

慢性活動性 EB ウイルス病の 診療ガイドライン改訂と最近の話題

川 田 潤 一¹⁾

はじめに

慢性活動性 EB ウイルス病は、持続的な伝染性単核症様症状を呈する予後不良な EB ウイルス関連疾患である。本総説では、2016 年に発刊され 2023 年に改訂された診療ガイドラインの内容に加えて、病態に関する最近の知見について概説する。

1. EB ウイルスと慢性活動性 EB ウイルス病

エプスタイン・バーウイルス (Epstein-Barr virus; EBV) は 1964 年にバーキットリンパ腫患者から分離されたウイルスであり、現在ではヘルペスウイルス科の γ ヘルペス亜科に分類されている。EBV は最初に発見されたヒト腫瘍ウイルスであり、バーキットリンパ腫以外にもホジキンリンパ腫、上咽頭癌、胃癌などとの関連も知られている。EBV は 95% の人が生涯に一度は感染する普遍的なウイルスである。EBV は多くの場合、唾液を介して咽頭に存在する B 細胞に感染すると考えられている。感染した B 細胞は増殖しながらリンパ組織から末梢血へ感染を拡大するが、NK 細胞および細胞障害性 T 細胞などの免疫応答によって制御される。EBV 初感染の際に発熱、咽頭痛、リンパ節腫脹などを呈した場合に伝染性単核症として

臨床診断されるが、乳幼児期の EBV 初感染は不顕性感染のことも多い。

一方で、1980 年代から伝染性単核症様症状を繰り返し、EBV 関連抗体が高値を示す疾患の存在が報告されるようになった^{1, 2)}。それらの疾患は主に慢性活動性 EBV 感染症 (chronic active EBV infection; CAEBV) と呼ばれ、診断基準が提唱されるとともに、臨床像や病態に関する研究が行われてきた。また、わが国においても、2014 年に CAEBV のガイドライン作成に関する研究班が組織され「慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン」が 2016 年に発刊された³⁾。

CAEBV は、EBV 感染に関連して発熱やリンパ節腫脹などの症状が持続する疾患であるが、伝染性単核症とは大きく病態が異なり概して予後不良な疾患である。また、後述のように近年の研究結果から CAEBV は腫瘍性疾患としての性格が強いことが、より明らかになった。そのため、慢性活動性 EBV “感染症” という疾患名が病態に即しておらず、患者や担当医に誤った概念を想起させる懸念が指摘されていた。一方で、海外では本疾患に対して 2000 年代後半から「chronic active EBV “disease”」という呼称がしばしば用いられるようになった⁴⁾。これらの背景を考慮し、2023 年に改

1) 藤田医科大学小児科学

連絡先：川田潤一 〒470-1192 豊明市杣掛町田楽ヶ窪 1 番地 98 藤田医科大学小児科学

訂された診療ガイドライン（以下、診療ガイドライン 2023）では、慢性活動性 EBV “病” という表記が用いられることになった^{5, 6)}。疾患名の表記が変更になったものの、慢性活動性 EBV 病の略語は CAEBV のままであり、変更に伴う大きな混乱はないものと考えられる。また、2022 年に改訂された WHO 分類第 5 版では「systemic chronic active EBV disease」の病名が小児 EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患の一つとしてあげられており、日本での CAEBV に相当する疾患である⁷⁾。

II. CAEBV の病態および発症機序

EBV は一般的に B 細胞に潜伏感染するが、CAEBV では B 細胞ではなく T または NK 細胞に EBV が持続感染していることが大きな特徴である^{8, 9)}。欧米では B 細胞型の CAEBV の報告が散見されるが、日本を含む東アジアで多くみられる CAEBV では、EBV は T 細胞もしくは NK 細胞に感染している¹⁰⁾。

CAEBV では EBV 感染細胞が免疫応答を回避し、さまざまな臓器に浸潤し増殖することで、多彩な症状を呈すると考えられている。種痘様水疱症リンパ増殖異常症（hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder）では、EBV に感染した T 細胞が日光曝露部に浸潤し、水疱性丘疹を形成している。一方で、重症蚊刺アレルギー（severe mosquito bite allergy）では、EBV に感染した NK 細胞が、蚊刺刺激によって皮膚に浸潤し、水疱や潰瘍形成をきたすと考えられている¹¹⁾。

なぜ EBV が B 細胞ではなく T 細胞や NK 細胞に感染するのかが解明されていない¹²⁾。近年、中国から報告されたシングルセル解析の結果では、CAEBV 患者では骨髄の造血幹細胞の 4.3% に EBV が感染しており、EBV 感染細胞の割合は細胞の分化に伴い増加していることが示された¹³⁾。これらの結果は、EBV が造血幹細胞に感染し、EBV 感染細胞が分化、増殖することが CAEBV の発症に関与することを示唆している。また、CAEBV に対する造血幹細胞の有用性を考えるうえでも重要な知見である。

日本で行われた CAEBV の包括的ゲノム解析では、EBV の感染した T 細胞や NK 細胞に、リン

パ腫でみられるような「ドライバー遺伝子変異」と呼ばれる、腫瘍の発生や進展に重要な役割を果たす遺伝子変異を獲得していることが示されている¹⁴⁾。さらに、そのような遺伝子変異を有する CAEBV は、経過中にリンパ腫や白血病に進展し、予後不良であった。したがって、CAEBV は通常のウイルス感染症とは異なり、腫瘍に近い性格を有していることがより明確になり、リンパ増殖性疾患と位置づけられている。

また、CAEBV の包括的ゲノム解析では、EBV 遺伝子の欠損が高頻度に観察され、欠損部位の多くは BRAT micro RNA 領域であった¹⁴⁾。一方で、EBV 遺伝子の欠損は、伝染性単核症患者の EBV では観察されなかった。遺伝子が欠損した EBV が感染した細胞では、EBV 溶解感染遺伝子発現が亢進し、リンパ腫原性が促進すると考えられている¹⁵⁾。また、興味深いことに、EBV 遺伝子の欠損は英国での CAEBV 症例においても報告されている¹⁶⁾。

CAEBV の発症機序は完全には解明されていないが、前述のような知見から、

- ① 何らかの原因で EBV が T/NK 細胞に感染
- ② EBV 感染細胞が増殖する過程で EBV 遺伝子の欠損/EBV 感染細胞のドライバー遺伝子変異の獲得
- ③ EBV 感染細胞の増殖が促進し炎症や組織障害をきたす

といった過程が、CAEBV の発症機序として推測されている。次世代シーケンスに代表される解析手法の進歩に伴い、CAEBV においても病態解明が近年急速に進んでおり、新規治療法への応用も期待される¹⁷⁾。

III. CAEBV の臨床像

CAEBV は生来健康な小児または若年成人に好発する。また、疾患が広く認知されることに伴い、近年では成人での診断例が増加傾向にある。CAEBV は伝染性単核症様症状に加えて、消化性潰瘍、ぶどう膜炎、間質性肺炎、冠動脈瘤など多彩な症状を合併することがある^{8, 18)}。そのため、リウマチ性疾患などとの鑑別が問題になることがある。一方で、血球貪食性リンパ組織球症や悪性

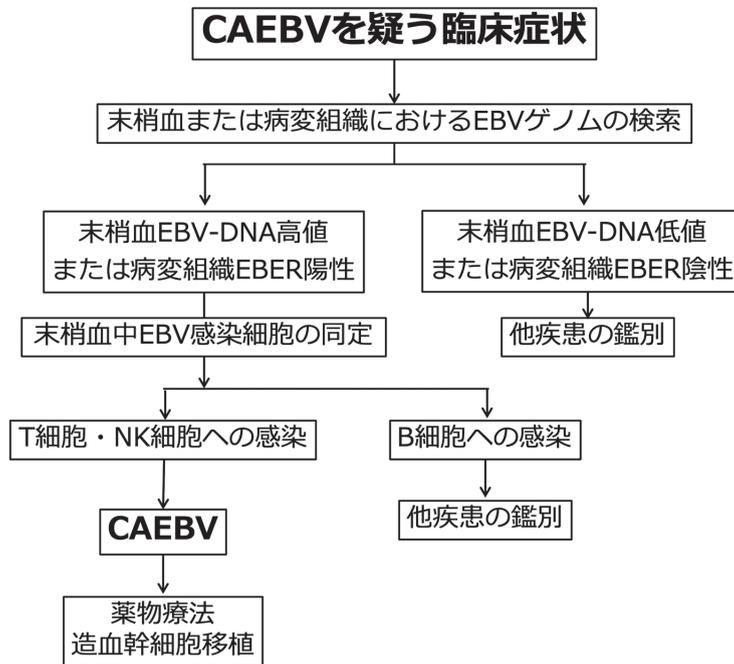


図 慢性活動性 EB ウイルス感染病 (CAEBV) の診療アルゴリズム (文献⁵⁾ より引用し改変)

リンパ腫, 白血病に進展し不幸な転帰をたどる例も少なくないため, 適切な診断に基づいた治療介入が望まれる。

また, CAEBV は重症蚊刺アレルギーや種痘様水疱症リンパ増殖異常症といった特徴的な皮膚症状をしばしば合併する。重症蚊刺アレルギーは, 蚊に刺された部位の発赤腫脹, 水疱形成, 壊死を伴う強い局所反応を特徴とし, 通常は2~3週間で癒痕を残して治癒する。種痘様水疱症リンパ増殖異常症は, 日光曝露によって顔面, 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, 中心壊死や痂皮を形成して癒痕を残して治癒する光線過敏症の一種である。本稿では割愛するが, 診療ガイドライン2023では重症蚊刺アレルギーと種痘様水疱症リンパ増殖異常症についても新しい診断基準が提唱されており, ご参照いただきたい^{5, 11)}。

重症蚊刺アレルギーと種痘様水疱症リンパ増殖異常症は EBV に関連したまれな皮膚疾患であるが, それらが CAEBV とは独立した疾患であるのか, CAEBV の部分症状であるのかについては,

必ずしも明確な結論は得られていない。種痘様水疱症リンパ増殖異常症は, CAEBV の皮膚合併症としてみられる場合がある一方, 皮膚症状のみを呈し, 発熱などの全身状態を伴わずに自然治癒する例も少なくないことが知られている。診療ガイドライン2023では, 発熱や肝障害などの全身症状を伴う重症蚊刺アレルギーや種痘様水疱症リンパ増殖異常症は, CAEBV としての対応が推奨されている⁵⁾。

IV. CAEBV の診断

CAEBV の診断には, 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 EBV ゲノム量の増加, ③ T細胞あるいは NK細胞に EBV 感染を認める, ④既知の疾患とは異なること, の4項目すべてを満たすことが必要である⁵⁾。日常診療においては, 臨床症状に加えて, 定量PCRで測定した血液中の EBV DNA 量の高値が診断の契機となることが多い。診療ガイドライン2023で示されている CAEBV の診療アルゴリズムを図に示す。定量

PCRによるEBV DNA定量は2018年に保険収載されており、臨床現場で広く活用されている。

CAEBVの研究班でCAEBV患者の全血や血漿中のEBV DNA量を検討したところ、94%のCAEBV患者で10,000 IU/mL以上のEBV DNAが全血から検出された¹⁹⁾。一方で、血漿中のEBV DNA量は全血の値と相関を示すものの、一部のCAEBV患者では検出限界未満であった。これらの結果を受け診療ガイドライン2023では、CAEBV診断の目安となるEBV DNA量として「全血で10,000 IU/mL (4.0 Log IU/mL) 以上」が示されている。一方で、血球成分を含まない血漿や血清中のEBV DNA量はCAEBVの疾患活動性との関連が全血よりも強い傾向にある^{19, 20)}。

全血のEBV DNA量の高値はCAEBVを疑う根拠として重要であるが、伝染性単核症などCAEBV以外でも高値となることがあるため、CAEBVの診断にはT細胞またはNK細胞へのEBVの感染を確認する必要がある。リンパ節などの生検組織が得られる場合には、免疫組織染色やEBER染色などによりEBV感染細胞の評価が可能である。一方で、末梢血検体を用いてEBVのT細胞もしくはNK細胞への感染を確認するには特殊な技術が必要であり、現在のところ商業ベースでは行われておらずCAEBVの臨床における非常に大きな課題である^{6, 21)}。CAEBVは感染細胞によって予後が異なることが示されている。TまたはNK細胞に感染したタイプは予後不良である一方で、γδT細胞に感染したタイプの一部は良好な経過をたどることが知られている¹⁸⁾。したがって、EBVの感染細胞の同定は治療方針を決めるうえでも重要である。

V. CAEBVの治療

CAEBV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ものまで幅が広いが、概して予後不良な疾患である。治療に関するエビデンスの集積は十分ではないものの、現状では造血幹細胞移植が唯一の根治療法として期待されている。

CAEBVに対する同種造血幹細胞移植は、主に日本国内から治療成功例が報告されてきており、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、同種造血幹細胞移植例の生存率が有意に良好であった¹⁸⁾。また、造血幹細胞移植の前処置については、強度減弱前処置が推奨されている²²⁾。一方で、2016～2018年に日本で診断されたCAEBV 79例(年齢中央値21歳)の後方視的解析では、造血幹細胞移植を含む治療を行った症例の3年生存率が65～82%であったのに対し、薬物療法単独で治療を行った症例では0%であった²³⁾。薬物療法は疾患活動性のコントロールに有用な可能性もあるが、報告は限られており対象とすべき患者群や至適レジメンについては、さらなる検証が必要である。

また、1993～2016年に日本で造血幹細胞移植を行ったCAEBV症例の解析では、高年齢(>15歳)、発熱や肝障害などを伴う高疾患活動性の患者では予後不良であることが報告されている²⁴⁾。そのため、CAEBVに対する造血幹細胞移植は疾患活動性がコントロールされている時期に実施することが診療ガイドライン2023では推奨されている。一方で、全身症状や臓器病変のない時期のCAEBVの診断や治療は慎重を期する必要があるため、CAEBV診療の十分な経験を有する施設において、診断や治療が行われることが望ましい⁵⁾。

おわりに

CAEBVの病態や診断、治療に関して診療ガイドライン2023の内容も踏まえて概説した。CAEBVは希少疾患であるが、近年の解析手法の進歩も相まって、病態に迫る新知見が集積され続けている。診療ガイドライン2023では、CAEBVの診断の目安となる全血中のEBV DNA量が示されており、臨床現場での活用が期待される。その一方で、末梢血検体を用いたEBV感染細胞の同定は依然研究室レベルでしか行えず大きな課題として残っている。国内外からCAEBVの根治療法として造血幹細胞移植の有用性が示されているが、予後不良例は依然として存在しており、病態に基づいた新規治療法の開発が望まれている。

謝辞

教育講演の機会をいただきました第55回日本小児感染症学会学術集會会長の藤田医科大学小児科 吉

川哲史先生, ならびに CAEBV に関して長年にわたりご指導いただきました名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学 木村宏先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Jones JF, Ray CG, Minnich LL, et al : Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses : elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Int Med* 102 : 1-7, 1985
- 2) Straus SE : The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* 157 : 405-412, 1988
- 3) 日本小児感染症学会 (監) : 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, 診断と治療社, 東京, 2016
- 4) Cohen JI : Optimal treatment for chronic active Epstein-Barr virus disease. *Pediatr Transplant* 13 : 393-396, 2009
- 5) 日本小児感染症学会 (監) : 慢性活動性 EB ウイルス病とその類縁疾患の診療ガイドライン 2023, 診断と治療社, 東京, 2023
- 6) Kawada JI, Ito Y, Ohshima K, et al : Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease. *Int J Hematol* 118 : 568-576, 2023
- 7) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al : The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours : Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36 : 1720-1748, 2022
- 8) Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al : Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 98 : 280-286, 2001
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Hirai Y, Asada H, Hamada T, et al : Diagnostic and disease severity determination criteria for hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorders and severe mosquito bite allergy. *J Dermatol* 50 : e198-e205, 2023
- 12) Kawada JI : Molecular Mechanisms of Severe Diseases Caused by Epstein-Barr Virus Infection. *Curr Clin Microbiol Rep* 10 : 206-213, 2023
- 13) Wang J, Su M, Wei N, et al : Chronic active Epstein-Barr virus disease originates from infected hematopoietic stem cells. *Blood* 143 : 32-41, 2024
- 14) Okuno Y, Murata T, Sato Y, et al : Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nat Microbiol* 4 : 404-413, 2019
- 15) Murata T, Okuno Y, Sato Y, et al : Oncogenesis of CAEBV revealed : Intragenic deletions in the viral genome and leaky expression of lytic genes. *Rev Med Virol* 30 : e2095, 2020
- 16) Venturini C, Houldcroft CJ, Lazareva A, et al : Epstein-Barr virus (EBV) deletions as biomarkers of response to treatment of chronic active EBV. *Br J Haematol* 195 : 249-255, 2021
- 17) Suzuki T, Sato Y, Okuno Y, et al : Single-Cell Transcriptomic Analysis of Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol* 44 : 103, 2024
- 18) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al : EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in non-immunocompromised hosts : prospective analysis of 108 cases. *Blood* 119 : 673-686, 2012
- 19) Kawada JI, Kamiya Y, Sawada A, et al : Viral DNA Loads in Various Blood Components of Patients With Epstein-Barr Virus-Positive T-Cell/Natural Killer Cell Lymphoproliferative Diseases. *J Infect Dis* 220 : 1307-1311, 2019
- 20) Zheng M, Bao Y, Wang J, et al : The superiority of Epstein-Barr virus DNA in plasma over in peripheral blood mononuclear cells for monitoring EBV-positive NK-cell lymphoproliferative diseases. *Hematol Oncol* 40 : 381-389, 2022
- 21) 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
- 22) Sawada A, Inoue M, Koyama-Sato M, et al : Umbilical cord blood as an alternative source of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic Epstein-Barr virus-associ-

- ated T or natural killer cell lymphoproliferative diseases. Biol Blood Marrow Transplant 20 : 214-221, 2014
- 23) Yonese I, Sakashita C, Imadome KI, et al : Nationwide survey of systemic chronic active EBV infection in Japan in accordance with the new WHO classification. Blood Adv 4 : 2918-2926, 2020
- 24) Yamamoto M, Sato M, Onishi Y, et al : Registry data analysis of hematopoietic stem cell transplantation on systemic chronic active Epstein-Barr virus infection patients in Japan. Am J Hematol 97 : 780-790, 2022

(受付 : 2024 年 7 月 11 日, 受理 : 2024 年 7 月 14 日)

* * *