

## 綜 説

## EB ウイルスの基礎と感染病理

菅 野 祐 幸

信州大学医学部病理組織学教室

## Epstein-Barr Virus (EBV) Infection and EBV-Related Diseases

Hiroyuki KANNO

Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

**Key words:** Epstein-Barr virus (EBV), reactivation of EBV infection, lymphoproliferative diseases (LPDs), chronic active EBV infection (CAEBV), vasculitis  
EB ウイルス, EB ウイルス感染再活性化, リンパ増殖性疾患, 慢性活動性 EB ウイルス感染症, 血管炎

## I はじめに

Epstein-Barr (EB) ウイルスは、1964年、赤道アフリカの小児に多発するバーキットリンパ腫の培養細胞から見出された。主に幼児期の無症候性感染によりヒト社会に広範に分布し、伝染性単核球症 (infectious mononucleosis; IM) は青年期における EB ウイルスの初感染である。その後、中国東南部に多発する上咽頭癌 (nasopharyngeal carcinoma; NPC) においても見出され、上皮系腫瘍への関与も明らかとなった。

こうしてヒト腫瘍ウイルスの嚆矢となった EB ウイルスは、その後、HIV 感染や移植医療後の免疫抑制剤使用に伴い発症するリンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative diseases; LPDs) においても見出され、臨床上的大きな問題となっている。またリンパ球では B 細胞にのみ感染すると考えられていた EB ウイルスが T 細胞や natural killer (NK) 細胞にも見出され、EB ウイルス感染が遷延する慢性活動性 EB ウイルス感染症 (chronic active EB virus infection; CAEBV) と呼ばれる病態と密接に関連することが明らかとなった。CAEBV では高サイトカイン血症によると考えられる血球貪食症候群に加え、EB ウイルス陽性の NK/T 細胞リンパ腫、また血管炎を合併することが多く、そ

の予後は現在でも不良である<sup>1)</sup>。

本稿では、これら現在でも問題となっている B リンパ球系及び NK/T リンパ球系の EB ウイルス関連疾患の病態について概説したい。

## II B細胞の EB ウイルス感染

EB ウイルスはヘルペスウイルスに属する二本鎖 DNA ウイルスであり、ヒトヘルペスウイルス 4 型 (HHV4) の名称も使われる。ヘルペスウイルスの特徴として感染様式には二通りある。一つは感染細胞の死滅とともに感染性のあるウイルス粒子を産生、放出する溶解感染 (lytic infection) であり、口腔・咽頭の粘膜上皮細胞や唾液腺の導管上皮が感染細胞となる。そのため、唾液中にウイルス粒子が検出され、これがヒトの感染経路となる。IM が kissing disease とされる所以である。もう一つは潜伏感染 (latent infection) であり、これはウイルス非構造蛋白のみが発現しウイルス粒子は産生されず感染細胞は死滅しない。B リンパ球は主にこの潜伏感染を来す。

ヒト B 細胞に *in vitro* で EB ウイルスを感染させると、B 細胞は持続増殖 (不死化) を来しリンパ芽球様細胞株 (lymphoblastoid cell line; LCL) の樹立に至る。一方、骨髄移植を含めた臓器移植後の免疫抑制剤使用時、また原発性免疫不全や AIDS 患者では EB ウイルス陽性 B 細胞の増殖が見られ、ポリクローナルな LPDs の状態を経て、一部は明らかな B 細胞リンパ腫へと移行することが知られるようになった (日和

別刷請求先: 菅野 祐幸 〒390-8621  
松本市旭 3-1-1 信州大学医学部病理組織学教室  
E-mail: hirokan@shinshu-u.ac.jp

見リンパ腫) (図1)。また、加齢性EBウイルス陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly) など、近年では明らかな免疫不全は示さないまでも加齢に伴う免疫能低下を背景に発生すると考えられる EB ウイルス陽性リンパ腫も知られている。

#### A B細胞での EB ウイルス潜伏感染と免疫応答

EB ウイルス感染B細胞は、*in vitro* では LCL の樹立に至るが、健常人においては、こうしたB細胞の無制限な増殖は認められない。LCL で発現する潜伏感染抗原 (EBV nuclear antigens, EBNA; latent membrane proteins, LMPs) の多くは、細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte; CTL) による細胞性免疫応答の際の標的ペプチドとなることが明らかとなり、LCL様の細胞は健常人ではCTLにより排除されていると考えられる。さまざまな要因で細胞性免疫の抑制状態にある患者では、LCL と同様のフルセットの潜伏感染抗原発現を示す EB ウイルス陽性B細胞の増殖が許容され、ポリクローナルな LPDs の状態を経て、一部は明らかな遺伝子異常の蓄積に伴いB細胞リンパ腫へと移行すると考えられる (図1)。

一方、EB ウイルス陽性腫瘍の解析から、潜伏感染遺伝子の発現パターンには複数の様式 (latency) があることが明らかとなった (表1)。上述の LCL で見られるフルセットの潜伏感染遺伝子発現は latency III に相当する。また、バーキットリンパ腫で見られる latency I では、複数のEBNAsやLMPsのうちEBNA1のみが発現しているが、EBNA1蛋白はそのアミノ酸配列の特徴から CTL の標的ペプチドとして提示されにくいことが明らかとなっている。健常人のB細胞の一部に存在する EB ウイルスは、この latency I、あるいはウイルスゲノムが検出されるのみでいずれの遺伝子発現もみられない様式と考えられ、CTLによる傷害から逃れていると想定されている。なお、すべての latency で発現する EBV-encoded small RNAs (EBERs) は170 bp前後の2種のRNA (EBER1, EBER2) からなり、高いコピー数で発現している。この分子は transfer RNA に類似した3次構造をとる non-polyadenylated RNA であり、蛋白に翻訳されることなく、それ故 CTL の標的ペプチドになることもない。通常 EBER1 に対する *in situ* hybridization により組織切片での検出が可能で、EB ウイルスの潜伏感染を示す最も信頼度の高いマーカーとして頻用されている (図1)。

#### B B細胞での感染様式変化

潜伏感染状態にあるB細胞が溶解感染へ移行することがあり、これをEBウイルス感染の再活性化 (reactivation) という。実験的にはB細胞レセプター (BCR) シグナルの活性化が再活性化を強力に誘導することが知られており、一部の EB ウイルス陽性B細胞株では抗免疫グロブリン抗体で BCR を刺激することで再活性化を誘導できる。またフォルボールエステルなどの低分子化学物質で BCR シグナルに相当するような刺激を入れてやることでも再活性化を誘導できる。細胞分化との関連では、抗体産生細胞 (形質細胞) への分化に伴い、溶解感染への移行を来することが知られている。EB ウイルスの潜伏感染を来している腫瘍組織でも、溶解感染のスタートとなる EB ウイルス遺伝子 (BZLF1) 産物が免疫組織化学で検出されることはよくあり、実際のところ、EB ウイルスは組織を問わず一部は溶解感染、多くは潜伏感染の状態にあり heterogeneous な状態にあると考えられる。既感染で臨床的に何らかの免疫抑制状態にある患者では、再活性化を来した僅かな population を十分に排除することができず、ある閾値を超えると強く再活性化が進行するのではないかと考えられる。こうした再活性化は LPDs の発症に先立つもので、その制御メカニズムの解明は LPDs や日和見リンパ腫の発症の抑制に重要と考えられるが、生体内で再活性化を誘導・抑制する刺激や生理活性物質はほとんど明らかになっていない。なお、「免疫抑制状態では EB ウイルス感染の再活性化が起こり」という記載をよく目にするが、ここに述べたように「再活性化が許容され」という言い方がより正しい理解である。

また、前項で述べたEBウイルス感染B細胞の latency は、相互に移行すると想定されている。すなわち、*in vitro* でB細胞に EB ウイルスを感染させた場合は、latency III の感染で LCL の樹立に至るが、EB ウイルス感染個体では latency I の感染様式を示すB細胞が見出されている。これらの潜伏感染様式の変動は、潜伏感染遺伝子のプロモーターのスイッチによりもたらされるが、その制御のメカニズムはほとんど明らかになっていない。こうした感染B細胞での latency の変化は、EBNAs, LMPs の発現変化をもたらし、各ウイルス蛋白の細胞増殖促進活性とウイルス抗原に対する宿主の免疫学的監視との間のバランスにより、EB ウイルス陽性腫瘍の発症を左右することになる。

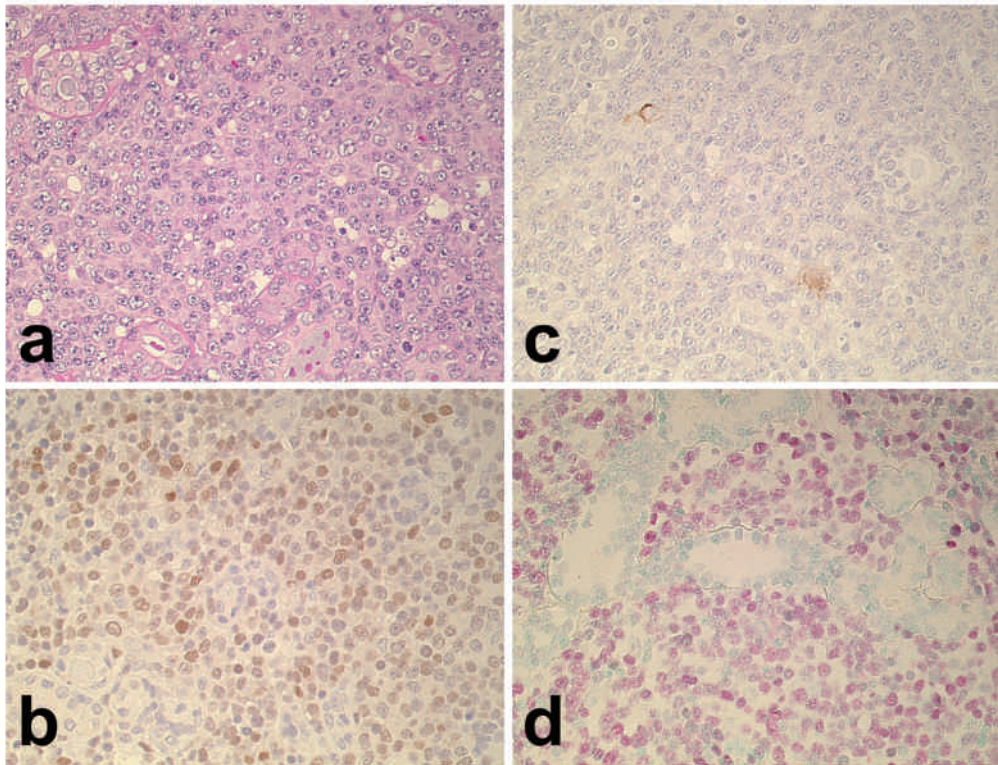


図1 先天性免疫不全を背景に発症した日和見リンパ腫

a. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の組織像を示す (H-E 染色, 原図40倍), b. latency IIIのEBウイルス潜伏感染で発現するEBNA2タンパクが腫瘍細胞核に認められる (免疫組織化学, 原図40倍), c. latency II, IIIのEBウイルス潜伏感染で発現するLMP1タンパクが一部の腫瘍細胞膜に認められる (免疫組織化学, 原図40倍), d. 全ての潜伏感染様式で発現する小RNAであるEBER1が腫瘍細胞核に認められる (*in situ* hybridization, 原図40倍)。

表1 EBウイルス陽性リンパ系腫瘍におけるEBウイルス潜伏感染遺伝子発現様式

	EBNA1	EBNA2, 3s, LP	LMP1	LMP2a, b	EBER1, 2	Latency
バーキットリンパ腫	+	—	—	+/-	+	I
ホジキンリンパ腫	+	—	+	+	+	II
鼻腔NK/Tリンパ腫	+	—	+	+	+	II
日和見リンパ腫/LCL	+	+	+	+	+	III

### C 免疫能再構築とEBウイルス陽性ホジキンリンパ腫

近年のHIV感染の治療の進歩, 特に成熟HIV粒子の産生に重要な役割を持つプロテアーゼの阻害剤の実用化に伴い, 現在ではAIDSの発症を生涯にわたって押さえ込むことが可能になってきている。ところが, こうしたプロテアーゼ阻害剤により末梢血中のCD4陽性T細胞が回復してきたHIV感染者でのEBウイルス陽性ホジキンリンパ腫 (図2) の発症が増加してきている<sup>2)</sup>。免疫能が回復してきた患者でのEBウイルス陽性リンパ腫の発症であり, 上述の日和見リンパ腫とは明らかに異なった機序を想定しなくてはならない。CD4陽性T細胞の回復は各種サイトカインの

産生亢進を来すであろうし, こうしたT細胞サイトカインの一部はB細胞系の細胞増殖に作用することが期待される。また, 現在ではホジキンリンパ腫の腫瘍細胞, すなわちCD30陽性のホジキン細胞やReed-Sternberg細胞はB細胞系列であることが明らかとなっており, ホジキンリンパ腫の発症においてEBウイルス感染B細胞でのlatency IIIからlatency IIへの感染様式変化が関与する可能性が示唆される<sup>3)</sup>。リンパ球から産生され, 生体内で作用することが期待されるサイトカイン, ケモカインなどの各種生理活性因子によるEBウイルス感染様式の制御機構が明らかとなってくれば, 現在臨床で大きな問題となっている, 関節



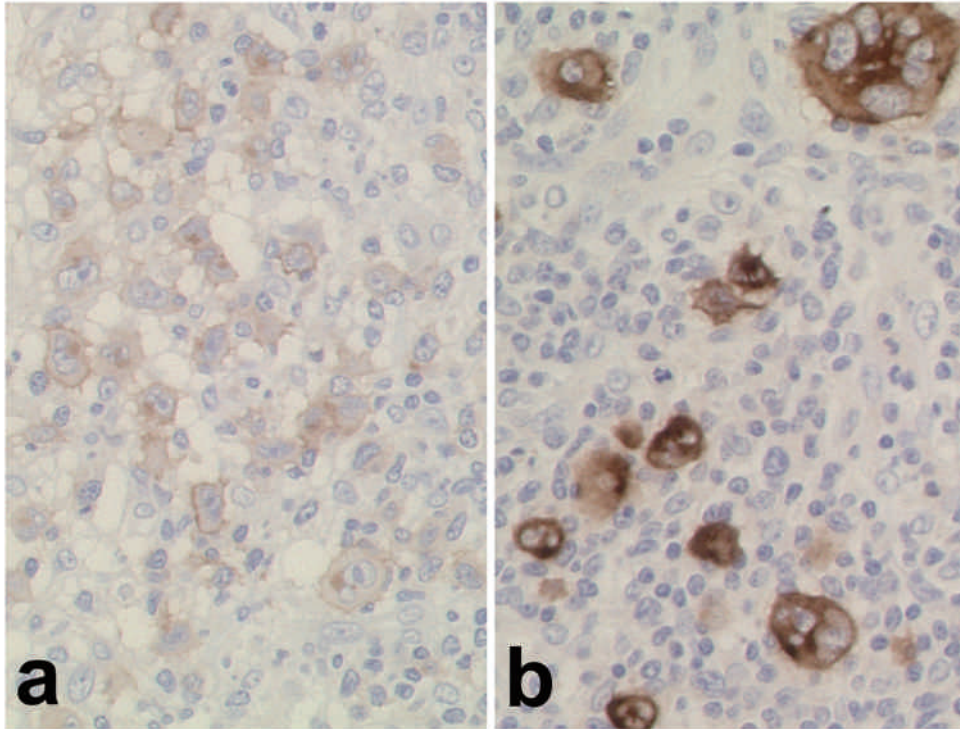


図2 ホジキンリンパ腫

a. ホジキン細胞, Reed-Sternberg 細胞に相当する大型細胞は CD30陽性を示す (免疫組織化学, 原図40倍), b. これらの大型細胞では latency II の EB ウイルス感染で発現する LMP1タンパクが一部の細胞膜に認められる (免疫組織化学, 原図40倍)。

リウマチ治療薬であるメソトレキサートなどの免疫機能を修飾する薬剤使用や、慢性炎症の持続に伴うリンパ腫発症機序の解明に資することになる。*in vitro* の実験的な研究に加え、臨床例の詳細な観察から導き出される知見の蓄積も重要である。

### III T/NK 細胞の EB ウイルス感染

EB ウイルスが、表現型としての T 細胞リンパ腫にも見出されることが 1990 年に報告された<sup>4)</sup>。リンパ球の抗原受容体遺伝子再構成や各種表面マーカーが明らかになるにつれ、T に加え NK 細胞リンパ腫での EB ウイルス感染も明らかとなった。一方、EB ウイルス感染が遷延する慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) と呼ばれる病態が認識され、しばしば EB ウイルスに感染した NK あるいは T 細胞の増多症を伴う<sup>1)</sup>。こうした症例からは高頻度に EB ウイルス陽性の NK/T 細胞リンパ腫が発症することが明らかとなり<sup>1)</sup>、現在では一連のスペクトラムとして EB ウイルス関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患という概念で包括される傾向にある<sup>5)</sup>。この病態は蚊過敏症<sup>6)</sup>などの皮膚疾患を合併することが多い。

### A 慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)

伝染性単核球症 (IM) の場合を含め基本的に self-limited に経過する EB ウイルス感染症だが、一部の患者では対 EB ウイルス特異的な免疫応答不全が見られ、慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) と呼ばれる病態になる。本邦を含めた東アジアからの報告が多く、何らかの遺伝的要因が背景にあると推察されるが、その発症機序は全く明らかになっていない。IM 様の症状 (発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫等) が持続し、既感染とは異なる血清学的プロファイルを示す。当初は EB ウイルスの初感染が遷延する病態として報告されたが、近年では既感染者での EB ウイルス再活性化に引き続いて CAEBV の病態に移行したと判断される症例の報告も多くみられるようになった。現在では血清中の EB ウイルスゲノムをリアルタイム PCR で定量する検査が有用である。また、EB ウイルス陽性の T あるいは NK 細胞を、EBER1 *in situ* hybridization と細胞表面分化抗原の免疫組織化学やフローサイトメトリーとの組み合わせで検出できれば診断はほぼ確定する。CAEBV 患者の多くは予後不良で、NK/T 細胞リンパ腫に加えウイルス関連血球貪

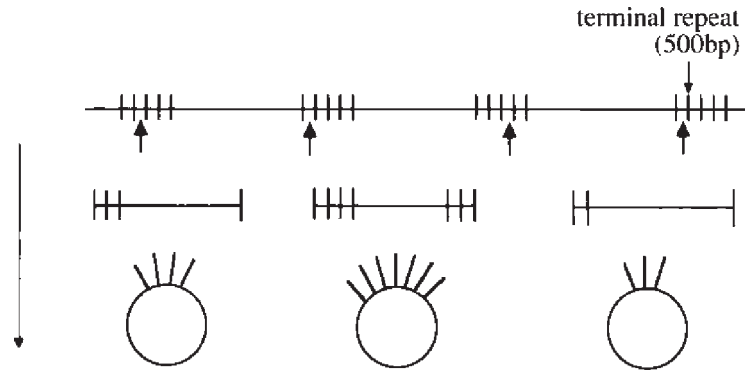


図3 EBウイルス複製におけるTRの変化(文献7より引用)

線状に複製されたウイルスゲノムはTRのランダムな位置で切断され個々のウイルス粒子に格納される。再生産されるウイルス粒子集団のTR数はばらばらで、このウイルス粒子集団が複数の細胞に潜伏感染を来すと、プラスミド状態になった感染細胞中のウイルスゲノムのTR数は両端のTR数の合計となりTRに関して不均一(ポリクローナル)な細胞集団となる。一方潜伏感染細胞では、環状のプラスミドとなったウイルスゲノムは細胞分裂に同期して複製されていく。従ってTR数は保存され、1個の潜伏感染細胞から増えた腫瘍細胞集団はTRに関してモノクローナルとなる。

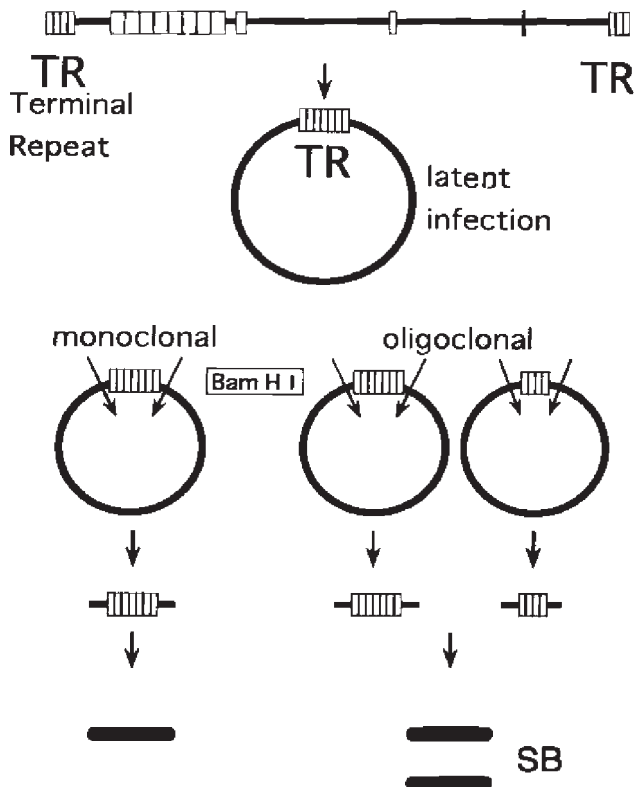


図4 TRを含むEBVゲノム断片を検出するサザンロット(文献7より引用)

腫瘍組織中のEBV-TRのクロナリティでEBV感染腫瘍細胞のクロナリティを判断する。

食症候群(virus-associated hemophagocytic syndrome; VAHS)や血管炎病変を発症することが明らかとなった<sup>1)</sup>。免疫組織化学を含め病理組織学的にポリクローナルな顆粒リンパ球増多症とモノクローナルなNK/T細胞リンパ腫を鑑別することは困難で、T細胞抗原受容体(TCR)の再構成を指標とすることのできないNK細胞でも用いることのできる、EBウイルスゲノムの末端繰り返し配列(terminal repeat:

TR)数を指標としたサザン解析を用いた腫瘍のクロナリティ解析が行われている<sup>7)</sup>(図3, 4)。

#### B EBウイルス関連T/NK細胞リンパ増殖性疾患

CAEBVを背景としたEBウイルス陽性NK/T細胞リンパ腫の発症や、前述のサザン解析データの蓄積から得られたpolyclonalな増殖からmonoclonalな増殖への移行が明らかとなるにつれ、こうしたEBウイルス感染NK/T細胞の増殖がみられる病態を一連

のスペクトラムとしてとらえた EB ウイルス関連 T/NK細胞リンパ増殖性疾患 (EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorder) の概念がOhshimaらにより提唱された<sup>5)</sup>。

このうち明らかなリンパ腫として認識される EB ウイルス陽性 NK/T 細胞リンパ腫にはいくつかの病型があるが、extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (NKTL-NT) が発生頻度を含めてその代表となる。NKTL-NT は通常 latency II 型の EBV 潜伏感染を示し (図 5 a), 鼻腔原発例の検討では一部 latent membrane protein (LMP) 蛋白上の細胞傷害性 T 細胞標的配列を効率よく提示する HLA-A\*0201 の頻度が有意に低い<sup>8)</sup>。リンパ腫発生の過程で対 EBV 免疫応答がリンパ腫発症を抑制しているものと考えられる。リンパ腫細胞は、表現型は CD56<sup>+</sup>, surface CD3<sup>-</sup>で BCR, TCR とも germline configuration を示す NK-lineage の細胞とされるが、CD56 は  $\gamma/\delta$  T 細胞でも発現がみられることや、CD56<sup>-</sup>, CD3 $\epsilon$ <sup>+</sup> の場合もみられ、また一部では TCR の遺伝子再構成がみられる症例もあり、NK-like T や T-like NK と判断される場合があるなど T-lineage と NK-lineage の区別が必ずしも明確ではないため NK/T との表記が用いられている。特定の TCR をもつ自然免疫型 T 細胞である NKT 細胞とは明確に異なる用語である。一般にリンパ腫細胞は核異型が強く、炎症細胞の混在と併せ多彩な像を示す (図 5 b)。多くの症例では血管中心性あるいは血管破壊性の集簇を示す (図 6)。症例により予後はまちまちだが、皮膚浸潤は予後不良の指標の一つとされている<sup>9)</sup>。血管破壊性の有無や組織学的な異型度と予後の間に明らかな相関は指摘されていない。筆者らは初発からほぼ10年の indolent な経過の後に、aggressiveな増殖に転換して死亡に至った皮膚原発 NKTL-NT の一例を経験したが、初発病変との間に明確な病理組織像の違いは見られなかった。しかし EB ウイルスクロナリティの解析では、biclinal を示した早期病変のなかのクローンの一つが増幅された monoclonal な増殖への変化が観察された<sup>10)</sup> (図 7)。腫瘍増殖亢進の結果を反映した所見ではあるが、予後の判断に有用と考えられる。

### C 血管炎病変の発生

CAEBV 症例の一部では心冠血管<sup>11)</sup>及び大血管<sup>12)</sup>に明らかな血管炎を発症することが知られている。また CAEBV 患者の約1/3においては蚊による虫刺されに対する過敏症を示し<sup>1)</sup>、蚊過敏症がきっかけで CAEBV の診断がなされることも稀ではない。CAEBV 患者で

みられる蚊過敏症においては虫刺部位が壊死に陥り潰瘍癰痕を形成することが稀ではないが、筆者らはこうした患者の虫刺部位において EB ウイルス感染 NK 細胞が浸潤した血管炎を観察しており<sup>13)</sup> (図 8), 心冠血管や大血管の血管炎病変と併せ、EB ウイルス関連血管炎症候群とでも概括すべき疾患概念の可能性も示唆される。さらに、上述の EB ウイルス陽性 NK/T 細胞リンパ腫でよく認められる血管中心性あるいは血管破壊性のリンパ腫病変でも、血管壁内への細胞浸潤と壁構造の破壊が見られ、EB ウイルス感染 T あるいは NK 細胞の血管親和性・破壊性が指摘される。

### D EBウイルス感染T/NK細胞でのEBV遺伝子機能

非腫瘍性の T 及び NK 細胞の EB ウイルスレセプターはいまだ明らかではなく、こうした細胞の EB ウイルス感染実験系はいまだ確立されていない。一方、T リンパ腫細胞株への EB ウイルス感染の報告が僅かにみられる。Lay らは B 細胞での EB ウイルスレセプターである CD21 を強制発現させた T 細胞株に *in vitro* で EB ウイルスを感染させることに成功し、マクロファージ活性化能を示すサイトカインである tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  の産生亢進を見出した<sup>14)</sup>。VAHS に相当する病態が EB ウイルス感染で誘導されたことになる。しかし続報は見られず、TNF $\alpha$  誘導に作用する責任ウイルス遺伝子、発現誘導機序は明らかになっていない。また、Yang らは CD21 を発現している HTLV-I 陽性 T リンパ腫細胞株である MT-2 への EB ウイルス感染により IL-9 の発現誘導が見られ、これが T 細胞の増殖促進に働く可能性を指摘した<sup>15)</sup>。しかし、HTLV-I との重感染の系であり、EB ウイルス遺伝子による発現誘導機序の解析に適した系とは言い難い。

## IV おわりに

リンパ球系細胞に感染した EB ウイルスは、その腫瘍化に関与するとともに、免疫担当細胞の機能変化を誘導して免疫病類似の病態をも誘導する。病理学的にもウイルス学的にも興味深い領域だが、実験的なアプローチには困難な点も多い。しかし、治療医学の進歩で様々な免疫抑制療法が用いられるようになった臨床現場では EB ウイルス関連疾患の重要性が確実に増している現状である。潜伏感染を来す特徴ある感染様式から、EB ウイルスの完全な排除は困難であり、ウイルス潜伏感染遺伝子の機能解析が効果的な治療開発に欠かせない。



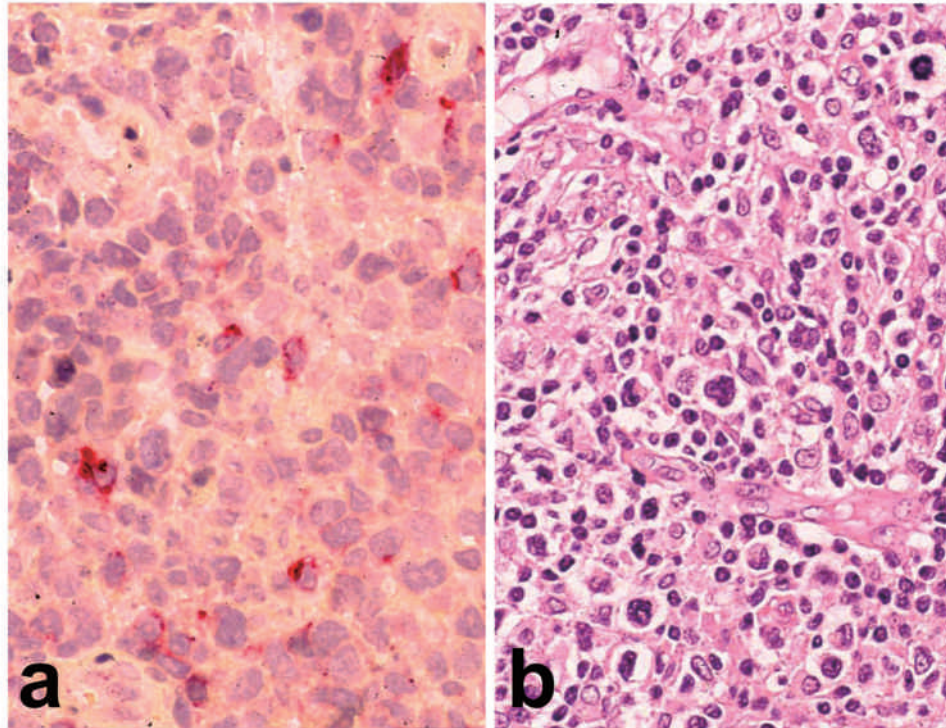


図5 NKTL-NT

a. latency IIのEBウイルス潜伏感染で発現するLMP1蛋白が一部の腫瘍細胞膜に認められる(免疫組織化学, 原図40倍), b. 組織像(H-E染色 原図40倍)。

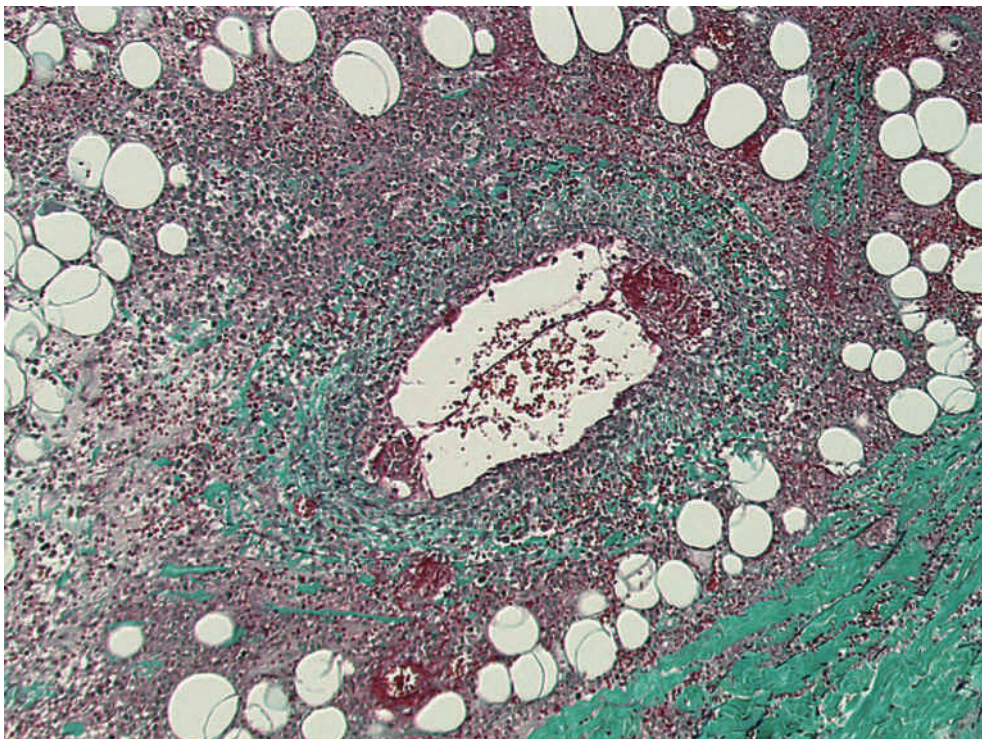


図6 NKTL-NTで認められる血管破壊性病変(angiodestructive lesion)(文献13より引用) 血管壁に浸潤するリンパ腫細胞が認められる(Elastica-Masson染色, 原図20倍)。



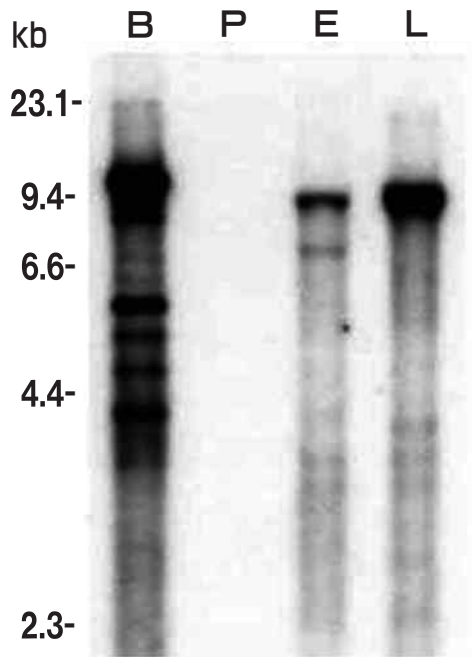


図7 EBV-TRで判断されるリンパ腫細胞クロナリティの変化  
(文献10より引用)

早期病変(E)ではEBV-TRはbiclonalで単位DNA量あたりのEBVゲノム量も比較的少ない。一方aggressiveな経過をとった晩期病変(L)ではEBV-TRはmonoclonalとなり、EBVゲノム量も増加している。(TR近傍のEBV-DNA probeを用いたSouthern blot)

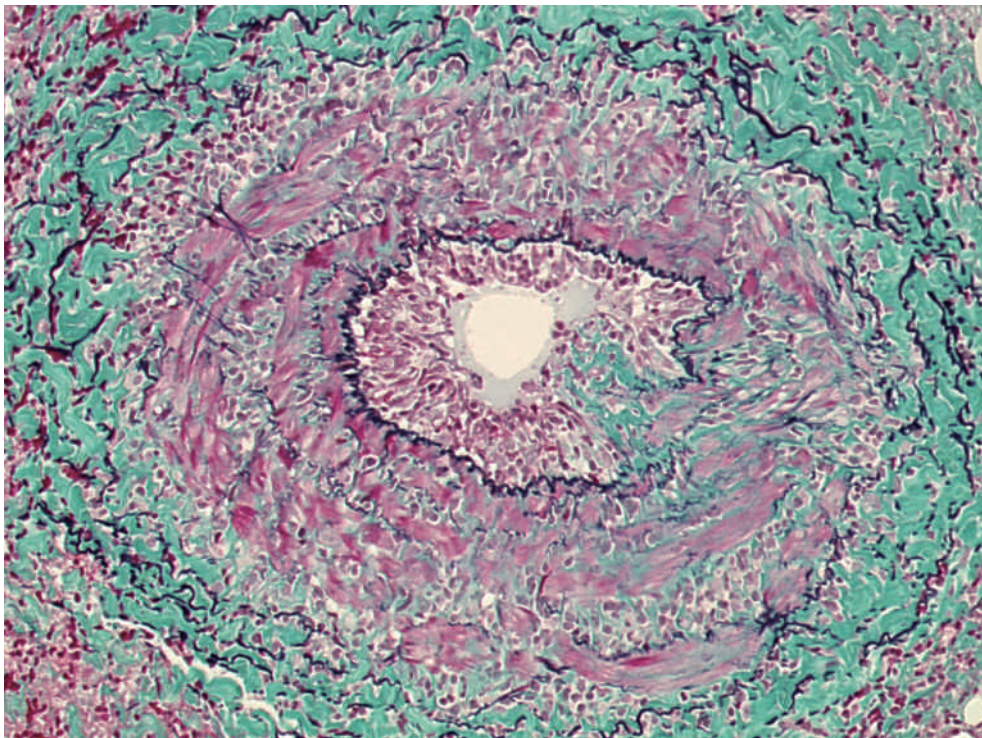


図8 CAEBVを背景とした蚊過敏症虫刺部で見られた血管炎病変(文献13より引用)

血管壁に浸潤するリンパ球が見られ、血管壁の内弾性板の断裂を示す明らかな血管炎の所見が見られる(Elastica-Masson染色、原図20倍)。

## 文 献

- 1) Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T, Kawa K, Morishima T: Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. Blood 98: 280-286, 2001



- 2) Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F, Lascaux A-S, Martinez V, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouveix E, Engels EA, Costagliola D, Geodert JJ : HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood* 118 : 44-49, 2011
- 3) Vockerodt M, Cader FZ, Shannon-Lowe C, Murray P : Epstein-Barr virus and the origin of Hodgkin lymphoma. *Chin J Cancer* 33 : 591-597, 2014
- 4) Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, Imai S, Kinoshita T, Mizuno F, Osato T : Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 335 : 128-130, 1990
- 5) Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, Kim CW, Ko YH, Lee S-S, Peh S-C, Chan JKC, The CAEBV Study Group : Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults : Overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int* 58 : 209-217, 2008
- 6) 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
- 7) 菅野祐幸 : 免疫担当細胞のクロナリティ. *臨床リウマチ* 22 : 257-259, 2010
- 8) Kanno H, Kojya S, Li T, Ohsawa M, Nakatsuka S-I, Miyaguchi M, Harabuchi Y, Aozasa K : Low frequency of HLA-A\*0201 allele in patients with Epstein-Barr virus-positive nasal lymphomas with polymorphic reticulosis morphology. *Int J Cancer* 87 : 195-199, 2000
- 9) Chan JKC, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA, Peh S-C : Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds), WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed, pp 285-288, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008
- 10) Watabe D, Kanno H, Inoue-Narita T, Onodera H, Izumida W, Kowata S, Sawai T, Akasaka T : A case of primary cutaneous natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, with indolent clinical course : monoclonal expansion of Epstein-Barr virus genome correlating with the terminal aggressive behavior. *Br J Dermatol* 160 : 205-207, 2009
- 11) Nakagawa A, Ito M, Iwaki T, Yatabe Y, Asai J, Hayashi K : Chronic active Epstein-Barr virus infection with giant coronary aneurysms. *Am J Clin Pathol* 105 : 733-736, 1996
- 12) Murakami K, Ohsawa M, Hu S-X, Kanno H, Aozasa K, Nose M : Large-vessel arteritis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Arthritis Rheum* 41 : 369-373, 1998
- 13) Kanno H, Onodera H, Endo M, Maeda F, Chida S, Akasaka T, Sawai T : Vascular lesion in a patient of chronic active Epstein-Barr virus infection with hypersensitivity to mosquito bites : vasculitis induced by mosquito bite with the infiltration of nonneoplastic Epstein-Barr virus-positive cells and subsequent development of natural killer/T-cell lymphoma with angiodestruction. *Hum Pathol* 36 : 212-218, 2005
- 14) Lay J-D, Tsao C-J, Chen J-Y, Kadin ME, Su I-J : Upregulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 100 : 1969-1979, 1997
- 15) Yang L, Aozasa K, Oshimi K, Takada K : Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA promotes growth of EBV-infected T cells through interleukin-9 induction. *Cancer Res* 64 : 5332-5337, 2004

(H 28. 6. 3 受稿)