

第 32 回 EBV 感染症研究会

2024 年 3 月 17 日 福岡・Hybrid 配信

九州大学病院キャンパス 医学部臨床研究棟中央会議棟 1F 多目的会議室
Zoom Live 配信

EBV 感染症研究会事務局
九州大学小児科:医局
092-642-5421
info@ebv-jar.jp

参加者へお知らせ

本研究会は Zoom を併用して、現地/Web の Hybrid Live 配信形式で行います。

参加方法

Peatix の専用サイト <https://jlsjg-ebv-jar-2024.peatix.com> より、事前登録・参加費のお支払いをお願いします。登録の際に現地参加・Web 参加を選択ください。

EBV 感染症研究会事務局より登録いただいた方へ、後ほど Zoom リンクをメールでお知らせいたします。

配信されなかった場合は事務局(info@ebv-jar.jp)までご連絡ください。

Zoom 配信アクセスについてのお問い合わせ

(当日)携帯:080-5805-6658 (西日本企画サービス)

LCH 研究会、特別講演(共催セミナー)、EBV 感染症研究会は別リンクです。

※EBV 感染症研究会世話人会も別リンクとなりますので、再度ログインをお願いします。

セキュリティの問題により、リンク情報の転送、SNS などでの公開はご遠慮ください。

また、配信の録音・録画も禁止とさせていただきます。

参加費用

1000 円: (EBV 感染症研究会として)

特別講演(共催セミナー)は無料です

学生(医師の博士課程以外)・初期研修医は無料です。Peatix サイトで登録後、EBV 感染症研究会事務局に学生証・職員証など身分を証明できるものを pdf 等で添付しメールでのご連絡をお願いします。

研究会特別講演中のお願い

Zoom Webinar 形式で配信します。

一般参加の皆様は、カメラ・マイク offをお願いします。

質問・コメントがある場合は、チャット欄にご記載いただくか、挙手ボタンを押して下さい。

座長が代読、または発言許可を行います。発言終了後は挙手を取り下げ、マイク Off をお願いします。

研究会一般・指定演題配信中のお願い

Zoom Webinar 形式で配信します。

質問・コメントがある場合は、Q&A 欄にご記載いただくか、挙手ボタンを押して下さい。

座長が代読、または発言許可を行います。発言終了後は挙手を取り下げ、マイク Off をお願いします。

発表の先生へのお願い

一般演題は 15 分(発表 12 分、質疑 3 分)です。Microsoft Powerpoint でのスライド作成をお願いします。パネリストとして登録いたしますので、ご自身の発表順になりましたら、マイク・カメラ on にしてください。その後、スライドの画面共有をお願いします。発表が終了しましたら、画面共有の終了をお願いします。配信に関するトラブルの可能性を考慮し、研究会前日(3 月 16 日)までに事務局(info@ebv-jar.jp)まで発表スライドのメールでの添付、またはファイル共有リンク送付をお願いします。

座長の先生へのお願い

カメラは常時 on でお願いします。演者発表中はマイク off でお願いします。Q&A での質問・コメントがありましたら、代読をお願いします。挙手がある場合は指名をお願いします。事務局でのタイムキープの通知は行いませんが、円滑な会の進行にご協力をお願いします。

現地 参加者の方へ

参加予定人数把握のため、Peatix で決済時に現地参加を選択してください。

会場

九州大学病院キャンパス 医学部臨床研究棟中央会議棟 1F 多目的会議室 [地図 PDF](#)

<https://goo.gl/maps/6DSAbLqCoZu5ZZGt9> (google map リンク)

病院キャンパス
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

自体外式除細動器 (AED) の設置場所

- 1 医学部基礎研究A棟
- 2 医学部基礎研究B棟
- 3 医学部臨床研究棟A棟
- 4 医学部臨床研究棟B棟
- 5 医学部臨床研究棟共通棟
- 6 医学部臨床研究棟中央会議棟
- 7 医学部保健学科本部
- 8 医学研究附属ヒト疾患モデル研究センター
- 9 医学研究附属総合コホートセンター
- 10 医学部百年講堂
- 11 医学記念堂
- 12 久保記念堂
- 13 医学部創立75周年記念直園
- 14 九州大学病院南棟
- 15 九州大学病院北棟
- 16 九州大学病院外来診療棟
- 17 九州大学病院ウエストウイング棟
- 18 分子イメージングセンター
- 19 コーエネ棟
- 20 患者用第1駐車場 (立体)
- 21 患者用第2駐車場 (立体)
- 22 患者用第3駐車場 (立体)
- 23 歯学部学生実習棟
- 24 歯学部本館
- 25 OBT研究センター
- 26 歯学部臨床研究棟
- 27 歯学部本館
- 28 サイエンスプラザ
- 29 外国人留学生・研究者サポートセンター
- 30 グローバル学生交流センター
- 31 システム創薬リサーチセンター
- 32 生体防衛医学研究所本館
- 33 生体防衛医学研究所前館
- 34 生体防衛医学研究所3号館
- 35 生体防衛医学研究所4号館
- 36 総合研究棟
- 37 コラボ・ステーション I
- 38 コラボ・ステーション II
- 39 アイストープ総合センター
- 40 医系管理棟
- 41 情報統括本部馬出分室
- 42 外国人研究員等宿泊施設
- 43 同窓会館
- 44 運動場
- 45 体育館
- 46 テニスコート
- 47 聖霊橋
- 48 納骨塚
- 49 模範センター

9:30-11:50 LCH 研究会

11:50-12:30 休憩

第 32 回 EBV 感染症研究会 プログラム (敬称略)

(特別講演・共催セミナーリンクより入室下さい)

12:30-12:35 開会の挨拶:大賀正一(九州大学小児科)

特別講演(武田薬品工業共催セミナー) 12:35-13:35

慢性活動性 Epstein-Barr virus 病

～「免疫異常」に着目した病態解明と治療戦略～

座長:九州大学医学研究院成長発達医学分野 教授 大賀 正一

演者:聖マリアンナ医科大学 血液・腫瘍内科 教授 新井 文子

(一般演題リンクより再入室をお願いします)

13:40-14:25 一般演題 1: 基礎・病態 座長:保田 朋波流(広島大学大学院医系科学研究科 免疫学)

1. 疾患関連バリエーション特定のための EB ウイルスゲノム大規模解析による分類方法の検討
福島 大誠 (広島大学大学院医系科学研究科 免疫学教室)
2. 慢性活動性 EB ウイルス病モデルマウスを用いた BCL2 阻害剤 Venetoclax の有効性の評価
小池 薫 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 血液・生体システム解析学分野)
3. EB ウイルス感染細胞の検出感度の比較:EBER flow FISH と定量 PCR 法
友政 弾 (東京医科歯科大学発生発達病態学分野)

14:25-15:10 一般演題 2:臨床 座長 笹原 洋二 (東北大学小児科)

4. ルキソリチニブとステロイド髄注で HLH を制御したが移植後 HHV6 脳炎を発症した CAEBV の 1 例
高地 貴行 (静岡県立こども病院 血液腫瘍科)
5. HVLDPD 様皮膚症状を伴った 1 例
三宅 智子 (岡山大学病院皮膚科)
6. 若年発症難治性 EB ウイルス感染症における感染細胞別の臨床像と予後因子:単一施設
後ろ向きコホート研究
原田 頌隆(九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)

15:10-15:30 CAEBVの指定難病申請状況・本研究会と政策班の方向性について

大賀 正一（九州大学 小児科）、新井 文子（聖マリアンナ医科大学 血液・腫瘍内科）

15:35-15:40 閉会の挨拶:大賀正一（九州大学小児科）

15:40-16:10 EBV 感染症研究会世話人会（事前にお伝えした別リンクから入室して下さい）

特別講演(武田薬品工業共催セミナー) 12:35-13:35

慢性活動性 Epstein-Barr virus 病
～「免疫異常」に着目した病態解明と治療戦略～

座長:九州大学医学研究院成長発達医学分野 教授 大賀 正一

演者:聖マリアンナ医科大学 血液・腫瘍内科 教授 新井 文子

慢性活動性 Epstein-Barr virus 病 (CAEBV) は EBV に感染した T もしくは NK 細胞の持続する活性化による慢性炎症と、その腫瘍性増殖を認める希少難治性疾患である。2017 年に改訂された WHO 造血器腫瘍分類 (WHO2017) に、T、NK 細胞腫瘍として明記され、炎症が皮膚に限局する皮膚型 CAEBV と、発熱や皮膚以外の臓器の炎症を伴う全身型 CAEBV に分類されている。患者の報告は本邦を中心とした東アジアにほぼ限定されてきた。しかし WHO2017 に記載されてから、世界的に報告例が増え注目されている。

EBV は世界中のほぼすべての成人に潜伏感染しており、なぜそのうちの一部が CAEBV を発症するのか、その発症機序は未だ不明である。近年、ウイルス側の因子、宿主側の因子それぞれに注目し、その発症機序を明らかにする試みがなされている。その結果、EBV による T、NK 細胞の不死化、活性化に加え、宿主の免疫異常、感染細胞と非感染細胞のネットワークが発症と深くかかわっていることが明らかになってきた。

全身型 CAEBV は適切に治療されないと進行し、血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) や、治療抵抗性リンパ腫を発症し致死的経過をとる。唯一の根治療法は同種造血幹細胞移植 (移植) である。骨髓非破壊的前処置を用いた移植の 3 年生存率は約 70% であるが、前処置開始時の疾患活動性 (炎症症状) や HLH は移植後の予後不良因子となる。疾患活動性、HLH を制御する薬剤、さらには感染細胞を根絶し得る薬剤の開発は喫緊の課題である。また、患者の多くは移植前に副腎皮質ステロイドの投与を受けており多くの例で低ガンマグロブリン血症を認める。感染症の適切な管理は移植後の予後の改善に必須である。近年、CAEBV の発症に関わる EBV 感染細胞の細胞表面および細胞内に発現する分子、ウイルス由来核酸、ウイルス由来たんぱく質等を標的とした治療薬の開発が注目されている。世界の研究をリードしてきた本邦研究者への期待は大きい。

1. 疾患関連バリエーション特定のための EB ウイルスゲノム大規模解析による分類方法の検討

福島 大誠¹、大木 駿¹、吉里 倫¹、保田 朋波流¹

1. 広島大学大学院医系科学研究科 免疫学教室

Epstein-Barr ウイルス(EBV)は世界中に広く分布し、90%以上の成人が既感染である。通常、幼少期に初感染し、またその多くは無症候性である。一度感染すると EBV は B 細胞に持続的に潜伏感染し、一部の患者では悪性リンパ腫や上皮細胞がんといった疾患の発症に関与する。EBV の分類はこれまで主に EBNA2 遺伝子のタイプによって、1 型と 2 型に分類されてきた。2 型はアフリカで多く見られる傾向にあり、1 型の方が効率よくリンパ芽球様細胞株(LCL)へ形質転換できるといった相違点はあるものの、このように限られた分類では、様々な EBV 関連疾患について、EBV 遺伝子型やウイルスの地理的分布との関係性を明らかにする上で自ずと限界が生じる。

近年のシーケンス技術の向上により、ウイルスゲノム配列も大規模に取得されるようになり、多数の EBV ゲノム配列情報が集積されつつある。本研究では、National Center for Biotechnology Information(NCBI)に公開されている EBV ゲノム配列を収集することで、世界の各地域および様々な EBV 関連疾患患者由来のウイルスゲノム配列を対象に比較解析を行った。718 サンプルが解析対象となり、これは EBV ゲノムの解析では過去最大級の規模である。さらに、EBV ゲノムには特徴的な反復配列が多数見られるため、これまでの研究では難読領域として解析から除外されることが多かったが、本解析では反復領域の 1 単位を特定し抽出することで、難読領域を含めた解析を行った。本研究解析をさらに進めることで、EBV の地域・疾患関連バリエーションを特定することが可能となり、将来的には EBV 感染症の表現型と紐付けられる患者個々の EBV 遺伝子型について提案できるようになる可能性が考えられた。

2. 慢性活動性 EB ウイルス病モデルマウスを用いた BCL2 阻害剤 Venetoclax の有効性の評価

小池 薫¹、大橋 彩香^{1,2,3}、吉森 真由美¹、下牧 瑠那¹、坂巻 柚月¹、倉田 盛人⁴、西尾 美和子¹、新井 文子^{1,2}

1. 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 血液・生体システム解析学分野
2. 聖マリアンナ医科大学 血液・腫瘍内科
3. 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学
4. 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 包括病理学分野

背景:慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV)は EBV 陽性 T/NK リンパ増殖性疾患の一種である。腫瘍化と炎症性の二つの特徴を呈するため、両者の制御を目的とした治療が重要である。唯一の根治療法は造血幹細胞移植であり新規治療薬の確立が急務である。BCL2 (B-cell lymphoma 2)は慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、リンパ腫など多くの造血器腫瘍において抗アポトーシス因子として働いている。私達は先行研究で、EBV 陽性 T, NK 細胞株と CAEBV 患者由来末梢血単核球 (PBMCs) において、BCL2 の発現と、BCL2 阻害剤 Venetoclax による細胞増殖や炎症性サイトカインの産生抑制を見出し報告した。本研究では、*in vivo*において Venetoclax が CAEBV の新規治療薬として有効であるか検討することを目的とし、作製した CAEBV マウスモデルを用いて Venetoclax 投与実験を施行した。

方法: CAEBV 患者 (CD4 感染型、CD56 感染型) PBMCs を NOD/Shi-scid IL-2R γ null (NOG) マウスにそれぞれ尾静脈より移植した。腫瘍形成抑制効果の検証として、移植後ただちに Venetoclax もしくは DMSO を 4 日間投与し、5 日目の末梢血中の EBV-DNA の陽性化の有無、肝臓と脾臓の解剖所見を比較した。抗炎症効果の検証として、移植後生着を確認した後、Venetoclax もしくは DMSO を 4 日間投与し、ELISA 法を用いて血中 IFN- γ 濃度の測定を行った。

結果:腫瘍形成抑制効果の検証では、DMSO 投与群 (Venetoclax 非投与群) は 1 匹に末梢血全血中の EBV-DNA の陽性化と脾腫を認め、肝臓では門脈域と類洞内における EBV 陽性細胞の浸潤を観察した。Venetoclax 投与群では全血中に EBV-DNA の陽性化を認めたマウスはなく、肝臓では EBV 陽性細胞の浸潤を認めるもののその数は非投与群と比較し抑制されていた。抗炎症効果の検証では、Venetoclax 投与群で血中 IFN- γ 濃度は DMSO 投与群と比較し低い傾向にあった。

結語: Venetoclax は CAEBV マウスモデルにおいて腫瘍形成予防効果、抗炎症効果を示す可能性がある。今後はさらに個体数を増やし検証を行いたい。

3. EBウイルス感染細胞の検出感度の比較:EBER flow FISHと定量PCR法

友政 弾¹, 谷田 けい^{1,2}, 星野 顕宏^{2,3}, 今留 謙一⁴, 森尾 友宏¹, Sylvain Latour², 金兼 弘和³

1. 東京医科歯科大学発生発達病態学分野
2. Laboratory of Lymphocyte Activation and Susceptibility to EBV infection, INSERM UMR 1163, Imagine Institute
3. 東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座
4. 国立成育医療研究センター高度感染症診断部

EBウイルス (EBV)は通常 B 細胞に潜伏感染しているが、細胞傷害活性の低下があると持続感染となり、感染する細胞によって多彩な臨床像を示す。EBV 感染症が疑われた場合に、感染細胞を同定することは病態理解、治療方針決定のために重要である。従来、血球細胞を各細胞種に磁気ビーズでソーティングした後に、定量 PCR で EBV-DNA 量を定量することで感染細胞を同定する方法が用いられてきた。EBERとは EBV が潜伏感染時に産生する小 RNA である。EBER は潜伏感染細胞 1 個あたり 10⁶-10⁷ コピーと多量に存在するため、感染細胞の同定に用いられ、主に病理検体で利用されている。近年では Flow cytometry を用いた EBER in situ hybridization (EBER Flow FISH)法が開発され、single cell level で感染細胞を同定できるようになった。両者で感染細胞の比較をおこなった研究は少ない。

従来の定量 PCR 法と EBER Flow FISH 法で、それぞれ感染細胞種における DNA コピー数と、感染細胞の割合で相関をみた。慢性活動性 EBV 疾患 (CAEBV) 6 例、種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (HV-LPD) 1 例、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) 1 例について解析を行った。6 例は感染細胞種が一致しており、2 例は主な感染細胞種は一致していたものの、解析法によって異なる細胞種にも感染細胞が認められた。定量 PCR での DNA コピー数と、EBER flow FISH での感染細胞の割合は概ね正の相関が得られた。ほとんどの症例で定量 PCR 法と EBER flow FISH で感染細胞は一致しており、同等の感度で感染細胞を検出できた。一部感染細胞に乖離を認めたが、サンプル採取のタイミングの違いによる感染細胞の変化を反映している可能性がある。

4. ルキシソリチニブとステロイド髄注で HLH を制御したが移植後 HHV6 脳炎を発症した CAEBV の 1 例

高地 貴行¹, 安積 昌平^{1,2}, 江間 達哉³, 篠 裕輝¹, 福井 渉¹, 緒方 瑛人¹, 川口 晃司¹, 小倉 妙美¹, 堀越 泰雄¹, 渡邊 健一郎¹

1. 静岡県立こども病院 血液腫瘍科
2. 現 京都大学医学部附属病院 小児科
3. 静岡県立こども病院 神経科

【緒言】慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) の根治的治療としての造血細胞移植までの標準的な橋渡し治療は未確立である。【症例】3 歳男児。持続する発熱、肝腫大、胸水から血球貪食リンパ組織球症 (HLH) と診断し、血清 EBV-DNA 上昇、EBV 抗体価異常、EBV 感染細胞が CD4 陽性 T 細胞であることから CAEBV と診断し造血細胞移植の方針とした。プレドニゾロン (PSL) とシクロスポリンを開始後、胸腹水は消失し解熱した。PSL を漸減しエトポシド (ETP) を投与したが HLH が再燃し、徐々にステロイド抵抗性となった。THP-COP 療法は部分奏功したが改善せず、傾眠傾向となった。髄液 EBV-DNA 上昇を認め中枢神経病変と診断した。ルキシソリチニブ (RUX) と PSL の髄注で解熱し意識障害は改善した。HLA アリル I 座不一致バンクドナーより FLU/MELI 40/TBI 3Gy/ATG2.5mg/kg を前処置に骨髄移植を実施した。生着時期に発熱し PSL 1mg/kg で解熱したが白血球増加が乏しく骨髄貪食像が散見され PSL を 2mg/kg に増量し G-CSF を併用し生着した。混合キメラであったが day62 に完全ドナー型となり、全血 EBV-DNA は陰性化した。day23 に HHV6 脳炎を発症しホスカルネットで改善した。しかし前頭葉に MRI 信号変化を認め、全般的な意欲低下があり食欲が消失した。胃管栄養で一定量を超えると嘔吐したが消化管造影、上部消化管内視鏡検査で異常は認めず胃瘻栄養を行っている。中枢性体温調節障害、概日リズム障害、睡眠障害、行動障害を認め、適宜薬剤調整しながら、療育施設通園とリハビリを継続している。【結語】難治性 CAEBV の HLH 病勢を RUX と髄注で抑制して骨髄移植を実施し生着したが、HHV6 脳炎を発症し後遺障害を認めた。診断から移植までの最適な治療と移植法の開発が望まれる。

5. HVLPD 様皮膚症状を伴った 1 例

三宅 智子¹, 杉本 佐江子⁴, 原田 泰枝⁴, 田中 健大³, 藤井 伸治²

1. 岡山大学病院皮膚科
2. 岡山大学血液内科
3. 岡山大学病理診断科
4. 中国中央病院皮膚科

症例:68 歳、男性。X-3 年、頭部や背部に汗疹様皮疹が出現し、抗アレルギー剤、抗菌剤、ステロイド外用や内服にて皮膚症状は軽快と増悪を繰り返していた。X-1 年、顔面を中心に熱感を伴う紅色丘疹、水疱と浸出液あり。全身症状はなく、抗菌剤内服後も全身に丘疹と水疱が拡大し、精査のため当科紹介受診となった。家族歴:特記事項なし。既往歴:白内障、緑内障、腰部脊柱管狭窄症。顔面を中心に水疱を伴う紅色丘疹、痂皮、一部膿疱を認め、体幹にも部分的に同様の所見を認めた。皮膚組織検査にて真皮浅層から深層に focal にリンパ球様単核球の細胞浸潤を認め、CD3+CD4+CD5+CD7+、CD20 と Ki67 は部分的に陽性、CD30 と EBER はごくわずかに陽性。EBER と CD3,CD20 のそれぞれの 2 重免疫染色にて、CD20 の一部の細胞に EBER 陽性を認めた。末梢血単核球中は EBVDNA が 10^4 IU/ml、それぞれの分画による EBV real-time PCR の結果、CD3: 8.253×10^4 copies/ μ gDNA, CD4: 6.603×10^5 copies/ μ gDNA, CD8: 5.394×10^4 copies/ μ gDNA, CD19: 3.009×10^6 copies/ μ gDNA, CD56: 5.549×10^4 copies/ μ g DNA。T 細胞遺伝子再構成:陽性。B 細胞遺伝再構成:陰性。血液検査:WBC: $9170 /\mu$ l, Hb: 13.8 g/dl, Plt: $31.7 \times 10^4 /\mu$ l, sIL2: 622.1 IU/ml, ANA:陰性、EBV EA IgG <10 , EBV VCA IgM <10 , EBV VCA IgG <10 , EBV EBNA <10 , EBV VCA IgA <10 , HIV 陰性、梅毒陰性、その他の血液検査異常は認めず、全身 CT にて明らかな病変は認めなかった。皮膚症状は、ステロイド外用と抗アレルギー剤にて軽快傾向を認め、全身症状はなく経過観察中である。

6. 若年発症難治性 EB ウイルス感染症における感染細胞別の臨床像と予後因子:単一施設 後ろ向きコホート研究

原田 頌隆^{1,2}, 園田 素史¹, 朴 崇娟¹, 江口 克秀¹, 足立 俊一¹, 木下 恵志郎¹, 矢田 裕太郎¹,
白石 暁¹, 石村 匡崇¹, 大賀 正一¹

1. 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
2. 福岡市立こども病院 小児感染免疫科

背景

全身性慢性活動性 EB ウイルス感染症 (sCAEBV) は、持続性の伝染性単核球症様症状を有する難治性リンパ増殖性疾患 (LPD) である。これはしばしば血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を伴い、持続的な全身炎症によって致命的な経過となる。小児の sCAEBV の場合、一般に成人よりも予後が良いが、主たる感染細胞に基づく臨床的特徴と予後に関する明確な情報は限られている。

方法

九州大学病院小児科で治療を受けた若年発症 sCAEBV の患者を対象とした。医原性・治療関連の sCAEBV 患者および悪性疾患は除外した。調査期間は 2003 年から 2023 年までの 20 年で単一施設後ろ向きコホート研究を行った。若年発症難治 EBV 感染症を CAEBV、EBV-HLH、および B 細胞への慢性 EBV 感染/B 細胞性 LPD (chronic B/B-LPD) の 3 つのタイプに分類した。各感染細胞別の臨床像と生存予後因子を評価した。

結果

CAEBV 症例 21 例、EBV-HLH 症例 19 例、chronic B/B-LPD 症例 12 例が登録された。52 例の患者の診断後の 3 年間の生存率は 90%であった。EBV-HLH 症例では発症年齢が有意に低く、造血細胞移植 (HCT) に至る例は少なかった。chronic B/B-LPD 症例の 12 例のうち 7 例には先天性免疫異常症があった。主たる感染細胞の解析では、CD4 陽性 T 細胞への感染が他の感染型と比較して有意に生存予後が悪いことが示された。

結論

我々は若年発症の sCAEBV の臨床像が主たる感染細胞別に異なることを明らかにした。HCT はすべての若年発症 sCAEBV にとって必須ではないが、CD4 陽性 T 細胞への EBV 感染は早期の HCT が検討される。