

A ウイルス感染症

1 EBウイルス

POINT

- ▶ EBウイルス (Epstein-Barr virus ; EBV) の初感染で生じる急性咽頭・扁桃炎を伝染性単核球症と言う。
- ▶ 伝染性単核球症は細菌性咽頭・扁桃炎などとの鑑別が重要な疾患であり、適切な抗菌薬使用を行う上で熟知しておくべき感染症のひとつである。
- ▶ 「不明熱」の触れ込みで受診することもあり、伝染性単核球症を理解することは内科外来における熱性疾患の診療能力向上に直結する。

1 伝染性単核球症の臨床像

疫学

- 目の前の患者が伝染性単核球症であるかどうかを考える上で、まず抗体保有率を知っておく必要がある。
- 伝染性単核球症は15～24歳頃までの若年者の罹患が最も多い。先進国においては5割程度の人が1～5歳の間にEBVに初感染するとされる。そして年齢とともに抗体保有率は上がり、9割以上の人が35歳までに既感染となる。したがって、40歳以上の感染者をみることは稀である。
- 衛生状態の向上とともにEBVの抗体保有率は低下傾向がみられ、1990年の日本の5～9歳児における抗体保有率は80%であったが、1999年に同年齢帯の小児の抗体保有率を調査したところ59%にまで低下していたというデータがある¹⁾。
- また、咽頭痛を主訴に外来を受診した患者について、年齢層ごとに伝染性単核球症が占めた割合を調査した報告によれば、5～15歳の患者の2.1%、16～20歳の患者の7.9%、21～25歳の3.2%、26～35歳の1.7%が伝染性単核球症の診断であったとされる²⁾。
- ちなみに、セッティングにもよるので一概には言えないが、初診外来を担当する内科医が1年間に遭遇する伝染性単核球症の患者は1～4名というデータがある³⁾。明らかにこれを下回るようであれば見逃しているのかもしれない。

■ 全体の臨床像 (表 1²⁾)

- シックコンタクトははっきりしないことが多い。飛沫 (唾液) 感染が主な感染経路で “kissing disease” の異名があるが、潜伏期間は 30～60 日程度とされており、筆者はその病歴を聴取することにはあまりこだわらない。
- 発熱、咽頭痛、リンパ節腫大が古典的な三徴である。何例か伝染性単核球症を経験すると、その肝障害の印象が強く残るのではないと思われるが、患者のプレゼンテーションとしてはまず咽頭炎の鑑別疾患であることを忘れてはならない。
- 三徴と並んで頻度が高いのは倦怠感であり、特に血清学的に確定診断を行うような例においては必発と思われる。倦怠感は時に咽頭痛以上に患者を悩ませ、このために入院診療を要することも多い (striking malaise)。
- 一過性の口蓋の点状出血、眼窩の浮腫、皮疹 (伝染性単核球症そのものによる) などは観察されることもあるが頻度は低い。

表 1 咽頭痛のある患者において伝染性単核球症を示唆する所見・症候

所見・症候	感度 (%)	特異度 (%)	陽性尤度比	陰性尤度比
脾腫	7	99	7.0	0.94
口蓋の点状出血	27	95	5.4	0.77
後頸部リンパ節腫大	40	87	3.1	0.69
腋窩リンパ節腫大	27	91	3.0	0.69
鼠径リンパ節腫大	53	82	2.9	0.57
37.5℃以上の発熱	27	84	1.7	0.87
頭痛	60	55	1.3	0.73
前頸部リンパ節腫大	70	43	1.2	0.70
倦怠感	93	23	1.2	0.30

(文献 2 より改変)

2 各論

■ 症状・症候

- 他疾患との鑑別上重要となる症状について述べると、まず咽頭痛を欠くのは伝染性単核球症らしくない。また、リンパ節腫大をまったく欠くことも伝染性単核球症の可能性を下げる (表 2⁴⁾)。
- 腫大リンパ節の部位について、後頸部リンパ節腫大が特徴的であるということは伝染性単核球症に関するほぼすべての文献に記載されている。前頸部リンパ節腫大がみられることもあるが、他疾患との鑑別上有用とは言えない。

表2 伝染性単核球症の主な鑑別疾患と鑑別上のポイント

鑑別疾患	問診、診察上の主な鑑別点
溶連菌性咽頭炎	前頸部リンパ節腫大が目立ち、肝脾腫を伴わない。 異型リンパ球や肝障害は通常出現しない（血液検査）。
CMV 感染症	咽頭炎所見は通常目立たない。 伝染性単核球症と比較して30代の発症割合が高い。
急性 HIV 感染症	皮疹や下痢の頻度が比較的高い。 sexual history やSTDの既往があれば想起しやすい。
トキソプラズマ症	加熱不十分の食肉摂取やネコの糞便との接触歴が鍵。
（非特異的）ウイルス性咽頭炎	リンパ節腫大の頻度が低い、（上気道炎の一表現であるため）伝染性単核球症と比較して咳嗽を伴う割合が高い。

STD：性感染症

（文献4より改変）

- なお、後頸部リンパ節の診察は慣れていないと腫大リンパ節を触知できないことがある。

Tips 1 頸部リンパ節診察のポイント

➔ はじめからリンパ節を特定しようとしすぎないこと！

- ▶ 伝染性単核球症を含む急性感染症を念頭に置いて頸部リンパ節の診察を行う場合、筆者はまず大まかに触診を行い圧痛があるかどうかを確認する。
- ▶ 急性感染症に伴うリンパ節腫大であれば通常圧痛を伴うため、圧痛があると患者が教えてくれた部位を丹念に診察すればおのずと腫大リンパ節を見つけられる。

- 後頸部リンパ節腫大のほか腋窩や鼠径のリンパ節腫大も診断上有用とされる。鼠径リンパ節腫大などは種々の疾患で見られる徴候であるため、これ自体が特徴的ということではない。伝染性単核球症の永遠の鑑別対象である溶連菌性咽頭炎は、咽頭への細菌感染症であるため咽頭痛の症状が主であり、腋窩や鼠径のリンパ節腫大を伴うことはないことから、鑑別の際に役立つ情報となるという意味がある。
- 伝染性単核球症では咽頭炎が前景には立つものの、基本的にはウイルス感染らしい「全身性疾患」であることを認識しておく。細菌感染症とウイルス感染症の性質の違いを意識することは重要であり、伝染性単核球症に限らず汎用性がある。
- 扁桃に付着する白苔はしばしば観察される所見であり、「漆喰 (whitewash)」のようなべたっとした白苔が特徴的とされる。
- 肝脾腫は伝染性単核球症の有名な症候のひとつであるが、伝染性単核球症の患者が有する割合は7～53%と報告によってばらつきがある。診察の手技として一定の技術を要求されることと、患者の体格によっても覚知できるかどうかには差が出るためと思われる。とは言え、咽頭炎を呈する患者で肝脾腫を認めることは伝染性単核球症を疑う有用な所見である。

- 以上のほか、伝染性単核球症そのものによる皮疹は少ない。「アンピシリン疹」が有名だが、これは単に溶連菌性咽頭炎と誤ってアンピシリンが使用されることが多いためにこの異名がついただけであり、実際にはβラクタム系を中心とした他の抗菌薬でも皮疹の頻度は上昇することを理解しておく必要がある。

■ 診断方法 — 検査の進め方・考え方

- 症候のはっきりした若年者の咽頭炎に対して溶連菌迅速検査を行うことについてはコンセンサスがあると思われる (Centor score などを利用した迅速検査実施の是非についてはここでは言及しない)。迅速検査はその名の通り迅速で、混雑した救急外来や初診外来でもオーダーすることに負担はあまり感じない。
- 一方で、溶連菌迅速検査が陰性であった患者に対して血液検査を行うかどうかは、少し悩ましい。欧米の伝染性単核球症の文献で必ず言及されるヘテロフィル抗体検査 (Monospot[®]) は日本の一般診療においては利用できず、伝染性単核球症を診断しようとするとう血算、生化学項目を含む一般的な血液検査が必要となる。しかし、血液検査は結果が判明するまでに最短でも1時間はかかり、場合によっては自分自身で採血を行い、検体を運ぶ必要すらある。
- 混雑した内科外来や救急外来で、単なるウイルス性上気道炎かもしれない若年者に血液検査を行うか否か？ 外来では「迅速に」決断することが求められているため、患者の年齢、上述した咽頭・扁桃の所見や頸部を中心とするリンパ節腫大の分布、腹部の所見、さらには罹患期間なども考慮して伝染性単核球症の可能性があると考えられる場合には血液検査をオーダーする。若年者の「のど風邪が治らない」という訴えも血液検査を行う契機になる。
- 抗体検査については費用の問題もあるため、以下に述べる①～③の結果を確認した後に残った血清を利用して追加するのがよい。

① 白血球増多

- 血液検査でまず特徴的なのが、リンパ球増多を主体とする白血球増多である。細かい数値にはあまりこだわらなくてよいが、リンパ球数が4,000/ μ L以下であることは伝染性単核球症である可能性を下げるとされる。大雑把に言えば、リンパ球の分画が50%以上であることを1つの指標にしてよい。

② 異型リンパ球の存在

- 異型リンパ球を認めることも非常に重要であり、咽頭炎の患者で10%以上の異型リンパ球を認める場合は伝染性単核球症の診断の確率がかなり高くなる。
- 伝染性単核球症では鑑別対象であるCMV感染症 (初感染) や菊池病などと比較して異型リンパ球の割合が比較的高い印象を受けるが、血液検査を行う時期によってその割合に変動がみられることに留意する必要がある (初回の血液検査では確認されない

こともありうる)。

Tips 2 ▶ 異型リンパ球は血液像の目視で確認できるものであり、伝染性単核球症に限らず熱性疾患を診療する際には少なくとも一度は目視の血液像をオーダーする癖をつけておくのがよい(このオーダーのみで他院から紹介された「不明熱」が即日白血病であると判明することも稀ではない)。

③ 肝障害の存在

- 生化学検査で特徴的なのは肝障害であり、急性肝炎の鑑別対象となるほどである。鑑別対象となるCMVやHIVの初感染と比較しても顕著であると言ってよい。
- 注意すべきは薬剤性肝障害との鑑別であり、特に紹介を受ける側の医療機関においては受診までに使用した薬剤の確認が重要である。

◎

- 血液検査で上記①～③のような結果が出て、いよいよ伝染性単核球症が疑わしいとなったら特異抗体を提出する。
- EBV初感染の急性期にはVCA-IgMが陽性となり、遅れてVCA-IgG、さらに遅れてEBNA-IgGが陽性となることから、これら3種の抗体を組み合わせる提出することが一般的である(図1⁵⁾)。
- 既感染者で生涯陽性となるEBNA-IgGが陰性の患者でVCA-IgM陽性を確認できれば初感染が確定する。

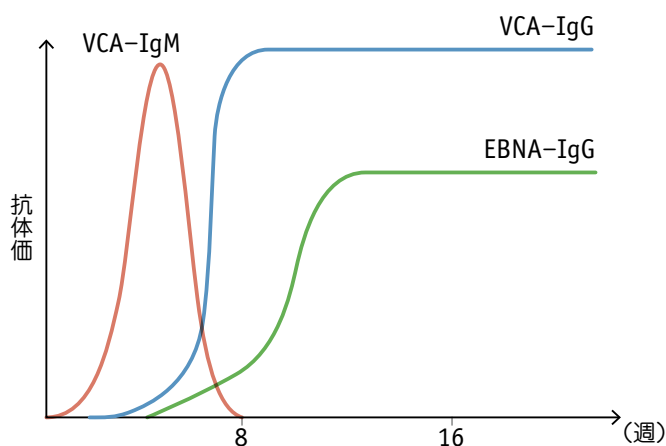


図1 伝染性単核球症における抗体価の推移

(文献5より改変)

3 診断後の対応・経過観察

- 発症から初回受診までの日数にもよるが、発症から間もない場合は溶連菌迅速検査陰

性の咽頭炎として対処されることが多い。そして発熱が改善しない、倦怠感が強まるなどの理由で再診(あるいは紹介)となる。

- 上記のような経緯で伝染性単核球症を疑った場合、基本的には支持療法を行う。症状が顕著な場合は入院診療も考慮する。症状経過の観察と並んで通常行うのが血液検査のフォローであり、肝障害の推移は病勢経過の指標となる。ALPは遅れて上昇、沈静化することが多いので注意する。
- 血算に関連する合併症が観察されるのも伝染性単核球症の特徴であり、血小板減少や溶血性貧血、血球貪食症候群などが様々な程度で合併する。血球貪食症候群が顕著な場合にはステロイド投与などが必要となる。EBV関連の血球貪食症候群は14歳以下の症例が多い(およそ8割を占める)とされる。
- 重篤な合併症がない場合の自然経過としては2週間程度で主要な症状(発熱、咽頭痛)は軽快、血液検査異常も同じくらいの期間でピークアウトはするが完全な改善にはさらに1~2週間程度かかる。発熱や咽頭痛の改善後もしばらく易疲労感が続くことがあり、徐々に慣らしながら日常生活に戻ることを説明しておくことと若年者の受け入れはよいように思われる。
- また頻度は低いものの伝染性単核球症の有名な合併症に脾破裂があり、発症から3週間程度はコンタクトスポーツ(ラグビーや柔道など)への参加を控えるよう指導する。

まとめ

- ▶ ウイルス性疾患を適切に診断することは内科外来診療を行う上で必要不可欠な能力と言ってよい。若年者において伝染性単核球症のプレゼンテーションは一定のパターンを取りやすく、実例を経験することが何より理解を助けるだろう。
- ▶ 本疾患の理解は「伝染性単核球症の周辺」にあるCMV感染症や急性HIV感染症といったウイルス性疾患、さらには菊池病、全身性エリテマトーデスといった非感染性疾患の診断能力向上にも寄与すると思われ、伝染性単核球症の診断は言わば「不明熱の入門編」である。

文献

- 1) Takeuchi K, et al: Pathol Int. 2006; 56(3): 112-6.
- 2) Ebell MH: Am Fam Physician. 2004; 70(7): 1279-87.
- 3) Del Mar C, et al: Aust Fam Physician. 1995; 24(4): 625-9, 632.
- 4) Womack J, et al: Am Fam Physician. 2015; 91(6): 372-6.
- 5) Luzuriaga K, et al: N Engl J Med. 2010; 362(21): 1993-2000.

佐藤達哉