

04_□□□□□EBV□□□(CAEBV)

EBV(CAEBV)

[illegible]

Image

第4回

慢性活動性EBV感染症 (CAEBV)

監修 新井 文子 先生

聖マリアンナ医科大学 血液・腫瘍内科 教授
東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 血液疾患治療開発学 教授

このシリーズでは、『血液内科医が外来で遭遇しうる疾患』をコンパクトに紹介します。第4回は慢性活動性EBV感染症について、聖マリアンナ医科大学／東京医科歯科大学の新井 文子先生に解説いただきました。

SUMMARY

- 慢性活動性EBV感染症 (CAEBV) は、2017年のWHO造血器腫瘍分類改訂第4版においてEBV陽性T, NK細胞腫瘍として明記された。
- CAEBVは炎症と腫瘍の「2つの顔」を持つ疾患であり、多様な症状で発症する。
- 同種造血幹細胞移植による長期寛解が報告されているが、発症機構のさらなる解明と新規治療法の開発が求められている。

1. CAEBVの概要

慢性活動性EBV感染症(chronic active Epstein-Barr virus infection: CAEBV)は、EBVに感染したT細胞もしくはNK細胞がクローナルに増殖し多臓器に浸潤するとともに、これらの感染細胞の活性化に伴う高サイトカイン血症により、全身の臓器の慢性炎症が生じる重篤な疾患である。これまで予後不良とされてきたが、近年、同種造血幹細胞移植の導入により長期寛解例も報告されるようになった。また、その発症機構や病態の解明が進みつつあり、新規治療法の開発も行われている。

WHOによる造血器腫瘍分類改訂第4版(WHO2017)では、CAEBVがEBV陽性T, NK細胞腫瘍として新たに定義された¹⁾。これにより血液内科医や病理医、研究者の周知が進み、今後症例数が増加する可能性もある。日本を含む東アジアでの報告が多く、その発症には地域性があると考えられている。

2. CAEBVの臨床像と診断基準

(1) CAEBVの臨床所見

持続する全身の炎症、EBV感染細胞の増殖と浸潤、そして両者による臓器障害がCAEBVの主な臨床所見である。腫瘍でありながら腫瘤を形成することは少なく病理診断は困難であるとされてきた。本疾患の主症状はさまざまな臓器の炎症で、最も多くみられる症状は発熱である。EBVに感染したT細胞もしくはNK細胞は全身の臓器へ浸潤するが、リンパ系組織のみならず、皮膚、肺、心筋、腸管、中枢および末梢神経などあらゆる組織が標的となる。さらに血管炎に伴う臓器障害やぶどう膜炎を合併することもある。多様な症状により患者の受診する科も多岐にわたる。

(2) CAEBVに特徴的な2つの皮膚症状

CAEBVに合併しうる2つの特徴的な皮膚症状がある。1つが蚊刺過敏症(severe mosquito bite allergy: sMBA)である。sMBAはヒトスジシマカに刺された後、刺部の強い炎症とともに高熱を来す病態をいう。刺された部位は皮膚のびらんに続き皮下組織が壊死して潰瘍化し、約1ヵ月かけて瘢痕を残して治癒する。

Image

sMBAはヒトスジシマカの唾液成分に対するEBV感染細胞の高度な反応が原因と考えられている²。

もう1つは種痘様水疱症 (hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder; HV-LPD) である。HV-LPDは日光に当たる皮膚に炎症や水疱を繰り返す³。厚生労働省研究班によるCAEBVの診断基準 (2015年) では、これらの皮膚症状とともに発熱などの慢性全身症状を伴うものがCAEBVとして定義されている⁴。

虫刺時のみ症状を認めるsMBAもCAEBVと同様の経過を示すため、診療の場ではCAEBVと同様に扱うべきと考えられるが、皮膚症状のみのHV-LPDはCAEBVとの相同性について議論があり定まっていない。

(3) CAEBVの経過

CAEBVが進行した場合2つの病型を示す。炎症の進行によってもたらされるのが血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH) である。HLHでは発熱、脾腫、汎血球減少が急速に進行し、出血傾向、重度の肝障害、意識障害を示す。一方、腫瘍として進行するとEBV陽性TもしくはNK細胞リンパ腫となる。HLHやEBV陽性T、NK細胞リンパ腫を発症するまでの期間は数ヵ月から数十年と症例によって大きく異なり、増悪のリスク因子などは明らかにされていない。

なお、われわれはCAEBVの臨床像を明らかにするため、全国の血液内科および小児科1,089施設にアンケートを送付し調査を実施した⁵。その結果、WHO2017における全身型CAEBVに合致する患者100例 (男性53例/女性47例) のデータが収集された。診断時年齢の中央値は21歳 (範囲1~78歳) で、半数以上が成人であった。発症年齢により、9歳未満の小児発症例、9歳以上45歳未満の思春期/成人発症例、45歳以上の高齢発症例の3群に分けて比較すると、小児発症例の78%が男性であったのに対し、高齢発症例の85%が女性であり、思春期/成人発症例では性差はみられなかった。生命予後の解析では、3年生存率は小児発症例100%、思春期/成人発症例57%、高齢発症例31%であり、小児発症例の予後は他の2群に比して良好であった。治療法別の3年生存率は同種造血幹細胞移植のみの群が82%、化学療法後に同種造血幹細胞移植を行った群が65%であったが、化学療法のみ群は0%と予後不良であった。

(4) CAEBVの診断

表1に厚生労働省研究班による診断基準を示す。原因不明の炎症が持続する症例やHLHに遭遇した場合、CAEBVも鑑別すべき疾患の1つとして挙げられる。

表1 CAEBV診断基準 (厚生労働省研究班, 2015)

- 1) 伝染性単核症様症状が3ヵ月以上持続 (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
- 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・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EBV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のものは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EBV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。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/ μ g DNA以上が1つの目安となる。定性の場合、健常者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) EBV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EBV 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、白血病、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) EBV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. EBV 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

(文献4より引用)

Image

CAEBVが疑われる場合には、図1に示すフローチャートに従って鑑別を行う。以下、診断に必要な検査を挙げる。

① 抗体検査

まずEBV検査を行い、抗ウイルスカプシド抗原 (VCA) -IgG抗体が陽性であること、すなわち既感染であることを確認する。また、抗前期抗原 (early antigen: EA) -IgG抗体も持続高値を示すことが多い。抗EBV核抗原 (EBNA) 抗体は陰性もしくは低下とされるが特異的ではない。なお、抗VCA-IgM抗体陽性を確認し、伝染性単核症 (infectious mononucleosis: IM) を除外することが重要である。

② EBV-DNA定量検査

抗VCA-IgG抗体および抗EA-IgG抗体が陽性かつ高値を示し、IMが除外されたら、末梢血中のEBV-DNA量を測定する。 $10^{2.5}$ (=316) コピー/ μ g DNA以上が目安となる⁴。

③ 感染細胞の同定

確定検査にはEBV感染細胞の同定、すなわちEBVが感染しているのはどのリンパ球分画なのか (通常どおりB細胞か、それともT細胞もしくはNK細胞なのか) を検索する。浸潤組織の標本があれば、*in situ* hybridization法 (*in situ* hybridization of EBV-encoded small RNA: EBER) と免疫染色法を行い、EBV陽性細胞の表現型を検討する。しかし実際には組織標本を得られることは少なく、末梢血リンパ球をフローサイトメトリーもしくはリンパ球表面マーカーに対する抗体付き磁気ビーズを用いて各分画に分け、それぞれのEBV-DNA量を解析することが多い。この解析は現時点では名古屋大学や国立成育医療研究センターなどの限られた施設でのみ実施されている。

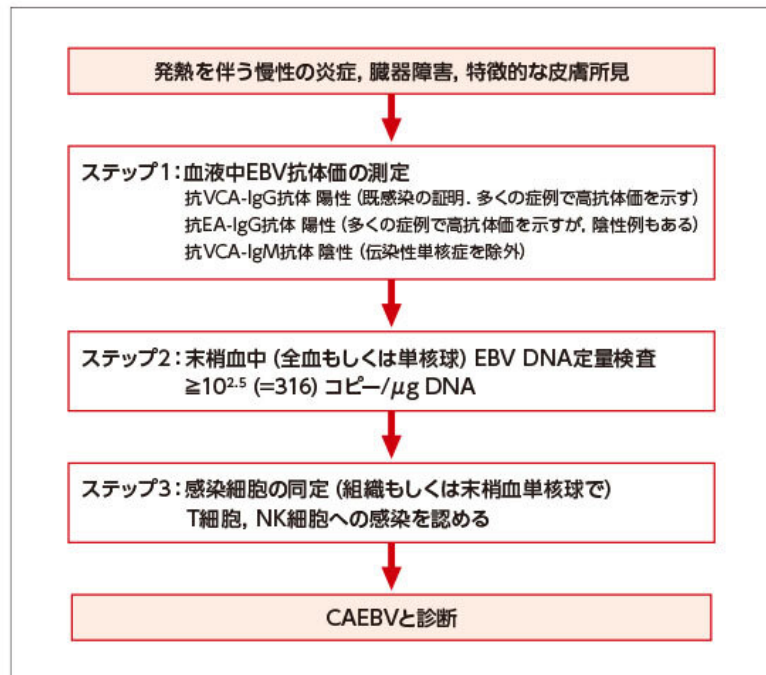


図1 CAEBV診断のためのフローチャート

(文献6より引用)

3. CAEBVの治療法

CAEBVに対する標準治療は確立されていない。CAEBVは炎症および腫瘍の2つの性質を有しており、両者の制御を目的とした治療が行われる。ひとたび悪性リンパ腫やHLHを発症すれば致死的経過をたどるため、これらを発症する前の治療介入が望ましい。発熱や肝障害などの炎症の持続に対しては化学療法が行われるが、化学療法のみではEBV感染腫瘍細胞を排除できない。現時点で寛解を得られる治療として複数の報告があるのは骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植である⁴。

4. CAEBVの発症機構の解明

EBVというありふれたウイルスがなぜCAEBVという疾患に至るのだろうか。近年その発症機構が少しずつ解明されている (図2)⁶。T細胞株を*in vitro*でEBVに感染させると、CD40⁷、CD137⁸などの発現とともにNF- κ Bの恒常的な活性化がみられ、T細胞のアポトーシスが

Image

抑制される⁹。また、われわれはEBV感染T, NK細胞で転写因子STAT3が活性化していることを見出した¹⁰。これらの報告からは、EBVへの感染により細胞の不死化がもたらされている可能性があるものと考えられる。

その他、*DDX3X*の機能獲得型変異がドライバー変異として発症に関与している可能性も指摘されている¹¹。今後CAEBVの病態および発症機構が詳細に解明され、新たな治療法開発が進展することが望まれる。

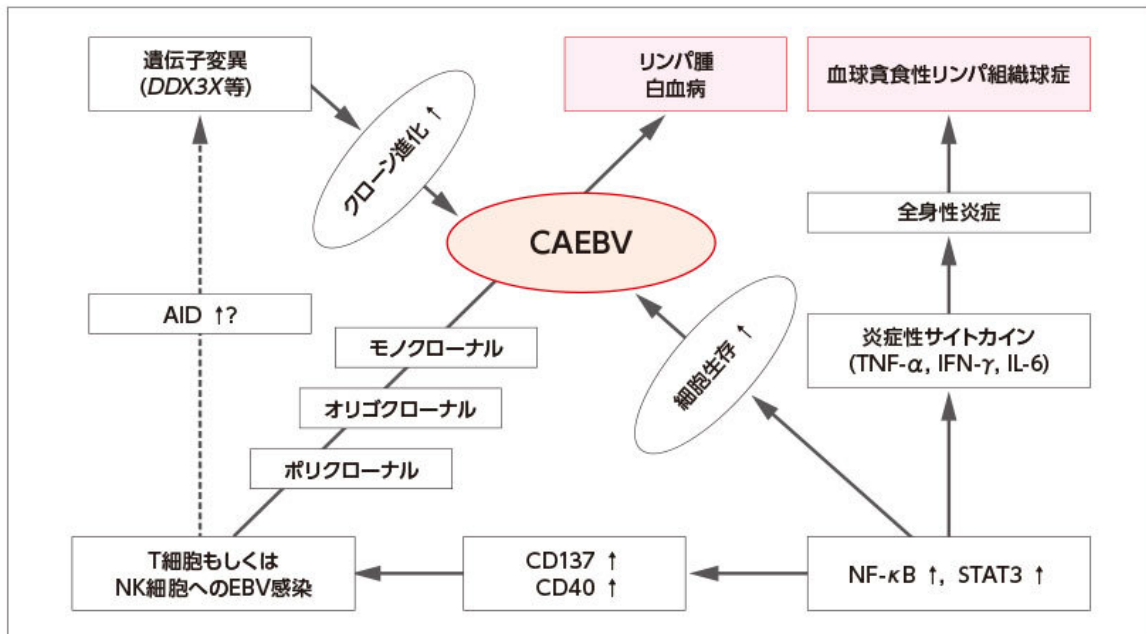


図2 CAEBVの発症機構

AID: activation-induced cytidine deaminase (活性化誘導シチジン脱アミノ酵素)
(文献6より引用)

文献

1. Swerdlow SH, et al. Blood 2016; 127: 2375-2390.
2. Asada H, et al. J Invest Dermatol 2005; 125: 956-961.
3. Quintanilla-Martinez L, et al. Blood 2013; 122: 3101-3110.
4. 木村宏編集, 新井文子ほか. 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.
5. Yonese I, et al. Blood Adv 2020; 4: 2918-2926.
6. Arai A. Front Pediatr 2019; 7:14.
7. Imadome K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 7836-7840.
8. Yoshimori M, et al. PLoS One 2014; 9: e112564.
9. Takada H, et al. PLoS One 2017; 12: e0174136.
10. Onozawa E, et al. Oncotarget 2018; 9: 31077-31089.
11. Okuno Y, et al. Nat Microbiol 2019; 4: 404-413.



Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/raredisease_caebv