的技法/TH or ウイルス DNA/TH or 診断/TH or 診断/AL or dna/TA or ゲノム/TH)and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900 : 2015

CQ21 蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？

Cochrane 0 件, PubMed 87 件, 医中誌 92 件, ハンドサーチより 3 件を抽出した。

[Cochrane](#) (2015/9/15)

CQ20 に同じ

[PubMed](#) (2015/9/25)

((“Epstein-Barr Virus Infections” [MH] OR “Herpesvirus 4, Human” [MH] OR “epstein-barr” [TIAB] OR “epstein-barr virus” [TIAB] OR “eb virus” [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND (Culicidae [MH] OR “Insect Bites and Stings” [MH] OR hmb [TIAB] OR mosquito [TIAB] OR “hypersensitivity to mosquito bites” [TIAB]) AND (“Investigative Techniques” [MH] OR Diagnosis [MH] OR “diagnosis” [SH] OR diagnosis [TIAB] OR Prognosis [MH] OR prognosis [TIAB] OR “Patient Acuity” [MH]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND (“0000” [EDAT] : “2015/06/30” [EDAT]))

[医中誌](#) (2015/9/24)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or “epstein barr” /TA or eb ウイルス/TA or “eb virus” /TA or ebv/TA) and (咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺傷/TH or 昆虫アレルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA) and (調査研究法/TH or 予後/AL or 診断/AL or 観察/AL) and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015

CQ22 蚊刺過敏症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型やクローナリティは有用か？

Cochrane 0 件, PubMed 89 件, 医中誌 49 件, ハンドサーチより 5 件を抽出した。

[Cochrane](#) (2015/9/15)

CQ20 に同じ

[PubMed](#) (2015/9/24)

((“Epstein-Barr Virus Infections” [MH] OR “Herpesvirus 4, Human” [MH] OR “epstein-barr” [TIAB] OR “epstein-barr virus” [TIAB] OR “eb virus” [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND (Culicidae [MH] OR “Insect Bites and Stings” [MH] OR hmb [TIAB] OR mosquito [TIAB] OR “hypersensitivity to mosquito bites” [TIAB]) AND (Immunophenotyping [MH] OR “Gene Expression” [MH] OR Lymphocytes [MH] OR Diagnosis [MH] OR “diagnosis” [SH] OR prognosis [TIAB] OR clonal [TIAB] OR clonality [TIAB]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND (“0000” [EDAT] : “2015/06/30” [EDAT]))

[医中誌](#) (2015/9/24)

((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or “epstein barr” /TA or eb ウイルス/TA or “eb virus” /TA or ebv/TA) and (咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺傷/TH or 昆虫アレルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA) and (診断/TH or リンパ球/TH or リンパ球/TA or 陽性/TA or 抗体価/TA or クローナリティ/TA or clonality/TA or 診断/AL or 予後/AL) and PT = 会議録除く and CK = ヒト and DT = 1900 : 2015) not PT = 解説

CQ23 蚊刺過敏症では、蚊刺を避けることが予後の改善に有用か？

Cochrane 0 件, PubMed 76 件, 医中誌 101 件より 1 件を抽出した。

[Cochrane](#) (2015/9/15)

CQ20 に同じ

[PubMed](#) (2015/10/8)

((“Epstein-Barr Virus Infections” [MH] OR “Herpesvirus 4, Human” [MH] OR “epstein-barr” [TIAB] OR “epstein-barr virus” [TIAB] OR “eb virus” [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND (Culicidae [MH] OR “Insect Bites and Stings” [MH] OR hmb [TIAB] OR mosquito [TIAB] OR “hypersensitivity to mosquito bites” [TIAB]) AND (Hypersensitivity [MH] OR “Patient Acuity” [MH] OR hypersensitivity [TIAB] OR severe [TW]) AND Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND (“0000” [EDAT] : “2015/06/30” [EDAT]))

[医中誌](#) (2015/10/8)

(Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or “epstein barr” /TA or eb ウイルス/TA or “eb virus” /TA or ebv/TA) and (咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺傷/TH or 昆虫アレルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA) and (皮膚疾患/TH or 皮膚症状/TH or PT = 症例報告 or 瘢痕/TA or 潰瘍/TA or 水疱/TA or 発熱/TA) and PT = 会議録除く and DT = 1900 : 2015

CQ24 蚊刺過敏症にステロイド内服は推奨されるか？

Cochrane 0 件, PubMed 21 件, 医中誌 60 件, ハンドサーチより 3 件を抽出した。

[Cochrane](#) (2015/9/15)

CQ20 に同じ

[PubMed](#) (2015/10/2)

((“Epstein-Barr Virus Infections” [MH] OR “Herpesvirus 4, Human” [MH] OR “epstein-barr” [TIAB] OR “epstein-barr virus” [TIAB] OR “eb virus” [TIAB] OR ebv [TIAB]) AND (Culicidae [MH] OR “Insect Bites and Stings” [MH] OR hmb [TIAB] OR mosquito [TIAB] OR “hypersensitivity to mosquito bites” [TIAB]) AND (“Drug Therapy” [MH] OR Steroids [MH] OR “Immunosuppressive Agents” [PA] OR “Antineoplastic Agents, Alkylating” [PA] OR “Adrenal Cortex Hormones” [PA] OR “therapeutic use” [SH] OR “drug therapy” [SH] OR chemotherapy [TIAB] OR steroid [TIAB] OR immunochemotherapy [TIAB]) AND Humans [MH] AND (English

[LA]OR Japanese[LA])AND("0000"[EDAT]: "2015/06/30"[EDAT])

医中誌(2015/9/30)

(Epstein-Barrウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or ebウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA)and(咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺傷/TH or 昆虫アレルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA)and(副腎皮質ホルモン/TH or Steroids/TH or 薬物療法/TH or 薬物療法/AL or 免疫抑制療法/TA or 化学療法/TA or ステロイド/TA or プレドニン/TA or 治療/AL)and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015

CQ25 臓器病変のない蚊刺過敏症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

Cochrane 0 件, PubMed 33 件, 医中誌 64 件, ハンドサーチより 3 件を抽出した。

Cochrane(2015/9/15)

CQ20 に同じ

PubMed(2015/10/2)

((("Epstein-Barr Virus Infections"[MH]OR "Herpesvirus 4, Human"[MH]OR "epstein-barr"[TIAB]OR "epstein-barr virus"[TIAB]OR "eb virus"[TIAB]OR ebv[TIAB]))AND(Culicidae[MH]OR "Insect Bites and Stings"[MH]OR hmb[TIAB]OR mosquito[TIAB])OR "hypersensitivity to mosquito bites"[TIAB])AND("Stem Cell Transplantation"[MH]OR "Bone Marrow Transplantation"[MH]OR "therapeutic use"[SH]OR "drug therapy"[SH]OR "therapy"[SH]OR immunotherapy[TIAB]OR transplant[TIAB]OR transplantation[TIAB]OR treatment[TIAB])AND(English[LA]OR Japanese[LA])AND("0000"[EDAT]: "2015/06/30"[EDAT]))

医中誌(2015/10/5)

(Epstein-Barrウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス4型/TH or epstein-barr/TA or "epstein barr"/TA or ebウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA)and(咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺傷/TH or 昆虫アレルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA)and(治療の利用/TH or 薬物療法/TH or 免疫療法/TH or 幹細胞移植/TH or 骨髄移植/TH or 治療的利用/AL or 治療/AL or 移植/TA)and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015



索引

和文

あ

悪性リンパ腫……………9

え

エトポシド……………12,29,37

エビデンスレベル……………5

か

化学療法……………29,31,37

家族性血球貪食性リンパ組織球症
……………38

肝障害……………28

感染細胞の表現型……………27,35,43,47

き

強度減弱処置……………31

く

クローナリティ……………27,35,43,47

け

蛍光抗体法……………33

血球貪食性リンパ組織球症

一, EB ウイルス関連……………11

一, 家族性……………38

血球貪食像……………19

こ

光線過敏症……………19

酵素抗体法……………33

抗体

一, EA……………34

一, EBNA……………34

一, VCA-IgG……………34

一, VCA-IgM……………34

高ビリルビン血症……………36

高フェリチン血症……………36

国際単位 (IU)……………27

古典型種痘様水疱症……………13,42

さ

臍帯血移植……………40

細胞傷害性顆粒……………16

し

シクロスポリン A……………37

シタラビン大量療法……………30

種痘様水疱症……………13,19

一, 古典型……………13,42

一, 全身型……………13,42

一, 類似リンパ腫……………22

小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リン

パ増殖症……………22

す

ステロイド外用……………44

ステロイド内服……………49

せ

全身型種痘様水疱症……………13,42

全生存率 (OS)……………28

そ

造血幹細胞移植……………10,49

一, 同種……………30,31,39

て

伝染性単核症様症状……………9

と

同種造血幹細胞移植……………30,31,39

ひ

ヒトスジシマカ……………14

皮膚潰瘍……………21

ふ

蚊刺過敏症……………14,21

ま

慢性活動性 EB ウイルス感染症

……………8

一 診断基準……………9

め

免疫調整療法……………12,37

り

リアルタイム PCR 法

……………26,33,41,46

療法

一, 化学……………29,31,37

一, シタラビン大量……………30

一, 免疫調整……………12,37

一, CHOP……………29

リンパ球浸潤……………16

わ

ワクチン接種……………48

欧 文

C

CAEBV (chronic activ Epstein-Barr virus infection) 8
 CHOP 療法 29
 Chronic active Epstein-Barr virus infection of T-and NK-cell type, systemic form 23

E

EA 抗体 34
 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 11
 — 診断基準 11
 EBEB (Epstein-Barr virus-encoded small RNA) 15
 EBEB-ISH (EBEB-*in situ* hybridization) 15,17,26,41
 EBNA 抗体 34
 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性疾患 39
 EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患 22
 EBV DNA 量 26,33,41,46

EBV-HLH (EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis) 11
 EIA (enzyme immunoassay) 33

F

FA (fluorescence antibody technique) 33

G

granzyme B 16

H

Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder 23

L

LMP1 (latent membrane protein 1) 15,17

M

Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 4,5

P

perforin 16

S

Severe mosquito bite allergy 23
 Southern blot 法 15
 Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood 23
 Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood 22

T

T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子 15
 TIA-1 (T-cell intracytoplasmic antigen-1) 16
 TR (terminal repeat) 15

V

VCA-IgG 抗体 34
 VCA-IgM 抗体 34

W

WHO 分類 22

- ・ **JCOPY** (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail : info@jcopy.or.jp)
の許諾を得てください。
- ・ 本書を無断で複製 (複写・スキャン・デジタルデータ化を含みます) する行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き禁じられています。大学・病院・企業などにおいて内部的に業務上使用する目的で上記行為を行うことも、私的使用には該当せず違法です。また、私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記行為を行うことは違法です。

まんせいかつどうせい 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 2016

ISBN978-4-7878-2282-6

2016年11月15日 初版第1刷発行

監 修 にほんしょうにかんせんしやうがくかい 日本小児感染症学会
発 行 者 藤実彰一
発 行 所 株式会社 診断と治療社
〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4 階
TEL : 03-3580-2750 (編集) 03-3580-2770 (営業)
FAX : 03-3580-2776
E-mail : hen@shindan.co.jp (編集)
eigyobu@shindan.co.jp (営業)
URL : <http://www.shindan.co.jp/>
装 丁 株式会社 呉事務所
印刷・製本 三報社印刷株式会社