

## 2 峰性に肝機能が悪化した伝染性単核球症の一例

川上 美由紀 脇坂 浩之 暁 清文

愛媛大学医学部耳鼻咽喉科

### A Case of Infectious Mononucleosis with Two-Peak Pattern of Liver dysfunction

Miyuki KAWAKAMI, Hiroyuki WAKISAKA, Kiyofumi GYO

Department of Otolaryngology, Ehime University School of Medicine

Epstein-Barr virus (EBV) is well known virus as a cause of many kind of disease. Primary EBV infection is usually asymptomatic, but sometimes it results in infectious mononucleosis, which shows hyperthermia, tonsillitis with pseudomembrane, cervical lymph nodes swelling and liver dysfunction. Infectious mononucleosis usually resolves spontaneously within few weeks after emergence of EBV-specific immunity. However, in rare cases, EBV establishes chronic infections and shows prolonged or recurrent infectious mononucleosis-like symptoms. This chronic active EBV infection (CAEBV) is well known as a disease with a high mortality and high morbidity. In this paper, we reported a 40 years-old-man case of infectious mononucleosis who showed prolonged and two peak liver dysfunction resulting in chronic EBV infection.

#### はじめに

Epstein-Barr virus (EBV) は様々な疾患の原因として知られるウイルスであり、本邦では2歳までに約60%、19歳までには約90%、30歳代でほぼ100%が感染している<sup>1)</sup>。EBVの初感染はほとんどが不顕性感染である。しかしながら感染年齢が高いほど伝染性単核球症を発症する例が多くなり、高熱、扁桃炎、頸部リンパ節腫脹とともに肝機能障害や皮疹、肝脾腫などの多彩な症状を呈する。これらの症状は2週間程度で軽快することが多いが、稀にEBVの活動的な感染状態が続き、慢性活動性EBV感染症(CAEBV)を発症する例がある。CAEBVは、慢性活動性EBV感染状態を背景とする持続する伝染性単核球症様症状やEBV

ゲノム量の増加を特徴とする疾患で、小児期に発症したものは血球貪食症候群や悪性組織球症、悪性リンパ腫等で約半数が死亡する重症型(SCAEBV)としてよく知られている。一方で、成年期発症の伝染性単核球症例でも、伝染性単核球症の症状が遷延化、反復化しCAEBVへ移行した例の報告もある<sup>2)</sup>。

今回われわれは、40歳で伝染性単核球症に罹患し、経過中に治癒傾向にあった肝機能が再び悪化し、その後CAEBVへの移行が懸念されている症例を経験したので報告する。

#### 症 例

患者：40歳男性

主訴：咽頭痛、頸部リンパ節腫脹

**現病歴：**平成15年7月初旬、会社の宴会で飲み物を多数で回し飲みした。同年7月下旬頃から感冒様症状が出現するも放置していた。8月2日より全身倦怠感および、後頭部痛が出現した。8月13日より、38度台の発熱と咽頭痛のため経口摂取が困難となり、頸部リンパ節腫脹も自覚するようになったため、8月16日、当科を受診し精査加療目的で同日入院した。

**既往歴：**特記すべきことなし。

**家族歴：**特記すべきことなし。

**入院時現症：**39度台の発熱を認めた。耳鼻咽喉科所見では、両側口蓋扁桃のⅢ度の腫脹および咽頭扁桃の著明な腫脹を認め、両扁桃に白苔の付着を認めた。両側頸部に母指頭大から小豆大のリンパ節を多数触知したが、腋窩リンパ節、鼠径リンパ節の腫脹は認めなかった。眼球結膜は黄染し、肝臓を2横指触知したが脾臓は触知しなかった。

**血液検査：**初診時の血液検査では白血球数の著明な増加と異型リンパ球の出現を認めた。総ビリルビンは4.1mg (正常値0.1~1.1) と上昇し、GOTが214IU/l (9~37)、GPTが376IU/l (3~49)、LDHが768IU/l (85~253)、 $\gamma$ -GTPが864IU/l (6~71) と著明な肝機能異常を認めた。

**診断および経過：**口蓋扁桃、咽頭扁桃の腫脹および白苔の付着、頸部リンパ節腫脹、異型リンパ球の出現、肝機能異常等により、成年期発

症の伝染性単核球症を疑い入院加療とした。経過をFig. 1に示す。輸液等の対処療法を行っていたところ、入院2日目に両手背、上腕に掻痒感を伴う皮疹が出現した。すべての薬剤を中止し、投与薬剤全てに対するリンパ球幼弱化試験(DLST)を施行したが結果はすべて陰性であった。同時期に当院皮膚科にて発疹部の皮膚生検を行ったところ、所見はEBVによる発疹と矛盾しないとのことであった。入院時に施行したウイルス抗体価検査ではEBVVCA-IgG抗体価が160倍、EBVVCA-IgM抗体価が40倍と高値を示したがEBV-EBNAは陰性であった。また入院2週後に行った2回目の抗体価検査ではIgG抗体価が320倍、IgM抗体価が20倍とそれぞれに抗体価の変動を示したため、本例をEBV初感染による成年期の伝染性単核球症と診断した。

入院時より高度の肝機能障害を認めたが、当院消化器内科の指示により安静と栄養管理のみで経過観察を行ったところ、入院後1週間で肝機能は順調に回復傾向を示し、両手背および上腕の発疹も軽快傾向にあった。ところが、入院10日目を境に特に誘因無く肝機能が悪化しはじめ、それと平行するように掻痒感を伴う皮疹が全身に拡大した。入院3週頃には、血清トランスアミラーゼ値は入院時とほぼ同程度まで悪化し、その後血清トランスアミラーゼ値はほぼ横這いのまま軽快傾向を示さなかった。CAEBVへの移行および肝炎の慢性化を懸念して、入院1ヶ月後に消化器内科へ転科の上、肝生検およびウイルス学的精査を施行した。

肝生検では肝表面は平滑で、肝組織は門脈域にリンパ球を主体とした細胞浸潤を認めるもののpiecemeal necrosisの所見は無かった。小葉内では単核細胞の浸潤とクッパー細胞の増生を認めたことより、EBVによる肝炎の遷延化であることが確認された。肝生検と平行して行ったリアルタイムPCR法による血清中EBV DNA定量検査では、EBV DNA量は $5 \times 10^3$ コ

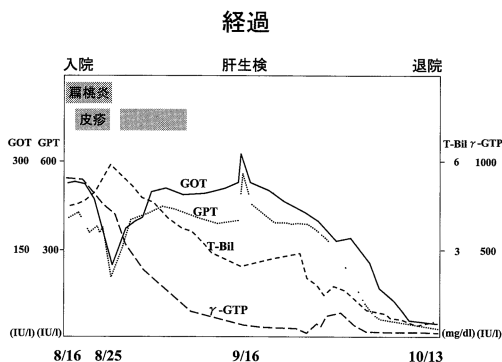


Fig. 1 Clinical course

ピーと高値を示した。

以後、安静と栄養管理を継続しながら経過観察を行ったところ、肝生検によりさらに悪化した肝機能も順調に回復した。入院約2ヶ月後には血清トランスアミラーゼ値もほぼ正常値になったため10月13日退院となった。以後は外来で伝染性単核球様症状の出現および肝機能の再悪化に対して経過観察を行うこととした。

退院後も外来で定期的な経過観察を行っているが、現在のところ、肝機能障害や伝染性単核球症様症状の再発は認めていない。しかしながら、退院半年後のウイルス抗体価検査ではEBVVCA-IgG抗体価が320倍、EBVVCA-IgM抗体価が20倍とまだ高値を示している。また血清EBV DNA量も $3 \times 10^2$ コピーと依然高く、EBV感染状態がまだ継続していると考えられ、CAEBVへの移行を懸念しながら現在も経過観察中である。

### 考察とまとめ

CAEBVは、長期にわたり伝染性単核球症様の臨床所見が反復して出現する疾患で、慢性活動性EBV感染状態を背景とするEBV抗体や血清EBV DNA量の異常高値を特徴とする。小児期に発症したものは血球貪食症候群や悪性組織球症、悪性リンパ腫等で約半数が死亡するが最近では同様の経過をたどる成人発症例の存在も報告されている<sup>3)</sup>。宮本ら<sup>2)</sup>は40歳で伝染性単核球症に罹患後CAEBVへ移行し、3年6

ヶ月間にわたり肝炎の軽快増悪を繰り返している一例を報告している。この症例では、伝染性単核球症罹患時に認められた肝機能異常が一度軽快傾向を示したものの、約1ヶ月後の再診時には再び悪化していた。肝生検の所見からはEBVに関連した肝炎の遷延化と考えられ、同時に行われたウイルス学的検査と臨床症状からCAEBVと診断されている。われわれの症例も、40歳でEBVに初感染したと考えられる伝染性単核球症症例であり、軽快傾向にあった肝機能が再び悪化した。肝生検でもEBVによる肝炎の遷延化が認められた。幸いにも肝機能はその後回復に向かい伝染性単核球症様症状の再発はみられていないが、ウイルス抗体価および血清EBVDNA量は依然高値である。EBV感染症研究会によるCAEBVの診断指針<sup>4)</sup>をTable 1に示す。われわれの症例は、この診断指針の全項目は満たしていないため、現在のところCAEBVには移行していないと考えられる。しかしながら、ウイルス抗体価および血清EBVDNA量は依然高値であることから、慢性活動性EBV感染状態は継続しているものと考えられ、今後の注意深い経過観察が必要であると思われる。

### 参考文献

- 1) 木田亮紀ら：伝染性単核症，JOHNS，9（6）：85-88，1993.
- 2) 宮本直樹ら：伝染性単核球症として発症，長期にわたり肝炎が認められた成人慢性活動性EBウイルス感染症の1例，日消誌，95（8）：905-909，1998.
- 3) Hiroshi Kimura et al: Prognostic Factor for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection, JID, 素彦 187: 527-533, 2003.
- 4) 岡野：慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）の診断指針，ヘルペス感染症フォーラム会誌，10：80-81，2003.

Table 1 Diagnostic Criteria for CAEBV

#### CAEBVの診断指針（EBV感染症研究会）

1. 持続的あるいは再発する伝染性単核球症様症状
2. VCA, EA抗体価高値を伴う異常なEBV抗体反応または病変組織（末梢血を含む）におけるEBVゲノムの増加
3. 慢性に経過し既知の疾患とは異なること  
慢性活動性EBV感染状態を認めることを必要条件とし、以上の3項目を満たすものをCAEBVとする

---

質 疑 応 答

質問 原測保明（旭川医大）

- (1) 退院後の血清 EBV コピー数は？
- (2) 肝炎以外の症状は？ VAHS の可能性は？
- (3) 40 才男性は独身だったのか？

応答 川上美由紀（愛媛大）

退院後の血清ウイルス DNA 量も 1 年程度高値が続いており，EBV 感染の慢性化については現在も経過観察を行っています。

連絡先：脇坂 浩之

〒791-0295

愛媛県東温市志津川 454

愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室

TEL 089-960-5366 FAX 089-960-5368