

## 第 43 回日本小児感染症学会教育講演

## EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患に関する最新知見

木村 宏\*

## はじめに

Epstein-Barr virus (EBV) は伝染性単核症の原因ウイルスであり、バーキットリンパ腫・ホジキン病の一部・移植後リンパ増殖症など B 細胞リンパ腫/リンパ増殖性疾患と関連している。一方、EBV は B 細胞のみならず T 細胞・NK 細胞に感染し、さまざまな T/NK リンパ腫・白血病・リンパ増殖性疾患との関連が明らかにされてきた。慢性活動性 EBV 感染症、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)、種痘様水疱症、蚊刺過敏症は、EBV が T 細胞もしくは NK 細胞に感染することによって生じる T/NK リンパ増殖性疾患である。本症は難治であり、わが国をはじめとした東アジアの小児に多くみられる。なぜ、普遍的なウイルスである EBV が一部の小児に T/NK リンパ増殖性疾患をもたらすのか、EBV がどのような機序で T/NK 細胞に感染するのか、感染した T/NK 細胞がなぜ排除されないのかなど、その発症病理には不明な点が多い。2008 年に改訂された WHO のリンパ腫/白血病分類には、EBV 関連疾患として、小児全身性 EBV 陽性 T 細胞増殖症と種痘様水疱症様リンパ腫が新たに加わった。これら 2 つの疾患は、これまでわが国で慢性活動性 EBV 感染症、EBV 関連 HLH と診断されてきた患者群とオーバーラップする部分が多いものの、その疾患定義・位置づけについては不明瞭な点がある。本講演では、慢性活動性 EBV 感染症、EBV 関連

HLH を中心に、EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患の臨床像・発症病理・予後・治療を紹介するとともに、新 WHO リンパ腫/白血病分類における位置づけについても触れる。

## I. EBV の基本病態と T/NK 細胞感染のメカニズム

EBV は唾液を介し、咽頭上皮より侵入し、ナイーブ B 細胞に直接感染する。EBV は補体レセプターでもある CD21 分子と HLA Class II をレセプターとして B 細胞に吸着・侵入する。これらを発現していない T/NK 細胞に、どのようなメカニズムで EBV が感染するのかは不明である。伝染性単核症患者の末梢血や扁桃組織にて、EBV に感染した T/NK 細胞を認めたとの報告もあることから<sup>1,2)</sup>、EBV 初感染時には T/NK 細胞への感染が健常人でも起こっているのかもしれない。さらに一旦、EBV が T/NK 細胞に感染すると、極めて限られたウイルス遺伝子を発現し潜伏感染状態を維持するため、より宿主 CTL から逃れやすくなり、感染細胞が増殖していくと考えられている<sup>3)</sup>。

一方、一部の個体では宿主の細胞性免疫、ことに CTL や NK 細胞の機能不全が感染 T/NK 細胞の増大を招いている可能性がある<sup>4)</sup>。恐らくは、患者に潜在する免疫学的異常が EBV に感染した T/NK 細胞の増殖を許容しているのであろう。家族集積性がないことから、単一遺伝子欠損よりは

\* 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学 Hiroshi Kimura  
〔〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65〕

遺伝子型(SNP)やヒトゲノムコピー数多型(CNV)などのゲノム多様性に基づく遺伝的背景が関与している可能性があり、これらを明らかにするには大規模なゲノム関連遺伝子解析が必要となろう。

## II. EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患の疾患概念

EBV の初感染によって生ずる伝染性単核症は基本的に自然寛解する疾患であるが、ごくまれに HLH に進展する<sup>5)</sup>。さらに、わが国の小児を中心として、伝染性単核症様症状が持続的あるいは反復して現れ、末梢血中の EBV 感染細胞の増加を伴う疾患が存在し、慢性活動性 EBV 感染症と呼ばれてきた<sup>6)</sup>。EBV 関連 HLH および慢性活動性 EBV 感染症では EBV が B 細胞のみならず、T 細胞や NK 細胞に感染し、クローナリティをもって増殖している<sup>7-9)</sup>。さらに、種痘様水疱症および蚊刺過敏症と呼ばれる皮膚疾患が、EBV 感染と関係があることが明らかになってきた。両疾患とも、EBV 感染 T 細胞もしくは NK 細胞が病変局所、末梢血中に浸潤・増殖している。

2001 年に Kawa らは、新たにこれらを EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患と定義づけた<sup>10)</sup>。続いて Ohshima らは、同様の疾患定義に加え、病理組織およびクローナリティに基づいた 4 段階のカテゴリーを提唱した<sup>11)</sup>。

EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患は、一見免疫学的に正常で基礎疾患のない小児・若年成人において、EBV が感染した T 細胞もしくは NK 細胞がクローナリティをもって増殖・臓器浸潤し、多彩な症状を起こす疾患群である。先天性免疫不全や、医原性などの後天性免疫不全宿主に発生した T/NK リンパ腫/リンパ増殖症は除外される。節外性 NK/T リンパ腫、アグレッシブ NK 細胞性リンパ腫、末梢性 T 細胞性リンパ腫などのように、病理組織的に明らかに異型性をもった細胞の集簇を認める腫瘍性疾患とは一線を画する。ただし、これらの疾患との鑑別が困難なケースは多々ある<sup>12)</sup>。また、感染細胞のクローナリティが収束し遺伝子変異が集積することにより、節外性 NK/T リンパ腫やアグレッシブ NK 細胞性白血病に進展することが認められる<sup>13)</sup>。また極めて興味あることに、複数の細胞群に感染している患者が少

なからず存在し、特に T 細胞と NK 細胞の両方に感染している場合がある<sup>14,15)</sup>。

EBV 感染細胞はしばしば、肝臓、脾臓、リンパ節そして骨髄に認められ、ときに腸管や心筋をはじめとする筋層にも浸潤する<sup>11)</sup>。浸潤している EBV 感染細胞は通常小型で、明らかな異型性はない。不整な核や分裂を伴った多形性の中型から大型のリンパ球様細胞も認められることがある。感染細胞では EBV 感染の指標である EBV-encoded small RNA (EBER) が陽性である。EBV nuclear antigen (EBNA)-1 および latent membrane protein (LMP)-1 は陽性のことが多いが、EBNA-2, EBNA-3 は陰性であり、いわゆる type II 潜伏感染の様式をとる。前述のごとく、この潜伏感染様式では免疫原性が低い、あるいは免疫回避し得る抗原しか発現されていないために、宿主の細胞性免疫機構から逃れやすくなっている。

EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患は、臨床的に慢性活動性 EBV 感染症、EBV 関連 HLH、種痘様水疱症、蚊刺過敏症に分けることができる。それぞれの疾患定義は必ずしも定まっておらず、互いにオーバーラップする部分も多いが、各疾患の定義と概要について、以下に簡単に述べる。

### 1. 慢性活動性 EBV 感染症

慢性活動性 EBV 感染症は発熱、肝脾腫、頸部リンパ節腫脹などの伝染性単核症様症状が長期にわたり持続、あるいは再発する疾患である<sup>6,9)</sup>。その他、代表的な症状・徴候として、肝障害、貧血、血小板減少、脾機能亢進症、発疹、ぶどう膜炎、口腔内潰瘍、唾液腺炎、間質性肺炎、心筋炎、冠動脈瘤などがある<sup>13)</sup>。蚊刺過敏症や種痘様水疱症などの皮膚症状を伴うこともある。わが国および東アジアの慢性活動性 EBV 感染症は、EBV が T 細胞もしくは NK 細胞のいずれかに潜伏感染しているが、欧米の報告例では B 細胞によるものが多い<sup>16)</sup>。なお、今もって本症の疾患定義は完全には確定しておらず、報告者によってまちまちである。その背景として、本症がそもそも heterogeneous な疾患であること、小児期発症例と成人発症例で臨床像がやや異なること<sup>17,18)</sup>、民族差があることなどがあげられる<sup>16)</sup>。

## 2. EBV 関連 HLH

ウイルス感染に伴う血球貪食症候群は従来、virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) と呼ばれたが、近年では HLH と称されることが多い<sup>5)</sup>。EBV 関連 HLH は通常は EBV 初感染に引き続いて起こるが、既感染成人に発症することもある。EBV が CD8<sup>+</sup>T 細胞もしくは NK 細胞感染することに端を發し<sup>2)</sup>、高サイトカイン血症が生じ<sup>19)</sup>、マクロファージの異常な活性化から血球貪食による汎血球減少や多臓器不全に至る。

## 3. 種痘様水疱症 (hydroa vacciniforme)

本症は東アジアや中央アメリカ・南アメリカ・メキシコに住むアメリカ原住民の小児・若年成人に多発する<sup>20)</sup>。日光曝露により皮疹が頬、鼻、耳介、下口唇、手背に生じる。皮疹は水疱性丘疹が潰瘍形成し癬痕化する<sup>21)</sup>。初期の水疱性丘疹は壊死性、皮下腫瘍となり、発熱、悪心、リンパ節腫脹などの全身症状を伴うこともある。報告例における EBV 感染細胞のリンパ球亜集団は、CD8<sup>+</sup>T 細胞、CD4<sup>+</sup>T 細胞、NK 細胞などさまざまであるが、近年では  $\gamma\delta$ T 細胞の報告が多い<sup>22,23)</sup>。慢性活動性 EBV 感染症の部分症状として現れることもある。

## 4. 蚊刺過敏症 (severe mosquito bite allergy)

蚊刺過敏症は、蚊に刺された後、全身の高熱、蚊刺部の水疱・潰瘍・癬痕化を繰り返す疾病である<sup>24,25)</sup>。圧倒的に東アジアからの報告が多い。蚊刺部および末梢血中には EBV 感染 NK 細胞が認められる。種痘様水疱症と同様に、全身症状を全く伴わない蚊刺過敏症もあれば、慢性活動性 EBV 感染症の一症状として蚊刺過敏症を認める症例もある。なお蚊のみならず、他の虫刺やワクチン接種によっても本症が惹起されることがある。

## III. EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患の臨床像

前述のごとく、EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患の疾患定義は必ずしも定まっておらず、互いにオーバーラップする部分も多い。また、疾患定義が定まっていないがために、本症に対する治療方針も一貫していない。われわれは、本症の臨床病態を明らかにし、治療法の確立を目指して、本

疾患患者の臨床・病理・ウイルス学的な前方視的調査を行った<sup>26)</sup>。

対象は 1998 年以降、名古屋大学医学部に EBV 感染細胞の診断依頼があり、①末梢血中に有意な EBV-DNA の上昇を認め ( $10^{2.5}$  copies/ $\mu$ g DNA 以上)<sup>26,27)</sup>、②EBER 特異的プローブを用いた高感度特異的 EBV 感染細胞同定法もしくは磁気ビーズ法により<sup>22,28)</sup>、EBV が T 細胞または NK 細胞に感染していると診断された 108 症例である。①原発性もしくは続発性 (医原性を含む) 免疫不全患者、②病理組織診にて節外性 NK/T リンパ腫、アグレッシブ NK 細胞性白血病、末梢性 T 細胞リンパ腫と診断された症例は除外した。

患者は 108 例中、50 例が男性、58 例が女性で、発症年齢は 1~50 歳にわたっていた (中央値 8 歳)。小児期発症例が多かったが、20 代の若年成人のみならず 30~50 歳の成人も少なからず認められた。感染細胞による年齢差異は認められなかった。64 例が T 細胞に、44 例が NK 細胞に感染していた<sup>26)</sup>。

臨床的に上記の 4 疾患に分類すると、慢性活動性 EBV 感染症 80 例、EBV 関連 HLH 15 例、蚊刺過敏症 9 例、種痘様水疱症 4 例に分けられた<sup>26)</sup>。

慢性活動性 EBV 感染症では CD4<sup>+</sup>T 細胞、NK 細胞が多いものの、CD8<sup>+</sup>T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞に感染している症例も認められ、感染細胞はさまざまであった。一方、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症では CD8<sup>+</sup>T 細胞が、蚊刺過敏症では NK 細胞が、種痘様水疱症では  $\gamma\delta$ T 細胞が主たる感染細胞であった。以上のごとく臨床型別は EBV 感染細胞のフェノタイプと極めて密接に関連していた<sup>26)</sup>。

サザンブロット法による感染細胞のクローナリティを調べたところ、3/4 以上の患者ではモノクローナルであったが、一部の患者はオリゴクローナルもしくはポリクローナルであった。

## IV. EBV 陽性 T/NK リンパ増殖性疾患の予後と治療

観察期間中 47 例が臓器合併症などで死亡し、13 例は明白な白血病/リンパ腫に進展した。59 例が造血幹細胞移植を受け、そのうち 66% が生存し

ていた。多変量解析により、8歳以上の発症、肝障害が独立した生命予後不良因子であり、逆に移植を受けた患者は生命予後がよいことが示された<sup>26)</sup>。EBV 関連 HLH では、大量 $\gamma$ グロブリン静注やステロイドパルス療法などの免疫抑制療法や免疫化学療法 (etoposide+cyclosporine A+dexamethasone) により寛解に至った症例も少なからずみられた。一方、慢性活動性 EBV 感染症では、化学療法は無効もしくは一時的に有効であったにすぎず、持続的な寛解を維持できたのはほとんど移植であった。

移植を受けた 59 症例のうち、最終解析時に生存していたのは 39 例 (66%) であり、残りの 20 例が死亡していた。死因は多臓器不全が 5 例、頭蓋内出血が 5 例、敗血症 2 例などであったが、移植関連合併症による死亡が 15 例に上った。予後に関連する因子としては、移植時の年齢および疾病の活動性が低い患者の生存率が有意に高いという結果が得られた<sup>26)</sup>。

## V. 新 WHO 分類における位置づけ

2008 年に改訂された新 WHO リンパ腫分類では、全身性小児 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症と種痘様水疱症関連リンパ腫が、EBV 関連リンパ増殖性疾患として新たに独立疾患として掲載された<sup>20)</sup>。これら 2 つの疾患は、EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患患者とオーバーラップする部分が多いものの、その位置づけについては不明瞭である<sup>29)</sup>。

われわれは EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患と診断した 108 例を、新 WHO 分類の診断クライテリアに準じて分類してみた。診断時には 53 症例が全身性小児 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症に分類された<sup>26)</sup>。これらの患者における EBV 感染細胞の T 細胞亜分類はさまざまであった。13 例は種痘様水疱症関連リンパ腫に分類された。そのなかで 6 例は $\gamma\delta$ T 細胞への感染を認めた。一方、42 例はいずれにも分類されず、それらのほとんどは NK 細胞に感染していた。最終フォローアップ時に、再度分類を行ったところ、6 例が節外性 NK/T リンパ腫に、4 例がアグレッシブ NK 細胞性白血病に、3 例が末梢性 T 細胞リンパ腫に進展

していた。また、29 例は依然どこにも分類されず、それらのすべては NK 細胞性であった<sup>26)</sup>。以上のことより、新 WHO 分類では、EBV 関連 T リンパ増殖性疾患に関してはかなりの部分網羅しているものの、NK 細胞性のものはカバーされていないことが浮き彫りとなった。

## おわりに

EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患患者について概説し、非免疫不全宿主に発症した EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患患者 108 例に対する臨床・病理・ウイルス学的な前方視的調査結果を示した。今回の調査により得られた知見は、EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患の診断・治療介入決定に役立つであろう。また、今回われわれが明らかにした EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患の臨床像・病理・ウイルス学的特徴は、本症の発症病理への理解を深めるのみならず、近い将来行われる WHO 分類の改訂の際に、貴重な情報となり得ると考えられる。

## 文 献

- 1) Anagnostopoulos I, Hummel M, Kreschel C, et al : Morphology, immunophenotype, and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus-infected cells in acute infectious mononucleosis : implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus. *Blood* 85 : 744-750, 1995
- 2) Kasahara Y, Yachie A, Takei K, et al : Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Blood* 98 : 1882-1888, 2001
- 3) Rickinson AB, Kieff E : Epstein-Barr Virus and Its Replication. *Virology*, 5th ed, Vol. 2. (Knipe DM, Howly PM eds.). Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 2603-2654
- 4) Kimura H : Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection : is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol* 16 : 251-261, 2006
- 5) Imashuku S, Hibi S, Todo S : Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 130 : 352-357, 1997

- 6) Okano M, Matsumoto S, Osato T, et al : Severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. *Clin Microbiol Rev* 4 : 129-135, 1991
- 7) Kikuta H, Taguchi Y, Tomizawa K, et al : Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature* 333 : 455-457, 1988
- 8) Kawa-Ha K, Ishihara S, Ninomiya T, et al : CD3-negative lymphoproliferative disease of granular lymphocytes containing Epstein-Barr viral DNA. *J Clin Invest* 84 : 51-55, 1989
- 9) Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al : Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 98 : 280-286, 2001
- 10) Kawa K, Okamura T, Yagi K, et al : Mosquito allergy and Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease. *Blood* 98 : 3173-3174, 2001
- 11) Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, et al : Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults : overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int* 58 : 209-217, 2008
- 12) Takahashi E, Ohshima K, Kimura H, et al : Clinicopathological analysis of the age-related differences in patients with Epstein-Barr virus (EBV)-associated extranasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma with reference to the relationship with aggressive NK cell leukaemia and chronic active EBV infection-associated lymphoproliferative disorders. *Histopathology* 59 : 660-671, 2011
- 13) Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al : Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 187 : 527-533, 2003
- 14) Ohga S, Ishimura M, Yoshimoto G, et al : Clonal origin of Epstein-Barr virus (EBV)-infected T/NK-cell subpopulations in EBV-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood. *J Clin Virol* 51 : 31-37, 2011
- 15) Kawabe S, Ito Y, Gotoh K, et al : Application of flow cytometric in situ hybridization assay to Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases. *Cancer Sci* 103 : 1481-1488, 2012
- 16) Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, et al : Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease : a 28-year experience in the United States. *Blood* 117 : 5835-5849, 2011
- 17) Arai A, Imadome K, Watanabe Y, et al : Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection : a retrospective analysis. *Int J Hematol* 93 : 602-609, 2011
- 18) Isobe Y, Aritaka N, Setoguchi Y, et al : T/NK cell type chronic active Epstein-Barr virus disease in adults : an underlying condition for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoma. *J Clin Pathol* 65 : 278-282, 2012
- 19) Kawada J, Kimura H, Shibata Y, et al : Evaluation of apoptosis in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Virol* 78 : 400-407, 2006
- 20) Quintanilla-Martinez L, Kimura H, Jaffe ES : EBV + T-cell lymphoma of childhood. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds.). WHO Press, Lyon, 2008, 278-280
- 21) Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T, et al : Pathogenic link between hydroa vacciniforme and Epstein-Barr virus-associated hematologic disorders. *Arch Dermatol* 142 : 587-595, 2006
- 22) Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, et al : Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 200 : 1078-1087, 2009
- 23) Tanaka C, Hasegawa M, Fujimoto M, et al : Phenotypic analysis in a case of hydroa vacciniforme-like eruptions associated with chronic active Epstein-Barr virus disease of gammadelta T cells. *Br J Dermatol* 166 : 216-218, 2012
- 24) Ishihara S, Okada S, Wakiguchi H, et al : Clonal lymphoproliferation following chronic active Epstein-Barr virus infection and hypersensitivity to mosquito bites. *Am J Hematol* 54 : 276-281, 1997
- 25) Tokura Y, Ishihara S, Ohshima K, et al : Severe mosquito bite hypersensitivity, natural killer cell leukaemia, latent or chronic active Epstein-Barr virus infection and hydroa vacciniforme-like

- eruption. *Br J Dermatol* 138 : 905-906, 1998
- 26) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al : EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts : prospective analysis of 108 cases. *Blood* 119 : 673-686, 2012
- 27) Kimura H, Morita M, Yabuta Y, et al : Quantitative analysis of Epstein-Barr virus load by using a real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* 37 : 132-136, 1999
- 28) Kimura H, Hoshino Y, Hara S, et al : Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 191 : 531-539, 2005
- 29) Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, et al : Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts : a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008. *Ann Oncol* 20 : 1472-1482, 2009

\* \* \*