

## 5. いわゆる慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断と治療

河 敬 世

### はじめに

慢性活動性 Epstein-Barr (EB) ウイルス感染症 (chronic active EBV infection, CAEBV) がひとつの疾患単位として認知されるようになって15年が経過した<sup>1,2)</sup>。この間に明らかにされてきたことは、1) 本症には異質性がみられるがいずれも予後不良であること、2) いわゆる蚊アレルギー症状を呈する例が多いこと (約1/3にみられる)、3) 顆粒リンパ球増殖症が1/3~1/4の症例にみられ、それらにEBVが感染していること、4) 末梢血中のEBV-DNA量の明らかな増加 (健康人の多くは感度以下)、5) EBV感染細胞の主たるものがTやNK細胞であり、単クローン性と多クローン性増殖がみられること、6) 東アジアからの報告が多いが、家族性や共通する免疫異常がみられないこと、などである<sup>3~7)</sup>。CAEBVの経過中や終末像でリンパ腫と診断される例も多く、本症を単なる慢性の感染症と位置づけるには無理があり、かといってすべてを腫瘍性疾患に分類することもできない。当初の診断基準が、臨床症状とEBウイルスの異常抗体価を拠りどころにしていたために、現在では必ずしも本症の実態を表しているとは言い難い。EBVを代表とする潜伏ウイルス感染によるリンパ増殖症 (lymphoproliferative disease, LPD) が、従来の感染症とリンパ腫の境界領域の病像を呈することが明らかとなり、新しい疾患概念が提唱されるようになった。新規の呼称も含めて、本症の病因・病態と診断・治療法について述べてみたい。

### 1. 疾患概念の変遷

EBVの初感染により起こる発熱、急性咽頭炎、頸部リ

大阪府立母子保健総合医療センター 小児内科  
(〒594-1101 大阪府和泉市室堂町840)

Diagnosis and Treatment of chronic Active EBV Infection  
Keisei Kawa

Department of Pediatrics, Osaka Medical Center and  
Research Institute for Maternal and Child Health

840 Murodo-cho, Izumi City, Osaka 594-1101

TEL: 0725-56-1220

FAX: 0725-56-1850

ンパ節腫脹、肝脾腫を主症状とする一過性のリンパ増殖性疾患が伝染性単核球症 infectious mononucleosis (IM) である。EBV感染したBリンパ球が不死化し増殖するのを抑制するために、活性化したキラーT細胞やNK細胞が動員され典型的な末梢血液像を呈する。活性化したT細胞やNK細胞は役割を終えるとアポトーシスで死滅し、通常1~3ヶ月で鎮静化し治療する。このようなIM様の症状を1年以上繰り返し、異常なEBV抗体価 (VCA IgGの高値やEA抗体陽性、EBNA陰性) を示し、免疫異常を伴う基礎疾患がなく、かつ他の感染症では症状の説明が困難なものを、Rickinsonがchronic symptomatic EB virus infectionと命名し、その後世界的には慢性活動性EBウイルス感染症 (chronic active EB virus infection, CAEBV) の呼称が広く用いられてきた<sup>1,2)</sup>。他の類似病名としては、persistent EB virus infection, recurrent infectious mononucleosis, chronic infectious mononucleosis, chronic EB virus infection などがある。

### 2. 慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) の診断手順

著者らもRickinsonの診断基準を長らく用いてきたが、特異性が低く、重症度が反映されないことや早期診断ができないことから一部改変したものを用いてきた (表1a)。

その後EBV-DNAの定性、定量法が確立され、また本疾患の多様性と異質性がより明確にされてきたので、現場の混乱を避ける意味からもより特異性の高い診断基準の作成を望む声が大きくなっている。現時点での診断手順 (試案) を表1bに示した。まず疑診段階 (表1bの1, 2, 3, 4) でEBVの再活性化、活動性を疑う。次に末梢血中 (血球と血漿) のEBV-DNA量 (コピー数) の増加が確認されれば、感染細胞の同定ならびにclonalityの検査へと進み確定診断 (5, 6, 7) する。後述するEBV-associated T/NK-cell LPDをCAEBV診断の必要条件と規定してしまえば、まぎらわしい症例は除外され診断上の混乱もなくなるであろう。

### 3. CAEBV と蚊アレルギーの関係

CAEBV患者では、発熱や肝脾腫、リンパ節腫脹、肝機能異常などの特徴的な症状以外に、約1/3の症例で蚊アレ

表1 慢性活動性 EBV 感染症の診断

a) 1994年の診断基準
1) 3ヶ月以上持続する慢性あるいは反復性伝染性単核球症様症状
2) 抗 VCA-IgG 抗体の高値 (1,280x 以上), 抗 EA 抗体陽性あるいは抗 EBNA 抗体陰性を伴う異常な抗 EBV 抗体反応
3) 免疫異常を伴う基礎疾患がない
4) EBV ゲノムが末梢血で容易に検出できる
5) 重症型では, 発熱, 肝脾腫, 肝機能障害や汎血球減少などの程度が強い
b) 2002年の診断手順
疑診段階
1) 3ヶ月以上持続する慢性あるいは反復性伝染性単核球症様症状
2) 抗 EBV 抗体値の異常 (抗 VCA-IgG 抗体の高値, 抗 EA 抗体陽性, または抗 EBNA 抗体陰性)
3) 蚊アレルギーや種痘様水疱症の既往/合併
4) 末梢血リンパ球サブセット (T 細胞や NK 細胞の割合)
確定診断
5) 末梢血 (血球) 中の EBV-DNA 量の増加 (10E2 コピー/ $\mu$ gDNA 以上)
6) 主たる EBV 感染細胞の同定 (T あるいは NK, その他)
7) clonality の判定 (EBV-terminal region, 免疫関連遺伝子の Southern blot)

ルギーの既往や合併がみられる。蚊アレルギーは「蚊刺により局所反応が強く水疱形成や壊死、潰瘍形成などがみられるとともに、発熱や肝脾腫、リンパ節腫大などの全身反応を伴うもの」と定義されている。一方、蚊アレルギーの患者さん (CAEBV とは診断されていない) は、10年～20年の経過中に血球貪食症候群 (以前は悪性組織球症と診断されていた) を併発して死の転帰をとることが分かってきた。この血球貪食症候群は、今日では高サイトカイン血症症候群とも呼ばれており、CAEBV 患者が経過中の増悪期に併発しやすいことでも知られている。1997年に Ishihara らは、6例の蚊アレルギー患者について免疫学的、ウイルス学的検討を行い、全例の末梢血中に EBV 感染細胞の増加と、その感染細胞の主体が NK 細胞であり4例では単クローン性増殖であること、また5例で EBV 抗体価の異常がみられたことを報告した。これが EBV と蚊アレルギーの関係を直接的に証明した最初の報告である<sup>5,6)</sup>。

CAEBV 患者で種痘様水疱症を合併する例がある。一方、種痘様水疱症と EBV 感染の関係が皮膚科領域で注目されている。以上のような事実関係から、EBV を中心に CAEBV と蚊アレルギー、種痘様水疱症が密接に関連していることが明白となってきた。

#### 1) 蚊アレルギーの発症と EBV 感染

蚊アレルギーの発症と EBV 感染にいかなる関係が存在するのであろうか、というのが長年の疑問であった。この疑問を解いてくれたのが、貴重な同種移植例であった。患者は6歳の女児で、乳児白血病の治療目的で父親からの CD34陽性細胞移植 (HLA 一致ドナーがいなかったために父親からのミスマッチ移植) を1歳11ヶ月のときに受けた。父親は EBV 既感染で、患児は未感染であった。移植後も患

児は EBV 陰性で、父親からの移植片を介しての EBV 感染は CD34陽性細胞移植ということもあり成立しなかった。患児はその後2歳6ヶ月時に EBV 初感染し、5歳5ヶ月時に蚊アレルギーを発症した。皮膚生検では EBV 感染した  $\gamma\delta$ T 細胞が浸潤しており、末梢血中にも EBV 感染した単クローン性の  $\gamma\delta$ T 細胞が増加していた。この  $\gamma\delta$ T 細胞の増加は2歳8ヶ月時にすでに存在していたことが後日判明した。すなわち本例では、EBV 初感染時に成立したドナー由来の  $\gamma\delta$ T 細胞 (EBV 感染した) が LPD を発症し皮膚にも浸潤した段階で蚊アレルギーを発症したことになる。つまり蚊刺による抗原刺激に対して EBV 感染した浸潤細胞が過剰に反応する結果とも考えられ、根底に存在するのは EBV-associated T-cell LPD ではないかと考えている。本例では後述する化学療法で EBV-DNA は感度以下となり、蚊アレルギーの症状も消失した<sup>8)</sup>。

#### 2) CAEBV ではどうして B-LPD が発症しないのか

EBV が T リンパ球や NK 細胞に、B リンパ球と同じか類似のレセプターを介して感染する。移植後の患者やエイズ患者では細胞性免疫能の低下により B-LPD を好発するが、CAEBV では T/NK-cell LPD を発症する。B-LPD を発症しない理由のひとつは、増加している T/NK 細胞が細胞傷害機能を保持しているために B-LPD が起こりにくいものと推察される。

#### 4. 新たな疾患概念としての EBV-associated T/NK-cell LPD

成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) が関与する疾患は、HTLV-1-associated T cell leukemia/lymphoma としてひとつの疾患単位として認知されている。まったく同

表 2

EB virus-associated LPD	
<b>B-cell LPD</b>	<b>T/NK-cell LPD</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Burkitt's lymphoma</li> <li>● Posttransplant LPD</li> <li>● AIDS-related LPD</li> <li>● XLP</li> <li>● Pyothorax - associated lymphoma (PAL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Chronic active EBV infection</li> <li>● EBV-associated HPS</li> <li>● Peripheral T-cell lymphoma</li> <li>● Mosquito allergy</li> <li>● Hydroa vacciniforme</li> <li>● Chronic granular LPD</li> <li>● Aggressive NK-cell leukemia</li> <li>● Nasal/nasal type NK-cell lymphoma</li> </ul>

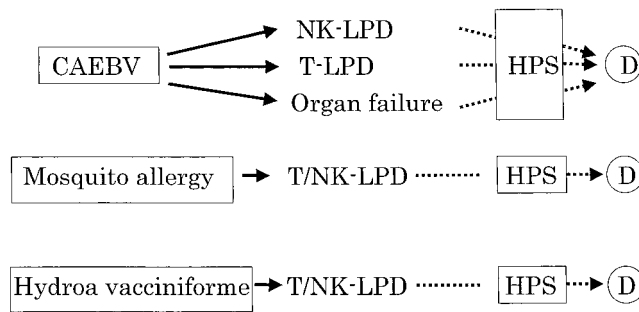


図 1 Prognosis of EBV-associated T/NK-cell LPD

様に、EBV が関与する LPD を、疾患単位として位置づけると理解しやすい。EBV-LPD は、大きく B-cell LPD と T/NK-cell LPD に分けることができる。B-cell LPD には、バーキットリンパ腫やエイズ関連リンパ腫、移植後 LPD などがあり、細胞性免疫能が低下することにより発症する。一方、T/NK-cell LPD には表現型が異なる少なくとも

8つの疾患や病態が含まれ、EBV 感染した T や NK 細胞が主体を演じている (表 2)。これまでの知見からは、発症機序に遺伝性や免疫異常の明らかな関与は証明されていない<sup>9)</sup>。

### 5. CAEBV の治療法

CAEBV は適切に治療しないと致死的経過をとり、ほとんどが数年から十数年の経過で死亡する。死因はリンパ腫や臓器不全、血球貪食症候群、日和見感染症などである (図 1)。本症を LPD と捉え、リンパ腫に準じた治療戦略を構築することが重要で、最終目標を EBV 感染した T や NK 細胞の根絶におく必要がある。筆者らは数年前から表 3 に示す 3 段階の治療方針で EBV-associated T/NK-cell LPD の治療を行ってきた。段階的に行う理由のひとつは、まれに感染細胞の急激な崩壊による高サイトカイン血症をきたし急変する例が存在することによる。Phase 1 で臨床症状の改善を得ることができるが、ウイルス量が著減することはない。Phase 2 ではまず血漿中の、続いて血球中の EBV-DNA 量が減少する。しかし、リアルタイム法の定量で感度以下に下がっても、定性法では検出される例がほとんどなので、キロサイド大量療法 (HDCA) を 2~3 回繰り返しても EBV-DNA が残存する場合には Phase 3 の同種移植を行っている。将来的に有用な細胞免疫療法が開発されれば、Phase 2 の段階で使用することになる。化学療法で EBV-DNA が検出されなくなれば移植をする必要はない (これまでに 1 例経験)。同種移植をこれまでに 12 例行い、9 例が寛解を維持するというすばらしい成績が得られている (図 2)。強化した前処置 (TBI12Gy + VP-16 30mg/kg + CY120mg/kg) では再発例がみられていないが、ウイルス量が著減する例では前処置を軽減したより安全な移植療法 (reduced-intensity stem cell transplantation, RIST) も試行中である。

表 3 当センターでの T/NK-cell LPD の治療方針

<b>Phase 1 (cooling)</b>	
Predonisolone	1~2mg / kg / day
VP-16	150mg / m <sup>2</sup> / w
Cyclosporin	3mg / kg / day
<b>Phase 2 (cytoreduction)</b>	
Combination chemotherapy	
CHOP ( CPA 750mg / m <sup>2</sup> × 1, ADM 25mg / m <sup>2</sup> × 2, VCR 2mg / m <sup>2</sup> × 1, PSL50mg / m <sup>2</sup> × 5 ) Capizzi ( Ara-C 3g / m <sup>2</sup> × 4, L-Asp 10000U / m <sup>2</sup> × 1, PSL 30mg / m <sup>2</sup> × 2 ) HDCA ( Ara-C 1.5g / m <sup>2</sup> × 12, PSL 30mg / m <sup>2</sup> × 6 )	
<b>Phase 3 (reconstruction)</b>	
Stem cell transplantation	

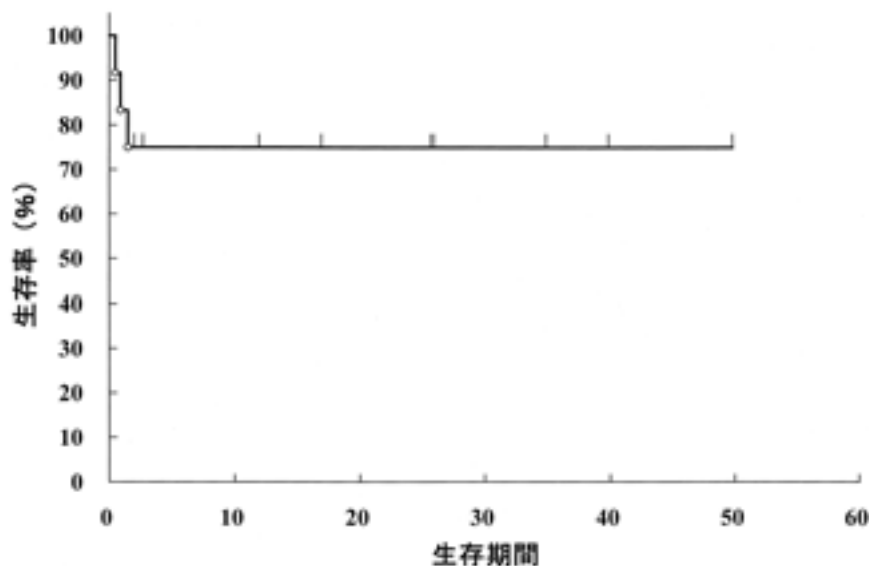


図2 Event Free Survival of SCT (EBV associated T/NK-cell LPD)

## 文 献

- 1) Rickinson AB : Chronic, symptomatic Epstein-Barr virus infections. *Immunology Today* **7** : 13-15, 1986
- 2) 河 敬世 : 慢性活動性 EB ウイルス感染症の疾患概念と病態の多様性. *臨床とウイルス* **22** : 1-7, 1994.
- 3) Kawa-Ha K. et al : CD 3-negative lymphoproliferative disease of granular lymphocytes containing Epstein-Barr viral DNA. *J Clinical Invest* **84** : 52-55, 1989.
- 4) Ishihara S et al : Chronic active Epstein-Barr virus infection in children in Japan. *Acta Paediatr.* **84** : 1271-1275, 1995.
- 5) Ishihara S et al : Hypersensitivity to mosquito bites containing clonal lymphoproliferation of Epstein-Barr viral DNA-positive natural killer cells. *Jpn J Cancer Res* **88** : 82-87, 1997.
- 6) Kawa K : Epstein-Barr virus-associated diseases in humans. *Int J Hematol* **71** : 108-117, 2000.
- 7) Kimura H et al : Clinical and virological characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* **98** : 280-286, 2001.
- 8) Kawa K et al : Mosquito allergy and Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease. *Blood* **98** : 3173-3174, 2001.
- 9) Kawa K et al : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for EBV-associated T/NK-cell LPD. *Critical Reviews in Oncol/Hematol* (in press)
- 10) Okamura T et al : Unrelated bone marrow transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease. *Bone Marrow Transplantation* (in press)