喉頭リンパ球増殖症をきたした慢性活動性 EB ウイルス感染症

湯川 尚哉¹⁾・久保 伸夫¹⁾・中江 香¹⁾・辻 裕之¹⁾
藤本 幸子²⁾・中野 崇秀²⁾・谷内 昇一郎²⁾・山下 敏夫¹⁾

A Case Report of Lymphoproliferative Disease in Larynx with Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection

Hisaya Yukawa¹⁾, Nobuo Kubo¹⁾, Kaori Nakae¹⁾,
Hiroyuki Tsuji¹⁾, Sachiko Fujimoto²⁾, Takahide Nakano²⁾,
Shoichiro Taniuchi²⁾ and Toshio Yamashita¹⁾

We initially report a 14-years old female case with chronic activity EB virus infection (CAEBV), suffered from dyspnea caused by proliferative granulation of bilateral vocal cords and supra glottic region.

CAEBV is in the condition which the activity of EB virus infection maintains over several months or more, and the number of EB virus infected cell or the amount of EB virus genomes is increasing. In this case, EBER1 positive and granzyme B positive cells were varified by in situ hybridization, and diagnosed as NK cell dominant CAEBV.

CAEBV is the latest recognized EB virus related disease and doesn't established diagnostic standard. In cases of recurrent infectious mononucleosis and/or mosquito allergy, we need to consider to this disease.

Key words: 慢性活動性 EB ウイルス感染症, 喉頭狭窄, NK cell

はじめに

我が国において Epstein-Barr ウイルス (EBV) の初感染は不顕性感染が多く、時に伝染性単核球症を引き起こす。この場合宿主の免疫監視機構により治癒へと向かい、その後 EBV は終生潜伏感染をおこす。しかし1970年代後半から、免疫不全などの基礎疾患がない患者に、伝染性単核球症とは異なり経過の長い非典型的な EBV が原因と考えられる感染症が報告され¹⁾、成人に見られる軽症例を除いた重症例を慢性活動性 EBV 感染症と定義された²⁾。筆者らは肉芽の増殖により喉頭狭窄を来した慢性活動性 EBV 感染症の一症例を経験したので報告する。

症 例

15歳 女子

主訴; 嚥声, 右耳下部腫脹

既往歴; 平成5年, 6年, 9年, 10年に顔面神経麻痺

平成9年頃から他院小児科で蚊アレルギー, EBV 抗体の高値を指摘され, 定期的に採血にて経過観察される。

家族歴; 特記すべきことなし

現病歴; 平成10年4月頃より嚥声にて他院耳鼻科通院し, ポリープ様声帯で増悪, 軽快を繰り返す。平成12年末頃より右耳下部腫脹を繰り返す。平成12年近医での生検では non specific chronic laryngitis であった。嚥声は徐々に増悪し耳下部腫脹も繰り返すため, 精査加療目的にて平成13年3月7日当院へ初診となる。

初診時所見; 両声帯が肉芽腫様に増殖し失声状態であった (図1)。右耳下腺部に無痛性弾性硬の腫脹 (20mm×25mm) を認めた。

経過; 耳下腺部の腫脹に対し平成13年4月生検を行った。病理診断は好酸球浸潤の強い inflammatory pseudo-tumor, no evidence of malignancy で, 切除組織は唾液腺であった。平成13年7月声帯より生検を行った。病理診断は severe inflammation で, 経口ステロイド及び Methotrexate 投与には抵抗性を示した。また当院小児科においても抗体価の上昇から慢性活動性 EB ウイルス感染症を疑われ, 同時に経過観察された (表1)。

徐々に体重減少 (身長155.6cm, 体重28.5kg, -3.1SD) を認め, 平成14年4月頃から発熱を繰り返す, 再び右耳下部が腫脹し始めた。又, 5月頃から声門狭窄による呼吸困

1) 関西医科大学耳鼻咽喉科学教室

2) 関西医科大学小児科学教室

1) Department of Otolaryngology Head and Neck surgery, Kansai Medical University

2) Department of Pediatrics, Kansai Medical University

初診時（喉頭ファイバー所見）

図 1 喉頭所見

Tracheotomy 前（喉頭ファイバー所見）

図 2 喉頭所見

EBER1 ISH

granzyme B

図 3 喉頭組織学的所見

治療後（喉頭ファイバー所見）

図 4 喉頭所見

難が増強した（図 2）。

入院の上 7 月 18 日に laryngomicrosurgery 下の生検および tracheotomy を行った。組織の病理診断は Lymphoid hyperplasia, no malignancy であったが、EBV encoded small nuclear RNA1 (EBER1) probe を用いた in situ hybridization で多数の単核球細胞の核内に黒色のシグナルがみとめられ、granzyme B 染色で同じ分布の細胞の細胞質内に茶色の染色を認めた（図 3）。又、末梢血で EBV DNA 量が $1051 \text{ copy}/\mu \text{gDNA}$ と有意に増加しており（表 1）、右耳下部、左下顎部、左前胸部、右季肋部、左腰背部、右腰部に大小の腫瘍（ $10 \times 15 \text{ cm} \sim 43 \times 51 \text{ cm}$ ）を認めた。慢性活動性 EBV 感染症、LPD (lymphoproliferative disease) と診断し、小児科へ転科した。

小児科で CHOP 施行後、著明に喉頭所見の改善（図 4）、全身の腫瘍の縮小がみられたが、突然 Candida、Pseudomonas による肺炎より DIC をきたし多臓器不全

表 1 EBV 抗体価 DNA 量の推移

	H13/5/9	12/19	H14/6/12	8/13	9/12
EBV					
VCA-IgG	×640	×1280	×1280	×2560	×1280
VCA-IgM			×10未満	×10未満	×10未満
VCA-IgA			×20		
EA-DR IgG	×40	×160	×320	×320	×320
EA-DR IgA			×20		
EBNA	×40	×80	×80	×20	×20
末梢単核球 copy/ μ gDNA			7/20	8/5	9/10
血漿 copy/ μ l			1051	117303	1559
骨髓単核球 copy/ μ gDNA			115	58028	<治療>345
CD16+CD56+ %			22.0	23.7	3.3
CD4+/CD8+ %			0.52	0.54	1.33

表 2 慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断基準

1. 1 年間あるいはそれ以上持続する慢性あるいは反復性伝染性単核球症様症状
2. 抗 early antigen (EA) 抗体陽性あるいは抗 EB virus associated nuclear antigen (EBNA) 抗体陰性を伴う異常な抗 EB ウイルス抗体反応
3. 免疫異常を伴う基礎疾患がなく、かつ他の感染症では症状の説明が困難な場合

表 3 慢性活動性 EB ウイルス感染症の治療

- 1) 副腎皮質ステロイド
- 2) γ -グロブリン大量療法
- 3) 抗ウイルス剤
- 4) IL-2
- 5) インターフェロン
- 6) splenectomy
- 7) cytotoxic drug
- 8) EB ウイルス特異的キラー T 細胞療法
- 9) 造血幹細胞移植

となり10月18日死亡した。

考 察

慢性活動性EBウイルス感染症 (chronic active EB virus infection: CAEBV) はEBウイルス感染の活動性が数ヶ月以上にわたって持続し、EBウイルス感染細胞あるいはEBウイルスゲノム量が増加している状態である。症状として多いものは発熱、肝腫、脾腫で頸部リンパ節の腫脹、発疹などがみられることがある。本疾患を疑えば、間質性肺炎、ブドウ膜炎、髄膜炎、脳炎、冠動脈炎、心膜炎、心筋炎、唾液腺炎などの有無を検査する必要がある。発症年齢は乳児期から成人まで観察されるが小児期に多く、男女比は2:1とされ、欧米より本邦に多いと報告され

る²⁻⁵⁾。1年以上続く慢性あるいは反復性の伝染性単核球症様症状と、抗EB抗体価の上昇、あるいは抗EBNA抗体価の陰性を伴う通常みられない異常な抗EBウイルス抗体価パターンを呈するが、免疫異常を伴う基礎疾患やその他の感染症に罹患していないことが一つの診断基準になっている(表2)^{6, 7)}。なかでも主要臓器の障害を組織学的に証明すると同時に感染組織においてEBNAあるいはEBウイルスゲノムを検出し、さらに抗VCAIgG抗体価が5120倍以上、抗EA抗体価が640倍以上、あるいは抗EBNA抗体価が低値あるいは陰性というような顕著な抗EBウイルス抗体価異常を呈する重症例を重症EBウイルス感染症とする案など多くの診断基準案が提案されている^{8, 9)}。

症状持続期間においては、1年以上となっているがこれほど経過しなくても診断は可能で、統一された診断基準と分類が早急に必要である³⁾。一般検査所見では伝染性単核球症にみられる末梢血中のリンパ球増加や異形リンパ球の出現がないことが特徴である。またEBVがNK細胞に感染した例においては大型の顆粒リンパ球 (large granular lymphocytes; LGL) の増加が見られる²⁾。EBV関連抗体はVCA-IgG抗体価、EA-IgG抗体価が異常に高値を示し、その値と比較してEBNA抗体価は低値を示すことが多い。最終診断には、末梢単核球、骨髓血、組織からEBVの証明が必須である^{2-4, 10, 11)}。免疫学的検査ではNK活性の低下、EBウイルス特異的細胞傷害性T細胞活性の低下やinterferon (IFN)- γ 、interleukin (IL)-2の産生障害、ADCC活性の低下、EBNA1に対する抗体不全例などが報告されている。伝染性単核球症ではCD4/8の低下が特徴的であるが、本症では一定の傾向は見られない。予後においては極めて不良で、数年後に心不全、肝不全、呼吸不全、腎不全などの多臓器不全、各種リンパ増殖性疾患を合併し、約半数の患者が死亡する^{2, 4, 5)}。

慢性活動性EBウイルス感染症はEBVの感染の主体がB細胞ではなく、T細胞やNK細胞に感染する。これらの感染細胞が不死化し、モノクローナルな増殖をきたし、リ

ンパ増殖性疾患 (LPD: lymphoproliferative disease) を引き起こす。本例ではリンパ球の細胞表面マーカーを見ると CD16+CD56+ の NKcell が増加しており、末梢血において大型で核は濃染し細胞質は広く多数の顆粒、空胞を持つ顆粒球 (LGL: large granular lymphocyte) が見られた。または EBV はジクローナルに増殖していた。更に喉頭生検では EB-virus encoded small nuclear RNA1 (EBER1) in situ hybridization で EBER1 陽性かつ granzyme B 陽性細胞が見られた。セルソーティングから NKcell 優位の CAEBV と診断した (図 4)。NKcell に感染するタイプは蚊アレルギーの合併が多い^{12, 13)}。これらの患者に見られる NKcell は NK 活性が高く、EB ウイルス感染細胞の抑制、排除に有利と考えられるが、標的細胞となる EB ウイルス感染 LGL はキラー細胞に抵抗性であることから、免疫学的な抗 EB ウイルス活性は期待し難い。

本疾患に喉頭症状を合併した報告はこれまでに国内外にみられず、稀な病型と思われた。また耳鼻咽喉科領域に関しても本疾患の報告は我々が検索し得た限りみられなかった。

治療として確立されたものはなく、ウイルス感染様式がクローン性であることが多いことから、白血病ないし悪性リンパ腫に準じた治療をすべきと考えられている (表 3)。悪性腫瘍に準じた CHOP 療法などの抗細胞療法が比較的初期から施行されるようになり、本疾患が呈する多彩な免疫学的反応を抑制すると同時に組織中の EBV 感染細胞を減少させるために、prednisolone, etoposide, cyclosporin A を中心とした抗細胞療法と免疫抑制療法の併用が有効とされる。また EBV 感染細胞に対する細胞傷害性 T 細胞の誘導と増殖を図ることを目的として interleukin (IL)-2 の著効例が報告されるが、IL-2 レセプター β 鎖を発現している場合症状が憎悪する可能性があり禁忌とされる¹¹⁾。また、EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞療法、活性化自己 T 細胞療法などの免疫療法の有効性も期待されるが、現在のところ造血幹細胞移植が唯一の根治的療法とされる^{2, 3, 10, 12, 14)}。

ま と め

1. 繰り返す頸部腫脹、蚊アレルギー、EBV 抗体価の高値から CAEBV を疑った女児で、両声帯が肉芽腫様に増殖し失声状態となった症例を経験した。

2. 声帯からの生検、末梢血の EB ウイルス DNA 量の増加より、NKcell 優位の CAEBV と確定診断に至った。

3. 本疾患が独立した疾患として認知されるようになったのは最近のことで、まだ統一された診断基準がないが、繰り返す伝染性単核球症様の症状や蚊アレルギーを認める

ときは、本疾患に留意する必要がある。

本稿に対し、貴重なご意見とご指導を頂きました関西医科大学 植村芳子先生、坂井田紀子先生、土井直先生、ご助力を頂きました中川かな様に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) Virelizier JL, Lenoir G & Gricelti C: Persistent: Epstein-Barr virus infection in a child with hypergammaglobulinemia and immunoblastic proliferation associated with a selective defect in immune interferon secretion. *Lancet* 2: 231~234, 1978.
- 2) 吉岡幹朗, 菊田英明: 慢性活動性 EB ウイルス感染症. *炎症と免疫* 8: 528~532, 2000.
- 3) 大石 勉, 池崎綾子, 荒井 孝ほか: 慢性活動性 EBV 感染症の治療. *小児内科* 31: 214~219, 1999.
- 4) 河 敬世: EBV 感染症の病態と診断. *血液・腫瘍* 29: 93~99, 1994.
- 5) 脇口 宏: 慢性活動性 EB ウイルス感染症の病態. *日小血会誌* 13: 59~67, 1999.
- 6) Rickinson AB: Chronic, symptomatic Epstein-Barr virus infections. *Immunol Today* 7: 13~14, 1986.
- 7) 河 敬世: 新小児科学体系. 小児医学の進歩, 187~195, 中山書店, 東京, 1991.
- 8) Stratous SE: The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* 157: 405~412, 1988.
- 9) 倉繁隆信: 慢性活動性 EB ウイルス感染症. *日児誌* 102: 1151~1181, 1986.
- 10) 河 敬世: EB ウイルス関連がんの診断と治療の現状と問題点. *日本臨床* 55: 446~451, 1997.
- 11) 大石 勉, 鍵本聖一, 池崎綾子: in situ hybridization を使用した Epstein-Barr ウイルスの検出. *臨床検査* 44: 1027~1032, 1998.
- 12) 迫 正廣: 慢性活動性 EB ウイルス感染症の治療. *小児内科* 33: 383~389, 2001.
- 13) 森島恒雄: 慢性活動性 EB ウイルス感染症とその治療. *臨床と微生物* 26: 487~491, 1999.
- 14) 岡村隆行, 河 敬世: EB ウイルス感染症に対する サイトカイン療法. *小児内科* 30: 1662~1665, 1998.

別刷請求先 〒570-8507 守口市文園町10-15

関西医科大学耳鼻咽喉科学教室 湯川尚哉