

[総説]

EBウイルス感染症

Epstein-Barr virus-associated diseases

吉岡 幹朗

Mikio Yoshioka

KKR札幌医療センター小児科 Department of Pediatrics, KKR Sapporo Medical Center

キーワード： Epstein-Barr virus-associated disease, Kawasaki disease, autoimmune disease, maternal-fetal transmission

はじめに

Epstein-Barr virus (EBV) は1964年にイギリス人外科医であるEpsteinらによってBurkitt lymphoma培養細胞中に発見され、最初のヒト癌ウイルスとして注目された。その後EBVが伝染性単核球症の原因ウイルスであること、更にはB細胞以外にT、NK細胞や上皮細胞にも感染しうることがわかった。EBVは、初感染した後に潜伏感染という形で生涯宿主内に潜伏し続けるという特徴をもっており、現在では表1に示したように多種多様な疾患に関与していることがわかっている。EBVゲノムは約90種類の遺伝子をコードしているが、潜伏感染時にはごく限られた遺伝子しか発現しておらず、このことが宿主免疫の監視から逃れて潜伏し続けられる要因と考えられている。本論文では、小児の疾患を中心にEBV関連疾患について概説する。大学在籍中から留学時代にかけて、EBVをテーマに研究を行っていたこともあり、一部基礎的（マニアック？）な記載もあることを予めお断りしておく。

表1 EBV関連疾患

非腫瘍性	<ul style="list-style-type: none"> ・伝染性単核球症(IM) ・慢性活動性EBV感染症 (CAEBV) ・EBV関連血球貪食症候群 (EBV-AHS)
免疫不全状態におけるEBV感染症	<ul style="list-style-type: none"> ・移植後リンパ腫 (PTLD) ・AIDSリンパ腫
腫瘍性	<ul style="list-style-type: none"> ・バーキットリンパ腫 (BL) ・上咽頭癌 (NPC) ・ホジキンリンパ腫 (HD) ・T/NKリンパ腫 ・胃癌

EBV感染症の診断

無症候性感染から伝染性単核球症をはじめとする感染性疾患、更には癌に至るまで多種多様な疾患、病態

表2 EBV感染症の血清学的診断

	VCA-IgG	VCA-IgM	EA-IgG	EBNA
未感染者	-	-	-	-
伝染性単核球症	+	+	+(D)	-
回復期	+	+ or -	+ or -	+
既感染者	+	+ or -	low+ or -	+
再活性化/慢性活動性	high+	+ or -	high+	+ or -

に關与しており、診断も画一的な方法はない。血清学的診断法（各種ウイルス抗体価）（表2）と分子生物学的診断法（ウイルス遺伝子や抗原を直接測定する方法）があり、各種疾患によって使い分けて診断する必要がある。詳しくはそれぞれの疾患の項で述べる。

EBV関連疾患

EBV初感染

1. 伝染性単核球症

伝染性単核球症 infectious mononucleosis (IM) は、EBVの初感染によって発症する急性熱性疾患である。EBVの初感染は多くは小児期に起こり、大部分が無症状あるいは軽度の上気道症状を呈するのみである。典型的なIMを発症するのはごく一部であり、一般に思春期以降に多い疾患と言われているが、乳幼児期においても決して稀な疾患ではない（見逃し例が多く存在すると思われる）。

臨床症状・一般検査所見

発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫が3主徴であるが、多彩な症状、合併症が知られている。また、3主徴に加え“独特の鼻閉感”がIMを疑う所見として重要と思われる。通常はself-limitedな疾患であり、経過とともに軽快するが、稀に劇症肝炎やEBV関連血球貪食症候群

(EBV-AHS)を呈し死に至る場合がある(致死性IM)。検査所見としては、白血球数増加、ALT/AST高値の他、異型リンパ球(CD8⁺DR⁺T cell)の増加が診断上重要である。しかし、白血球数が正常あるいは逆に減少する例も稀ではないこと、又、異型リンパ球の増加も乳幼児では著明ではない例も多く注意が必要である。

EBV関連抗体価

EBV初感染後のEBV関連抗体価の推移を図に記した。IMの血清学的診断法のゴールドスタンダードはSumayaらの診断基準(表3)の通りであるが、小児特に2歳未満ではVCA-IgM抗体の上昇率が低いこと、実際の臨床の場面ではペア血清が得られにくいことから、急性期にはEBNA陰性、VCA-IgG(あるいはVCA-IgM)陽性を認めれば、IMと考えてよいと思われる。

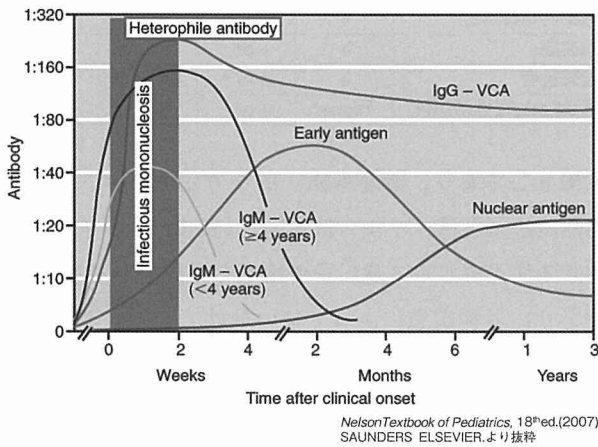


図 EBV初感染後の抗体反応
(The G: Viral oncology, Raven Press, 1980)

表3 伝染性単核球症(IM)の診断基準

臨床所見：以下のうち3項目以上を認める
1) 発熱
2) 扁桃・咽頭炎
3) 頸部リンパ節腫脹
4) 肝腫大 or 脾腫
検査所見
1) 末梢血リンパ球 $\geq 50\%$ or $\geq 5,000/\mu\text{l}$
2) 異型リンパ球 $\geq 10\%$ or $\geq 1,000/\mu\text{l}$
3) CD8 ⁺ DR ⁺ T cell $\geq 10\%$ or $\geq 1,000/\mu\text{l}$
血清学的所見：以下のうち1項目以上を認める
1) 急性期VCA-IgM抗体陽性
2) ペア血清でVCA-IgG抗体が4倍の上昇
3) 急性期～早期回復期にEA-IgG抗体が一過性に陽性
4) VCA-IgG抗体陽性で後にEBNA抗体陽転

治療と予後

大部分が良性一過性の経過をとるため、合併症がなければ治療は対症療法となる。解熱剤や肝機能異常に

対する肝庇護剤などがメインとなる。尚、確定診断前に抗生剤が投与される場合も多いが、ABPCは薬疹を認めることがあるため疑診例での使用は避ける。ステロイドは有熱期間の短縮には有効かと思われるが、免疫系への影響を考えると適応は限定されるべきである。IMにおけるアシクロビルの有効性を示した報告、またin vitroの実験でガンシクロビルやシドフォビルがEBV感染細胞株の増殖抑制効果を示したとの報告もあるがエビデンスに乏しく、また基本的にself-limitedな疾患であり、いずれも標準的な治療法ではない。

EBVとCMVによるIM症状の違い

IMを起こすウイルスとしてEBV以外にもCMVがあるが、臨床症状から両者を区別することは困難である。脇口らの報告¹⁾によると、咳嗽、喘鳴、肺炎などの呼吸器症状を認める例ではCMVが原因のことが多いようである。また、年齢別では、生後6ヶ月未満ではCMV、6ヶ月から18ヶ月では同頻度、18ヶ月以降ではEBVが原因のことが多い。EBVとCMVの重感染も稀ではなく、この場合は重症になりやすい。

2. X連鎖性リンパ増殖症(XLP、Duncan症候群)

先天的にEBV特異的CTL活性が誘導されないため、不死化したBリンパ球を排除できないこと、NK活性が低いことなどから致死性伝染性単核症となる(国立感染症研究所感染症情報センターホームページより)。その他、低 γ グロブリン血症、悪性リンパ腫、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)の合併を特徴とする。1998年に原因遺伝子としてSH2D1A/SAP(SLAM-associated protein)が同定され、日本人にも少数ながら本疾患家系が存在することがわかった²⁾。さらに2006年には、SH2D1A/SAP変異が見つからない家系でXIAP(X-linked inhibitor of apoptosis protein)/BIRC4の欠損が発見され、XLP type2として報告された。2009年には富山大学の研究グループによって本邦初症例が同定されている。治療は、HLHにはステロイド、シクロスポリンAなどの免疫抑制剤が、EBV感染に対しては、EBV特異的細胞療法が適応と思われる。

《持続感染或いは再活性化によるEBV感染症》

1. 慢性活動性EBV感染症(CAEBV)

EBVの初感染は、前述したように不顕性感染が多く、一部がIMを引き起こす。EBVはレセプターであるCD21を介して、主にBリンパ球に感染する。感染Bリ

表4 慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)診断指針 (EBウイルス感染症研究会, 2003)

- 1) 持続的あるいは再発する伝染性単核症様症状
- 2) VCA, EA 抗体価高値を伴う異常なEBウイルス抗体反応または病変組織(含末梢血)におけるEBウイルスゲノム量の増加
- 3) 慢性に経過し既知の疾患とは異なること*

以上の3項目をみたとすこと。

*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、主にT細胞・NK細胞リンパ増殖性疾患リンパ腫などの発症をみる。一部は蚊刺過敏症などの皮膚病変をとまう。

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、伝染性単核症に従来主に報告される血液、消化器、神経、呼吸器、眼、皮膚あるいは心血管合併症・病変(含動脈瘤・弁疾患)などを呈する場合も含む。
2. VCA, EA 抗体価高値とは一般にVCA-IgG抗体価640倍以上、EA-IgG抗体価160倍以上がひとつの目安となる。加えて、VCAおよびEA-IgA抗体がしばしば陽性となる。
3. 診断の確定、病型の把握のために以下の臨床検査の施行が望まれる。
 - a) 病変組織(含末梢血)のEBウイルスDNA, RNA, 関連抗原およびクロナリテイの検索
 1. PCR法(定量、定性)

末梢血における定量を行った場合、一般に $10^{2.5}$ コピー/ μ g DNA以上がひとつの目安となる。定性の場合、健康人でも陽性となる場合がある。
 2. In situ hybridization法(EBERなどの同定)
 3. 蛍光抗体法など(EBNA, LMPなどの同定)
 4. Southern blot法(含EBウイルスクロナリテイの検索)
 5. EBウイルス感染標的細胞の同定

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(B細胞, T細胞, NK細胞, 単球/マクロファージ/組織球などを標識)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。
 - b) 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)
 - c) 免疫学的検討
 1. 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)
 2. 末梢血マーカー分析(含HLA-DR)
 3. 各種サイトカイン検索

リンパ球は宿主の免疫監視機構により大部分は排除されることになるが、一部は潜伏感染という形で終生宿主内に留まる。免疫機能が正常であれば、癌化しない限り潜伏・持続感染したEBVが臨床症状を呈することはない。しかし、1970年代後半から、免疫不全などの基礎疾患のない患者に、IMとは異なり経過の長い非典型的なEBV感染症が報告され、chronic active EBV infection (CAEBV) の名称が使われ始めた。一時期、慢性疲労症候群との関連が話題となったが、現在では全く別の疾患として考えられている。1986年 Rickinson³⁾らによって初めて診断基準が唱えられたが、その後改良が加えられ、2003年にEBウイルス感染症研究会が最新の診断基準を発表している(表4)。日本人のCAEBVの特徴としてEBVがBリンパ球ではなくてTリンパ球⁴⁾ 或いはNK細胞に感染する事が挙げられるが、欧米諸国では感染細胞の大部分はBリンパ球であり、

なぜ人種間でこのような違いができるのかわかっておらず非常に興味深い。

臨床症状・一般検査所見

発症年齢は2歳から20歳に多く、欧米人より日本人に多い。症状としては発熱、肝脾腫が多く、リンパ節腫大、発疹などが見られることがある。IMと違い咽頭炎は無い。合併症として間質性肺炎、間質性腎炎、ぶどう膜炎、髄膜脳炎、冠動脈瘤、心膜炎、心筋炎、唾液腺炎に注意が必要である。またNK細胞に感染した症例では、蚊アレルギーを既往に持つことが多い。末梢血でのリンパ球増加、即ちEBV特異的なcytotoxic T lymphocyte (CTL) である異型リンパ球の出現が無いこともIMと大きく異なる点である。EBVがNK細胞に感染した場合、大型顆粒リンパ球(large granular lymphocyte; LGL)の増加が見られることが多い。多

くの症例で肝機能異常を認め、末期には黄疸も出現する。NK細胞に感染した例ではIgEが高値である場合が多い。NK活性の低下、EBV特異的CTL活性の低下を認めたとの報告もあるが、特定の免疫異常があるとのエビデンスはない。EBV感染Tリンパ球はHLA陽性であることから、HLA-DR陽性細胞の割合は、EBV-DNA定量と共に病勢の把握に有用と思われる。

EBV関連抗体価

VCA-IgG、EA-IgGが異常高値にもかかわらず、EBNA抗体価が低いことが特徴であるが、これらのEBV関連抗体価の異常が全例に見られるわけではない。診断として最も重要なのは、末梢血単核球からのEBV DNAの定量である。診断基準では $10^{2.5}$ コピー/ μgDNA 以上となっているが、実際には 10^{4-6} コピー/ μgDNA 以上存在している事が多い。VCAやEA抗原に対する抗体価の上昇はEBVの溶解感染を疑わせるが、末梢血から溶解感染時に認められる遺伝子は検出されない。大学時代に、末梢血以外の部位で溶解感染が起こっている可能性を考えて剖検例における各種臓器から溶解感染遺伝子の検出を試みたが、いずれの臓器からも溶解感染関連遺伝子は検出されなかった⁵⁾。

予後

予後は一般的に不良で、心不全、肝不全、呼吸不全、腎不全など多臓器不全、EBV-AHS、悪性リンパ腫、心筋梗塞などで死の転帰をとる症例が多い。2003年にEBV感染症研究会が主体となり、日本におけるCAEBV症例を解析した結果を以下のように報告している。1) 解析した82症例のうち35例が既に死亡しており、死亡症例の平均生存期間は4.3年であった。2) 多変量解析では、血小板減少と発症時の年齢が予後と関連していた。血小板数が $12\text{万}/\mu\text{L}$ 未満、年齢が8歳以上で有意に予後が悪い。3) T細胞に感染した症例は、NK細胞に感染した症例に比べ有意に生存期間が短かった⁶⁾。

治療

CAEBVの場合、EBV感染細胞はモノクローナルな増殖を示しており、癌に準じた治療が中心となる。過去に、抗ウイルス薬、IL-2、INF、 γ グロブリン、ステロイドやシクロスポリンを用いた免疫療法などが試みられたが、効果は不十分であった。近年、化学療法や造血幹細胞移植が試みられ、完治例の報告も増えている。

CAEBVは先天性免疫不全症とは異なり、EBV以外のウイルスに対する免疫能に異常を認めない。しかし、EBV特異的CTL、中でもLMP-2Aに対するCTLを全く認めなかった症例⁷⁾等、EBV特異的な細胞性免疫能の低下した症例が報告されている。以上から、CAEBVの治療としてウイルス特異的CTLを用いた細胞療法が試みられているが、今のところ効果は一定ではない。どうやって安全なCTLを誘導するのか、CTLのターゲットをどうするか等、今後解決すべき点が多い。

2. EBV関連血球貪食症候群 (EBV-AHS)

血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome; HPS) は、IM様の症状に加え、汎血球減少、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC)、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症などの検査所見を特徴とし、骨髄、リンパ節、肝臓等において増殖した組織球による血球貪食像を認めることにより診断される症候群である。様々な原因により活性化されたTリンパ球や組織球による高サイトカイン血症が病態の主体と思われる。遺伝性のもの (XLP、家族性血球貪食性リンパ細網症 (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; FHLH) と二次性のものに大別されるが、二次性のうちウイルスが原因となっているものはウイルス関連血球貪食症候群 (virus-associated hemophagocytic syndrome; VAHS) と呼ばれている。VAHSの中で最多のものがEBV-AHSである。EBV-AHSの場合、EBVは主にTリンパ球 (CD8) に感染し、感染細胞はモノクローナルあるいはオリゴクローナルな増殖をしており、本質的にはEBV-associated T-LPD (lymphoproliferative disease) と理解される。発症様式としては、IMの急性期に引き続き発症するもの、CAEBVの経過中に発症するもの、基礎疾患として末梢性Tリンパ腫を有するものがある。IMとは違いEBVは潜伏感染状態にあり、病態としてはむしろCAEBVやEBV関連癌に近いものと考えられる。

臨床症状・一般検査所見

IMに続発した場合、EBVの初感染時期として多い1歳頃から増加しはじめ、2~4歳がピークとなる。発熱、肝脾腫、リンパ節腫大、発疹が主な症状であり、神経症状 (脳炎、髄膜炎症状、痙攣など) を呈する例も多い。

検査所見としては、汎血球減少、DIC、肝機能異常、

高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、血中および尿中 β 2ミクログロブリンの増加、高ネオプテリン血症等がみられ、更に神経症状を呈する例では、髄液細胞数増加や髄液中ネオプテリンの増加が認められる。サイトカインとしては、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6等の炎症性サイトカインやsIL-2Rの増加の他、抗炎症性サイトカインの代表であるIL-10の上昇を認める場合もある。予後不良因子としてIFN- γ 、TNF、sIL-2Rの高値が報告されている⁸⁾。

尚、家族歴を有する場合には、FHLHやXLPとの鑑別のためにパーフォリン(FHLHの責任遺伝子の一つ⁹⁾)やSAP遺伝子の検索が必要である。

EBV関連抗体価

初感染パターンをとることが多いが、症例によって多彩であり、EBV関連抗体価が全て陰性にもかかわらず、EBV DNAの検出によって初めて診断に至るような症例もある。診断には、DNA定量で $10^{3.6}$ コピー/ μ g DNA以上を確認すること、更には感染EBVのクロナリチーの検査が重要である。

予後

一般にEBV-AHSは他のHPSに比べて重症例が多く、無治療の場合、出血、感染、多臓器不全などで致死的経過をとる場合が多い。

治療

重症度は各症例で異なり治療に関して画一的な方法はない。個々の症例毎に治療法は異なるが、本疾患の病態から治療法としては以下の4つに分類される。

1) EBVに対する治療

抗ウイルス薬としてアシクロビル、ガンシクロビル、フォスカルネット等があるが、原則的に現行の抗ウイルス剤はウイルスの複製を阻害する薬剤であり、潜伏感染状態であるEBVに対しては効果は期待できない。

2) 高サイトカイン血症に対する治療

副腎皮質ステロイド、VP-16、CSAの3剤が基本となる。症例によって、単剤あるいは組み合わせて使う。VP-16を使用した場合には、2次性癌の出現に注意が必要である。なお、急を要する場合や治療抵抗性の場合には血漿交換も有効である。静注大量 γ グロブリン療法は、高サイトカイン血症を沈静化するのに有効である可能性はあるが、現時点ではその効果は定かでは

ない。

3) EBV感染細胞に対する治療

EBV-AHSでは、上記治療では十分な効果が得られず、悪性リンパ腫に準じた多剤併用化学療法(CHOP etc)が必要となることが多い。それでも寛解に至らない場合には同種造血幹細胞移植が適応となる。

4) 支持療法

2次感染、DIC、肝機能異常に対しての治療も平行して行う。中枢神経症状や髄液異常例に対してはMTXの髄注が行われる¹⁰⁾。

《免疫不全状態におけるEBV感染症》

1. 移植後リンパ腫 (post-transplant lymphoproliferative disorder; PTLD)

PTLDの発生頻度は、移植臓器、年齢、施設により大きく異なっており、0.8%~20%と幅がある。成人より小児に多いとされ、小児では移植後の悪性腫瘍として最も頻度が高い。大部分にEBVの感染が証明され、通常の免疫状態では排除されるはずのEBNA-2、EBNA-3或いはLMP-1発現細胞を排除できないことがリンパ腫を引き起こす原因と考えられている(EBNA-2、EBNA-3、LMP-1の遺伝子発現は不死化を引き起こす際に重要)。治療は、免疫抑制剤の中止、抗ウイルス薬、免疫グロブリン、インターフェロン、外科的切除、化学療法、骨髄移植、EBV特異的CTLを用いた細胞療法、抗CD20抗体などが挙げられる。PTLDは致死率が50%を超えるとの報告も多く、進行すれば極めて予後不良な疾患であり、予防、早期診断のためにreal-time PCRを用いたEBVモニタリングが重要と思われる。

2. AIDSリンパ腫

日本におけるAIDS関連リンパ腫の約90%にEBVが検出され、又そのほとんどが非ホジキンリンパ腫である。日本ではdiffuse large或いはdiffuse immunoblasticタイプが多い。臨床的な特徴として脳、肺、肝臓など節外性発育形式をとることが多く、リンパ節病変は15%のみと報告されている。治療は病変部位、病期に応じて化学療法、放射線療法が選択されるが抗HIV治療により細胞性免疫を回復することが最も重要である¹¹⁾。

《腫瘍性疾患》

EBVにはBリンパ球をトランスフォーム(不死化)する活性があることから、様々な癌との関連が示され

てきた。トランスフォームリンパ球は潜伏感染状態にあるが、潜伏感染細胞は表に示した限られた遺伝子しか発現しておらず（表1）、発現パターンにより4つのタイプに分類される（表2）。

表5 潜伏感染遺伝子とその機能

Latent gene	主な機能
EBNA-1	潜伏感染時のゲノムの複製と維持
EBNA-2	転写活性化因子、RBP-Jkとの結合
EBNA-3s	EBNA-3A,-3CはB細胞の不死化に必須
EBNA-LP	EBNA-2と協調的に機能
LMP-1	NF-κBの活性化、B細胞の不死化に必須
LMP-2A	EBV活性化の抑制（潜伏感染維持）
LMP-2B	?
BARTs	上皮細胞の不死化に関与?
EBERs	アポトーシス抵抗性の賦与

EBV関連癌ではEBVは全て潜伏感染しており、EBV発見のきっかけとなったBurkitt lymphoma (BL)ではLatency I、Nasopharyngeal lymphoma (NPC)やHodgkin's lymphoma (HL)ではLatency IIというように、疾患毎に潜伏感染パターンが決まっている。いずれもCTLの主なターゲットとなるEBNA-2やEBNA-3を発現しておらず、宿主の免疫機構から逃れるための戦略と考えられている。各疾患の詳細は、成書を参照されたい。

《EBVと自己免疫性疾患》

IMの際にEBV感染Bリンパ球の活性化に伴い免疫グロブリン産生が亢進し様々な自己抗体が血液中出现することが知られている。またIMに引き続いて全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群の発症がみられることから、EBVと自己免疫性疾患との関連が示唆されてきた。

以下に各疾患とEBVとの関連を疑う主な根拠を列記する。

<関節リウマチ (RA) >

- EBER-1とLMP-1が滑膜細胞の絨毛状増殖を示す部分に局在した¹²⁾。
- 関節リウマチ患者の滑膜組織から樹立した線維芽細胞株にEBV感染を認めた¹³⁾。
- 関節リウマチ患者の末梢血単核球中に健常人と比べ10倍のEBV遺伝子が検出された¹⁴⁾。
- RA患者末梢血中にEBV感染細胞核成分に反応するRA nuclear antigen (RANA) 抗体が存在し、RANA抗体の認識するエピトープがEBNA-1内に存在する¹⁵⁾。

表6 Four distinct forms of EBV latency

	Restricted program		Growth program	
	Latency I	Latency II	Latency III	Latency 0
EBNA-1	+	+	+	±
EBNA-2	-	-	+	-
EBNA-3s (3A,3B,3C)	-	-	+	-
EBNA-LP	-	-	+	-
LMP-1	-	+	+	-
LMP-2A	-	+	+	+
LMP-2B	-	+	+	-
BARTs	+	+	+	+
EBERs (EBER1,2)	+	+	+	+
EBV-related diseases	BL Gastric cancer	NPC HD T/Nk lymphoma	PTLD IM (LCL)	Healthy carrier

<シェーグレン症候群 (SS) >

- SS患者の唾液腺組織からEBV早期抗原 (EA-D) 及びEBV遺伝子が検出された¹⁶⁾。
- SS患者血清中、唾液中及び口唇腺組織でEBVのコピー数が増加していた¹⁷⁾。
- SS患者由から樹立されたB細胞株細胞が無刺激下で高率にEBV産生することや再活性化後期に発現するViral capsid antigen (VCA) の発現を認めた^{18),19)}。

<全身性エリテマトーデス (SLE) >

- SLE患者では、発病以前から抗Ro抗体が発現し、このエピトープがEBNA-1と交差反応を示した²⁰⁾。

自己免疫性疾患の発症とEBVの関連について種々の仮説が報告されており、その中で主なものを紹介する。

- 1) Cryptic epitope説：ウイルスRNAと自己抗原との結合が新たな抗原性 (Cryptic epitope) を獲得し、免疫学的寛容が逸脱するという説。
- 2) 分子相同性説：EBV抗原と自己抗原とが共通抗原性を持つという説 (RANAとEBNA-1、RoとEBNA-1等)。
- 3) B細胞の活性化説：EBNA-2は宿主DNA結合蛋白CBF1と結合し、感染B細胞を活性化することがわかっており、EBV感染により過剰或いは異常な免疫反応が誘導されるという説。
- 4) スーパー抗原説：EBV抗原がスーパー抗原としてMHC非拘束性にT細胞を活性化するという説²¹⁾。
- 5) 免疫学的寛容の破綻：潜伏感染時には末梢性の免疫学的寛容が成立しているが、EBVの再活性化によりウイルス抗原の増加が起こると免疫学的寛容が破綻し、感染細胞がEBV特異的CTLの標的となるという説。

以上、自己免疫性疾患の発症にEBVの再活性化が関与していることが示唆されている。しかし、大半が幼少期に初感染し潜伏状態にあるEBVが、何を契機に再

活性化するのか、なぜ局所（シェーグレン症候群における唾液腺など）で再活性化が起こるのか等、肝心の再活性化の機序は未だわかっていない。

齊藤一郎（2008）「12. 自己免疫疾患（関節リウマチ，シェーグレン症候群）」高田賢藏監修『EBウイルス』診断と治療社 pp.172-179より抜粋

《EBVと川崎病》

過去40年間に川崎病の原因として様々な説が提唱されてきたが（表7）、未だ日の目を見たものはない。しかし、“川崎病は流行する”これは、臨床小児科医であれば誰もが経験する事実であり、川崎病は感染症であろうとの考えから病因微生物を同定する試みが繰り返されてきたがEBVも有力な候補の一つと考えられている。

川崎病の好発年齢が日本のEBV初感染の時期に一致すること、川崎病で見られる症状（発熱、発疹、リンパ節腫脹、肝機能異常）がIMと類似する事からEBVと川崎病の関連が疑われ、1980年台初頭に菊田らによって、川崎病におけるEBV抗体反応は同年齢の対象群に比べ陽性率が著しく低いこと、また一部の抗体陽性例においてもVCA-IgG抗体は低く（多くはIgMのみ陽性）EBNA抗体は陰性であることが報告された²²⁾。その後、より感度の高い測定法を用いた結果、実は川崎病患者の大多数においてVCA抗体が陽性であること、さらに最近のPCRを用いた報告でも高率にEBV DNAが検出されることが判明し、川崎病の発症時及び再発時にみられるEBV抗体反応は、大多数において著しく弱い初感染像を呈していることが報告された^{23) -26)}。川崎病の原因としてEBVが俄然注目された訳であるが、残念ながら今までにEBVが川崎病の発症に直接関与しているという証拠は見つかっていない。しかし、逆に川崎病において見られる明らかに特異な抗体反応がEBVと全く無関係（単なる偶然）と考えるのにも無理があると思われる。最近、EBV感染が逆に川崎病発症の防御因子として働く可能性が指摘され、そのメカニズムとしてviral interleukin-10の関与が報告された²⁷⁾。川崎病の発症者数が近年増加しているが、EBVの初感染時期が遅れてきていることと関連があるかもしれない。EBVが川崎病の原因ウイルスどうかは別として、筆者はEBVと川崎病とに何らかの関連があることは間違いないと考えている。

近年分子生物学的手法を用いて、サル等から新たな

ヘルペスウイルスが相次いで発見された。大学時代に筆者も菊田先生（現 常松会東栄病院 副院長、北海道大学 客員教授）の下で川崎病患者検体からEBVに類似した新たなヘルペスウイルスの発見を夢見て、そのお手伝いをさせてもらったが世紀の発見には至らなかった。残念!!

表7 これまでに報告された川崎病の原因説

・非感染説	合成洗剤（1969），水銀（1976，1980），ダニ抗原（1979）
・細菌	溶連菌（1978），緑連菌（1981），S.サンギス菌（1982） 黄色ブドウ球菌（1982），エルシニア菌（1985） 嫌気性プロピオン酸菌（1982）
・ウイルス	ロタウイルス（1981），EBウイルス（1981，1983） RSウイルス（1984），レトロウイルス（1988），バルボB19 HHV-6，7，コロナウイルス（2005）
・スーパー抗原	TSST-1 [黄色ブドウ菌]（1993），SPE-A，C [溶連菌]（1997）
・その他	リケッチア（1973），カンジダ（1978）

（ ）内は報告された年を示す。

（高永煥，金匡大誌，30：1-5，2005より抜粋）

《EBVの母子感染》

EBVは成人前に大多数が感染するため、周産期に問題となることは少ない。実際、EBVの胎内感染に関する報告はほとんど無い（少数例ではあるが、心臓、眼、肝臓がダメージを受けたとの報告はある²⁸⁾）。しかし、EBVは母乳中に排出されること²⁹⁾、また胎盤を通過し脱落膜炎や絨毛炎を起こしうる²⁸⁾ことが示されており初感染の時期が高年齢化していることを考えると、今後注意は必要と思われる。尚、妊娠中のEBVの再活性化による胎児への影響は報告されていないが³⁰⁾、最近になって妊娠中のEBVの再活性化が子供のnon-ALL発症のリスクファクターとなると報告されており注目である^{31) ,32)}。

おわりに

高橋副院長からEBVについて書くように依頼されてから早半年、幾度となく迎えた締め切り日乗り越え？ようやく原稿を完成させることが出来た。多くは私の怠慢が原因ではあるが、遅れた理由として、EBVというウイルスの奥深さ（調べだしたらきりが無い）も、影響していたと弁解しておきたい。

初めての癌ウイルスとして発見以来40年近くが経過し既に研究し尽くされたように思われるかもしれない

が、EBVに関しては未だにわからないことだらけである。実際に大学及びアメリカ留学時代の併せて8年半もの間EBVに関する研究をさせてもらったが、未だ興味尽きることはない。私自身は今後EBV研究に携わることは無いと思うが、元研究者としてこれからも新たな発見が続いてくれること、そしてEBVワールドがますます拡大していくことを期待しつつ今後も注目していきたいと思う。

文献

1. Wakiguchi H, Hisakawa H, Kubota H, et al. Strong response of T cells in infants with dual infection by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. *Pediatr Int* 41 : 484-489, 1999
2. 金兼宏和、宮脇利男：伴性リンパ増殖性疾患（Duncan症候群）血液・腫瘍科 48 : 357-365, 2004
3. Rickinson, A.B. Chronic symptomatic Epstein-Barr virus infection. *Immunol Today* 7 : 13-14, 1986
4. Kikuta H, Taguchi Y, Tomizawa K, et al. Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature* 333 : 455-457, 1988
5. Yoshioka M, Ishiguro N, Ishiko H, et al. Heterogeneous, restricted patterns of Epstein-Barr virus (EBV) latent gene expression in patients with chronic active EBV infection. *J Gen Virol* 82 : 2385-2392, 2003
6. Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *J Infect Dis* 187 : 527-533, 2003
7. Sugaya N, Kimura H, Hara S, et al. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ T cells in patients with chronic active EBV infection. *J Infect Dis* 190 : 985-988, 2004
8. Saito T, Noma S, Kawano Y, et al. A case of refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome (EBV-AHS): investigation of changes in levels of serum cytokines. *J Jpn Soc Intensive Care Med* 13 : 457-462, 2006
9. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 286 : 1957-1959, 1999
10. Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 72 : 1-11, 2000
11. 中村哲也：AIDS関連悪性リンパ腫。日本臨床 58 : 669-673, 2000
12. Takei M, Mitamura K, Fujiwara S, et al. Detection of Epstein-Barr virus-encoded small RNA 1 and latent membrane protein 1 in synovial lining cells from rheumatoid arthritis patients. *Int Immunol* 9 : 739-743, 1997
13. Koide J, Takada K, Sugiura M, et al. Spontaneous establishment of an Epstein-Barr virus-infected fibroblast line from the synovial tissue of a rheumatoid arthritis patient. *J Virol* 71 : 2478-2481, 1997
14. Balandraud N, Meynard JB, Auger I, et al. Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: Accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 48 : 1223-1228, 2003
15. Billings PB, Hoch SO, White PJ, et al. Antibodies to the Epstein-Barr virus nuclear antigen and to rheumatoid arthritis nuclear antigen identify the same polypeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80 : 7104-7108, 1983
16. Fox RI, Pearson G and Vaughan J.H. Detection of Epstein-Barr virus-associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J. Immunol* 137 : 3162-3168, 1986
17. Saito I, Serenius B, Compton T, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Exp Med* 169 : 2191-2198, 1989
18. Takeishi M, Saito I, Yamamoto K, et al. Spontaneous production of Epstein-Barr virus by B lymphoblastoid cell lines obtained from patients with Sjogren's syndrome. Possible involvement of a novel strain of Epstein-Barr virus in disease pathogenesis. *Arthritis Rheum* 36 : 827-835, 1993
19. Saito I, Shimuta M, Terauchi K, et al. Increased expression of human thioredoxin/adult T cell leukemia-derived factor in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 39 : 773-782, 1996
20. McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, et al. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med* 11 : 85-89, 2005
21. Sutkowski N, Palkama T, Ciuril C, et al. An Epstein-Barr virus-associated superantigen. *J Exp Med* 184 : 971-980, 1996
22. Kikuta H, Mizuno F, Osato T, et al. Kawasaki Disease and an Unusual Primary Infection with Epstein-Barr Virus. *Pediatrics* 73 : 413-414, 1984
23. Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, et al: Possible causes of an unusual response to Epstein-Barr virus in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 28 : 119-120, 1986
24. Kikuta H, Matsumoto S and Osato T. Kawasaki disease and Epstein-Barr virus. *Pediatr Int* 33 : 765-770, 1991
25. Kikuta H, Nakanishi M, Ishikawa N, et al. Detection of Epstein-Barr virus sequences in patients with Kawasaki disease by means of the polymerase chain reaction. *Intervirology* 33 : 1-5, 1992

26. 菊田英明：【川崎病Q&A】川崎病の病因の一つとして Epstein-Barrウイルス(EBV)が報告されていましたが,本当でしょうか, *小児内科* 35 : 1480-1482, 2003
 27. Fuse S, Fujinaga E, Mori T, et al. Children with Kawasaki disease are not infected with Epstein-Barr virus. *Pediatr Infect Dis J* 29 : 286-287, 2010
 28. Avgil M, Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reproductive Toxicology* 21 : 436-445, 2006
 29. Junker AK, Thomas EE, Radcliffe A, et al. Epstein-Barr virus shedding in breast milk. *Am J Med Sci* 202 : 220-223, 1991
 30. Costa S, Barrasso R, Terzano P, et al. Detection of active Epstein-Barr infection in pregnant woman. *Eur J Clin Microbiol* 4 : 335-336, 1985.
 31. Lehtinen M, Koskela P, Ögmundsdottir HM, et al. Maternal Herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol* 158 : 207-213, 2003
 32. Tedeschi R, Bloigu A, Ögmundsdottir HM, et al. Activation of maternal Epstein-Barr virus infection and risk of acute leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol* 165 : 134-137, 2007
- 上記文献の他、下記の教科書を参考にさせて頂いた。
- ・高田賢藏 監修：EBウイルス 改訂第2版：診断と治療社, 2008
 - ・ヘルペスウイルス学—基礎・臨床研究の進歩：日本臨床 64 増刊号, 2006