

2016年7月12日

**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**

監修 日本小児感染症学会

目次

◆ガイドラインサマリー	4
◆診療アルゴリズム	6
慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)	6
EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)	7
種痘様水疱症	8
蚊刺過敏症	9
◆略語一覧	10
第 1 章 本ガイドラインについて	12
1. 作成組織	12
2. 本ガイドラインについて	13
第 2 章 疾患の基本的特徴	17
1. 慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)	17
2. EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)	18
3. 種痘様水疱症	22
4. 蚊刺過敏症	23
5. 慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の病理	24
6. 慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の位置づけと WHO 分類との関係	32
第 3 章 クリニカルクエスチョン (CQ) に対する推奨と解説	34
CQ1 CAEBV の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを 検出することが推奨されるか？	34
CQ2 CAEBV 診断後の治療介入の判断に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？	36
CQ3 CAEBV の治療方針決定に有用な予後因子は何か？	38
CQ4 CAEBV に化学療法は推奨されるか？	40
CQ5 CAEBV に造血幹細胞移植は推奨されるか？	42
CQ6 全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に、化学療法・造血幹細胞移植などの 治療介入は必要か？	44
CQ7 EBV-HLH の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを 検出することが推奨されるか？	46
CQ8 EBV の感染既往の評価に FA 法と EIA 法のどちらが推奨されるか？	48
CQ9 EBV-HLH の診断・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？	50

CQ10 初感染 EBV-HLH の治療開始基準として推奨されるものはあるか？	52
CQ11 初感染 EBV-HLH にどのような免疫調整療法、化学療法が推奨されるか？	54
CQ12 治療抵抗性の EBV-HLH の鑑別診断に対してどのように精査を進めるか？	56
CQ13 治療抵抗性の EBV-HLH に造血幹細胞移植は推奨されるか？	59
CQ14 種痘様水疱症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを 検出することが推奨されるか？	61
CQ15 種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？	62
CQ16 種痘様水疱症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？	64
CQ17 遮光は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？	66
CQ18 ステロイド外用は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？	67
CQ19 臓器病変のない種痘様水疱症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は 必要か？	68
CQ20 蚊刺過敏症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを 検出することが推奨されるか？	70
CQ21 蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？	72
CQ22 蚊刺過敏症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型やクローナリティは有用か？	73
CQ23 蚊刺過敏症では、蚊刺を避けることが予後の改善に有用か？	75
CQ24 蚊刺過敏症にステロイド内服は推奨されるか？	77
CQ25 臓器病変のない蚊刺過敏症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入 は必要か？	78

ガイドラインサマリー

■慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)

	CQ	推奨文	推奨グレード
CQ1	CAEBV の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？	CAEBV の診断や病勢の評価に末梢血の検体を用いて、リアルタイム PCR 法により EBV DNA を定量することを推奨する	1C
		EBV DNA 量を示す単位はコピー/μg DNA (IU/μg DNA) を使用することを推奨する	2C
CQ2	CAEBV 診断後の治療介入の判断に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？	感染細胞の表現型やクローナリティは、CAEBV 診断後の治療介入の判断に有用か否かは明らかではない	2D
CQ3	CAEBV の治療方針決定に有用な予後因子は何か？	肝障害、発症年齢 (8 歳以上) は予後不良因子であるが、治療方針決定に有用か否かは明らかでない	2D
CQ4	CAEBV に化学療法は推奨されるか？	CAEBV に対する化学療法の有用性は未確立であるが、化学療法は CAEBV の疾患活動性コントロールに有用である可能性がある	2C
CQ5	CAEBV に造血幹細胞移植は推奨されるか？	CAEBV の根治的治療法として同種造血幹細胞移植を推奨する	2C
		CAEBV の同種造血幹細胞移植における前処置は、強度減弱前処置を推奨する	2D
CQ6	全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？	全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に対する、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入の必要性は未確立である	2D

■EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)

	CQ	推奨文	推奨グレード
CQ7	EBV-HLH の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出することが推奨されるか？	EBV-HLH の診断や病勢の評価に末梢血もしくは骨髄の検体を用いて、リアルタイム PCR 法により EBV DNA を定量することを推奨する	2C
CQ8	EBV の感染既往の評価に FA 法と EIA 法のどちらが推奨されるか？	EBV の感染既往の評価に FA 法を使用して EBV 抗体を測定することを推奨する	2D
CQ9	EBV-HLH の診断・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？	EBV-HLH の診断・治療選択に際して感染細胞の表現型の解析、クローナリティの解析の有用性は明らかでない	2D
CQ10	初感染 EBV-HLH の治療開始基準として推奨されるものはあるか？	HLH と診断し、初感染 EBV-HLH を疑った時点から速やかに治療を開始する	2C
CQ11	初感染 EBV-HLH にどのような免疫調整療法、化学療法が推奨されるか？	初期治療としてステロイドとシクロスポリン A による免疫調整療法、もしくはこれらにエトポシドを加えた化学療法が推奨される	2C
CQ12	治療抵抗性の EBV-HLH の鑑別診断に対してどのように精査を進めるか？	末梢血 EBV DNA 量の測定、EBV が初感染か再活性化かの判断、主たる感染リンパ球サブセットの同定を行う	2C
		臓器合併症の精査、背景因子 (免疫不全症や他の基礎疾患) の検索、重感染や併存症の検索を行う	2C
		治療抵抗性 EBV-HLH の基礎となる EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患が、EBV の初感染によるものか、CAEBV (およびその類縁疾患) によるものか、悪性リンパ腫・白血病化したものであるのかを診断する	2C

CQ13	治療抵抗性のEBV-HLHに造血幹細胞移植は推奨されるか？	多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植への遅滞なき治療ステップアップが推奨される	2C
		多臓器不全など不良な全身状態にあつては、同種造血幹細胞移植は実施困難であり、治癒効果も期待しづらい	2D

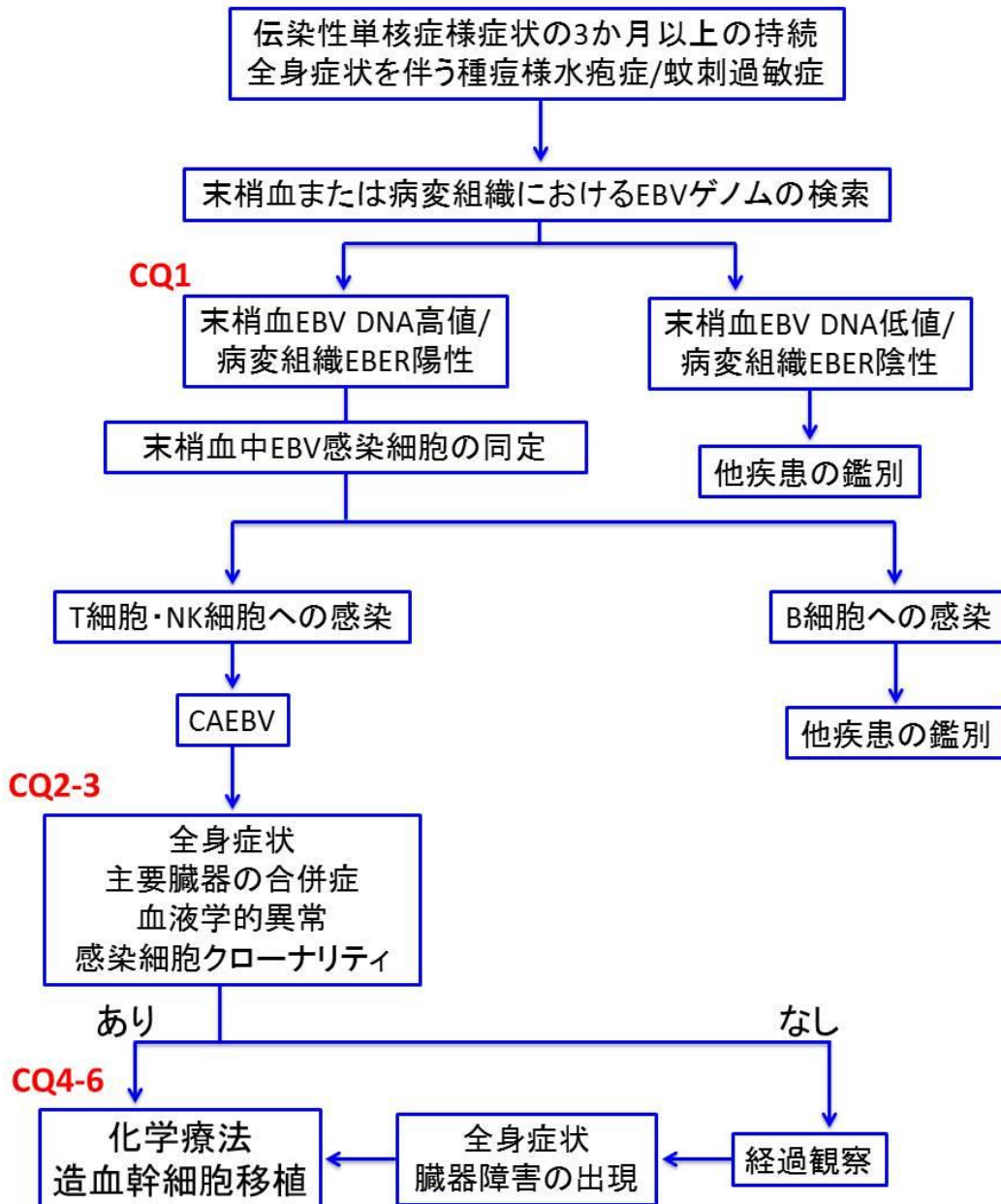
■種痘様水疱症

	CQ	推奨文	推奨グレード
CQ14	種痘様水疱症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用いEBVゲノムを検出することが推奨されるか？	種痘様水疱症の診断や病勢の評価に皮膚生検組織を用いたEBER <i>in situ</i> hybridization もしくは、末梢血の検体を用いたリアルタイムPCR法でのEBV DNA 定量を推奨する	2C
		EBV DNA 量を示す単位はコピー/ μ g DNA (IU/ μ g DNA) を使用することを推奨する	2C
CQ15	種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？	全身症状のない古典型種痘様水疱症の生命予後は良好であるが、全身症状を認めるものは予後不良であり、CAEBV に準じ対応する	2C
CQ16	種痘様水疱症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？	種痘様水疱症の予後・治療選択の評価において感染細胞の表現型やクローナリティの有用性は定まっていない	2D
CQ17	遮光は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？	遮光は、古典型種痘様水疱症の症状緩和に有用であり推奨する	2D
CQ18	ステロイド外用は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？	ステロイド外用は、種痘様水疱症の症状緩和に有用の可能性はある	2D
CQ19	臓器病変のない種痘様水疱症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？	臓器病変のない種痘様水疱症症例では一般的に予後良好であり、積極的な化学療法や造血幹細胞移植などの治療介入が必要となる症例は少ない	2C

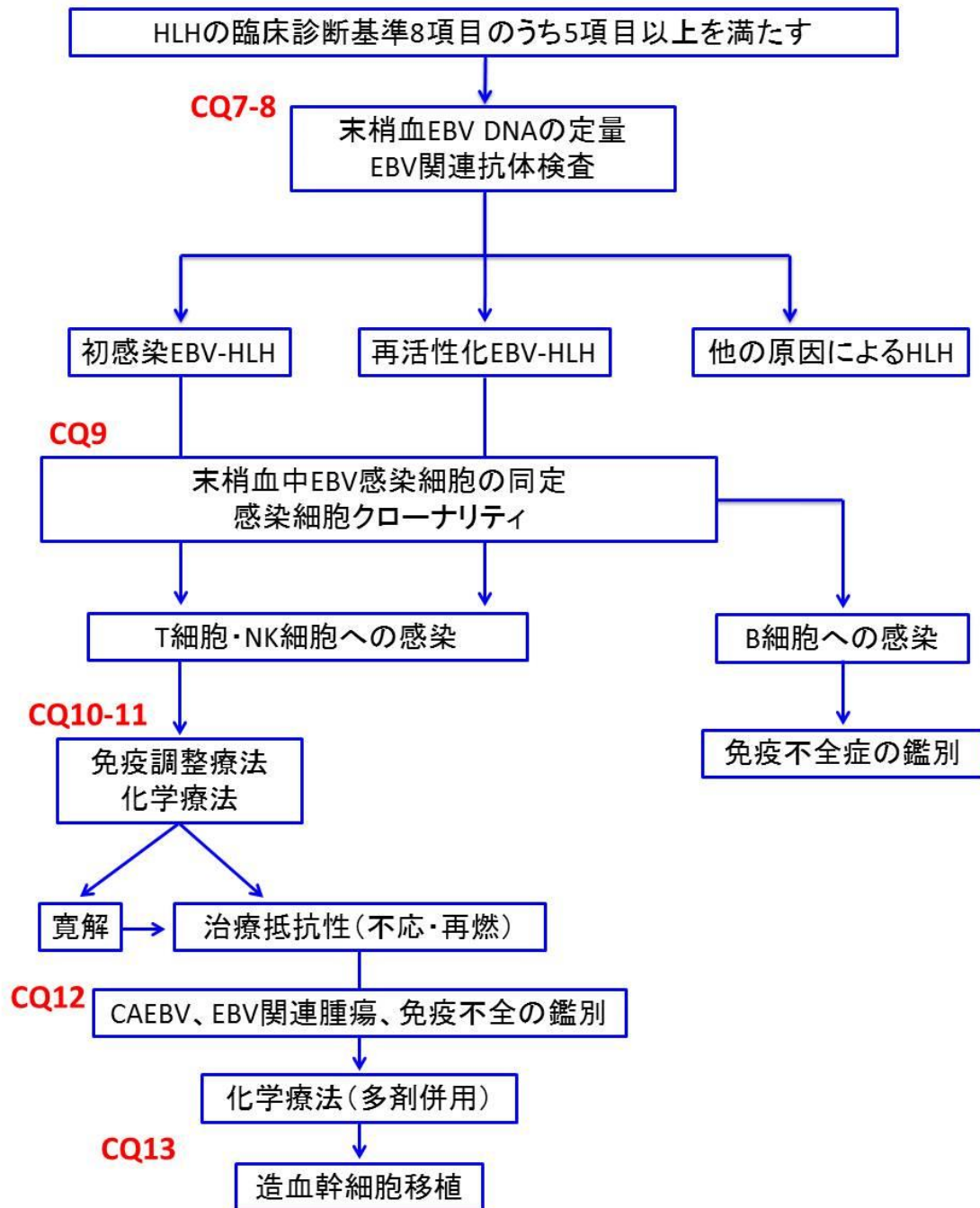
■蚊刺過敏症

	CQ	推奨文	推奨グレード
CQ20	蚊刺過敏症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用いEBVゲノムを検出することが推奨されるか？	蚊刺過敏症の診断や病勢の評価に末梢血の検体を用いて、リアルタイムPCR法によりEBV DNA を定量することを推奨する	2C
		EBV DNA 量を示す単位はコピー/ μ g DNA (IU/ μ g DNA) を使用することを推奨する	2C
CQ21	蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？	蚊刺過敏症の全般的な長期予後は不良であるが、予後因子は明らかではない	2C
CQ22	蚊刺過敏症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型やクローナリティは有用か？	蚊刺過敏症の予後・治療選択の評価において感染細胞の表現型やクローナリティの有用性は定まっていない	2D
CQ23	蚊刺過敏症では、蚊刺を避けることが予後の改善に有用か？	蚊刺により蚊刺過敏症は増悪するので、蚊刺の忌避は症状発現抑制に有用である	2D
CQ24	蚊刺過敏症にステロイド内服は推奨されるか？	蚊刺過敏症の症状緩和にステロイド内服は有用であり推奨する	2D
CQ25	臓器病変のない蚊刺過敏症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？	臓器病変のない蚊刺過敏症症例の予後解析は症例数がまだ少ないが、造血幹細胞移植による治療介入が必要な可能性がある	2C

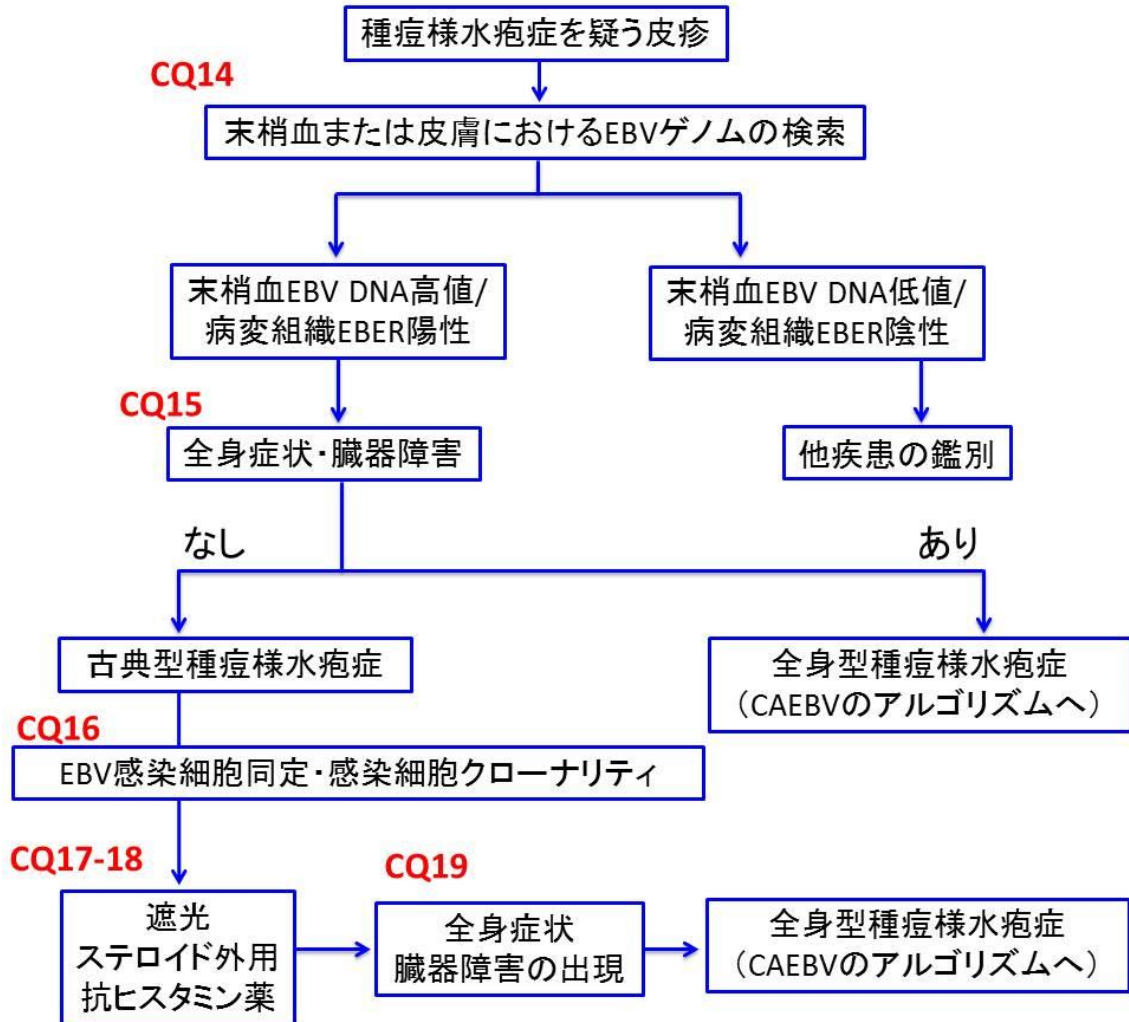
慢性活動性EBウイルス感染症 (CAEBV)



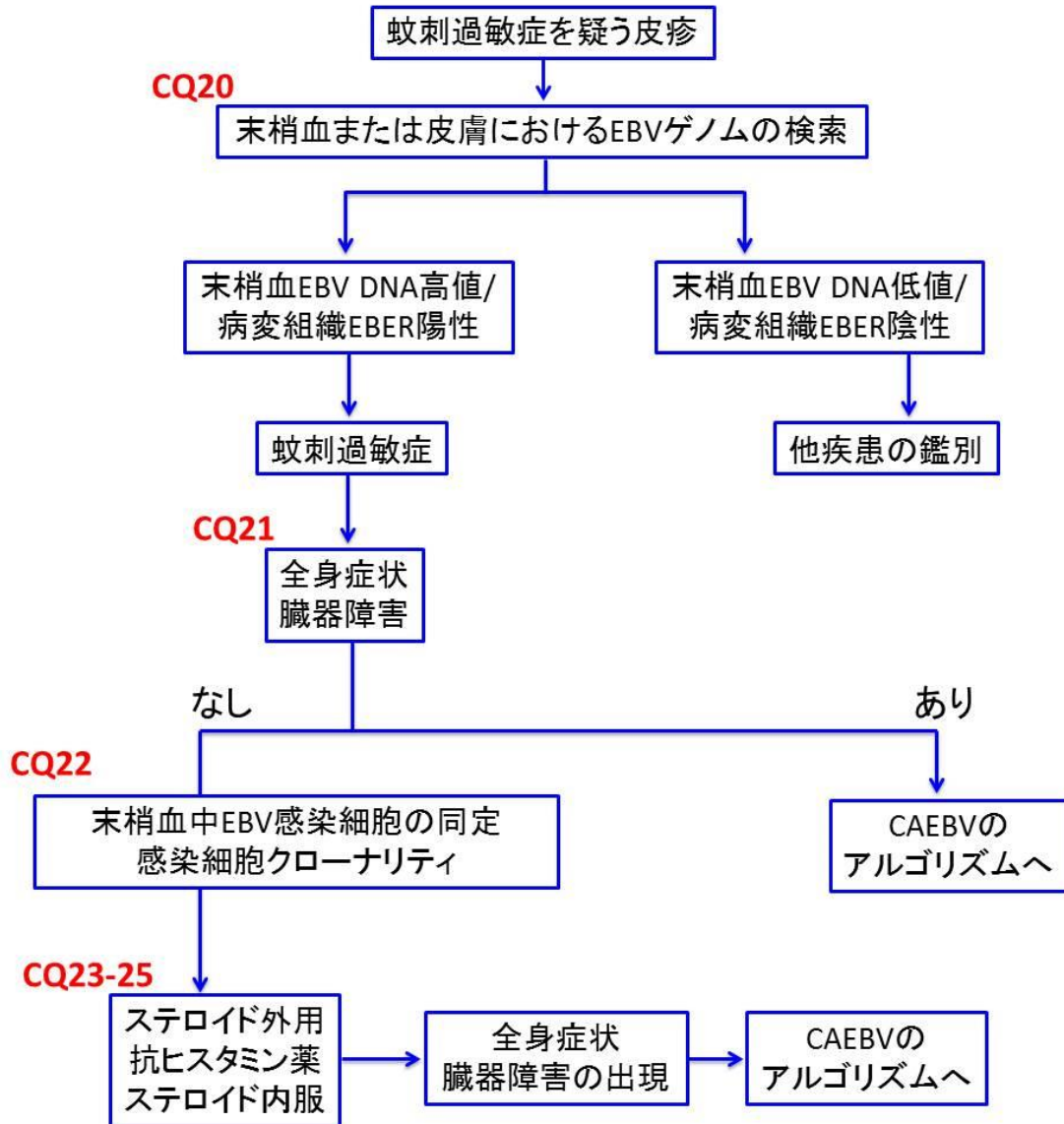
EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)



種痘様水疱症



蚊刺過敏症



略語一覧

略語名	正式名称
ALT	アラニンアミノ基転移酵素 (alanine transaminase), GPT
AST	アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (aspartate transaminase), GOT
BZLF1	BamHI Z fragment leftward open reading frame 1
CAEBV	慢性活動性 EB ウイルス感染症 (chronic active Epstein-Barr virus infection)
CD	cluster designation
CHOP	Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin＝vincristine, Prednisone を用いた化学療法
CQ	クリニカルクエスチョン (clinical question)
DIC	播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation)
EA	前期抗原 (early antigen)
EBER	Epstein-Barr virus-encoded small RNA
EBER-ISH	EBER <i>in situ</i> hybridization
EBNA	Epstein-Barr virus nuclear antigen
EBV	Epstein-Barr virus
EBV-HLH	EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis)
EIA	酵素抗体法 (enzyme immunoassay)
FA	蛍光抗体法 (fluorescence antibody technique)
HDL	高密度リポ蛋白質 (high-density lipoprotein)
HIV	ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus)
HLA	ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen)
HLH	血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis)
IL-2	インターロイキン 2 (interleukin-2)
ISH	<i>in situ</i> hybridization
LDH	乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase)

LMP	latent membrane protein
NK	natural killer
OS	全生存率 (overall survival)
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction)
TCR	T 細胞受容体 (T-cell receptor)
THP-COP	THP-adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin = vincristine, Prednisone を用いた化学療法
TIA-1	T-cell intracytoplasmic antigen-1
TR	terminal repeat
UVA	長波長紫外線 (ultraviolet A)
VCA	viral capsid antigen
VLDL	超低密度リポ蛋白質 (very low density lipoprotein)
XLP	X 連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome)

第1章 本ガイドラインについて

1. 作成組織

◆監修

日本小児感染症学会(理事長:堤 裕幸)

◆協力

EB ウイルス感染症研究会

日本小児血液・がん学会

日本血液学会

日本皮膚科学会

◆診療ガイドライン統括委員会

委員長

木村 宏(名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学)

委員

岩月啓氏(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科)

藤原成悦(国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー・感染研究部)

谷内江昭宏(金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)

◆診療ガイドライン作成グループ

代表

大賀正一(九州大学大学院医学研究院成長発達医学)

委員

浅田秀夫(奈良県立医科大学皮膚科)

伊豆津宏二(国家公務員共済組合連合会・虎の門病院血液内科)

伊藤嘉規(名古屋大学大学院医学系研究科小児科)

大島孝一(久留米大学医学部病理学)

金兼弘和(東京医科歯科大学大学院発生発達病態学小児科)

奥中咲江(CAEBV 患者会 SHAKE 代表)

◆システマティックレビューチーム

文献検索担当

小嶋智美(日本医学図書館協会)

石原千尋(日本医学図書館協会)

金田佳子(日本医学図書館協会)

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59

レビュー担当

新井文子(東京医科歯科大学大学院血液内科)
今留謙一(国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室)
笹原洋二(東北大学大学院医学系研究科小児病態学)
澤田明久(大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科)
濱田利久(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科)
村松秀城(名古屋大学大学院医学系研究科小児科)
和田泰三(金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)

◆診療ガイドライン作成事務局

事務局長

川田潤一(名古屋大学大学院医学系研究科小児科)

委員

佐藤好隆(名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学)
吉田全宏(名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学)

◆日本小児感染症学会評価委員(将来計画委員会委員長)

中野貴司(川崎医科大学小児科)

◆外部評価委員

日本小児血液・がん学会: 菊田 敦(福島県立医科大学小児腫瘍科)
日本血液学会: 小松則夫(順天堂大学医学部血液内科)

2. 本ガイドラインについて

2.1 本ガイドラインの作成経過

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の4疾患は、希少かつ難治であり、領域・診療科を超えた共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが課題とされていた。2003年、EB ウイルス感染症研究会から CAEBV の診断指針が提唱されたものの、他の3疾患の診断基準はなく、また治療・患者管理に関する指針は存在しなかった。

2014年4月、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の一環として、CAEBV およびその類縁疾患に対する診療ガイドラインを策定するための研究班が立ち上がった。この研究班は、日本小児感染症学会員を中心に、日本血液学会、日本小児血液・がん学会、日本皮膚科学会と、領域を超えた組織で構成された。同年6月、研究班の主要メンバーにより統括委員会を組織した。同年8月、第1回

71 診療ガイドライン統括委員会を開催し、ガイドラインの作成目的・主体を決定、作成組織を構築した。
72 組織委員は厚生労働省研究班の分担研究者・研究協力者だけに限らず、幅広い領域から人選し、
73 日本医学図書館協会会員および患者の会からも委員を招請した。
74 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」に従った。

75 2.2. 本ガイドラインの目的

76 本ガイドラインの適応が想定される臨床現場: 一次医療(プライマリケア)、二次医療、三次医療。
77 本ガイドラインのカバーする範囲: CAEBV とその類縁疾患 (EBV-HLH・種痘様水疱症・蚊刺過敏症)
78 と診断された小児(1 歳以上)および成人(年齢上限なし)。
79 本ガイドラインは、これらの疾患に対する、以下のアウトカムを改善することを目的としている。(1) 未
80 診断による治療・介入の遅れ、(2) 死亡率、(3) 治癒率、(4) 治療に伴う合併症、(5) 患者の疾病負
81 荷および生活の質、(6) 診断の遅れによる予後の増悪。

82 2.3. 作成資金と利益相反

83 透明性・公平性を担保するために、各委員には無報酬で編集・執筆を依頼した。会議のための必要
84 な交通費・会議費、および日本医学図書館協会に依頼した文献検索費用は、厚生労働科学研究
85 費で賄った。製薬企業およびその他の団体からの資金は一切受けていない。

86 ガイドライン作成にかかわった全委員は、COI 報告書をガイドライン事務局に提出した。書式は
87 「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」の定めるものを用い、報告基準は、厚生労働省の「厚生
88 労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」に則った。委員から以下の COI に関する申告
89 を受けた。

90 講演料: 中外製薬、協和キリン発酵、グラクソスミスクライン、マルホ、第一三共、武田薬品工業、ジ
91 ャパンワクチン、MDS、田辺三菱、デンカ生研、ファイザー、アステラス、サノフィ、母子衛生研究会
92 研究費: 協和キリン発酵、リンフォテック

93 2.4. 作成の手順

94 2014 年 12 月、第 1 回診療ガイドライン作成委員会を開催し、CAEBV の診断指針改訂、および診
95 療アルゴリズム・クリニカルクエスチョン(CQ)作成を開始した。同時に EBV-HLH の診断基準も新たに策
96 定することとした。疾患の基本的特徴/病理所見に関する解説の章を設け、これらの草案の作成・執筆
97 については、診療ガイドライン作成グループが担当した。診断基準と診療アルゴリズムについては、2015
98 年 3 月に開催された第 24 回 EB ウイルス感染症研究会にて、公開討議した。2015 年 6 月、第 2 回
99 診療ガイドライン作成委員会にて、改訂診断基準/アルゴリズム/ CQ を委員による合議のうえ、決定し
100 た。同年 8 月、日本小児感染症学会評価委員ならびに外部評価委員に、進捗状況を報告し、中間
101 評価を受けた。

102 2015 年 8~12 月、選定した 25 個の CQ に対して文献検索を行い、システムティックレビューチームに
103 よるレビューを実施した。2015 年 12 月、第 3 回診療ガイドライン作成委員会にて、レビューチームによる
104 要約・解説をもとに、推奨について討議した。一部の CQ に対しては、2016 年 3 月に開催された第 25
105 回 EB ウイルス感染症研究会にて、公開討議した。ここで得られた意見を参考に、2016 年 4 月、診療
106 ガイドライン作成グループで、投票により推奨を最終決定した。

107 2016年6月に開催した第4回診療ガイドライン作成委員会にて、本ガイドライン全体についての内容を再検討し、承認を得た。

109 2.5.最終化

110 2016年7月、日本小児感染症学会にてパブリックコメントを実施し、若干の修正を加えた後に最終化した(予定)。並行して、日本小児血液・がん学会、日本皮膚科学会、日本血液学会に、パブリックコメントを依頼し、ガイドラインに対する意見も収集し、修正の参考とした(予定)。

113 2.6. エビデンスレベルと推奨度

114 文献検索は以下の規準・工程で行った。(1)エビデンスタイプ:既存の診療ガイドライン、systematic review (SR)/meta-analysis (MA)論文、個別研究論文を検索した。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究(症例報告を含む)を検索の対象とした。(2)データベース:個別研究論文についてはPubMed、医中誌Web、The Cochran Library(CENTRAL); SR/MAについてはPubMed、The Cochran Library(CDSR);既存の診療ガイドラインについてはNational Quality Measures Clearinghouse、National Institute for Health and Care Excellenceを用いた。(3)検索の基本方針:各CQのシステマティックレビューに関わるデータベースの検索については、日本医学図書館協会に依頼した。各CQのシステマティックレビューの対象となった文献集合は、データベースによる検索結果とともにレビュー担当者がハンドサーチ等で抽出した文献を加えたものである。(4)検索対象期間:2015年6月末までとした。レビューは正・副2名の評価者が並行して行った。正の評価者は、エビデンスに基づき、①推奨草案、②エビデンスの強さ、③解説文、④採用文献の4点を示した。副は独立して文献を吟味し、正とともに①～④の作成にあたった。エビデンスの強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」の方針に基づいて、以下のとおり行った。

127 各論文のエビデンスレベルを根拠に、研究内容のエビデンス総体をGrade(A～D:表1)の4段階に、
128 総合的に判断された推奨度を(1または2:表2)の2段階に分類した。最終的なGradeと推奨度を診療ガイドライン作成グループ委員の合意に基づいて決定した。なお推奨の強さは、「エビデンスの強さ」、
129 「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済的な視点」も考慮して決定した。CAEBV
130 およびその類縁疾患は、希少疾患であるため、海外からのものも含め、比較試験に基づくデータは存在
131 しない。そのため、エビデンスレベルが低くても推奨度が1である場合もある。
132

表 1. 研究内容のエビデンス総体

Grade A	効果の推定値に強く確信がある
Grade B	効果の推定値に中等度の確信がある
Grade C	効果の推定値に対する確信は限定的である
Grade D	効果の推定値がほとんど確信できない

表 2. 総合的に判断された推奨度

推奨 1	強い推奨
推奨 2	弱い推奨

第 2 章 疾患の基本的特徴

1. 慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)

1.1 臨床的特徴

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) は、持続的な伝染性単核症様症状(発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫)を典型的な特徴とし、末梢血や病変部の組織に EBV が検出される疾患である。重篤な合併症として、消化管潰瘍、冠動脈瘤、間質性肺炎、血管炎、神経障害(中枢・末梢)、ぶどう膜炎などの報告がある。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する。なお、本ガイドラインでは、全身症状を伴う種痘様水疱症および蚊刺過敏症は、CAEBV として扱っている。CAEBV においては、EBV は T 細胞や NK 細胞に感染し、この感染細胞がクローナリティをもって増殖し、免疫による排除から逃れ、臓器に浸潤して、多彩な臨床症状を惹起すると考えられる。そのため、CAEBV は単なる感染症ではなく、リンパ増殖性疾患と位置づけられている¹⁾。

EB ウイルス感染症研究会は、2003 年に診断指針を公表した²⁾。この指針の概略は、(1) 臨床所見・経過、(2) EBV 感染のウイルス学的な診断、(3) 除外診断から構成されている。ウイルス学的な診断について、EBV は健常既感染者では B 細胞に潜伏感染するため、病的な持続的感染を証明することが診断に重要である。CAEBV では、EBV の抗体価が異常高値を示すことがあり、特に、T 細胞に EBV が感染している患者に多い。しかしながら、EBV 抗体価が高値ではない例も少なからず存在するため、抗体価のみで EBV の病的な持続感染を証明することは困難である。組織診断には *in situ* hybridization (ISH) による EBV-encoded small RNA (EBER) の検出が有用であるが、組織採取に侵襲性を伴う。一方、末梢血における EBV DNA 量を測定するのは比較的容易であり、リアルタイム PCR 法が代表的な測定法である。本ガイドラインでは、CAEBV の診断や病態の評価に用いる EBV ゲノムの検出法等についての情報を集積し、エビデンスに基づき推奨している。さらに、研究の進展により、EBV が持続感染するリンパ球の種類が病態や予後に影響する因子であることが明らかとなり、CAEBV の診断に必須と考えられるようになった³⁾。これらの点をふまえて、本ガイドラインでは、診断指針の改訂案を作成し、T 細胞もしくは NK 細胞に EBV の感染を認めることを診断基準に加えた(表 1)。

CAEBV は、経過中に EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、T 細胞・NK 細胞リンパ腫・白血病などの発症を見る。重篤な病態への進展は、予後を悪化させるが、病期分類が存在しないために明確な治療ガイドランスが困難な状況であり、今後も情報の集積を継続することが重要である。

1.2. 疫学的特徴

CAEBV の発症は日本・韓国・中国北部などの東アジアの小児と若年成人に偏在する。日本国内での偏在はないと考えられる。特定の遺伝的素因が想定されるが解明されていない。全国調査からわが国における新規発症数は年間 100 例と推定される。診断例における発症時期が明確でない症例も多く、本症の診断の困難さを示す。EBV は約半数の症例で NK 細胞に、残りの半数では T 細胞 (CD4 陽性細胞の頻度が高い) に持続的に感染する³⁾。症状は急激に進行するものから長期間良好な臨床経過を示す症例まで幅が広い。造血幹細胞移植を受けない場合の生存率は発症後 5 年で 50%、

168 15年で25%程度である⁴⁾。造血幹細胞移植を受けた59例の調査では、観察期間中央値36か月で、
169 66%が生存していた³⁾。近年、同種造血幹細胞移植後の根治率が90%との報告もある⁵⁾。

170 1.3. 診療全体の流れ

171 全身症状が軽度な症例は、冠動脈病変などの重篤な合併症の有無を検索し、末梢血中のEBV
172 DNA量の推移や、感染細胞の同定・評価を行いながら、慎重に経過を観察し、治療介入の時期を判
173 断する。一部の症例は自然寛解に至る可能性がある。一方、全身症状が顕著な症例や、主要臓器
174 の合併症を有する症例等には、化学療法の導入や、造血幹細胞移植を考慮する。化学療法としては、
175 エトポシド、シクロスポリンA、デキサメタゾンを用いるものなど様々なプロトコールが試みられているが、効
176 果は定まっていない。そのため、造血幹細胞移植が根治療法として期待されている。

177

178 文献

-
- 179 1) Cohen JI, et al.: *Ann Oncol* 2009; 20: 1472-82
180 2) Okano M, et al.: *Am J Hematol* 2005; 80: 64-9
181 3) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86
182 4) 木村 宏, 他: *日本小児科学会雑誌* 2006; 110: 1578-80
183 5) Kawa K, et al.: *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 77-83

184 表 1 慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) 診断基準(厚生労働省研究班、2015 年)

185

186 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)

187 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

188 3) T 細胞あるいは NK 細胞に EB ウイルス感染を認める

189 4) 既知の疾患とは異なること

190 以上の 4 項目を満たすこと。

191

192 **補足条項**

193 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
 194 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状・病変(含動脈瘤・弁疾患)
 195 などを呈する場合も含む。初感染に伴う EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症で皮
 196 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、
 197 CAEBV の範疇に含める。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、T 細胞・NK 細胞リ
 198 ンパ腫・白血病などの発症をみるが、この場合は、基礎疾患としての CAEBV の診断は変更されない。

199 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
 200 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ので用いない。組織診断には *in*
 201 *situ* hybridization 法等による EBER 検出を用いる。

202 3) EB ウイルス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
 203 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 EB ウイルス
 204 DNA 検出などを組み合わせて行う。

205 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(Hodgkin リンパ腫、節
 206 外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫-非特定
 207 型など)、白血病(アグレッシブ NK 細胞白血病など)、医原性免疫不全などは除外する。鑑別診断、
 208 病型の把握のために以下の臨床検査の施行が望まれる。

209 a) EB ウイルス関連抗体価

210 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、
 211 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。
 212 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
 213 する。

214 b) クローナリティの検索

215 1. EB ウイルス terminal repeat probe を用いた Southern blot 法

216 2. 遺伝子再構成検査(T 細胞受容体など)

217 c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価

218 1. 一般的な病理組織所見

219 2. 免疫組織染色

220 3. 染色体分析

221 4. 遺伝子再構成検査(免疫グロブリン、T 細胞受容体など)

222 d) 免疫学的検討

223 1. 末梢血マーカー分析(含 HLA-DR)

224 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)

225 3. 各種サイトカイン検索

226 **重症度分類**

227 軽症:慢性活動性 EB ウイルス感染症と診断後、全身症状・主要臓器の合併症がなく経過観察する症
 228 例。

229 重症:全身症状・主要臓器の合併症がある症例。

2. EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)

2.1. 臨床的特徴

EBV-HLH は、EBV の初感染または再活性化(感染細胞の再増殖)に伴い、しばしば急激な経過で病勢が進展する重篤な疾患である。血球貪食性リンパ組織球症(HLH)は血球貪食症候群と同義で、高サイトカイン血症を背景に、持続する発熱、血球減少、肝脾腫、播種性血管内凝固(DIC)、高フェリチン血症、および骨髄などに血球貪食組織球増多をきたす症候群である¹⁾。ステロイド等の免疫調整療法により治療が行われるが、難治再燃例には、多剤併用化学療法や造血幹細胞移植が必要なことがある。

HLH は、HLH-2004 に基づき診断され、遺伝性 HLH と、感染症や悪性腫瘍等の後天性疾患に続発する二次性の HLH に大別される²⁾。EBV-HLH は、EBV の活動性感染があり HLH の診断基準を満たすものと定義される。EBV-HLH の診断には、EBV 関連抗体による感染既往の評価や、リアルタイム PCR 法等による末梢血中の EBV DNA の定量が診断や病勢の評価に重要である。さらには、EBV 感染細胞の同定やクローナリティの検索も、鑑別の有用な指標と考えられている。HLH の国際診断基準³⁾を元に作成した本ガイドラインでの EBV-HLH の診断基準を表 2 に示す。

表 2 EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)の診断基準(厚生労働省研究班、2015年)

以下の 1 と 2 のいずれも満たす

1. EBウイルス DNA が末梢血中に増加している
2. 以下の 8 項目のうち、初診時 5 つ以上、再燃・再発時 3 つ以上を満たす
 - 1) 発熱 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
 - 2) 脾腫
 - 3) 血球減少(末梢血の少なくとも 2 系統に以下の異常あり):
ヘモグロビン $< 9.0 \text{ g/dL}$, 血小板 $< 100,000/\mu\text{L}$, 好中球 $< 1,000/\mu\text{L}$
 - 4) 高トリグリセリド血症(空腹時 $\geq 265 \text{ mg/dL}$)または低フィブリノーゲン血症 ($\leq 150 \text{ mg/dL}$)
 - 5) NK 細胞活性低値または欠損
 - 6) 血清フェリチン $\geq 500 \text{ ng/mL}$
 - 7) 可溶性 IL-2 受容体 $\geq 2,400 \text{ U/mL}$
 - 8) 骨髄、脾臓、またはリンパ節に血球貪食像あり、悪性所見なし

付記

- 1) 診断に有用な所見:
 - (a) 髄液の細胞増多(単核球)および/または髄液蛋白増加
 - (b) 肝で慢性持続性肝炎に類似した組織像
- 2) 診断を示唆する他の所見:
髄膜刺激症状、リンパ節腫大、黄疸、浮腫、皮疹、肝酵素上昇、低蛋白・低 Na 血症、VLDL 値上昇、HDL 値低下
- 3) 発症時に上記の基準をすべて満たすわけではなく、経過と共にいくつかを満たすことが少なくない。基準を満たさない場合は注意深く観察し、基準を満たした(同時期に症状・所見が揃った)時点で診断する。

270 初感染 EBV-HLH は、主に EBV 感染 CD8 陽性 T 細胞が単クローン性に増殖し、炎症性サイトカ
271 インを過剰に産生することで、マクロファージの活性化や血球貪食が誘導されることにより発症すると考え
272 られている。一方、再活性化に伴って発症する EBV-HLH は、宿主に何らかの免疫不全・異常が存在
273 するなどにより EBV 感染細胞の増殖を制御できない heterogenous な疾患群と考えられる。CAEBV は
274 後者に含まれ、経過中に HLH を発症することがある。

275 2.2. 疫学的特徴

276 EBV-HLH は日本・韓国・中国・台湾などの小児と若年成人に報告が多い。国内での偏在はない。
277 特定の遺伝的素因は解明されていない。全国調査からわが国における発症数は、年間約 50 例と推定
278 される²⁾。小児の平均発症年齢は 3.9 歳で初感染 EBV-HLH がほとんどである。近年、初感染年齢の
279 上昇に伴い、患児の年齢層も上がりつつある⁴⁾。成人では特に HLH を初発とする EBV 関連リンパ腫の
280 除外が必須である。初感染 EBV-HLH 患者における主たる感染細胞は、ほとんどが CD8 陽性 T 細胞
281 で、一部 NK 細胞が含まれる。B 細胞が主たる感染標的である場合は、伝染性単核症で予後良好な
282 例も多いが、まれに X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) 等による致死性伝染性単核症の例も含まれてい
283 る。初回治療には HLH-2004 などの化学療法が行われ、90%以上が寛解する。10%弱は再燃するが
284 多くは再寛解する^{4,5)}。治療抵抗性を示す場合に造血幹細胞移植が行われる。死亡率は約 1%で晩
285 期再発はない。

286 2.3. 診療全体の流れ

287 EBV-HLH は、急速に進行する汎血球減少と DIC から多臓器障害に至る例もまれではない。そのた
288 め、本疾患を疑った場合には、高用量ガンマグロブリン療法、ステロイド、シクロスポリン A 等の免疫調整
289 療法を速やかに開始する必要がある。末梢血 EBV DNA 量を測定するとともに、発症年齢やウイルス抗
290 体価から初感染および再活性化 EBV-HLH の鑑別を行う。初診時あるいは経過中に、可能な限り、感
291 染細胞の同定 (CD8 陽性 T 細胞クローンの確認を含む)を行う。また、必要に応じて、その他の続発
292 性・遺伝性 HLH を除外するための検索 (遺伝子解析など)を進める。治療開始後に解熱傾向がない
293 等、免疫調整療法に不応と考えられる場合には、エトポシドの投与を積極的に考慮する。エトポシド投
294 与までに感染予防や支持療法を十分に行い全身状態の安定化をはかる。同時に、リンパ腫の鑑別を
295 臓器合併症の精査と合わせて行う。急激に重症化することがあるため、がん化学療法と造血幹細胞移
296 植の可能な施設との連携も重要である。難治例には基礎疾患の精査を進め、多剤併用化学療法と
297 造血幹細胞移植の適応を考慮する。

298 文献

- 300 1) Filipovich AH, et al.: *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29: 895-902
- 301 2) Ishii E, et al.: *Int J Hematol* 2007; 86: 58-65
- 302 3) Henter JI, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31
- 303 4) Shiraishi A, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 265-70
- 304 5) Kogawa K, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1257-62

305
306

307

3. 種痘様水疱症

308

3.1. 臨床的特徴

309

種痘様水疱症は、幼少期に発症する EBV に関連したまれな光線過敏症で、予後良好な古典型と、発熱などの全身症状を伴う全身型がある。本ガイドラインでは、全身型の種痘様水疱症は、CAEBV として扱っており、第 2 章 1 も参照されたい。

312

古典型では日光曝露により顔面、口唇、耳介、手背に、種痘に類似した中心臍窩を伴う水疱性丘疹が多発し、すぐに中心壊死や痂皮を形成して、瘢痕を残して治癒する。紫外線、特に長波長紫外線(UVA)の反復照射で病変を誘発できることが多い。本症の病変部、あるいは光線誘発皮疹部には、T 細胞主体の浸潤が見られ、その中に EBV 感染 T 細胞 (EBER 陽性細胞) を認める¹⁾。ほとんどの症例で、末梢血中に EBV が感染した $\gamma\delta$ T 細胞の増加を認める²⁾。EBV 抗体価は既感染パターンを示し、血算・生化学検査上は異常を示さないが、末梢血中の EBV DNA 量の増加を認める。古典型では、通常、全身症状を伴わず、加齢により軽快し思春期には自然消退することが多い³⁾。まれに皮膚症状が治癒しても CAEBV や蚊刺過敏症へ移行する症例がある。

320

一方、発熱や臓器障害等を伴う全身型種痘様水疱症は、CAEBV に分類される疾患と考えられ、皮疹の性状は古典型と類似するが、より大型で、皮下浸潤を伴い、露光部以外にも出現する⁴⁾。しばしば悪性リンパ腫、HLH を合併し致死的となる^{3,4)}。現在のところ、本症の光線過敏の発症機序の詳細や、重症化する症例と自然治癒する症例の間で何が異なるのか、等については解明されていない。

324

3.2. 疫学的特徴

325

種痘様水疱症は全世界に見られる。しかし、全身型種痘様水疱症は、日本、韓国、台湾などの東アジアと中南米からの報告がほとんどである⁴⁾。古典型、全身型ともに明らかな性差はなく、古典型の多くは小児期(平均発症年齢 9.6 歳)に発症するが、全身型では古典型と比べて平均発症年齢が 18.5 歳と高く、成人発症例もある²⁾。古典型の多くは自然寛解するが、全身型では悪性リンパ腫、HLH を発症して死に至ることが多い^{3,4)}。古典型で始まり、経過中に全身型あるいは CAEBV や蚊刺過敏症を合併することもある^{4,5)}。

331

3.3. 診療全体の流れ

332

古典型では通常、数年の経過で自然治癒するため、遮光をしながら経過観察する。遮光には、サンスクリーン剤の使用、露出を少なくした衣類の着用などにより UVA 曝露を防ぐ。皮疹に対してはステロイド外用薬を使用し、痒痒の強い場合は、抗ヒスタミン薬の内服を行う。本ガイドラインでは、これらの治療の有効性についての情報収集を試みる。古典型と診断されている症例においても、無症候性の肝障害、血液異常等が出現してきた例においては、皮膚局所の治療に加えて CAEBV としての治療を考慮する。末梢血中の EBV DNA 量の推移を観察しつつ、症状や EBV の感染細胞やクローナリティ等の結果に鑑み、免疫抑制療法や化学療法、続いて造血幹細胞移植の適応を考える。ただし、まれながら自然寛解例も存在するため、本ガイドラインでは、治療介入の適応に関する情報集積も試み、推奨を加えた。

341

342
343
344
345
346
347
348
349
350

文献

- 1) Iwatsuki K, et al.: *Br J Dermatol* 1999; 140: 715-21
- 2) Hirai Y, et al.: *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1401-8
- 3) Miyake T, et al.: *Br J Dermatol* 2015; 172: 56-63
- 4) Iwatsuki K, et al.: *Arch Dermatol* 2006; 142: 587-95
- 5) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86

351

4. 蚊刺過敏症

352

4.1. 臨床的特徴

353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368

蚊刺過敏症とは、小児と若年成人に発症するまれな EBV 関連疾患であり、蚊に刺された局所に発赤腫脹、壊死を伴う強い局所反応に加え、一過性に発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害などの全身症状を呈することがある¹⁾。蚊以外にも同じ双翅目のブユに反応がみられることや、ワクチン接種により、局所・全身症状を生じる場合もある。蚊刺局所には、数時間～数日で手掌大から一肢全体に及ぶ広範囲な発赤腫脹を生じ、刺口は水疱形成、硬結、壊死、潰瘍へと進展し、2～3週間で瘢痕を残して治癒する。蚊に刺されなければ日常生活に支障はないが、蚊刺のたびに繰り返し症状が出現する。一方で、蚊刺過敏に加えて、蚊に刺されたとき以外にも、発熱等の全身症状や臓器障害を認める症例は、CAEBVに分類されるため、第2章1を参照されたい。蚊刺過敏症の診断上の問題点として、健常児でもまれに、蚊刺によって水疱形成を伴う強い発赤腫脹と発熱が見られる場合があり、本症と紛らわしいことがある。蚊刺過敏症では、末梢血中に EBV が感染した顆粒リンパ球増多が見られることが特徴的である。この細胞は通常 CD56 陽性 NK 細胞であるが、時に T 細胞のこともある^{1,2)}。EBV 抗体価は既感染パターンを示し、末梢血中の EBV DNA 量は増加している。経過中に、CAEBV、HLH、悪性リンパ腫、種痘様水疱症様皮疹などの他の EBV 関連疾患を発症し、しばしば死の転帰をとる^{1,3,4)}。本症を引き起こす蚊は主にヒトスジシマカで、蚊唾液腺抽出物によるスクラッチパッチテスト、リンパ球刺激テストが強陽性を示す⁵⁾。ただし、アカイエカ、コガタアカイエカにも反応が見られることが多い。一方、ハマダラカには無反応である。

369

4.2. 疫学的特徴

370
371
372
373

蚊刺過敏症の報告は、わが国からのものがほとんどであり、他の報告も東アジアや中南米など特定の地域に局在している¹⁾。明らかな性差はなく、20歳までに発症することがほとんどで、特に10歳未満の小児に好発する¹⁾。死亡例は約半数で、発症から数年～十数年で亡くなっている¹⁾。死因は、HLH(または悪性組織球症)が半数を占め、35%が顆粒リンパ球増殖症または悪性リンパ腫である¹⁾。

374

4.3. 診療全体の流れ

375
376
377
378

現在のところ確立された治療法はない。まず、蚊刺を可能な限り避けるように指導する。もし刺された場合には、直ちに局所に強力な副腎皮質ステロイド軟膏を塗布する。症状や臓器障害の有無、末梢血中 EBV DNA 量の推移を観察しつつ、EBV の感染細胞やクローナリティ等の結果に鑑み、免疫抑制療法や化学療法の適応を考慮する。最も有効な治療法は造血幹細胞移植であり、早期から積極的

379 に行われる場合もある。本ガイドラインでは、治療介入の適応に関する情報集積も試みる。

380

381 文献

382 1) Tokura Y, et al.: *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 569-78

383 2) Ishihara S, et al.: *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 82-7

384 3) Kimura H, et al.: *Blood* 2012, 119: 673-86

385 4) Miyake T, et al.: *Br J Dermatol* 2015; 172: 56-63

386 5) Asada H, et al.: *J Dermatol Sci* 2007; 45:153-60

387

388

389 5. 慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の病理

390 5.1.はじめに

391 本症の理解において最も重要なことは、CAEBV は、一般的な感染症ではなく、むしろ、EBV の感染
392 が、T 細胞か NK 細胞に限られる EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患で、病理形態的には反応性
393 といわざるを得ないものや、いわゆる一部腫瘍化したもの、もしくは前腫瘍状態(リンパ増殖性疾患)、ま
394 た、病理学上悪性リンパ腫と区別ができないものまでも含まれていることである。しかも、症例によっては、
395 長期に生存することもあり、中には治癒したと思われるものもある。このことが、疾患概念の理解をさらに
396 複雑化している。CAEBV はあくまでも診断基準により診断され、病理的所見のみでは確定は困難であ
397 り、治療の対応が個々に異なることを理解することも重要である。

398 5.2. 組織中の EBV の確認

399 組織中の EBV の確認には、EBV 関連 RNA である EBER の *in situ* hybridization (EBER-ISH) を行
400 わなければならない。EBV の感染を示す蛋白質、latent membrane protein (LMP)1 や EB virus
401 nuclear antigen(EBNA)2 などの免疫染色が用いられることがあるが、これらは Hodgkin 細胞や一部の
402 免疫不全に合併するリンパ腫などでは陽性になるが、CAEBV で検出されることは少ない。潜伏感染様
403 式によって、(1) 免疫不全関連リンパ増殖病変に伴う LMP1+EBNA2+の III 型、(2) Hodgkin リンパ腫、
404 上咽頭癌、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型など LMP1+EBNA2-の II 型、(3) Burkitt リンパ腫に代表
405 される LMP1-EBNA2-の I 型に分けられる。CAEBV は一応 II 型であるが、特にホルマリン検体では抗原
406 性の低下により、LMP1 の陽性率は低い¹⁾ (図 1A)。

407 クローナリティの判定には、凍結検体などから、DNA を抽出して Southern blot 法を行う。EBV は線状
408 の 2 本鎖 DNA ウイルスで、潜伏感染ではエピゾームとよばれる環状構造をとる。この際、繰り返し配列を
409 もつ TR (terminal repeat) の部位で結合が生じるため、エピゾームにより繰り返しの個数が異なる。また、
410 細胞の増殖と同時にこのエピゾームも複製される。そのため、TR 領域を検索することで、感染細胞のクロー
411 ナルな増殖を解析できる。具体的には、BamHI という制限酵素で切断し、EBV-TR をプローブとして、
412 単一(または少数の)バンドが検出されれば感染細胞のクローナルな増殖であると判定できる(図 1B, C)。
413 一方、EBV 内部の繰り返し配列がある W 領域をプローブとして、バンドが検出されれば感染の確認とな
414 るが、クローナルな増殖は判定できない¹⁾ (図 1B)。

図1

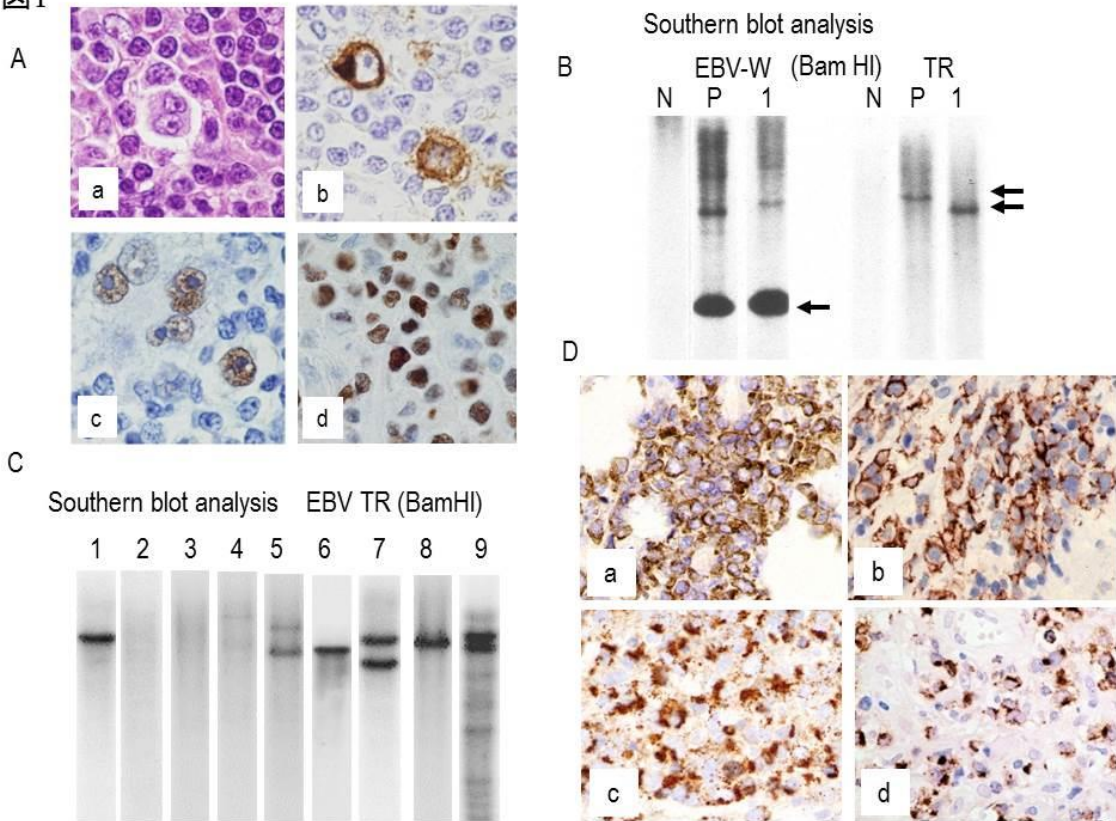


図 1. 組織中の EBV の確認および細胞の表現型

- 415 **A. EBV の確認 (Hodgkin リンパ腫)**: Hodgkin 細胞が中央に認識できる(a)。LMP1 の発現が、Hodgkin 細胞の細胞質に
 416 見られる(b)。EBER-ISH が Hodgkin 細胞の核に陽性で (c)、EBNA2 を発現することはない。HIV 感染に伴う脳にびまん性
 417 大細胞型 B 細胞リンパ腫: EBNA2 の発現が核に(d)見られる。
 418
 419 **B. クローナリティの判定 (Southern blot 法)**: BamHI という制限酵素で切断し、EBV 内部の繰り返し配列がある W 領域
 420 をプローブとして、バンドが検出されれば感染の確認となるが、クローナルな増殖は判定できない。一方、EBV-TR をプロ
 421 ーブとして、バンドが検出されればクローナルな増殖であると判定できる(N: 陰性対照, P: 陽性対照, 1: 症例)。
 422
 423 **C. CAEBV の EBV-TR 解析**: バンドが確認できないものから、オリゴクローナルバンド、モノクローナルバンドのものまで様々
 424 である(1: 陽性対照, 2~9: 症例)。
 425
 426 **D. NK 細胞リンパ腫**: ホルマリン固定材料の免疫染色では CD3 (cCD3)陽性(a), CD56 陽性(b), TIA-1 陽性(c),
 427 granzyme B 陽性(d)である。

5.3. 細胞の表現型

a) T 細胞と NK 細胞の区別

429 T 細胞と NK 細胞は共通の前駆細胞から発生するため、類似の共通の抗原発現を示すことが多く、
 430 T 細胞と NK 細胞を厳密に分けることは困難である。NK 細胞は、一般的には、CD3 陰性、CD16 陽性、
 431 CD56 陽性で、遺伝子解析において T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子は再構成しない。一方、T 細胞は、
 432 CD3 陽性、CD16 陰性、CD56 陰性で、遺伝子解析において TCR 遺伝子は再構成を認めるが、T 細
 433 胞の一部は CD16 や CD56 を発現する。また、NK 細胞は CD3ε を細胞質内にもつため、cCD3
 434 (cytoplasmic CD3, ホルマリン固定材料での CD3 染色) 陽性である。ちなみに、sCD3(surface CD3,
 435 凍結・フローサイトでの CD3[Leu4 などの抗体]染色は陰性である¹⁾。NK/T 細胞という細胞は実際には
 436 なく、便宜的なもので、NK 細胞と T 細胞の鑑別が完全には困難なため(特にホルマリン材料の検索時)、

437 NK細胞を疑い使用することが多い。一方、T/NK細胞はT細胞およびNK細胞すべてを含んで使用す
438 ることが多い。

439 b) CAEBVの細胞表現型

440 免疫染色では、反応性病変に近い組織の場合、T細胞、特にCD8陽性の細胞や、CD56陽性の
441 NK細胞が増加することが多いが、特異的なものはない。リンパ腫に近い症例では、T細胞型の免疫染
442 色を示すものとNK細胞型のものがある。T細胞型の場合、CD2+、CD3+、CD4-/+、CD8+を示し、
443 細胞傷害性顆粒に関連するT-cell intracytoplasmic antigen (TIA)-1、perforin、granzyme Bも多く
444 が陽性である。多くの症例はTCR $\alpha\beta$ 型であるが、TCR $\gamma\delta$ 型があるとされており、まれにCD56陽性のこと
445 がある。NK細胞型の場合、NK細胞のマーカーはCD56+、CD16+/-、CD57-/+で、T細胞型のマーカ
446 ーはCD2を除いてCD4、CD8、CD5などは陰性であることが多い。T細胞であれNK細胞であれ、細胞傷
447 害性顆粒に関連するTIA-1、perforin、granzyme Bも多くが陽性である^{2,3)}([図 1D](#))。

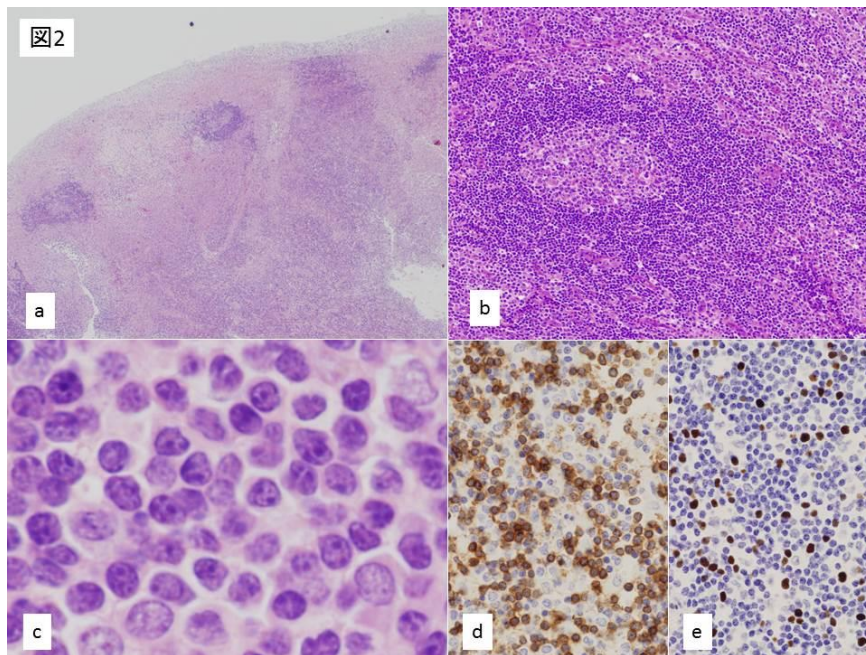
448 5.4. 病理組織像

449 病変臓器は、リンパ節、節外臓器と多岐にわたり、腫瘤形成、潰瘍形成、水疱形成など肉眼像も
450 多岐にわたり一定ではない。また組織像もリンパ球浸潤を主体とする非特異的な反応性病変や、明ら
451 かに悪性リンパ腫を思わせる異型リンパ球の増生を示すものまで幅がある。また特定のリンパ球の単ク
452 ーン性増殖が確認できるもの、できないものが見られる。腫瘍に近い病変のときは、アグレッシブNK細胞
453 白血病、節外性NK/T細胞リンパ腫-鼻型、末梢性T細胞リンパ腫-非特異型、肝脾T細胞リンパ
454 腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫と、組織学的には鑑別が困難である^{2,4,5)}。

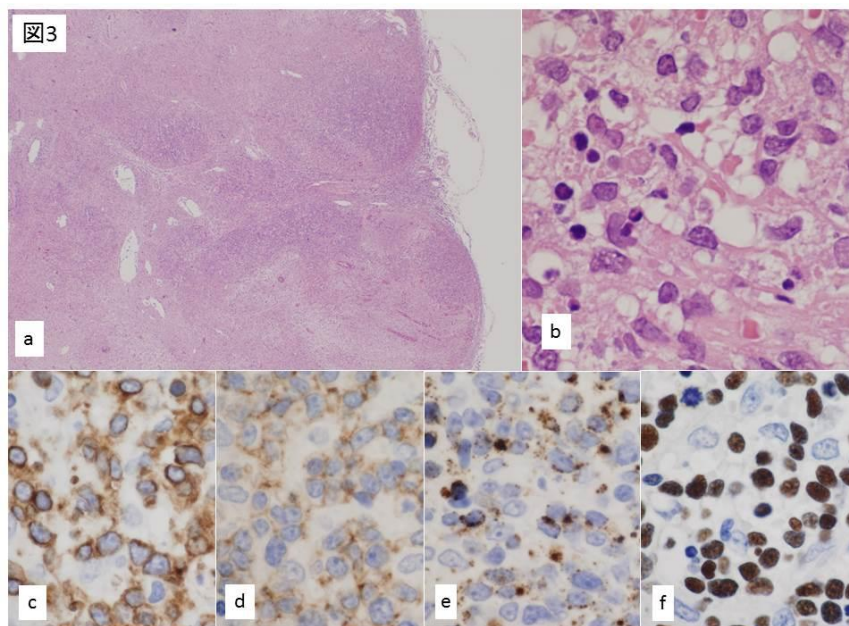
455 a) リンパ節 ([図 2、3](#))

456 反応性に近い状態の所見としては、①リンパ濾胞の拡大([図 2b](#))、②傍皮質の拡大([図 2a](#))、③血
457 管の増生、時として④洞組織球症、まれに⑤壊死([図 3a](#))、核破砕物を伴う小肉芽腫の形成などが
458 特徴であるが疾患特異的なものはない。腫瘍性に近い場合は、多型で異型を伴うリンパ球が出現し
459 ([図 3b](#))、びまん多型のリンパ腫の像をとる。

460 免疫組織学的特徴としては、TIA-1、perforin、granzyme B([図 3e](#))といった細胞傷害性分子陽性の
461 リンパ球が拡大した傍皮質に多数認められ、その多くがEBER-ISH陽性([図 2e、3f](#))であるがLMP1が
462 陽性になることは少ない。免疫表現型は、T細胞型の免疫染色を示すもの([図 2d、3c、3d](#))とNK細胞
463 型のものがある。



464 **図 2. リンパ節の病理組織像①**
 465 反応性に近い状態の所見の症例：傍皮質の拡大 (a)、リンパ濾胞の腫大 (b)が見られ、濾胞間のリンパ球には異型は
 466 ほとんど見られない(c)。CD3 陽性細胞が主体で(d)、EBER-ISH 陽性の EBV 感染細胞が多数見られる (e)。



467 **図 3. リンパ節の病理組織像②**
 468 小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症 (systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of
 469 childhood)と臨床的に診断された症例：リンパ濾胞の消失、壊死がみられ(a)、拡大すると組織球の増生と若干異型をと
 470 もなうリンパ球が見られる (b)。これらのリンパ球は CD3 陽性(c)、CD8 陽性(d)、granzyme B 陽性(e)、EBER-ISH 陽性(f)
 471 である。

472 **b) 肝臓(図 4)**

473 ①門脈域のみならず類洞内も含むびまん性の炎症細胞浸潤 (図 4a~c)、②慢性の肝障害が持
474 続しているわりには線維化が目立たない (図 4d)、③肝細胞の淡明化と腫大、④脂肪変性、時に巣状
475 になる、などの所見が参考になる。鑑別としては B,C 型肝炎、Wilson 病などがあげられる。類上皮肉芽
476 腫の形成は他の臓器に比して目立たない。基本的に浸潤しているリンパ球の異型は目立たず (図 4b、
477 4e)、リンパ球の異型が強い場合は、リンパ腫と診断されることがある。

478 **c) 脾臓(図 5)**

479 肝脾腫は CAEBV においてはほぼ全例に認められる随伴症状であるにもかかわらず、組織学的には
480 脾では肝よりもさらに非特異的で、うっ血程度しか所見がない場合がある (図 5a、b)。また、白脾髄の
481 萎縮が見られる場合がある (図 5a)。このような場合でも EBER-ISH では EBV 感染細胞が多数認めら
482 れる (図 5c)。

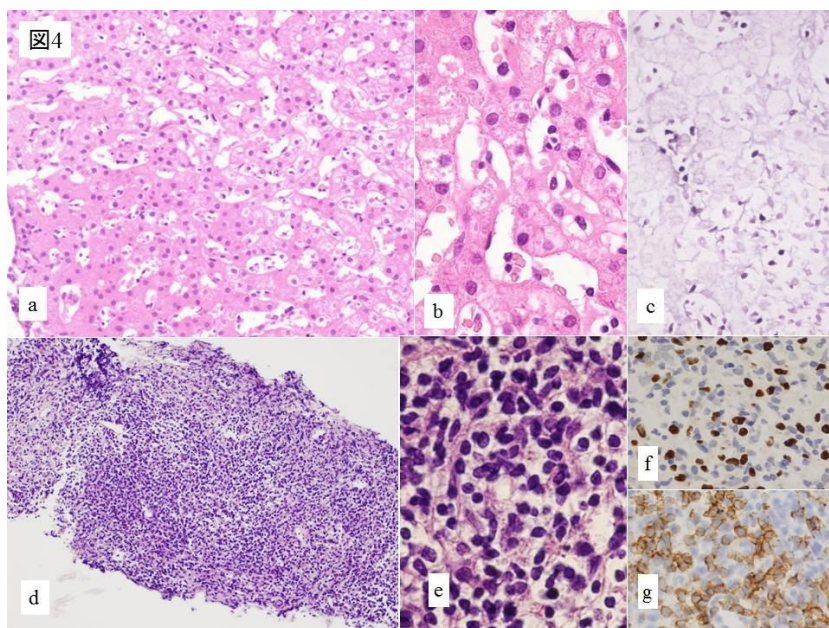
483 **d) 骨髄(図 6)**

484 正常造血は比較的保たれているが、リンパ球と組織球の増加および軽度の血球貪食像が特徴であ
485 る (図 6a)。浸潤するリンパ球に異型は目立たないが (図 6b)、EBER-ISH は陽性である (図 6e)。一部
486 の症例ではリンパ球に異型があり、リンパ腫の浸潤と診断される症例も見られる。

487 **e) その他の節外臓器**

488 脳、精巣、肺、消化管などで病変が見られる。

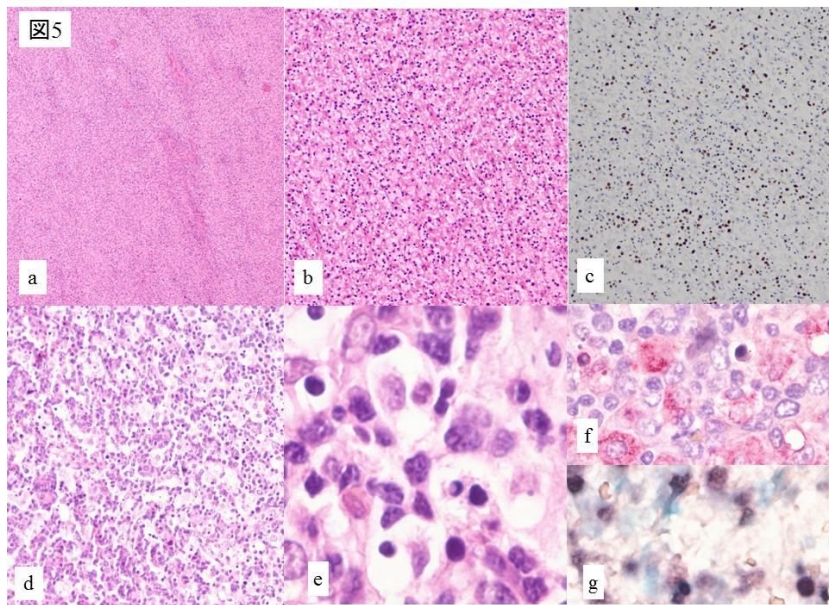
489



490 **図 4. 肝臓の病理組織像**

491 類洞内に軽度のリンパ球浸潤のみ見られた症例(a~c): 類洞のみで肝細胞には変化はなく(a)、拡大しても、類洞のリン
492 パ球は少数で異型は見られない(b)、しかしながら、EBER 陽性である(c)。

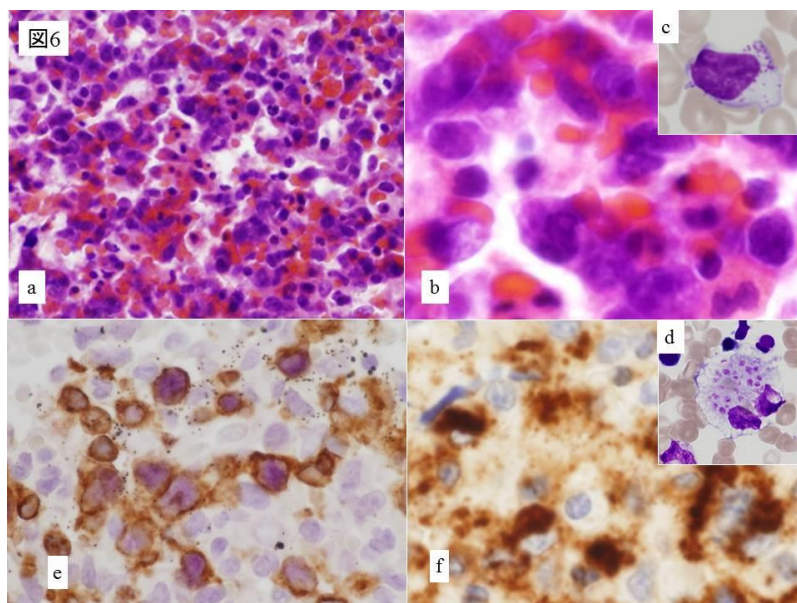
493 門脈領域に多数リンパ球浸潤のみ見られた症例(d~g) : 門脈領域に多数リンパ球浸潤が見られるが、線維化はみられ
494 ない(d)、拡大すると若干異型を伴うリンパ球が見られ(e)、EBER 陽性(f)、CD8 陽性(g)である。



495 **図 5. 脾臓の病理組織像**

496 うっ血の所見のみの症例 (a,b) : 白脾髄は消失し、赤脾髄にうっ血が見られる(a)。拡大すると、異型のないリンパ球が見
497 られるが、特異的な所見は見られない(b)。しかしながら、EBER 陽性細胞が多数見られる (c)。

498 貧食症候群を伴う症例 (d~g): 白脾髄は消失し、赤脾髄に多数の貧食マクロファージがみられる(d)。拡大すると、若干
499 異型のあるリンパ球と組織球、マクロファージが多数みられる(e)。CD68 陽性の組織球、マクロファージが多数みられる(f)。
500 また EBER 陽性細胞が多数みられる(g)。



501 **図 6. 骨髄の病理組織像**

502 HLH を伴う症例: 過形成髄で(a)、拡大すると組織球の増加と若干大型の異型を伴うリンパ球が見られる(b)。末梢血の
503 塗抹標本には、large granular lymphocyte が見られる(c)。また骨髄の塗抹標本では、貧食マクロファージがみられる(d)。
504 CD3(茶色)とEBER(紫)の二重染色を行うと CD3 陽性細胞に EBV が感染していることが確認できる(e)。CD68 陽性の
505 組織球、マクロファージが多数見られる(f)。

5.5. 種痘様水疱症

種痘様水疱症は、まれな小児の光線過敏症で、顔面、耳介、口唇、手背などの日光曝露部位に2～5 mm 大の散在性の丘疹や水疱が生じ、中心部は表皮壊死が見られる(図 7a～c)。一部の症例では、発熱や肝脾腫、リンパ節腫脹を伴い全身症状を示すものがある⁶⁾。EBV が潜伏感染したTリンパ球が日光曝露部へ浸潤し、水疱や丘疹を形成する。末梢血には少数ながらEBV 感染 T 細胞が認められる。大多数の症例は良性の経過をとるが、一部は重症型へ移行し、EBV 関連 T/NK 細胞リンパ腫やHLHを合併する。これらのEBV 関連 T/NK 細胞リンパ腫が種痘様水疱症類似リンパ腫ととらえられている⁷⁾。一部の症例は、蚊刺過敏症ともオーバーラップする。紫外線、特にUVAの反復照射で病変を誘発できることが多い。本症類似の皮疹は、しばしば蚊刺過敏症やCAEBVの経過中に生じることがある⁷⁾。

形態学的には、表皮は壊死に陥り、潰瘍化し(図 8a)、真皮上層から皮下組織にかけて小型、中型の異型のほとんどないリンパ球および組織球の浸潤を密に見る(図 8c)。不整な核と分裂像を有する多型性の中等度から大型のリンパ球様細胞の報告もある。血管中心性や浸潤性の像をしばしば見る。免疫表現型は、T 細胞型の免疫染色を示すものが多いが(図 8d)、NK 細胞型のものもある。EBER-ISH 陽性の細胞が多数見られる(図 8e)。

図7



図 7. 皮膚の肉眼像

種痘様水疱症(a): 顔面の日光曝露部位に2～5 mm 大の散在性の丘疹や水疱が生じ、中心部は表皮壊死が見られる。

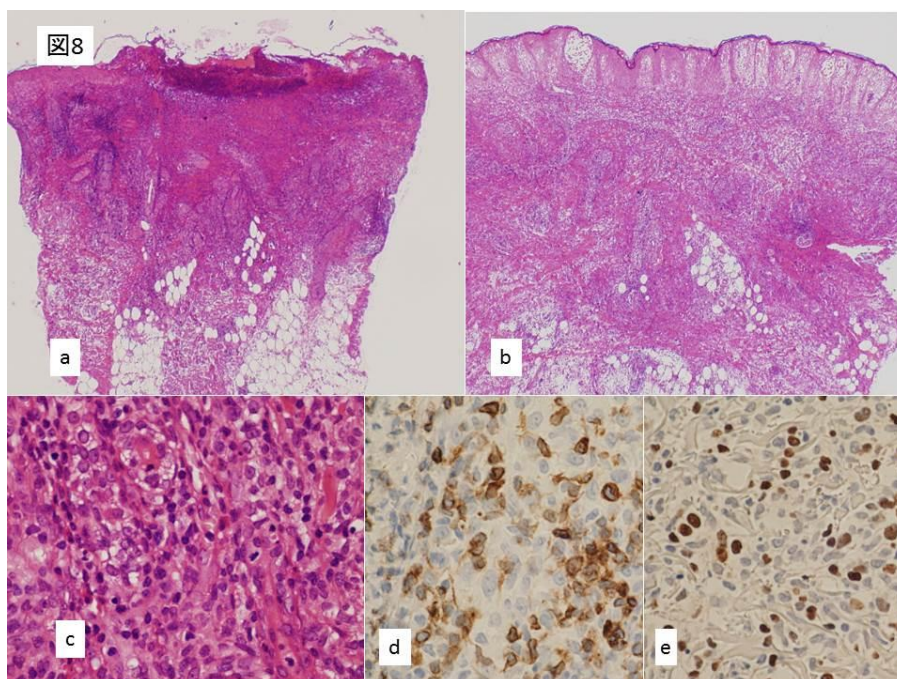
種痘様水疱症類似リンパ腫 (b) : 口唇に潰瘍を伴う腫瘍性病変が見られる。

蚊刺過敏症 (c～e) : 水疱が見られる(c)。水疱によっては、腫脹を伴うものや(d)、痂皮化したものも見られる(e)。

527
528
529
530
531
532
533

5.6. 蚊刺過敏症

蚊刺過敏症は、蚊やブユに刺された部位に疼痛を伴う発赤、水疱、腫脹や皮膚潰瘍が生じ(図 7d、e)、同時に高熱、リンパ節腫脹を伴う。多くの症例はHLH、CAEBV や種痘様水疱症の皮疹を合併し、末梢血に EBV 感染 NK 細胞増多症が見られる。蚊刺過敏症の報告例のほとんどはわが国からのものである^{2,8)}。免疫表現型は、NK 細胞型の免疫染色を示すものが多いが、T 細胞型のものもある(図 8c~e)。



534
535
536
537
538
539

図 8. 皮膚の病理組織像

種痘様水疱症(a)、蚊刺過敏症 (b):ともに組織像は類似している。表皮に潰瘍(a)、浮腫、水疱形成(b)がみられる。蚊刺過敏症、真皮上層から皮下組織にかけて小型、中型の異型のほとんどのリンパ球および組織球の浸潤を密にみる(c)。CD3 陽性(d)、EBER 陽性(e)である。

540
541
542
543
544
545
546
547
548
549

文献

- 1) Raab-Traub N, et al.: *Cell* 1986; 47: 883-9
- 2) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86
- 3) Suzuki K, et al.: *Int J Oncol* 2004; 24: 165-74
- 4) Ohshima K, et al.: *Pathol Int* 1998; 48: 934-43
- 5) Ohshima K, et al.: *Pathol Int* 2008; 58: 209-17
- 6) Iwatsuki K, et al.: *Br J Dermatol* 1999; 140: 715-21
- 7) Quintanilla-Martinez L et al.: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed, IARC Press, Lyon, 2008; 278-80
- 8) Kimura H, et al.: *Blood* 2001; 98: 280-6

6. 慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の位置づけと WHO 分類との関係

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) はその名前からも明らかなように、かつては慢性感染症の一種と考えられていた。病態が解明されるに従って、CAEBV はいわゆる感染症ではなく、EBV が感染した T 細胞もしくは NK 細胞が増殖・臓器浸潤するリンパ増殖性疾患と位置づけられるようになってきた^{1,2)}。欧米では、B 細胞型の CAEBV の報告が散見されるが³⁾、わが国の報告例のほとんどは T/NK 細胞型である⁴⁾。また、EBV 陽性の B 細胞リンパ増殖性疾患は、基本的に先天性/後天性免疫不全が存在していると考えられる。以上の背景より、本ガイドラインでは、CAEBV を T/NK 細胞リンパ増殖性疾患と定義し、診断基準には「T 細胞あるいは NK 細胞に EBV 感染を認める」という一項を加えた。同様にその類縁疾患である EBV-HLH、種痘様水疱症、蚊刺過敏症も、EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患と位置づけている。

本ガイドラインの CAEBV 診断基準では、「悪性リンパ腫・白血病は除外する」と規定しているが、CAEBV とその類縁疾患と、既知の T/NK 細胞腫瘍との鑑別については、未だ明確な基準がなく、CAEBV とアグレッシブ NK 細胞白血病や、EBV 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫-非特定型との鑑別診断が難しい症例を少なからず経験する。そもそも、リンパ腫/白血病と、リンパ増殖性疾患の鑑別・定義は必ずしも明確ではない。一方、腫瘤形成をきたしたり、白血化をきたすなど臨床的に腫瘍性が明らかでない場合や、病理学的に既存の T/NK 細胞腫瘍として矛盾しない所見が得られる場合には、EBV の関連にかかわらず既存の T/NK 細胞腫瘍としての診断・治療の対象とし、本ガイドラインの対象外とする。

2008 年の第 4 版 WHO 分類では、EBV 関連 T 細胞リンパ増殖性疾患として、小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症 (systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood) と種痘様水疱症類似リンパ腫 (hydroa vacciniiforme-like lymphoma) が初めて定義された⁵⁾。CAEBV と EBV-HLH は小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症の類縁疾患として位置づけられていたが、これら疾患の相互の鑑別についての明確な記載はなかった。また、第 4 版 WHO 分類では NK 細胞型については全く触れられていなかった。

その後、東アジアの病理医を中心とした議論の中、CAEBV とその類縁疾患の位置づけがより明確になってきた⁶⁾。現在、改訂中の WHO 分類 (2016-2017 年発行予定) では (未確定ではあるが) EBV-associated T and NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood という章に改変される予定である⁷⁾。草案ではここで、Chronic Active Epstein-Barr virus infection of T- and NK-cell type, systemic form; Hydroa vacciniiforme-like lymphoproliferative disorder; Severe mosquito bite allergy が別個に定義・分類される (表 3 参照)。これら 3 疾患は、本ガイドラインで定義した CAEBV、種痘様水疱症、蚊刺過敏症にほぼ相当するものである。一方、EBV-HLH は独立した腫瘍性疾患として定義できないとの立場から、改訂 WHO 分類からは外れている。また、第 4 版で定義された systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease はより腫瘍性の性格の強いものとして、CAEBV と隔たりをもった “lymphoma” として定義される⁷⁾。

以上のとおり、CAEBV とその類縁疾患の定義は流動的であり、今後もその位置づけは変更していく可能性が高い。EBV 関連 T/NK 細胞腫瘍と CAEBV との関連性についても、今後の研究課題としてさ

585 らなる説明が望まれるところである。しかし、現時点では、本ガイドラインで示した4疾患に分類するのが、
 586 新 WHO 分類との整合性を保ちつつ、わが国の現状に即していると考えられる。
 587

表 3 EBV関連T/NK細胞性腫瘍性疾患の位置づけ

WHO分類第4版(2008)	改訂WHO分類(2016予定)	本ガイドライン
<ul style="list-style-type: none"> ● EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood <ul style="list-style-type: none"> ➢ Systemic EBV-positive T-lymphoproliferative disease of childhood ➢ Hydroa vacciniforme-like lymphoma 	<ul style="list-style-type: none"> ● EBV-associated T and NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood <ul style="list-style-type: none"> ➢ Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood ➢ Chronic Active Epstein-Barr virus infection of T- and NK-cell type <ul style="list-style-type: none"> ✓ Chronic Active Epstein-Barr virus infection of T- and NK-cell type, systemic form ✓ Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder ✓ Severe mosquito bite allergy 	<ul style="list-style-type: none"> □ EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH) □ 慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV) □ 種痘様水疱症 □ 蚊刺過敏症
<ul style="list-style-type: none"> ● Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type ● Aggressive NK cell leukaemia ● Peripheral T-cell lymphoma, NOS (EBV-positive) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type ● Aggressive NK cell leukaemia ● Peripheral T-cell lymphoma, NOS (EBV-positive) 	

588 文献

589 1) Kawa K, et al.: *Blood* 2001; 98: 3173-4
 590 2) Ohshima K, et al.: *Pathol Int* 2008; 58: 209-17
 591 3) Kimura H, et al.: *J Infect Dis* 2003; 187: 527-33
 592 4) Cohen JI, et al.: *Blood* 2011; 117: 5835-49
 593 5) Quintanilla-Martinez L, et al.: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th
 594 ed, IARC Press, Lyon, 2008; 278-80
 595 6) Park S, et al.: *J Dermatol* 2014; 41: 29-39
 596 7) Swerdlow SH, et al.: *Blood* 2016; 127: 2375-90

第3章 クリニカルクエスト(CQ)に対する推奨と解説

CQ1 CAEBVの診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用いEBVゲノムを検出することが推奨されるか？

【推奨グレード】

CAEBVの診断や病勢の評価に末梢血の検体を用いて、リアルタイムPCR法によりEBV DNAを定量することを推奨する(1C)。

EBV DNA量を示す単位はコピー/μg DNA (IU/μg DNA)を使用することを推奨する(2C)。

【要約】

慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)の診断や病勢の評価には、末梢血の検体を用いて、リアルタイムPCR法でEBV DNAを定量することが推奨される。EBV DNA量を示す単位は、本疾患の診断・予後解析にはコピー/μg DNAが従来使用されてきたため、現時点では、この単位を用いた表記を使用することを推奨する。また、生検組織でのEBER *in situ* hybridization (EBER-ISH)による病理組織診断がEBV感染細胞の評価や、リンパ腫等との鑑別に有用である。

【解説】

CAEBVの診断や病勢の評価には、末梢血の検体を用いて、リアルタイムPCR法でEBV DNAを定量する方法が迅速かつ簡便である¹⁾。また、生検組織から抽出したDNAを用いてEBV DNAを検出することも可能である。カートリッジカラム法を用いた血液および生検組織からDNAを抽出できるキットが各メーカーから発売されており、それらを利用して末梢血および生検組織からDNAを抽出するのが迅速かつ簡便である。自動核酸抽出装置を用いて血液および生検組織からDNAを抽出しても良い。

末梢血からのDNA抽出に際し、①全血から抽出、②単核球から抽出、③パフィーコートから抽出、④血漿または血清から抽出の4つが考えられる。血球成分が含まれる分画からのDNA(①、②、③)と血清または血漿成分分画からのDNA(④)では測定値の表記に相違があり、現段階では①、②、③のいずれかのDNAを使用してのEBV DNA定量を推奨する²⁾。①、②、③のうち、どの分画が最適であるかについては、今後の検証を要する。EBV DNA量を示す単位は、本疾患の診断・予後解析には②の単核球からDNAを抽出し、コピー/μgDNAが従来使用されてきた。よって現時点では、この単位を用いた表記を使用することを推奨する。なお、臨床検査会社など施設によっては、コピー/10⁶白血球と表記されている場合があるが、10⁶の白血球から抽出されたDNAには、およそ1~2μgの単核球由来DNAが含まれる。そのため、コピー/10⁶白血球で表記されたEBV量は、理論上はコピー/μgDNAで表記された値とほぼ同じ値となる。

リアルタイムPCR法では、(1)サイバークリーン法、(2)タックマンプローブ法、(3)ハイブリプローブ法、(4)スコピオンプローブ法、(5)オリゴヌクレオチドプローブ法など多くの検出法がEBV DNA定量には使用可能である。偽陽性を避けるためプローブによる検出方法が推奨される^{3,4)}。

CAEBVは単核球中のEBV DNA量が10³コピー/μgDNA以上の高値を示すことが多く、診断基準においても「末梢血または病変組織におけるEBVゲノム量の増加」があげられている²⁾。そのため、

633 CAEBV の診断には EBV DNA 定量が必須であり、定性 PCR による EBV DNA の検出は、CAEBV の
634 診断には適していない。また CAEBV では、感染細胞は T 細胞または NK 細胞であり、それら感染細胞
635 分画の EBV DNA 量が全体(全血)の EBV DNA 量よりしばしば一桁以上高値を示す。

636 一方、2011 年に WHO の委員会が主導し、測定値を統一するための EBV 標準サンプルを設定し(購
637 入可能)、国際単位 (IU) で表すことを目指している。この EBV 標準サンプルを使うことで施設間誤差お
638 よび解析方法誤差が修正され統一された解析結果を共有できることが見込める。同じ検体であれば
639 “どこで・いつ解析しても” ほぼ同じ EBV 量が得られることになる。国際単位でのデータの集積を進めるこ
640 とで現在用いられている標準的な単位であるコピー/μgDNA から IU/μgDNA へ換わる可能性が高い。

641 EBER-ISH および免疫組織染色による病理組織診断は EBV 感染細胞の有無とリンパ腫・炎症性
642 疾患との質的な鑑別が可能であり、感染細胞の同定もできる場合がある。また、リンパ節腫脹や皮膚
643 浸潤があり、悪性リンパ腫との鑑別が難しい症例では極めて有用である。ただし EBV DNA 量の定量と
644 いう点に関してはリアルタイム PCR 法による定量解析が優る⁵⁾。

645

646 【文献検索】

647 *Cochrane*142 件、*PubMed* 406 件、*医中誌* 173 件、ハンドサーチより 5 件を抽出した。

648 *Cochrane* (2015/9/27)

649 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

650 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

651 #3 “eb virus”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

652 #4 ebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

653 #5 “epstein barr”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

654 #6 “herpesvirus 4”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

655 #7 caebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

656 #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7

657 #9 MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees

658 #10 MeSH descriptor: [DNA, Viral] explode all trees

659 #11 MeSH descriptor: [Viral Load] explode all trees

660 #12 genomes or genome:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

661 #13 loads or load:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

662 #14 dna:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

663 #15 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

664 #16 #8 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols) and
665 *Trials*

666 *PubMed* (2015/9/29)

667 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR
668 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND (caebv[TIAB] OR "chronic active
669 epstein-barr"[TW] OR "chronic active eb virus"[TIAB] OR "chronic active ebv"[TIAB] OR "chronic
670 ebv"[TIAB] OR "chronic eb virus"[TIAB]) AND ("Diagnosis, Differential"[MH] OR "Epstein-Barr
671 Virus Infections/diagnosis"[MH] OR "DNA, Viral"[MH] OR "etiology"[SH] OR "Viral Load"[MH] OR
672 genomes[TIAB] OR genome[TIAB] OR loads[TIAB] OR load[TIAB]) AND Humans[MH] AND

673 (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[PDAT] : "2015/06/30"[PDAT])
674 医中誌 (2015/9/25)
675 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
676 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウィルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (caebv/TA or 慢性活動性
677 /TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic ebv"/AL or 慢性 ebv/TA or 慢性 eb ウイルス/AL
678 or 慢性 eb ウィルス/TA or 慢性 epstein/AL) and (診断/TH or 診断/AL or ウィルス DNA/TH or 遺伝学
679 的技法/TH or 臨床検査/TH or dna/TA or ゲノム/TA or genome/TA or 検査/AL or 陽性/AL) and (PT=会
680 議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015) not PT=解説

681

682 文献

683 1) Kimura H et al.: *J Clin Microbiol* 1999; 37: 132-6

684 2) Kimura H et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86

685 3) Jebbink J et al.: *J Mol Diag* 2003; 5: 15-20

686 4) Dreier J et al.: *J Clin Microbiol* 2005; 43 :4551-7

687 5) 森下保幸、他:細胞工学別冊脱アイソトープ実践プロトコール 2 キット簡単編.1998; 214-23

688

689

690 CQ2 CAEBV 診断後の治療介入の判断に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用 691 か?

692

693 【推奨グレード】

694 感染細胞の表現型やクローナリティは、CAEBV 診断後の治療介入の判断に有用か否かは明らかで
695 はない(2D)。

696 【要約】

697 感染細胞の表現型の解析は CAEBV の診断に必要であるが、予後、無治療経過観察の可否との
698 関連は明らかでない。クローナリティの有無と予後、無治療経過観察の可否との関連も明らかでない。
699 CAEBV は進行する致死性疾患であるため、診断後は治療介入の必要がある例が多いが、感染細胞
700 の表現型やクローナリティにより治療方針が変更されうという根拠はない。しかし、予後や治療の層別
701 化など、将来の詳細な解析に役立つ可能性があり、その目的でのクローナリティ解析は意義があると思
702 えられる。

703 【解説】

704 CAEBV は、経過とともに EBV 感染 T/NK 細胞がクローナルに進展、増殖し、T もしくは NK 細胞腫
705 瘍を発症するか、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を発症し致死性となる疾患である¹⁾。その生物学
706 的特徴や、生存曲線から自然治癒はまれであると考えられ、臨床症状の改善、進行の予防と EBV 陽
707 性細胞の排除のため、診断後は治療介入を必要とする症例が多い²⁾。

708 感染細胞の表現型が T 細胞か、NK 細胞かを判断することは CAEBV の診断基準となっており、診
709 断の際に検索は必須である。しかし、CD4、CD8、 $\gamma\delta$ 、CD56 などの表現型ごとの臨床像、予後の明
710 確な差は明らかでない。特に無治療経過観察が許容される感染細胞の表現型は明らかにされていな
711 い。よって、表現型別に治療介入を決定する根拠はない。

712 CAEBV のなかでモノクローナリティを示す例の割合は 60~86%と報告されているが^{2~5)}、ポリクローナ
713 ルな症例も存在する^{1,2)}。モノクローナリティの有無と、臨床像、予後の明確な差は明らかでない。特にポ
714 リクローナルな例に対し、無治療経過観察が許容されるという報告はない。

715 よってクローナリティの有無により治療介入を決定する根拠もない。さらに、EBV の初感染である伝染
716 性単核症の重症例は CAEBV と臨床所見が似ており鑑別が困難である。特に急性期にはまれに
717 CAEBV 同様に EBV が T 細胞^{6,7)}、特に CD8 陽性へ感染する例や⁸⁾、EBV 感染細胞のクローナルな
718 増殖を認めることがある^{7,8)}。

719 一方で、Ohshima らは、CAEBV は病勢の進行とともに感染細胞がポリクローナルからオリゴクローナル
720 を経てモノクローナルへと進行すると報告している³⁾。EBV 感染細胞がモノクローナリティを示した場合、疾
721 患が進行していると考えて治療介入を行うという判断は合理性があり、患者への説明や保険申請など
722 に意義をもつ可能性はある。さらに、予後や治療の層別化など、将来の詳細な解析に役立つとも考え
723 られる。クローナリティの解析は、以上の意味では行うことが望ましい。

724

725 【文献検索】

726 *Cochrane*139 件、*PubMed*169 件、*医中誌* 206 件、ハンドサーチより 8 件を抽出した。

727 *Cochrane* (2015/9/30)

728 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

729 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

730 #3 "eb virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

731 #4 ebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

732 #5 "epstein barr":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

733 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

734 #7 caebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

735 #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7

736 #9 MeSH descriptor: [Immunophenotyping] explode all trees

737 #10 MeSH descriptor: [Clinical Laboratory Techniques] explode all trees

738 #11 MeSH descriptor: [Lymphocytes] explode all trees

739 #12 MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees

740 #13 clonal or clonality:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

741 #14 MeSH descriptor: [DNA, Viral] explode all trees

742 #15 MeSH descriptor: [RNA, Viral] explode all trees

743 #16 MeSH descriptor: [Antigens, Viral] explode all trees

744 #17 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16

745 #18 #8 and #17 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols) and
746 *Trials*

747 *PubMed* (2015/9/30)

748 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR
749 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND (caebv[TIAB] OR "chronic active
750 epstein-barr"[TW] OR "chronic active eb virus"[TIAB] OR "chronic active ebv"[TIAB] OR "chronic
751 ebv"[TIAB] OR "chronic eb virus"[TIAB]) AND (Immunophenotyping[MH] OR "Clinical Laboratory

752 Techniques"[MH] OR Lymphocytes[MH] OR Diagnosis[MH] OR "diagnosis"[SH] OR clonal[TIAB] OR
753 clonality[TIAB] OR monoclonal[TIAB] OR polyclonal[TIAB] OR "Antigens, Viral"[MH] OR "RNA,
754 Viral"[MH] OR "DNA, Viral"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND
755 ("0000"[PDAT] : "2015/06/30"[PDAT])

756 医中誌 (2015/9/29)

757 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
758 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウィルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (caebv/TA or 慢性活動性
759 /TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic ebv"/AL or 慢性 ebv/TA or 慢性 eb ウイルス/AL
760 or 慢性 eb ウィルス/AL or 慢性 epstein/AL) and (診断/TH or 診断/AL or 遺伝学的技法/TH or リンパ球
761 /TH or リンパ球/TA or クローナル/TA or クローナリティ/TA or クロナリティ/TA or clonality/TA or 陽
762 性/TA or 観察/TA or 活性/TA) and (PT=会議録除く and DT=1900:2015) not PT=解説

763

764 **文献**

765 1) Ohshima K, et al.: *Pathol Int* 2008; 58: 209-17

766 2) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86

767 3) Ohshima K, et al.: *Pathol Int* 1998; 48: 934-43

768 4) Kimura H, et al.: *Blood* 2001; 98: 280-6

769 5) Ng SB, et al.: *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 165

770 6) Anagnostopoulos I, et al.: *Blood* 1995; 85: 744-50

771 7) Shiraiishi A, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 265-70

772 8) Arai A, et al.: *Int J Hematol* 2014; 99: 671-5

773

774

775 **CQ3 CAEBV の治療方針決定に有用な予後因子は何か?**

776

777 **【推奨グレード】**

778 肝障害、発症年齢(8 歳以上)は予後不良因子であるが、治療方針決定に有用か否かは明らかで
779 ない(2D)。

780 **【要約】**

781 肝障害を有する例、発症年齢が8 歳以上の高い例は、そうでない例と比較し全生存率(OS)が有
782 意に低い。また造血幹細胞移植後のOSは、移植時に疾患活動性*のある例、発症から移植までの時
783 間が30 か月以上の例、年齢15 歳以上の例で有意に短い。しかしこれらの因子が治療方針決定に有
784 用か否かは明らかでない。

785 **【解説】**

786 Kimura らは108 例のCAEBV 症例を解析し、多変量解析により肝障害(ALT が施設基準値の2
787 倍以上を2 回連続して示す)をもつ症例、発症年齢8 歳以上の症例を予後因子として抽出、それらの
788 OS が有意に短いことを報告した¹⁾。これはこれまでに報告された最も症例数の多い前向き解析であり、
789 示された因子は予後に関与すると考えられる。

790 CAEBV は、経過とともにEBV 感染 T/NK 細胞がクローナルに進展、増殖し、T もしくはNK 細胞腫

791 瘍を発症するか、HLH を発症し致死的となる疾患である²⁾。化学療法で根治した症例に関する、症例
792 対照研究等の報告がないこと、移植を受けた例の予後がそうでない例に比べ有意に良いことから¹⁾、造
793 血幹細胞移植は CAEBV に対する根治療法として期待されている。

794 上記の Kimura らの報告では造血幹細胞移植を行った 59 例の OS へ影響する因子の解析も行われ
795 ており、移植時に疾患活動性のある例、発症から移植までの時間が 30 か月以上の例、年齢 15 歳以
796 上の例で OS が有意に短いと報告されている¹⁾。しかしこれらの因子ごとに、治療法を層別化した解析は
797 これまで行われていない。特に、予後良好群に無治療経過観察が許容されるという根拠はない。したが
798 って、治療方針、すなわち「治療介入の時期や治療内容」の決定に、これらの因子が有用か否かは明
799 らかでない。Kawa らも造血幹細胞移植を行った 29 例の後方視的解析において、Kimura らと同様に移
800 植時の疾患活動性が移植後の OS と有意に相関すると報告している³⁾。

801

802 *:疾患活動性とは、発熱、肝機能障害(ALT が施設基準値の 2 倍以上を 2 回連続して示す)、進行する皮膚病変や
803 血管炎やぶどう膜炎などの炎症症状が持続する状態をいう。

804

805 【文献検索】

806 *Cochrane*207 件、*PubMed*401 件、*医中誌* 162 件より 3 件を抽出した。

807 *Cochrane* (2015/10/5)

808 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

809 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

810 #3 "eb virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

811 #4 ebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

812 #5 "epstein barr":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

813 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

814 #7 caebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

815 #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7

816 #9 MeSH descriptor: [Prognosis] explode all trees

817 #10 prognosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

818 #11 MeSH descriptor: [Investigative Techniques] explode all trees

819 #12 MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees

820 #13 diagnosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

821 #14 diagnose:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

822 #15 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

823 #16 #8 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols)
824 and *Trials*

825 *PubMed* (2015/9/30)

826 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB]
827 OR "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND (caebv[TIAB] OR "chronic
828 active epstein-barr"[TW] OR "chronic active eb virus"[TIAB] OR "chronic active ebv"[TIAB] OR
829 "chronic ebv"[TIAB] OR "chronic eb virus"[TIAB]) AND (Prognosis[MH] OR prognosis[TIAB] OR
830 "Investigative Techniques"[MH] OR "Diagnosis, Differential"[MH] OR "diagnosis"[SH] OR

831 diagnosis[TIAB] OR "Therapeutics"[MH] OR "therapy"[SH] OR therapy[TIAB] OR
832 therapies[TIAB] OR treatment[TIAB] OR treatments[TIAB] OR outcome[TIAB] OR
833 outcomes[TIAB] OR "Time Factors"[MH] OR "complications"[SH]) AND (English[LA] OR
834 Japanese[LA]) AND ("0000"[PDAT] : "2015/06/30"[PDAT])
835 医中誌 (2015/10/2)
836 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
837 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (caebv/TA or 慢性活動
838 性/TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic ebv"/AL or 慢性 ebv /TA or 慢性 eb ウイルス
839 /AL or 慢性 eb ウイルス/AL or 慢性 epstein/AL) and (予後/TH or 予後/AL or 調査研究法/TH or 診断
840 /TH or 診断/AL or 観察/AL or 経過/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015)
841 not PT=解説

842

843 文献

- 844 1) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86
845 2) Ohshima K, et al.: *Pathol Int* 2008; 58: 209-17
846 3) Kawa K, et al.: *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 77-83

847

848

849 **CQ4 CAEBV に化学療法は推奨されるか？**

850

851 **【推奨グレード】**

852 CAEBV に対する化学療法の有用性は未確立であるが、化学療法は CAEBV の疾患活動性コント
853 ロールに有用である可能性がある(2C)。

854 **【要約】**

855 CAEBV に対して、エトポシド・ステロイド・シクロスポリン A などによる化学療法、あるいは CHOP 療法
856 などの様々な化学療法が特に同種造血幹細胞移植前の治療として試みられており、疾患活動性コン
857 トロールに有用である可能性がある。しかし、統一された化学療法レジメンによる多数例の治療報告は
858 後方視的検討を含め認められず、CAEBV に対する化学療法の有用性は現時点では未確立である。

859 **【解説】**

860 CAEBV に対し、様々な化学療法が試みられている。Koyama らは化学療法(CHOP 療法およびシタ
861 ラピン大量療法)を行い、特にシタラピン大量療法により EBV の DNA が著明に減少し完全寛解が 6 年
862 以上の長期間にわたり得られた蚊刺過敏症を伴う CAEBV 2 例を報告している¹⁾。また、Kawa らは同種
863 造血幹細胞移植前に様々な化学療法を行うことで 62% (29 例中 18 例) の患者で疾患活動性のコン
864 トロールが可能であったと報告している²⁾。Kimura らは、CAEBV 80 例・EBV-HLH 15 例を含む EBV 関
865 連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患 108 例の解析を行い、うち 70% で様々な化学療法が行われたものの、
866 持続的な完全寛解が得られた症例はごく少なく、CAEBV では 1 例のみであったと報告している³⁾。
867 Watanabe らによる CAEBV 患者 5 例に対する移植報告では、全例生存しているが移植前に化学療法
868 が行われた症例はうち 1 例のみであり、その有用性は不明瞭であった⁴⁾。Arai らは成人発症 CAEBV 4
869 例に対する CHOP 療法の成績を報告している。4 例ともウイルス量減少などの効果は認められず、うち 2

870 例ではさらにシタラピン大量療法が試みられたが重度の心嚢液貯留のために早期投与中止となっている
871 5)。

872 上記のように、統一された化学療法レジメンによる治療成績の報告は認められず、またその有用性に
873 ついても評価が分かれている。CAEBV に対する化学療法の有用性は現時点では未確立である。

874

875 【文献検索】

876 *Cochrane* 269 件、*PubMed* 57 件、*医中誌* 147 件より 5 件を抽出した。

877 *Cochrane* (2015/10/5)

878 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

879 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

880 #3 "eb virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

881 #4 ebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

882 #5 "epstein barr":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

883 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

884 #7 caebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

885 #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7

886 #9 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees

887 #10 "drug therapy":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

888 #11 MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees

889 #12 therapy or therapeutic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

890 #13 chemotherapy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

891 #14 treatment or treated:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

892 #15 regimen:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

893 #16 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15

894 #17 #8 and #16 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols) and
895 *Trials*

896 *PubMed* (2015/10/5)

897 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR
898 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND (caebv[TIAB] OR "chronic active
899 epstein-barr"[TW] OR "chronic active eb virus"[TIAB] OR "chronic active ebv"[TIAB] OR "chronic
900 ebv"[TIAB] OR "chronic eb virus"[TIAB]) AND ("Drug Therapy"[MH] OR "drug therapy"[SH] OR
901 Therapeutics[MH] OR "therapeutic use"[SH] OR therapy[TW] OR therapeutic[TIAB] OR
902 chemotherapy[TW] OR administration[TIAB]) AND ("Cohort Studies"[MH] OR "Comparative
903 Study"[PT] OR "Randomized Controlled Trial"[PT] OR systematic[SB] OR "Support of Research"[PT])
904 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[PDAT] : "2015/06/30"[PDAT])
905 を用いた。

906 *医中誌* (2015/10/6)

907 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
908 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウィルス/TA or "eb virus"/TA or ebv /TA) and (caebv /TA or 慢性活動
909 性/TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic ebv "/AL or 慢性 ebv /TA or 慢性 eb ウイルス
910 /AL or 慢性 eb ウィルス/AL or 慢性 estein/AL) and (薬物療法/TH or 治療的利用/TH or 薬物療法/AL or

911 化学療法 /AL or 治療 /TH or 治療 /AL or treatment/AL or treatments/AL or chop/TA or
912 cyclophosphamide/TA or doxorubicin/TA or vincristine/TA or prednisolone/TA or rituximab/TA or
913 acyclovir/TA or gancyclovir/TA or シクロホスファミド/TA or ドキソルビシン/TA or ビンクリスチン/TA
914 or プレドニゾロン/TA or リツキシマブ/TA or 投与/TA) and (PT=会議録除く and DT=1900:2015) not
915 PT=解説

916

917 文献

918 1) Koyama M, et al.: *Int J Hematol* 2005; 82: 437-40

919 2) Kawa K, et al.: *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 77-83

920 3) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86

921 4) Watanabe Y, et al.: *Eur J Haematol* 2013; 91: 242-8

922 5) Arai A, et al.: *Int J Hematol* 2011; 93: 602-9

923

924

925 **CQ5 CAEBV に造血幹細胞移植は推奨されるか？**

926

927 **【推奨グレード】**

928 CAEBV の根治的治療法として同種造血幹細胞移植を推奨する(2C)。

929 CAEBV の同種造血幹細胞移植における前処置は、強度減弱前処置を推奨する(2D)。

930 **【要約】**

931 国内発症例の後方視的解析により、CAEBV に対する同種造血幹細胞移植の有用性が示されて
932 おり、CAEBV の根治的治療法として同種造血幹細胞移植を推奨する。また、強度を減弱した前処置
933 の使用が望ましい。

934 **【解説】**

935 CAEBV に対する同種造血幹細胞移植は 1990 年代より行われ、主に日本国内から治療成功例が
936 報告されてきた^{1~3)}。Kimura らは、80 例の CAEBV を含む EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患 108
937 例の解析を行い、同種造血幹細胞移植例の生存率が有意に良好であることを報告した(15 年全生
938 存率; 移植例 60.6% vs. 非移植例 25.7%)⁴⁾。CAEBV の治療法として同種造血幹細胞移植を推奨
939 する。

940 また Cohen らは米国における T/NK 細胞感染型の CAEBV 移植例 3 例のうち 2 例が生存している
941 ことを⁵⁾、Arai らは成人発症の CAEBV 3 例のうち 3 例とも生存していることを報告しており⁶⁾、欧米の
942 CAEBV 症例および成人発症 CAEBV 症例に対しても同種造血幹細胞移植が有効である可能性があ
943 る。Kawa らは、同種造血幹細胞移植を実施した CAEBV 29 例の後方視的解析を行い、骨髄破壊的
944 前処置例($n=11$)よりも強度減弱前処置例($n=18$)で成績が良好であることを報告しており⁷⁾、CAEBV
945 に対する同種造血幹細胞移植例においては強度減弱前処置の使用が推奨される。また、Sawada ら
946 は、強度減弱前処置による同種臍帯血移植例($n=15$)は、強度減弱前処置による同種骨髄移植例
947 ($n=17$)と同様に良好な生存率を達成しうることを報告しており⁸⁾、同種造血幹細胞源として臍帯血も
948 選択しうる。

949 【文献検索】

950 *Cochrane* 95 件、 *PubMed* 79 件、 *医中誌* 65 件、 ハンドサーチより 8 件を抽出した。

951 *Cochrane* (2015/10/6)

952 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

953 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

954 #3 "eb virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

955 #4 ebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

956 #5 "epstein barr":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

957 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

958 #7 caebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

959 #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7

960 #9 MeSH descriptor: [Cord Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees

961 #10 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees

962 #11 MeSH descriptor: [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees

963 #12 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cells] explode all trees

964 #13 transplant:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

965 #14 transplantation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

966 #15 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

967 #16 #8 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols) and

968 *Trials*

969 *PubMed* (2015/10/6)

970 は("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB]

971 OR "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND (caebv[TIAB] OR "chronic

972 active epstein-barr"[TW] OR "chronic active eb virus"[TIAB] OR "chronic active ebv"[TIAB] OR

973 "chronic ebv"[TIAB] OR "chronic eb virus"[TIAB]) AND ("Cord Blood Stem Cell

974 Transplantation"[MH] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[MH] OR "Peripheral Blood

975 Stem Cell Transplantation"[MH] OR "Hematopoietic Stem Cells"[MH] OR transplant[TW] OR

976 transplantation[TW]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[PDAT] :

977 "2015/06/30"[PDAT])

978 *医中誌* (2015/10/6)

979 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

980 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or " eb virus"/TA or ebv/TA) and (caebv/TA or 慢性活動性

981 /TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic ebv"/AL or 慢性 ebv /TA or 慢性 eb ウイルス/AL

982 慢性 eb ウイルス/AL or or 慢性 epstein/AL) and (臍帯血移植/TH or 造血幹細胞移植/TH or 末梢血幹細

983 胞移植/TH or 骨髄移植/TH or 造血幹細胞/TH or SCT/TA or 幹細胞移植/TA or 臍帯血移植/TA or 骨髄

984 移植/TA) and (PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015)

985

986 文献

987 1) Okamura T, et al.: *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 105-11

988 2) Sato E, et al.: *Am J Hematol* 2008; 83: 721-7

989 3) Gotoh K, et al.: *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1525-34

990 4) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86

- 991 5) Cohen JI, et al.: *Blood* 2011; 117: 5835-49
992 6) Arai A, et al.: *Int J Hematol* 2011; 93: 602-9
993 7) Kawa K, et al.: *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 77-83
994 8) Sawada A, et al.: *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 214-221, 2014

997 **CQ6 全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？**
998

1000 **【推奨グレード】**

1001 全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に対する、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入の必要性は未確立である(2D)。

1003 **【要約】**

1004 CAEBV に対する疾患活動性のコントロールに化学療法は有用である可能性があり(CQ4 参照)、根治的治療法として同種造血幹細胞移植が推奨される(CQ5 参照)。しかし全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV に対する化学療法・同種造血幹細胞移植の必要性は明らかではない。一方、移植時に疾患活動性*のある例、臓器障害を合併している症例では同種造血幹細胞移植の成績は低下することが報告されており、化学療法による疾患活動性のコントロールおよび、疾患活動性のない時期の同種造血幹細胞移植の実施の有効性について今後検討する必要がある。

1010 **【解説】**

1011 CAEBV に対して、エトポシド・ステロイド・シクロスポリン A などによる化学療法、あるいは CHOP 療法などの様々な化学療法が特に同種造血幹細胞移植前の治療として試みられており^{1~4)}、疾患活動性のコントロールに有用である可能性がある⁵⁾(CQ4 参照)。また、CAEBV の根治的治療法としては同種造血幹細胞移植が推奨される^{2,6~8)}(CQ5 参照)。

1015 全身症状や臓器病変のない時期の CAEBV のみを対象にした化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入を評価している報告は認められないが、Gotoh らは CAEBV に対する移植例 15 例を検討し、罹病期間が長いほど生命予後が不良であり、死亡した 7 例のうち 5 例までが 3 つ以上の臓器障害を合併していたことを報告している⁸⁾。また、Kimura らによる 80 例の CAEBV を含む EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患 108 例の解析では、移植時に疾患活動性*のある例、発症から移植までの時間が 30 か月以上の例、年齢 15 歳以上の例で有意に移植後の全生存率が不良であることが示されている²⁾。Kawa らも同種造血幹細胞移植を行った 29 例の後方視的解析において、Kimura らと同様に移植時の疾患活動性が移植後の全生存率と相関することを報告している⁵⁾。

1023 臓器障害が進行した症例、移植時に疾患活動性のある症例では、同種造血幹細胞移植の有用性が低下することが示唆されることから、化学療法による疾患活動性のコントロールおよび、疾患活動性のない時期の同種造血幹細胞移植の実施を考慮すべきとする意見もあり、今後その有効性について検討する必要がある。

1028

1029 *疾患活動性とは、発熱、肝機能障害(ALT が施設基準値の 2 倍以上を 2 回連続して示す)、進行する皮膚病変や
1030 血管炎やぶどう膜炎などの炎症症状が持続する状態をいう。

1031

1032 【文献検索】

1033 *Cochrane*278 件、*PubMed*185 件、*医中誌* 209 件より 8 件を抽出した。

1034 *Cochrane* (2015/10/8)

1035 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1036 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all tree

1037 #3 "eb virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1038 #4 ebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1039 #5 "epstein barr":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1040 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1041 #7 caebv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1042 #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7

1043 #9 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees

1044 #10 "drug therapy":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1045 #11 MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees

1046 #12 therapy or therapeutic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1047 #13 chemotherapy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1048 #14 treatment or treated:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1049 #15 regimen:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1050 #16 MeSH descriptor: [Cord Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees

1051 #17 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees

1052 #18 MeSH descriptor: [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees

1053 #19 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cells] explode all trees

1054 #20 transplant:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1055 #21 transplantation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1056 #22 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21

1057 #23 #8 and #22 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols) and
1058 *Trials*

1059 *Pubmed* (2015/10/7)

1060 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR

1061 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND (caebv[TIAB] OR "chronic active

1062 epstein-barr"[TW] OR "chronic active eb virus"[TIAB] OR "chronic active ebv"[TIAB] OR "chronic

1063 ebv"[TIAB] OR "chronic eb virus"[TIAB]) AND ("Drug Therapy"[MH] OR "drug therapy"[SH] OR

1064 Therapeutics[MH] OR "therapeutic use"[SH] OR therapy[TW] OR therapeutic[TIAB] OR

1065 chemotherapy[TW] OR administration[TIAB] OR "Cord Blood Stem Cell Transplantation"[MH] OR

1066 "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[MH] OR "Peripheral Blood Stem Cell

1067 Transplantation"[MH] OR "Hematopoietic Stem Cells"[MH] OR transplant[TW] OR

1068 transplantation[TW] OR immunochemotherapy[TIAB] OR treatment[TIAB] OR treatments[TIAB]

1069 OR "Patient Acuity"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND

1070 ("0000"[PDAT] : "2015/06/30"[PDAT])
1071 医中誌 (2015/10/7)
1072 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
1073 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or " eb virus"/TA or ebv/TA) and (caebv/TA or 慢性活動
1074 性/TA or 慢性活性/TA or "chronic active"/TA or "chronic EBV"/AL or 慢性 ebv/TA or 慢性 EB ウイルス
1075 /AL or 慢性 eb ウイルス/AL or 慢性 epstein/AL) and (薬物療法/TH or 治療的利用/TH or 薬物療法/AL
1076 or 化学療法/AL or 治療/TH or 治療/AL or treatment/AL or treatments/AL or chop/TA or
1077 cyclophosphamide/TA or doxorubicin/TA or vincristine/TA or prednisolone/TA or rituximab/TA or
1078 acyclovir/TA or gancyclovir/TA or シクロホスファミド/TA or ドキソルビシン/TA or ビンクリスチン/TA
1079 or プレドニゾロン/TA or リツキシマブ/TA or 投与/TA or 臍帯血移植/TH or 造血幹細胞移植/TH or 末
1080 梢血幹細胞移植/TH or 骨髄移植/TH or 造血幹細胞/TH or SCT/TA or 幹細胞移植/TA or 臍帯血移植/TA
1081 or 骨髄移植/TA or 移植/TA or 免疫療法/TH or 免疫療法/AL or 経過観察/AL or 出現/AL) and PT=会議
1082 録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015

1083

1084 文献

- 1085 1) Koyama M, et al.: *Int J Hematol* 2005; 82: 437-40
1086 2) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86
1087 3) Watanabe Y, et al.: *Eur J Haematol* 2013; 91: 242-8
1088 4) Arai A, et al.: *Int J Hematol* 2011; 93: 602-9
1089 5) Kawa K, et al.: *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 77-83
1090 6) Okamura T, et al.: *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 105-11
1091 7) Sato E, et al.: *Am J Hematol* 2008; 83: 721-7
1092 8) Gotoh K, et al.: *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1525-34

1093

1094

1095 **CQ7 EBV-HLH の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを検出**
1096 **することが推奨されるか？**

1097

1098 【推奨グレード】

1099 EBV-HLH の診断や病勢の評価に末梢血もしくは骨髄の検体を用いて、リアルタイム PCR 法により
1100 EBV DNA を定量することを推奨する (2C)。

1101 【要約】

1102 EBV-HLH では多くの症例で末梢血や骨髄液中の EBV DNA 量が高値を示す。EBV-HLH の診断
1103 や病勢の評価には、末梢血もしくは骨髄の検体を用いて、リアルタイム PCR 法で EBV DNA を定量する
1104 ことが推奨される¹⁾。

1105 【解説】

1106 検体としては末梢血や骨髄液を用いるのが良い。末梢血や骨髄液からの DNA 抽出に際し、①全血
1107 から抽出、②単核球から抽出、③パフィーコートから抽出、④血漿または血清から抽出、の4つが考えら
1108 れるが、EBV-HLH の場合は血球成分中や血清および血漿中の EBV DNA 量が著しく上昇しており、
1109 EBV 初感染の伝染性単核症の患者でみられる EBV DNA 量よりも高値を示すことが多い。そのため①、

1110 ②、③、④いずれかの検体から DNA を抽出しリアルタイム PCR 法による EBV DNA 定量を行うことを推
1111 奨する^{2~4)}。また、EBV-HLH では骨髄液中での EBV DNA 量も高値を示す²⁾。

1112 骨髄生検による病理組織診断による血球貪食像の有無と EBER-ISH および免疫組織染色による
1113 感染細胞の有無は極めて重要である。

1114

1115 【文献検索】

1116 *Cochrane* 3 件、*Pubmed* 232 件、*医中誌* 187 件、ハンドサーチより 4 件を抽出した。

1117 *Cochrane* (2015/9/14)

1118 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1119 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

1120 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

1121 #4 ebv:ti,ab,kw

1122 #5 eb virus:ti,ab,kw

1123 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

1124 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

1125 #8 MeSH descriptor: [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic] explode all trees

1126 #9 lymphohistiocytosis:ti,ab,kw

1127 #10 hemophagocytic:ti,ab,kw

1128 #11 haemophagocytic:ti,ab,kw

1129 #12 ebv-hlh:ti,ab,kw

1130 #13 hlh:ti,ab,kw

1131 #14 hps:ti,ab,kw

1132 #15 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

1133 #16 #7 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols),

1134 *Other Reviews and Trials*

1135 *PubMed* (2015/9/5)

1136 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR

1137 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND ("Lymphohistiocytosis,

1138 Hemophagocytic"[MH] OR hemophagocytic[TIAB] OR haemophagocytic[TIAB] OR "ebv-hlh"[TIAB]

1139 OR hlh[TIAB] OR hps[TIAB]) AND ("Microbiological Techniques"[MH] OR "Clinical Laboratory

1140 Techniques"[MH] OR "Genetic Techniques"[MH] OR "DNA, Viral"[MH] OR Diagnosis[MH] OR "RNA,

1141 Viral"[MH] OR "diagnosis"[SH] OR "etiology"[SH] OR "cytology"[SH] OR "virology"[SH] OR

1142 genome[TW]) AND ("Cohort Studies"[MH] OR "Comparative Study"[PT] OR "Randomized Controlled

1143 Trial"[PT] OR systematic[SB] OR "Support of Research"[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA]

1144 OR Japanese[LA]) AND ("0000"[EDAT] : "2015/06/30"[EDAT])

1145 *医中誌* (2015/9/7)

1146 ((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

1147 barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食

1148 現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/AL or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA or hlh/TA or

1149 hps/TA) and (遺伝学的技法/TH or ウイルス DNA/TH or 臨床検査/TH or 診断/TH or dna/TA or ゲノム

1150 /TA or genome/TA or copy/TA or 検査/AL) and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015) not

1151 PT=解説

1152

1153 文献

1154 1) Kimura H, et al.: *J Clin Microbiol* 1999; 37: 132-6

1155 2) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86

1156 3) Teramura T, et al.: *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 173-9

1157 4) Kawada J, et al.: *J Med Virol* 2006; 78: 400-7

1158

1159

1160 **CQ8 EBV の感染既往の評価に FA 法と EIA 法のどちらが推奨されるか？**

1161

1162 **【推奨グレード】**

1163 EBV の感染既往の評価に FA 法を使用して EBV 抗体を測定することを推奨する (2D)。

1164 **【要約】**

1165 EBV 感染症の血清診断にはこれまで蛍光抗体 (FA) 法が頻用されている。酵素抗体 (EIA) 法は感
1166 度・特異度ともに高いが、定量性については FA 法による抗体価と関連しないと報告されている。したがっ
1167 て EIA 法による血清学的診断基準が整備されるまでは、FA 法による EBV 抗体測定が推奨される。

1168 **【解説】**

1169 FA 法は、ウイルス感染症における抗体検査法として広く利用されている方法で、EBV 関連抗体価の
1170 測定にもこれまで頻用されてきた。このため EBV 感染症の血清診断は FA 法による抗体価のデータが基
1171 準となる場合が多く、本ガイドラインでも FA 法の基準が適用されている。一方 EIA 法は、感度・特異度
1172 ともに高く、EBV 感染症の血清診断において FA 法と EIA 法の判定一致率はほぼ同等と報告されてい
1173 る¹⁾。しかし、FA 法と EIA 法の定量性を比較した場合、あまり相関が認められないとされている²⁾。そのた
1174 め、EIA 法のデータから FA 法の抗体価を推測することは難しく、4 倍以上をもって有意な上昇とする従
1175 来の判定基準が適用できない。抗体の上昇を判定するだけであればいずれの検査方法でもよいが、抗
1176 体価の推移を経過観察する場合には、FA 法がより望ましい。

1177 また EIA 法は感度が高い反面、非特異的反応が出現する場合があるとされる³⁾。さらに FA 法と EIA
1178 法では、感度の違いの他に、使用する抗原にも違いがみられる。

1179 FA 法はウイルス感染細胞を用いるためウイルス全粒子であるのに対し、EIA 法では合成された部分
1180 抗原が用いられる場合が多い。EBV 抗体測定を行う際には、以上のような測定法による違いを理解す
1181 る必要がある⁴⁾。現時点では、実際の臨床で用いることのできる EIA 法による血清学的診断基準が整
1182 備されていないため、EBV の感染既往の評価には従来の FA 法による EBV 抗体測定が推奨される。

1183 EBV 初感染後、病初期には VCA-IgM 抗体および VCA-IgG 抗体、EA 抗体が出現する。EBNA 抗
1184 体は病初期には陰性で、1~数か月後を経て出現する。このうち VCA-IgG 抗体と EBNA 抗体は終生
1185 持続する。初感染の指標とされる VCA-IgM 抗体は必ずしも陽性とならない場合がある。これらの抗体
1186 反応の組み合わせにより、EBV の初感染や既感染の診断が行われる。EBV-HLH 診断時に EBNA 抗
1187 体が上昇していれば再活性化の可能性が考えられる。

1188

1189 **【文献検索】**

1190 *Cochrane* 3件、*PubMed* 217件、*医中誌* 277件、ハンドサーチより4件を抽出した。

1191 *Cochrane* (2015/9/14)

1192 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1193 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

1194 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

1195 #4 ebv:ti,ab,kw

1196 #5 eb virus:ti,ab,kw

1197 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

1198 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

1199 #8 MeSH descriptor: [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic] explode all trees

1200 #9 lymphohistiocytosis:ti,ab,kw

1201 #10 hemophagocytic:ti,ab,kw

1202 #11 haemophagocytic:ti,ab,kw

1203 #12 ebv-hlh:ti,ab,kw

1204 #13 hlh:ti,ab,kw

1205 #14 hps:ti,ab,kw

1206 #15 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

1207 #16 #7 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols),

1208 *Other Reviews and Trials*

1209 *PubMed* (2015/10/8)

1210 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR

1211 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND ("Fluorescent Antibody

1212 Technique"[MAJR] OR "Immunoenzyme Techniques"[MAJR] OR "Serologic Tests"[MAJR]) AND

1213 (systematic[SB] OR "Sensitivity and Specificity"[MH] OR "Evaluation Studies"[PT] OR "Comparative

1214 Study"[PT] OR "Support of Research"[PT] OR "analysis"[SH] OR "immunology"[SH] OR

1215 "Epidemiologic Studies"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND

1216 ("0000"[EDAT] : "2015/06/30"[EDAT])

1217 *医中誌* (2015/10/5)

1218 ((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

1219 barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (蛍光抗体法/TH or 酵素抗体法/TH or 血清

1220 学的検査/TH or 血清学的検査/TA or 血清 eb ウイルス抗体価/TA or 血清 ebv 抗体価/TA or eb ウイルス抗

1221 体価/TA or 蛍光抗体/TA or 免疫蛍光/TA or 蛍光タンパク/TA or ifa/TA or fa 法/TA or 酵素抗体/TA or

1222 eia/TA or elisa/TA or "enzyme-linked immunosorbent assay"/TA) and PT=会議録除く and

1223 DT=1900:2015) not PT=解説

1224

1225 **文献**

1226 1) Debyser Z, et al.: *Clin Diagn Virol* 1997; 8: 71-81

1227 2) 今井章介: *医学と薬学* 2007; 57: 369-76

1228 3) 柴田友紀子、他: *Medical Technology* 2005; 33: 573-5

1229 4) Stowe RP, et al.: *J Immunol Methods* 2014; 408: 64-9

1230

CQ9 EBV-HLH の診断・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用か？

1231
1232
1233
1234
1235
1236
1237
1238
1239
1240
1241
1242
1243
1244
1245
1246
1247
1248
1249
1250
1251
1252
1253
1254
1255
1256
1257
1258
1259
1260
1261
1262
1263
1264
1265
1266
1267

【推奨グレード】

EBV-HLH の診断・治療選択に際して感染細胞の表現型の解析、クローナリティの解析の有用性は明らかでない(2D)。

【要約】

EBV-HLH は末梢血中に EBV DNA 量の上昇を伴う HLH と定義される。その診断には感染細胞の解析は不要であるが、背景疾患に X 連鎖リンパ増殖症候群(XLP)などの免疫不全症が存在する場合、感染細胞が B 細胞であることから、そのスクリーニングに有用である可能性はある。EBV-HLH の診断・治療選択に対するクローナリティの解析の有用性は明らかでない。しかし今後検証する必要がある、その目的でのクローナリティ解析は意義があると考えられる。

【解説】

EBV-HLH は末梢血中に EBV DNA 量の上昇を伴う HLH と定義される。よって、その診断には、感染細胞の表現型およびクローナリティの解析は必要ない。

EBV-HLH には、EBV 初感染例に発症するもの、EBV 既感染例にその再活性化を伴って発症するものがあると考えられ、前者には XLP などの免疫不全を背景とするものと免疫異常が明らかでないものが含まれ、後者には CAEBV が含まれると考えられる。

Kogawa らは CAEBV を除外した EBV-HLH の 98 例を解析し、97%の症例で感染細胞が T 細胞もしくは NK 細胞であったと報告している¹⁾。一方、Yang らは 2 例の XLP において EBV 感染細胞を解析し B 細胞であったと報告している²⁾。このことから、初感染で免疫異常が明らかでないものや CAEBV を含むほとんどの EBV-HLH では感染細胞は T 細胞もしくは NK 細胞である一方で、XLP を基礎疾患とする EBV-HLH の感染細胞は B 細胞と考えられる。B 細胞への感染は XLP の存在のスクリーニングとなりうる可能性がある。

HLH は生命にかかわる重篤な疾患であり、臨床所見から速やかに診断し治療導入がなされるべきである。治療反応性や予後について XLP を基礎としたものと、それ以外の HLH で治療法を層別化した報告はない。したがって、治療方針決定にあたり感染細胞の表現型の解析が有用か否かは明らかでない。

しかし、5 例と、少数例の解析であるが、Toga らは初感染以外の EBV-HLH では CD5 陰性 CD3 陽性細胞の出現を見としており、初感染に伴う HLH と CAEBV に伴う HLH の鑑別に有用である可能性がある³⁾。また、Chellapandian らは EBV-HLH に対しリツキシマブが有効であったと報告している⁴⁾。論文では CD20 の発現は解析されていないが、今後、その作用機序や効果の詳細な解明に当たり、表現型の解析は意義をもつ可能性がある。

感染細胞のクローナリティについては、Ahn らが EBV-HLH 30 例を解析し、10 例(33.3%)に T 細胞受容体の、8 例(26.7%)に IgH の遺伝子再構成を認めたとしている⁵⁾。両者の頻度に差はなく、さらに臨床症状、全生存率とも有意な差はなく診断や治療に有用とはいえない。

1268 【文献検索】

1269 *Cochrane* 3件、*PubMed* 197件、*医中誌* 234件より5件を抽出した。

1270

1271 *Cochrane* (2015/9/14)

1272 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1273 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

1274 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

1275 #4 ebv:ti,ab,kw

1276 #5 eb virus:ti,ab,kw

1277 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

1278 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

1279 #8 MeSH descriptor: [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic] explode all trees

1280 #9 lymphohistiocytosis:ti,ab,kw

1281 #10 hemophagocytic:ti,ab,kw

1282 #11 haemophagocytic:ti,ab,kw

1283 #12 ebv-hlh:ti,ab,kw

1284 #13 hlh:ti,ab,kw

1285 #14 hps:ti,ab,kw

1286 #15 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

1287 #16 #7 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols),

1288 *Other Reviews and Trials*

1289 *PubMed* (2015/9/24)

1290 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein- barr"[TIAB] OR

1291 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND

1292 ("Lymphohistiocytosis,Hemophagocytic"[MH] OR hemophagocytic[TIAB] OR haemophagocytic[TIAB]

1293 OR "ebv-hlh"[TIAB] OR hlh[TIAB] OR hps[TIAB]) AND (Immunophenotyping[MH] OR

1294 Lymphocytes[MH] OR Diagnosis[MH] OR Prognosis[MH] OR "diagnosis"[SH] OR clonal[TIAB] OR

1295 clonality[TIAB] OR monoclonal[TIAB] OR monoclonality[TIAB] OR oligoclonality[TIAB]) AND

1296 ("Cohort Studies"[MH] OR "Comparative Study"[PT] OR "Randomized Controlled Trial"[PT] OR

1297 systematic[SB] OR "Support of Research"[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR

1298 Japanese[LA]) AND ("0000"[EDAT] : "2015/06/30"[EDAT])

1299 *医中誌* (2015/9/24)

1300 ((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

1301 barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (けっきゅうどんしょくせいりんば組織球症

1302 /TH or 血球貪食現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/AL or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA

1303 or hlh/TA or hps/TA) and (診断/TH or リンパ球/TH or リンパ球/TA or 同定/TA or 陽性/TA or 抗体価

1304 /TA or クローナル/TA or クローナリティ/TA or 診断/AL or 予後/AL) and PT=会議録除く and CK=ヒ

1305 ト and DT=1900:2015) not PT=解説

1306

1307 文献

1308 1) Kogawa K, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1257-62

1309 2) Yang X, et al.: *Herpesviridae* 2012; 3: 1

- 1310 3) Toga A, et al.: *J Infect Dis* 2010; 201: 1923–32
1311 4) Chellapandian D, et al.: *Br J Haematol* 2013; 162: 376–82
1312 5) Ahn JS, et al.: *Am J Hematol* 2010; 85: 719–22

1313

1314

1315 **CQ10 初感染 EBV-HLH の治療開始基準として推奨されるものはあるか？**

1316

1317 **【推奨グレード】**

1318 HLH と診断し、初感染 EBV-HLH を疑った時点から速やかに治療を開始する(2C)。

1319 **【要約】**

1320 初感染 EBV-HLH は急速に進行する疾患であり、支持療法のみでは汎血球減少、播種性血管内
1321 凝固(DIC)から多臓器障害に至り、致命的経過をたどる。EBV-HLH の多くは重症であり、また重症の
1322 HLH の症例では、EBV-HLH の鑑別が必要である。HLH と診断され、EBV に起因すると疑われた場合
1323 は、速やかに治療を開始する。

1324 **【解説】**

1325 ウイルス関連 HLH の中でも、EBV 関連の場合は高い死亡率を有する¹⁾。逆にウイルス性 HLH の中で、
1326 重症なもの多くは EBV に起因する EBV-HLH であり、死亡例の生存期間の平均が 16 日という報告
1327 もある²⁾。その本態は高サイトカイン血症であり、主たる死因は凝固異常や DIC から多臓器不全^{2,3)}、制
1328 御不能な出血³⁾、汎血球減少からの日和見感染症や敗血症である^{2,4)}。

1329 新生児期の HLH は単純ヘルペスウイルスやエンテロウイルスが、乳児期前半はサイトメガロウイルスが
1330 二次性 HLH の原因として知られている⁵⁾。一次性 HLH である家族性血球貪食リンパ組織球増多症
1331 候群も重要な鑑別疾患である。いずれも重症 HLH を呈しうる。乳児期後半以降の重症 HLH は、EBV
1332 の初感染が原因であることが多い。初感染 EBV-HLH は学童期以降になると発症率は下がるが、すべ
1333 ての年齢層で見られる。成人の場合、重症 HLH の多くはリンパ腫関連 HLH (lymphoma-associated
1334 HLH: LAHS) であるが、EBV-HLH もまれに見られる。重症 HLH は支持療法のみではほとんどが致命的
1335 経過をたどるため、迅速に治療介入する必要がある。

1336 HLH の重症度を高フェリチン血症、血小板減少、AST/ALT 比の上昇、LDH 上昇からスコア化する
1337 試みがあり、軽症例では無治療、ガンマグロブリン大量療法、またはステロイドとシクロスポリン A の免疫
1338 調整療法(あるいはいずれかの単独療法)を適応としている。スコア 5 点以上を重症とし、エトポシドを加
1339 えた化学療法の適応としている⁶⁾。一方、高ビリルビン血症(>1.8 mg/dL)や高フェリチン血症(>20,300
1340 ng/mL)は予後不良因子と報告されている⁷⁾。重症であれば DIC も伴いうる。

1341 以上のことから、HLH と診断し、EBV-HLH を疑った場合には、ステロイドとシクロスポリン A による免
1342 疫調整療法を速やかに開始することが望ましい。予後不良因子を認める例や、治療開始後 48 時間
1343 以内に発熱等の改善を認めない例では、エトポシドの投与を積極的に考慮する⁸⁾。EBV-HLH は治療
1344 中にもかかわらず急変し致命的経過をたどることがあるため、がん化学療法や同種造血幹細胞移植が
1345 可能な施設との連携も重要である。

1346

1347

1348 **【文献検索】**

1349 *Cochrane* 3 件、*Pubmed* 100 件、*医中誌* 177 件、ハンドサーチより 8 件を抽出した。

1350 *Cochrane* (2015/9/14)

1351 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1352 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

1353 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

1354 #4 ebv:ti,ab,kw

1355 #5 eb virus:ti,ab,kw

1356 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

1357 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

1358 #8 MeSH descriptor: [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic] explode all trees

1359 #9 lymphohistiocytosis:ti,ab,kw

1360 #10 hemophagocytic:ti,ab,kw

1361 #11 haemophagocytic:ti,ab,kw

1362 #12 ebv-hlh:ti,ab,kw

1363 #13 hlh:ti,ab,kw

1364 #14 hps:ti,ab,kw

1365 #15 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

1366 #16 #7 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols),

1367 *Other Reviews and Trials*

1368 *PubMed* (2015/9/8)

1369 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein- barr"[TIAB] OR

1370 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND

1371 ("Lymphohistiocytosis,Hemophagocytic"[MH] OR hemophagocytic[TIAB] OR haemophagocytic[TIAB]

1372 OR "ebv-hlh"[TIAB] OR hlh[TIAB] OR hps[TIAB]) AND (("Clinical Laboratory Techniques"[MH]

1373 AND "diagnosis"[SH]) OR "Treatment Outcome"[MH] OR "Remission Induction"[MH] OR

1374 laboratory[TW]) AND ("Cohort Studies"[MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Randomized

1375 Controlled Trial"[PT] OR systematic[SB] OR "Support of Research"[PT]) AND Humans[MH] AND

1376 (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[EDAT] : "2015/06/30"[EDAT])

1377 *医中誌* (2015/9/17)

1378 ((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

1379 barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食

1380 現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/TA or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA or hlh/TA or

1381 hps/TA) and (臨床検査/TH or 治療成績/TH or 寛解導入/TH or 所見/TA or 検査/AL or 検出/TA) and

1382 PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015) not PT=解説

1383

1384 **文献**

1385 1) Imashuku S, et al.: *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 131-7

1386 2) Chen RL, et al.: *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 171-6

1387 3) Nawathe PA, et al.: *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: e176-81

1388 4) Chen C,J,e et al.: *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 157-63

- 1389 5) Imashuku S, et al.: *Eur J Pediatr* 2005; 164: 315-9
1390 6) 河 敬世, 他: *臨床血液* 2005; 46: 418-23
1391 7) Kogawa K, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1257-62
1392 8) Shiraishi A, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 265-70

1393
1394

CQ11 初感染 EBV-HLH にどのような免疫調整療法、化学療法が推奨されるか？

1396

【推奨グレード】

1398 初期治療としてステロイドとシクロスポリン A による免疫調整療法、もしくはこれらにエトポシドを加えた
1399 化学療法が推奨される (2C)。

【要約】

1401 初感染 EBV-HLH を疑った場合には、ステロイド、シクロスポリン A による免疫調整療法を速やかに開
1402 始する。加えて早期の段階で、エトポシドの投与を積極的に考慮する。プロトコールは HLH-2004 が代
1403 表的で、寛解率は高く、再発率は低い。その一方で難治例は致死的経過をとるため、遅滞なく多剤併
1404 用化学療法や同種造血幹細胞移植を計画すべきである。

【解説】

1406 EBV-HLH は、ウイルス関連 HLH の中でも特に予後不良であり、支持療法だけでは多くの場合で致
1407 死的経過をとる。通常、HLH にはガンマグロブリン大量療法やステロイドが用いられるが^{1,2)}、EBV-HLH
1408 は、それらの治療に抵抗性であることもまれではない²⁾。治療反応性が不良な場合は致死的経過をた
1409 どりうるため、初期治療が工夫されてきた。ステロイドにシクロスポリン A や早期からエトポシドを加えること
1410 で予後が改善したとの報告がある^{3,4)}。現在ではステロイドとシクロスポリン A の 2 剤併用療法 (免疫調整
1411 療法)、もしくはエトポシドを加えた 3 剤併用療法 (化学療法) が標準治療であり、HLH-94 や
1412 HLH-2004 プロトコールが代表的である⁵⁾。

1413 一方で、EBV-HLH はステロイドのみで治癒したとの報告もある^{6,7)}。ステロイドとシクロシポリン A の併
1414 用で良好な成績が示されているが、EBV-HLH を対象としてシクロスポリン A 併用の有用性を検討した
1415 比較試験は実施されていない。EBV-HLH の治療中は中枢神経症状の発症に注意し、発症した場合
1416 は原疾患の中枢神経系浸潤の他、シクロスポリン A 併用中であれば可逆性後部白質脳症症候群を
1417 鑑別疾患としてあげる必要がある。またエトポシドによる二次がんが発生する危険性が報告されており、
1418 エトポシドの投与総量を 3,000 mg/m² 以下に抑えるなど、過度の使用は控えるべきである^{8,9)}。

1419 免疫調整療法もしくは化学療法が有効であれば、通常は同種造血幹細胞移植を必要とせず^{5,10)}、
1420 そのままの長期寛解が期待できる¹¹⁾。現在では、ステロイド、エトポシド、シクロスポリン A の 3 剤併用療
1421 法が広く用いられており、90%以上の症例で寛解が得られ、その後の再発率も 10%弱と報告されている
1422 ¹²⁾。発症から 1~2 か月以内のステロイドやシクロスポリン A の減量中などに再燃が見られるが、その場
1423 合でも 3 剤併用療法で再寛解する可能性がある^{12~14)}。初感染 EBV-HLH の治療効果の判定に血
1424 中 EBV の経時的定量が有用とされる¹⁵⁾。治療後に少量の EBV が血中に残存することがあるが、
1425 CAEBV とは異なり、初感染 EBV-HLH の場合は無症状であれば約 1~2 年の経過で次第に減少し、

1426 消失しうる^{13,16)}。
1427 一方で、ステロイド、エトポシド、シクロスポリン A の 3 剤併用療法が無効な場合、多剤併用化学療
1428 法、さらに同種造血幹細胞移植が考慮される¹⁷⁾。多剤併用化学療法に推奨可能な実績のあるレジメ
1429 ンは現時点では存在せず、CHOP およびエトポシド¹⁷⁾、THP-COP¹⁶⁾、シタラビン¹⁸⁾などが用いられてい
1430 る。

1431

1432 【文献検索】

1433 *Cochrane* 3 件、*PubMed*110 件、*医中誌* 152 件より 18 件を抽出した。

1434 *Cochrane* (2015/9/14)

1435 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1436 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

1437 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

1438 #4 ebv:ti,ab,kw

1439 #5 eb virus:ti,ab,kw

1440 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

1441 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

1442 #8 MeSH descriptor: [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic] explode all trees

1443 #9 lymphohistiocytosis:ti,ab,kw

1444 #10 hemophagocytic:ti,ab,kw

1445 #11 haemophagocytic:ti,ab,kw

1446 #12 ebv-hlh:ti,ab,kw

1447 #13 hlh:ti,ab,kw

1448 #14 hps:ti,ab,kw

1449 #15 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

1450 #16 #7 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols),

1451 *Other Reviews and Trials*

1452 *PubMed* (2015/9/15)

1453 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein- barr"[TIAB] OR

1454 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND ("Lymphohistiocytosis,

1455 Hemophagocytic"[MH] OR hemophagocytic[TIAB] OR haemophagocytic[TIAB] OR "ebv-hlh"[TIAB]

1456 OR hlh[TIAB] OR hps[TIAB]) AND (Immunotherapy[MH] OR "Drug Therapy"[MH] OR

1457 "Immunoglobulins, Intravenous"[MH] OR "Antibiotics, Antineoplastic"[PA] OR "Antineoplastic

1458 Agents"[PA] OR "Antineoplastic Agents, Alkylating"[PA] OR "Antineoplastic Agents, Hormonal"[PA]

1459 OR "Antineoplastic Agents, Phytogenic"[PA] OR "Anti-Inflammatory Agents"[PA] OR

1460 "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[PA] OR "Immunosuppressive Agents"[PA] OR "Antiviral

1461 agents"[PA] OR "therapeutic use"[SH] OR "drug therapy"[SH] OR treatment[TW] OR

1462 treatments[TW] OR chemotherapy[TW] OR immunochemotherapy[TW] OR regimen[TW] OR

1463 "intravenous immunoglobulin"[TW]) AND ("Cohort Studies"[MH] OR "Comparative Study"[PT] OR

1464 "Randomized Controlled Trial"[PT] OR systematic[SB] OR "Support of Research"[PT]) AND

1465 Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[EDAT] : "2015/06/30"[EDAT])

1466 *医中誌* (2015/9/19)

1467 ((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
1468 barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食
1469 現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/AL or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA or hlh/TA or
1470 hps/TA) and (治療的利用/TH or 薬物療法/TH or 治療的利用/AL or 薬物療法/AL or 化学療法/TA or ス
1471 テロイドパルス/TA) and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015) not PT=解説

1472

1473 文献

- 1474 1) 生越剛司、他: 小児科 2006; 47: 1955-9
1475 2) Chen CJ, et al.: *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 157-63
1476 3) Imashuku S, et al.: *J Clin Oncol* 2001; 19: 2665-73
1477 4) Imashuku S, et al.: *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 103-9
1478 5) Lee JS, et al.: *J Korean Med Sci* 2005; 20: 209-14
1479 6) 太田宗樹、他: 日本小児血液学会雑誌 2011; 25: 152-5
1480 7) 小山尚俊、他: 藤枝市立総合病院学術誌 2012; 18: 11-4
1481 8) Imashuku S, et al.: *Int J Hematol* 2002; 75: 174-7
1482 9) 鈴木力生、他: 仙台市立病院医学雑誌 2006; 26: 61-8
1483 10) Imashuku S, et al.: *Blood* 1999; 93: 1869-74
1484 11) Imashuku S, et al.: *Haematologica* 2004; 89: 183-8
1485 12) Kogawa K, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1257-62
1486 13) 萩原政夫、他: 日本内科学会雑誌 2010; 99: 1327-9
1487 14) 井筒拳策、他: 臨床血液 2008; 49: 1541-7
1488 15) 磯田賢一、他: 日本小児血液学会雑誌 2004; 18: 577-82
1489 16) 塩沢英輔、他: 日本臨床免疫学会会誌 2003; 26: 80-6
1490 17) Shiraiishi A, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 265-70
1491 18) 安井直子、他: 日本小児血液・がん学会雑誌 2013; 50: 100-4

1492

1493

1494 **CQ12 治療抵抗性の EBV-HLH の鑑別診断に対してどのように精査を進めるか?**

1495

1496 **【推奨グレード】**

1497 末梢血 EBV DNA 量を測定、EBV が初感染か再活性化かの判断、主たる感染リンパ球サブセットの
1498 同定を行う(2C)。

1499 臓器合併症の精査、背景因子(免疫不全症や他の基礎疾患)の検索、重感染や併存症の検索
1500 を行う(2C)。

1501 治療抵抗性 EBV-HLH の基礎となる EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患が、EBV の初感染に
1502 よるものか、CAEBV(およびその類縁疾患)によるものか、悪性リンパ腫・白血病化したものであるのかを
1503 診断する(2C)。

1504 **【要約】**

1505 初感染 EBV-HLH は、末梢血中に EBV が多量に検出され、EBV の主たる感染細胞は CD8 陽性
1506 T リンパ球であることが多い。特定の遺伝的素因は解明されていない。一方、主たる感染細胞が B リン

1507 パ球であれば、伝染性単核症で予後良好な例も多いが、免疫不全症や免疫異常症などの基礎疾患
1508 や背景要因の検索が必要である。成人では特にHLHを初発とするEBV関連リンパ腫の鑑別が重要で
1509 ある。

1510 【解説】

1511 初感染 EBV-HLH の診断には、末梢血 EBV DNA 量の測定や、発症年齢やウイルス抗体価から
1512 EBV が初感染か再活性化かの判断を行うとともに、可能な限り以下の検討を行うのが望ましい。(1) 原
1513 因がEBVか、(2) 主たる感染先のリンパ球がT細胞または/およびNK細胞(T/NK細胞)かあるいはB
1514 細胞か、(3)免疫不全症や免疫異常症の有無、(4) その他の基礎疾患や背景要因の有無、(5) 重感
1515 染の有無、(6) EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患に属する他の類縁疾患の可能性。

1516 HLH が治療抵抗性の場合、これらを臓器合併症の精査と合わせて行う必要がある。しかしながら、
1517 EBV 感染細胞の同定は、検査会社では不可能であり、EBV を研究している専門施設に依頼する必
1518 要がある。

1519 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性疾患であれば、本ガイドラインで対象とする初感染 EBV-HLH の定義
1520 から外れ、(3)と(4)の検索が必要である。鑑別には、古典的な原発性 HLH というべき家族性 HLH、白
1521 子症を伴う HLH である Chédiak-Higashi 症候群¹⁾、XLP があげられる²⁾。近年は、IL-2-inducible
1522 T-cell kinase (ITK) 欠損症、CD27 欠損症、リジン尿性蛋白不耐症など新しい遺伝子異常症が見つ
1523 かりつつある^{3,4)}。

1524 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性疾患を起こすその他の背景要因⁴⁾として、自己免疫疾患や自己炎
1525 症性疾患、臓器移植後などで免疫抑制薬の使用やHIV感染による後天性免疫不全症候群があげら
1526 れる。伝染性単核症も EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性疾患であるが、重症例では症状が類似し、
1527 EBV-HLH と鑑別を要する例も存在する。EBV 関連 B 細胞性の悪性リンパ腫に HLH が伴っている場
1528 合も想定される。一方、EBV 陰性 T/NK 細胞リンパ腫の中でも、特に angioimmunoblastic T-cell
1529 lymphoma (AITL) では免疫抑制状態を伴っているため EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性疾患を合併しや
1530 すい。

1531 他の病原体の重感染による HLH の重症化⁵⁾については、当初より重感染として見つかることもあるが
1532 ⁵⁾、むしろ HLH の原因として EBV 以外の感染症がまず診断され、重症化した場合の原因検索によって
1533 EBV の重感染が見つかることもある⁶⁾。成人では二次性 HLH の基礎疾患として、悪性リンパ腫が圧倒
1534 的に多い⁷⁾。

1535 難治性 EBV-HLH の場合、染色体異常を伴うことがあり、より強力な治療を要する可能性がある⁸⁾。
1536 EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患としての鑑別診断⁶⁾も重要である。EBNA 陽性など EBV が既
1537 感染である場合、慢性(進行性)疾患である CAEBV の一症状としての HLH である可能性が考えられ
1538 る⁹⁾。この場合は EBV の主たる感染細胞は CD8 陽性 T 細胞以外の T/NK 細胞のことも多く¹⁰⁾、鑑別
1539 の一助となる。EBV 関連 T/NK 細胞腫瘍であるアグレッシブ NK 細胞白血病や節外性 NK/T 細胞リン
1540 パ腫-鼻型などの鑑別も重要である。

1541

1542 【文献検索】

1543 *Cochrane* 3 件、*PubMed* 85 件、*医中誌* 175、ハンドサーチより 10 件を選択した。

1544 Cochrane (2015/9/14)

1545 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1546 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

1547 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

1548 #4 ebv:ti,ab,kw

1549 #5 eb virus:ti,ab,kw

1550 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

1551 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

1552 #8 MeSH descriptor: [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic] explode all trees

1553 #9 lymphohistiocytosis:ti,ab,kw

1554 #10 hemophagocytic:ti,ab,kw

1555 #11 haemophagocytic:ti,ab,kw

1556 #12 ebv-hlh:ti,ab,kw

1557 #13 hlh:ti,ab,kw

1558 #14 hps:ti,ab,kw

1559 #15 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

1560 #16 #7 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols),

1561 Other Reviews and Trials

1562 PubMed (2015/9/8)

1563 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein barr"[TIAB] OR

1564 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND

1565 ("Lymphohistiocytosis,Hemophagocytic"[MH] OR hemophagocytic[TIAB] OR haemophagocytic[TIAB]

1566 OR "ebv-hlh"[TIAB] OR hlh[TIAB] OR hps[TIAB]) AND ("Diagnosis, Differential"[MH] OR

1567 "Epstein-Barr Virus Infections/complications"[MAJR] OR differential[TW] OR complication[TW] OR

1568 complicated[TW] OR secondary[TW] OR suspicion[TW]) AND ("Cohort Studies"[MH] OR

1569 "Comparative Study"[PT] OR "Randomized Controlled Trial"[PT] OR systematic[SB] OR "Support of

1570 Research"[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[EDAT] :

1571 "2015/06/30"[EDAT])

1572 医中誌 (2015/9/17)

1573 ((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

1574 barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食

1575 現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/TA or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA or hlh/TA or

1576 hps/TA) and (鑑別診断/TH or 基礎疾患/TA or 続発/TA or 鑑別/TA or 合併/AL) and PT=会議録除く

1577 and CK=ヒト and DT=1900:2015) not PT=解説

1578

1579 文献

1580 1) 今宿晋作、他:血液・腫瘍科 2006; 52: 298-304

1581 2) Yang X, et al.: *Pediatr Int* 2012; 54: 447-54

1582 3) Parvaneh N, et al.: *Br J Haematol* 2013; 162: 573-86

1583 4) 一色恭平、他:小児感染免疫 2015; 26: 447-51

1584 5) Qiang Q, et al.: *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34: e45-8

1585 6) 柳瀬卓也、他:小児科臨床 1998; 51: 938-42

- 1586 7) Ishii E, et al.: *Int J Hematol* 2007; 86: 58-65
1587 8) Chen JS, et al.: *Haematologica* 1997; 82: 572-6
1588 9) Jin YK, et al.: *Chin Med J* 2010; 123: 1426-30
1589 10) Kasahara Y, et al.: *Blood* 2001; 98: 1882-8

1590
1591

1592 **CQ13 治療抵抗性の EBV-HLH に造血幹細胞移植は推奨されるか？**

1593

1594 **【推奨グレード】**

1595 多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植への遅滞なき治療ステップアップが推奨される(2C)。

1596 多臓器不全など不良な全身状態にあつては、同種造血幹細胞移植は実施困難であり、治癒効果
1597 も期待しづらい(2D)。

1598 **【要約】**

1599 ステロイド、エトポシド、シクロスポリン A の3剤併用療法、ないしはその救援治療である多剤併用化
1600 学療法に治療抵抗性を示す初感染 EBV-HLH に対し、おおむね同種造血幹細胞移植が推奨される。
1601 ただし多臓器不全など不良な全身状態にあつては同種造血幹細胞移植を安全に完遂することは困難
1602 であり、また期待された効果が発揮されて治癒につながるとは必ずしもいえない。そのためにも、個々の症
1603 例における予後予測はしばしば困難ではあるが、遅滞なく治療をステップアップすることが肝要である。

1604 **【解説】**

1605 初感染 EBV-HLH に対し、初期治療としてステロイド、エトポシド、シクロスポリン A の3剤併用療法
1606 が行われる。そして治療抵抗性を示す場合、多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植が考慮され
1607 る。

1608 システマティックレビューによるメタアナリシスによれば、ステロイド、エトポシド、シクロスポリン A の3剤併
1609 用療法と同種造血幹細胞移植の治療成績は同等であり、移植も有効な手段である¹⁾。しかしステロ
1610 イド、エトポシド、シクロスポリン A の3剤併用療法や多剤併用化学療法に治療抵抗性を示す状況下
1611 での同種造血幹細胞移植は、報告数が限られている。また移植時の全身状態は個人差が大きく成功
1612 率もその状態に左右される。そのためおしなべて 60~80%とされる移植後の無イベント生存率を^{2,3)}、
1613 個々の症例に当てはめるには注意を要するが、移植療法は有効な手段として期待できる^{4~6)}。

1614 近年は移植法にも様々なバリエーションが見られるようになってきた。ドナー源としては臍帯血移植の
1615 報告が蓄積されつつある^{7~9)}。臍帯血はEBVに対してナイーブである。これはすなわち、EBV-HLHの治
1616 療効果の発現にはEBV特異的な細胞傷害性Tリンパ球が必ずしも必要ではなく、治療効果は同種
1617 免疫で代替されているのかもしれない。なお移植前処置については強度を減じる工夫がなされつつある
1618 が、その最適化は未解決で今後の課題であると結ばれている⁹⁾。

1619 EBV-HLHの進行に伴う多臓器不全やその他の不良な全身状態にあつては、同種造血幹細胞移
1620 植は困難であり、行われたとしても治癒に至らない例が散見される¹⁰⁾。個々の症例における予後予測は
1621 しばしば困難ではあるが、遅滞なく治療をステップアップすることが肝要である。

1622

1623

1624 **【文献検索】**

1625 *Cochrane* 3件、*PubMed* 42件、*医中誌*より 88件、ハンドサーチより 10件を抽出した。

1626 *Cochrane* (2015/9/14)

1627 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1628 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

1629 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

1630 #4 ebv:ti,ab,kw

1631 #5 eb virus:ti,ab,kw

1632 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

1633 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

1634 #8 MeSH descriptor: [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic] explode all trees

1635 #9 lymphohistiocytosis:ti,ab,kw

1636 #10 hemophagocytic:ti,ab,kw

1637 #11 haemophagocytic:ti,ab,kw

1638 #12 ebv-hlh:ti,ab,kw

1639 #13 hlh:ti,ab,kw

1640 #14 hps:ti,ab,kw

1641 #15 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

1642 #16 #7 and #15 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols),

1643 *Other Reviews and Trials*

1644 *PubMed* (2015/9/17)

1645 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein- barr"[TIAB] OR

1646 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND ("Lymphohistiocytosis,

1647 Hemophagocytic"[MH] OR hemophagocytic[TIAB] OR haemophagocytic[TIAB] OR "ebv-hlh"[TIAB]

1648 OR hlh[TIAB] OR hps[TIAB]) AND ("Cord Blood Stem Cell Transplantation"[MH] OR

1649 "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[MH] OR "peripheral blood stem cell

1650 transplantation"[MH] OR "Hematopoietic Stem Cells"[MH] OR transplant[TW] OR

1651 transplantation[TW]) AND ("Cohort Studies"[MH] OR "Comparative Study"[PT] OR "Randomized

1652 Controlled Trial"[PT] OR systematic[SB] OR "Support of Research"[PT]) AND Humans[MH] AND

1653 (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[EDAT] : "2015/06/30"[EDAT])

1654 *医中誌*(2015/9/17)

1655 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

1656 barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食

1657 現象/TH or 血球貪食/TA or hemophagocytic/TA or haemophagocytic/TA or ebv-hlh/TA or hlh/TA or

1658 hps/TA) and (臍帯血移植/TH or 造血幹細胞移植/TH or 末梢血幹細胞移植/TH or 骨髄移植/TH or 造血

1659 幹細胞/TH or sct/TA or 幹細胞移植/TA or 臍帯血移植/TA or 骨髄移植/TA) and PT=会議録除く and

1660 CK=ヒト and DT=1900:2015

1661

1662 **文献**

1663 1) Qin Q, et al.: *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 672-8

1664 2) Ishii E, et al.: *Int J Hematol* 2007; 86: 58-65

- 1665 3) Sato E, et al.: *Am J Hematol* 2008; 83: 721-7
1666 4) Imashuku S, et al.: *Blood* 1999; 93: 1869-74
1667 5) Shiraiishi A, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 265-70
1668 6) Kunitomi A, et al.: *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* 2011; 51: 57-61
1669 7) Minegishi M, et al.: *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 883-6
1670 8) Toubou T, et al.: *Int J Hematol* 2004; 80: 458-62
1671 9) Ohga S, et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 299-306
1672 10) 洲加本彩、他: 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌 2012; 28: 26-30

1673

1674

1675 **CQ14 種痘様水疱症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用いEBVゲノムを**
1676 **検出することが推奨されるか？**

1677

1678 **【推奨グレード】**

1679 種痘様水疱症の診断や病勢の評価に皮膚生検組織を用いたEBER *in situ* hybridizationもしくは、
1680 末梢血の検体を用いたリアルタイム PCR 法での EBV DNA 定量を推奨する (2C)。

1681 EBV DNA 量を示す単位はコピー/μgDNA (IU/μgDNA)を使用することを推奨する(2C)。

1682 **【要約】**

1683 種痘様水疱症の診断には、皮膚生検組織を用いた EBER-ISH が有用である。また、種痘様水疱
1684 症では血液中の EBV DNA 量が高値を示す例も多いため、末梢血の検体を用いたリアルタイム PCR 法
1685 での EBV DNA 定量は、診断や病勢の評価に有用である。EBV DNA 量を示す単位は、CAEBV に
1686 準じて、コピー/μgDNA を用いた表記を推奨する。

1687 **【解説】**

1688 種痘様水疱症の診断には、皮膚生検を行い、皮膚生検組織を用いた EBER-ISH をするのが直接
1689 的であるが、末梢血中および水疱・痂皮から DNA 抽出しリアルタイム PCR 法を用いた EBV DNA 定量
1690 も診断に有用である¹⁾。種痘様水疱症の多くにおいて、CAEBV と同様に末梢血中の EBV DNA 量が
1691 増加しているため、EBV-DNA 量の定量解析は診断や病勢の評価に有用である。皮膚のみに局限す
1692 るいわゆる古典型種痘様水疱症においても、末梢血中 EBV DNA 量は高値を示す。なお古典型の種
1693 痘様水疱症は全世界に認められるが、重症型種痘様水疱症は東アジア、中南米に集中している^{2,3)}。

1694 EBV DNA 量を示す単位は、CAEBV に準じて、現時点ではコピー/μgDNA を用いた表記が使用さ
1695 れることが多いが、国際単位 (IU/μgDNA) もあり、併用されている。

1696 痂皮からRNAを抽出しEBV関連遺伝子であるEBERを検出し、種痘様水疱症の診断に役立つ方
1697 法も報告されている。この方法は非侵襲的であり小児であっても検体採取が容易である⁴⁾。

1698 なお、血清による抗体検査では、抗 EBV 抗体価は正常既感染パターンを示すことが多いため、診断
1699 や病態の評価に用いることができない。

1700

1701 **【文献検索】**

1702 *Cochrane* 0 件、*PubMed* 58 件、*医中誌* 83 件、ハンドサーチより 4 件を抽出した。

1703 Cochrane (2015/9/14)

1704 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1705 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus,4 Human] explode all trees

1706 #3 "epstein barr":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1707 #4 "eb virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1708 #5 "ebv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1709 #6 "herpesvirus 4"(Word variations have been searched)

1710 #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

1711 #8 MeSH descriptor: [Hydroa vacciniforme] explode all trees

1712 #9 "hydroa vacciniforme":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1713 #10 "hv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1714 #11 "hvl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1715 #12 #8 OR #9 OR #10 OR #11

1716 #13 #7 AND #12 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols),

1717 Other Reviews and Trials

1718 PubMed (2015/9/24)

1719 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR

1720 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND ("Hydroa Vacciniforme"[MH]

1721 OR "hydroa vacciniforme"[TIAB] OR "hydroa vacciniforme-like lymphoma"[TIAB] OR hv[TIAB] OR

1722 hvl[TIAB]) AND ("Viral Load"[MH] OR genomes[TIAB] OR genome[TIAB] OR loads[TIAB] OR

1723 load[TIAB] OR "epstein-barr virus encoded rna"[TW] OR eber[TIAB] OR "RNA, Viral"[MH] OR "DNA,

1724 Viral"[MH] OR viral[TW]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[PDAT] :

1725 "2015/06/30"[PDAT])

1726 医中誌 (2015/9/17)

1727 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

1728 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウィルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (水疱症・種痘様/TH or 種

1729 痘様水疱/TA or "hydroa vacciniforme"/TA) and (診断/TH or 診断/AL or SH=病因,合併症 or ウイルス

1730 DNA/TH or pcr/AL or 陽性/AL or コピー数/AL) and DT=1900:2015 and PT=会議録除く

1731

1732 文献

1733 1) Kimura H. et al.: *J Clin Microbiol* 1999; 37: 132-6

1734 2) 岩月啓氏:小児診療 2009 ; 72: 2163-70

1735 3) Iwatsuki K. et al.: *Arch Dermatol* 2006; 142: 587-95

1736 4) Yamamoto T. et al.: *J Microbiol Methods* 2007; 68: 403-7

1737

1738

CQ15 種痘様水疱症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？

【推奨グレード】

全身症状のない古典型種痘様水疱症の生命予後は良好であるが、全身症状を認めるものは予後不良であり、CAEBV に準じ対応する (2C)。

1744

1745 **【要約】**

1746 皮膚症状のみの古典型種痘様水疱症の生命予後は良好であるが、全身症状を伴う症例や蚊刺
1747 過敏症合併例の予後は悪い。本ガイドラインでは、全身型の種痘様水疱症は、CAEBV の範疇に含め
1748 ている。わが国における種痘様水疱症および蚊刺過敏症の計 50 症例の解析では、統計学的解析に
1749 て有意差のある予後不良因子として抽出された因子は、(1)発症年齢が 9 歳以上、(2)皮膚病変で
1750 の EBV 活性化、であった。

1751 **【解説】**

1752 Miyake らによるわが国での種痘様水疱症および蚊刺過敏症の計 50 症例(内追跡可能であった 30
1753 症例)において、それらの臨床病理学的検討、検査所見、EBV 抗体価、EBV DNA 量、EBV 関連遺
1754 伝子発現の検討が報告されている^{1,2)}。患者の発症年齢は 1~74 歳にわたり、平均発症年齢は 5 歳
1755 であった。古典型種痘様水疱症では死亡例は 11 例中 0 例であり予後良好であったが、全身型種痘
1756 様水疱症 は 8 例中 3 例、蚊刺過敏症と種痘様水疱症合併例は 5 例中 2 例が死亡していた。主な
1757 死因は多臓器不全および移植関連合併症であった。

1758 これらの患者で統計学的解析にて有意差のある予後不良因子として抽出された因子は、(1)発症
1759 年齢が 9 歳以上、(2)皮膚病変での(ウイルスの前初期遺伝子であり活性化マーカーとされている)
1760 BZLF1 mRNA の発現陽性、であった。EBV 感染細胞の種類、EBV 抗体価、EBV DNA 量に有意差は
1761 認めなかった。以上より、発症年齢が遅いことと、皮膚病変での EBV 活性化状態が予後不良因子とし
1762 てあげられた。しかし、種痘様水疱症単独での解析は行われておらず、これらの予後因子が種痘様水
1763 疱症のみを有する患者に当てはまるかは不明である。また、古典型種痘様水疱症(11 例)は、他と比較
1764 して、有意に予後良好であった。高齢発症では一般的に予後不良であるが、非典型的で予後良好な
1765 臨床経過をたどった 1 症例も報告されている³⁾。

1766 Kimura らにより、わが国 4 症例の種痘様水疱症における予後が報告されている⁴⁾。古典型種痘様水
1767 疱症 4 例のうち、全身型種痘様水疱症に進展したのは 1 例のみではあるが死亡しており、残りの 3 例
1768 は病状の悪化はなく無治療で長期生存している⁴⁾。

1769

1770 **【文献検索】**

1771 *Cochrane* 0 件、*PubMed*90 件、*医中誌* 67 件、ハンドサーチより 4 件を抽出した。

1772 *Cochrane* (2015/9/14)

1773 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1774 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus,4 Human] explode all trees

1775 #3 "epstein barr":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1776 #4 "eb virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1777 #5 "ebv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1778 #6 "herpesvirus 4"(Word variations have been searched)

1779 #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

1780 #8 MeSH descriptor: [Hydroa vacciniforme] explode all trees

1781 #9 "hydroa vacciniforme":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1782 #10 "hv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1783 #11 "hvl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1784 #12 #8 OR #9 OR #10 OR #11

1785 #13 #7 AND #12 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols),

1786 Other Reviews and Trials

1787 PubMed (2015/9/17)

1788 "Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR

1789 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND ("Hydroa Vacciniforme"[MH]

1790 OR "hydroa vacciniforme"[TIAB] OR hv[TIAB] OR hvl[TIAB]) AND (Prognosis[MH] OR

1791 prognosis[TIAB] OR "Investigative Techniques"[MH] OR "Diagnosis, Differential"[MH] OR

1792 "diagnosis"[SH] OR diagnosis[TIAB]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[PDAT] :

1793 "2015/06/30"[PDAT]

1794 医中誌 (2015/9/19)

1795 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

1796 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウィルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (水疱症-種痘様/TH or 種

1797 痘様水疱/TA or "hydroa vacciniforme"/TA) and (予後/TH or 予後/AL or 調査研究法/TH or 鑑別診断

1798 /TH or 診断/AL or 観察/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015)

1799

1800 文献

1801 1) Miyake T et al.: *Br J Dermatol* 2015; 172: 56-63

1802 2) Poligone B: *Br J Dermatol* 2015; 172: 5-6

1803 3) Nomura H, et al.: *Br J Dermatol* 2015; 173: 801-5

1804 4) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86

1807 **CQ16 種痘様水疱症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型・クローナリティは有用**

1808 **か？**

1810 **【推奨グレード】**

1811 種痘様水疱症の予後・治療選択の評価において感染細胞の表現型やクローナリティの有用性は定

1812 まっていない (2D)。

1813 **【要約】**

1814 感染細胞の表現型・クローナリティの解析から、古典型の種痘様水疱症と本ガイドラインで CAEBV と

1815 して扱われる全身型の種痘様水疱症を区別することはできない。また、同解析が種痘様水疱症の予

1816 後を予測するうえで有用であるというエビデンスは得られていない。

1817 **【解説】**

1818 末梢血や皮膚の生検材料を用いた解析から、種痘様水疱症では古典型・全身型ともに、EBV 感染

1819 細胞は主に T 細胞であると報告されている^{1~3)}。古典型種痘様水疱症では、ほとんどの症例で末梢血

1820 中に EBV 感染 $\gamma\delta$ T 細胞の増加を認めるが、全身型種痘様水疱症では $\alpha\beta$ T 細胞に EBV が感染して

1821 いる場合も多いとされる。しかし感染細胞の表現型やその比率から古典型と全身型を区別することは困

1822 難で、重症化や古典型から全身型への進展の予測も行えない。したがって感染細胞の同定は、種痘
1823 様水疱症の発症機序や病態の解明には重要と考えられるものの、現時点では予後や治療選択の評
1824 価における有用性は明らかでない⁴⁾。

1825 クローナリティ解析は、EBV ターミナルリピートプローブを用いた Southern blot 法の他に、感染細胞が T
1826 細胞の場合には T 細胞受容体の遺伝子再構成による解析が可能である。種痘様水疱症では古典
1827 型・全身型ともに、感染細胞のクローナリティは、モノクローナル、オリゴクローナル、ポリクローナルのいずれ
1828 もとり得るとされる²⁾。つまりクローナリティ解析から、古典型と全身型を区別することは困難である。また、
1829 クローナルな T 細胞の増殖を認めない種痘様水疱症のほうが、認める症例より予後が良いとする報告
1830 があるが⁵⁾、常に T 細胞のクローナリティが種痘様水疱症の重症化の指標になるとは限らないとされる。
1831 今後の予後因子の評価のために、クローナリティが解析されることが望まれるが、現時点ではその有用性
1832 は明らかでない。

1833

1834 【文献検索】

1835 *Cochrane* 0 件、*PubMed* 90 件、*医中誌* 88 件より、5 件を抽出した。

1836 *Cochrane* (2015/9/14)

1837 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1838 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus,4 Human] explode all trees

1839 #3 "epstein barr":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1840 #4 "eb virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1841 #5 "ebv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1842 #6 "herpesvirus 4"(Word variations have been searched)

1843 #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

1844 #8 MeSH descriptor: [Hydroa vacciniiforme] explode all trees

1845 #9 "hydroa vacciniiforme":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1846 #10 "hv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1847 #11 "hvl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1848 #12 #8 OR #9 OR #10 OR #11

1849 #13 #7 AND #12 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews* (Reviews and Protocols),

1850 *Other Reviews and Trials* *PubMed* (2015/9/10)

1851 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR

1852 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND ("Hydroa Vacciniiforme"[MH]

1853 OR "hydroa vacciniiforme"[TIAB] OR hv[TIAB] OR hvl[TIAB]) AND (Prognosis[MH] OR

1854 prognosis[TW] OR "diagnosis"[SH] OR Immunophenotyping[MH] OR clonal[TIAB] OR

1855 clonality[TIAB] OR monoclonal[TIAB] OR "Clinical Laboratory Techniques"[MH] OR

1856 Lymphocytes[MH] OR Lymphoma[MH]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[PDAT] :

1857 "2015/06/30"[PDAT])

1858 *医中誌* (2015/9/17)

1859 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

1860 barr"/TA or eb ウイルス/TA eb ウイルス/TA or or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (水疱症-種痘様/TH or 種

1861 痘様水疱/TA or "hydroa vacciniiforme"/TA) and (臨床検査/TH or 診断/TH or 診断/AL or SH=合併症 or

1862 予後/TH or 予後/AL or クローナル/AL or クローナリティ/AL or クロナリティ/AL or リンパ球/TH or
1863 組織/AL) and (PT=会議録除く)

1864

1865 文献

1866 1) Hirai Y, et al.: *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1401-8

1867 2) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86

1868 3) Quintanilla-Martinez L, et al.: *Blood* 2012; 122: 3101-10

1869 4) Miyake T, et al.: *Br J Dermatol* 2015; 172: 56-63

1870 5) Cho KH, et al.: *Br J Dermatol* 2004; 151: 372-80

1871

1872

1873 **CQ17 遮光は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？**

1874

1875 **【推奨グレード】**

1876 遮光は、古典型種痘様水疱症の症状緩和に有用であり推奨する(2D)。

1877 **【要約】**

1878 皮膚に局限する古典型種痘様水疱症は、被露部に皮膚症状が好発し、遮光やサンスクリーンで症
1879 状が軽減される可能性が報告されている。一方、生命予後不良な全身型種痘様水疱症では日光曝
1880 露による皮疹の再現は困難であり、予後に対する効果も不明である。

1881 **【解説】**

1882 古典型種痘様水疱症は小児に好発し、日光曝露の数時間から数日後に紅斑から水疱形成するこ
1883 とを特徴とする。遮光は症状の軽減に有用であるが^{1,2)}、元来自然寛解する疾患であり生命予後には
1884 影響しないと思われる。本ガイドラインで取り扱う、全身症状を伴って生命予後が不良になりうる全身型
1885 種痘様水疱症においては、皮膚症状は前者に類似するものの光線照射による皮疹の誘発は困難であ
1886 ると報告されている³⁾。また遮光による予後への影響についての報告や介入研究はなく不明である。以
1887 上より、遮光が生命予後を改善するという報告はないが、古典型種痘様水疱症においては症状緩和
1888 目的に遮光することは推奨してよい。

1889

1890 **【文献検索】**

1891 *Cochrane* 0 件、*PubMed* 47 件、*医中誌* 72 件より 3 件を抽出した。

1892 Cochrane (2015/9/14)

1893 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1894 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus,4 Human] explode all trees

1895 #3 "epstein barr":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1896 #4 "eb virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1897 #5 "ebv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1898 #6 "herpesvirus 4"(Word variations have been searched)

1899 #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

1900 #8 MeSH descriptor: [Hydroa vacciniiforme] explode all trees

1901 #9 "hydroa vacciniiforme":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1902 #10 "hv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 1903 #11 "hvl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 1904 #12 #8 OR #9 OR #10 OR #11
 1905 #13 #7 AND #12 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols),
 1906 Other Reviews and Trials
 1907 PubMed (2015/9/21)
 1908 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR
 1909 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND ("Hydroa Vacciniforme"[MH]
 1910 OR "hydroa vacciniforme"[TIAB] OR "hydroa vacciniforme-like lymphoma"[TIAB] OR hv[TIAB] OR
 1911 hvl[TIAB]) OR "Hydroa Vacciniforme"[MAJR] AND ("Sunscreening Agents"[MH] OR "Sun Protection
 1912 Factor"[MH] OR "Ultraviolet Rays"[MH] OR Sunlight[MH] OR sun[TW] OR uv[TIAB] OR
 1913 photo[TIAB] OR phototest[TIAB]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[PDAT] :
 1914 "2015/06/30"[PDAT])
 1915 医中誌 (2015/9/21)
 1916 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
 1917 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウィルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (種痘/TA or 水疱/TA or
 1918 "Hydroa vacciniforme"/TA) or (水疱症-種痘様/TH) and (日焼け止め/TH or 遮光/AL or 日光/TH or 光
 1919 /AL) and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015

1920

1921 文献

1922 1) Gupta G, et al.: *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(2 Pt 1): 208-13

1923 2) Sonnex TS, et al.: *Br J Dermatol* 1988; 118: 101-8

1924 3) Iwatsuki K, et al.: *Arch Dermatol* 2006; 142: 587-95

1925

1926

1927 **CQ18 ステロイド外用は種痘様水疱症の予後の改善に有用か？**

1928

1929 **【推奨グレード】**

1930 ステロイド外用は、種痘様水疱症の症状緩和に有用な可能性がある(2D)。

1931 **【要約】**

1932 ステロイド外用が予後に影響するかの根拠になる介入研究は存在しない。症例報告レベルで、皮膚
 1933 症状の緩和に有用との報告が見られる。

1934 **【解説】**

1935 種痘様水疱症において、副腎皮質ステロイド外用が症状緩和に有効であった症例報告は複数見ら
 1936 れるが^{1,2)}、一方で不応性であった症例報告も見られる³⁾。本ガイドラインで取り扱う全身型種痘様水疱
 1937 症を含めて、ステロイド外用の生命予後を含むアウトカムへの有用性に関する介入研究は存在しない。
 1938 皮膚症状の緩和を目的としてステロイド外用を推奨してよい。

1939

1940 **【文献検索】**

1941 *Cochrane* 0 件、*PubMed* 17 件、*医中誌* 39 件、ハンドサーチより 3 件を抽出した。

1942 Cochrane (2015/9/14)

1943 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

1944 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus,4 Human] explode all trees

1945 #3 "epstein barr":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1946 #4 "eb virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1947 #5 "ebv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1948 #6 "herpesvirus 4"(Word variations have been searched)

1949 #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

1950 #8 MeSH descriptor: [Hydroa vacciniforme] explode all trees

1951 #9 "hydroa vacciniforme":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1952 #10 "hv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1953 #11 "hvl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

1954 #12 #8 OR #9 OR #10 OR #11

1955 #13 #7 AND #12 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols),

1956 Other Reviews and Trials

1957 PubMed (2015/9/22)

1958 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR

1959 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND ("hydroa vacciniforme"[TIAB]

1960 OR hv[TIAB] OR hvl[TIAB]) OR "Hydroa Vacciniforme"[MH] AND ("Adrenal Cortex Hormones"[PA]

1961 OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH] OR "Administration, Cutaneous"[MH] OR Steroids[MH] OR

1962 steroids[TIAB] OR "Immunosuppressive Agents"[PA]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR

1963 Japanese[LA]) AND ("0000"[PDAT] : "2015/06/30"[PDAT])

1964 医中誌 (2015/9/21)

1965 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

1966 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウィルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (種痘/TA or 水疱/TA or

1967 "hydroa vacciniforme"/TA) or (水疱症-種痘様/TH) and (経皮投与/TH or 副腎皮質ホルモン/TH or

1968 Steroids/TH or ステロイド/AL) and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015

1969

1970 文献

1971 1) Blackwell V, et al.: *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 73-6

1972 2) Brauns B, et al.: *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 923-4

1973 3) Yesudian PD, et al.: *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 555-7

1974

1975

CQ19 臓器病変のない種痘様水疱症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は必要か？

【推奨グレード】

臓器病変のない種痘様水疱症症例では一般的に予後良好であり、積極的な化学療法や造血幹細胞移植などの治療介入が必要となる症例は少ない(2C)。

1983

1984 **【要約】**

1985 臓器病変のない種痘様水疱症症例では予後良好であり、積極的な化学療法や造血幹細胞移植
1986 などの治療介入が必要となる症例は少ないと考えられる。しかしながら、皮膚症状が軽快した後も、血
1987 液中の EBV が消失することはまれであり、長期の経過観察が必要である。

1988 **【解説】**

1989 Miyake らによる後方視調査では、臓器病変のない古典型種痘様水疱症（11 例）は、死亡例を認
1990 めず予後良好であった。一方、全身型種痘様水疱症は 8 例中 3 例、蚊刺過敏症合併例は 5 例中 2
1991 例の死亡例があった¹⁾。

1992 Kimura らによる報告では、臓器障害のない古典型種痘様水疱症 4 例のうち、全身型種痘様水疱
1993 症に 1 例進展し、最終的に死亡した。残りの 3 例で皮膚症状は軽快し、無治療で経過観察されている
1994 が、血液中の EBV 感染 T 細胞が消失した症例はなく、長期のフォローアップが必要と考えられる²⁾。

1995 以上の結果から、臓器病変のない古典型種痘様水疱症症例では生命予後は良好であり、積極的
1996 な化学療法や造血幹細胞移植などの治療介入が必要となる症例は少ないと考えられる。しかし、全
1997 身症状を伴う種痘様水疱症への進展例および蚊刺過敏症合併例では予後不良となり、臓器病変の
1998 ない古典型種痘様水疱症とは別に議論が必要である。本ガイドラインでは全身型種痘様水疱症は、
1999 CAEBV の範疇に含めている。蚊刺過敏症合併例は蚊刺過敏症に準じて対応すべきであろう。

2000

2001 **【文献検索】**

2002 *Cochrane 0 件、PubMed76 件、医中誌 93 件、ハンドサーチより 2 件を抽出した。*

2003 Cochrane (2015/9/14)

2004 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

2005 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus,4 Human] explode all trees

2006 #3 "epstein barr":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

2007 #4 "eb virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

2008 #5 "ebv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

2009 #6 "herpesvirus 4"(Word variations have been searched)

2010 #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

2011 #8 MeSH descriptor: [Hydroa vacciniforme] explode all trees

2012 #9 "hydroa vacciniforme":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

2013 #10 "hv":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

2014 #11 "hvl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

2015 #12 #8 OR #9 OR #10 OR #11

2016 #13 #7 AND #12 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols),
2017 Other Reviews and Trials

2018 PubMed (2015/9/25)

2019 ("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB] OR

2020 "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND ("hydroa vacciniforme"[TIAB]

2021 OR hv[TIAB] OR hvl[TIAB]) OR "Hydroa Vacciniforme"[MH] AND ("Drug Therapy"[MH] OR "drug

2022 therapy"[SH] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[MH] OR transplantation[TW] OR
2023 Therapeutics[MH] OR "therapy"[SH] OR therapy[TW] OR treatment[TW] OR chemotherapy[TW] OR
2024 "Patient Acuity"[MH]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[PDAT] :
2025 "2015/06/30"[PDAT])
2026 医中誌 (2015/9/23)
2027 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
2028 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウィルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (種痘/TA or 水疱/TA or
2029 "Hydroa vacciniiforme"/TA) or (水疱症・種痘様/TH) and (薬物療法/TH or 治療的利用/TH or 薬物療法
2030 /AL or 化学療法/AL or 移植/TH or 移植/AL or 免疫調節/TH or 治療/TH or 治療/AL) and PT=会議録除
2031 く and CK=ヒト and DT=1900:2015

2032

2033 文献

2034 1) Miyake T, et al.: *Br J Dermatol* 2015; 172: 56-63

2035 2) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86

2036

2037

2038 **CQ20 蚊刺過敏症の診断や病態の評価に、どのような検体・手法を用い EBV ゲノムを**
2039 **検出することが推奨されるか？**

2040

2041 **【推奨グレード】**

2042 蚊刺過敏症の診断や病勢の評価に末梢血の検体を用いて、リアルタイム PCR 法により EBV DNA を
2043 定量することを推奨する (2C)。

2044 EBV DNA 量を示す単位はコピー/μgDNA (IU/μgDNA)を使用することを推奨する(2C)。

2045 **【要約】**

2046 蚊刺過敏症では、来院時には潰瘍化・瘢痕化した皮膚病変しかなく生検しても感染細胞を特定で
2047 きないことが多く、病理組織診断をする意義は低い。また、本症では末梢血中の EBV DNA 量が高値を
2048 示すことが多い。そのため、蚊刺過敏症の診断や病勢の評価には、末梢血の検体を用いて、リアルタイ
2049 ム PCR 法で EBV DNA を定量することが推奨される。EBV DNA 量を示す単位は、CAEBV に準じて、
2050 コピー/μgDNA を用いた表記が勧められる。

2051 **【解説】**

2052 蚊刺過敏症では、皮膚病変部では感染細胞に対する反応性リンパ球が多く存在するため、組織中
2053 の EBV 感染細胞が比較的少ない^{1,2)}。また、種痘様水疱症と異なり、来院時には潰瘍化・瘢痕化した
2054 皮膚病変しかなく、生検しても感染細胞を特定できないことが多い^{3~5)}。よって、侵襲性のある皮膚生
2055 検・病理組織診断をする意義は低い。蚊刺過敏症では CAEBV 同様、末梢血 EBV DNA 量は > 10³
2056 コピー/μgDNA と高値を示すことが多い^{4, 6~8)}。蚊刺過敏症の診断には皮膚限局疾患であっても、末
2057 梢血 DNA を用いたリアルタイム PCR 法による EBV 定量解析による診断を推奨する。また、EBV DNA
2058 量を示す単位は、CAEBV に準じて、現時点ではコピー/μgDNA を用いた表記が使用されることが多い
2059 が、国際単位 (IU/μgDNA)を使用する施設も存在し、併用されている。

2060 抗 EBV 抗体価は VCA、EA 高値で EBNA は時に陰性を示すことがある。また、抗体価パターンとして

2061 は、CAEBVと同じであり診断や病態の評価に用いることはできない。

2062

2063 **【文献検索】**

2064 *Cochrane* 0 件、*PubMed* 99 件、*医中誌* 92 件、ハンドサーチより 8 件を抽出した。

2065 Cochrane (2015/9/15)

2066 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

2067 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

2068 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

2069 #4 ebv:ti,ab,kw

2070 #5 "eb virus":ti,ab,kw

2071 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

2072 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

2073 #8 MeSH descriptor: [Culicidae] explode all trees

2074 #9 MeSH descriptor: [Insect Bites and Stings] explode all trees

2075 #10 culicidae:ti,ab,kw

2076 #11 "insect bites and stings":ti,ab,kw

2077 #12 "insect bites":ti,ab,kw

2078 #13 stings:ti,ab,kw

2079 #14 hmb:ti,ab,kw

2080 #15 mosquito:ti,ab,kw

2081 #16 "hypersensitivity to mosquito bites":ti,ab,kw

2082 #17 bite:ti,ab,kw

2083 #18 bites:ti,ab,kw

2084 #19 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17

2085 #20 #7 and #19 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews

2086 (Reviews and Protocols), Other Reviews and Trials

2087 PubMed (2015/9/7)

2088 (("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB]

2089 OR "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND (Culicidae[MH] OR "Insect

2090 Bites and Stings"[MH] OR hmb[TIAB] OR mosquito[TIAB]) OR "hypersensitivity to mosquito

2091 bites"[TIAB]) AND ("Clinical Laboratory Techniques "[MH] OR "Genetic Techniques"[MH] OR "DNA,

2092 Viral"[MH] OR Diagnosis[MH] OR "RNA, Viral"[MH] AND "diagnosis"[SH] OR "etiology"[SH] OR

2093 "cytology"[SH] OR "virology"[SH] OR biopsy[TW]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR

2094 Japanese[LA]) AND ("0000"[EDAT] : "2015/06/30"[EDAT])

2095 *医中誌* (2015/9/24)

2096 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein

2097 barr"/TA or eb ウイルス/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺

2098 傷/TH or 昆虫アレルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA) and (臨

2099 床検査/TH or 遺伝学的技法/TH or ウイルス DNA/TH or 診断/TH or 診断/AL or dna/TA or ゲノム/TH)

2100 and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015

2101

2102

- 2103 文献
- 2104 1) Asada H, et al.: *Arch Dermatol* 2003; 139: 1601-7
- 2105 2) Asada H, et al.: *J Dermatol Sci* 2007; 45: 153-60
- 2106 3) Yamamoto T, et al.: *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 912-4
- 2107 4) Satoh M, et al.: *Eur J Dermatol* 2002; 12: 381-4
- 2108 5) 浅田秀夫: 癌と化学療法 2013; 40 : 462-5
- 2109 6) Kimura H, et al.: *J Clin Microbiol* 1999; 37: 132-6
- 2110 7) Tokura Y, et al.: *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 569-78
- 2111 8) Ishihara S, et al.: *Am J Hematol* 1997; 54: 276-81

2112

2113

2114 **CQ21 蚊刺過敏症の治療方針決定に有用な予後因子は何か？**

2115

2116 **【推奨グレード】**

2117 蚊刺過敏症の全般的な長期予後は不良であるが、予後因子は明らかではない(2C)。

2118 **【要約】**

2119 わが国における蚊刺過敏症単独症例の予後解析では、6例中2例、および9例中4例の死亡例が
2120 報告されており、蚊刺過敏症の長期予後は不良である。一方、治療方針に有用な予後因子は不明
2121 である。

2122 **【解説】**

2123 Miyake らによる蚊刺過敏症と種痘様水疱症の後方視調査によると^{1,2)}、蚊刺過敏症のみの症例
2124 では6例中2例、蚊刺過敏症と種痘様水疱症合併例は5例中2例の死亡例を認め、主な死因は
2125 多臓器不全および移植関連合併症であった。また、Kimura らにより、わが国9症例の蚊刺過敏症にお
2126 ける予後が報告されているが、多くが急性転化をきたし、移植を受けた7例中3例と、移植を受けなかつ
2127 たがHLHを合併した1例の計4例が死亡している³⁾。

2128 種痘様水疱症に蚊刺過敏症を併せ行った統計学的解析では、(1)発症年齢が9歳以上、(2)皮膚
2129 病変での(ウイルスの前初期遺伝子であり活性化マーカーとされている)BZLF1 mRNAの発現陽性が、
2130 予後不良因子としてあげられている¹⁾。しかしながら、症例数が限られており、蚊刺過敏症の治療方針
2131 に有用な予後因子は不明である。

2132

2133 **【文献検索】**

2134 *Cochrane* 0件、*PubMed* 87件、*医中誌* 92件、ハンドサーチより3件を抽出した。

2135 *Cochrane* (2015/9/15)

2136 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

2137 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

2138 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

2139 #4 evb:ti,ab,kw

2140 #5 "eb virus":ti,ab,kw

2141 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

2142 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
 2143 #8 MeSH descriptor: [Culicidae] explode all trees
 2144 #9 MeSH descriptor: [Insect Bites and Stings] explode all trees
 2145 #10 culicidae:ti,ab,kw
 2146 #11 "insect bites and stings":ti,ab,kw
 2147 #12 "insect bites":ti,ab,kw
 2148 #13 stings:ti,ab,kw
 2149 #14 hmb:ti,ab,kw
 2150 #15 mosquito:ti,ab,kw
 2151 #16 "hypersensitivity to mosquito bites":ti,ab,kw
 2152 #17 bite:ti,ab,kw
 2153 #18 bites:ti,ab,kw
 2154 #19 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
 2155 #20 #7 and #19 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews
 2156 (Reviews and Protocols), Other Reviews and Trials
 2157 PubMed(2015/9/25)
 2158 (("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB]
 2159 OR "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND (Culicidae[MH] OR "Insect
 2160 Bites and Stings"[MH] OR hmb[TIAB] OR mosquito[TIAB]) OR "hypersensitivity to mosquito
 2161 bites"[TIAB]) AND ("Investigative Techniques"[MH] OR Diagnosis[MH] OR "diagnosis"[SH] OR
 2162 diagnosis[TIAB] OR Prognosis[MH] OR prognosis[TIAB] OR "Patient Acuity"[MH]) AND
 2163 Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[EDAT] : "2015/06/30"[EDAT])
 2164 医中誌(2015/9/24)
 2165 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
 2166 barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺傷/TH or 昆虫ア
 2167 レルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA) and (調査研究法/TH or
 2168 予後/AL or 診断/AL or 観察/AL) and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015
 2169
 2170 文献
 2171 1) Miyake T, et al.: Br J Dermatol 2015; 172: 56-63
 2172 2) Poligone B: Br J Dermatol 2015; 172: 5-6
 2173 3) Kimura H, et al.: Blood 2012; 119: 673-86
 2174
 2175

CQ22 蚊刺過敏症の予後・治療選択に、感染細胞の表現型やクローナリティは有用か？

【推奨グレード】

2180 蚊刺過敏症の予後・治療選択の評価において感染細胞の表現型やクローナリティの有用性は定まっ
 2181 ていない(2D)。
 2182

2183 **【要約】**

2184 感染細胞の表現型やクローナリティの解析から、蚊刺過敏症と、本ガイドラインでは CAEBV として扱わ
2185 れる全身症状や臓器障害を伴う蚊刺過敏症とを区別することはできない。また、同解析が蚊刺過敏症
2186 の予後を予測するうえで有用であるというエビデンスは得られていない。

2187 **【解説】**

2188 末梢血や皮膚の生検材料を用いた解析から、蚊刺過敏症では全身症状や臓器障害の有無にかか
2189 わらず、EBV 感染細胞は主に NK 細胞であると報告されている¹⁾。また感染細胞のクローナリティに関し
2190 ては、蚊刺過敏症と全身症状や臓器障害を伴い CAEBV として扱われる蚊刺過敏症のどちらも、モノク
2191 ロナルである場合が多い。しかし一部の症例ではオリゴクローナル、ポリクローナルもとり得るとされる^{2,3)}。
2192 なお、EBV 感染細胞が NK 細胞の場合、T 細胞受容体の遺伝子再構成によるクローナリティ解析は一
2193 般に用いられず、EBV ターミナルリピートプローブを用いた Southern blot 法が使用される。

2194 また NK 細胞表面の killer immunoglobulin-like receptor のレパートリー解析により治療効果を判定
2195 することができるとの報告があるが⁴⁾、その有用性は明らかではない。

2196 したがって感染細胞の表現型やクローナリティの解析から、全身症状や臓器障害を伴わない蚊刺過
2197 敏症と、全身症状や臓器障害を伴い CAEBV として扱われる蚊刺過敏症を区別することは困難である。
2198 また、重症化や蚊刺過敏症から CAEBV への進展の予測も難しい。どちらの解析も蚊刺過敏症の病態
2199 解明や予後因子の評価のためには重要と考えられるものの、現時点では予後や治療選択の評価にお
2200 ける有用性は明らかでない⁵⁾。

2201

2202 **【文献検索】**

2203 *Cochrane* 0 件、*Pubmed* 89 件、*医中誌* 49 件、ハンドサーチより 5 件を抽出した。

2204 *Cochrane* (2015/9/15)

2205 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

2206 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

2207 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

2208 #4 evb:ti,ab,kw

2209 #5 "eb virus":ti,ab,kw

2210 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

2211 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

2212 #8 MeSH descriptor: [Culicidae] explode all trees

2213 #9 MeSH descriptor: [Insect Bites and Stings] explode all trees

2214 #10 culicidae:ti,ab,kw

2215 #11 "insect bites and stings":ti,ab,kw

2216 #12 "insect bites":ti,ab,kw

2217 #13 stings:ti,ab,kw

2218 #14 hmb:ti,ab,kw

2219 #15 mosquito:ti,ab,kw

2220 #16 "hypersensitivity to mosquito bites":ti,ab,kw

2221 #17 bite:ti,ab,kw

2222 #18 bites:ti,ab,kw
 2223 #19 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
 2224 #20 #7 and #19 Publication Year from 1900 to 2015, in Cochrane Reviews
 2225 (Reviews and Protocols), Other Reviews and Trials
 2226 PubMed (2015/9/24)
 2227 (("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB]
 2228 OR "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND (Culicidae[MH] OR "Insect
 2229 Bites and Stings"[MH] OR hmb[TIAB] OR mosquito[TIAB]) OR "hypersensitivity to mosquito
 2230 bites"[TIAB]) AND (Immunophenotyping[MH] OR "Gene Expression"[MH] OR Lymphocytes[MH] OR
 2231 Diagnosis[MH] OR "diagnosis"[SH] OR prognosis[TIAB] OR clonal[TIAB] OR clonality[TIAB]) AND
 2232 Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[EDAT] : "2015/06/30"[EDAT])
 2233 医中誌 (2015/9/24)
 2234 ((Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
 2235 barr"/TA or eb ウィルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺傷/TH or 昆虫ア
 2236 レルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA) and (診断/TH or リン
 2237 パ球/TH or リンパ球/TA or 陽性/TA or 抗体価/TA or クローナリティ/TA or clonality/TA or 診断/AL
 2238 or 予後/AL) and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015) not PT=解説
 2239
 2240 文献
 2241 1) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86
 2242 2) Ishihara S, et al.: *Am J Hematol* 1997; 54: 276-81
 2243 3) Cohen JI, et al.: *Ann Oncol* 2009; 20: 1472-82
 2244 4) Sawada A, et al.: *Am J Hematol* 2006; 81: 576-81
 2245 5) Miyake T, et al.: *Br J Dermatol* 2015; 172: 56-63

CQ23 蚊刺過敏症では、蚊刺を避けることが予後の改善に有用か？

【推奨グレード】

2251 蚊刺により蚊刺過敏症は増悪するので、蚊刺の忌避は症状発現抑制に有用である(2D)。

【要約】

2253 蚊刺過敏症において、蚊刺の忌避が生命予後を改善するかは不明であるが、多くの症例で発症の
 2254 トリガーになっているので、蚊刺の忌避が症状の発現抑制に有用と考えられる。

【解説】

2256 蚊刺過敏症は小児に好発し、蚊刺やまれにはワクチン接種などに引き続き¹⁾、局所の水疱や血疱形
 2257 成から壊死・潰瘍化に至りうる。また全身症状として発熱を伴い、蚊刺後、数時間から数日の間に皮
 2258 膚症状と発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫などの全身症状が出現し数日間持続する。上皮化は遷延し癒
 2259 痕を残して治癒する。このために厳密な蚊刺の忌避が症状の発現抑制に有用と考えられるが、蚊刺の
 2260 忌避が生命予後を改善するかを検討した研究は存在しておらず不明である。
 2261

2262 **【文献検索】**

2263 *Cochrane* 0 件、*PubMed* 76 件、*医中誌* 101 件より 1 件を抽出した。

2264 *Cochrane* (2015/9/15)

2265 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

2266 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

2267 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

2268 #4 evb:ti,ab,kw

2269 #5 "eb virus":ti,ab,kw

2270 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

2271 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

2272 #8 MeSH descriptor: [Culicidae] explode all trees

2273 #9 MeSH descriptor: [Insect Bites and Stings] explode all trees

2274 #10 culicidae:ti,ab,kw

2275 #11 "insect bites and stings":ti,ab,kw

2276 #12 "insect bites":ti,ab,kw

2277 #13 stings:ti,ab,kw

2278 #14 hmb:ti,ab,kw

2279 #15 mosquito:ti,ab,kw

2280 #16 "hypersensitivity to mosquito bites":ti,ab,kw

2281 #17 bite:ti,ab,kw

2282 #18 bites:ti,ab,kw

2283 #19 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17

2284 #20 #7 and #19 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews*

2285 (*Reviews and Protocols*), *Other Reviews and Trials*

2286 *PubMed* (2015/10/8)

2287 (("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB]

2288 OR "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND (Culicidae[MH] OR "Insect

2289 Bites and Stings"[MH] OR hmb[TIAB] OR mosquito[TIAB]) OR "hypersensitivity to mosquito

2290 bites"[TIAB]) AND (Hypersensitivity[MH] OR "Patient Acuity"[MH] OR hypersensitivity[TIAB] OR

2291 severe[TW]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("0000"[EDAT] :

2292 "2015/06/30"[EDAT])

2293 *医中誌* (2015/10/8)

2294 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or or epstein-barr/TA or "epstein

2295 barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺傷/TH or 昆虫ア

2296 レルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA) and (皮膚疾患/TH or 皮

2297 膚症状/TH or PT=症例報告 or 癬痕/TA or 潰瘍/TA or 水疱/TA or 発熱/TA) and PT=会議録除く and

2298 DT=1900:2015

2299

2300 **文献**

2301 1) Tokura Y, et al.: *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 569-78

2302

2303

2304

2305

CQ24 蚊刺過敏症にステロイド内服は推奨されるか？

2306

2307

【推奨グレード】

2308

蚊刺過敏症の症状緩和にステロイド内服は有用であり推奨する(2D)。

2309

【要約】

2310

蚊刺過敏症は根治的には多剤併用化学療法および造血幹細胞移植を検討する必要があるが、皮膚症状および発熱や肝障害など全身症状の一時的な緩和に短期間のステロイド内服は有用である。

2311

2312

【解説】

2313

蚊刺過敏症では症状発現時に、多くの場合でCAEBVの状態でもある。このために生命予後が不良の症例が多い。蚊刺過敏症に対してのステロイド内服の有用性に関する比較対照研究はこれまでに進行されていないが、数件の症例報告で短期的な症状緩和に有用と報告されている^{1~3)}。

2314

2315

【文献検索】

2316

Cochrane 0件、*Pubmed* 21件、*医中誌* 60件、ハンドサーチより3件を抽出した。

2317

Cochrane (2015/9/15)

2318

#1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

2319

#2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

2320

#3 "epstein barr":ti,ab,kw

2321

#4 evb:ti,ab,kw

2322

#5 "eb virus":ti,ab,kw

2323

#6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

2324

#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

2325

#8 MeSH descriptor: [Culicidae] explode all trees

2326

#9 MeSH descriptor: [Insect Bites and Stings] explode all trees

2327

#10 culicidae:ti,ab,kw

2328

#11 "insect bites and stings":ti,ab,kw

2329

#12 "insect bites":ti,ab,kw

2330

#13 stings:ti,ab,kw

2331

#14 hmb:ti,ab,kw

2332

#15 mosquito:ti,ab,kw

2333

#16 "hypersensitivity to mosquito bites":ti,ab,kw

2334

#17 bite:ti,ab,kw

2335

#18 bites:ti,ab,kw

2336

#19 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17

2337

#20 #7 and #19 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane Reviews*

2338

(*Reviews and Protocols*), *Other Reviews and Trials*

2339

PubMed (2015/10/2)

2340

("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB]

2344 OR "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR ebv[TIAB]) AND (Culicidae[MH] OR "Insect
2345 Bites and Stings"[MH] OR hmb[TIAB] OR mosquito[TIAB]) OR "hypersensitivity to mosquito
2346 bites"[TIAB]) AND ("Drug Therapy"[MH] OR Steroids[MH] OR "Immunosuppressive Agents"[PA]
2347 OR "Antineoplastic Agents, Alkylating"[PA] OR "Adrenal Cortex Hormones"[PA] OR "therapeutic
2348 use"[SH] OR "drug therapy"[SH] OR chemotherapy[TIAB] OR steroid[TIAB] OR
2349 immunochemotherapy[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND
2350 ("0000"[EDAT] : "2015/06/30"[EDAT])

2351 医中誌 (2015/9/30)

2352 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
2353 barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺傷/TH or 昆虫ア
2354 レルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA) and (副腎皮質ホルモン
2355 /TH or Steroids/TH or 薬物療法/TH or 薬物療法/AL or 免疫抑制療法/TA or 化学療法/TA or ステロイ
2356 ド/TA or プレドニン/TA or 治療/AL) and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015

2357

2358 文献

2359 1) Ohsawa T, et al.: *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 360-3

2360 2) Yamamoto T, et al.: *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 912-4

2361 3) Matsunaga T, et al.: *Pediatr Transplant* 2009; 13: 231-4

2362

2363

2364 **CQ25 臓器病変のない蚊刺過敏症に、化学療法・造血幹細胞移植などの治療介入は**
2365 **必要か？**

2366

2367 **【推奨グレード】**

2368 臓器病変のない蚊刺過敏症症例の予後解析は症例数がまだ少ないが、造血幹細胞移植による治
2369 療介入が必要な可能性がある(2C)。

2370 **【要約】**

2371 臓器病変のない蚊刺過敏症患者での予後解析は症例数が少ないものの、全般的に長期予後は
2372 不良であることから、造血幹細胞移植による治療介入の必要な可能性がある。個々の症例における造
2373 血幹細胞移植の適応については、発症年齢や EBV 活性化状態および個々の臨床経過によって治療
2374 介入を検討する。予後因子については不明の点が多いため、今後多数例での解析が必要である。

2375 **【解説】**

2376 Miyake らによる報告では、蚊刺過敏症単独症例では 6 例中 2 例、蚊刺過敏症と種痘様水疱症の
2377 合併例では 5 例中 2 例の死亡例があり、主な死因は多臓器不全および移植関連合併症であった¹⁾。
2378 Kimura らにより、全身症状のない蚊刺過敏症 9 例の臨床経過が解析されており、多くが急性転化をき
2379 きたし、最終的に 9 例中 7 例が造血幹細胞移植を受けている。移植を受けた 7 例中 3 例と、移植を受
2380 けなかったが HLH を合併した 1 例の計 4 例が死亡している²⁾。

2381 これらの結果から、臓器病変のない蚊刺過敏症患者での予後解析は、症例数が少ないものの全般
2382 的に予後不良であるため、造血幹細胞移植による治療介入の必要性は十分あると考えられる。個々

2383 の症例における造血幹細胞移植の適応については、発症年齢や EBV 活性化状態および臨床経過に
2384 より検討する。

2385 一方、予後因子については不明の点が多いため、今後多数例での解析が必要である。また化学療
2386 法の是非に関する十分なエビデンスはない。

2387 蚊刺過敏症では全身症状や急性転化を伴うことが多い³⁾。本ガイドラインでは、全身症状を伴った
2388 蚊刺過敏症は、CAEBV の範疇に含めている。治療介入においても臓器病変のない蚊刺過敏症とは
2389 別に議論する必要がある。

2390

2391 【文献検索】

2392 *Cochrane* 0 件、*PubMed* 33 件、*医中誌* 64 件、ハンドサーチより 3 件を抽出した。

2393 *Cochrane* (2015/9/15)

2394 #1 MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees

2395 #2 MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees

2396 #3 "epstein barr":ti,ab,kw

2397 #4 evb:ti,ab,kw

2398 #5 "eb virus":ti,ab,kw

2399 #6 "herpesvirus 4":ti,ab,kw

2400 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

2401 #8 MeSH descriptor: [Culicidae] explode all trees

2402 #9 MeSH descriptor: [Insect Bites and Stings] explode all trees

2403 #10 culicidae:ti,ab,kw

2404 #11 "insect bites and stings":ti,ab,kw

2405 #12 "insect bites":ti,ab,kw

2406 #13 stings:ti,ab,kw

2407 #14 hmb:ti,ab,kw

2408 #15 mosquito:ti,ab,kw

2409 #16 "hypersensitivity to mosquito bites":ti,ab,kw

2410 #17 bite:ti,ab,kw

2411 #18 bites:ti,ab,kw

2412 #19 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17

2413 #20 #7 and #19 Publication Year from 1900 to 2015, in *Cochrane* Reviews

2414 (Reviews and Protocols), Other Reviews and Trials

2415

2416 *PubMed* (2015/10/2)

2417 (("Epstein-Barr Virus Infections"[MH] OR "Herpesvirus 4, Human"[MH] OR "epstein-barr"[TIAB]

2418 OR "epstein-barr virus"[TIAB] OR "eb virus"[TIAB] OR evb[TIAB]) AND (Culicidae[MH] OR "Insect

2419 Bites and Stings"[MH] OR hmb[TIAB] OR mosquito[TIAB]) OR "hypersensitivity to mosquito

2420 bites"[TIAB]) AND ("Stem Cell Transplantation"[MH] OR "Bone Marrow Transplantation"[MH] OR

2421 "therapeutic use"[SH] OR "drug therapy"[SH] OR "therapy"[SH] OR immunochemotherapy[TIAB]

2422 OR transplant[TIAB] OR transplantation[TIAB] OR treatment[TIAB]) AND (English[LA] OR

2423 Japanese[LA]) AND ("0000"[EDAT] : "2015/06/30"[EDAT])

2424 医中誌 (2015/10/5)
2425 (Epstein-Barr ウイルス感染症/TH or ヒトヘルペスウイルス 4 型/TH or epstein-barr/TA or "epstein
2426 barr"/TA or eb ウイルス/TA or "eb virus"/TA or ebv/TA) and (咬傷と刺傷/TH or 昆虫刺傷/TH or 昆虫ア
2427 レルギー/TH or 蚊科/TH or 蚊/TA or mosquito/TA or culicidae/TA or hmb/TA) and (治療的利用/TH or
2428 薬物療法/TH or 免疫療法/TH or 幹細胞移植/TH or 骨髄移植/TH or 治療的利用/AL or 治療/AL or 移植
2429 /TA) and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1900:2015

2430

2431 **文献**

2432 1) Miyake T, et al.: *Br J Dermatol* 2015; 172: 56-63

2433 2) Kimura H, et al.: *Blood* 2012; 119: 673-86

2434 3) Tokura Y, et al.: *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 569-78