

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))
(総合) 研究報告書

慢性活動性 EB ウイルス感染症および類縁疾患 (蚊刺過敏症と種痘様水疱症)
の診断基準と診療ガイドラインに関する臨床情報の解析

研究分担者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野・教授

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症の類縁疾患である蚊刺過敏症 (HMB) と種痘様水疱症 (HV) の診断基準、重症度基準、診療ガイドラインを作成し、ガイドライン適正化に向けて臨床情報を収集した。皮膚病変を用いる診断的検査は鋭敏度、特異度とも 95%以上と優れていた。臨床病型分類 (古典的および全身性 HV、HMB と両者合併例) は生命予後を反映していた。予後不良因子は、発症年齢 (9 歳以上)、再活性化シグナル発現であった。血漿 EBV DNA 著増例では血球貪食症候群のリスクがあり、全身性 HV のうち EBV 感染 α β T 細胞優位型は発症年齢が高く、予後不良であった。

研究協力者

濱田利久 岡山大学病院皮膚科講師
三宅智子 岡山大学病院皮膚科助教
平井陽至 岡山大学病院皮膚科助教
山本剛伸 川崎医科大学皮膚科講師

断的検査を実施している。それらの集積症例情報をもとに、病型分類・病型診断基準と、予後・合併症解析から重症度基準を作成することを第一の目標とした。加えて、予後不良因子の探索を行い、客観的バイオマーカーの探索を行った (倫理委員会: 岡山大学 No. 287, 2014)。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) の類縁疾患である蚊刺過敏症 (HV) と種痘様水疱症 (HMB) の診断基準、重症度基準と診療ガイドラインを作成し、臨床情報・予後情報との検証を行う。それらのデータを基に診療ガイドラインの適正化を目的とする。

B. 研究方法

当科では、種痘様水疱症と蚊刺過敏症患者の診断拠点として、30 例超の症例について、前向き及び後ろ向きコホート調査を実施している (倫理委員会: 岡山大学 No. 419, 2011)。また、海外からの検体についての診

C. 研究結果

1) HV と HMB の病型分類と予後解析

われわれは皮疹、全身症状、臨床検査所見から古典的種痘様水疱症 (cHV)、全身性種痘様水疱症 (sHV)、蚊刺過敏症 (HMB)、蚊刺過敏症と種痘様水疱症合併 (HMB+HV) の 4 型の病型分類を提唱した。その臨床分類をもとには生命予後解析を行ったところ、cHV 患者群の死亡例はないが、HMB および sHV 患者の 50% 致死率は、それぞれ約 5 年と約 10 年であった。cHV の約 10% は sHV に移行すると推測された。

2) 臨床情報と検査における予後予測因子

臨床情報から、①発症年齢が9歳以上であること、②EBウイルス再活性化マーカーのBZLF1発現がみられることが予後不良因子と考えられた。EBV再活性化マーカーのBZLF1 mRNA発現は、流血中ではほとんど陰性であるが、皮膚病変部において発現がみられるため、皮膚病変を用いた検査が必要である。血球EBV DNA量や他の一般臨床検査では生命予後と相関するマーカーは認められなかった。

3) EBウイルス感染細胞サブセットと生命予後

cHVでは流血中にEBV感染 $\gamma\delta$ T細胞の増加があるが、予後は良好であった。sHVは $\gamma\delta$ T細胞と $\alpha\beta$ T細胞優位型に分けられ、 $\gamma\delta$ T細胞優位型の予後は良好であったが、 $\alpha\beta$ T細胞クローン優位型は、発症年齢が高く、成人や高齢者発症があり、死亡例が多いことが分かった。これらの結果から、病型分類に加えて、発症年齢や皮膚におけるEBウイルス再活性化の有無と、感染細胞サブセットを知ることは予後予測につながると考えられた。

4) 重症度と関連するバイオマーカー

HVとHMB患者では、血球EBV DNA量は生命予後の予測因子にはならなかった(Miyake T et al Br J Dermatol, 2015)。今回は、血漿EBウイルスDNAを測定し、著増していた2例を解析して見ると、2例とも重篤な血球貪食症候群を発症し、1例はそのために死亡し、他の1例は骨髄移植を必要とした。血漿EBウイルスDNAが著増している例は重篤な合併症をきたすと考えられた。

5) 診断用検査の鋭敏度と特異度の検証

EBウイルス関連疾患診断用に開発した検査キットの最適化を行い、他のヘルペスウイルス関連疾患を対照として、鋭敏度、特異度、尤度比を検定した。95%を超える鋭敏度と特異度が得られ、診断補助として十

分に機能することを確認した(特許継続中)。

D. 考察

本研究では、慢性活動性EBウイルス感染症の類縁疾患である種痘様水疱症と蚊刺過敏症の予後因子として、1)病型分類(古典的および全身型種痘様水疱症、蚊刺過敏症、蚊刺過敏症と種痘様水疱症合併例)、2)発症年齢(9歳以上)、3)再活性化マーカーBZLF1 mRNAに加えて、4)EBウイルス感染リンパ球サブセット、特に $\gamma\delta$ T細胞と $\alpha\beta$ T細胞を検査すること、5)血漿EBウイルスDNA測定が重要と思われた。これらのデータをもとに診断基準、重症度基準と診療ガイドラインを作成した。

重症度基準については、さらに客観的に評価可能なバイオマーカーを必要とし、その診断的検査の普及と標準化を必要とするため、今後、症例集積を続け、臨床検査データの解析が必要と思われる。

再活性化シグナル経とEBウイルス感染リンパ球サブセットが予後と関連することは本症の病態とも関連する重要な事実と思われる。今後、検査法の普及とともに、これらのデータを盛り込んだより適正な診断基準と重症度基準の作成が望まれる。

E. 結論

HVとHMBの病型分類、臨床検査情報と予後因子を解析し、診断基準、重症度基準と診断ガイドライン作成に反映させた。その研究成果に付随して、本症の病態が明らかになってきた。今後、症例集積を行い、診断基準、重症度基準と診療ガイドラインの適正化を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto T, Hirai Y, Miyake T, Hamada T, Yamasaki O, Morizane S, Fujimoto W,

- Iwatsuki K.** Epstein-Barr virus reactivation is induced, but abortive, in cutaneous lesions of systemic hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *J Dermatol Sci.* 82(3):153-159, 2016
2. Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, **Iwatsuki K.** Differential diagnosis of herpetiform vesicles by a non-invasive, molecular method using crusts or blister roofs: Sensitivity, specificity and likelihood ratio. *J Dermatol Sci.* 84(3): 358-359, 2016
 3. **岩月啓氏.** EB ウイルスと皮膚疾患：アレルギー疾患の発症病態形成に関する新たな知見 臨床免疫・アレルギー科、65:575-582, 2016
 4. 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、日本小児感染症学会・監修（**診療ガイドライン統括委員**として参加）、診断と治療社、2016.11.15
 5. Nomura H, Suzuki H, Egami S, Yokoyama T, Sugiura M, Tomita K, Imada M, Taniguchi K, Yoshino T, **Iwatsuki K.** A patient with elderly-onset atypical hydroa vacciniforme with an indolent clinical course. *Br J Dermatol* 173(3):801-805, 2015
 6. Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, Otsuka M, Hamada T, Tsuji K, Morizane S, Suzuki D, Aoyama Y, **Iwatsuki K.** Survival rates and prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *Br J Dermatol* 172(1):56-63, 2015
 7. **岩月啓氏.** EB ウイルス関連皮膚 T/NK リンパ球増殖症：種痘様水疱症と蚊刺過敏症。日本小児血液・がん学会雑誌 52: 317-325, 2015
 8. Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, Amano M, Ishida S, Watanabe D, Tani M, Ihn H, Aoi J, **Iwatsuki K.** Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides. *J Dermatol* 41: 50-56, 2014
 9. **Iwatsuki K.** Hamada T, Japan Skin Cancer Society-Lymphoma Study Group. Current therapy of choice for cutaneous lymphomas: complementary to the JDA/JSCS guidelines. *J Dermatol* 41: 43-49, 2014
 10. Hamada T, Nakamura S, Ko YH, Yoshino T, Ohshima K, Matsuzawa T, Miura K, Takahashi T, Nomura H, Hoshino T, Suzuki D, Shimada S, **Iwatsuki K.** Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphomas in the elderly: The first consensus meeting in Kofu 2013. *J Dermatol* 41: 40-42, 2014
 11. Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Watanabe T, Nakamura S, **Iwatsuki K.** Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M. Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Dermatol* 41: 26-28, 2014
 12. Hamada T, **Iwatsuki K.** Cutaneous lymphoma in Japan: A nationwide study of 1733 patients. *J Dermatol* 41: 3-10, 2014
2. 学会発表
1. Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, **Iwatsuki K.** Markedly elevated EBV DNA load in plasma predicts the occurrence of HPS in hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. 第 41 回日本研究皮膚科学会. 仙台、2016 年 12 月 9-11 日

2. **Iwatsuki K**, Hirai Y, Miyake T, Yamamoto T. Risk factors for Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative disorders. The 4th Eastern Asia Dermatology Congress. 東京、2016年11月16-18日
3. **Iwatsuki K**, Hiorai Y, Miyake T, Yamamoto T. A reactivation signal, BZLF-1, is a biomarker for severe phenotypes of cutaneous EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders. 3rd World Congress of cutaneous Lymphomas. New York, U.S.A., Oct 26-28, 2016
4. **Iwatsuki K**. Epstein-Barr virus (EBV)-related T/NK cell lymphoproliferative disorders in Asia. Asian Dermatological Congress 2016. Mumbai, India, Oct 13-16, 2016.
5. **岩月啓氏**、木村 宏、伊藤嘉規. A reactivation signal, BZLF1, is a biomarker for severe phenotypes of EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders (再活性マーカーBZLF-1は重症型EBV関連T/NKリンパ増殖症のバイオマーカー). 第75回日本癌学会学術総会. 横浜、2016年10月6-8日
6. **Iwatsuki K**, Hirai Y, Miyake T, Yamamoto T. Lymphocyte subsets and reactivation markers related to severe phenotypes of cutaneous EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders. 46th Annual ESDR Meeting. Munich, Germany, Sep 7-10, 2016
7. 平井陽至、三宅智子、森実 真、濱田利久、北浦一孝、松谷隆治、**岩月啓氏**. 非バイアス次世代TCRレパトア解析によるEBV関連リンパ増殖性疾患への応用. 第32回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 鹿児島、2016年5月27-28日
8. 三宅智子、山本剛伸、平井陽至、濱田

利久、**岩月啓氏**. 種痘様水疱症と蚊刺過敏症における血球・血漿EBV DNA定量の臨床的意義の検討. 第79回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会、東京、2016年2月20-21日

9. 三宅智子、平井陽至、山本剛伸、**岩月啓氏**. 痂皮と水疱蓋を用いた種痘様水疱症と蚊刺過敏症の低侵襲診断的検査の鋭敏度と特異度に関する研究. 第114回日本皮膚科学会総会 (アブストラクト賞). 横浜、2015年5月29-31日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

本研究に関わる特許:「ウイルス潜伏感染の検査方法および検査用キット」(特許4182227号、PCT/JP2006/317851):本研究の基盤となった検査法 (特許継続中)

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。