伝染性単核症の2例

入船 盛弘・金 昌信・尾崎 正義*

高林 治一**・宮口 衛***・田辺 智子****

Two Cases of Infectious Mononucleosis

Morihiro Irifune, Masanobu Kim,

Masayoshi Ozaki and Jiichi Takabayashi

(Toyonaka Municipal Hospital)

Mamoru Miyaguchi

(Osaka Kaisei Hospital)

Tomoko Tanabe

(Toyonaka)

The two patients were males, 26 and 21 years of age.

The clinical manifestations were fever, sore throat, cervical lymph node enlargement and severe tonsillitis. Atypical lymphocytes, over 10 percent, were found in both patients' peripheral blood. Both had impaired liver function and positive Paul-Bunnell tests (high titer of heterophile agglutinin), with a specific Davidsohn reaction. The suspected etiology was Epstein Barr virus, since the titers of anti-V.C.A. (viral capsid antigen) antibody were 1:40 and 1:160.

There was little response to antibiotics and steroids, but both patients gradually improved.

は じ め に

伝染性単核症 (Infectious mononucleosis, 以下 IM) は特徴的な症候を呈する疾患として古くから知られており, Epstein Barr ウィルス (以下 EB ウィルス) の感染によって起こることが確認されている. 今回われわれは治療に頑強に抵抗した扁桃炎, 咽頭炎を主病変とし, 血液所見, 肝機能検査, ポールバンネル反応, EB ウィルス抗体価が本症に特徴的な所見を呈した典型的な2例を経験したので若干の考察を加えて報告する.

*市立豊中病院耳鼻咽喉科

** 同 内科

***大阪回生病院耳鼻咽喉科

****豊中市開業

症 例

患者 26才, 男性, [REDACTED]

初診: 昭和56年10月7日

主訴: 発熱, 咽頭痛

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 4才の時アデノトミー

現病歴: 昭和56年10月1日より38℃台の発熱及び咽頭痛があり嚥下困難を生じたので10月2日近医を受診した。同医で左扁桃の腫脹を指摘され、急性扁桃炎の診断にて抗生剤の投与を5日間受けた。ところが、症状の改善を認めず両側扁桃の腫脹、白苔の増強を認めたので10月7日当科を紹介された。

初診時所見(図1): 両側扁桃の腫脹, 特に左扁桃の著明な腫大を認め、陰窩の拡大さらに表面には融合の少ない白苔が付着し、一部壊死状の汚ない外観を呈していた。さらに左側頸部にリンパ節3個を触知した。鼻粘膜の発赤以外耳鼻咽喉科的所見に特記すべきことは認められなかった。

検査所見: 初回時の一般検査成績を表1に示す。扁桃白苔の検菌では培養で黄色ブドウ球菌(+), α 溶連菌(++), ナイセリア(+であった。

図1 発症1週目, 初診時の扁桃

経過(図2): 当科でも初診時より急性腺窩性扁桃炎の診断にて抗生剤の大量投与を開始した。それにより発熱, 咽頭痛は改善してきたが、扁桃の局所所見の改善は乏しかった。初診後6日目の血液検査の結果、白血球数の増加及び白血球分画にて異型リンパ球が25%, リンパ

表1 初回検査成績

(56.10.14~16)

赤血球 ($\times 10^4$)	552	総蛋白 (g/dl)	7.4	
白血球	16600	A/G	1.79	
N	Myelo. (%)	0	Alb (%)	64.2
	Meta. (%)	0	α_1 -G (%)	4.2
	Stab. (%)	4	α_2 -G (%)	8.2
	Seg. (%)	13	β -G (%)	11.6
Eosino. (%)	0	γ -G (%)	19.5	
Baso. (%)	0	尿蛋白	(+)	
Mono. (%)	1	Hb	(-)	
Lymph. (%)	57	糖	(-)	
Atyp-Ly. (%)	25	pH	5-6	
ZTT (U)	11.1	沈渣 赤血球	13-15	
GOT (U)	66	白血球	10-15	
GPT (U)	168	上皮	5-8	
ALP (U)	7.2	ASLO	(-)	
LDH (U)	758	CRP	(+)	
γ GTP (U)	38	RA	(-)	
HBs 抗原	(-)	直接クームス	(-)	
HBs 抗体	(+)	間接クームス	(-)

図 2

球が57%と増加を示し好中球の減少を認めた。以上の血液所見と細菌感染性の扁桃炎にしては治癒傾向に乏しいことから血液疾患を疑い10月16日患者を当院内科へ紹介した。

内科的には肝腫大、脾腫大、全身リンパ節腫脹等の所見はなかったが、肝機能検査では血清トランスアミナーゼ値の明らかな上昇をみた。また血清反応ではポールバンネル反応が1792倍と非常に高値を示した。以上から臨床症状ならびに50%以上のリンパ球、10%以上の異型リンパ球の出現、または肝機能の低下、そしてポールバンネル反応高値を認めたので Evans の診断基準¹⁾を満たすものとして本症例をIMと診断した。

図2に示す経過図のように発症後17.8日目ごろから扁桃の症状が軽減し始め、それとともに白血球数も低下し始めた。発症後30日目の検査でもポールバンネル反応値は448倍と依然高く、ダビッドソン吸収試験ではモルモット448倍、ウシ14倍とIMの型を示した。またEBウイルス抗体価については急性期に検査を行っていないが、発症後30日目の軽快期では40倍であった。

発症後30日目には扁桃は軽度腫脹を残すのみで白苔は消失し、頸部リンパ節も消退していた。さらに自覚症状はまったくなくなっていた。11月18日の段階では血液所見、肝機能とも正常化した。

図3は本症例に見られた異型リンパ球である。形質細胞様ないしは大型リンパ球様で細胞質が強塩基性を示し、核はやや未熟性で核小体の見られるものもある、いわゆる Downey のⅡ型あるいはⅢ型に入るものである。

患者 21才、男性、[Redacted]

初診：昭和57年3月25日

主訴：発熱、右頸部腫脹

家族歴、既往歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和57年3月19日風邪ひきにて近医を受診し抗生剤等の投与を受けた。しかし、3月20日から24日まで夜間に37℃台の発熱が続き右頸部の腫脹も生じてきたので3月25日当科を受診した。

初診時所見：右扁桃の腫大があり、膿栓を伴っていた。なお右側頸部リンパ節の腫脹を認めた。その他耳鼻咽喉科的所見に特記すべきことはなかった。検査所見：初回一般検査所見は

図 3

表 2 に示す。扁桃膿栓の検菌結果は α 溶速菌 (+), ナイセリア (+) であった。

経過 (図 4) : 初診時急性扁桃炎の診断にて抗生剤の大量投与及びステロイド剤の投与を行なった。しかし、発熱は軽快したものの扁桃所見の著しい改善は認められなかった。3月25日の血液検査で異型リンパ球の増加及び肝機能の低下、そして3月29日のポールバネル反応検

査で 448 倍と高値を示し、ダビッドソン吸収試験ではモルモット 896 倍、ウシ 7 倍で IM のパターンを示し、EB ウィルス抗体価も 160 倍と高値を示したので IM と診断した。

発症 1 週から 2 週初めまでの扁桃所見が最も著しかったが、のち徐々に改善傾向を示した。本症例ではほとんど咽頭痛を認めず発熱も微熱程度のものであった。その後来院がなく経過を追って検査できなかったが、2 週後に扁桃はほぼ正常化した。

さて本症例は 8 月に再び扁桃炎を生じ当科を受診している。この際の扁桃所見は前回より軽度であったが、高熱、咽頭痛を伴っていた。血液検査では通常の感染症のパターンを示し、ポールバネル反応及び EB ウィルス抗体価とも低値であった。そして前回あまり効果のなかった抗生剤の投与ですぐに症状の改善をみた。この際には細菌感染性の急性扁桃炎であると診断した。

表 2 初回検査成績

(57. 3. 26)			
赤血球 (× 10 ⁴)		463	GOT (U) 100
白血球		9600	GPT (U) 190
N	Myelo. (%)	2	ALP (U) 10.0
	Meta. (%)	0	LDH (U) 708
	Stab. (%)	7	γ GTP (U) 60
	Seg. (%)	32	総 Bil (mg/dl) 0.6
Eosino. (%)		2	総蛋白 (g/dl) 7.9
Baso. (%)		0	
Mono. (%)		2	
Lymph. (%)		34	
Atyp-Ly. (%)		21

図 4

考 按

2症例とも当初は扁桃の局所所見だけからでは細菌感染性の急性扁桃炎との鑑別がつかず、抗生剤の大量投与を行なっている。さらに咽頭痛や発熱などの臨床症状が比較的軽度であるのに比べて局所所見は非常に激しい様相を呈し、抗生剤への反応が鈍いのでステロイド剤の投与も併せ行なった。しかし、症状のわずかな軽減を認めるだけで局所所見の改善はほとんど認められなかった。特に第1例の局所所見は第2例に比べて激しかった。

IMでの発熱、頸部リンパ節腫脹については欧米、日本の報告²⁾とも共通してほとんどの症例に認められるが、咽頭痛については欧米での報告に²⁾多く、日本の報告²⁾では数%という報告が多い。ただし小黒ら³⁾の報告では53.2%ある。

2症例とも著明な肝腫大、脾腫大等はみられなかったが、脾腫をきたすことは比較的多いとされ小児に著明とされている。肝腫についての頻度はさまざまな報告がある。

この他発疹、口蓋点状出血の報告⁵⁾⁶⁾もあるが本邦では少ない。当2例でもみられなかった。

さてIMの臨床経過は一般に良好と言われているが稀に神経症状を伴うものの他、死亡例の報告⁷⁾⁸⁾⁹⁾もある。

上記2症例とも診断のきっかけとなったのは一般検血による白血球分画で異型リンパ球の多量出現、リンパ球の増加であった。このような血液像と類似の所見を呈する疾患としてはIMの他多数考えられ、中でも血液疾患としては急性白血病、悪性リンパ腫、感染症としてサイトメガロウィルスその他のウィルス疾患、トキソプラズマ感染症、そして薬物アレルギーなどがあげられる。

さてここでIM診断の重大な要素となるホールパンネル反応(異好抗体価)について検討する。わが国におけるIM様症例では反応値は比較的低値であり、ダビッドソン吸収試験でもIM型にならないことが多いと報告¹⁰⁾¹¹⁾されている。しかし本症例2例とも発症1週から2週で高い値を示したことは特徴的である。これは2例とも青年期の症例なので今までの小児を中心とした報告とは異なると考えられる。

次に重要な診断の決め手となるEBウィルス

抗体価については、最も一般的に行なわれている抗 VCA (viral capsid antigen) 抗体を調べた。第 1 例については最高値に達すると思われる発症第 2 週ごろの測定を行なえなかったのが残念であるが、第 4 週でも 40 倍と比較的高い値を示した。同時に第 1 例ではトキソプラズマ抗体も調べたが低値であった。

第 2 例では発症第 1 週で 160 倍の高値を示した。この他抗 EB ウィルス抗体価については IgG 抗体, IgM 抗体, early antigen などがあり診断の参考とされている。

以上のポールバンネル反応の値及び EB ウィルス抗体価を参考にしつつ、血液像では異型リンパ球は出現したものの悪性所見はないので急性白血病や悪性リンパ腫は否定される。またサイトメガロウィルス単核症やトキソプラズマ症ではポールバンネル反応は陰性であり、それぞれの抗体価が上がるのでこれらも否定される。発症前に 2 例とも特別な薬物を使用した既往もなく薬物アレルギーも考えられない。以上の点より前述の疾患との鑑別は可能となった。

ところで IM の発症病理については以下のようなことが考えられている。

EB ウィルスは体中の B リンパ球を標的細胞として感染し、これを transform すると同時に EB ウィルス感染細胞に対し特異的に致死作用を持つ反応性 T リンパ球が出現する。この T リンパ球の大部分が急性期多量に出現する異型リンパ球である。この反応性の T リンパ球は EB ウィルス感染細胞の表面に生じた新抗原に対応するものである。そしてこの反応性 T リンパ球がウィルス感染細胞を排除して回復へ向かうと考えられている¹²⁾。

一方 EB ウィルスに関連する Burkitt Lymphoma や上咽頭癌などの腫瘍では防衛機構に何らかの欠陥があり transform 細胞を免疫監視機構により排除しえないのではないかと考えられたりしている¹²⁾。

EB ウィルスは広く全世界に分布している

が、地域的にかなり初感染年齢層が異なり年齢別抗体保有率¹³⁾も違う。日本では 3 才ぐらいまでに 90% 以上が既に感染し抗体を持っているのに比べ、欧米では 15~16 才ぐらいまでにやっと 50% が感染を受けているに過ぎない。

思春期以降に初感染を受けた個体は他のウィルス性疾患（例えば麻疹、風疹等）同様激しい症候を呈すると言われる¹²⁾。これらのことから日本では幼児期に EB ウィルスに対する免疫が成立しているため青年期の発症は欧米に比較してまれであると言われている¹²⁾。

ところで小児科、内科での報告に比べ耳鼻科領域での IM の報告は少ない。小児科、内科での報告は広く腺熱症候群としてとらえられたりしており、原因が EB ウィルスと断定しえない症例も多いのが事実である。

さらに日本の症例は前述のごとく小児期の発症が多く症状が軽度で、いわゆる風邪の一部としての発熱、咽頭炎程度で終わってしまっている例が多いと思われる。従って強度の扁桃炎、咽頭炎を主病変として耳鼻科を訪れるのは青年期の発症がほとんどと考えられる。一方耳鼻科医も治療の遷延した急性扁桃炎、咽頭炎として処理してしまっている例も多いと考えられ、この事が IM の報告例の少なさの一因でもあろう。

さて当科では過去 2 年間に今回報告した IM 典型症例 2 例の他、条件は満たさないものの、抗生物質に反応し難い青年期の IM 様扁桃炎を 2, 3 例認めており、数として決して少ないというのが実情であると思われる。この事は地域性、季節性あるいは日本人自体の欧米化による初感染年齢層の変化などに関係があるのかもしれない。

EB ウィルスによる IM の発症病理、さらに悪性腫瘍との関連など非常に興味深い問題が残されており今後の研究、解明におおいに期待したい。そのため耳鼻科領域でも是非確診をつけて対処したいと考える。

ま と め

伝染性単核症の典型的な青年期の2症例を経験したので報告した。耳鼻科領域での報告が少ないのは激しい症状を呈する青年期の発症が日本では余り経験されないこと、およびかなりの症例が見逃されている可能性があることなどが原因であると考えた。今後耳鼻科でも是非確診をつけて対処したい。

本論文の要旨は第199回日耳鼻大阪地方会、第44回耳鼻咽喉科臨床会において発表した。

文 献

- 1) Evans, A.S. : Infectious mononucleosis. Recent developments G.P. 40 : 127, 1969.
- 2) 日野志郎 : 白血病類縁疾患D伝染性単核症と腺熱症候群. 日本血液学全書6, 丸善書店, 東京 : p. 701~710, 1979.
- 3) 小黒忠太郎, 他 : 熊本地方に於ける腺熱について, 他3編. 血液学討議会報告書第6輯. 永井書店, 東京 : p. 240~315, 1954.
- 4) Pejme, J. : Infectious mononucleosis, A clinical and haematological study of patients and contacts, and a comparison with healthy subjects. Acta Med. Scand. 175 : 1~83, 1964.
- 5) Chessin, L.N., P.R. Glade, J.A. Kasel, et al. : The circulating lymphocyte—Its role in infectious mononucleosis. Ann. Intern. Med. 69 : 333~359, 1968.
- 6) Hoagland, R.J. : The clinical manifestations of infectious mononucleosis, a report of two hundred cases. Am. J. Med. Sci. 240 : 55~63, 1960.
- 7) Bar, R.S., C.J. Delor, K.P. Clausen, et al. : Fatal infectious mononucleosis in family. N. Engl. J. Med. 290 : 363~367, 1974.
- 8) Britton, S., M. Andersson-Anvret, P. Gerge-ly, et al. : Epstein Barr virus immunity and tissue distribution in a fatal case of infectious mononucleosis. N. Engl. J. Med. 298 : 89~92, 1978.
- 9) Penman, H.G. : Fatal infectious mononucleosis, A critical review. J. Clin. Pathol. 23 : 765~771, 1970.
- 10) 熊谷直秀 : 腺熱 (伝染性単核球症). 内科 7 : 884~890, 1961.
- 11) 熊谷直秀 : 感染性単核球症 (Infectious Mononucleosis) の血清反応. 最新医学 26 : 757~758, 1971.
- 12) 甲野礼作, 他 : EBウィルス感染症, 臨床ウィルス学講義篇, 講談社, 東京 : p. 444~451, 1978.
- 13) 大星章一, 他 : 日本, 米国および東アフリカにおけるVCA抗体の年令別保有率. 人癌細胞の培養, 朝倉書店, 東京 : p. 443, 1975.
- 14) 斎藤 彰, 他 : 伝染性単核症とその類似疾患の検討. 日扁桃誌 18 : 51~55, 1979.
- 15) 稻守 徹, 他 : 上咽頭腫瘍を思わせた伝染性単核症の1例. 耳喉 53 : 561~564, 1981.

原稿到着 : 昭和58年4月25日

別刷請求先 : 入船盛弘

〒560 豊中市岡上の町2の1の1

市立豊中病院耳鼻咽喉科