

# 小児科診療 UP-to-DATE

2024年4月9日放送

## 慢性活動性 EB ウイルス病診療ガイドライン改定と最近の話題

名古屋大学大学院 微生物・免疫学  
教授 木村 宏

慢性活動性 EB ウイルス病は、EB ウイルスに感染した T 細胞/NK 細胞がクローナリティをもって増殖・臓器浸潤する難治性疾患です。本日は、慢性活動性 EB ウイルス病について、最近の知見を交えて概説するとともに、近年改定した診療ガイドラインについても紹介します。

EB ウイルスはガンマヘルペスウイルス亜科に属する腫瘍ウイルスであり、1964 年にバーキットリンパ腫から分離されました。唾液を介して感染し、成人に至るまでにはほとんどのヒトが感染する普遍的なウイルスです。初感染は、無症候感染もしくは軽微な上気道炎に終わることが多いですが、時に伝染性単核症をもたらします。EB ウイルスは初感染後、B 細胞に潜伏しますが、免疫不全状態で再活性化するという特徴を持ちます。

EB ウイルスは様々な B 細胞性リンパ増殖性疾患/リンパ腫と関連しています。一方、EB ウイルスは T 細胞や NK 細胞にも感染し、節外性 NK/T リンパ腫や劇症型 NK 細胞性白血病とも密接な関係があります。さらには、EB ウイルスは上皮細胞にも感染し、上咽頭がんや、胃がんとも関係しています。近年、EB ウイルス抗原に対する交差免疫により、神経変性疾患である多発性硬化症が発症することが明らかとなり注目を集めています。

慢性活動性 EB ウイルス病は、遷延あるいは再発する伝染性単核症様症状を示し、末梢血

および病変組織に高レベルの EB ウイルス が検出される疾患です。EB ウイルス陽性 T 細胞ある

### EBウイルス関連疾患

- B細胞性
  - ◆ 伝染性単核症
  - ◆ Burkittリンパ腫
  - ◆ EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)
  - ◆ 免疫不全関連リンパ増殖異常症 (移植後など)
- T/NK細胞性
  - ◆ 節外性NK/T細胞リンパ腫 (ENKTL)
  - ◆ 劇症型NK細胞性白血病 (ANKL)
  - ◆ 慢性活動性EBウイルス病
- 上皮系/その他
  - ◆ 上咽頭がん
  - ◆ 胃がん (我が国の10%)
  - ◆ 多発性硬化症

いはNK細胞がクローナリティを持って増殖、臓器に浸潤し、多彩な症状を呈します。本症は稀な疾患で、後方視的調査によるとは年25人の報告数であり、未診断/報告例を含めると、実際には年100人ほど新規発症していると推定されています。

通常B細胞を標的とするEBウイルスが、T細胞あるいはNK細胞に潜伏感染し、感染細胞が増殖し活性化した結果、臓器に浸潤・高

サイトカイン血症に伴う全身の炎症を生じ、慢性活動性EBウイルス病を発症すると考えられています。かつては、慢性感染症と考えられ、疾患名も慢性活動性EBウイルス感染症と呼ばれていましたが、2022年に改定されたWHOリンパ腫分類にても、T細胞あるいはNK細胞性の腫瘍性疾患と位置付けられています。EBV陽性細胞は1/3の症例ではNK細胞であり、残りはT細胞です。T細胞は、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞と多彩です。

臨床症状に加え、EBウイルスゲノム量の増加と、T細胞あるいはNK細胞にEBウイルス感染を認め、他の疾患が除外された時に、慢性活動性EBウイルス病と診断されます。本症の診断は、2022年に策定した厚生労働省研究班の診断基準に基づいてなされます。症状は、EBウイルス陽性のT細胞もしくはNK細胞の臓器浸潤と活性化による高サイトカイン血症に基づきます。発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫、発疹、貧血、血小板減少、下痢、下血、ぶどう膜炎、冠動脈瘤などが主なものです。合併症として、多臓器不全、脾機能亢進症、血球貪食症候群、悪性リンパ腫、白血病、DIC、消化管潰瘍/穿孔、間質性肺炎、心筋炎、ぶどう膜炎などが挙げられます。一部の患者では種痘様水疱症や蚊刺過敏症という皮膚症状を合併します。

慢性活動性EBウイルス病の予後は、急速に進行するものから長年変化のないものまで様々で、一部には自然寛解も見られます。概して、最終的な予後は不良で、無治療の場合には、臓器合併症や、血球貪食症候群・悪性リンパ腫・白血病への急性転化により死に至ることが多いです。

本症に対する治療として、エトポシド、サイクロスポリンA、デキサメサゾンを用いた免疫化学療法は一定の効果があり、疾患活動性コントロールに有用です。現在のところは造血幹細胞移植が唯一寛解の可能性のある治療法です。移植にあたっては、移植関連合併症の頻度が高いことに留意すべきです。ことに、発症から移植までの期間が長い症例においては、移植成績が悪いことがわかっています。また、発熱や肝障害など活動性のある患者では、移植成績が悪いことも示されています。

### 慢性活動性EBウイルス病 Chronic active EBV disease (CAEBV)

- 遷延・再発する伝染性単核症様症状を示す
- 末梢血および病変組織に高レベルのEBVが検出
- EBV陽性T細胞あるいはNK細胞がクローナリティを持って増殖
- 臓器に浸潤し、多彩な症状を呈する
- 慢性に経過し、予後不良
- 造血幹細胞移植が唯一の根治療法

### 厚生労働省研究班 診断基準 2022

- 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EBウイルスゲノム量の増加
- 3) T細胞あるいはNK細胞にEBウイルス感染を認める
- 4) 既知の疾患とは異なること

本症の発症病理については未だ不明な点が多く、治療法も確立しているとは言い難いです。また、遺伝因子、感染因子など複数の要因が関わり、全身・局所的な病変を来すため、特定の疾患グループ/診療科に帰属させることが困難でした。さらに患者は長期にわたる治療・療養を余儀なくされ、患者 QOL の向上が喫緊の課題でありました。よって、疾患領域・診療科を超え、共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成する必要性がありました。加えて、類縁疾患である EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症などとオーバーラップする部分が多いものの、その異同については未確定の部分が多く、鑑別に苦慮する症例が少なからず存在します。以上より、これらの疾患を包括したガイドライン作成が求められておりました。

そのような中、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の一環で、「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」を発刊致しました。このガイドライン作成にあたっては、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に従い、日本小児感染症学会監修の形で発行し、日本小児血液・がん学会、日本血液学会、日本皮膚科学会、EB ウイルス感染症研究会の協力を仰ぎました。WHO リンパ腫分類が改訂され本疾患に関する定義も新たになり、疾患名を国際的な診断名と合致させるためにも刷新が必要と考え、2023 年 1 月に改訂版を発行しました。この間、診断基準の一つである EBV-DNA 定量法が健康保険適用になったことなど、診断・治療面の進歩も見られております。発症病理についても、かつては先天性免疫不全症の潜在などが想定されていましたが、現在では、EB ウイルスの欠損などにより後天的に感染細胞に宿主遺伝子変異が蓄積し、腫瘍性疾患として発症すると考えられています。また、改定ガイドラインでは、慢性活動性 EB ウイルス病、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーの 4 疾患に対して、それぞれの疾患の臨床的・疫学的特徴に加え、病理的特徴についても解説しています。



改定ガイドラインでは、改めて、16 個のクリニカルクエスションに対して文献検索を行い、システマティックレビューチームによるレビューを実施しました。レビューに基づき各疾患に対して診療アルゴリズムを作成しました。慢性活動性 EB ウイルス病は稀であり、一般小児科医が日常診療で会うことは滅多にないかもしれません。もし、疑わしい患者に

## 改訂ガイドラインの特徴/変更点

- 新WHO分類に合わせ、病名を変更
- 慢性活動性EBウイルス病に加え、EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーを掲載
- 各疾患の基本的特徴(病理所見も含む)を概説
- 16のクリニカルクエスション(CQ)に対して推奨と解説を記載
- 4疾患に対する診療アルゴリズム

遭遇した際には、この診療アルゴリズムをぜひ参照していただければと思います。なお、本ガイドラインの全文は、日本小児感染症学会の HP および日本医療機能評価機構 Minds の HP に無料公開予定です。

以上、まとめると、慢性活動性 EB ウイルス病は、EB ウイルスに感染した T 細胞/NK 細胞がクローナリティをもって増殖・臓器浸潤する難治性疾患であり、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症リンパ増殖異常症、重症蚊刺アレルギーとともに、EB ウイルス陽性の T 細胞もしくは NK 細胞によるリンパ増殖性疾患と位置付けられています。本症の発症病理については未だ不明の点が多いですが、近年、基礎的・臨床的研究が進み、本疾患に対する理解が深まりました。本ガイドラインが、領域を超え広く用いられ、慢性活動性 EB ウイルス病とその類縁疾患のさらなる周知と診療の均てん化、しいては患者 QOL の向上につながることを期待いたします。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>