

3. 慢性活動性 EBV 感染症

木村 宏

名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学分野

普遍的なウイルスである Epstein-Barr virus (EBV) は初感染後、終生潜伏感染するが、細胞性免疫が損なわれない限り症状が現れることはない。一見免疫が正常と思われる個体に EBV の慢性感染が起こることがあり慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) と称されてきた。CAEBV は発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの伝染性単核症様症状が持続あるいは反復する疾患である。本症は稀ではあるが、重篤かつ予後の悪い疾患である。近年では、本症は単なる感染症ではなく、EBV に感染した T もしくは NK 細胞の単クローン増殖が本態であることが明らかとなっている。本稿では未だ全貌が解明されていない CAEBV の発症病理について、筆者らの知見を交え考察するとともに、本症の臨床像・治療・予後についても概説する。

1. はじめに

Epstein-Barr virus (EBV) はガンマヘルペスウイルス亜科、リンホクリプトウイルス属に分類される普遍的なウイルスである¹⁾。ガンマヘルペスウイルス亜科に共通する特徴として、EBV はヒトに初感染後リンパ球に潜伏する。潜伏した EBV は、免疫抑制状態下で再活性化し、リンパ増殖性疾患の原因となる²⁾。しかし、明らかな免疫不全のない小児・若年成人において、EBV 感染リンパ球が増殖、臓器に浸潤し、様々な症状を呈してくることがあり、慢性活動性 EBV 感染症 (Chronic active EBV infection: CAEBV) と呼ばれてきた³⁾。近年では、本症は単なる感染症ではなく、EBV に感染した T もしくは natural killer (NK) 細胞のクローナルな増殖によるリンパ増殖性疾患であることが明らかとなっている^{4,5,6)}。本稿では、未だ不明の点が多い CAEBV の発症病理について筆者らの知見を交え論ずるとともに、本症の診断・治療・予後について概説する。

2. EBV 初感染とその発症病理

EBV は唾液などを介して咽・扁桃より侵入し、ナイーブ B 細胞に直接感染すると考えられている⁷⁾。B 細胞への吸着・侵入には、ウイルス糖タンパク gp350 が B 細胞表面上の補体レセプターである CD21 分子へ結合することと、gH/gL/gP42 複合体が co-receptor である HLA Class II 分子へ結合することの両方が必要である⁸⁾。EBV は B 細胞に感染後、episome の形で核内に潜伏し、EBV nuclear antigen 1 (EBNA-1), EBNA-2, EBNA-3A, -3B, -3C, -LP, latent membrane protein 1 (LMP-1), LMP-2, BamHI-A rightward transcripts (BARTs), EBV-encoded small RNAs (EBERs) など潜伏感染関連遺伝子の働きで、B 細胞を形質転換し、不死化・増殖させる (Latency type III; **図 1**)¹⁾。ごく一部の細胞では、トランスアクチベーター遺伝子である BZLF-1 が転写され、引き続き早期・後期遺伝子/タンパクが転写・翻訳され、ウイルス粒子が産生される。この感染形式は溶解感染と呼ばれ、上皮細胞や B 細胞から分化した形質細胞で生じるとされている⁷⁾。芽球化・増殖した EBV 感染 B 細胞は NK 細胞、EBV 特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) より制御・排除される⁹⁾。その後、芽球化した B 細胞の一部はメモリー B 細胞へと分化し、タンパクをコードしていない EBV 関連遺伝子 (EBERs 単独もしくは EBERs と BARTs) だけを発現することで免疫から回避し、潜伏感染を維持する (Latency type 0; **図 1**)⁷⁾。

EBV の初感染は、小児の場合多くは不顕性感染、もしくは軽微な非特異的上気道感染症に終わるが、時に伝染性

連絡先

〒466-8550

名古屋市昭和区鶴舞町 65

名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学分野

TEL: 052-744-2451

FAX: 052-744-2452

E-mail: hkimura@med.nagoya-u.ac.jp

Type gene	0	I	II	III
EBNA1	-	+	+	+
EBNA2	-	-	-	+
EBNA3s	-	-	-	+
EBNA-LP	-	-	-	+
LMP1	-	-	+	+
LMP2	-	-	+	+
EBERs	+	+	+	+
BARTs	±	+	+	+
代表的疾患 など	既感染健常人	Burkittリンパ腫	CAEBV 上咽頭痛	伝染性単核症 リンパ増殖症

図1 EBV 潜伏感染遺伝子の発現パターン

単核症に進展する。EBVはほとんどの健常人に潜伏/持続感染をし、時に再活性化するが、細胞性免疫能が正常であれば、通常臨床症状を示すことはない²⁾。AIDSや臓器・造血幹細胞移植時など、細胞性免疫が損なわれた状態では、メモリーB細胞に感染していたEBVが再活性化し細胞が芽球化する。もしくは溶解感染している上皮細胞から新たに産生されたウイルス粒子が、ナイーブB細胞に感染・細胞が増殖し、EBV関連リンパ増殖性疾患を生じる⁷⁾。また、EBVはBurkittリンパ腫、膿胸リンパ腫、加齢性EBV陽性び慢性大細胞型Bリンパ腫、混合細胞型古典的Hodgkinリンパ腫などのB細胞腫瘍にも潜伏感染していて、これらの腫瘍において発がんとの関連が示唆されている^{2, 10, 11)}。一方、EBVはB細胞以外にも、節外性NK/Tリンパ腫-鼻型、アグレッシブNK細胞性白血病などのT/NK細胞性腫瘍や、上咽頭痛、胃癌(の約1割)などの非リンパ系細胞腫瘍との関連も明らかとなっている^{12, 13)}。

3. CAEBVの疾患概念

1978年にVirelizerらにより、血清学的にEBV持続感染が証明された非典型的な伝染性単核症として、慢性のEBV感染症が紹介された¹⁴⁾。次いでTobiらによりその存在が確認され¹⁵⁾、1985年にはJonesおよびStrausらにより慢性EBV感染症の疾患概念が提唱された^{16, 17)}。一時期、慢性疲労症候群との異同が論議を醸したが、両者は別の疾患群であることが明らかとなっている¹⁸⁾。現在に至るまでRickinsonが提唱したchronic, symptomatic EBV infection¹⁹⁾、Strausによるchronic mononucleosis syndrome²⁰⁾、Okanoらによるsevere, chronic active EBV infection²¹⁾など様々な呼称がなされてきたが、現在chronic active EBV infection

(CAEBV)は独立した疾患群としては認められている^{2, 12, 13)}。

CAEBVは発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫を主徴候に多彩な症状を示し、EBV感染細胞の増加と臓器浸潤を特徴とする疾患群である³⁾。1988年に我が国のKikutaおよび米国のJonesらにより、本症患者ではEBVがT細胞に感染していることが示された^{22, 23)}。次いで1989年に我が国のKawaらがNK細胞に感染している患者を報告した²⁴⁾。1994年にはImaiらにより患者からEBV陽性T細胞株が²⁵⁾、その後TsugeおよびShimizuらによりEBV陽性NK細胞株が樹立されている^{26, 27, 28)}。以降、CAEBVのほとんどの患者では、T細胞もしくはNK細胞にEBVが感染していること、またこれらT/NK細胞はクローナリティを持っていることが明らかになり、本症の本態は単なる感染症ではなく、EBV関連T/NKリンパ増殖性疾患であると認識されている^{3, 4, 6, 29, 30)}。

EBVの慢性感染が認められても、明らかな先天性もしくは後天性免疫不全を伴っている場合には、本症の疾患概念から外れる。古くから、EBVに初感染した男児が致死性伝染性単核症に至る家系の存在が知られ、X連鎖リンパ増殖性疾患(X-linked lymphoproliferative disease: XLP)と呼ばれてきたが、その原因遺伝子はSAP/SH2D1AもしくはXIAPであることが示され、それぞれXLP1、XLP2と呼ばれている³¹⁾。また、家族性血球貪食性リンパ組織球症(Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: FHL)もCAEBVの鑑別対象となる疾患群であり、5つのタイプに分かれ、そのうち4タイプは欠損遺伝子が明らかになっている(FHL2; PRF1, FHL3; UNC13D, FHL4; STX1, FHL5; STXBP2)³²⁾。CAEBV症例には原則としてこれらXLP、FHLで認められる遺伝子異常は認められていないが、鑑

別を要する場合もある^{4, 33, 34)}.

4. 疫学

CAEBV は我が国を始めとする東アジアからの報告が多い。しかし東南アジアや、香港、中国南部の症例は少なく、日本・韓国・中国北部に多いとされる。また、中南米のネイティブアメリカンの報告も散見される。一方、アングロサクソンを中心とした欧米からの報告は稀である。また、欧米からの報告例は T/NK 細胞性ではなく、B 細胞性のものが多いことも大きく異なる^{35, 36)}。この民族特異性は、本症の発症病理を考える上で興味深い。

我が国における正確な発症頻度は不明であるが、全国調査等からの推計では、年間約数十例程度と推測されている。稀な疾患ではあるが、小児慢性特定疾患にも指定され、2009 年からは厚生労働省の難治性疾患対策事業で本症の診断・治療法を確立するための研究班が設けられている。

CAEBV の平均発症年齢は 11.3 歳であり、主として小児・若年成人に発症する³⁰⁾。近年、内科領域においても本症の疾患概念が認識されるようになり、成人発症例の報告が増えている³⁷⁾。男女差はなく、家族内発症も基本的にはない³⁰⁾。

5. CAEBV の発症病理

CAEBV の疾患概念が提唱されて以降、本疾患の発症病理に関する重要な知見が蓄積されてきたが、未だ真の病因は明らかでない。EBV は普遍的なウイルスであり、ほとんどすべてのヒトがこのウイルスに感染するのに、ごく一部の個体のみが CAEBV を発症するのか謎のままである。

かつては特殊なウイルス株により CAEBV が発症するという報告がなされたが³⁸⁾、その後同様の報告はなく、いわゆる流行や集団発生が認められないことから、現在この説は否定的である。EBV には LMP-1 の C 末端領域などに塩基配列の可変領域が存在する。筆者らは CAEBV 患者と伝染性単核症患者に感染している EBV の LMP-1 の C 末端領域を調べ、両者に差がないこと、また両者とも我が国及び東アジアに多い China 1 タイプの株に属することを報告した³⁹⁾。

EBV は健康人では B 細胞に潜伏感染している。感染 B 細胞が活性化 / 増殖すると、EBNA-2 や EBNA-3A, 3B, 3C などの抗原性の高い複数のウイルス関連遺伝子を発現するため、CTL をはじめとする宿主の免疫監視機構により、通常排除される (Latency type III)²⁾。一方、CAEBV 患者では、EBV が T もしくは NK 細胞に感染している。この場合の感染様式は、Latency type II と呼ばれ、抗原性の低い限られたタンパク (EBNA-1, LMP-1, LMP-2 など) しか発現していない (図 1)^{5, 40, 41)}。以上の如く、T/NK 細胞に感染している CAEBV 患者では宿主の免疫機構を逃れやすいため、感染細胞が増殖し、組織に浸潤、多彩な症状を

もたらすものと思われる。

一方、EBV が T/NK 細胞に感染する機序については不明な点が多い。伝染性単核症患者の末梢血や扁桃組織中に、EBV 感染 T/NK 細胞が認められたとの報告が散見されるため^{42, 43, 44)}、初感染時に EBV は T/NK 細胞に感染しているであろう。しかし、CD21 や HLA class II などのレセプター分子を持っていない T/NK 細胞がどのようなメカニズムで EBV に感染するのかは明らかではない。T/NK 細胞に EBV を *in vitro* で感染させることは極めて難しい。*in vitro* 樹立された EBV 陽性 T/NK 細胞株は存在するが^{45, 46)}、いずれも腫瘍細胞 (成人 T 細胞性白血病細胞と NK 細胞性白血病細胞) に、薬剤耐性遺伝子と共に EBV を感染させたものである。Tabiasco らは、正常ヒト NK 細胞を用いて、CD21 分子が immunological synapse を介して B 細胞から NK 細胞に移行することを示し、CD21 を介して NK 細胞が EBV に感染することを間接的に示している⁴⁷⁾。T/NK 細胞に EBV が感染する機序として、感染 B 細胞を認識・殺傷するためにコンタクトした T/NK 細胞が、cell-to-cell に B 細胞に感染している可能性もある。事実、CAEBV のみならず、EBV 関連 T/NK リンパ腫 / リンパ増殖性疾患腫である節外性 NK/T リンパ腫、鼻型や EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症では、感染細胞が perforin, granzyme B, T-cell restricted intracellular antigen (TIA)-1 などの細胞障害性分子を発現している^{6, 48)}。すなわち killer 細胞としての性格を持っている。

EBV terminal repeat probe を用いたサザンハイブリダイゼーション解析を行うと、CAEBV では oligo もしくは monoclonal な感染細胞の増殖が証明されることが多い^{4, 30)}。さらに EBV が T 細胞に感染した患者では T cell receptor の再構成もしばしば認められる。これらの知見から、CAEBV はリンパ増殖性疾患として捉えるべきという考え方が主流となった^{3, 6, 29)}。しかし、病理組織学的所見からは、異形成の強い均一な細胞の集積が認められることは少なく、むしろ非特異的な炎症性反応と区別できないことも多い^{6, 49)}。また、クローナリティを持つ細胞が末梢血中に多量に認められるにも係わらず、10 年以上にわたり、皮膚症状しか発現しない患者も多く存在する^{6, 30)}。よって、この疾患を単純に悪性リンパ腫とも定義できない。

筆者らは、CAEBV 患者に感染している EBV の LMP-1/C 末端領域を PCR 法により増幅し、増幅産物をクローニングした後に塩基配列決定を行った。その結果、CAEBV 患者末梢血から 2 ~ 5 種類の異なった塩基配列の LMP-1 遺伝子が同定された³⁹⁾。各々の患者では、同定された複数の塩基配列のうち 1 種類が優位であった。時間経過によって塩基配列の数は異なり、また minor な塩基配列の種類には若干の変化が認められたが、最も優位な塩基配列を持つ LMP-1 遺伝子は不変であった。以上の結果は、CAEBV における EBV の clonality は収束がみられるもの

の、基本的には polyclonal であることを示唆している。同様に、CAEBV 患者の一部の患者では、EBV が複数の異なる細胞群に感染していることが示されている^{43, 50, 51, 52, 53}。おそらく、EBV に感染した T/NK 細胞は当初ポリクローナルであるが、増殖を繰り返すうちに、遺伝子変異が蓄積され、増殖・不死化能のより優れた細胞クローンが選択され、徐々にクローナリティが収束していくのであろう。

近年、筆者らは CAEBV 患者の感染 T/NK 細胞および患者から樹立された細胞株において、activation-induced cytidine deaminase (AID) が高頻度に発現していることを見出した⁵⁴。AID は B 細胞において遺伝子の組み換えや体細胞変異を促進し、抗体産生の多様性を生み出すタンパクである⁵⁵。この AID を強制発現させたトランスジェニックマウスが高率に T 細胞腫瘍を発生することや⁵⁶、ATL 患者末梢血 T 細胞や ATL 細胞株でも AID が高発現していることが示されている^{57, 58}。EBV のどの遺伝子が AID 発現を誘導しているのか定かではないが、EBV の持続感染がもたらす AID の高発現により、感染 T/NK 細胞に高頻度にがん遺伝子 / がん抑制遺伝子の異常が生じ、腫瘍的性格を増していくと考えられる。事実、患者末梢血を *in vitro* で短期培養した後に染色体分析を行うと、高率にしかも極めて多彩な染色体異常が認められる⁴。

6. 免疫学的見地からみた CAEBV

診断指針にも示されているように、CAEBV は明らかな先天性免疫不全症とは一線を画する。たとえば他のウイルスに対して必ずしも易感染性を示さないし、リンパ球幼若化試験 / NK 細胞活性などは多くは正常反応を示す。一方、CAEBV 患者においては EBV 特異的 CTL 活性が低いあるいは認められないことが示されてきた^{59, 60, 61, 62}。従来の CTL 測定法は手技が煩雑で熟練を要する上、定量性も欠いていた。tetrameric MHC-peptide complex (テトラマー) は抗原特異的な CD8⁺T 細胞を簡便かつ迅速に定量するシステムである⁶³。筆者らはテトラマーを用いて、CAEBV 患者末梢血中の EBV 抗原特異的 CD8⁺T 細胞を測定した。健常既感染者や EBV 初感染の伝染性単核球症患者に比べ、CAEBV では EBV 特異的テトラマー陽性 CD8⁺T 細胞が有意に少ないことを示した⁶⁴。CAEBV 患者末梢血では通常 LMP-2A が発現されているにもかかわらず^{5, 41}、LMP-2A に対する特異的 CD8⁺T 細胞は全く検出されなかった。EBV 特異的 CTL、ことに LMP-2A 特異的 CTL が認められないことは、本症において感染細胞が排除され難い一因であると考えられる。さらに特記すべきこととして、対照として行ったサイトメガロウイルス特異的 CTL も減少しており、EBV に限局しない細胞性免疫の異常も背景にありうる⁶⁴。患者の細胞性免疫を制御する機構になんらかの欠陥があり、限られた免疫源性の低いウイルス抗原しか発現していない EBV 感染 T/NK 細胞を排除できず、感

染細胞の増殖を許しているのかもしれない。

また、CAEBV は圧倒的に日本を含めた極東からの報告が多く民族集積性がある。この事実も本症になんらかの遺伝的背景が存在していることを示唆している。筆者らは CAEBV 患者末梢血を用い、マイクロアレイ法を用い網羅的遺伝子解析を行い、CAEBV 患者では *GBP1*, *GBP5*, *TNFAIP6* 遺伝子が異常に発現していることを見出した⁶⁵。これらは炎症や細胞の増殖や分化に関連する遺伝子であり、本疾患の発症病理にも関与している可能性がある。

興味深いことに、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症患者も東アジアに集積している。同疾患は EBV 陽性 CD8⁺T 細胞が、IFN γ や TNF α を産生することに端を発した高サイトカイン血症がその病態の背景にある^{66, 67, 68}。なお、CAEBV 患者でも、IL1 α , IL1 β , TNF α , IFN γ , IL12-p35, IL15 などの proinflammatory もしくは Th1 サイトカインや IL10 などの高値が認められ、発熱、全身倦怠感、炎症、血管障害、臓器障害などの臨床症状の形成に関連していると考えられる^{5, 69}。NK 細胞に感染した CAEBV 患者では Th2 サイトカインである IL13 の血清中濃度が有意に高かった⁵。後述するが、NK 細胞性患者では、蚊に対して特異な過敏症を示すことがあり、これらの患者では血清中の IgE が極めて高い。IL13 は B 細胞を分化・増殖させる働きをもち、特に IgE 産生細胞へのクラススイッチを誘導することで知られている。以上の如く、CAEBV 患者では原則として高サイトカイン血症があるが、感染細胞により、サイトカインプロファイルが異なり、患者独自の臨床像を形成しているのであろう。一方、これらサイトカイン遺伝子制御の異常が本症の発症病理に深くかかわっている可能性も否定できない。筆者らは主だったサイトカイン遺伝子の多型について、健常人と伝染性単核球症・EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症・CAEBV 患者を比較した。その結果、TGF β 1 遺伝子の多型がこれら EBV 関連疾患の発症と、IL1 α 遺伝子の多型が血球貪食性リンパ組織球症の発症と関連していることを見出したが、CAEBV 特異的な遺伝子多型は認められなかった⁷⁰。

7. CAEBV の臨床症状

わが国において 2 回にわたり CAEBV の全国調査が行われ、その臨床像が明らかにされている^{30, 71}。CAEBV の臨床症状はさまざまであるが、主要なものは発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、血小板減少、貧血、皮疹、ぶどう膜炎などであるが、蚊刺過敏症や種痘様水泡症など皮膚症状を主とする患者も多いことが特徴的である³⁰。経過中、しばしば生命を脅かす重篤な合併症を生じる。その代表的なものは血球貪食症候群、脾機能亢進症、DIC、肝不全、消化管潰瘍 / 穿孔、中枢神経系合併症、心筋炎、間質性肺炎、そして悪性リンパ腫や白血病などリンパ系腫瘍であるが、EBV 感染細胞が血管壁へ浸潤し血管炎を惹起するため、

表 1 慢性活動性 EBV 感染症の診断指針 (Okano et al⁸³) を改変)

1. 持続的あるいは再発する伝染性単核症様症状
2. VCA, EA 抗体価高値を伴う異常な EB ウイルス抗体反応または病変組織 (含末梢血) における EB ウイルスゲノム量の増加
3. 慢性に経過し既知の疾患とは異なること *

以上の3項目をみたとすこと。

*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、主に T 細胞・NK 細胞リンパ増殖性疾患 / リンパ腫などの発症をみる。一部は蚊刺過敏症などの皮膚病変をとまなう。

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、伝染性単核症に従来主に報告される血液、消化器、神経、呼吸器、眼、皮膚あるいは心血管合併症・病変 (含動脈瘤・弁疾患) などを呈する場合も含む。
2. VCA, EA 抗体価高値とは一般に VCA-IgG 抗体価 640 倍以上、EA-IgG 抗体価 160 倍以上がひとつの目安となる。加えて、VCA および EA-IgA 抗体がしばしば陽性となる。
3. 診断の確定、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) 病変組織 (含末梢血) の EB ウイルス DNA, RNA, 関連抗原およびクロナリテイの検索
 1. PCR 法 (定量、定性): 末梢血における定量を行った場合、一般に $10^{2.5}$ コピー / μ g 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。
 2. In situ hybridization 法 (EBER などの同定)
 3. 蛍光抗体法など (EBNA, LMP などの同定)
 4. Southern blot 法 (含 EB ウイルスクロナリテイの検索)
 5. EB ウイルス感染標的細胞の同定: 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 (B 細胞, T 細胞, NK 細胞, 単球 / マクロファージ / 組織球などを標識) と EBNA, EBER あるいは EBV DNA 検出などを組み合わせて行う。
 - b) 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)
 - c) 免疫学的検討
 1. 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)
 2. 末梢血マーカー分析 (含 HLA-DR)
 3. 各種サイトカイン

血管病変も多い。Kikuta らは T 細胞が EBV に感染した本疾患で川崎病類似の巨大冠動脈瘤をきたすことを 1988 年に報告している²²⁾。また筆者らもバルサルバ洞に生じた動脈瘤の一例を経験している⁷²⁾。これら重篤な合併症の中で、心病変 (冠動脈瘤や心筋炎) または消化管潰瘍・出血が認められた場合は、極めて予後不良である³⁰⁾。

筆者らは、主として T 細胞に感染している CAEBV (T 細胞型) と NK 細胞に感染している CAEBV (NK 細胞型) では臨床像・経過が異なることを報告してきた^{4, 5, 30)}。すなわち、T 細胞型は発熱・貧血・肝腫大・リンパ節腫脹および EBV 関連抗体価の異常高値が特徴的であるのに対して、NK 細胞型では顆粒球増多症 (NK 細胞の末梢血中での増加を示す)、蚊刺過敏症および高 IgE 血症が特徴的で EBV 関連抗体価は必ずしも高くない。

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・癬痕化を繰り返すものである^{73, 74)}。Asada らは、蚊抗原特異的な (EBV 非感染の) CD4⁺T 細胞が蚊刺により局所で刺激を受け、EBV 感染 NK 細胞の LMP-1 発現を亢進することにより、感染細胞を活性化するとしている⁷⁵⁾。

T 細胞型のもは表面抗原の違いから CD4⁺T 細胞, CD8⁺T 細胞, $\gamma\delta$ T 細胞に分けられる。CD4⁺T 細胞によるものは急激な進行を起こすものが多い。一方、 $\gamma\delta$ T 細胞性の患者は、種痘様水疱症を伴うことがある^{53, 76)}。種

痘様水疱症は日光に曝された部位、特に顔面、手足に水疱を生じるものである^{77, 78, 79, 80)}。元来 $\gamma\delta$ T 細胞は腸管や皮膚に集積しやすい細胞であるため、皮膚に病変を起こすことは理解できるが、どのような機序で日光暴露により、感染細胞が集結、活性化されるのかは不明である。時に蚊刺過敏症と種痘様水疱症の両方の皮膚症状を持つ患者が存在する。その場合の EBV 感染細胞は NK 細胞であることが多いようである⁸¹⁾。いずれにしろ、それぞれの細胞のもつ homing receptor のプロフィールにより、集積・浸潤する臓器が異なり、変化に富んだ症状を形成するのだと考えられる。

8. CAEBV の診断

CAEBV では VCA IgG や EA-DR IgG などの抗体高値、あるいは EBNA 抗体の陰性も特徴的であるが²⁰⁾、これら EBV 関連抗体の異常は必ずしも全例に見られるわけではない。VCA-IgG 抗体が FA 法で 1280 倍以上の患者は半数ほどである³⁰⁾。また、かつて特徴的とされた EBNA 抗体陰性の患者はごく一部を占めるに過ぎない。診断として重要なのは、組織もしくは末梢血中で EBV 感染細胞の増加を証明することである⁴⁾。Real-time PCR 法などにより、患者末梢血単核球中には EBV DNA 量が $10^{2.5}$ copy 以上検出されることが多い^{4, 82)}。

表 1 に近年 EBV 感染症研究会から提唱された本疾患の

診断指針を示す⁸³⁾。繰り返すがEBV関連抗体価の異常高値は、多くの患者に認められるが、CAEBVの診断に必須条件でもなければ十分条件でもない。NK細胞型のCAEBV患者では、しばしばEBV関連抗体価は正常のパターンを示す。また本疾患との鑑別診断上問題となる自己免疫疾患の多くではpolyclonal B cell activationなどによりEBVを含むさまざまなウイルス抗体価が上昇している。表1、第3項で示されているようなウイルス学的検査法を用いて、体内でEBV感染細胞が増加していること、更には感染細胞がB細胞ではなく、T細胞もしくはNK細胞であることを示すことがCAEBVの診断上重要である⁸³⁾。近年、筆者らは細胞の表面抗原と核内のEBERを同時に蛍光標識した後に、フローサイトメトリーを用いてEBV感染細胞のプロファイリングをする技術を確立した⁷⁶⁾。この方法を用いれば、非侵襲的かつ簡便に、末梢血中のEBV感染細胞の同定とその定量が同時にできる^{84,85)}。

9. 本症の経過と予後

CAEBVはほとんど無症状のまま長期に経過するものから急速に進行するものまで様々である。しかし、本症の最終的な予後は不良で、悪性リンパ腫・白血病などのリンパ系腫瘍の出現、肝不全、間質性肺炎、血球貪食症候群、心筋梗塞、心不全、中枢神経浸潤などにより死亡することが多い^{30,71)}。2001年に行った全国調査では後方視的研究ではあるが、以下のことが明らかとなっている³⁰⁾。

- 1) 解析したCAEBV 82症例中35例(43%)が死亡しており、死亡症例の平均生存期間は4.3年であった。
- 2) 続発合併症としては消化管潰瘍、心合併症が有意に死亡と関連していた。
- 3) 多変量解析では血小板減少、発症年齢が予後関連因子であることが示された。
- 4) 発症年齢が8歳以上、診断時に血小板減少(12万以下)を認める患者、T細胞型の患者は有意に生存期間が短いことが示された。

しかし、この解析が後方視的であったことから、同じ症例を対象として2005年に追跡調査を行ったところ、NK細胞型の進行はT細胞型に比べ遅いものの、より長期の観察(15年以上)では生存率が20%程度と低く、NK細胞型も予後は極めて悪いことが確認されている⁸⁶⁾。

10. CAEBV に対する治療

本疾患に対して以下のごとく様々な治療薬が試みられてきた。抗ウイルス剤(アシクロビル、ガンシクロビル、ピダラビン⁸⁷⁾)、免疫賦活剤(IFN α 、IL2⁸⁸⁾)、大量ガンマグロブリン)、免疫抑制剤(ステロイド、シクロスポリンA)などである。しかしこれらの治療法で完治に至った症例はほとんどない。一方、患者において、EBV特異的CTL活性が低下していることから、活性化T細胞もしくはEBV

特異的CTLを用いた細胞療法が米国を中心に試みられてきた^{36,89)}。筆者らも、HLA一致の妹から樹立したEBV特異的CTLを、CAEBV患者に投与し、その効果を観察している⁹⁰⁾。一方、これら細胞療法の有効性については未だ確定しておらず、どのような抗原を標的としたCTLが望ましいのかなど、解決すべき問題点は多々ある。2010年に中国のグループから、母子間免疫寛容を利用して、母のリンパ球を大量輸注したところ、CAEBV患者血液中のEBウイルス量が減少したという報告がなされた⁹¹⁾。症例数も少なくその有効性・安全性については未知な部分が多いが、注目すべき治療法の一つである。

EBV関連血球貪食性リンパ組織球症の治療に用いられている免疫化学療法(エトポシド+ステロイド+シクロスポリンA)⁹²⁾が本症の治療に応用され、一定の効果が得られている⁹³⁾。但し、免疫化学療法の効果は一時的であり、根治は望めない。根治療法としてその効果が確かめられているのは造血幹細胞移植である^{93,94,95,96)}。一方で、再発例の報告もあり、移植関連死亡例が多いことなど問題もある。ことにCAEBVでは血管障害が潜在していることが多く、veno-occlusive disease (VOD) や thrombotic microangiopathy (TMA) などの移植関連合併症が多い^{86,96)}。近年、移植関連合併症を最小限に抑えるために、reduced intensity conditioning を用いた骨髄非破壊的移植が行われることが多くなり⁹⁷⁾、従来の骨髄破壊的移植に比べ移植後生存率の改善が認められている⁹³⁾。筆者らの施設による検討でも、臓器障害が進み移植関連合併症の頻度が高まる前に、造血幹細胞移植を試みた方が移植成績がよいことを示唆する結果が得られている⁹⁶⁾。

EBV関連B細胞リンパ腫/リンパ増殖性疾患に対しては、抗CD20ヒト型モノクローナル抗体であるリツキシマブを用いた治療が確立されつつある。一方、T/NK細胞性疾患については、未だ有効な分子標的治療剤が開発されていない。最近、これらT/NKリンパ腫に対する治療として、プロテアソーム阻害剤やhistone deacetylase inhibitor (HDAC) 阻害剤が試されつつある。筆者らもプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブやHDAC阻害剤であるバルプロ酸を、EBV陽性T/NK細胞株や、患者由来T/NK腫瘍細胞に投与し、一定の効果をj得ている^{84,98)}。これらの分子標的治療剤やエピジェネティック制御剤もCAEBVに対する新規治療として今後期待される。

11. おわりに

CAEBVの疾患概念が提唱されて以来、30年以上が経過したが、依然本疾患の発症病理は完全には明らかになっていない。2008年に改訂された新WHOリンパ腫分類では、EB virus positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood (小児全身性EBV陽性T細胞性リンパ増殖性疾患) と hydroa vacciniiforme-like lymphoma (種痘様水

疱疹様悪性リンパ腫)が, EB ウイルス関連 T リンパ増殖性疾患として掲載された⁴⁹⁾. 新 WHO 分類では, 東アジアを中心に報告が増えてきた EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患の中から, 臨床症状・経過が特異的かつ腫瘍性格が最も顕著な上記 2 疾患を独立させたと考えよう. 一方で新 WHO 分類に記載されたこれら 2 疾患と CAEBV や EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症は, 互いにオーバーラップし, それぞれの疾患定義は曖昧である^{35, 49, 99, 100)}. また同分類では, T 細胞性リンパ増殖性疾患については取り上げられているが, NK 細胞性のもので記載に乏しい¹⁰⁰⁾. 次回の WHO 分類の改定では, CAEBV との異同についてよりクリアな疾患定義と NK 細胞性への踏み込みが期待される. CAEBV の治療法についても造血幹細胞移植が有効であり根治例が増えていることは明らかであるが, その適応・時期・前処置法などについてのコンセンサスが得られているわけではない. 本疾患の真の病因が解明され, 世界標準の疾患分類が確定し, 最も有効な治療法が確立・予後が改善されることを願ってやまない.

参考文献

- 1) Rickinson AB, Kieff E. Epstein-Barr Virus and Its Replication. In: Knipe DM, Howly PM (eds). *Virology*, 5th edn, vol. 2. Wolters kluwer/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2006, pp 2603-2654.
- 2) Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 343(7): 481-492,2000
- 3) Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol* 16(4): 251-261,2006
- 4) Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T, Kawa K, Morishima T. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 98(2): 280-286.,2001
- 5) Kimura H, Hoshino Y, Hara S, Sugaya N, Kawada J, Shibata Y, Kojima S, Nagasaka T, Kuzushima K, Morishima T. Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 191(4): 531-539,2005
- 6) Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, Kim CW, Ko YH, Lee SS, Peh SC, Chan JK. 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(4): 209-217,2008
- 7) Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 350(13): 1328-1337,2004
- 8) Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus entry. *J Virol* 81(15): 7825-7832,2007
- 9) Hislop AD, Taylor GS, Sauce D, Rickinson AB. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu Rev Immunol* 25: 587-617, 2007
- 10) Rickinson AB, Kieff E. Epstein-Barr Virus. In: Knipe DM, Howly PM (eds). *Virology*, 5th edn, vol. 2. Wolters kluwer/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2006, pp 2655-2700.
- 11) Nakamura S, Jaffe ES, Swerdlow SH. EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th edn. WHO Press: Lyon, 2008, pp 243-244.
- 12) Williams H, Crawford DH. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice. *Blood* 107(3): 862-869,2006
- 13) Fox CP, Shannon-Lowe C, Rowe M. Deciphering the role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of T and NK cell lymphoproliferations. *Herpesviridae* 2: 8,2011
- 14) Virelizier JL, Lenoir G, Griscelli C. Persistent Epstein-Barr virus infection in a child with hypergammaglobulinaemia and immunoblastic proliferation associated with a selective defect in immune interferon secretion. *Lancet* 2(8083): 231-234, 1978
- 15) Tobi M, Straus SE. Chronic Epstein-Barr virus disease: a workshop held by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Ann Intern Med* 103(6 (Pt 1)): 951-953,1985
- 16) Jones JF, Ray CG, Minnich LL, Hicks MJ, Kibler R, Lucas DO. Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Intern Med* 102(1): 1-7,1985
- 17) Straus SE, Tosato G, Armstrong G, Lawley T, Preble OT, Henle W, Davey R, Pearson G, Epstein J, Brus I, et al. Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection. *Ann Intern Med* 102(1): 7-16,1985
- 18) Straus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 118(1): 45-58,1993
- 19) Rickinson AB. Chronic, symptomatic Epstein-Barr virus infection. *Immunology Today* 7: 13-14,1986
- 20) Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* 157(3): 405-412,1988
- 21) Okano M, Matsumoto S, Osato T, Sakiyama Y, Thiele GM, Purtilo DT. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. *Clin Microbiol Rev* 4(1): 129-135,1991
- 22) Kikuta H, Taguchi Y, Tomizawa K, Kojima K, Kawamura N, Ishizaka A, Sakiyama Y, Matsumoto S, Imai S, Kinoshita T, et al. Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature* 333(6172): 455-457,1988
- 23) Jones J, Shurin S, Abramowsky C, Tubbs R, Sciotto C, Wahl R, Sands J, Gottman D, Katz B, Sklar J. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N*

- Engl J Med* 318(12): 733-741,1988
- 24) Kawa-Ha K, Ishihara S, Ninomiya T, Yumura-Yagi K, Hara J, Murayama F, Tawa A, Hirai K. CD3-negative lymphoproliferative disease of granular lymphocytes containing Epstein-Barr viral DNA. *J Clin Invest* 84(1): 51-55,1989
 - 25) Imai S, Sugiura M, Oikawa O, Koizumi S, Hirao M, Kimura H, Hayashibara H, Terai N, Tsutsumi H, Oda T, Chiba S, Osato T. Epstein-Barr virus (EBV)-carrying and -expressing T-cell lines established from severe chronic active EBV infection. *Blood* 87(4): 1446-1457,1996
 - 26) Tsuge I, Morishima T, Morita M, Kimura H, Kuzushima K, Matsuoka H. Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected natural killer (NK) cell proliferation in patients with severe mosquito allergy; establishment of an IL-2-dependent NK-like cell line. *Clin Exp Immunol* 115(3): 385-392,1999
 - 27) Nagata H, Konno A, Kimura N, Zhang Y, Kimura M, Demachi A, Sekine T, Yamamoto K, Shimizu N. Characterization of novel natural killer (NK)-cell and gammadelta T-cell lines established from primary lesions of nasal T/NK-cell lymphomas associated with the Epstein-Barr virus. *Blood* 97(3): 708-713,2001
 - 28) Zhang Y, Nagata H, Ikeuchi T, Mukai H, Oyoshi MK, Demachi A, Morio T, Wakiguchi H, Kimura N, Shimizu N, Yamamoto K. Common cytological and cytogenetic features of Epstein-Barr virus (EBV)-positive natural killer (NK) cells and cell lines derived from patients with nasal T/NK-cell lymphomas, chronic active EBV infection and hydroa vacciniforme-like eruptions. *Br J Haematol* 121(5): 805-814,2003
 - 29) Kawa K, Okamura T, Yagi K, Takeuchi M, Nakayama M, Inoue M. Mosquito allergy and Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease. *Blood* 98(10): 3173-3174,2001
 - 30) Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, Imai S, Okano M, Morio T, Yokota S, Tsuchiya S, Yachie A, Imashuku S, Kawa K, Wakiguchi H. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 187(4): 527-533,2003
 - 31) Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, Kanegane H, Lopez-Granados E, Mejstrikova E, Pellier I, Galicier L, Galambun C, Barlogis V, Bordigoni P, Fourmaintraux A, Hamidou M, Dabadie A, Le Deist F, Haerynck F, Ouachee-Charadin M, Rohrlich P, Stephan JL, Lenoir C, Rigaud S, Lambert N, Milili M, Schiff C, Chapel H, Picard C, de Saint Basile G, Blanche S, Fischer A, Latour S. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 117(5): 1522-1529,2011
 - 32) Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, Gaspar HB. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol* 163(3): 271-283,2011
 - 33) Sumazaki R, Kanegane H, Osaki M, Fukushima T, Tsuchida M, Matsukura H, Shinozaki K, Kimura H, Matsui A, Miyawaki T. SH2D1A mutations in Japanese males with severe Epstein-Barr virus-associated illnesses. *Blood* 98(4): 1268-1270,2001
 - 34) Katano H, Ali MA, Patera AC, Catalfamo M, Jaffe ES, Kimura H, Dale JK, Straus SE, Cohen JI. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood* 103(4): 1244-1252,2004
 - 35) Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, Ko YH, Jaffe ES. 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(9): 1472-1482,2009
 - 36) Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, Pittaluga S, Heslop HE, Rooney CM, Gottschalk S, Bollard CM, Rao VK, Marques A, Burbelo PD, Turk SP, Fulton R, Wayne AS, Little RF, Cairo MS, El-Mallawany NK, Fowler D, Sportes C, Bishop MR, Wilson W, Straus SE. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood* 117(22): 5835-5849,2011
 - 37) Arai A, Imadome K, Watanabe Y, Yoshimori M, Koyama T, Kawaguchi T, Nakaseko C, Fujiwara S, Miura O. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis. *Int J Hematol* 93(5): 602-609,2011
 - 38) Alfieri C, Ghibu F, Joncas JH. Lytic, nontransforming Epstein-Barr virus (EBV) from a patient with chronic active EBV infection. *Can Med Assoc J* 131(10): 1249-1252,1984
 - 39) Shibata Y, Hoshino Y, Hara S, Yagasaki H, Kojima S, Nishiyama Y, Morishima T, Kimura H. Clonality analysis by sequence variation of the latent membrane protein 1 gene in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol* 78(6): 770-779,2006
 - 40) Kubota N, Wada K, Ito Y, Shimoyama Y, Nakamura S, Nishiyama Y, Kimura H. One-step multiplex real-time PCR assay to analyse the latency patterns of Epstein-Barr virus infection. *J Virol Methods* 147: 26-36,2008
 - 41) Iwata S, Wada K, Tobita S, Gotoh K, Ito Y, Demachi-Okamura A, Shimizu N, Nishiyama Y, Kimura H. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-related gene expression in patients with chronic active EBV infection. *J Gen Virol* 91(Pt 1): 42-50,2010
 - 42) Anagnostopoulos I, Hummel M, Kreschel C, Stein H. 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(3): 744-750,1995
 - 43) Kasahara Y, Yachie A, Takei K, Kanegane C, Okada K, Ohta K, Seki H, Igarashi N, Maruhashi K, Katayama K, Katoh E, Terao G, Sakiyama Y, Koizumi S. Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Blood* 98(6): 1882-1888,2001
 - 44) Hudnall SD, Ge Y, Wei L, Yang NP, Wang HQ, Chen T.

- Distribution and phenotype of Epstein-Barr virus-infected cells in human pharyngeal tonsils. *Mod Pathol* 18(4): 519-527,2005
- 45) Fujiwara S, Ono Y. Isolation of Epstein-Barr virus-infected clones of the human T-cell line MT-2: use of recombinant viruses with a positive selection marker. *J Virol* 69(6): 3900-3903,1995
 - 46) Isobe Y, Sugimoto K, Yang L, Tamayose K, Egashira M, Kaneko T, Takada K, Oshimi K. Epstein-Barr virus infection of human natural killer cell lines and peripheral blood natural killer cells. *Cancer Res* 64(6): 2167-2174,2004
 - 47) Tabiasco J, Vercellone A, Meggetto F, Hudrisier D, Brousset P, Fournie JJ. Acquisition of viral receptor by NK cells through immunological synapse. *J Immunol* 170(12): 5993-5998,2003
 - 48) Takahashi E, Asano N, Li C, Tanaka T, Shimada K, Shimada S, Yoshino T, Kojima M, Hara K, Eimoto T, Nakamura S. Nodal T/NK-cell lymphoma of nasal type: a clinicopathological study of six cases. *Histopathology* 52(5): 585-596,2008
 - 49) Quintanilla-Martinez L, Kimura H, Jaffe ES. EBV+ T-cell lymphoma of childhood. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th edn. WHO Press: Lyon, 2008, pp 278-280.
 - 50) Kanegane H, Wado T, Nunogami K, Seki H, Taniguchi N, Tosato G. Chronic persistent Epstein-Barr virus infection of natural killer cells and B cells associated with granular lymphocytes expansion. *Br J Haematol* 95(1): 116-122,1996
 - 51) Toyabe S, Harada W, Uchiyama M. Biclinal expansion of T cells infected with monoclonal Epstein-Barr virus (EBV) in a patient with chronic, active EBV infection. *Clin Exp Immunol* 134(1): 92-97,2003
 - 52) Endo R, Yoshioka M, Ebihara T, Ishiguro N, Kikuta H, Kobayashi K. Clonal expansion of multiphenotypic Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Med Hypotheses* 63(4): 582-587,2004
 - 53) Ohga S, Ishimura M, Yoshimoto G, Miyamoto T, Takada H, Tanaka T, Ohshima K, Ogawa Y, Imadome K, Abe Y, Akashi K, Hara T. 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(1): 31-37,2011
 - 54) Nakamura M, Iwata S, Kimura H, Tokura Y. Elevated expression of activation-induced cytidine deaminase in T and NK cells from patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Eur J Dermatol* 21(5): 780-782,2011
 - 55) Muramatsu M, Nagaoka H, Shinkura R, Begum NA, Honjo T. Discovery of activation-induced cytidine deaminase, the engraver of antibody memory. *Adv Immunol* 94: 1-36,2007
 - 56) Okazaki IM, Hiai H, Kakazu N, Yamada S, Muramatsu M, Kinoshita K, Honjo T. Constitutive expression of AID leads to tumorigenesis. *J Exp Med* 197(9): 1173-1181,2003
 - 57) Fan J, Ma G, Nosaka K, Tanabe J, Satou Y, Koito A, Wain-Hobson S, Vartanian JP, Matsuoka M. APOBEC3G generates nonsense mutations in human T-cell leukemia virus type 1 proviral genomes in vivo. *J Virol* 84(14): 7278-7287,2010
 - 58) Nakamura M, Sugita K, Sawada Y, Yoshiki R, Hino R, Tokura Y. High levels of activation-induced cytidine deaminase expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Dermatol* 165(2): 437-439,2011
 - 59) Wakiguchi H, Fujieda M, Matsumoto K, Ohara Y, Wakiguchi A, Kurashige T. Defective immune response to Epstein-Barr virus in patients with acute lymphocytic leukemia. *Acta Paediatr Jpn* 31(2): 144-149,1989
 - 60) Fujieda M, Wakiguchi H, Hisakawa H, Kubota H, Kurashige T. Defective activity of Epstein-Barr virus (EBV) specific cytotoxic T lymphocytes in children with chronic active EBV infection and in their parents. *Acta Paediatrica Japonica* 35(5): 394-399,1993
 - 61) Kimura H, Tsuge I, Imai S, Yamamoto M, Kuzushima K, Osato T, Morishima T. Intact antigen presentation for Epstein-Barr virus (EBV)-specific CTL by a lymphoblastoid cell line established from a patient with severe chronic active EBV infection. *Med Microbiol Immunol* 184(2): 63-68,1995
 - 62) Tsuge I, Morishima T, Kimura H, Kuzushima K, Matsuoka H. Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection. *J Med Virol* 64(2): 141-148,2001
 - 63) Kuzushima K, Hayashi N, Kudoh A, Akatsuka Y, Tsujimura K, Morishima Y, Tsurumi T. Tetramer-assisted identification and characterization of epitopes recognized by HLA A*2402-restricted Epstein-Barr virus-specific CD8+ T cells. *Blood* 101(4): 1460-1468,2003
 - 64) Sugaya N, Kimura H, Hara S, Hoshino Y, Kojima S, Morishima T, Tsurumi T, Kuzushima K. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ T cells in patients with chronic active EBV infection. *J Infect Dis* 190(5): 985-988,2004
 - 65) Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Ushijima Y, Kawada J, Nishiyama Y, Kojima S, Kimura H. Oligonucleotide microarray analysis of gene expression profiles followed by real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay in chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 197(5): 663-666,2008
 - 66) Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, Kadin ME, Su IJ. Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 100(8): 1969-1979,1997
 - 67) Imashuku S, Teramura T, Tsuchi H, Ishida Y, Otoh Y, Sawada M, Tanaka H, Watanabe A, Tabata Y, Morimoto A, Hibi S, Henter JI. Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-associated

- hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 89(2): 183-188,2004
- 68) Kawada J, Kimura H, Shibata Y, Hara S, Hoshino Y, Kojima S, Nishikawa K, Morishima T. Evaluation of apoptosis in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Virol* 78(3): 400-407,2006
- 69) Ohga S, Nomura A, Takada H, Ihara K, Kawakami K, Yanai F, Takahata Y, Tanaka T, Kasuga N, Hara T. Epstein-Barr virus (EBV) load and cytokine gene expression in activated T cells of chronic active EBV infection. *J Infect Dis* 183(1): 1-7,2001
- 70) Hatta K, Morimoto A, Ishii E, Kimura H, Ueda I, Hibi S, Todo S, Sugimoto T, Imashuku S. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism in the development of Epstein-Barr virus-related hematologic diseases. *Haematologica* 92(11): 1470-1474,2007
- 71) Ishihara S, Okada S, Wakiguchi H, Kurashige T, Morishima T, Kawa-Ha K. Chronic active Epstein-Barr virus infection in children in Japan. *Acta Paediatrica* 84(11): 1271-1275,1995
- 72) Sato Y, Tsuboi T, Mikami T, Kurosawa H, Kanou K, Sugita K, Kimura H, Nagasaka T, Imashyuku S, Eguchi M. Chronic active Epstein-Barr virus infection with dilatation of the Valsalva sinus. *Pediatr Int* 48(6): 643-645,2006
- 73) Ishihara S, Okada S, Wakiguchi H, Kurashige T, Hirai K, Kawa-Ha K. Clonal lymphoproliferation following chronic active Epstein-Barr virus infection and hypersensitivity to mosquito bites. *Am J Hematol* 54(4): 276-281,1997
- 74) Tokura Y, Ishihara S, Ohshima K, Hidano A, Koide M, Seo N, Takigawa M. 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(5): 905-906,1998
- 75) Asada H, Saito-Katsuragi M, Niizeki H, Yoshioka A, Suguri S, Isonokami M, Aoki T, Ishihara S, Tokura Y, Iwatsuki K, Miyagawa S. Mosquito salivary gland extracts induce EBV-infected NK cell oncogenesis via CD4 T cells in patients with hypersensitivity to mosquito bites. *J Invest Dermatol* 125(5): 956-961,2005
- 76) Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, Nishiyama K, Iwata S, Iwatsuki K, Gotoh K, Kojima S, Ito Y, Nishiyama Y. Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 200(7): 1078-1087,2009
- 77) Iwatsuki K, Xu Z, Takata M, Iguchi M, Ohtsuka M, Akiba H, Mitsuhashi Y, Takenoshita H, Sugiuchi R, Tagami H, Kaneko F. The association of latent Epstein-Barr virus infection with hydroa vacciniforme. *Br J Dermatol* 140(4): 715-721,1999
- 78) Barrionuevo C, Anderson VM, Zevallos-Giampietri E, Zaharia M, Misad O, Bravo F, Caceres H, Taxa L, Martinez MT, Wachtel A, Piris MA. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 10(1): 7-14,2002
- 79) Chen HH, Hsiao CH, Chiu HC. Hydroa vacciniforme-like primary cutaneous CD8-positive T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 147(3): 587-591,2002
- 80) Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T, Oono T, Morizane S, Ohtsuka M, Xu ZG, Suzuki D, Tsuji K. Pathogenic link between hydroa vacciniforme and Epstein-Barr virus-associated hematologic disorders. *Arch Dermatol* 142(5): 587-595,2006
- 81) Nitta Y, Iwatsuki K, Kimura H, Kojima S, Morishima T, Tsuji K, Oono T. Fatal natural killer cell lymphoma arising in a patient with a crop of Epstein-Barr virus-associated disorders. *Eur J Dermatol* 15(6): 503-506, 2005
- 82) Kimura H, Morita M, Yabuta Y, Kuzushima K, Kato K, Kojima S, Matsuyama T, Morishima T. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus load by using a real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* 37(1): 132-136,1999
- 83) Okano M, Kawa K, Kimura H, Yachie A, Wakiguchi H, Maeda A, Imai S, Ohga S, Kanegane H, Tsuchiya S, Morio T, Mori M, Yokota S, Imashuku S. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol* 80(1): 64-69,2005
- 84) Iwata S, Yano S, Ito Y, Ushijima Y, Gotoh K, Kawada JI, Fujiwara S, Sugimoto K, Isobe Y, Nishiyama Y, Kimura H. Bortezomib induces apoptosis in T lymphoma cells and natural killer lymphoma cells independent of Epstein-Barr virus infection. *Int J Cancer* 129: 2263-2273,2011
- 85) Ito Y, Kawabe S, Kojima S, Nakamura F, Nishiyama Y, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Identification of Epstein-Barr virus-infected CD27+ memory B-cells in liver or stem cell transplant patients. *J Gen Virol* 92(Pt 11): 2590-2595,2011
- 86) 木村宏, 河敬世, 大石勉, 前田明彦, 岡村隆行, 大賀正一, 金兼弘和, 森雅亮, 森本哲, 森尾友宏, 今井章介, 岡野素彦, 谷内江昭宏, 土屋滋, 脇口宏. 慢性活動性EBV感染症の長期予後について. *日本小児科学会雑誌* 110: 1578-1580,2006
- 87) Kimura H, Morita M, Tsuge I, Hoshino Y, Tanaka N, Ito Y, Morishima T. Vidarabine therapy for severe chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 23(5): 294-299,2001
- 88) Kawa-Ha K, Franco E, Doi S, Yumura K, Ishihara S, Tawa A, Yabuuchi H. Successful treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection with recombinant interleukin-2. *Lancet* 1(8525): 154,1987
- 89) Savoldo B, Huls MH, Liu Z, Okamura T, Volk HD, Reinke P, Sabat R, Babel N, Jones JF, Webster-Cyriaque J, Gee AP, Brenner MK, Heslop HE, Rooney CM. Autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for the treatment of persistent active EBV infection. *Blood* 100(12): 4059-4066,2002
- 90) Kuzushima K, Yamamoto M, Kimura H, Ando Y, Kudo T, Tsuge I, Morishima T. Establishment of anti-Epstein-Barr virus (EBV) cellular immunity by adoptive transfer of virus-specific cytotoxic T lymphocytes

- from an HLA-matched sibling to a patient with severe chronic active EBV infection. *Clin Exp Immunol* 103(2): 192-198,1996
- 91) Wang Q, Liu H, Zhang X, Liu Q, Xing Y, Zhou X, Tong C, Zhu P. High doses of mother's lymphocyte infusion to treat EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders in childhood. *Blood* 116(26): 5941-5947,2010
- 92) Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48(2): 124-131,2007
- 93) Kawa K, Sawada A, Sato M, Okamura T, Sakata N, Kondo O, Kimoto T, Yamada K, Tokimasa S, Yasui M, Inoue M. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection. *Bone Marrow Transplant* 46(1): 77-83,2011
- 94) Okamura T, Hatsukawa Y, Arai H, Inoue M, Kawa K. Blood stem-cell transplantation for chronic active Epstein-Barr virus with lymphoproliferation. *Lancet* 356(9225): 223-224,2000
- 95) Sato E, Ohga S, Kuroda H, Yoshida F, Nishimura M, Nagasawa M, Inoue M, Kawa K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease in Japan. *Am J Hematol* 83(9): 721-727,2008
- 96) Gotoh K, Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Kawada J, Takahashi Y, Yagasaki H, Kojima S, Nishiyama Y, Kimura H. Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 46(10): 1525-1534,2008
- 97) Uehara T, Nakaseko C, Hara S, Harima A, Ejiri M, Yokota A, Saito Y, Nishimura M. Successful control of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells by allogeneic nonmyeloablative stem cell transplantation in a patient with the lethal form of chronic active EBV infection. *Am J Hematol* 76(4): 368-372,2004
- 98) Iwata S, Saito T, Ito Y, Kamakura M, Gotoh K, Kawada J, Nishiyama Y, Kimura H. Antitumor activities of valproic acid on Epstein-Barr virus-associated T and natural killer lymphoma cells. *Cancer Sci, in press*
- 99) Takahashi E, Ohshima K, Kimura H, Hara K, Suzuki R, Kawa K, Eimoto T, Nakamura S. 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(4): 660-671,2011
- 100) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, Naoe T, Esaki S, Kikuta A, Sawada A, Kawa K, Ohshima K, Nakamura S. Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases in non-immunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood in press*

Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection

Hiroshi KIMURA

Department of Virology, Nagoya University Graduate School of Medicine
65 Turumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan
E-mail: hkimura@med.nagoya-u.ac.jp

The ubiquitous Epstein-Barr virus (EBV), which establishes latency after primary infection, does not cause any symptomatic diseases as long as cellular immunity is intact. In apparently immunocompetent individuals, a chronic infection can develop, and this has been called as chronic active EBV infection (CAEBV). CAEBV is characterized by chronic or recurrent infectious mononucleosis-like symptoms, such as fever, extensive lymphadenopathy, and, hepatosplenomegaly. This disease is rare but severe with high morbidity and mortality. Recently, its pathophysiology is not an infection but a clonal expansion of EBV-infected T or natural killer NK cells. In this review, I discuss our current understanding of the pathogenesis of CAEBV and summarize its clinical features, therapies, and prognosis.

