小児期における伝染性単核球症症状を呈せる疾患の ウイルス学および血清学的検索

池 田 茂・千葉 峻三・我 妻 嘉 孝
鈴 木 正 紘・綿 谷 靖 彦・中 尾 亨

VIROLOGIC AND SEROLOGIC STUDIES ON INFECTIOUS MONONUCLEOSIS-LIKE ILLNESS IN CHILDREN

Shigeru IKEDA, Shunzo CHIBA, Yoshitaka AGATSUMA, Masahiro SUZUKI,
Yasuhiko WATAYA and Tooru NAKAO
Department of Pediatrics, Sapporo Medical College, Sapporo

[受付: 1月29日, 1973年]

総 括

小児の伝染性単核球症様疾患23例について、サイトメガロウイルス、EBウイルス、アデノウイルスに対する抗体を測定し、ウイルスの種類による臨床的特徴を検討した。サイトメガロウイルスが関連するもの5例、EBウイルスが関連するもの6例、アデノウイルスが関連するもの2例、サイトメガロウイルスとEBウイルスの重複感染と考えられるものが2例で、他の8例は原因が不明であつた。

サイトメガロウイルス群5例ではいずれも1歳以下で、肝脾腫大例が多く、肝機能障害例が多かつた。EBウイルス群6例ではいずれも1歳以上で、咽頭発赤例が多く、全身のリンパ節腫大例が多かつた。これらの傾向は欧米にみられる伝染性単核症あるいはサイトメガロウイルス単核症と類似していた。

伝染性単核症あるいは単核球症様疾患の病因として、EBウイルスやサイトメガロウイルスがあげられているが、アデノウイルスやトキソプラズマも考えられており、なお不明なものが多い。今後、さらに多くのウイルスについて検索をすすめ、ウイルスの種類と臨床症状の関係を明確にする必要がある。

序 文

伝染性単核球症の病因に関しては、ウイルスが最も有力視されてきたが、それは推測にすぎなかつた。しかし、最近になつて、Epstein-Barrウイルスが原因ウイルス

であろうと考えられるようになった (Henle et al., 1968, Niederman et al., 1968, Evans et al., 1968, Gsell et al., 1970, University Health Physicians and P. H. L. S. Laboratories, 1971, Goetz and Peller, 1971, Hirshaut et al., 1971, 新居ら, 1971)。

いつぱう、伝染性単核球症に類似しているが、症状や血清学的成績の上で、いくぶん異なる単核球症様疾患がサイトメガロウイルスによつて発症することが明らかにされ (Klemola and Kääriäinen, 1965, Kääriäinen et al., 1966, 千葉ら, 1969, Nakao et al., 1967), また、アデノウイルス (Gutkunst and Heggie, 1961, Wahren et al., 1969) やトキソプラズマ (Remington et al., 1962) が関係しているといわれるようになってきた。

著者らは、23例の小児の伝染性単核球症様疾患を経験したので、サイトメガロウイルス、EBウイルス、アデノウイルスに対する血中抗体を測定し、ウイルスの種類による本症の臨床的特徴を検討した。

材料と方法

昭和41年1月から47年7月末までの6年7カ月の間に伝染性単核球症様疾患で札幌医大病院小児科に入院した23例を対象とした。

採取した血清は -20°C のフリーザに保存した。

一部の患者については、尿と唾液をヒト胎児線維芽細胞に接種し、サイトメガロウイルス (以下 CMV と略す) の分離を試みた。分離の方法はすでにのべた方法 (千葉ら, 1969) に従つた。

CMV とアデノウイルス (以下 ADV と略す) に対す

表 1 伝染性単核症様疾患のウイルス学的ならびに血清学的成績

症例 番号	年 齢	性	ウ イ ル ス 血 清 学 的 成 績						病因と考えら れるウイルス
			CMV 分 離	CMV-CF抗体	EBV 抗 体		ADV・ CF抗体		
					V	N			
1*	2歳1月	男	(8) 尿 (+) (8) ダ液 (+)	(8) 128 (32) ≥256	NT	NT	8 8	CMV	
2*	5 月	女	(10) 尿 (+) (10) ダ液 (+)	(10) 8 (30) 16 (4月) 64	20 40 40	<10 <10 <10	16 8 4	CMV	
3	4歳6月	男	cont.	(9) 16 (22) 16 (33) 16	160 160 160	20 20 20	<8 <8 <8	EBV	
4*	5歳0月	男	(7) 尿 (-) (7) ダ液 (-)	(4) <4 (24) <4	NT	NT	16 16	不 明	
5*	1歳0月	男	(10) 尿 (-) (10) ダ液 (-)	(9) <4 (30) <4	10	<10	<4 16	ADV	
6	5歳7月	男	NT	(24) 32 (31) 32	160 160	<10 <10	<8 <8	EBV?	
7	3歳11月	男	NT	(9) <8 (19) <8	40 40	<10 <10	8 8	不 明	
8	7歳7月	女	cont.	(7) 32 (30) 16	80	<10	<8 <8	不 明	
9	1歳1月	男	(9, 21)ダ液 (-)	(9) <8 (16) <8 (25) <8	640 640	20 10	<8 <8	EBV	
10	8歳7月	女	NT	(7) <8 (14) <8 (20) <8	20 40	<10 <10	<8 <8	不 明	
11	11歳10月	男	(22) 尿 (-)	(8) 16 (26) 16	10 40	<10 <10	<8 <8	EBV	
12	6歳2月	女	尿 (-) (7)リンパ節(-) 白血球 (-)	(4) <4 (24) <4 (2月) <4	<10 <10 <10	<10 <10 <10	8 8	ASLO 高値	
13	4 月	男	(-14,4) 尿 (+) ダ液(+)	(3) 64 (14) ≥128 (23) ≥128	80 80 80	<10 <10 <10	<8 <8	CMV	
14	2 月	女	(1月) 尿 (+) (4月) 尿 (+)	(1月) ≥64 (4月) 32 (9月) 16	20 20 10	<10 <10 <10	<8 <8 <8	CMV?	
15	5 月	男	cont.	(7) 8 (24) 16 (34) 32	10 20 80	<10 <10 <10	<8 <8	CMV EBV	
16	1歳8月	女	cont.	(24) 32	160	40	<8	EBV	
17	5歳10月	男	(29) 尿 (-)	(20) <4 (3月) <4	80 80	<10 <10	32 <8	ADV	
18	2歳11月	女	(7) ダ液 (-)	(5) ≥64 (23) ≥64 (34) ≥64	20 20 20	<10 <10 <10	16 16	不 明	
19	1歳1月	男	NT	(34) <8	<10	<10	8	不 明	
20	4 月	女	(入院後 26) 尿(-)	入院後 (5) <8 (1月) <8 (2月) <8	20 20 20	<10 <10 <10	<8 <8 <8	新生児メレナで輸血	
21	1歳0月	男	(19, 48) 尿 (-) ダ液(-)	(17) 32 (48) 32 (3月) 32	<10 40 160	<10 10 20	8 8 8	EBV	
22	2 月	男	(19) 尿 (+) ダ液 (+)	(5) 32 (19) ≥128	20 20	<10 <10	<8 <8	CMV	
23	2歳4月	男	NT	(16) ≥128 (2月) 16	640 640	<10 10	16 8	CMV EBV	

*: 第16回日本ウイルス学会総会で発表された症例 NT: not tested, cont: contamination, (): 発病後日数

表 2 伝染性単核症様疾患の血液所見および血清反応

病因と考えられるウイルス	症 例 号	年 齢	性	血 液 所 見			血 清 反 応	
				白血球数 ×10 ³	異 リンパ球 %	リンパ球 %	Paul- Bunnell 値	ASLO値
CMV 群	1*	2 歳 1 月	男	18.6	18.0	33.5	112 112 56	NT
	2*	5 月	女	32.4	15.0	46.0	7 7	NT
	13	4 月	男	3.0	23.0	69.0	28	NT
	14	2 月	女	17.6	13.0	63.5	224 112	NT
	22	2 月	男	14.4	14.5	59.0	NT	NT
EBV 群	3	4 歳 6 月	男	19.6	25.5	55.0	112 112 112	NT
	6	5 歳 7 月	男	9.9	15.5	27.0	56 56 56	833 250
	9	1 歳 1 月	男	15.6	17.0	24.5	224 448 224	12以下
	11	11歳10月	男	5.5	3.5	68.0	128 112 56	NT
	16	1 歳 8 月	女	19.4	21.5	55.5	112 56	12以下
	21	1 歳 0 月	男	11.5	39.0	38.0	28 14	NT
ADV 群	5*	1 歳 0 月	男	15.0	15.5	24.0	7 14 14	12以下
	17	5 歳 10 月	男	7.6	12.5	58.0	56 28	12以下
CMV EBV	15	5 月	男	24.0	13.5	54.5	28 56	12以下
	23	2 歳 4 月	男	5.4	58.0	14.0	112 56	12以下
不 明 群	4*	5 歳 0 月	男	17.2	26.6	22.0	14 7 28	12
	7	3 歳 11 月	男	18.8	40.0	40.0	112 14 56	166
	8	7 歳 7 月	女	11.4	55.0	25.0	14 28	166
	10	8 歳 7 月	女	20.6	13.5	37.0	56 56	500
	12	6 歳 2 月	女	14.1	30.0	31.0	56 112 28	2500以上 625
	18	2 歳 11 月	女	11.8	7.5	74.0	14 28	50 50
	19	1 歳 1 月	男	10.4	16.5	24.5	1792 1792 1792	12以下
	20	4 月	女	11.3	7.5	74.0	14 28	50 50

* 第16回日本ウイルス学会総会で発表された症例

表3 伝染性単核球症疾患の病因と考えられるウイルスと臨床症状の関係

病因と考えられるウイルス	発病年齢が1歳以上の者	臨床症状					
		最高体温38°C以上	咽頭発赤	全身(頸部, 腋窩, 鼠径部)リンパ節腫脹	肝腫	脾腫	発疹
CMV 5例	$\frac{1}{5}$ (20%)	$\frac{4}{5}$ (80%)	$\frac{1}{5}$ (20%)	$\frac{1}{5}$ (20%)	$\frac{5}{5}$ (100%)	$\frac{4}{5}$ (80%)	$\frac{1}{5}$ (20%)
EBV 6例	$\frac{6}{6}$ (100%)	$\frac{3}{6}$ (50%)	$\frac{5}{6}$ (83%)	$\frac{4}{6}$ (67%)	$\frac{1}{6}$ (17%)	$\frac{1}{6}$ (17%)	$\frac{1}{6}$ (17%)
ADV 2例	$\frac{2}{2}$	$\frac{2}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{2}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
CMVかEBV 2例	$\frac{1}{2}$	$\frac{2}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{2}$
不明8例	$\frac{7}{8}$	$\frac{7}{8}$	$\frac{7}{8}$	$\frac{7}{8}$	$\frac{4}{8}$	$\frac{2}{8}$	$\frac{2}{8}$

る血中抗体価は補体結合反応で測定した。CMVの補体結合反応に関しては、すでに報告せる方法(千葉ら, 1969)に従った。ADV 3型の補体結合抗原は市販のもの(東芝化学)である。いずれも4単位の抗原を使用し, Sever (1962)の microtechnique に従った。

EBウイルス(以下EBVと略す)に対する抗体測定法は蛍光抗体間接法で, 日沼ら(1968, 1972)の方法に従った。EBVの virion antigen (V抗原)に対するV抗体と・nonstructural antigen (N抗原)に対するN抗体について熊本大学微生物学教室(主任日沼頼夫教授)において著者らの一人である鈴木が測定した。

成 績

伝染性単核球症疾患のウイルス学的および血清学的検索の結果は表1に一括した。症例番号1, 2, 4, 5は著者らの一人である千葉ら(1969)がすでに報告した症例である。

CMVとEBVが関連ありと考えられる症例はそれぞれ5例と6例であった。CMVとEBVがともに関連あるものが2例で, ADVが関連するもの2例, 他の8例は原因が不明であった。

表2は, 病因と考えられるウイルスによつて分けた伝染性単核球症疾患の血液所見および血清反応の成績である。

病因と考えられるウイルスの違いによる臨床症状の関係をみると表3のごとくである。ある程度数がまとまったのはCMV群5例とEBV群6例なので, 主としてこれら2つのウイルスによる本症について検討した。発

病年齢はCMVによる5例中4例が1歳未満であるのに反し, EBV群6例がすべて1歳以上であった。咽頭発赤はCMV群でわずか1例にみられたが, EBV群では5例にみられた。頸部以外のリンパ節も腫脹した症例はCMV群では1例にすぎなかったが, EBV群では4例にみられた。肝腫および脾腫はCMV群ではそれぞれ5例, 4例と多かったが, EBV群ではいずれも1例と少なかった。発疹出現はそれぞれ1例ずつで, いずれも麻疹様発疹であった。

表4 伝染性単核球症疾患の病因と考えられるウイルスと一般検査成績の関係

病因と考えられるウイルス	一般検査成績		
	赤血球沈降速度1時間値20mm以上	肝機能障害(血清トランスアミナーゼ値の上昇)	胸部エックス線像で肺門陰影の増強
CMV 5例	$\frac{2}{4}$ (50%)	$\frac{4}{5}$ (80%)	$\frac{1}{4}$ (25%)
EBV 6例	$\frac{3}{6}$ (50%)	$\frac{2}{6}$ (33%)	$\frac{4}{6}$ (67%)
ADV 2例	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
CMVかEBV 2例	$\frac{2}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
不明8例	$\frac{7}{8}$	$\frac{7}{8}$	$\frac{5}{8}$

表 5 伝染性単核症様疾患の病因と考えられるウイルスと血清学的成績の関係

病因と考えられるウイルス	血 清 学 的 成 績	
	Paul-Bunnell値 (112倍以上)	ASLO 値 (333 Todd.以上)
CMV 5例	$\frac{2}{5}$ (40%)	NT
EBV 6例	$\frac{4}{6}$ (67%)	$\frac{2}{4}$ (50%)
ADV 2例	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{2}$
CMV か EBV 2例	$\frac{1}{2}$	$\frac{0}{2}$
不明 8例	$\frac{4}{8}$	$\frac{2}{7}$

病因と考えられるウイルスの違いによる一般検査成績の結果は表4のごとくである。CMV群5例中4例にGOTとGPTの上昇がみられた。EBV群では6例中2例にその上昇をみた。胸部エックス線像における肺門陰影の増強をみると、CMV群ではわずか1例に、EBV群では4例に認められた。

病因と考えられるウイルスの違いによる血清学的成績の関係を表5にまとめた。例数は少ないが、Paul-Bunnell

値1:112以上のものはCMV群5例中2例で、EBV群6例中4例であった。

つぎに病因と考えられるウイルスが推測された伝染性単核球症様疾患例2、3の臨床経過についてのべる。

症例番号9：近○嘉○，1歳1カ月，男

臨床経過は図1にまとめた。昭和44年7月22日，咳嗽，喘鳴および発熱あり，30日より麻疹様発疹が顔面から全身へ出現。8月1日当科入院。入院時には全身に発疹がみられ，咽頭発赤も著明であつた。頸部リンパ節は小指頭大に触知した。肝脾腫はみられなかつた。入院時異型リンパ球は17.0%，Paul-Bunnell値は1:224であつた。9月2日には頸部リンパ節も触れなくなり，異型リンパ球0.5%，赤血球沈降速度1時間値7mmとなり軽快退院した。尿と唾液からCMVの分離を試みたが陰性で，CMVとADVに対する補体結合抗体はいずれも陰性であつた。V抗体は，1:640，N抗体は1:20と1:10であり，EBV感染が考えられた。

症例番号17：佐○利○，5歳10カ月，男

図2に臨床経過をまとめた。昭和46年6月16日，39.5℃の高熱があり，咽頭炎として治療を受けた。6日後，両手背および下肢に麻疹様発疹が出現し，頸部，腋窩および鼠径部のリンパ節が腫脹した。同時に肝脾腫も指摘され，7月7日発病後20日目に当科に入院した。入院時には異型リンパ球が12%認められた。入院後は順調で，GOTおよびGPT値の中等度上昇はあつたが，

図 1 症例番号9，近○嘉○，1歳1月，男

暦 日	16/V ⁷¹	22/V ⁷¹	7/VII	20/VII
臨 床 症 状	<発病> 突然の高熱 (39.5°C)	四肢に 麻疹様発疹	<入院> 頸 部 腋 窩 鼠径部 リンパ節 腫脹	<退院> 頸部リンパ節腫脹
赤沈(1時間値)			10mm	8mm
赤血球数		341×10^4	339×10^4	455×10^4
血色素量		11.8g/dl.	10.0g/dl.	13.0g/dl.
白血球数		9300	7600	5400
異型リンパ球%		8	12	3
リンパ球%		15	58	68
S・GOT			82u.	100u.
S・GPT			58u.	78u.
Paul-Bunnell			56X	28X
ASLO値			12Todd u.	3/IX
CMV・CF抗体			<1:4	CMV 分離(-)
ADV・CF抗体			1:32	尿中
EBV { V抗体			1:80	1:80
EBV { N抗体			<1:10	<1:10

図 2 症例番号17, 佐○利○, 5歳10月, 男

暦 日	25/II ⁷²	3/III	10/III	17/III	24/III	31/III
肝 脾 腫	<入院>					<退院>
赤沈1時間値	4					
赤血球数	438×10^4		448×10^4	371×10^4		436×10^4
血色素量	7.5g/dl		7.7g/dl.	7.8g/dl.		9.0g/dl.
白血球数	11500		7900	8100		8600
異型リンパ球	39.0%		12.5%	6.0%		0%
リンパ球	38.0%		56.5%	42.0%		46%
S・GOT	40u.		30u.			
S・GPT	25u.		12u.			
Paul-Bunnell			28X			
CMV分離		尿(-) 尿(-)			尿(-) 唾液(-)	10/V
CMV・CF抗体		1:32 唾液(-)			1:32	1:32
ADV・CF抗体		1:8			1:8	1:8
EBV抗体 { V		<1:10			1:40	1:160
EBV抗体 { N		<1:10			1:10	1:20

図 3, 症例番号21, 吉○健○, 1歳0月, 男

頸部リンパ節の腫脹と肝臓が0.5横指ふれるのみで、入院13日目に軽快退院し、その後は外来で経過観察した。入院時と2カ月後外来で採取した血清について CMV と ADV に対する補体結合抗体および EBV に対する

抗体を測定した。ADV に対する抗体のみ有意の変動を示し、ADV 感染症が考えられた。

症例番号21: 吉○健○, 1歳0カ月, 男

図3に臨床経過をまとめた。昭和47年2月21日鼻汗と

暦 日	15/IV '72	22/IV	2/V
肝 脾 腫
赤沈(1時間値)	16mm		
赤血球数	280×10 ⁴		336×10 ⁴
血色素量	9.0g/dl.		9.9g/dl.
血小板数	21.2×10 ⁴		17.1×10 ⁴
白血球数	14400		7200
異型リンパ球	14.5%		6.5%
リンパ球	59.0%		59.5%
G O T	68u.	68u.	
G P T	44u.	27u.	
			尿・夕液よりCMV分離
CMV・CF抗体	1:32		≥1:128
ADV・CF抗体	<1:8		<1:8
EBV { V抗体	1:20		1:20
EBV { N抗体	<1:10		<1:10

図 4、症例番号22、高○忍、2月、男

咳嗽で発病し、貧血も指摘された。2月25日当科に入院。入院時咽頭は発赤し、体温も38.2℃で、頸部リンパ節腫脹と肝脾腫を認めた。末梢血液像では異型リンパ球39.0%を認めた。入院当初、退院時および外来にて治療中採血し、CMVとADVに対する補体結合抗体およびEBVに対する抗体を測定した。入院中3回にわたって患児の尿と唾液からCMVの分離を試みたが、いずれも陰性であった。EBVのVおよびN抗原に対する蛍光抗体が有意に上昇し、EBV感染症が考えられた。

症例番号22：高○忍、2カ月、男

図4に臨床経過をまとめた。昭和47年4月14日、生後2カ月目に保健所で肝脾腫を指摘され、精査のため翌15日当科入院。入院時には肝臓が1.5横指、脾臓が3横指触知し、頸部リンパ節の軽度腫脹が認められた。発熱もなく、一般状態は良好であった。末梢血液像では異型リンパ球が14.5%に認められた。GOT、GPT値は軽度上昇していた。入院初期と退院時に採血し、CMVとADVに対する補体結合抗体およびEBVに対する抗体を測定した。CMVに対する補体結合抗体が有意に上昇し、退院時の患児の尿と唾液よりCMVが分離され、本症例はCMV感染によるものと推測された。

考 案

伝染性単核球症は、Pfeiffer (1889) によつてはじめて記載された。Sprunt and Evans (1920) はさらに詳

しく報告し、そこではじめて infectious mononucleosis という名称が用いられた。Paul and Bunnell (1932) は本症の患者血清がめん羊の赤血球を正常より高い値で凝集することを認め、以来、この反応は Paul-Bunnell 試験として本症の診断に広く用いられるようになった。

本症の臨床的特徴については Mason and Adams (1958) が表6のような項目をあげ、確定診断としている。

本症の病因としてウイルスが推測されていたが、はっきり決定したウイルスは発見されていなかった。しか

表 6 伝染性単核症の診断基準 (Mason & Adams²⁰⁾)

A. 伝染性単核症に対する確定診断	
1. 臨床所見	{ 後頸部リンパ節腫脹 咽頭炎 脾触知 発熱
+	
2. 特徴的血液像	50%以上のリンパ球および15%異型リンパ球
+	
3. 異種血球凝集反応陽性	凝集価1:112以上、低値の場合、吸収試験により典型的の pattern を示せば許容される
B. 伝染性単核症に対する推定診断	
1. 矛盾せぬ臨床所見	
+	
2. 典型的血液像または異種血球凝集反応陽性	

し、Henle ら (1968) が本症の患者血清で EBV に対する蛍光抗体が有意に上昇することを見出し、また、EBV と臨床症状の関係を明らかにすることにより (Niederman et al., 1968), EBV と本症の因果関係が明確にされた。その後、多くの研究者 (Evans et al., 1968, Gsell et al., 1970, University Health Physicians and P. H. L. S. Laboratories, 1971, Goetz and Peller, 1971, Hirshaut et al., 1971, 新居ら, 1971) の追試によつて、EBV が本症の病因の一つとして現在ではほぼ確実視されるにいたつた。

いつぼう、本症と似て異なる疾患、すなわち、異型リンパ球は多数出現するが Paul-Bunnell 試験が陰性で、咽頭発赤が著明でない疾患に CMV 感染が推測された症例を Klemola and Kääriäinen (1965) がはじめて報告した。その後、Kääriäinen ら (1966) はさらに症例をふやし、本症を cytomegalovirus-mononucleosis と名づけた。著者らの教室でも CMV による小児の伝染性単核球症様疾患について報告した (千葉ら, 1969, Nakao et al., 1967)。

その他、伝染性単核球症あるいはその類似疾患に関係ありと推測されている病因としてトキソプラズマ (Remington et al., 1962) や ADV (Gutekunst and Heggie, 1961, Wahren et al., 1969) があげられている。

欧米においては、伝染性単核球症あるいはその類似疾患は、青年期の疾患として知られており、Henle 一派がいう EBV による伝染性単核球症や Klemola 一派がいう CMV-mononucleosis も成人に多く発生している。

他方、わが国においては本症は小児期に多い疾患であり、しかも厳密な意味での伝染性単核球症は少なく、Paul-Bunnell 試験が陰性の単核球症様疾患が多い。このような小児期の類似疾患においても EBV あるいは CMV がどの程度関係しているのであろうか。

そこで、前回の報告 (千葉ら, 1969) にさらに例数を加え、小児の伝染性単核球症様疾患 23 例について EBV, CMV さらにリンパ組織親和性ウイルスである ADV (Type 3) に対する抗体を測定し、ウイルスの種類の違いによる本症の臨床的特徴を検討した。

その結果、尿あるいは唾液より CMV が分離され、補体結合抗体が有意に上昇して CMV 感染が推測された症例は 5 例で、EBV に対する V 抗体あるいは N 抗体が有意に上昇して EBV 感染が考えられた症例は 6 例であつた。その他、CMV と EBV が同時期に感染したと思われる症例が 2 例、ADV が推測される症例が 2 例あり、他の 8 例はいずれも病因が不明であつた。このように、小児期の伝染性単核球症様疾患においても

CMV あるいは EBV によると思われる症例が存在することが推測された。

Henle 一派 (Henle et al., 1968, Niederman et al., 1968) が報告した EBV による伝染性単核球症の臨床的特徴は、全身のリンパ節腫脹、咽頭発赤、発熱、異型リンパ球の出現、そして Paul-Bunnell 試験が陽性という古典的特徴を満たしているものであつた。他方、Klemola 一派 (Klemola and Kääriäinen, 1965, Kääriäinen et al., 1966) がいう cytomegalovirus-mononucleosis では咽頭発赤の頻度が少なく、リンパ節の腫脹も著明でなく、Paul-Bunnell 試験が陰性であることが多く、EBV による伝染性単核球症に比して肝腫が多く、肝機能障害例が多かつた。CMV, EBV 両ウイルスによる伝染性単核球症の臨床像の特徴は Klemola ら (1970) の論文に詳しい。

著者らの症例では、Davidsohn 吸収試験を行なつた場合、典型的な伝染性単核球症は 1 例もなかつた。しかし、EBV 群 6 例では咽頭発赤、全身リンパ節腫脹および Paul-Bunnell 値上昇のそれぞれの頻度が CMV 群に比して高かつた。いつぼう、CMV 群 5 例では、肝脾腫大および肝機能障害の頻度が EBV 群に比して高く、小児期の伝染性単核球症様疾患でも欧米でみられる成人の EBV や CMV による伝染性単核球症と同様の臨床所見が得られた。

CMV や EBV の感染における抗体反応は、他のウイルス感染の場合とやや趣を異にする。Henle 一派の Niederman ら (1968) の論文をみると、多くの例は発病して 2, 3 週間の間に EBV に対する抗体がピークに達するが、1 カ月すぎたから抗体が上昇しはじめる例もある。著者らの例でも、症例番号 21 では V 抗体および N 抗体ともその上昇が緩慢で、発病 3 カ月目に最高値に達した。Klemola ら (1970) によれば、CMV に対する補体結合抗体は発病後 4 ~ 7 週にピークに達するという。しかし、先に千葉ら (1969) が発表したように、徐々に上昇して約 7 カ月後に最高値の 1 : 256 に達する症例もあつた。このように CMV や EBV などのヘルペスウイルス群に属するウイルスは潜伏感染という特殊な感染形式をとる場合があり、抗体の上昇がかならずしも病期とは一致せず、病気の回復期あるいは回復後になつてはじめて上昇する場合もおこり得る。それゆえ、その疾患が CMV 感染によるという場合には、CMV を直接分離することが大切である。EBV 感染症ではウイルスの分離は現在のところ不可能であるといわれており、蛍光抗体間接法による抗体の検出が唯一の感染証明の手段である。日沼と甲木 (1972) によると、EBV の抗原は virion antigen (V 抗原), a nonstructural antigen

(N抗原) および membrane antigen (M抗原) があり、N抗原に対する抗体が検出された場合、特に診断的に意義があるという。V抗原に対する抗体でも、小児の場合は1:160以上はEBV感染症において意義があるという。Henleら(1971)は、日沼と甲木(1972)がいうN抗原に相当するearly antigen (EA)の存在をみつけ、このanti-EAはviral capsid antigen(VCA)に対するanti-VCAよりおくれてピークに達するが、2~3カ月で消失するのでanti-EAが1:20以上であれば最近初感染を受けたという証拠になるし、また、Paul-Bunnell 価陰性の伝染性単核球症様疾患でEBV感染の補助的診断手段になるという。Idaら(1972)によれば、N抗体はnasopharyngeal carcinomaなどの悪性疾患にはよくみられるが、健康人や伝染性単核球症の患者ではみられないという。この点、Henleら(1971)の成績とは異なっている。著者らの成績では、明らかにN抗体が有意に上昇した伝染性単核球症様疾患があつた。なお、Hamperら(1971)はEBVに特異的なIgM 蛍光抗体を証明し、EBVの初感染の診断に有意義であるとのべている。

先にのべたように、欧米においては伝染性単核球症は青年層に多い疾患である。Hoagland(1955)によると17歳から25歳までが最も多いという。Ödegaard(1967)によると罹患者の平均年齢は男19.5歳、女17.0歳で、Heathら(1972)によれば女性は15~19歳で、男性はそれより少し年長者に多いという。しかし、わが国においては小児期に多く、しかも、典型的な本症が少ないことに注目したい。日沼ら(1969, 1971)はPaul-Bunnell 試験陽性の典型的な本症が本邦の成人に少ないことの理由として、本邦におけるEBV感染が2歳までにはほぼ90%の乳幼児が不顕性で終わり、成人の初感染が少ないことによるとのべている。米国においては、上層階級では12歳までに30%、17歳にいたつて初めて80%にEBV抗体が検出されるという(日沼、甲木、1972)。また、小児の伝染性単核球症でPaul-Bunnell 試験陰性例が多いことの理由としては、小児の反応の特殊性ということや(Evans 1960)、本症の大部分は成人とは異なつた別の病原体によるためでないかとも考えられている(Ida et al., 1972, 中尾ら1969)。著者らの成績では、EBV群は1歳以上、CMV群は1歳以下の乳児に多く、このような年齢の差異がウイルスの違いよりも臨床症状の上により影響をおよぼしているのかもしれない。Evans(1960)は小児が罹患した場合は不顕性で、異好抗体の上昇もなく、成人が罹患した場合は伝染性単核球症の特徴的な症状を呈するという。しかし、欧米の成人例においてもPaul-Bunnell 試験陰性のものがあり、こ

れもEvansら(1968)によればEBVによるものであるといっているし、小児の伝染性単核球症はEBV陽性で異好抗体陰性の例が多いともいう。

伝染性単核球症におけるEBVの感染経路については、Hoagland(1955)は唾液を介しての直接的な経口感染であるといい、潜伏期は33日から49日と推定した。Ödegaard(1967)は911例の本症について検索し、罹患者の平均年齢は男19.5歳、女17.0歳で、淋病の罹患年齢分布と同じであり、接吻による唾液の交換によつて伝播されることを推測した。Heathら(1972)によると、接吻によつて罹患したと思われる11例の本症患者では、接触から診断までの平均期間は38日であつたという。Wising(1942)は本症の患者血を輸血することによつて本症を発症させた症例もあるといい、最近では、Diehlら(1968)は伝染性単核球症患者の末梢白血球を培養してEBVと思われるヘルペス群ウイルスを蛍光抗体法と電子顕微鏡によつて検出したという。しかし、Hoagland(1955)は直接的な経口感染様式が主役であろうとのべた。ただ、乳幼児の感染経路を直接的な口から口への経口感染で説明することは不自然である。日沼ら(1971)は年齢別抗体分布曲線から推測して、本邦における乳幼児のEBVの伝播様式には、胎内感染あるいは分娩時の産道感染による垂直感染の可能性が考えられるとのべた。Goldenら(1971)は伝染性単核球症患者7例のうがい液のうち6検体に濾過性病原体を認め、蛍光抗体間接法によつてEBVが推測されたという。Pereiraら(1972)も本症患者6例のうち1例の咽頭ぬぐい液の培養でtransformされたリンパ球の中にEBVを電顕および蛍光抗体間接法によつて証明し、口内分泌物を介して人から人へと伝播するのであるとのべている。

サイトメガロウイルス単核球症においてもKaariainenら(1966)がのべているように、心臓外科手術後の新鮮血を介した感染につきのべているが、輸血による伝播様式もその一つであろう。Foster and Jack(1968)は、輸血後に発症した22歳女子の本症患者のリンパ球からCMVを分離し、リンパ球自体がCMVの感染を受けていることを初めて明らかにした。しかし、CMVは潜伏感染という特殊な感染様式をもっているため、CMVに対する抗体が上昇した場合、輸血による刺激のため潜在していたCMVが活性化するのか、あるいは新しい抗原的に異なつたCMVの感染によるものなのか不明であるという。(Kaariainen et al., 1966)。

著者らの成績では、EBVとCMVに対する抗体がともに上昇し、重複感染を思わせる症例が2例あつた。Evans(1972)も伝染性単核球症の総説的論文の中で

CMV と EBV による重複感染例についてのべているが、いわゆる重複感染なのか共通抗原性を有しているためであるのか不明であるという。Wahren ら (1969) も同様の重複感染の可能性をのべている。

付 記

本論文の要旨は、昭和47年11月4日、大阪市で行なわれた第20回日本ウイルス学会総会において池田が発表した。

最後に、EB ウイルスに対する蛍光抗体の測定に御協力くださいました熊本大学医学部微生物学教室 (主任日沼頼夫教授) の皆様方に深謝いたします。

Summary

Virologic and serologic studies were conducted on 23 cases of infectious mononucleosis-like illness in children. Of these cases, five were suspected to have been caused by cytomegalovirus six by EB virus, two by adenovirus, and two by cytomegalovirus or EB virus. The other 8 cases were induced by unknown etiology. The five cases caused by cytomegalovirus were below one year old, and displayed hepatosplenomegaly and liver dysfunction. The six cases caused by EB virus were all beyond one year old, and showed pharyngitis and lymphadenopathy.

These differences in clinical manifestations between the two viruses were coincident with those observed in infectious mononucleosis or cytomegalovirus-monomucleosis in American and European adults. Adenovirus and Toxoplasma were also suspected to be etiologic agents of infectious mononucleosis or mononucleosis-like illness.

文 献

- 1) 新居美都子, 福田保俊, 中村正夫, 山口正司 (1971). 小児期疾患と EB ウイルス——発疹性疾患を中心に——とくに臨床医の立場から. 小臨. 24, 3015-3026.
- 2) 千葉峻三, 大崎雅己, 華園久彬, 中尾亨 (1969). 小児期における伝染性単核球症疾患とサイトメガロウイルス感染. ウイルス. 19, 5-9.
- 3) Diehl, V., Henle, G., Henle, W. and Kohn, G. (1968). Demonstration of a herpes group virus in cultures of peripheral leukocytes from patients with infectious mononucleosis. J. Virol. 2, 663-669.
- 4) Evans, A. S. (1960). Infectious mononucleosis in university of Wisconsin students. Amer. J. Hyg. 71, 342-362.
- 5) Evans, A. S., Niederman, J. C. and McCollum, R. W. (1968). Seroepidemiologic stu-

- dies of infectious mononucleosis with EB virus. New Engl. J. Med. 279, 1121-1127.
- 6) Evans, A. S. (1972). Infectious mononucleosis and other mono-like syndromes. New Engl. J. Med. 286, 836-838.
- 7) Foster, K. M. and Jack, I. (1968). Isolation of cytomegalovirus from the blood leucocytes of a patient with post-transfusion mononucleosis. Aust. Ann. Med. 17, 135-140.
- 8) Goetz, O. und Peller, P. (1971). Die Bedeutung des Epstein-Barr-Virus bei der Mononucleosis infectiosa und bei malignen Tumoren. Mschr. Kinderheilk, 119, 324-327.
- 9) Golden, H. D., Chang, R. S., Lou, J. J. and Cooper, T. Y. (1971). A filtrable agent in throat washings of patients with infectious mononucleosis. J. infect. Dis. 124, 422-424.
- 10) Gsell, H. O., Löffler, H. und Müller, B. (1970). Serumantikörper gegen Epstein-Barr-Virus bei Mononucleosis infectiosa. Schweiz. med. Wschr. 100, 495-500.
- 11) Gutekunst, R. R. and Heggie, A. D. (1961) Viremia and viruria in adenovirus infections: Detection in patients with rubella or rubelliform illness. New Engl. J. Med., 264, 374-378.
- 12) Hamper, B., Hsu, K. C., Martos, L. M. and Walker, J. L. (1971). Serologic evidence that a herpes-type virus is the etiologic agent of heterophile-positive infectious mononucleosis. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 68, 1407-1411.
- 13) Heath, C. W. Jr., Brodsky, A. L. and Potosky, A. I. (1972) Infectious mononucleosis in a general population. Amer. J. Epid. 95, 46-52.
- 14) Henle, G., Henle, W. and Diehl, V. (1968). Relation of Burkitt tumor associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. Proc. Nat. Acad. Sci. 59, 94-101.
- 15) Henle, W., Henle, G., Niederman, J. C., Klemola, E. and Haltia, K. (1971) Antibodies to early antigens induced by Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis. J. Infect. Dis. 124, 58-67.
- 16) 日沼頼夫, 葉田野玲, 高橋寿, 須藤恒久 (1968). 本邦における EB ウイルスの伝播状況. 日新. 2312, 27-29.
- 17) Hinuma, Y., Ohta-Hatano, R., Suto, T. and Numazaki, Y. (1969). High incidence of Japanese infants with antibody to a herpes-type virus associated with cultured Burkitt lymphoma cells: Japan. J. Microbiol., 13, 309-311.
- 18) 日沼頼夫, 片桐進 (1971). EB ウイルスと疾患. 日本臨床. 29, 1172-1179.
- 19) 日沼頼夫, 葉田野玲, 吉田匡司, 田坂英子, 辰野克子, 中村正夫, 新居美都子, 沼崎義夫, 矢

- 野南巳男 (1971). EB ウイルス抗体レスポンスを伴った乳幼児発疹症, 最新医学. **26**, 759-761.
- 20) 日沼頼夫, 甲木孝人 (1972). EB ウイルス抗体——その検出法と臨床的意義——臨床科学. **8**, 468-476.
- 21) Hirshaut, Y., Chirstenson, W. N., Perlmutter, J. C. (1971). Prospective study of herpes-like virus role in infectious mononucleosis. Clin. Res. **19**, 459.
- 22) Hoagland, C. R. J. (1955). The transmission of infectious mononucleosis. Amer. J. med. Sci. **229**, 262-272.
- 23) Ida, S., Sairenji, T. and Hinuma, Y. (1972). Antibodies to a new antigen induced by Epstein-Barr virus in pateints with naso-pharyngeal carcinoma, leukemia, malignant lymphoma, and in control groups. Gann. **63**, 49-55.
- 24) Kääriäinen, L., Paloheimo, J., Klemola, E., Mäkelä, T. and Koivuniemi, A. (1966). Cytomegalovirus-monomucleosis. Isolation of the virus and demonstration of sub clinical infections after fresh blood transfusion in connection with open-heart surgery. Ann. Med. exp. Fenn. **44**, 297-301.
- 25) Kääriäinen, L., Klemola, E. and Poloheimo, J. (1966) Rise of cytomegalovirus antibodies in an infectious-monomucleosis-like syndrome after transfusion. Brit. med. J. **2**, 1270-1272.
- 26) Klemola, E. and Kääriäinen, L. (1965). Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. Brit. med. J. **2**, 1099-1102.
- 27) Klemola, E., von Essen, R., Henle, G. and Henle, W. (1970). Infectious-monomucleosis-like disease with negative heterophil agglutination test. Clinical features in relation to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus antibodies. J. infect. Dis. **121**, 608-614.
- 28) Mason, W. R. Jr. and Adams, E. K. (1958). Infectious mononucleosis. An analysis of 100 cases with particular attention to diagnosis, liver function tests and treatment of selected cases with prednisone. Am. Am. J. med. Sci. **236**, 447-459.
- 29) Nakao, T., Chiba, S., Ohsaki, M. and Hazono, H. (1967). Cytomegalovirus mononucleosis. Lancet. II, 1153.
- 30) 中尾亨, 千葉峻三, 数田恵子 (1969). 伝染性単核症. 小診. **32**, 1081-1089.
- 31) Niederman, J. C., McCollum, R. W., Henle, G. and Henle, W. (1968). Infectious mononucleosis. Clinical manifestations in relation to EB Virus antibodies. J. Amer. med. Ass. **203**, 205-209.
- 32) Ödegaard, K. (1967). Kissing as mode of transmission of infectious mononucleosis. Lancet. **I**, 1052-1053.
- 33) Paul, J. R. and Bunnell, W. W. (1932). The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. Am. J. med. Sci. **183**, 90-104.
- 34) Pereira, M., Field, A. M., Blake, J. M., Rodgers, F. G., Bailey, L. A. and Davies, J. R. (1972). Evidence for oral excretion of EB virus in infectious mononucleosis. Lancet. **I**, 710-711.
- 35) Pfeiffer, E. (1887). Drüsenfieber. Jb. Kinderh. **29**, 257-264.
- 36) Remington, J. S., Barnett, C. G., Meikel M. and Lunde, M. N. (1962). Toxoplasmosis and infectious mononucleosis. Arch. Int. Med. **110**, 744-753.
- 37) Sever, J. L. (1962). Application of a microtechnique to viral serological investigations. J. Immunol. **88**, 320-329.
- 38) Sprunt, T. P. and Evans, F. A. (1920). Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections (infectious mononucleosis). Bull. Johns Hopkins Hosp. **31**, 410-417.
- 39) University Health Physicians and P. H. L. S. Laboratories. (1971). Infectious mononucleosis and its relationship to EB virus. Brit. med. J. **4**, 643-646.
- 40) Wahren, B., Espmark, Å. and Wallden, G. (1969). Serological studies on cytomegalovirus infection in relation to infectious mononucleosis and similar conditions. Scand. J. infect. Dis. **1**, 145-151.
- 41) Wising, P. J. (1942). Successful transmission of infectious mononucleosis to man by transmission of heparinized blood. Acta med. Scand. **109**, 507-513.