

話題の感染症

慢性活動性 EB ウイルス感染症

Chronic active EB virus infection

かね がね ひろ かず あら い まり な やちえ あき ひろ
 金 兼 弘 和¹⁾ : 新 井 真理奈¹⁾ : 谷内江 昭 宏²⁾
 Hirokazu KANEGANE Marina ARAI Akihiro YACHIE

要 旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (chronic active Epstein-Barr virus infection ; CAEBV) は、慢性または反復性の伝染性単核症 (infectious mononucleosis ; IM) 様の症状が長期間継続し、抗 EB ウイルス抗体の異常なパターンを特徴とする疾患として同定された。その後症例の蓄積により、その症状と障害臓器は多岐にわたり、生命を脅かすような合併症の罹病率も高く、予後不良であることがわかってきた。この疾患の本態は感染症というよりはリンパ増殖性疾患と考えるべきであり、EB ウイルス感染細胞が T 細胞か NK 細胞かにより、臨床の特徴や予後が異なるので、感染細胞の同定は欠かせない。抗ウイルス薬療法から造血幹細胞移植に至るまで、種々の治療法が施行されているが、いまだ十分な有効性や安全性が証明された治療法は確立できていないのが現状である。

はじめに

EB ウイルスはアフリカに多い Burkitt リンパ腫由来の培養リンパ球から 1964 年に発見された。γ ヘルペスウイルス亜科に分類されるヒトヘルペスウイルスで、線状の二本鎖 DNA ウイルスであり、潜伏感染ではエピゾームという環状構造をとる。唾液を介して鼻咽頭上皮細胞と B リンパ球に感染し、生涯 B リンパ球に潜伏感染し、免疫抑制時などに再活性化する¹⁾。わが国では、大多数が小児期に感染し、EB ウイルスの初感染は不顕性に経過するのがほとんどであるが、一部の個体では IM を発症する²⁾。

感染年齢が遅いほど、IM 発症の機会が増大するとされている。

一方、EB ウイルスはヒトに感染するヘルペスウイルスでは唯一腫瘍ウイルスとしての側面を持つ。EB ウイルスの腫瘍原性に関与する細胞は、B 細胞 (Burkitt リンパ腫、移植後リンパ球増殖性疾患、Hodgkin リンパ腫)、T 細胞 (鼻性 T/NK リンパ腫)、上皮由来細胞 (咽頭癌、胃癌) など多岐に及ぶ³⁾。EB ウイルス感染後における免疫応答にはナチュラル・キラー (natural killer ; NK) 細胞と細胞障害性 T 細胞が中心的役割を担っている^{4,5)}。液性免疫としては、エンベロープタンパクである gp350 に対する抗体が中和抗体となり、再感染防御の役割をしている。

EB ウイルスに対する免疫異常による疾患で、CAEBV との鑑別が必要なものとして、X 連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome ; XLP) がある。XLP は、1975 年に Purtilo らによって報告され、EB ウイルスに特異的な免疫応答に欠陥を有する免疫不全症で、男児のみに発症する⁶⁾。1998 年にその原因遺伝子が *SAP/SH2D1A* と同定された⁷⁻⁹⁾。XLP は重症でしばしば致死的な IM、B 細胞性腫瘍、異常グロブリン血症を引き起こすことが特徴であり、CAEBV の臨床の特徴と類似しているが、CAEBV では *SAP/SH2D1A* 遺伝子に変異は認められず、XLP とは明らかに異なる疾患であると考えられる^{10,11)}。

I. CAEBV の概要

1. 日本における疫学

年間 10 ~ 20 例程度の発症が報告されている。男

1) 富山大学医学部小児科
 ☎930-0194 富山市杉谷 2630
 2) 金沢大学医学部小児科
 ☎920-8640 金沢市宝町 13-1

1) Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of Toyama
 (2630 Sugitani, Toyama, Toyama)
 2) Department of Pediatrics, Kanazawa University Graduate School of Medicine
 (13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa)

女差はなく、10歳までの小児が大半を占めるが、50歳以上での発症例もある^{12,13)}。

2. CAEBVの臨床的特徴

CAEBVは慢性で再発性のIM様の症状が長期間持続することが特徴で、発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹は高頻度にみられ、臨床的三主徴ともいえる^{13,14)}。その他にも発疹、蚊刺過敏症(heypersensitivity to mosquito bites; HMB)(**図1**)などがみられることも多く¹⁵⁾、病変臓器や臨床症状は多彩である。先天的な免疫学的異常や、その症状を説明しうる感染が他にないことを明らかにすることが重要であり、EBウイルス抗体価の異常のみでCAEBVと診断してはいけない。しばしば認められる合併症としてEBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症(hemophago-



図1 CAEBV患者に合併した蚊刺過敏症

蚊刺部位に紅斑・膨疹から水疱・血疱を形成し、さらに壊死・潰瘍に発展し、創傷治癒が遷延する。発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害などの全身症状も伴う。

cytic lymphohistiocytosis; EBV-HLH)、間質性肺炎、悪性リンパ腫、冠動脈瘤や中枢神経系疾患などがある。CAEBVは生命を脅かすこれらの合併症の罹病率が高い疾患であり、決して予後が良くないことを明記する必要がある^{16~19)}。

3. 病理学的特徴

CAEBVの組織像は、リンパ球浸潤を主体とする非特異的な反応性病変から、びまん性に異型の強いリンパ球が増生している腫瘍性病変まで幅が広い²⁰⁾(**図2A**)。EB virus-encoded RNA (EBER) *in situ* hybridizationにて多数のEBウイルス感染細胞を認める(**図2B**)。

4. 診断基準

Straus²¹⁾は、以下のようなCAEBVの3つの診断基準を提唱した。

- 1) 重篤な病態がEBウイルスの初感染として始まり、かなり異常な抗EBウイルス抗体価、ウイルス capsid 抗原(anti-viral capsid antigens; VCA) IgGが少なくとも5120倍以上、抗初期抗原(anti-early antigens; EA) IgGが少なくとも640倍以上もしくは抗EB核抗原(anti-EB nuclear antigens; EBNA)が2倍より少ない状態が6カ月以上持続すること。
- 2) 間質性肺炎、骨髄を構成する要素の低形成、ぶどう膜炎、リンパ節炎、遷延する肝炎、脾臓肥大といった主臓器の疾患の組織学的な証拠があること。

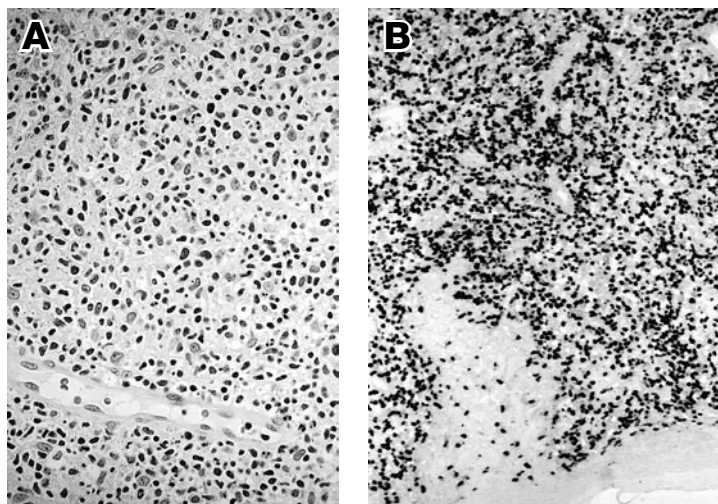


図2 CAEBV患者の皮膚生検所見

- A**: H-E染色。皮下に異型性の強いリンパ球に浸潤を認める。
B: EBER-1 *in situ* hybridization。皮下に浸潤したリンパ球はほとんどEBER-1陽性であり、すなわちEBウイルス感染細胞である。

3) 侵された組織のEBウイルス量が上昇すること。

その後、いくつかのグループから同様の診断基準が提唱されているが、Okanoら^{22, 23)}の診断基準を基にして、著者らが世話人を務めるEBウイルス感染症研究会 (<http://www.ebken.org>) から「慢性活動性EBウイルス感染症 (CAEBV) 診断指針」が2003年に発表され、わが国ではこの診断基準にしたがってCAEBVの診断を行っている(表1)。しかしながらこの診断基準を満たさないが、CAEBVと考えられる症例が存在することも事実である。

II. CAEBVの免疫学的特徴

1. EBウイルス関連抗体価

ほとんどのCAEBV患者でVCA-IgGとEA-IgGの高い抗体価がみられるが、前述のStrausの診断基準にあるような、VCA-IgG \geq 5120、EA-IgG \geq 640、EBNA陰性というすべての条件を満たす症例は限ら

れる¹⁴⁾。特にEBNA陰性例はそれほど多くない。また上咽頭癌と同様にVCA-IgAやEA-IgA陽性をとることも少なくない。

2. 末梢血中のEBウイルス量

リアルタイムPCR法を用いた定量法でEBウイルス量を測定すると、患者の末梢血では末梢血単核球(peripheral blood mononuclear cells; PBMC)でEBウイルス量が高値をとり、診断基準にもあるように $10^{2.5}$ コピー/ μ g DNA以上のEBウイルスゲノムが検出されることが多い¹⁴⁾。血漿中のEBウイルスDNAは、まれに感度以下であることもあるが、PBMCと血漿中のEBウイルスDNAコピー数は相関する⁴⁾。またウイルス量と症状の重症度の関係を見ると、中等度の患者に比べ2つ以上の合併症を持つ患者ではよりウイルス量が多く、特にPBMCにおけるウイルス量との関係において統計学的に有意差が大である。

表1 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ともう。

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、健常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

3. EBウイルスのクローナリティと染色体異常

典型的 CAEBV 患者のほとんどにおいて、EBウイルスのターミナルリピートはモノクローナル（一部はオリゴクローナル）なパターンを示す¹³⁻¹⁵⁾ (図3)。また、染色体異常がある患者とない患者で臨床的な特徴とウイルス学的な特徴を比較すると、統計学的に有意差はみられないものの、染色体異常のある患者ではより悪性度が高い²⁴⁾。これらの所見は CAEBV

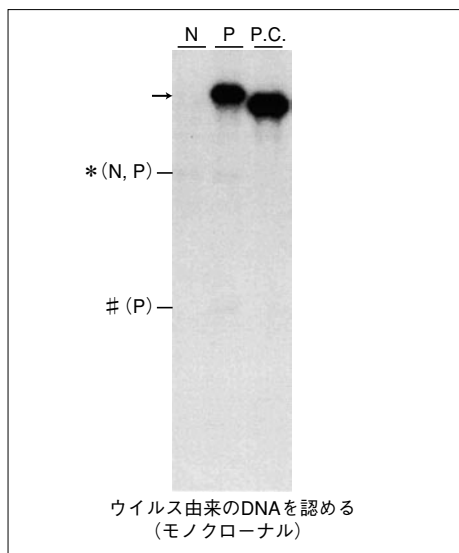


図3 CAEBV患者におけるEBウイルスのターミナルリピート解析

CAEBV患者において単一のバンドが認められ、すなわちモノクローナルな感染を示す。Nは陰性コントロール、Pは患者検体、P.C.は陽性コントロールを示す。

が感染症というよりはむしろリンパ増殖性疾患であることを示唆するものであり、実際、CAEBV患者はしばしば経過中に悪性リンパ腫といった腫瘍に発展することがある²⁵⁾。

4. T細胞型とNK細胞型

主たるEBウイルス感染細胞がT細胞であるか、NK細胞であるかにより、臨床の特徴と予後が異なる¹³⁾。EBウイルス感染細胞の主体がCD3⁺細胞の場合はT細胞型とし、さらにCD4⁺細胞とCD8⁺細胞に分類される。EBV-HLHでは主たるEBウイルス感染細胞はCD8⁺細胞であることがほとんどであり、CAEBVでは主にCD4⁺細胞にEBウイルスが感染していることが多い²⁶⁾ (図4)。特に活性化したT細胞により多くのEBウイルス感染細胞が認められる。CD3⁻かつCD16⁺またはCD56⁺細胞にEBウイルスが感染している場合にはNK細胞型と分類される²⁷⁾。

T細胞型CAEBVは、高熱とVCA-IgGとEA-IgGの抗体価が高いことが特徴である¹⁴⁾。これは、EBウイルスに感染したT細胞が活性化し、インターフェロン γ 、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインを放出した結果、重症な炎症と発熱が引き起こされると考えられている²⁸⁾。一方NK細胞型CAEBVは、HMB、大顆粒リンパ球増加症、IgE抗体価が高いことが特徴である¹⁴⁾。EBウイルス感染細胞の同定は労力を要するが、是非とも検査すべき項目のひとつである。

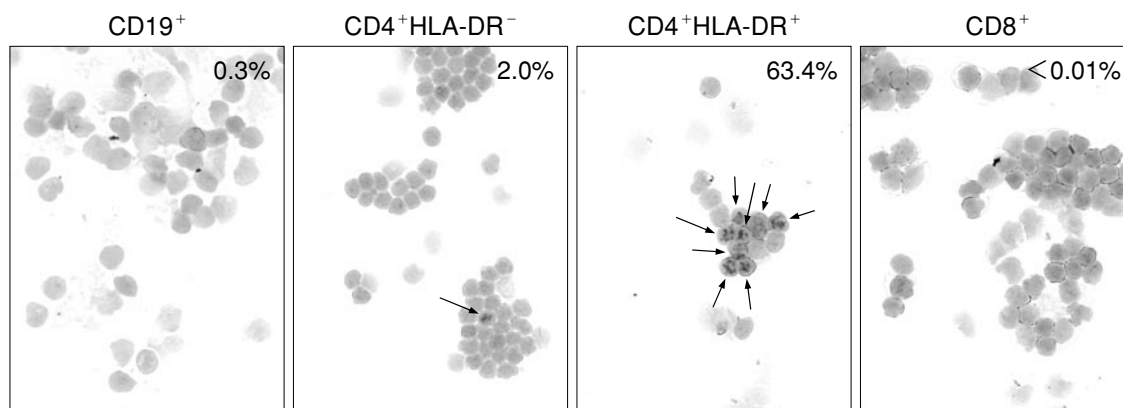


図4 CAEBV患者のリンパ球亜群におけるEBウイルス感染細胞

患者末梢血よりCD19⁺B細胞、HLA-DR⁻(非活性化)CD4⁺T細胞、HLA-DR⁺(活性化)CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞をそれぞれ磁気ビーズ法でソーティング(純度90%以上)して、EBER-1 *in situ* hybridizationを行った。EBウイルスはCD4⁺T細胞、特にHLA-DR⁺(活性化)CD4⁺T細胞に主として感染している(図3と同一症例)。

5. EB ウイルス感染細胞における CD40 と CD40L 共発現

活性化したヘルパー T 細胞は CD40 リガンド (CD40L ; CD154) を発現し、B 細胞上の CD40 と結合して B 細胞の増殖と分化を刺激する。CD40 は腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor ; TNF) レセプターファミリーの一員であり、主に B 細胞、樹状細胞、マクロファージをはじめとする抗原提示細胞上に発現する膜糖タンパクである²⁹⁾。一方で、CD40L は主として活性化した T 細胞で発現し、TNF ファミリーに属する³⁰⁾。CD40L が CD40 へ結合すると、CD40 分子が重合し、この重合は細胞質タンパク質である TNF レセプター会合因子 (TNF receptor-associated factor ; TRAF) が CD40 の細胞内ドメインと会合するのを誘導する⁹⁾。CD40 へ動員された TRAF は、NF- κ B と AP-1 を含む転写因子を活性化し、核内へ移行させるカスケード反応を開始する。

EB ウイルスは、B 細胞において CD40L 発現を誘発し、CD40 と CD40L の共発現を引き起こす³¹⁾。こ

の 2 分子間の相互作用は、細胞生存シグナルを出すことで形質転換において大きな役割を担う。また、今まで EB ウイルス感染による CD40 の CD40L 共発現は B 細胞についてのみ言われてきたが、EB ウイルスに関連した T/NK 細胞の増殖においても、CD40-CD40L シグナルが T 細胞や NK 細胞の不死化を促進しているのではないかと考えられている³²⁾。

Ⅲ. CAEBV の予後

CAEBV は、ほとんど無症状で長期に経過するものから急速に進行するものまでさまざまであるが、一般的に予後は不良であり、約半数の症例が 4.3 年の平均生存期間で死亡する¹³⁾。死因も多様であるが、悪性リンパ腫、肝不全、HLH、心不全、消化管潰瘍/穿孔などが重要である。予後不良因子としては、発症年齢が 8 歳以上、発症時の血小板が $12 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下であることがあげられる¹³⁾。また T 細胞型は NK 細胞型に比べ予後不良であるとされているが、長期的には両型の予後に大きな差はない (図 5)³³⁾。

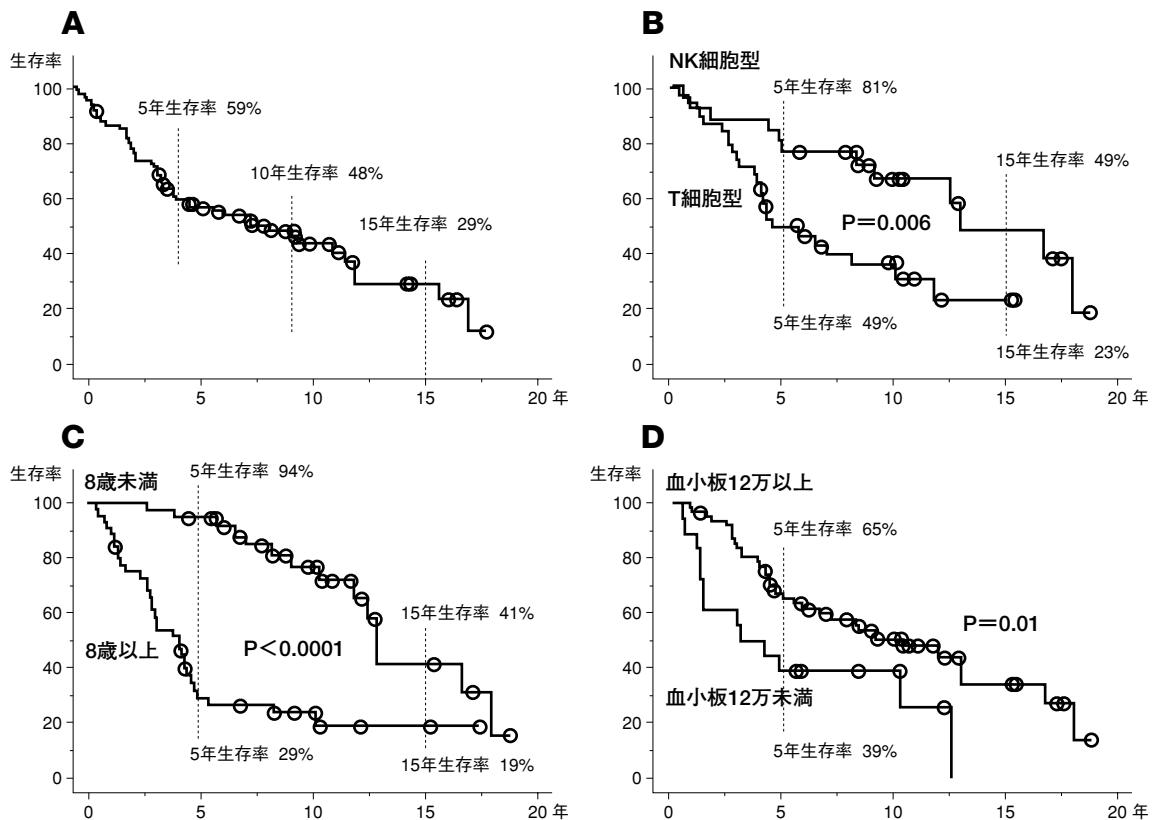


図 5 CAEBV 患者の生存率解析³³⁾

A : 全患者 (80 例)、B : 感染細胞別、C : 発症時年齢別、D : 診断時血小板数別。
Kaplan-Meier 法による解析を示す。

IV. CAEBV の治療

文 献

CAEBV の治療法はいまだ確立していない。抗ウイルス薬（アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン）、免疫賦活療法（IFN- α 、IL-2、 γ グロブリン大量療法）、細胞療法、免疫抑制療法（ステロイド、シクロスポリンA）、など、さまざまな治療法が試みられているが、効果は不十分である。

近年、CAEBV に有効な治療法として、同種骨髄移植が報告されている³⁴⁾。移植を受けた患者でウイルス量が減少し、治癒する症例もあるが、造血幹細胞を移植した患者の約半数の死亡例が報告されるなど、重大な危険も含んでいるため、すべてのCAEBV患者に奨励されるべきではない^{14, 35)}。造血幹細胞移植の適応は、免疫調整剤や併用化学療法に反応性がないなどの限定された症例において、考慮されるべきである。治療強度を弱めた移植前処置（reduced intensity regimen ; RIC）の導入により、移植関連合併症の頻度を少なくしようとする試みが近年行われ、造血幹細胞移植の移植症例が増加し、治療成績も向上しているようである³⁶⁾。しかし、RICの内容、移植の時期等についてはまだ日本全体としてのコンセンサスが得られておらず、今後の検討課題である。また前述のようにEBウイルス感染T細胞、NK細胞においてCD40-CD40Lが細胞増殖に関与しているとの報告から、このシグナル系を抑えるべく治療への応用も期待される。

おわりに

CAEBV は、EBウイルス感染によるリンパ増殖性疾患としてとらえられており、予後は不良である。臨床的特徴や障害臓器、病理学的特徴や程度は多彩であり、診断基準の設定が困難であるが、ほとんどのCAEBV患者において、抗EBウイルス抗体の異常パターンのみならず、末梢血中で大量のEBウイルスDNAが検出され、EBウイルスがT/NK細胞にモノクローナルに感染するという特徴を有する。治療法については現段階では唯一の根治療法は造血幹細胞移植であるが、より安全で効果的な移植療法の確立が望まれる。

- 1) Sixbey JW, Yao QY.: Immunoglobulin A-induced shift of Epstein-Barr virus tissue tropism. *Science* **255** : 1578-1580, 1992.
- 2) Kanegane H, Kanegane C, Yachie A, Miyawaki T, Tosato G.: Infectious mononucleosis as a disease of early childhood in Japan caused by primary Epstein-Barr virus infection. *Acta Paediatr Jpn* **39** : 166-171, 1997.
- 3) Kanegane H, Nomura K, Miyawaki T, Tosato G.: Biological aspects of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes in chronic active EBV infection and associated malignancies. *Crit Rev Oncol/Hematol* **44** : 239-249, 2002.
- 4) Hislop AD, Annels NE, Gudgeon NH, Leese AM, Rickinson AB.: Epitope-specific evolution of human CD8⁺ T cell responses from primary to persist phase of Epstein-Barr virus infection. *J Exp Med* **195** : 893-905, 2002.
- 5) Rickinson AB, Moss DJ.: Human cytotoxic T lymphocyte responses to Epstein-Barr virus infection. *Annu Rev Immunol* **15** : 405-431, 1997.
- 6) Purtilo DT, Cassel, CK, Yang JP, Harper R.: X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet* **i** : 935-941, 1975.
- 7) Sayos J, Wu C, Morra M, *et al.*: The X-linked lymphoproliferative disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* **395** : 462-469, 1998.
- 8) Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, *et al.*: Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease from mutations is an SH2-domain encoding gene. *Nature Genet* **20** : 129-135, 1998.
- 9) Nichols KE, Harkin DP, Levitz S, *et al.*: Inactivating mutations in SH2-encoding gene in X-linked lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* **95** : 13765-13770, 1998.
- 10) Sumazaki R, Kanegane H, Osaki M, *et al.*: *SH2D1A* mutations in Japanese males with severe Epstein-Barr virus-associated illnesses. *Blood* **98** : 1268-1270, 2001.
- 11) Sumegi J, Huang D, Lanyi A, *et al.*: Correlation of mutations of the *SH2D1A* gene and Epstein-Barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* **96** : 3118-3125, 2000.
- 12) Ishihara S, Okada S, Wakiguchi H, Kurashige T, Morishima T, Kawa-Ha K.: Chronic active Epstein-Barr virus infection in children in Japan. *Acta Paediatr* **84** : 1271-1275, 1995.
- 13) Kimura H, Morishima T, Kanegane H, *et al.*: Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* **187** : 527-533, 2003.
- 14) Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, *et al.*: Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* **98** : 280-285, 2001.
- 15) Ishihara S, Okada S, Wakiguchi H, Kurashige T, Hirai K,

- Kawa-Ha K.: Clonal lymphoproliferation following chronic active Epstein-Barr virus infection and hypersensitivity to mosquito bites. *Am J Hematol* **54** : 276-281, 1997.
- 16) Schooley RT, Carey RW, Miller G, *et al.*: Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis. Clinical and serologic features and response to antiviral chemotherapy. *Ann Intern Med* **104** : 636-643, 1986.
 - 17) Jones J, Shurin S, Abramowsky C, *et al.*: T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* **318** : 733-741, 1988.
 - 18) 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.
 - 19) Ohga S, Takada H, Honda K, *et al.*: Central nervous system T-cell lymphoproliferative disorder in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* **21** : 42-46, 1999.
 - 20) Ohshima K, Suzumiya J, Sugihara M, *et al.*: Clinicopathological study of severe chronic active Epstein-Barr virus infection that developed in association with lymphoproliferative disorder and/or hemophagocytic syndrome. *Pathol Int* **48** : 934-943, 1998.
 - 21) Straus SE.: The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* **157** : 405-412, 1988.
 - 22) Okano M, Matsumoto S, Osato T, Sakiyama Y, Thiele GM, Purtilo DT.: Severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. *Clin Microbiol Rev* **4** : 129-135, 1991.
 - 23) Okano M, Kawa K, Kimura H, *et al.*: Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol* **80** : 64-69, 2005.
 - 24) Ohshima K, Suzumiya J, Ohga S, Ohgami A, Kikuchi M.: Integrated Epstein-Barr virus (EBV) and chromosomal abnormality in chronic active EBV infection. *Int J Cancer* **71** : 943-947, 1997.
 - 25) Kanegane H, Bhatia K, Gutierrez M, *et al.*: A syndrome of peripheral blood T-cell infection with Epstein-Barr virus (EBV) followed by EBV-positive T-cell lymphoma. *Blood* **91** : 2085-2091, 1998.
 - 26) Kasahara Y, Yachie A, Takei K, *et al.*: Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Blood* **98** : 1882-1888, 2001.
 - 27) Kawa-Ha K, Ishihara S, Ninomiya T, *et al.*: CD3-negative lymphoproliferative disease of granular lymphocytes containing Epstein-Barr viral DNA. *J Clin Invest* **84** : 51-55, 1989.
 - 28) Ohga S, Nomura A, Takada H, *et al.*: Epstein-Barr virus (EBV) load and cytokine gene expression in activated T cells of chronic active EBV infection. *J Infect Dis* **183** : , 2001.
 - 29) van Kooten C, Banchereau J.: Function of CD40 on B cells, dendritic cells and other cells. *Curr Opin Immunol* **9** : 30-37, 1997.
 - 30) Banchereau J, Bazan F, Blanchard D, *et al.*: The CD40 antigen and its ligand. *Annu Rev Immunol* **12** : 881-922, 1994.
 - 31) Imadome K, Shirakata M, Shimizu N, Nonoyama S, Yamanashi Y.: CD40 ligand is a critical effector of Epstein-Barr virus in host cell survival and transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* **100** : 7836-7840, 2003.
 - 32) Imadome K, Shimizu N, Arai A, *et al.*: Coexpression of CD40 and CD40 ligand in Epstein-Barr virus-infected T and NK cells and their role in cell survival. *J Infect Dis* **192** : 1340-1348, 2005.
 - 33) 木村 宏、河 敬世、大石 勉、他.: 慢性活動性EBウイルス感染症の長期予後について. *日児誌* **110** : 1578-1580, 2006.
 - 34) Okamura T, Hatsukawa Y, Arai H, Inoue M, Kawa K.: Blood stem-cell transplantation for chronic active Epstein-Barr virus with lymphoproliferation. *Lancet* **356** : 223-224, 2000.
 - 35) Gotoh K, Ito Y, Shibata-Watanabe Y, *et al.*: Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **46** : 1525-1534, 2008.
 - 36) Sato E, Ohga S, Kuroda H, *et al.*: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease in Japan. *Am J Hematol* **83** : 721-727, 2008.