東アジアと中南米にみられるEBウイルス関連T/NKリンパ増殖異常症：種痘様水疱症と蚊刺過敏症を中心に

岩月啓氏

岡山大学名誉教授，特命教授（研究）

キーワード：種痘様水疱症，蚊刺過敏症，慢性活動性 EB ウイルス感染症，病態，予後

EB virus-associated T/NK lymphoproliferative disorders in East Asia, and South and Central America: Special reference to hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites

Keiji Iwatsuki

Professor Emeritus, Professor of Special Mission (Research), Okayama University

はじめに

EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖異常症 (EBV T/NK LPD) は，成熟 T および NK 細胞腫瘍として，WHO 分類に取り上げられた疾患群で，いくつかの類縁疾患を包含している．皮膚科，小児科，血液腫瘍科領域で診察する機会がある疾患として，慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)，種痘様水疱症様リンパ増殖異常症（全身型種痘様水疱症）と重症蚊刺アレルギー（蚊刺過敏症），血球貧食リンパ組織球症 (HLH) がこのカテゴリーに含まれる¹⁾．いずれも稀な疾患であり，病名がその病態を的確に表しているとは言えず，臨床の場においてしばしば誤った病態の理解がされている．本総説では，種痘様水疱症と蚊刺過敏症を中心に現時点における両疾患の病因と病態について解説する．

種痘様水疱症と種痘様水疱症様リンパ増殖異常症（全身型種痘様水疱症）

種痘様水疱症 (hydroa vacciniforme : HV) は，1862 年，フランスの皮膚科医 Bazin によって小児の光線過敏症として初めて記載された²⁾．幼小児の頬部，耳介，手背などの日光暴露部にヘルペス型小水疱を形成し，痂皮となり，浅い瘢痕を残して治癒する疾患である．日光暴露によって繰り返し同症を繰り返すが，成人までには自然治癒する疾患とされてきた．その後，夏季痒疹 (summer prurigo) /hydroa aestivale などさまざまな用語が用いられてきたが，Bazin の記述が HV の原点であり，われわれはそのような症例を古典型 HV (cHV) と呼称して報告してきた (図 1)．その理由は，わが国では古典型とは言えない，重症で致死的な病型が存在するので，それとの鑑別を要するためである．

その端緒になったのは，1986年に大野，荒田，益田（当時の高知医大）らが報告した HV と悪性リンパ腫を併発した症例である³⁾ (図 1)．その後，HV 様皮疹をとりながら，悪性リンパ腫を発症する症例や，小水疱丘疹を形成するリンパ腫様丘疹症として報告された症例が本邦から相次いで報告された⁴⁻⁷⁾．同様の症例

平成30年6月28日受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学

電話：086-235-7282 FAX：086-235-7283

E-mail：keijiwa@cc.okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆

昭和53年3月

昭和53年6月～昭和54年3月

昭和54年4月～昭和56年5月

昭和56年5月～平成3年1月

昭和59年6月～昭和60年4月

平成3年2月～平成4年6月

平成4年7月～平成13年3月

平成13年4月～平成20年3月

平成20年4月～平成30年3月

平成23年4月～平成29年3月

平成28年6月～平成30年3月

北海道大学医学部卒業

浜松医科大学医学部附属病院 皮膚科 医員（研修医）

浜松医科大学医学部附属病院 皮膚科 助手

浜松医科大学医学部 皮膚科学 助手

文部省在外研究員（長期）として，リヨン（仏国），

INSERM 第209部門（主任：Jean Thivolet 教授）へ留学

浜松医科大学医学部附属病院 皮膚科 講師

福島県立医科大学附属病院 皮膚科 講師

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚・粘膜・結合組織学 教授

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学 教授

岡山大学病院副院長（教育担当，H24年；医療安全担当）

岡山県医師会理事

は、韓国、中国やメキシコからも報告され、1996年、ソウル国立大学のChoらはそれらの症例にEBV感染リンパ球浸潤があることを見出した⁸⁾。メキシコのMagañaら⁹⁾は、hydroa-like lymphomaという病名を提唱し、WHO分類にHV様リンパ増殖異常症(HV-like lymphoproliferative disorder)の名称で掲載された。われわれが用いてきた全身型HV(systemic HV)と同義語である。

全身型HVに関する報告は、日本、韓国、中国など東アジアと中南米からの報告がほとんどであり、その発症は地域特異性がある。病因であるEBVは世界中の大部分の成人が感染しており、特別に悪性化能の高いEBVサブタイプの感染が原因ではない。すなわち、全身型HVの地域特異的発症は、この地区に住む人種の遺伝免疫学的なEBV感染細胞の制御異常が想定されるが、未だに解明できていない。

病因としてのEBV潜伏感染

1990年代半ば、EBV関連T細胞リンパ腫の中にHV類似の悪性リンパ腫症例がみられることが明らかになってきた⁸⁻¹⁰⁾。筆者らは、全身型HVと古典型HVの鑑別のためには、前者はEBV関連疾患であり、後者はEBV感染T/NKリンパ球がないことを証明すれば可能であろうとの仮説を立て研究を進めたが、その仮説は見事に外れ、陰性対照のはずの古典型HVの皮膚病変の全てにEBVの潜伏感染遺伝子産物であるEBER(EBV-associated nuclear RNA)が検出された。古典型HVの皮膚浸潤細胞の数%から10数%はEBER陽性で、末梢血EBV DNAコピー数が増加していることを見出した¹¹⁾。

疾患スペクトラムと病型分類

症例集積研究から、HVは重症蚊刺アレルギー(蚊刺過敏症)(図1)や血球貪食症候群を合併する例があり、CAEBVの経過中にHV様の丘疹・小水疱を発症する症例が見られることが判明した。われわれは、2歳時に蚊刺過敏症で発症し、HV、CAEBV、血球貪食症候群を次々に発症し、14歳で節外性NK/T細胞リンパ腫(鼻型)のため、不幸な転帰をとった症例を経験した¹²⁾(図2)。EBV T/NK LPDの疾患スペクトラムを明確に示した貴重な症例である。

われわれは、EBV T/NK LPDに含まれる皮膚疾患を、1)古典型HV、2)全身型HV(WHO分類の

HV-like LPD)、3)蚊刺過敏症、4)蚊刺過敏症とHV合併の4型に分類することを提唱し、リンパ球解析サブセット解析と予後解析(後述)を行った¹³⁾。HV群は、病因の視点からはCAEBVとして一括できるが、病態や予後解釈と治療選択は異なることを主張してきた。HVと蚊刺過敏症についてはCAEBVとは区別した診断基準と診療ガイドラインを作成し、厚労省難病克服事業研究班(木村班)の成果として書籍およびWEB上に公開した¹⁴⁾。

病型を決定するEBV感染リンパ球サブセットと予後

教室の平井らは、古典型HV患者の末梢血にはEBV感染 $\gamma\delta$ T細胞が増加していることを明らかにした¹⁵⁾。紫外線照射によってEBV感染細胞が日光暴露部へ遊走し、活性化され、それに対する宿主細胞傷害性T細胞(CTL)の反応によってヘルペス型小水疱が発症すると考えられる¹⁶⁾。通常、古典型HV皮疹は自然軽快し、予後は良好なので、強力な治療は必要としないが、他病型への移行が10%程度起こるため注意深い経過観察が必要である。

一方、全身型HVは、 $\gamma\delta$ T細胞優位型と $\alpha\beta$ T細胞優位型に分かれる。そのうち、 $\gamma\delta$ T細胞優位型HVの予後は良好であるが、 $\alpha\beta$ T細胞クローン優位型HVは、発症年齢が高く、成人や高齢者発症があり死亡例が多い(図1、3)。興味深い点は、 $\alpha\beta$ T細胞クローン優位型であっても、マイナーな他のリンパ球サブセットが存在する。そのため、HV様皮疹にはマイナーな $\gamma\delta$ T細胞も浸潤しているが、他臓器には $\alpha\beta$ T細胞が浸潤し、重篤な全身炎症を起こしている可能性がある(未発表データ)。

地域特異的発症からみる遺伝免疫学的側面と病態

EBV関連流行性Burkittリンパ腫、節外性NK/T細胞リンパ腫(鼻型)、CAEBV、鼻咽頭がんは地域特異性をもって発症する。EBVはほとんどの成人のBリンパ球に潜伏し、好発地域に感染率が高いわけではない。また、悪性化能の高いEBVサブタイプが存在するわけではない。悪性化する機序にはEBV感染T・NK細胞を排除できない何らかの遺伝免疫学的背景と免疫応答異常が存在するはずである。EBV T/NK LPD患者のHLA DNA型においてはHLA-A*26に集積が認められ、HLA-B*52の頻度が低いとの小児科からの報告があるが¹⁷⁾。その後の追試はされておらず、それぞ

図1 古典型 HV，全身型 HV，蚊刺過敏症の臨床像と病理組織所見

古典型 HV は EBV 感染 $\gamma\delta$ T 細胞，蚊刺過敏症は NK 細胞増多がみられる．全身型 HV は， $\alpha\beta$ T 細胞優位型と $\gamma\delta$ T 細胞優位型の両方があり， $\alpha\beta$ 細胞優位型は予後不良である．蚊刺過敏症と全身型 HV 患者の末梢血中には，アズール顆粒を有する大型リンパ球 (LGL) がみられ，しばしば血球貪食症候群をきたす．

図2 EBV T/NK LPD の疾患スペクトラム

経過中に，蚊刺過敏症，血球貪食症候群，HV，CAEBV，鼻型リンパ腫を発症した症例（文献11の症例と同じ）．

れの HLA と EBV 抗原エピートープについても不明な点が多い．

EBV 腫瘍化の分子メカニズムについては，実験室でのデータが集積されているが，免疫能を有する生体で

図3 EBV 関連 T/NK LPD の病態 (仮説)

東アジア、中南米では、遺伝免疫学的背景をもとに、EBV 感染が T/NK 細胞の前駆細胞に生じ、腫瘍化に関連する体細胞遺伝子変異と、ウイルス側変異が複合的に作用して、宿主免疫応答を回避しつつ、感染細胞が増殖する。日光や虫刺されなどの刺激で活性化された EBV 感染細胞は EBV 関連エピトープを発現し、それに対して、宿主は激しい炎症反応を惹起し、しばしば血球貪食症候群を起こす。EBV 感染リンパ球サブセットは、病型と予後を規定するものと考えられる。

の腫瘍化機序は不明な点が多い。金兼らのグループは、HLH を主徴とする伴性劣性リンパ球増殖異常症 (XLP) における SAP (signaling-lymphocytic-activation-molecule (SLAM) -associated protein) (XLP-1) と、XIAP 欠損症例 (XLP-2) を見出し、EBV 感染 CD8+ T 細胞の異常増殖と TNF- α 、IFN- γ 産生によるマクロファージ活性化の機序の一端を報告した¹⁸⁾。米国では、アジア型の T/NK 細胞型 CAEBV ではなく、B 細胞型 CAEBV が存在するが、その遺伝子変異として *perforin*, *Munc13-4*, *Munc18-2*, *PI3K*, *MAGT1*, *GATA2*, *CTPS1* 遺伝子変異が報告されている¹⁹⁾。

現在、東アジアにおける EBV T/NK LPD において全エクソーム解析が進められている。これまでの報告では、germline mutation で決め手になる遺伝子変異は見つかっていないが、いくつかの重要な体細胞変異が検出されている。その中で、RNA ヘリカーゼ遺伝子 *DDX3X* 遺伝子のドライバー変異は、東アジアにみられる節外性 NK/T 細胞リンパ腫 (鼻型) 患者の 20% に認められる。*DDX3X* 遺伝子変異は、RNA-unwinding 活性を減弱し、細胞回転制御を阻害し、NF- κ B や MAPK 経路の転写活性能を持つとされている²⁰⁾。この変異を有する患者は、臨床的に予後不良群であった。同様の変異が全身型 HV、蚊刺過敏症、CEABV 患者

において関連しているかの検証は、本邦で現在進行中のオミクス解析結果を待ちたい。

皮膚における EBV 再活性化と宿主免疫応答

患者の EBV 感染 T/NK 細胞は、末梢血中では潜伏感染状態であり、宿主免疫応答は惹起されないため無症状のことが多い。しかし、全身型 HV や蚊刺過敏症では、それぞれ紫外線や虫刺され・ワクチン接種をきっかけに、激しい皮膚症状、高熱、リンパ節腫大や肝障害などが発症する。重症の皮膚病変部においては約半数の例で再活性化シグナル *BZLF1* mRNA が認められた²¹⁾。しかし、その再活性化シグナルの下流シグナルは、一部の例外を除いて検出されないことが判明した。一方、in vitro の細胞株においては、下流シグナルが検出でき、EBV 粒子 (virion) 由来の DNA が検出できた。すなわち、EBV 感染細胞は、再活性化カスケードに入るが、宿主免疫応答の存在下では EBV 再活性化の途中で排除されるものと考えられた。細胞株を用いた EBV 再活性化は、in vitro においては TNF α 添加で誘導されるが、in vivo (皮膚) における再活性化因子については絞り込めていない²²⁾。この宿主免疫応答が、HV と蚊刺過敏症の炎症反応の本態であると考えられる (図 3)。

クローン解析とT細胞レパトア解析

EBV感染細胞のクローン解析には、EBV遺伝子TR領域を標的とした検査が用いられる。クローン性増殖の場合には、TRの繰り返し配列数が同一のため、TRを含む遺伝子断片のサイズが同一であることを利用した検査である。T細胞優位型の場合には、T細胞受容体遺伝子再構成を調べることでクローン解析が可能であるが、NK細胞優位型の場合にはこの方法は使えない。

クローン解析結果では、EBV遺伝子TR領域を標的とした検査では単一クローンであるが、T細胞優位にもかかわらず、T細胞受容体遺伝子再構成ではクローンが同定されない症例が複数見られた。この不思議な現象は、EBVがリンパ球系前駆細胞に感染し、引き続きT細胞、NK細胞への分化が起きている可能性を示唆する。現在進行中のエクソーム解析でもその仮説を支持するデータが得られている。

診断的検査法の確立と検証

われわれは、痂皮や水疱天蓋を材料とする低侵襲性検査法を開発し、HVをはじめとするヘルペス型水疱を示す疾患（水痘、単純ヘルペス、带状疱疹など）の鑑別診断に応用している²³⁾。病理組織検査には適さない古い皮疹にも応用可能で、乾燥させた状態であれば2、3ヶ月は検査が可能である。EBV検出を目的とするEBER検出の鋭敏度と特異度はともに90%以上であり、診断的検査として有用である²⁴⁾。

臓器移植においては、移植後の血液中EBV DNA量のモニターは、移植後リンパ腫の発症を予見する検査として実施されている。最近、CAEBVの診断的検査としてEBV DNA定量が保険収載された。HVにおいては、患者血液中のEBV DNA量は、診断においては重要であるが、生命予後を予測することはできない¹³⁾。しかし、興味深いことに、血球と血漿と分けてEBV DNA量を定量すると、HVや蚊刺過敏症患者の中に、血漿のcell-free EBV DNAが著増を示す症例がみられ、そのような症例では血球貪食症候群合併を合併していた。すなわち、血漿EBV DNAコピー数が著増する場合には、血球貪食症候群などに認められる細胞崩壊と関連し、その発症を予測できる可能性が示唆される。

EBV関連T/NK LPDの動物モデル

非臨床試験や詳細な病態解明するためには、細胞株、動物モデル樹立が必要である。藤原、今留らは、ヒト化マウスを用いてCAEBVのCD4、CD8、 $\gamma\delta$ T、NK細胞型の4タイプのモデルマウスを樹立し、新規治療薬のスクリーニング等に応用している²⁵⁾。しかし、HVと蚊刺過敏症の動物モデルはまだ存在しない。紫外線照射や、蚊刺による一次刺激などを組み入れた実験系の樹立が必要であり、次世代への課題である。

今後の研究の展望

HVは極めて稀な疾患で症例集積が難しいが、われわれの教室には診断的検査の依頼があり、本邦や海外からの貴重な検体が保管されている。そのDNAを用いた網羅的オミクス解析が進められ、悪性化に関連すると考えられる体細胞変異が特定されつつある。EBV関連NK/T細胞リンパ腫（鼻型）で検出された変異との共通性が示唆され、希少疾患から得られた知見が、実はより普遍的な腫瘍化機序に関わっている可能性がある。これまでEBVサブタイプのもつ悪性化能ばかりが注目されていたが、むしろ、*DDX3X*遺伝子等の特徴的な体細胞変異と免疫回避に関わるウイルス側変異と宿主HLA型の組み合わせが重要かもしれない。

Bazinの記載から150年の時空を超えて、HVの病因と病態の糸口が見えてきた。さらなる医学研究における技術革新がその謎を解き明かす時が来ることを夢見て、貴重な生体試料と臨床データを次世代に託したい。

この総説の内容は、2018年4月7日の筆者の岡山大学医学部最終講義のテーマに加筆したものである

謝 辞

研究遂行にあたり、共同研究者の山本剛伸先生（川崎医大皮膚科）、平井陽至先生、三宅智子先生（岡山大学皮膚科）に深謝いたします。本研究は、日本医療研究開発機構研究費・難治性疾患実用化研究事業：17ek0109098、17ek0109124、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業：H29-難治等（難）-一般-016、文科省科研MEXT：15k09744の助成を受けた。

文 献

- 1) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, et al.: Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases in non-immunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood* (2011) 119, 673-686.

- 2) Bazin PAE : Leçons théoriques et cliniques sur les affections génériques de la peau. Delabrage (1862) 1, 132.
- 3) Oono T, Arata J, Masuda T, Ohtsuki Y : Coexistence of hydroa vacciniforme and malignant lymphoma. Arch Dermatol (1986) 122, 1306-1309.
- 4) 池谷敏彦, 新田悠紀子, 鈴木敏子, 鬼頭美砂紀, 佐々田健四郎, 他 : 特異な経過をとった小児の悪性リンパ腫 : 肝機能障害を伴った種痘様水疱症様皮疹で発症し 6 年後に T 細胞性悪性リンパ腫で死亡した 1 例. 日皮会誌 (1991) 101, 1423-1427.
- 5) Tabata N, Aiba S, Ichinohazama R, Kikuchi K, Aoyama H, et al. : Hydroa vacciniforme-like lymphomatoid papulosis in a Japanese child : A new subset. J Am Acad Dermatol (1995) 32, 378-381.
- 6) 竹内紋子, 石地尚興, 上出良一, 新村真人 : 種痘様水疱症様の皮疹を呈し, 死の転帰をとった皮膚の Epstein-Barr ウィルス関連リンパ球増殖症の 1 例. 臨床皮膚科 (2002) 56, 19-22.
- 7) Katagiri Y, Mitsuhashi Y, Kondo S, Kanazawa C, Iwatsuki K, et al. : Hydroa vacciniforme-like eruptions in a patient with chronic active EB virus infection. J Dermatol (2003) 30, 400-404.
- 8) Cho KH, Kim CW, Lee DY, Sohn SJ, Kim DW, et al. : An Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative lesion of the skin presenting as recurrent necrotic papulovesicles of the face. Br J Dermatol (1996) 134, 791-796.
- 9) Magaña M, Sanguenza P, Gil-Beristain J, Sánchez-Sosa S, Salgado A, et al. : Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma) : a distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol (1998) 38, 574-579.
- 10) Iwatsuki K, Ohtsuka M, Harada H, Han G-W, Kaneko F : Clinicopathologic manifestations of Epstein-Barr virus-associated cutaneous lymphoproliferative disorders. Arch Dermatol (1997) 133, 1081-1086.
- 11) Iwatsuki K, Xu Z-G, Takata M, Iguchi M, Ohtsuka M, et al. : The association of latent Epstein-Barr virus infection with hydroa vacciniforme. Br J Dermatol (1999) 140, 715-721.
- 12) Nitta Y, Iwatsuki K, Kimura H, Kojima S, Morishima T, et al. : Fatal natural killer cell lymphoma arising in a patient with a crop of Epstein-Barr virus-associated disorders. Eur J Dermatol (2005) 15, 503-506.
- 13) Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, Otsuka M, Hamada T, et al. : Survival rates and prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. Br J Dermatol (2015) 172, 56-63.
- 14) 診断と治療社 : 慢性活動性 EB ウィルス感染症とその類縁疾患の治療ガイドライン 2016. http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline_EB_virus.pdf (平成30年 6 月閲覧)
- 15) Hirai Y, Yamamoto T, Kimura H, Ito Y, Tsuji K, et al. : Hydroa vacciniforme is associated with increased numbers of Epstein-Barr virus-infected $\gamma\delta$ T cells. J Invest Dermatol (2012) 132, 1401-1408.
- 16) Morizane S, Suzuki D, Tsuji K, Oone T, Iwatsuki K : The role of CD4 and CD8 cytotoxic T lymphocytes in the formation of viral vesicles. Br J Dermatol (2005) 153, 981-986.
- 17) Ito, Y, Suzuki R, Torii Y, Kawa K, Kikuta A, et al. : HLA-A*26 and HLA-B*52 are associated with a risk of developing EBV-associated T/NK lymphoproliferative disease. Blood e-Letters (2013) ; <http://www.bloodjournal.org/content/early/2011/11/16/blood-2011-10-381921/tab-e-letters>
- 18) Yang X, Miyawaki T, Kanegane H : SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Int (2012) 54, 447-454.
- 19) Cohen JI, Dropulic L, Hsu AP, Zerbe CS, Krogmann T, et al. : Association of GATA2 Deficiency With Severe Primary Epstein-Barr Virus (EBV) Infection and EBV-associated Cancers. Clin Infect Dis (2016) 63, 41-47.
- 20) Jiang L, Gu ZH, Yan ZX, Zhao X, Xie YY, et al. : Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma. Nat Genet (2015) 47, 1061-1066.
- 21) Yamamoto T, Hirai Y, Miyake T, Hamada T, Yamasaki O, et al. : Epstein-Barr virus reactivation is induced, but abortive, in cutaneous lesions of systemic hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. J Dermatol Sci (2016) 82, 153-159.
- 22) Suzuki D, Tsuji K, Yamamoto T, Fujii K, Iwatsuki K : Production of proinflammatory cytokines without invocation of cytotoxic effects by an Epstein-Barr virus-infected natural killer cell line established from a patient with hypersensitivity to mosquito bites. Exp Hematol (2010) 38, 933-944.
- 23) Yamamoto T, Tsuji K, Suzuki D, Morizane S, Iwatsuki K : A novel, noninvasive diagnostic probe for hydroa vacciniforme and related disorders : Detection of latency-associated Epstein-Barr virus transcripts in the crusts. J Microbiol Methods (2007) 68, 403-407.
- 24) Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, Iwatsuki K : Differential diagnosis of herpetiform vesicles by a non-invasive, molecular method using crusts or blister roofs : Sensitivity, specificity and likelihood ratio. J Dermatol Sci (2016) 84, 358-359.
- 25) Fujiwara S, Imadome K, Takei M : Modeling EBV infection and pathogenesis in new-generation humanized mice. Exp Mol Med (2015) 47 : e135.