

二峰性発熱，白血球増多，CRP高値を示した Epstein-Barr virus 感染症（伝染性単核症） の1例

にし の やす お
西 野 泰 生

キーワード：Epstein-Barr virus，伝染性単核症，二峰性発熱，
白血球増多，CRP高値，異型リンパ球，EBV抗体

要 旨

2歳4か月男児，平成19年1月29日より喘息症状を伴う発熱（38.2℃）があり，以後38～39℃の発熱が二峰性にみられた。同時に白血球 30,800/ μ l，CRP 2.4 mg/ml と異常を認め，2月7日（発症10日後）病原不明のため総合病院小児科へ紹介入院となった。入院時肺のレ線検査では著変はなかったが，一般検査では白血球 38,700/ μ l，CRP 7.7 mg/と著増しており，細菌感染が否定できず抗菌薬が投与されている。その後も発熱が続いたが，12病日に至って血液像で異型リンパ球増加（26%），EB ウイルス VCA-IGM 抗体，VCA-IgG 抗体陽性の所見が得られ EBV 感染症が確定している。本例は白血球増加（30,000/ μ l），CRP 高値を伴う発熱が2週間にわたってみられ，診断確定までに時日を要しており，稀ではあるが遷延する熱性疾患の病原として念頭におく疾患であると考えられた。

はじめに

Epstein-Barr ウイルス（EBV）は伝染性単核症（IM）の病原として知られるが，今回二峰性発熱，白血球著増，CRP 高値を示し，熱性疾患として診断困難であった症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例（No.3550）：平成16年9月16日生（男児），3兄弟の第2子。
前病歴：生後5ヵ月頃より喘息性気管支炎を反復しており，平成17年11月（1歳1か月）にはRSウイルス性細気管支炎にて入院するなど気管が弱い体質であった。

現病歴：平成19年1月29日現在

1. 当院での病歴

平成19年1月29日より38.2℃の発熱があり，喘

Yasuo NISHINO

西野小児科アレルギー科医院

連絡先：〒690-0056 松江市雑賀町433

息様症状を伴ったため当夜総合病院救急外来を受診した。翌日発熱持続のため当院受診，白血球数は10,800/ μ lであったが，CRP 定性陽性であり cefcapene pivoxil (フロモックス) を3日間経口投与した。3日後に解熱したため中断したが，中断5日後より再び38~39°Cの発熱が出現し，2月6日には白血球も20,200/ μ lと急増した。しかし，今回は抗菌薬は無効で最高39.6°Cの発熱が続き，2月7日には白血球30,800/ μ l，CRP 2.4 mg/ml となったため，不明熱疾患として総合病院小児科に紹介入院となった。紹介時白血球は30,800/ μ lであったが，血液像分画はリンパ球74%，異型リンパ球8%であり，細菌感染症は否定的であった。

2. 転院後の病歴

2月7日転院時少し元気がなかったが，解熱剤(坐薬)による解熱後は元気になり，検査所見では白血球数は30,300/ μ lと高値であったが，CRP 2.63/ml，胸部XPは両側下肺野に軽度の肺炎所見を認めるのみであったので外来で経過観察となった。しかし，以後も高熱が続き，咽頭所見も著明となり，2月9日(発症12日後)に入院となった。

3. 入院時現症および経過 入院時胸部理学所見

は軽快し，胸部X線所見にも著変がなかったが高熱の持続がみられた。また咽頭・扁桃の発赤，腫脹は著明となり，扁桃には膿苔が出現し，両側上頸部リンパ節腫脹も著明となった(咽頭の細菌培養では異常なし)。加えて白血球38,700/ μ l，CRP 7.70 mg/dl，LDH 802，赤沈27/58など炎症反応が強く，細菌感染が否定できないため Flomoxef (フルマリン) 100 mg/kg/d が投与されている。しかし，入院後(発症12病日)異型リンパ球増多(26.0%)，EBV VCA-IgM，VCA-IgG 抗体陽性の結果が得られ，EBV感染が確定された。以後2月11日には解熱し，2月13日には白血球数，CRP，LDH，ALT，ASTの好転，異型リンパ球の減少など病状の急速な好転がみられ，2月14日(入院7日後，発症17日後)に退院

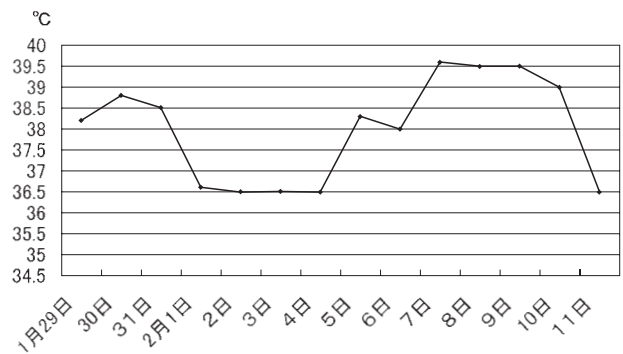


図 発熱状態の推移

表1 検査所見

月日	1月31日	2月6日	2月7日	2月7日	2月8日	2月13日	2月21日	EBV抗体検査
病日	3	9	10	転院時	入院時	16	24	2月8日入院時
白血球数	10800	20200	30800	30300	38700	10500	9700	VCA-IgM:20
好中球			17%		35.5%	25.0%	21%	VCA-IgG320
桿状核			3%		5.0%	5.0%	1%	
分葉核			14%		30.5%	20.0%	20%	
好酸球			0	nd	0	3.0%	1%	3月16日
好塩球			0		0	0	2%	VCA-IgG160
単球			1%		6.5%	0	1%	
リンパ球			74%		32.0%	55.5%	74%	
異型リンパ球			8%		26.0%	10.0%	1%	
CRP	定性+	定性+	2.4mg/dl	2.63mg/dl	7.70mg/dl	1.23mg/dl	定性陰性	
AST	nd	nd	nd	105	85	64	nd	
ALT	nd	nd	nd	110	106	66	nd	
LDH	nd	nd	nd	nd	802	519	nd	

となった (図, 表1)。

II. 考 案

小児における EBV 感染症については既に多くの総説もみられ¹⁻⁷⁾, 小児科医には常識的な疾病となっている。しかし, 熱性疾患流行中に本症に遭遇した場合, EBV 感染症の診断は必ずしも容易ではなく, 改めて本症の正確な病態把握の必要性を感じている。

EBV は唾液あるいは飛沫感染によって感染するが, 季節性は認められず, 潜伏期間も 4~6 週間と長い。また乳幼児期の感染は多くは不顕性感染, あるいは非特異的熱性疾患であるため疫学的動態も不明な点が多い。しかし, 抗体保有率 (幼児期において90%陽性) からみて幼児期に 7~8 割が感染するとされている^{8,9)}。

EBV 急性感染症の代表は伝染性単核症 (IM) であるが, そのほか咽頭炎・扁桃炎のみの症例, 頸部リンパ節炎, 非特異的発疹症, Gianotti 症候群, Stevens-Johnson 症候群などもみられる。臨床的には発熱, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎など非特異的的症状で発症するため, 他の熱性疾患との鑑別が必要である (表2)。

本症においても発熱は最も一般的な症状であるが, 39~40°Cの高熱が数日, あるいは数週間続き, 一部で二峰性発熱例もみられる^{9,10)}。深沢⁹⁾は

37.5°C以上の発熱を93.5%に認め, 持続日数は1~30日, 平均9.9±7.6日であったとしている。自験例でも10日以上に及ぶ発熱が二峰性にみられている。一般にはウイルス性熱性疾患は高熱例が多く, 発熱度からの病原の鑑別は困難とされるが¹¹⁾, 本症の遷延性の発熱は, 他の熱性疾患とはやや異なるものと思われた⁹⁾。

咽頭所見も重要である。すなわち咽頭発赤は70~92%に認められ, 滲出性扁桃炎も50%以上に出現する。咽頭・扁桃炎は軽度の発赤から化膿性扁桃炎までさまざまであるが, 典型的には扁桃の滲出物は癒合し扁桃表面を覆い, 偽膜を形成するとされる。また莓状舌, 軟口蓋の出血性の粘膜疹を伴うことが多く溶連菌性扁桃炎との鑑別が必要である^{1,5,7)}。リンパ節腫脹は90%以上にみられ頸部が主体であるが, 全身性にも生じ, 大きさも1~2 cm で左右対称性に数個以上触知され, 稀に数 cm 以上の巨大なリンパ節腫脹もみられる。また肝腫50~60%, 脾腫30~40%も認められ, 肝機能障害は80%と高率である (但し多くは ALT は 300~400 IU/l 以下)。このため肝機能障害を伴う扁桃炎症例は本症診断の有力な手がかりとなる。さらに眼瞼浮腫も19~44%にみられ, 眼瞼浮腫を伴う扁桃炎は IM 診断上有用とされる^{1,8)}。このほか突発性発疹様発疹も 8~30%にみられ, Gianotti 症候群, Stevens-Johnson 症候群の病

表2 病原別病態の比較

臨床所見\病原	インフルエンザ	アデノウイルス	エンテロウイルス	溶連菌	本例
発熱	39.11±0.66°C	39.46±0.60°C	39.03±0.57°C	38.22±1.61°C	39.7°C
白血球数	8,604±3,517	16,112±4,705	11,520±4,443	17,952±5,740	30,800
好中球(%)	52.9±18.2%	53.1±18.6%	54.2±18.2%	77.3±17.3%	17~36%
CRP定性陽性率	15.7%	51.7%	45.5%	80.0%	陽性
CRP定量値	1.61±1.12mg	2.40±2.22mg	1.30±1.19mg	2.53±2.02mg	7.7mg

検査成績は主に文献(3)より引用

原としても重視されている^{1,3,8)}。

臨床検査では白血球増多例が多く、10,000/ μ l以上は70%程度とされ、倉繁¹⁾は15,000~30,000/ μ lとしている。自験例では最高38,700/ μ lにまで達しており、他の白血球増多を来す感染症(溶連菌、アデノウイルス)との鑑別が必要となる。なお外来診療では一般に血液像の検査は行なわれていないが、本症の診断には血液像の検索は不可欠である。すなわち本症ではリンパ球増多(70~80%)、異型リンパ球増多(10~50%)の確認が必要である。但し、異型リンパ球増多(10%以上)は不定であり¹²⁾、堤は増多頻度は60%としている⁸⁾。自験例でも病初はリンパ球増多はみられたが、異型リンパ球は8%であり、10%以上の増加が確認されたのは10病日以降であった。CRP値について報告は少ないが深沢⁹⁾は(-)~(+)60%、1(+)-2(+)30%、3(+)-5(+)10%としている。筆者の検討でもウイルス性疾患のCRP陽性率は50%以下であり、診断的有用性は少ないと思われた。自験例では入院後のCRPは7.7 mg/dlと著増しており、細菌感染が否定できずフルマリン投与となっている。本例は特異な症例と思われるが、EBV感染でも強い炎症反応が惹起されると考えている。このほかLDH上昇例も多く、本症の診断に有用とされおり⁹⁾、本症例も高値(802 IU/L)であった。

血清学的検査ではVCA-IgG抗体320~1,280倍、VCA-IgM抗体10~80倍、EA-IgG抗体10~20倍、EBNA抗体<10倍を呈するものが多いが¹⁾、VCA-IgM抗体陽性率は37~86%と安定せず、急性期VCA-IgM抗体陽性が確認できない症例が2~3割にみられる。またVCA-IgG抗体も640倍以上の例が半数以上に認められるが、経過中4倍以上の上昇例は10%と少ない。脇口⁵⁾は乳児では

表3 伝染性単核症でみられる合併症

血液系	溶血性貧血、血小板減少、顆粒球減少 再生不良性貧血、血球貪食症候群
免疫系	低ガンマグロブリン血症、高ガンマグロブリン血症
神経系	脳炎、横断性脊髄炎、Reye症候群、 視神経炎、精神病
心臓	心筋炎、心膜炎
呼吸器	喉頭閉塞、肺炎、肺門リンパ節腫大 リンパ球性間質性肺炎
皮膚	アンピシリン関連発疹、寒冷蕁麻疹、 口腔白髪状白斑、先端チアノーゼ、血管炎
肝臓	肝炎
脾臓	脾破裂

文献7)より引用

VCA-IgM抗体の陽性率が低く診断価値は低いとしており、血清学的に診断確定率の高い組み合わせとして、(1)生後18か月以下ではVCA-IgG抗体を急性期と3~5週間後に2回測定する、(2)2~3歳であれば急性期にVCA-IgM抗体の測定がよいとしている。

本症の予後は比較的良好とされるが、一方で多彩な合併症、重症化、慢性化例も報告されており、慎重な経過観察が必要である(表3)。

おわりに

今回遷延する不明発熱、白血球38,700/ μ l、CRP 7.7 mg/dlと強い炎症反応を示した2歳男児EBV感染症(伝染性単核症)を経験した。入院後異型リンパ球増多、EBV抗体検査により診断確定となったが、小児熱性疾患診療の難しさを改めて感じている。

(本例は松江赤十字病院小児科に入院、ご加療いただきました。多くのご助言いただいた白石英幸部長に深謝します)。

文 献

- 1) 倉繁隆信, 脇口宏: 伝染性単核症, 小児内科, 25 (増刊号): 425-428, 1993
- 2) 河敬世: EB ウイルス感染症, 小児内科, 29 (増刊号): 858-862, 1997
- 3) 脇口宏: EB ウイルス, 小児科臨床, 51: 2439-2443, 1998
- 4) 星野洋, 木村宏: EB ウイルス感染症, 小児内科 (増刊号): 992-996, 2002
- 5) 脇口宏: 伝染性単核症, 日医誌 (特別号), 129: S198-199, 2003
- 6) 岡野素彦: EB ウイルス感染症, 小児科診療, 68: 2143-2148, 2005
- 7) 小林信一: 急性扁桃炎の原因と所見, 小児内科, 39: 59-62, 2007
- 8) 堤裕幸- ほか: 小児 Epstein-Barr virus 感染症の臨床的検討, 日児誌, 97: 2134-2139, 1993
- 9) 深沢啓司 ほか: 小児の伝染性単核症—血清 LDH 上昇の意義と新しい診断基準の提案—日児誌, 92: 1158-1166, 1988
- 10) 佐久間孝久: アトラスさくま小児咽頭所見. (株)メディカル情報センター, 2005
- 11) 窪 智宏 ほか: 小児A型インフルエンザ感染症の診断に関する検討, 日児誌, 110: 412-416, 2006
- 12) 佐藤康二 ほか: 最近経験した伝染性単核小一特にその診断について—, 小児科臨床, 41: 2205-2209, 1988
- 13) 西野泰生: 発熱, 白血球数, CRP 値からみた冬季熱性疾患, 小児科臨床, 60: 299-303, 2007
- 14) 前田明彦 ほか: EB ウイルス感染症, 小児内科, 39: 1996, 2007