

# 造血細胞移植 ガイドライン

ウイルス感染症の予防と治療

## EBウイルス関連リンパ増殖症

2018年2月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

## 目 次

はじめに .....	1
本ガイドラインの限界limitations .....	1
I. 概念・疫学 .....	1
1. EBVとその感染症式 .....	1
2. EBV感染とPTLD .....	1
3. 危険因子 .....	1
4. 臨床徴候 .....	2
II. 検査・診断・分類・定義 .....	2
1. 検査法とその特徴 .....	2
2. 早期発症と晩期発症 .....	3
3. 初感染と再活性化 .....	3
4. 進展度による分類 .....	3
5. 診断の確定度による分類 .....	3
6. 病理組織のWHO分類 .....	3
III. 予防・治療・予後 .....	4
1. 制御手段 .....	4
2. 制御戦略 .....	4
3. EBV特異的CTL療法 .....	5
IV. 治療における特記事項 .....	6
1. 中枢神経系EBV <sup>+</sup> B-PTLD .....	6
2. 単形性PTLD (Monomorphic PTLD) .....	6
3. EBV関連T/NK-PTLD .....	6
4. EBV陰性PTLD .....	6
5. 初感染EBV .....	6
V. そのほか考慮すべき事項 .....	6
1. 感染症か腫瘍性疾患か .....	6
2. EBVや感染細胞の由来 .....	7
3. WHO分類 .....	7
参考文献 .....	7

---

## はじめに

エプスタイン・バールウイルス (Epstein-Barr virus: EBV) はときに、造血細胞や臓器の移植後の患者にリンパ増殖症 (lymphoproliferative disease; LPD) を引き起こす。このLPDは、移植後の重篤な合併症のひとつである。近年ではEBV関連LPD (EBV-associated LPD; EBV<sup>+</sup> LPD) のハイリスク患者において血液中EBV-DNAを定量し、閾値を越えれば抗体製剤による先制治療を行う試みが各施設でなされている。

## 本ガイドラインの限界 limitations

EBVが関連する移植後LPD (post-transplant LPD; PTL D) を、保険診療下でマネージするには限界がある。Rituximabの適応にCD20陽性B細胞LPDが追加されたが、先制治療の決め手となる血液中EBV-DNA定量は保険適応外である。そのような中で本邦各施設から臨床研究が重ねられ、海外の臨床データも参考にしながら、アルゴリズムは整いつつある。よって本ガイドラインは参考であり、将来の新知見によって改訂されるべきである。

## I. 概念・疫学

### 1. EBVとその感染症式

EBVは、ヒトヘルペスウイルス4型 (Human herpesvirus 4; HHV-4) とも呼ばれる。主たる感染細胞はB細胞 (Bリンパ球) であるが、初感染では咽頭上皮細胞にも感染しつつ、感染力のあるウイルス粒子を放出する (溶解感染lytic infection)。しかし同時に溶解感染は強力な免疫原性を有し、主にEBV特異的細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T cell; CTL)、そのほかNK細胞などにより免疫的制御を受け、以降は一部のB細胞に生涯にわたって潜伏感染latent infectionすることになる。なおEBVはTないしNK細胞 (T/NK細胞) にも感染しうるが、感染メカニズムは今なお不明である。

### 2. EBV感染とPTLD

典型的なPTLDは、EBVによるB細胞LPD (B-cell LPD) であり、感染様式は潜伏感染である。特に同種造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) の後では、「免疫再構築前であること」と「免疫抑制剤の投与」の両者による免疫抑制状態 (特にT細胞免疫不全) をベースに発症する。同種HSCT後のPTLD発症率は、約1.0%であるが<sup>1)</sup>、以下で述べる危険因子によっては発症率が10倍以上となる。発症時期はHSCT後60~90日をピークとし、HSCT後1か月から6か月未満の間に73%が、6か月以降1年までの間に9%が発症している<sup>1)</sup>。HSCT後1か月未満の発症は見られなかった一方、1年以降でもまれに発症しうる<sup>1)</sup>。そのほか非典型的なPTLDとして、T/NK細胞PTLD、EBVの関与しないPTLDなどがある。

### 3. 危険因子

EBV<sup>+</sup>PTLDの危険因子を表1に示した。これらの因子により、EBV DNA-emiaの発生率は50%以上 (2例に1例以上)<sup>2)</sup>、PTLDの発症率は10%以上となりうる<sup>1,2)</sup>。患者とドナーの抗EBV抗体価 (実臨床の最小限はVCA IgG) はあらかじめ検査しておくべきである。患者がEBV既感染である場合、臍帯血移植やEBV未感染者からの移植は、患者既感染のEBV (endogenous EBV) が排除されること

がある一方で、(排除されない場合は)危険因子にもなる。自家HSCT後にもリスクは低いが発症しうる。移植前6か月以内に抗CD20単クローン抗体製剤rituximabを用いた場合、危険因子を有していてもEBV再活性化の危険度は上がらないとする報告がある<sup>3)</sup>。T細胞のみをin vivo purgingする抗胸腺細胞グロブリン製剤と異なり、抗CD52単クローン抗体製剤alemtuzumabは、B細胞も除去するため危険度を上げないという考えもあるが、やはり危険因子だとする報告もある<sup>3)</sup>。

表1. EBV<sup>+</sup> PTLDの危険因子

時期	項目	備考
移植前	HSCT歴あり	複数回目のHSCT.
	原疾患	原疾患が「原発性免疫不全症」.
移植時	T-cell除去	Purgingはex vivoでもin vivoでも危険因子となる.
	HLA不一致	(PTCYは危険度を上げない)
	EBV既感染患者	臍帯血移植や、EBV未感染者からの移植は危険因子.
移植後	急性GVHD	重症のGVHD. 強力な免疫抑制剤の使用.
	慢性GVHD	広範なGVHD. 強力な免疫抑制剤の使用.

移植前に患者とドナーの抗EBV抗体価を検査しておくべきである。

#### 4. 臨床徴候

PTLDはたいてい全身疾患として発症する。すなわち発熱、倦怠感、リンパ節腫脹(Waldeyer咽頭輪を含む)、肝逸脱酵素の上昇を伴い、しばしば急速に進行して死に至る。節外病変としては、肝、脾、消化管、腎、気道、中枢神経系に好発する<sup>4)</sup>。

## II. 検査・診断・分類・定義

### 1. 検査法とその特徴

検査法を表2に示した。定量値の国際標準化が進められつつある。血液中EBV-DNAの定量は、EBV<sup>+</sup> PTLD発症の高危険度群において、PTLDを早期予測し先制治療を考慮するバイオマーカーとされている。

表2. 検査項目とその特徴

カテゴリー	項目	備考
血液	EBV PCR	EBV-DNA load(定量PCR法). 感度, 特異度とも高い. 検体としては全血のほか, 有核細胞, 血漿でも施行が可能.
	その他	その他リンパ球サブセット, CD20発現の有無, クロナリティー(FCM, Southern法).
生検	EBV ISH	EBER染色の感度が高い. ほかにLMP-1, EBNA-1など.
	病理診断	WHOの病理分類に従い診断する. 第4版(2008年)に対する改訂版の骨子が2016年に示された.
	その他	細胞浮遊することで, 血液と同様の検査が可能.
画像	—	MRIのほか, CT, エコー検査も可能. 近年はPETの有用性が注目されている.
その他	—	髄液などでも, 血液と同様の検査が可能.

ISH: in situ hybridization.

## 2. 早期発症と晩期発症

移植後1年未満で発症するものを早期発症 early-onset PTLD、1年以降に発症するものを晩期発症 late-onset PTLDとする。晩期発症はまれで、EBVの関与しない例も見られるなど、非典型的なPTLDの割合も増加する。

## 3. 初感染と再活性化

EBV感染(EBV infection)には、初感染と再活性化がある。EBV再活性化(EBV reactivation)はEBV既感染者に見られ、潜伏感染 latent infection しているEBVの再燃(recurrent EBV infection)である。再活性化では多くの場合、EBV DNA血症(EBV DNA-emia)から、EBV感染症EBV infectious disease(EBV関連疾患EBV-associated disease、EBV<sup>+</sup> PTLD)へと進展する。通常、既感染は抗体価(主としてVCA IgG)で判断される。

初感染(primary EBV infection)は、EBV未感染者にEBVが検出されるようになる。EBVの初感染は、溶解感染 lytic infection である。無症状であることも、伝染性単核球症を呈することもある。この初感染に引き続いてPTLDを発症してくることもある。

## 4. 進展度による分類

EBV DNA-emiaはEBV-DNAが血液中に検出されることである。EBV感染症あるいはEBV関連疾患EBV-associated diseaseは、組織や臓器での増殖を伴う症候をもって定義されるLPDである。明らかなEBV DNA-emiaをとらず、したがって血液中EBV DNA量が低いままEBV<sup>+</sup> PTLDを発症する例外もある<sup>4)</sup>。

## 5. 診断の確定度による分類

EBV感染症(EBV disease)の診断は確定度により proven と probable に分けられる(possible という範疇はない)。白血病における感染症の欧州会議(European Conference on Infections in Leukemia; ECIL)ガイドラインに示されるEBV disease(EBV<sup>+</sup> PTLD)の定義を以下に掲載する<sup>5)</sup>。ここでEBV DNA-emiaのみ(発熱を伴う場合も含む)では発病前段階であり、EBV diseaseの範疇には含まれない。

確定診断(確診) proven EBV disease: 組織や臓器の腫大がEBVの増殖によると生検で確認された場合をいう。不確定診断(疑診) probable EBV disease: 組織や臓器の腫大を認め、生検が行われていないが、EBV以外の疾患が否定され、EBV DNA-emiaを認めることで定義される。

## 6. 病理組織のWHO分類

WHO分類第4版(2008年)の改訂骨子が2016年に示された(表3)<sup>6)</sup>。形質細胞過形成 Plasmacytic hyperplasia PTLDおよび伝染性単核球症様 Infectious mononucleosis PTLDはリンパ節や扁桃に発生し、リンパ節構造は保たれる。WHO分類2008年版では両者を「早期病変 early lesions」としてまとめられていた<sup>7)</sup>。ポリクローナルな病変であり、免疫抑制剤の減量や中止でも治癒しうる。さらに進行したPTLDではリンパ節構造は破壊される。多形性 Polymorphic PTLDでは単クローン性の増殖を示すことが多いが、浸潤するB細胞は様々な分化段階にある多彩な細胞集団で構成され、通常の悪性リンパ腫にはあてはまらない。PTLDの病理分類としては以上の3型が主たるものである。

単形性 Monomorphic PTLDでは通常の悪性リンパ腫の病型分類が併記され、B細胞LPDのみならず、ときにT/NK細胞LPDが見られる。単形性 Monomorphic PTLDではEBV陰性例も存在する。B細胞LPDの主たる病型はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫である。T/NK細胞LPDの病型としては末梢性Tリンパ腫と肝脾型T細胞リンパ腫が多く、EBVが関連するのは30～40%である<sup>8,9)</sup>。古典的ホジキンリンパ腫様 Classical Hodgkin lymphoma PTLDでも通常の古典的ホジキンリンパ腫の病型分類が併記される。単形性PTLDや古典的ホジキンリンパ腫様PTLDでは、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異は通常認めない。

表3. PTLDの病理分類 (WHO第4版2016年改訂版)

カテゴリー	EBVの関与	クロナリティ	備考
形質細胞過形成PTLD (Plasmacytic hyperplasia PTLD)	◎常に	多(ほぼ)	2008年版の「早期病変」のひとつ、典型的なPTLD、形質細胞の増加を伴う。
伝染性単核球症様PTLD (Infectious mononucleosis PTLD)	◎常に	多(ほぼ)	2008年版の「早期病変」のひとつ、典型的なPTLD、芽球の増殖を伴う。
開花型濾胞過形成PTLD (Florid follicular hyperplasia PTLD)	×なし	多(ほぼ)	2008年版の「早期病変」の亜型。
多形性PTLD (Polymorphic PTLD)	○大抵	単(大抵)	典型的なPTLD。Reed-Sternberg細胞(RS細胞)に類似の大型細胞もしばしば見られる。
単形性PTLD (Monomorphic PTLD)			
B-cell PTLD	○大抵	単(常に)	通常为非ホジキンリンパ腫に従い病理組織分類される。
T/NK-cell PTLD	△時に	単(常に)	通常为非ホジキンリンパ腫に従い病理組織分類される。
古典的ホジキンリンパ腫型PTLD (Classical Hodgkin lymphoma PTLD)	○大抵	—	CD30とCD15が陽性で典型的なRS細胞を認める「古典的ホジキンリンパ腫型PTLD」といえるタイプはまれである。

### Ⅲ. 予防・治療・予後

典型的PTLDを対象とする。すなわちEBV<sup>+</sup>B-LPDの、早期病変から多形性PTLDが含まれる。

#### 1. 制御手段

制御手段は6種類ある：①免疫抑制剤の減量(immunosuppressant reduction; ISR)、②抗体療法(主にrituximab)、③ドナーリンパ球輸注、④EBV特異的細胞傷害性T細胞(CTL)、⑤抗がん剤による(多剤併用)化学療法、⑥放射線療法である(表4)。EBVに有効な抗ウイルス薬は無い。

ISRは、HSCT後ではGVHDに(臓器移植後では拒絶に)注意する必要があるとあり、漸減するなど慎重に対応する。Rituximabの反復投与で抵抗性を示してくる場合がある。その機序として表面抗原CD20のdown regulationが知られている<sup>10)</sup>。

#### 2. 制御戦略

制御戦略は3相に分けられる：予防prophylaxis、先制治療preemptive therapy、(PTLD発症後の)治療treatmentである(表4)。予防としては、高危険度(EBV<sup>+</sup>PTLDの危険因子を有する)群に対しrituximabが前処置の段階で用いられることがあるが、移植直後のrituximab予防投与では、非投与群と比較してPTLD発症率や全生存率に有意差がないとする報告もある<sup>11)</sup>。

高危険度群の同種HSCTでは、先制治療が各施設で試みられている。そこでは血液中のEBV-DNA量がモニターされる。そしてEBV DNAemiaが閾値を越えたところで先制治療が行われる。閾値は現在のところ、施設と測定系に依存しているが、EBV 10,000 copy/mL(全血中)がひとつの目安である<sup>2)</sup>。現在の先制治療はrituximab(ただし先制治療としては保険適応外；添付文書の効能・効果は「免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患」)が多くの場合で第1選択として用いられ、375 mg/m<sup>2</sup>/回の1～4回投与(複数回投与なら1週間ごとなど)が頻用される。米国ペーラー医科大学でもEBV-DNAがモニタリングされ、可能であればISRを考慮しつつも、先制治療/初期治療としてrituximabを投与している(なお無効例にはDLIか化学療法、あるいはCTL療法が考慮されるが、局所病変の場合には外科的切除も考慮される)<sup>12)</sup>。

HSCT後にEBV<sup>+</sup>PTLDと(確定または不確定)診断された場合、ISR単独では不十分なことが多い

表4. EBV<sup>+</sup> PTLDの予防と治療

カテゴリー	一般的事項	予防 prophylaxis	先制治療 preemptive therapy	発症後の治療 treatment
対象	制御戦略には右の通り、3段階の phase がある。	高危険度群に対して(ただし一般的には介入せず、血中EBV-DNA量がモニターされるにとどまる)。	血中EBV-DNA量が閾値を越えた例に対して(ときにEBVが低値の例あり)。	EBV <sup>+</sup> PTLDが(確定または不確定)診断された場合、ただちに開始する。
免疫抑制剤の減量 (ISR)	HSCT後に、単独では不十分。	—	単独では不十分ゆえ無理しない。他の手段と併用。GVHDの危険性を伴う。	単独では不十分ゆえ無理しない。他の手段と併用。GVHDの危険性を伴う。
抗体療法(主に rituximab)	第1選択。しばしば標的細胞がCD20の発現を失い、効かなくなる。	一般的ではない。EBV DNA血症に対する予防効果はある。しかし生命予後には寄与しない。	第1選択。Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> /回を1~4回投与(1週間ごと)。	第1選択。Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> /回を1~4回投与(1週間ごと)。
ドナーリンパ球輸注 (DLI)	第2選択。	予防として一般的には用いない。	第2選択。先制療法としては一般的ではない。GVHDの危険性を伴う。	第2選択(ドナーが availableであれば)。GVHDの危険性は伴う。
EBV特異的細胞傷害性T細胞 (EBV-CTL)	GVHDの危険性は低く、効果は期待できる。一般には使えない。	一般臨床には用いられていない。効果は期待できる。	一般臨床には用いられていない。効果は期待できる。	一般臨床には用いられていない。効果は期待できる。第3者EBV-CTLのバンキングも米英で行われている。
抗がん剤(多剤併用を含む)	第2選択。	—	—	第2選択(または救援療法)。薬剤毒性の危険性を伴う。R-CHOPなど。
放射線療法	局所療法。	—	—	局所療法として、適応は限られる。

EBVに臨床上有効な抗ウイルス薬はない。限られた局所病変には、外科的切除も考慮される。

(臓器移植後ではISRが第1選択となる)。初期治療として現在ではrituximabが用いられ、ISRが併用されることもある。Foxらは、第1選択がrituximabで有効率は70%、その無効例には第2選択としてDLIが期待でき、化学療法は効果が劣る点で救援療法と報告している<sup>4)</sup>。救援療法では、rituximabの反応性が残っている場合はrituximab併用化学療法(R-CHOPなど)なども行われる。Dierickxらの報告でも第1選択がrituximab、第2選択はR-CHOP(4コース)かDLI、または外科的切除/放射線照射(局所病変の場合)で、第3選択でその他の化学療法とされている<sup>13)</sup>。

### 3. EBV特異的CTL療法

ドナーなどから培養増幅したEBV特異的CTLによる細胞療法が試験的に行われている<sup>12)</sup>。問題は技術と設備、そして費用と日数(数週間)が必要な点、そして最近は再生医療法による制約も加わった。日数のかからない方法は主にドイツで行われている、EBV特異的なペプチド刺激に反応したInterferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ )産生T細胞を、抗IFN $\gamma$ 特異的抗体と磁気ビーズで捉えるIFN $\gamma$  capture法である<sup>14)</sup>。英米では、ボランディアドナーからあらかじめEBV特異的CTLを培養増幅してバンクしておく、必要時にはその中でHLAが最もマッチしたものを投与する、第三者CTL療法(third-party CTL療法)の体制が構築されつつある<sup>15, 16)</sup>。

## IV. 治療における特記事項

### 1. 中枢神経系EBV<sup>+</sup> B-PTLD

標準療法はなく、通常のEBV<sup>+</sup> B-cell PTLDと同様のアプローチ(抗体製剤や細胞療法など)、B細胞性非ホジキンリンパ腫のアプローチ(R-CHOP、大量メソトレキセート点滴静注、大量シタラビン点滴静注など)、放射線療法などが用いられる<sup>2)</sup>。特殊なアプローチとして、rituximabの髄注が報告されている(保険適応外)<sup>17)</sup>。

### 2. 単形性PTLD (Monomorphic PTLD)

単形性PTLDでも、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合は上述の典型的PTLDと同様に治療される<sup>13)</sup>。他の組織型ではPTLDとしてではなく、悪性リンパ腫として病型に従った通常の化学療法が選択される<sup>13)</sup>。

### 3. EBV関連T/NK-PTLD

全PTLDの中でT/NK-PTLDは約10%で、ほとんどはT細胞性である<sup>8)</sup>。その85%は移植後1年以降に発症している<sup>8)</sup>。標準療法はなく、通常のT/NK-細胞悪性リンパ腫と同様のアプローチ(各種の化学療法)が用いられる<sup>2)</sup>。生存率は約20%と不良である<sup>8)</sup>。

### 4. EBV陰性PTLD

臓器移植後の報告では、主に晩期PTLDとして発症し、移植後5年以降でもしばしばみられる<sup>18)</sup>。一般的に予後不良であるPTLDとしてではなく、通常の悪性リンパ腫として、病型に合った化学療法プロトコルで治療される<sup>2)</sup>。なお同種HSCT後と異なり、臓器移植後では、ISR単独でもEBV<sup>+</sup> B-PTLDの場合と同程度に奏効するとの報告がある<sup>19)</sup>。

### 5. 初感染EBV

初感染は、文字通りprimary EBV infectionであることも、下述するsecondary primary infectionであることもある。そして発症様式も、無症状であったり、伝染性単核球症や初感染EBV関連リンパ組織球症(primary EBV-associated lymphohistiocytosis; primary EBV-HLH)を呈したり、さらに引き続いてEBV<sup>+</sup> B-LPDへ移行することもある<sup>20)</sup>。それぞれの病型に合わせて治療介入し、場合によってはR-CHOPなども選択肢となる<sup>20)</sup>。

## V. そのほか考慮すべき事項

### 1. 感染症か腫瘍性疾患か

ECILガイドラインにおいて、本疾患は“EBV disease/EBV<sup>+</sup> PTLD”と表記されている<sup>5)</sup>。すなわちEBVが惹き起こす本移植後合併症は、感染症であると同時に、リンパ球が増殖する腫瘍性疾患でもある<sup>6)</sup>。さらには両者の狭間で、多臓器不全から致死的経過をとり得る本疾患は、いわゆる“その他の移植後合併症”としても扱われる。だがこの多面性こそEBVのuniqueな特徴であり<sup>21)</sup>、無理に多面性を否定せず、TRUMPデータ管理においてもEBV関連疾患は感染症、腫瘍性疾患(二次がん)、その他の合併症のそれぞれで項目が立てられている。TRUMPデータを解析する場合にも注意を要する。

## 2. EBVや感染細胞の由来

同種HSCT後の場合のPTLD細胞は大抵ドナー由来である(臓器移植後の場合は大抵レシピエント由来)。EBVは患者由来(endogenous EBV)か移植片由来(exogenous EBV, donor origin)か、どちらの場合もあろうが、詳細に検討されたことはない。患者がEBV既感染、ドナーがEBV未感染の場合、移植に際してEBVが患者体内から排除される可能性がある<sup>22,23)</sup>。移植前後ともEBV未感染の患者、あるいは移植でEBVが排除された患者の場合、その後に第3者からEBVの感染(exogenous EBV, third-party origin)を受ける可能性がある。移植でEBVが排除された患者の場合、これは「第2の初感染(secondary primary infection)」と呼ばれる<sup>20)</sup>。EBVおよび感染細胞の2つの観点からそれぞれのoriginを考察することが(しばしば困難であるが)理想であり、EBV<sup>+</sup>PTLDの病因、病態へのより深い理解に繋がるものと考えている。

## 3. WHO分類

本ガイドラインの作成から公開までの間に新しく、病理組織の「WHO分類2008年版」の改訂版(2017年)が発刊された。参考にさせていただきたい。Swerdlow SH, Carapo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. 2017. IRAC WHO Classification of Tumours.

## 参考文献

1. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socié G, Kingma DW, Banks PM, Jaffe ES, Sale GE, Horowitz MM, Witherspoon RP, Shriner DA, Weisdorf DJ, Kolb HJ, Sullivan KM, Sobocinski KA, Gale RP, Hoover RN, Fraumeni JF Jr, Deeg HJ. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood*. 1999; 94 (7) : 2208-2216.
2. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P on behalf of the Sixth European Conference on Infections in Leukemia, a joint venture of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT-IDWP), the Infectious Diseases Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN). Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016; 101 (7) : 803-811. Review.
3. Burns DM, Rana S, Martin E, Nagra S, Ward J, Osman H, Bell AI, Moss P, Russell NH, Craddock CF, Fox CP, Chaganti S. Greatly reduced risk of EBV reactivation in rituximab-experienced recipients of alemtuzumab-conditioned allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51 (6) : 825-832.
4. Fox CP, Burns D, Parker AN, Peggs KS, Harvey CM, Natarajan S, Marks DI, Jackson B, Chakupurakal G, Dennis M, Lim Z, Cook G, Carpenter B, Pettitt AR, Mathew S, Connelly-Smith L, Yin JA, Viskaduraki M, Chakraverty R, Orchard K, Shaw BE, Byrne JL, Brookes C, Craddock CF, Chaganti S. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder following in vivo T-cell-depleted allogeneic transplantation: clinical features, viral load correlates and prognostic factors in the rituximab era. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49 (2) : 280-286.
5. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, Ljungman P,

- Engelhard D; Second European Conference on Infections in Leukemia. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43 (10) : 757-770.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016; 127 (20) : 2375-2390.
  7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2008.
  8. Swerdlow SH. T-cell and NK-cell posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127 (6) : 887-895.
  9. Hoshida Y, Li T, Dong Z, Tomita Y, Yamauchi A, Hanai J, Aozasa K. Lymphoproliferative disorders in renal transplant patients in Japan. *Int J Cancer.* 2001; 91 (6) : 869-875.
  10. Muramatsu H, Takahashi Y, Shimoyama Y, Doisaki S, Nishio N, Ito Y, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Ito M, Kojima S. CD20-negative Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease refractory to rituximab in a patient with severe aplastic anemia. *Int J Hematol.* 2011; 93 (6) : 779-781.
  11. Dominiotto A, Tedone E, Soracco M, Bruno B, Raiola AM, Van Lint MT, Geroldi S, Lamparelli T, Galano B, Gualandi F, Frassoni F, Bacigalupo A. In vivo B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47 (1) : 101-106.
  12. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood.* 2009; 114 (19) : 4002-4008.
  13. Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood.* 2015; 126 (20) : 2274-2283.
  14. Moosmann A, Bigalke I, Tischer J, Schirrmann L, Kasten J, Tippmer S, Leeping M, Prevalsek D, Jaeger G, Ledderose G, Mautner J, Hammerschmidt W, Schendel DJ, Kolb HJ. Effective and long-term control of EBV PTLN after transfer of peptide-selected T cells. *Blood.* 2010; 115 (14) : 2960-2970.
  15. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, Higgins CD, Urquhart G, Wingate P, Burns D, McAulay K, Turner M, Bellamy C, Amlot PL, Kelly D, MacGilchrist A, Gandhi MK, Swerdlow AJ, Crawford DH. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood.* 2007; 110 (4) : 1123-1131.
  16. Barker JN, Doubrovina E, Sauter C, Jaroscak JJ, Perales MA, Doubrovin M, Prockop SE, Koehne G, O'Reilly RJ. Successful treatment of EBV-associated posttransplantation lymphoma after cord blood transplantation using third-party EBV-specific cytotoxic T lymphocytes. *Blood.* 2010; 116 (23) : 5045-5049.
  17. Bonney DK, Htwe EE, Turner A, Kelsey A, Shabani A, Hughes S, Hughes I, Wynn RF. Sustained response to intrathecal rituximab in EBV associated Post-transplant lymphoproliferative disease confined to the central nervous system following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 58 (3) : 459-461.
  18. Leblond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L, Gandjbakhch I, Binet JL, Raphael M. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol.* 1998; 16 (6) : 2052-2059.
  19. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, Choi S, Stadtmauer EA, Schuster SJ, Porter DL, Vonderheide RH, Bagg A, Heitjan DF, Tsai DE, Reshef R. The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant.* 2015; 15 (10) : 2665-2673.

20. Epstein-Barr virus infection after unrelated cord blood transplantation: reactivation or reinfection? Kawa K, Sawada A, Koyama M, Inoue M. *Int J Hematol.* 2007; 85 (3) : 267-269.
21. 河敬世. EBウイルスの二十面相：感染症から癌まで. 金原出版, 東京, 1994.
22. Gratama JW, Oosterveer MA, Zwaan FE, Lepoutre J, Klein G, Ernberg I. Eradication of Epstein-Barr virus by allogeneic bone marrow transplantation: implications for sites of viral latency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988; 85 (22) : 8693-8696.
23. Sawada A, Inoue M, Koyama-Sato M, Kondo O, Yamada K, Shimizu M, Isaka K, Kimoto T, Kikuchi H, Tokimasa S, Yasui M, Kawa K. Umbilical cord blood as an alternative source of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic Epstein-Barr virus-associated T or natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20 (2) : 214-221.

# 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 EBウイルス関連リンパ増殖症部会

- \* 澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)  
増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)  
小林 光 (長野赤十字病院血液内科)

\* 部会長・執筆者

## 編集

### 平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成30年2月～)

- \* 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)  
池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)  
上村 智彦 (原三信病院血液内科)  
鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)  
加藤 光次 (九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科)  
小林 光 (長野赤十字病院血液内科)  
笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)  
澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)  
澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)  
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)  
増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

\* 委員長

## 日本造血細胞移植学会 ウイルス感染症の予防と治療 EBウイルス関連リンパ増殖症

発行日 平成30年2月21日

発行者 日本造血細胞移植学会