

慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV) 診断基準(厚生労働省研究班、2022 年)

- 1) 伝染性単核症様症状が 3 か月以上持続(連続的または断続的)
- 2) 末梢血または病変組織における EB ウイルスゲノム量の増加
- 3) T 細胞あるいは NK 細胞に EB ウイルス感染を認める
- 4) 既知の疾患とは異なること

以上の 4 項目を満たすこと。

補足条項

- 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、神経、呼吸器、眼、皮膚(種痘様水疱症リンパ増殖異常症・重症蚊刺アレルギー)あるいは心血管合併症状・病変(含動脈瘤・弁疾患)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、種痘様水疱症リンパ増殖異常症で皮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リンパ増殖異常症・重症蚊刺アレルギーは、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。
- 2) リアルタイム PCR 法を用いて全血の EB ウイルス DNA を定量した場合、一般に 10,000 IU/mL (4.0 Log IU/mL)以上が 1 つの目安となる。組織診断には *in situ* hybridization 法等による EBER 検出を用いる。
- 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 DNA 検出などを組み合わせて行う。
- 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、病型の把握のために以下の臨床検査の実施が望まれる。
 - a) EB ウイルス関連抗体価
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、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。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する。
 - b) クローナリティの検索
 1. EB ウイルス terminal repeat probe を用いた Southern blot 法
 2. 遺伝子再構成検査(T 細胞受容体など)
 - c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価
 1. 一般的な病理組織所見
 2. 免疫組織染色
 3. 染色体分析
 4. 遺伝子再構成検査(免疫グロブリン、T 細胞受容体など)
 - d) 免疫学的検討
 1. 末梢血マーカー分析(含 HLA-DR)
 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)
 3. 各種サイトカイン検索

種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (HV-LPD) <診断基準>

I. 古典型種痘様水疱症 (classic hydroa vaccini-forme: cHV)

- (1) 顔面、耳介、手背などの日光露出部にヘルペス様小水疱・丘疹・痂皮を認める
- (2) 皮疹部に EBV 感染細胞あるいは EBV 関連遺伝子産物が証明できる
- (3) 皮疹部または末梢血に EBV 感染 T 細胞の増加を認める
- (4) 血液中 EBV DNA 量が有意に上昇
- (5) 他の皮膚疾患や慢性活動性 EBV 病(CAEBV)および重症蚊刺アレルギー(SMBA)を除外できる

Definite: 上記(1) ~ (5) をすべて満たすこと

Probable: 上記(1) を満たし、上記(2)、(3) のいずれかまたは両方が証明されること

Possible: 上記(1) を満たし、上記(4)が証明されること

II. 全身型種痘様水疱症 (systemic hydroa vaccini-forme: sHV)

上記(1)-(4)の項目に加えて

- (6) 顔面・口唇腫脹と一過性の発熱、肝障害、リンパ節腫大を伴う
- (7) 他の皮膚疾患や EBV 関連リンパ腫/白血病を除外できる

Definite: 上記(1) ~ (4)、(6)、(7)をすべて満たすこと

Probable: 上記(1) と (6) を満たし、かつ上記(2) と (3)* のいずれかまたは両方が証明されること

Possible: 上記(1) と (6) を満たし、上記(4) が証明されること

(*:ただし、全身型種痘様水疱症には NK 細胞優位型も可とする)

補足条項

種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (HV-LPD) には、皮膚以外の臓器障害を欠き予後良好な「古典型種痘様水疱症」と激しい皮膚症状と全身症状や他臓器障害を示す「全身型種痘様水疱症」の両病型が含まれる。治療および予後の観点から、両病型を鑑別する必要がある。なお、古典型で始まり、全身型へ移行する例が約 10%存在する。

I-1) ヘルペス様皮疹の他に、結膜充血、口唇・歯肉のアフタ性口内炎を伴うことがある。

I-2) 皮膚生検を用いた EBER 陽性細胞検出が標準的だが、生検が難しいときには水疱天蓋や痂皮を用いて RT-PCR 法で EBER 検出が可能(研究室レベル)。

I-3) 古典型種痘様水疱症は通常、小児期に発症し、EBV 感染 γ δ T 細胞の増加(リンパ球の $>5\%$)を認める。全身型種痘様水疱症は、小児例のほか成人例・高齢発症例があり、EBV 感染 α β T 細胞優位型と γ δ T 細胞優位型がある。EBV の T 細胞分画への感染を証明するには、末梢血を用いた Flow-FISH もしくは磁気ビーズ/定量 PCR 法が実施されている(研究室レベル)。

I-4) リアルタイム PCR 法を用いて全血の EBV DNA を定量した場合、一般に 10,000 IU/mL(4.0 Log IU/ml) 以上が 1つの目安となる。

I-5) 鑑別疾患は、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘・帯状疱疹ウイルス感染症、Kaposi 水痘様発疹症、ポルフィリン症、多形日光疹、伝染性膿加疹、ざ瘡、リンパ腫様丘疹症など。

HV-LPD が CAEBV に合併する場合や、持続する発熱や臓器障害を認める場合には CAEBV として取り扱う。

II-6) 顔面・眼瞼・口唇腫脹は、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型やアグレッシブ NK 細胞白血病にも見られるが、通常、ヘルペス様小水疱を欠く。

II-7) HV-LPD と SMBA はしばしば併発する。両病型は「皮膚型」CAEBV という疾患スペクトラムで包括されることがあるが、前述の「CAEBV」とは同一ではない。HV-LPD と SMBA 合併例の長期的予後は不良で、重症型として CAEBV に準じた治療介入が必要である。経過中に、全身型種痘様水疱症患者が CAEBV の全身症状や重症度分類は EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)を合併することや、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型やアグレッシブ NK 細胞白血病に進行することがある。

厚生労働省研究班作成

重症蚊刺アレルギー(severe mosquito bite allergy: SMBA) 診断基準

- (1) 蚊などの虫刺部やワクチン接種部位に、発熱と共に皮膚発赤、腫脹、潰瘍が生じ、瘢痕を残して治癒するが、蚊刺等の誘因がなければ無症状に経過する
 - (2) 皮疹部に EBV 感染細胞あるいは EBV 関連遺伝子産物が証明できる
 - (3) 血液中 EBV DNA 量が有意に上昇
 - (4) 末梢血中に大顆粒リンパ球または NK 細胞の増加を認める
 - (5) 既知のアレルギー機序や基礎疾患に伴う皮膚反応を除外できる
- Definite: 上記(1) ~ (5) をすべて満たすこと
Probable: 上記(1) を満たし、上記(2)、(4) のいずれかまたは両方が証明されること
Possible: 上記(1) を満たし、上記(3)が証明されること

補足条項

- 1) 誘因は蚊刺が多いが、他の虫刺(ブユなど)で発症することがある。虫刺だけでなく、ワクチン接種を契機に発症することがある。全身症状として、一過性の発熱、リンパ節腫大や肝機能障害が見られることがある。過去の SMBA のエピソードを示す瘢痕形成が見られることがある。
 - 2) 皮膚生検を用いた EBER 陽性細胞検出が標準的だが、生検が難しいときには痂皮や病変部皮膚組織を用いた RT-PCR 法による EBER 検出が代用できる(研究室レベル)。
 - 3) リアルタイム PCR 法を用いて全血の EBV DNA を定量した場合、一般に 10,000 IU/mL(4.0 Log IU/ml)以上が1つの目安となる。
 - 4) 末梢血フローサイトメトリー検査では、SMBA 患者の NK 細胞分画は、通常、リンパ球数の 30%以上に増加している。NK 細胞分画における EBV 感染細胞を検出するには、末梢血を用いた Flow-FISH もしくは磁気ビーズ/定量 PCR 法が実施されている(研究室レベル)。EBV 感染 T 細胞優位の SMBA 症例の報告もある。
 - 5) 除外すべき主な疾患: 水疱・発赤・腫脹を伴う虫刺、虫刺アレルギーによる発疹、Behçet 病、Sweet 病や壊疽性膿皮症などの好中球性皮膚症に伴う針反応(pathergy)としての皮膚病変。
SMBA が慢性活動性 EB ウイルス病(CAEBV)の部分症状として合併する場合や、蚊刺等と無関係に持続する発熱や臓器障害を認める場合には CAEBV として取り扱う。
SMBA は、全身症状とともに種痘様水疱症リンパ増殖異常症(HV-LPD)、特に全身型種痘様水疱症をしばしば合併するので、「皮膚型」CAEBV という疾患概念に包含されるが、皮膚型 CAEBV は、前述の「CAEBV」とは同一ではない。SMBA と HV-LPD 合併例の長期的予後は不良で、重症型として CAEBV に準じた治療介入を必要とする。
- 経過中に、SMBA 患者が CAEBV の全身症状や EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)を合併することや、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型やアグレッシブ NK 細胞白血病に進行することがある。

厚生労働省研究班作成