Epstein-Barr virus 再活性化を契機に多発性骨髄腫と 診断した維持透析患者の 1 例

大 棟 浩 平¹ 伊 東 悠 貴² 岩 重 洋 平² 伊 藤 沙 耶²
嘉 藤 光 歩² 杉 谷 盛 太² 前 沢 浩 司² 大 津 聡 子¹
東 義 人²

¹日本赤十字社和歌山医療センター腎臓内科部, 感染症内科部

²日本赤十字社和歌山医療センター腎臓内科部

キーワード: 不明熱, Epstein-Barr virus, 多発性骨髄腫, 血液透析

〈要旨〉

66 歳男性. 糖尿病性腎症による慢性腎不全のため 15 年前に血液透析導入となった. 入院 5 日前から発熱がみられ精査を行うも原因は判然とせず, 不明熱として加療目的に入院となった. 熱源としてウイルス感染症や血管炎・悪性リンパ腫といった疾患を念頭に検査を施行した結果 EBV の再活性化が認められ, その原因検索を行ったところ, 多発性骨髄腫が判明した. 多発性骨髄腫の早期発見・加療により解熱, 寛解に至った. EBV の再活性化の原因としては M 蛋白産生に伴う免疫機能低下が考えられた. まれではあるが免疫機能が低下する疾患により EBV が再活性化し, 発熱の原因となることがあるため, 不明熱の一因として考慮する必要がある.

Reactivation of Epstein-Barr virus revealing multiple myeloma in a patient on hemodialysis: a case report

Kohei Omune¹, Yuki Ito², Yohei Iwashige², Saya Ito², Mitsuho Kato², Seita Sugitani²,
Koji Maezawa², Satoko Otsu¹, Yoshihito Higashi²

¹Department of Nephrology, Department of Infectious Diseases, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center; ²Department of Nephrology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Keywords: fever of unknown origin, Epstein-Barr virus, multiple myeloma, hemodialysis

〈Abstract〉

A 66-year-old male, who had been on hemodialysis for 15 years due to diabetic nephropathy, was admitted to our hospital complaining of a fever that had lasted for 5 days prior to his admission. His primary fever workup revealed the reactivation of Epstein-Barr virus (EBV). Further examinations were conducted, which resulted in a diagnosis of multiple myeloma. Immune dysfunction associated with M-protein production by multiple myeloma was considered to have induced EBV reactivation. Chemotherapy resulted in remission. Thus, the patient recovered as a result of the early detection and treatment of multiple myeloma. This case showed that the reactivation of EBV due to decreased immune function can cause fever of unknown origin (FUO). Although it is rare, EBV it should be considered as one of the causes of FUO.

緒 言

透析患者は一般人口と比して敗血症のハイリスク群

とされ¹⁾, 本邦における透析患者の死亡原因において
感染症は第 2 位を占めている²⁾.

特に糖尿病患者では菌血症, 敗血症の頻度が著しく
高いと報告され³⁾, 透析導入の原疾患として糖尿病性

表 1 入院時検査所見

WBC	12,300/ μ L	Na	130 mEq/L	HBs-Ag (-)
Neutro	81.8%	K	5.4 mEq/L	HBc-Ab (+)
Lymph	7.1%	Cl	98 mEq/L	HBs-Ab (+)
Eosino	5.5%	補正 Ca	10.9 mEq/L	HBe-Ab (-)
Baso	0.5%	P	3.9 mEq/L	HCV-Ag (-)
Mono	2.1%	Mg	2.3 mEq/L	RPR (-)
Plasma	3.0%	CRP	11.87 mg/dL	TPHA (-)
RBC	392×10^4 / μ L	Glu	109 mg/dL	T-SPOT (-)
Hb	11.5 g/dL	HbA1c	6.4%	
Plt	11.6×10^4 / μ L	FT4	0.78 ng/dL	
PT-INR	1.26	TSH	1.63 IU/mL	
APTT	44.9秒	BNP	>2,000 pg/mL	
TP	7.1 g/dL			
Alb	2.6 g/dL	pH	7.476 mmHg	
A/G	0.58	pCO ₂	24.6 mmHg	
AST	14 IU/L	pO ₂	78.3 mEq/L	
ALT	43 IU/L	HCO ₃	17.9 mEq/L	
LD	218 IU/L	Na	132 mEq/L	
T-Bil	1.5 mg/dL	Cl	100 mEq/L	
ALP	1,217 U/L	K	5.2 mEq/L	
γ -GTP	183 U/L	Lac	2.0 mEq/L	
CK	35 IU/L			
BUN	65 mg/dL			
UA	6.3 mg/dL			
CRE	11.93 mg/dL			

腎症が第1位であることから²⁾, 透析患者の発熱の原因としては細菌感染症を念頭とした検査・加療を要することが多い。

今回, 不明熱として発熱の精査を行った結果, 細菌感染症とは異なり多発性骨髄腫による Epstein-Barr virus (EBV) の再活性化が発熱の原因と診断した維持透析患者の症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例: 66歳, 男性。

主訴: 発熱・呼吸困難。

既往歴: 糖尿病, 心筋梗塞; 冠動脈バイパス術後 (左内胸動脈-左動脈前下行枝), ラクナ梗塞, 腰部脊柱管狭窄症。

家族歴: 糖尿病・腎疾患の家族歴なし。

内服薬: ビソプロロールフマル酸 2.5 mg, 炭酸ランタン 1,500 mg, サルボグレラート塩酸塩錠 300 mg, シナカルセト 50 mg, アスピリン 100 mg。

現病歴: 糖尿病性腎症を原疾患とする慢性腎臓病のため, 15年前から血液透析を導入となった。当院受診5日前から発熱があり, 前医での最終透析時に血圧低下がみられたため, ドライウェイト (dry weight: DW) までの除水は困難であった。発熱が持続し, 呼吸困難感もみられたため救急外来を受診し, 精査を行

うも熱源不明であり, 不明熱として入院となった。

入院時現症: 身長 155 cm, 体重 54.1 kg (DW: 51.7 kg), 顔色不良, 体温 37.4°C (腋窩), 血圧 80/68 mmHg, 脈拍数 126/分・整, 呼吸数 30 回/分。

頭頸部: 眼瞼結膜: 貧血なし。眼球結膜: 黄染なし。口腔内: 白苔・潰瘍なし。咽頭発赤なし。項部硬直・jolt accentuation なし。頸部リンパ節触知しない。胸部: 心音: 雑音なし。Ⅲ, Ⅳ音聴取せず, 呼吸音: 清。腹部: 平坦・軟・右季肋部に圧痛あり。四肢: 浮腫なし。関節所見なし。

神経学的所見: 診察上特記所見なし。

入院時検査所見 (表 1): 血液検査では炎症反応の上昇, 血小板数の低値, 肝胆道系酵素の上昇がみられた。また血液ガスでは頻呼吸に伴う呼吸性アルカローシスがみられた。胸腹部単純・造影 CT では両側の著明な腎萎縮・嚢胞を認めるものの, リンパ節腫脹・膿瘍・肺炎像などは認めなかった。腹部エコーでは胆管炎・胆嚢炎を示唆する所見を認めなかった。経胸壁心エコーでは明らかな疣贅は認めず, EF 47%であった。

入院後経過: 発熱, 呼吸数増加, 白血球数増加を認め, 全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) の診断基準を満たしており, 敗血症を合併している可能性が考えられた。そのため右季肋部痛と肝機能酵素の上昇から熱源として胆管炎を疑い, アンピシリン・スルバクタムの静脈投与

表 2 入院後検査所見

血清学的検査		ウイルスマーカー	
IgG	3,656 mg/dL	HIV-Ab (-)	(基準値: 陰性)
IgA	400 mg/dL	HTLV1-Ab (-)	(基準値: 陰性)
IgM	200 mg/dL	CMV-Ag(pp65: antigenemia method) (-)	(基準値: 陰性)
CH50	22.2 U/mL	Anti-EB IgM VCA (EIA) 0.7	(基準値 0.5 未満: 陰性)
C3	58.1 mg/dL	Anti-EB IgG VCA (EIA) 8.1	(基準値 0.5 未満: 陰性)
C4	6.7 mg/dL	Anti-EBNA IgG Ab 2.8	(基準値 0.5 未満: 陰性)
抗核抗体・p/c-ANCA(-)		EBV-DNA PCR 2,800 copy/WBC 100 万	
免疫電気泳動: IgG- κ 型 M 蛋白		(基準値: 100 以下 copy/WBC 100 万)	

表 3 骨髄検査

	(A) 骨髄検査 (1 回目)		(B) 骨髄検査 (2 回目)	
Findings in bone marrow smear examination	No. of nucleated cells	120,000/ μ L	No. of nucleated cells	100,750/ μ L
	Megakaryocyte count	認めず	Megakaryocyte count	10.0
	M : E ratio	1.31	M : E ratio	1.94
	Plasma cell	18.8%	Plasma cell	0%
Marrow blood flow cytometry (CD38 gating)	CD19	6.1%	CD19	54.2%
	CD20	0.4%	CD20	25.7%
	CD45	36.8%	CD45	59.9%
	CD54	72.8%	CD54	84.4%
	CD56	60.6%	CD56	30.2%
	CD138	48.8%	CD138	40.8%
	MPC-1	63.2%	MPC-1	87.3%
	κ	77.4%	κ	34.5%
	λ	0.8%	λ	22.2%
Marrow blood chromosomes	G-banding 46,XY (20/20 cells)		46,XY (20/20 cells)	

(1.5 g/日)を開始した。

入院後も発熱の持続・血圧低値の遷延がみられたためノルアドレナリンを併用し血圧を安定させながら血液透析を行った。また耐性菌を考えメロペネム (250 mg/日) とバンコマイシン (初回投与 1.5 g/日) の併用に抗菌薬を変更し加療継続としたが、症状の改善はみられなかった。

入院当日に採取した血液培養は陰性であり、発熱が遷延している原因として薬剤性も考慮し、抗菌薬投与を第 6 病日に中止とした。抗菌薬で改善がみられない不明熱の鑑別診断としてウイルス感染症や血管炎・悪性リンパ腫といった疾患を念頭に検査を実施した。

ウイルス検査の結果、EBV 血清抗体価が EBNA 陽性に加えて、VCA-IgM および IgG が陽性となり EBV-DNA 量を検査したところ EBV-DNA PCR 2,800 copy/WBC 100 万と高値であったため、EBV の再活性化が発熱の原因として考えられた。

再活性化の原因となる宿主因子の検査を行ったところ human immunodeficiency virus (HIV) や human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) 抗体は陰性であったが、CH50 22.2 U/mL, C3 58.1 mg/dL, C4 6.7

mg/dL と血清補体値の軽度低下と IgG 3,656 mg/dL, IgA 400 mg/dL, IgM 200 mg/dL と IgG の高値を認めた。

透析歴が長く無尿であったため尿の検査は施行できなかったが、血清免疫電気泳動で IgG κ 型のモノクローナル蛋白が検出された。入院後の検査所見を示す (表 2)。骨髄検査を施行したところ形質細胞の増殖を認め (表 3A)、国際骨髄腫作業部会 (International Myeloma Working Group: IMWG) の診断基準に基づき多発性骨髄腫 (IgG- κ type) と診断した。

以後血液内科にて化学療法 (プレドニン 10 mg・ボルテゾミブ 1 mg/m²・シクロフォスファミド 75 mg/m²/day) が行われ⁴⁾、3 クール施行後に IMWG 統一効果判定基準による very good partial response (VGPR) に到達した。6 クールの化学療法の予定であったが、末梢神経障害がみられたため 4 クール目以降の治療は断念し、経過観察の方針となった。臨床経過のまとめを示す (図 1)。

図 1 入院後経過

抗菌薬にて初期加療を行ったが発熱は持続した。EBV の再活性化がみられ原因検索を行ったところ、多発性骨髄腫が判明し、CyBorD 療法を開始したところ解熱が得られた。免疫能の正常化に伴い EBV-DNA copy 量の経時的な低下がみられ、VGPR に到達した。

表 4 診断に用いられる EBV 関連抗体価¹⁹⁾

	抗 VCA-IgG 抗体	抗 VCA-IgM 抗体	抗 EA-DR IgG 抗体	抗 EBNA-IgG 抗体
未感染	—	—	—	—
初感染時 (伝染性単核球症/不顕性感染)	+	+	+	—
既感染	+	—	(+ ~) —	+
再活性化/慢性感染	++	(+ ~) —	++	+ ~ —
本症例	+	±	測定 (—)	+

抗 VCA-IgG 抗体 8.1, 抗 VCA-IgM 抗体 0.7, 抗 EBNA-IgG 抗体 2.8 であり, 抗 VCA-IgM 抗体は基準値を少し上回る程度であった。

抗 VCA-IgM, IgG, EBNA の 3 抗体を確認すれば感度 95~100%。特異度は 87~90% で EBV の急性期感染が診断できるとされているため抗 EA-DR IgG 抗体は測定していない²⁰⁾。

II. 考 察

不明熱の原因として大別すると感染症, 悪性腫瘍, 膠原病, 薬剤などがあげられるが, 血液透析患者では透析アミロイドーシスや透析操作も発熱の原因となる。

疾病構造の変化や抗菌薬・免疫抑制剤の使用といった医療介入により, 年代別不明熱の最終診断分類では診断困難な例が増えているとされているが⁵⁾, 原因不明の発熱で入院した血液透析患者において, 感染症と診断した頻度は 69.0% と最多であったとの報告や⁶⁾, 腎不全状態では顆粒球, リンパ球の機能低下のため免疫能低下状態にあるとされていることから, 感染症を念頭に加療を進めていく必要性がある。

本症例では発熱の原因として多い細菌感染症に対す

る抗菌薬の臨床効果が乏しく, 不明熱として原因精査を行ったところ⁷⁾, EBV 血清抗体価の異常がみられた。

EBV は成人期までに約 90% が感染する遍在したウイルスであり, 幼小児期の感染では無症候性あるいは軽度の咽頭炎を伴う程度であるが, 若年成人以降の初感染では発熱, リンパ節腫脹, 肝脾腫といった臨床症状を呈する伝染性単核球症を発症し, 髄膜炎・脳炎・脾炎などの合併症により治療を必要とする重症例もみられる^{8,9)}。

細胞性免疫能が正常であれば T 細胞・NK 細胞によって感染細胞は破壊されるため通常症状を示すことはないが, 初感染時に B 細胞に感染し, 一部は潜伏感染し続けているため, 明らかな要因は不明であるものの, 時に再活性化し伝染性単核球様症状がみられることが報告されている¹⁰⁾。

図 2 骨髄検査

CD38 陽性：形質細胞で過剰に発現がみられるモノクローナル抗体であり，形質細胞が増加していることを示す。
 κ -ch 陽性： κ 型の L 鎖の増加がみられ，単クローン性の形質細胞が増殖していることを示す。

EBV の外殻蛋白である viral capsid antigen に対する抗 VCA 抗体（初感染時に出現後，急性期を過ぎると陰性化する抗 VCA-IgM 抗体，感染後に出現し終生存続する抗 VCA-IgG 抗体）と EBV 潜伏感染細胞の核内に発現する EBV nuclear antigen に対する抗 EBNA-IgG 抗体の血清抗体価のパターンにて診断は行われることが多いが，成人の 95% 以上が抗体陽性者であり，抗体価の解釈に苦慮する場合も多い。

本症例の血清 EBV 抗体の結果は抗 VCA-IgM 抗体 0.7，抗 VCA-IgG 抗体 8.1，抗 EBNA-IgG 抗体 2.8 であり，抗 VCA-IgM 抗体は基準値を少し上回る程度であったため既感染，慢性活動性 EB ウイルス感染症（chronic active Epstein-Barr virus infection: CAEBV）などの症候性 EBV 疾患や再活性化が考えられたが確定は困難であった（表 4）。

そこで EBV-DNA の定量解析が近年診断に有用とされており，一般的な健康人（既感染者）の EBV-DNA PCR が 100 copy/WBC 100 万以下に対し， 10^{25} (316) copy/WBC 100 万以上で症候性 EBV 疾患の可能性が高くなると報告されていることから¹¹⁾，今回定量解析

を行った結果 2,800 copy/WBC 100 万と高値であったため，症候性 EBV 疾患や再活性化が疑われた。

厚生労働省研究班が 2015 年に提案した CAEBV の診断基準案によると，（1）伝染性単核球様症状が 3 か月以上持続，（2）末梢血または病変組織における EB ウイルスゲノム量の増加，（3）T 細胞あるいは NK 細胞に EB ウイルス感染を認める，（4）既知の疾患とは異なることの 4 項目を満たし，組織における感染の実証が必要とされているため¹²⁾，骨髓組織に対して EBV-encoded small RNA (EBER) in situ hybridization (ISH) にて検討を加えたが陰性であった。以上から EB ウイルスゲノム量の増加は再活性化に起因し，発熱は伝染性単核球様症状の可能性が考えられた。

Chediak 東症候群，Wiskott-Aldrich 症候群などの原発性（遺伝性）免疫不全症では細胞性免疫が低下し EBV 感染が異常経過を呈することが知られ¹⁰⁾，また続発性免疫不全症である AIDS や臓器・造血幹細胞移植時など，細胞性免疫が損なわれた状態では，EBV 関連リンパ増殖性疾患を生じることが報告されているため¹³⁾，本症例ではまず細胞性免疫が低下する続発性免

疫不全を念頭に EBV の再活性化の原因検索を行ったところ, HIV や HTLV1 感染症などはみられず多発性骨髄腫が判明した。

多発性骨髄腫はモノクローナルな免疫グロブリン (M 蛋白) の存在と骨病変や高カルシウム血症・貧血・腎障害などの臨床症状を特徴とする形質細胞の腫瘍性疾患であり, 維持透析に至る例や¹⁴⁾, T 細胞などの数的・機能的異常により免疫機能低下を起こすことが報告されている¹⁵⁾。長期透析歴があり Hb 値・血清カルシウム値などの多発性骨髄腫の診断に必要な検査結果に対する評価は困難であったが, 骨髄中の形質細胞が 20% 程度占めていたため多発性骨髄腫の診断に至った (図 2a, b, c)。

多発性骨髄腫の治療は一般に, 65 歳未満の自家造血幹細胞移植併用大量化学療法に適応となる患者と, 65 歳以上あるいは臓器障害のために自家造血幹細胞移植の適応とならない移植非適応患者によって異なった治療戦略が選択される¹⁶⁾。今回, 年齢および維持透析患者であることから移植非適応であり化学療法にて治療を行った。

維持透析を行いながらの治療は種々の制限, 合併症の問題から多くの困難を有するが, ボルテゾミブ, シクロフォスファミド, デキサメサゾン の 3 剤併用化学療法 (CyBorD 療法) は, 骨髄腫治療において, その有効性および安全性が報告されている治療法であり¹⁷⁾, 血清 M 蛋白の減少により VGPR の状態に到達することができた。

多発性骨髄腫に対する化学療法後に異常な免疫グロブリン産生が抑制され IgG が低下する症例が報告されており¹⁸⁾, 本症例でも化学療法を開始後から経時的な IgG 低下と, 平行して EBV-DNA PCR 量も 72 copy/WBC 100 万と減少がみられた。

当院入院前の維持透析病院での定期採血検査を確認したところ, 当院受診の 3 か月程度前から緩徐にアルブミン/グロブリン (A/G) 比の低下がみられており, 治療後は A/G 比の上昇と, 化学療法後に行った 2 回目の骨髄検査で (表 3B), 形質細胞の減少が確認され (図 2d), 正常な免疫能の回復に伴い EBV-DNA PCR 量が低下したと思われた。治療による臨床経過から, 多発性骨髄腫による免疫機能低下と EBV の再活性化に伴う伝染性単核球様症状が本症例の原因と考えられた。

結 語

EBV の再活性化と診断した背景に多発性骨髄腫がみられた維持透析患者の症例を経験した。透析患者の

不明熱の原因として細菌感染症が多いとされるが抗菌薬が不応であれば, ウイルス感染や他の疾患を考え, ウイルスの再活性化がみられれば免疫機能低下の背景を認識することが重要である。維持透析を行いながらの化学療法は種々の制限を受けるが, 血液疾患に対する治療は可能であり, 早期発見・治療の重要性を認識する症例と思われ報告した。

COI: 著者および共著者全員において開示すべき COI はない。

文献

- 1) Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: pathogenesis and prevention. *Kidney Int* 2005; 67: 2508-19.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2013 年 12 月 31 日現在). 東京: 日本透析医学会, 2014; 1-53.
- 3) Memmel H, Kowal-Vern A, Latenser BA. Infections in diabetic burn patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 229-33.
- 4) 石田禎夫. 移植非適応の多発性骨髄腫患者に対する治療. *Int J Myeloma* 2013; 3: 12-25.
- 5) Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med* 2013; 368: 197-9.
- 6) 佐藤啓太郎, 大坪茂, 杉織江, 他. 当院における原因不明の発熱で入院した慢性腎臓病患者の特徴. *透析会誌* 2008; 41: 317-22.
- 7) Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 253: 263-75.
- 8) Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004; 70: 1279-87.
- 9) 大野史郎, 小林正尚, 西尾健治. Epstein-Barr virus による伝染性単核球症に合併した無石性胆嚢炎の 1 例. *感染症誌* 2016; 90: 330-5.
- 10) 木村宏. 慢性活動性 EBV 感染症. *ウイルス* 2011; 61: 163-74.
- 11) Kimura H, Morita M, Yabuta Y, et al. Quantitative Analysis of Epstein-Barr Virus Load by Using a Real-Time PCR Assay. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 132-6.
- 12) 澤田昭久, 井上雅美. 慢性活動性 EB ウイルス感染症の病態と治療. *日造血細胞移植会誌* 2014; 3: 1-11.
- 13) 大賀正一. EB ウイルス感染 T/NK 細胞リンパ増殖症. *福岡医誌* 2011; 102: 41-7.
- 14) Irish AB, Winearls CG. Littlewood Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM* 1997; 90: 773-80.
- 15) Pratt G, Goodyear O. Moss Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*

- 2007; 138: 563-79.
- 16) 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン. 東京: 金原出版, 2013; 274-80.
- 17) 成山真一, 飯田正人, 柏本博臣, 他. ボルテゾミブとデキサメサゾン併用療法が奏功し血液透析から離脱できた急性腎不全合併 Bence-Jones 型多発性骨髄腫の 1 例. 透析会誌 2011; 44: 1023-9.
- 18) Sekiguchi Y, Shimada A, Ichikawa K, et al. Epstein-Barr virus-positive multiple myeloma developing after immunosuppressant therapy for rheumatoid arthritis. a case report and review of literature. Int J Exp Pathol 2015; 8: 2090-102.
- 19) Okano M, Thiele GM, Davis JR, et al. Epstein-Barr virus and human diseases: recent advances in diagnosis. Clin Microbiol Rev 1988; 1: 300-12.
- 20) Bruu AL, Hjetland R, Holter E, et al. Evaluation of 12 commercial tests for detection of Epstein-Barr virus-specific and heterophile antibodies. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7: 451-6.