

●症 例

EB ウイルス肺炎を併発した伝染性単核球症のアメリカ人女性の1例

山越 志保 田中館基親 川畑 雅照

要旨：生来健康な22歳のペルー系米国人の女性。10日前より39°Cの発熱と咽頭痛を主訴に受診。胸部X線で両下肺野に浸潤影を認めた。抗菌薬投与は無効で、肺炎像は悪化した。異型リンパ球の増多と肝脾腫を認め、Epstein-Barr (EB) ウイルス抗VGA-IgM抗体40倍、同IgG抗体160倍と高値であり、EBウイルス感染に伴う伝染性単核球症と診断した。気管支鏡で、気管支肺泡洗浄液中の異型リンパ球増多とEBウイルスのreal time PCR陽性を認め、EBウイルス肺炎と診断。対症療法のみを行い、改善した。EBウイルス肺炎は貴重な症例であり、報告する。

キーワード：EBウイルス肺炎、伝染性単核球症、EBウイルス

EB virus pneumonia, Infectious mononucleosis, EB virus

緒 言

Epstein-Barr (EB) ウイルスは、1964年Epsteinらがバーキットリンパ腫の細胞株から検出したウイルスである¹⁾。1966年に上咽頭癌の原因ウイルスであることをOldが報告した²⁾。翌年Henle夫妻が伝染性単核球症の原因が本ウイルスであることを明らかにした³⁾。EBウイルスはヘルペスウイルス亜科に属し、唾液を介して咽頭粘膜上皮細胞に感染増殖し、産生されたウイルスがB細胞のCD21をレセプターとしてB細胞に感染する⁴⁾。

EBウイルス感染症の臨床像としては、発熱、咽頭痛、リンパ節腫脹の3主徴が有名であるが、それ以外でも、健康者に発症したEBウイルスの初感染で、致死的な合併症をきたしうることが報告されている⁵⁾。

今回、EBウイルス肺炎を併発した伝染性単核球症の1例を経験し、報告する。

症 例

患者：22歳、ペルー系米国人の女性。

主訴：発熱、咽頭痛。

生活歴：両親はペルー人。ペルーで出生し、3歳時に米国へ移住。喫煙歴なし、飲酒歴は機会飲酒、ペット飼育歴なし。

家族歴：姉 高血圧、糖尿病。

既往歴：特になし。

現病歴：2010年10月に横浜市内の大学へ交換留学生として来日した。2011年5月22日から咽頭痛、発熱が出現し、5月28日に近医を受診した。感冒と診断され、総合感冒薬を処方された。しかし、40°Cの発熱と咽頭痛が持続し、5月31日に虎の門病院分院呼吸器科外来を受診し、緊急入院となった。

入院時現症：身長158cm、体重53.5kg、血圧103/60mmHg、脈拍103/min・整、体温40.0°C、呼吸数18/min、SpO₂97%（大気下）、意識清明、貧血なし、黄疸なし。[口腔]扁桃は発赤・腫大し、白苔が附着。[胸部]心音清、呼吸音右背部にfine crackle聴取。[腹部]脾臓を触知し、肝辺縁の下降を認める。[全身]両側頸部リンパ節、両側腋窩リンパ節、および鼠径リンパ節は触知、圧痛を伴う。皮疹なし。[四肢]ばち指なし、チアノーゼなし。[その他]神経学的に異常なし。

胸部X線：両下肺野に浸潤影を認める（図1a）。

胸腹部CT：両肺底部優位にair bronchogramを伴うair-space consolidationを、右肺には少量の胸水貯留を認める。著明な肝脾腫もみられる。両側頸部、腋窩リンパ節腫脹、および鼠径リンパ節腫脹を認める。

臨床経過：入院時、生来健康な若い女性の肺炎であり、非定型肺炎を第一に考え、シプロフロキサシン（ciprofloxacin：CPFX）300mg/回、1日2回の投与を開始した。その後も40°Cのspike feverを認め、咽頭痛が持続した。入院時の血液検査では白血球数10,300/μlと増多し、白血球分画で66%はリンパ球であり、4%の異型リンパ球を認めた。AST 271 IU/L、ALT 166 IU/L、LDH 964 IU/L

連絡先：山越 志保

〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

虎の門病院分院呼吸器科

(E-mail: shiho.adg@gmail.com)

(Received 11 Sep 2013/Accepted 31 Mar 2014)



図1 (a) 入院時の胸部X線. 両下肺野に浸潤影と consolidation, 容量減少を認める. (b) 退院時の胸部X線. 両下肺野優位の浸潤影は消失している.

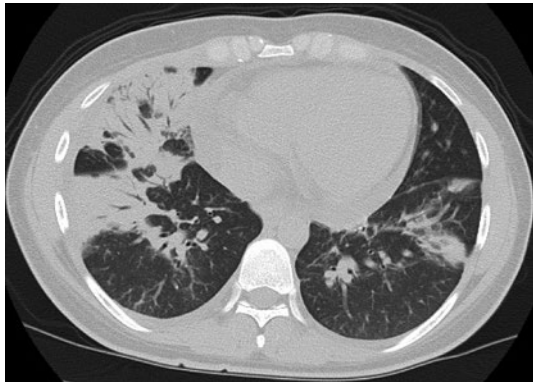


図2 入院第6病日の chest CT. 両下葉の air-space consolidationが増悪し, 右中葉にも air-space consolidationを認めた.

Lと高値であった. 以上より伝染性単核球症を疑い, 各種ウイルス検査を提出した. 麻疹 IgG (EIA)・麻疹 IgM (EIA) は陰性, 風疹 IgG (EIA)・風疹 IgM (EIA) も陰性, ムンプス IgG (EIA)・ムンプス IgM (EIA) も陰性であった. HVZ-IgG 32.7 (EIA 基準値<2.0), HVZ-IgM 0.50 (EIA 基準値<0.8), CMV-IgG 5.30 (EIA 基準値<2.0), CMV-IgM 0.36 (EIA 基準値<0.8), サイトメガロウイルス抗原陰性であり, 水痘・帯状疱疹ウイルスやサイトメガロウイルス既感染が示唆された. EBV-VCA-IgG 160 (FA 基準値<10), EBV-VCA-IgM 40 (FA 基準値<10) と高値であり, EBV-EA-DR-IgG<1 (FA), EBNA<10 (FA) と陰性であった. 血中のEBウイルス real time PCR 2.0×10^3 copy/ml と上昇し, EBウイルスの急性感染を示し, EBウイルスによる伝染性単核球症と診断した. また, HIV 抗体 (CLEIA) は陰性で

あり, 他の血液検査結果からも免疫不全状態はみられなかった. マイコプラズマ抗体 (IC) は陰性であった.

入院第6病日には労作時呼吸困難が出現し, 大気下で SpO_2 92%と低下していた. 胸部X線で両下肺野の浸潤影は増悪し, 右胸水貯留を認め, 胸部CTでは両側下葉優位に air-space consolidation を認め, 右中葉にも浸潤影を認めた (図2). 肺病変に関してウイルス性肺炎, 薬剤性肺炎, 細菌性肺炎合併などを鑑別するため, 図3に示すとおり, 入院第8病日に気管支鏡検査を施行した. 気管支内腔には異常所見は認めなかった. 胸部CTで浸潤影が増強していた右B4で気管支肺胞洗浄 (BAL) を, 右B5a, B5bで経気管支肺生検 (TBLB) を施行した. 気管支肺胞洗浄液 (BALF) の回収率60%, 有核細胞数 2.0×10^5 /ml で, その細胞分画はリンパ球が72.5%と増多していた. その中に異型リンパ球を認めた. BALF中のリンパ球の93%がCD3陽性であり, B細胞はほとんどみられず, CD4/CD8は0.182と低下していた.

BALF細胞診ではclass IIであり, 一般細菌培養検査は陰性, 抗酸菌塗抹・培養はともに陰性であった. BALF中のEBウイルス real-time PCR 1.0×10^4 copy/mlと高値であった.

また, TBLB検体の病理組織診で, hematoxylin-eosin (HE) 染色では胞隔間質は浮腫状に拡大し, 肺胞上皮過形成と異型を欠く密な小リンパ球浸潤を伴っており (図4a), 肺胞腔内にリンパ球および組織球の浸潤を認めた. 浸潤するリンパ球の大部分はCD3⁺, CD20⁻, CD30⁻を示すT細胞であり, B細胞はごく少数介在するのみである. ウイルス封入体は認めなかった.

In situ hybridizationによってEB virus-encoded small non-polyadenylated RNA (EBER) 陽性のリンパ球を認

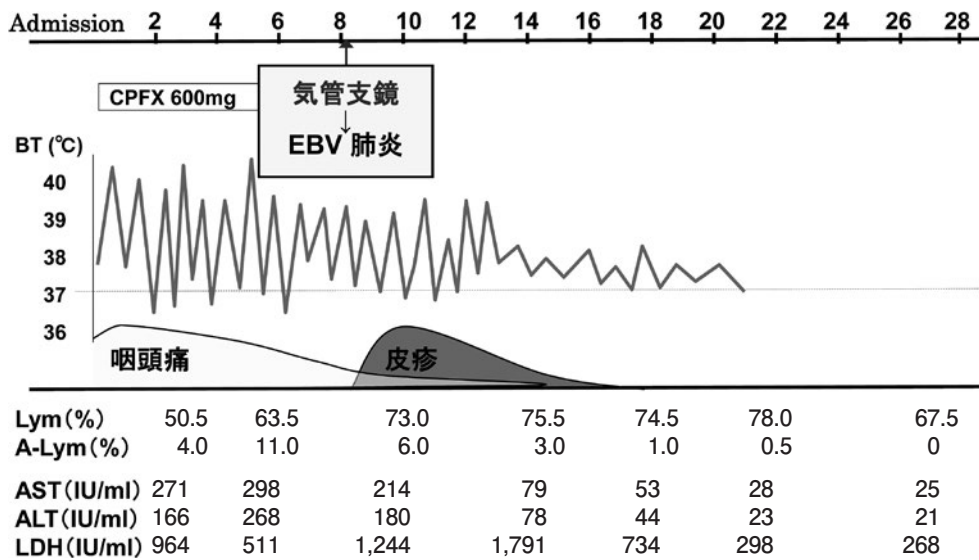
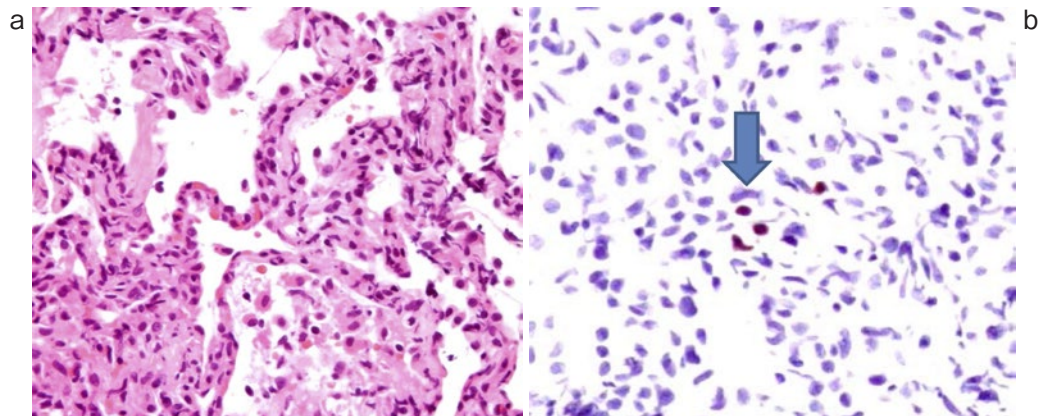


図3 臨床経過.

図4 (a) TBLB 検体の HE 所見. 肺胞腔内にリンパ球および組織球の浸潤を認める. (b) EBER *in situ* hybridization (EBER-ISH) 所見. EBER-ISH 染色で陽性のリンパ球を認める.

め (図 4b), 以上から, 伝染性単核球症に伴う EB ウイルス肺炎と診断した.

同日より, 両上肢や両足背に発赤疹が出現し, 徐々に全身に拡大した. 皮膚科にコンサルトし生検を施行したところ, 伝染性単核球症に伴う皮疹と診断された.

このため, 入院第 9 病日から CPFX の投与を終了し, アセトアミノフェン (acetaminophen) などの対症療法のみ行った. その後, 入院第 14 日目から 37°C 台に解熱し, 第 21 病日には AST 57 IU/L, ALT 49 IU/L, LDH 527 IU/L と低下し, 胸部 X 線でも両下肺野優位の浸潤影は消失し (図 1b), 第 26 日目に退院した. 外来で胸部 X 線に浸潤影等の異常所見はなく, 肝機能も正常化していた.

考 察

日本人では成人の 95% が EB ウイルス既感染であり, 小児期では症状が軽微で, 無症状なことが多い. 一方, 欧米では 20 歳までの EB ウイルス抗体陽性率は低く, 1970 年の文献では, 17~18 歳の米国人での EB ウイルス抗体陽性率 26~38% であったと報告されている⁶⁾. 本症例は EB ウイルスに初感染であった.

EB ウイルス感染のうち, 小児の例では 4% に肺炎を合併しているとの報告もある⁷⁾. 成人の肺炎でも数例ではあるが, 重症肺炎に至った症例報告もある^{8)~10)}.

これまでに EB ウイルス感染による伝染性単核球症における呼吸器合併症には以下のような 3 つの所見が報告されている. ①約 10% に無症候性の胸部 X 線の異常がみられる. 主な所見としては縦隔・肺門リンパ節腫脹で

ある。②3~5%に異型肺炎がみられ、呼吸器症状は軽度の乾性咳が多い。③きわめてまれであるが、リンパ節腫大による気道閉塞例も報告されている¹¹⁾。

本症例はペルー系米国人で基礎疾患のない若年女性であり、今回、発症の数ヶ月前に日本人のパートナーがで、唾液を介してEBウイルスに曝露し、初感染成立に対して過剰な免疫反応を呈し、まれな合併症として肺炎を呈したと考えられる。

本症例のTBLBでは、肺の間質に異型を欠くリンパ球が密に浸潤しており、EBER陽性のリンパ球は少数みられる程度であることから、EBウイルス肺炎の病態とは、EBウイルスが肺実質に直接炎症反応を起こすというより、EBウイルス感染によって宿主がサイトカインストームに陥り、肺炎をきたすのではないかと推測している。

通常の伝染性単核球症の治療においては対症療法が主体であり、抗ウイルス薬や副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制剤の使用に関しては明確なエビデンスは確立していない。

1996年にTynellらが行った94人の伝染性単核球症患者に対して、アシクロビル(acyclovir)とプレドニゾロン(prednisolone)併用群とプラセボ群を比較したランダム化比較試験(RCT)では、両群で罹患期間や学校への復帰期間に差はなかった¹²⁾。また、1999年にTorreらが行った5つのRCTのメタ解析でも、伝染性単核球症患者にアシクロビルを投与した群とプラセボ群とを比較したところ、アシクロビル投与群においては治療終了時に口腔内からEBウイルスを消失させたが、プラセボ群と比較して、罹病期間短縮などのclinical benefitは認めなかった¹³⁾。

ただし、重篤な上気道閉塞、自己免疫性貧血、血球減少、神経系合併症の場合にはステロイド投与の適応がある¹⁴⁾。

本症例は肺炎を発症し、一時的に労作時に酸素吸入を必要としたが、呼吸状態の急速な悪化は認めず、全身状態は安定していた。さらに血球貪食症候群・神経症状などの合併症も認めなかったため、本症例の治療は対症療法のみで加療し、改善した。

今回、TBLB検体を用いたEBウイルスに対する*in situ* hybridization法およびBALFでのEBウイルスのreal-time PCR法により、EBウイルス肺炎の確定診断に至った。対症療法のみで治癒した、EBウイルス感染による伝染性単核球症にウイルス肺炎を合併したまれな1例を経験した。

本論文の要旨は第86回日本感染症学会総会(2012年4月、長崎)で報告した。

に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Epstein MA, et al. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1: 702-3.
- 2) Old LJ, et al. Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured burkitt's lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1966; 56: 1699-704.
- 3) Henle G, et al. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968; 59: 94-101.
- 4) Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-92.
- 5) Gautschi O, et al. Acute Respiratory Failure and Cerebral Hemorrhage due to Primary Epstein-Barr Virus Infection. *Respiration* 2003; 70: 419-22.
- 6) Niederman JC, et al. Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. *N Engl J Med* 1970; 282: 361-5.
- 7) Alpert G, et al. Complications of infection with Epstein-Barr virus during childhood: a study of children admitted to the hospital. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 304-7.
- 8) Haller A, et al. Severe respiratory insufficiency complicating Epstein-Barr virus infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 206-9.
- 9) McManus TE, et al. Epstein-Barr virus Pneumonitis. *Ulster Med J* 2009; 78: 137-8.
- 10) Kim EA, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002; 22: S137-49.
- 11) Myers JL, et al. Pulmonary involvement in infectious mononucleosis: histopathologic features and detection of Epstein-Barr virus-related DNA sequences. *Mod Pathol* 1989; 2: 444-8.
- 12) Tynell E, et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996; 174: 324-31.
- 13) Torre D, et al. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 543-7.
- 14) Collins M, et al. Role of steroids in the treatment of infectious mononucleosis in the ambulatory college student. *J Am Coll Health* 1984; 33: 101-5.

Abstract**A 22-year-old Peruvian-American woman with infectious mononucleosis who developed Epstein-Barr virus pneumonia**

Shiho Yamakoshi, Motochika Tanakadate and Masateru Kawabata

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Toranomom Hospital, Kajigaya

We report a 22-year-old Peruvian-American woman with infectious mononucleosis who developed EB (Epstein-Barr) virus pneumonia. She presented with a 10-day history of fever and sore throat. Chest X-ray showed an infiltrative shadow in both lower lung fields, and she was therefore hospitalized. We suspected atypical pneumonia and administered quinolone as an antibacterial agent, but without effect. Blood tests revealed elevated lymphocytes and atypical lymphocytes on the hemogram. Real-time polymerase chain reaction for the blood EB virus was 2,000 copies/ml. EB virus-anti-VCA of IgM and IgG type were positive in the blood. We diagnosed infectious mononucleosis with EB virus infection. On the sixth hospital day, the infiltration worsened, and pleural effusion increased on chest X-ray. A bronchoscopy was performed, and EB virus DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were 10,000 copies/ml. Typical lymphocytes increased in BALF. Pathological findings of the transbronchial lung biopsy specimens from the right B5 revealed lymphocytes positive for EB virus-encoded small nonpolyadenylated RNA (EBER) between alveoli. We diagnosed infectious mononucleosis with EB virus pneumonia. Clinical improvement occurred with supportive care. She was discharged on hospital day 26.