

●症 例

Epstein-Barr ウイルス肺炎を併発した伝染性単核球症の1例

市川由加里^a 古荘 志保^a 黒川 浩司^a
 中積 泰人^a 安井 正英^b 片山 伸幸^a

要旨：症例は40代女性。発熱，全身倦怠感，胸部異常陰影にて入院となった。リンパ節腫脹，肝脾腫，肝機能異常，異型リンパ球増加を認め，血清検査より，Epstein-Barr (EB) ウイルスによる伝染性単核球症と診断した。胸部CTでは，中葉・舌区に無気肺を伴う浸潤影を認め，気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) ではリンパ球比率の増加がみられた。経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) では肺間質へのリンパ球浸潤がみられ，EBV-encoded small RNA (EBER) 陽性細胞を認めたためEBウイルス肺炎と診断した。肺組織にてEBウイルス肺炎が確認された伝染性単核球症は稀であり報告した。

キーワード：EBウイルス，肺炎，伝染性単核球症

Epstein-Barr virus (EBV), Pneumonia, Infectious mononucleosis

緒 言

Epstein-Barr (EB) ウイルスは， γ ヘルペスウイルス亜科に属する2本鎖DNAウイルスで，1964年にEpsteinらがバーキットリンパ腫の細胞株から電子顕微鏡によって検出し，最初に報告した¹⁾。1968年にはHenleらが伝染性単核球症の原因ウイルスであると報告している²⁾。現在では，ホジキン病，NK/T細胞リンパ腫，上咽頭癌などの悪性疾患だけでなく，自己免疫疾患との関連も示唆されている。伝染性単核球症は，思春期から若年青年層に好発し，大部分はEBウイルスの初感染によって起こる。発熱，咽頭炎，リンパ節腫脹が3主徴であり，肺合併症は稀である。今回我々は，伝染性単核球症に肺病変を合併した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：40代，女性。
 主訴：発熱，全身倦怠感。
 既往歴：特記事項なし。
 喫煙歴：なし。
 アレルギー歴：なし。

現病歴：20XX年9月中旬より37℃台の発熱，全身倦怠感がみられた。9月下旬より頭痛，肩関節痛，腰痛が出現し，A医院を受診した。胸部単純X線写真にて異常陰影，血液検査にて肝機能異常，末梢血液中異型リンパ球の出現が認められたため，10月上旬に当院を紹介され，入院となった。

入院時現症：身長151cm，体重54.5kg，体温36.4℃，血圧116/77mmHg，脈拍82回/分・整，SpO₂97%（室内気），皮疹なし，後頸部小リンパ節を数個触知，正常肺胞呼吸音で副雑音なし，筋把握痛なし。

入院時検査所見：白血球数が19,800/ μ Lと上昇し，15.5%が異型リンパ球であった。肝胆道系酵素の上昇，CRP 1.0mg/dLの軽度上昇，IgG，IgA， β_2 MG，可溶性IL-2R，寒冷凝集素の高値を認めた（Table 1）。EBV virus capsid antigen (VCA) IgM抗体10倍，IgG抗体160倍と陽性，EBV early antigen diffuse and restrict (EA-DR) IgG抗体陰性，EBV nuclear antigen (EBNA) 抗体陰性，血中EBV-DNAは 7.6×10^3 copy/ 10^6 cellsと増加を認めた。サイトメガロウイルス抗体，HCV抗体，HBs抗原，HBc抗体，HA抗体は陰性であった。肺炎マイコプラズマ抗体（粒子凝集反応法）は入院2,5週後ともに80倍であった。クラミジア・ニューモニエ抗体（ヒタザイム法）インデックス値はIgM 3.376，IgA 0.765，IgG 0.121（入院2週後），IgM 2.097，IgA 1.524，IgG 0.136（入院5週後）であった。尿中肺炎球菌抗原陰性，尿中レジオネラ抗原陰性，咽頭マイコプラズマ抗原陰性であった。喀痰一般細菌培養では，有意菌は認めず，抗酸菌塗抹・培養検査も陰性であった。

連絡先：市川 由加里
 〒921-8105 石川県金沢市平和町3-7-3

^a金沢市立病院呼吸器内科

^b独立行政法人国立病院機構七尾病院呼吸器内科
 (E-mail: yukawoct5@gmail.com)

(Received 16 Sep 2021/Accepted 3 Dec 2021)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	19,800/ μ L	T-bil	3.9 mg/dL	CRP	1.0 mg/dL
Neu	30.5%	D-bil	2.6 mg/dL	IgG	2,320 mg/dL
Eos	0%	AST	270 U/L	IgA	542 mg/dL
Bas	0%	ALT	422 U/L	IgM	248 mg/dL
Mon	7.0%	LDH	537 U/L	IgE	140 IU/mL
Lym	47.0%	ALP	1,265 U/L	β_2 MG	5.8 mg/L
Aty-lym	15.5%	γ -GTP	393 U/L	sIL-2R	1,240 U/mL
Hb	15.9 g/dL	CK	32 U/L	ANA	< \times 40
Ht	47.8%	TP	7.7 g/dL	Cold hemagglutinin	\times 256
Plt	149,000/ μ L	Alb	3.4 g/dL	KL-6	305 U/mL
		BUN	9 mg/dL	SP-D	139 ng/mL
		Cr	0.95 mg/dL	SP-A	24.3 ng/mL
		Na	136 mmol/L	ACE	16.0 IU/L
		K	4.2 mmol/L		
		Cl	98 mmol/L		
		FBS	76 mg/dL		
		HbA1c	5.3%		

画像所見：胸部単純X線写真 (Fig. 1) では、両側下肺野に浸潤影を認めた。胸部CTでは右肺中葉、左肺舌区に無気肺を伴う浸潤影を認めた (Fig. 2)。縦隔条件では多発縦隔リンパ節腫大、肝脾腫を認めた。

臨床経過：頸部リンパ節腫脹、肝脾腫、異型リンパ球増加、肝機能異常、EBウイルス抗体価上昇、血中EBV-DNA量増加を認め、骨髄穿刺において血球貪食像や悪性所見を認めないことより、伝染性単核球症と診断した。無治療経過観察にて、肺陰影の軽快傾向はみられたが、残存しており、入院第16病日に気管支鏡検査を行った。右肺B⁵bにて施行した気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) において、細胞分画は単球31%、好中球1%、リンパ球68%、好酸球0%であった。総細胞数が増加 (6.7×10^5 cells/mL) し、リンパ球比率の上昇を認め、CD4/CD8比はBALF 0.22、末梢血0.1と、ともに低値であった。BALFのPCR検査でEBV-DNAが検出された。右肺B⁵aにて施行した経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) 検体では、間質に小型リンパ球主体の高度の炎症細胞浸潤を認めた (Fig. 3)。肺胞中隔および細気管支壁・血管周囲に密な炎症細胞浸潤があり、肺胞中隔は肥厚し、肺胞腔内に幼若な単核球浸潤も認めた。浸潤リンパ球はCD3陽性Tリンパ球主体であり、CD4陽性リンパ球とCD8陽性リンパ球の両方が浸潤しており、CD8リンパ球が優位であった。EBV-encoded small RNA (EBER)-*in situ* hybridizationでは散在性にEBER陽性細胞を認めた。以上の所見からEBウイルス肺炎と診断した。その後、無治療経過観察にて、異型リンパ球は消失し、肝機能異常の改善、肺陰影の改善を確認した。



Fig. 1 Chest X-ray upon admission. Infiltrates are visible in both lower lung fields.

考 察

伝染性単核球症において、一般的に呼吸器病変は稀であり、5~10%に認められたと報告がある³⁾。主に縦隔・肺門リンパ節腫脹の他、浸潤影、間質影、多発結節影⁴⁾、粒状影⁵⁾などさまざま、胸水を合併する症例もある。多くの症例は呼吸器症状を伴わない³⁾が、呼吸不全を伴い、死亡した症例もある⁶⁾。粒状影、結節影を認め、気管支鏡検査が施行された報告⁵⁾では、BALF中リンパ球および好酸球比率の増加がみられ、CD4/CD8比は正常であった。TBLB検体において肺胞壁の肥厚、多数の小円形細胞浸潤、Masson体の形成がみられたことより、渡辺らはウイルス性の胞隔炎および間質性肺炎と結論づけている。自験例ではBALFのCD4/CD8比の低下がみられ

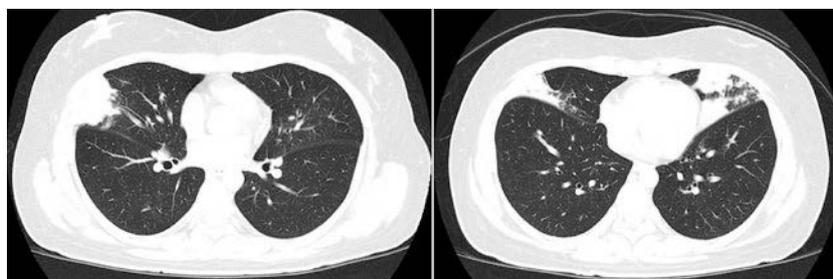


Fig. 2 Chest CT. Infiltrative shadows with atelectasis are visible in the middle lobe of the right lung and the lingula of the left lung.

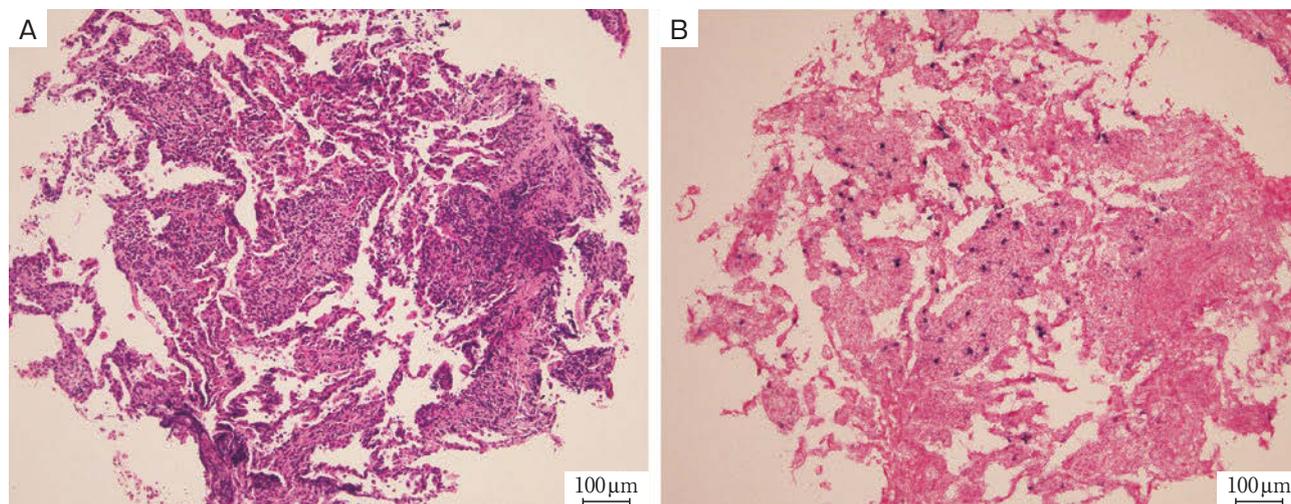


Fig. 3 Histological analysis of the transbronchial lung biopsy (TBLB). (A) Hematoxylin-eosin (HE) staining shows lymphocytic infiltration into the alveolar septa (original magnification $\times 65$). (B) Results of *in situ* hybridization show EBV-encoded small RNA (EBER)-positive cells (original magnification $\times 65$).

たが、検討例がほとんどないため、EBウイルス肺炎症例のBALFにおいてCD4/CD8比に一定の傾向があるのか判断することは難しい。伝染性単核球症で、びまん性の浸潤影と呼吸不全をきたした症例⁷⁾において、TBLB検体でCD45陽性リンパ球が肺間質に浸潤し、*in situ* hybridizationでEBウイルスが検出された。少数例ではあるが自験例も含め、肺間質へのリンパ球浸潤が共通して認められており、ウイルス性肺炎の像として矛盾しないと考える。

伝染性単核球症に伴う肺病変は多彩な陰影を呈することより、画像所見のみでは他疾患を鑑別できない可能性がある。自験例においては中葉・舌区浸潤影を呈し、細菌性肺炎、非定型肺炎、器質化肺炎などが鑑別に挙げられたが、これまでの報告で、伝染性単核球症に非定型肺炎を合併した症例もある。Cunhaらは、両肺下葉の浸潤影と胸水を認め、伝染性単核球症と診断した20歳女性の症例を報告している⁸⁾。咽頭拭い液での肺炎マイコプラズマPCR検査は陰性であったが、マイコプラズマ抗体価、

寒冷凝集素の推移より、マイコプラズマ肺炎の合併と診断している。自験例において、肺炎マイコプラズマ抗体価に変動はみられず、マイコプラズマ肺炎の合併は否定的と判断した。また静間には、伝染性単核球症と診断した26歳男性の症例で、右中下肺野の肺炎像と右胸水を認め、末梢血で白血球増加がみられたもののリンパ球優位であったことから非定型肺炎を疑いアジスロマイシン (azithromycin : AZM) の投与を行ったところ、速やかに肺病変が改善したと報告している⁹⁾。彼は肺炎クラミジア抗体価をELISA (ヒタザイムC.ニューモニエ) で、入院時、3週間後、7週間後に測定し、IgM, IgA, IgGのインデックス値の推移より、EBウイルスの初感染に *Chlamydia pneumoniae* の初感染が重複したと考えたと報告している。自験例ではヒタザイムC.ニューモニエ抗体IgM値の減少がみられ、血清診断基準によれば、肺炎クラミジア急性感染の確定診断例とも解釈可能であったが、BALFでのPCR検査が陰性であったため、クラミジア肺炎の合併は否定的と判断した。肺炎クラミジ

ア感染の血清学的診断における標準法は micro-immunofluorescence 法であるが、検査が煩雑なためわが国ではほとんど普及しておらず、ヒタザイムC.ニューモニエ抗体が汎用されている。しかし、ヒタザイムC.ニューモニエ抗体は自己免疫疾患患者の血清では非特異的反応が起こりうるとされており、血清検査の結果のみで診断を行うことには慎重であるべきと考える。

自験例においては、他の感染症を除外し、BALFにおいてEBV-DNAが検出され、かつ肺組織にてEBウイルスを証明できたことより、EBウイルス肺炎と診断した。肺組織にて直接EBウイルスを証明できた症例¹⁰⁾¹¹⁾は少なく、貴重な症例と考えた。

伝染性単核球症で肺病変を認め、病理学的にEBウイルス肺炎と診断しえた1例を経験した。画像のみでは鑑別が難しく、他の急性感染症合併の有無や他疾患の除外のため気管支鏡検査を行い、積極的に病原体の検出を行うことが望ましいと考える。

本論文の主旨は、第83回日本呼吸器学会北陸地方会（2019年5月、新潟）において発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Epstein MA, et al. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1: 702-3.
- 2) Henle G, et al. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 59: 94-101.
- 3) Lander P, et al. Infectious mononucleosis—a review of chest roentgenographic manifestations. *J Can Assoc Radiol* 1974; 25: 303-6.
- 4) Bhaskaran PN, et al. Multiple pulmonary nodules in an immunocompetent adolescent with infectious mononucleosis. *Indian Pediatr* 2018; 55: 161-2.
- 5) 渡辺 彰, 他. 間質性肺臓炎をきたしたEpstein-Barrウイルス感染症の1例. *日胸疾患会誌* 1987; 25: 794-8.
- 6) Haller A, et al. Severe respiratory insufficiency complicating Epstein-Barr virus infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 206-9.
- 7) Srisikandan S, et al. Diffuse pneumonia associated with infectious mononucleosis: detection of Epstein-Barr virus in lung tissue by *in situ* hybridization. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 578-9.
- 8) Cunha BA, et al. Unexplained dyspnea in a young adult with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: pulmonary involvement or co-infection with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia? *J Clin Med* 2017; 6: 83.
- 9) 静間 徹. *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* との重複初感染が疑われたEpstein-Barr virusによる伝染性単核症の1例. *感染症誌* 2008; 82: 451-4.
- 10) Veal CF Jr, et al. Diffuse pneumonia and acute respiratory failure due to infectious mononucleosis in a middle-aged adult. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 502-4.
- 11) 山越志保, 他. 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. *日呼吸会誌* 2014; 3: 536-40.

Abstract**A case of infectious mononucleosis presenting with Epstein-Barr virus pneumonia**

Yukari Ichikawa^a, Shiho Furusho^a, Koji Kurokawa^a, Yasuto Nakatsumi^a,
Masahide Yasui^b and Nobuyuki Katayama^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kanazawa Municipal Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nanao Hospital

Infectious mononucleosis usually develops when a patient is infected with the Epstein-Barr virus (EBV) for the first time. Its primary symptoms are fever, sore throat, and lymphadenopathy; pulmonary lesions are rare. A woman in her forties was admitted to our hospital with complaints of fever and general malaise. She was diagnosed with infectious mononucleosis, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and liver dysfunction. She had atypical lymphocytes, and a serological test for EBV was positive. A chest X-ray revealed infiltrates in both lower lung fields, and chest computed tomography showed infiltrative shadows with atelectasis in the middle lobe of the right lung and the lingula of the left lung. We performed a bronchoscopy to diagnose the pulmonary lesions: transbronchial lung biopsy specimens confirmed lymphocytic infiltration into the alveolar septa and other pulmonary interstitial tissues, and cytologic analysis of bronchoalveolar lavage fluid revealed an elevated lymphocyte count and a low cluster of differentiation CD4/CD8. We diagnosed EBV pneumonia based on the presence of EBV-encoded small RNA (EBER)-positive cells. The pulmonary lesions fully resolved as the infectious mononucleosis improved.