

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診断・治療効果評価の向上を目指した EB ウイルス DNA 量のエビデンスの構築
2. 研究開発代表者： 伊藤 嘉規 (名古屋大学大学院医学系研究科)
3. 研究開発の成果

慢性活動性エプスタイン・バーウイルス (EB ウイルス) 感染症、EB ウイルス関連血球貪食症候群、種痘様水疱症、蚊刺過敏症 (慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患) は特定のリンパ球に EB ウイルスが持続感染することにより、長期的に多くの患者が白血病・リンパ腫様の病態に進展する疾患で、日本の小児・若年成人に特有な希少な疾患である。この難治性疾患について、診療ガイドライン作成が進められている。EB ウイルス遺伝子 (DNA) 測定法 (定量法) (以下、EB ウイルス測定法) は、体内で増えたウイルスの量を判断できるため、診断や治療効果の判定に重要であるが、EB ウイルス測定法は限られた施設でしか行えないため、診断や治療に役立てるために集積されたデータが不十分である。この課題を解決するために本研究を行う。

本研究では、慢性活動性 EB ウイルス感染症に診療実績のある 7 医療施設で診療される患者について、血液検体を 4 施設に集めて EB ウイルス量を測定する。まず、それぞれの施設で行われる EB ウイルス測定法を比較して、すべての参加施設の測定値が共通で診療に使用可能であることを確認した。EB ウイルス測定法は、国際的に統一したアッセイキットが開発されなかったため、WHO の委員会が主導し、測定値を統一するための EB ウイルスサンプルを設定した。この標準サンプルを購入し、研究班内の測定施設で測定値の比較検討を行った。名古屋大学：虎の門病院の測定値は 1:1.34 であり、許容できる範囲と考えられた。他の 2 施設との比較は、再検討の余地があると考えられ、次年度に継続して行う。

血液検体は、採取したままの全血、血液の成分を分離した末梢血単核球・血漿のいずれが診療に適しているか検証するため、これらの3種類の血液検体種で測定し比較した。36例の慢性活動性EBウイルス感染症では、全血 (中央値 147,075 IU/mL、範囲 79 - 4,822,500 IU/mL)、血漿 (中央値 685 IU/mL、範囲 0 - 1,132,250 IU/mL)、末梢血単核球 (中央値 685 IU/mL、範囲 0 - 812,117 IU/mL) であった。3群間の相関は、全血 vs. 血漿では、 $r=0.43$, $p=0.01$ 、血漿 vs. 末梢血単核球では、 $r=0.54$, $p<0.01$ 、全血 vs. 末梢血単核球では、 $r=0.71$, $p<0.01$ 、であった。初年度のため、新規患者だけでなく、経過観察中・治療中の症例も多く含まれたことにより、相関係数を低くした可能性が考えられた。全血の対照とした、28例のEBウイルス関連伝染性単核症では、全血 (中央値 8,501 IU/mL、範囲 25 - 711,750 IU/mL) であった。

EB ウイルス量と臨床症状との関連についても検討した。慢性活動性 EB ウイルス感染症例を、全身症状・主要臓器の合併症の有無により、軽症 (18 例) と重症 (18 例) の 2 群に分けて、EB ウイルス量の比較を行った。ROC 曲線を用いた解析では、重症例の診断的意義のある EB ウイルス量は、末梢血単核球で得られた 8.16×10^3 IU/ μ gDNA (感度 88.9%、特異度 47.2%) が、全血、血漿より感度・特異度が優れていると考えられたが、引き続き症例数を増やして、再解析を行う予定である。