脾梗塞で発症し急性巣状細菌性腎炎後に顕在化した伝染性単核球症の１例

宮﨑 友伽[1)]　速水 史郎[2)]　村上 高徳[1)]　手代森　隆[1)]
須藤　翔[1)]　新井　徹[1)]　西谷 大輔[1)]
１）青森労災病院消化器内科
２）弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科学講座

A case of infectious mononucleosis presented with splenic infarction and became apparent after acute focal bacterial nephritis.

Y. Miyazaki[1)], S. Hayamizu[2)], T. Murakami[1)], T. Teshiromori[1)],
S. Suto[1)], T. Arai[1)], D. Nishiya[1)]
１）Aomori Rosai Hospital, Department of Gastroenterology
２）Hirosaki University, Graduate School of Medicine,
Gastroenterology and Hematology

キーワード：伝染性単核球症、脾梗塞、急性巣状細菌性腎炎

はじめに

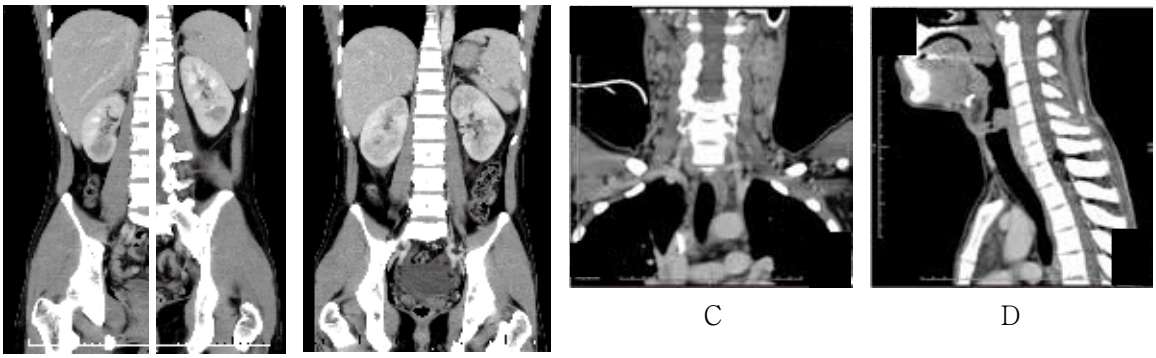
伝染性単核球症（infectious mononucleosis：以　下 IM）は、Epstein-Barr virus（以　下 EBV）などの初感染により、発熱、咽頭炎、リンパ節腫脹、異型リンパ球の出現などを呈する疾患である。急速に進行する肝脾腫を特徴とするが、脾梗塞を合併する報告は稀である。また IM に細菌感染を合併する症例は散見されるが、急性巣状細菌性腎炎（acutefocal bacterial nephritis：以　下 AFBN）の合併は報告がない。今回我々は脾梗塞で発症し AFBN 後に顕在化した IM の１例を経験したので報告する。

症　　例

症　例：23 歳　男性。
主　訴：発熱　腹痛。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：特記事項なし。
内服薬：なし。
現病歴：３日前から連日 39℃台の発熱と部位不定の激しい腹痛とが出現し近医を受診した。対症療法で改善せず、精査加療目的に当科紹介となった。
入院時現症：身長 168cm、体重 55kg、BMI 19.5、意識は清明、体温 38.7℃、血圧 99/60 mmHg、脈拍 113/ 分・整、呼吸数 20/ 分、SpO2 100%（室内気）、眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし。咽頭および扁桃に異常なし、心音と肺胞呼吸音に異常なし、腹部は平坦、軟、腸蠕動音正常、肋弓下に肝下縁を２ cm 触知する。Traube 鼓音帯の縮小を認め脾臓を触知する。上腹部正中を中心に広範囲に高度の圧痛を認める、筋性防御なし、反跳痛なし。肋骨脊柱角叩打痛を両側に認める。
入院時検査所見：末梢血液検査では WBC 20170/μl と上昇し、核の左方移動を伴う好中球増多を認めた。生化学検査では CRP36。78 mg/dl、PCT0.56ng/ml と上昇を認めた。肝機能はほぼ正常範囲であった。凝固系は Fib、FDP の上昇及び ATIII の低下を認めた。尿路感染の所見があるもその変化は軽微であった（表１）。胸部 - 骨盤部造影 CT 検査では高度な肝脾腫を認め、また両側腎に巣状の造影低下域があり AFBN が疑われた。消化管に腹痛の原因となる明らかな異常所見を認めなかった（図１－A）。
入院後経過：AFBN 疑いとして当院泌尿器科に入院し、TAZ/CTLZ 4.5 g/ 日による加療を開始した。しかし発熱時に一致して激し

表1　来院時血液検査所見

末梢血液検査			生化学検査			血清学検査		
WBC	20170	/μl	Alb	3.4	g/dl	CRP	36.78	mg/dl
neut	81.0	%	AST	16	U/l	PCT	0.56	ng/ml
eosi	1.0	%	ALT	17	U/l	Ferritin	950	ng/ml
baso	0.0	%	ALP	359	U/l	sIL-2R	3943	U/ml
mono	10.0	%	γGDP	37	U/l	感染症検査		
lymph	8.0	%	LDH	153	U/l	HBs Ag	(－)	
RBC	472	/μL	T-Bil	0.81	mg/dl	HCV Ag	(－)	
Hb	14.7	g/dl	D-Bil	0.47	mg/dl	RPR 定性	(+) 生物学的偽陽性	
Ht	14.7	%	BUN	8	mg/dl	TP 定性	(－)	
Plt	27.6	$\times 10^4$/μl	Cre	0.92	mg/dl	尿検査		
			凝固系検査			潜血	(1+)	
			PT	66	%	蛋白	(2+)	
			PT-INR	1.26		白血球	(1+)	
			APTT	35.6	sec	糖	(－)	
			Fib	1235	mg/dl	赤血球	10 - 19	/HPF
			FDP	7.6	μg/ml	白血球	5 - 9	/HPF
			D-Dimer	2.1	μg/ml			
			ATⅢ	64.5	%			



A　B　C　D

図1　CT画像所見

A（Day 1）：肝脾腫を認め、両側腎に巣状の造影低下域を認めた。

B（Day 5）：脾臓内に楔形の低濃度域が出現し、腎の造影効果不良域が多発・増悪した。

C（Day14）：頚部のリンパ節腫大を認めた。

D（Day14）：口蓋扁桃の腫大を認めた。

表２　入院後血液検査所見（第 14 病日、その他血液検査のみ第５病日）

末梢血液検査		生化学検査		血清学検査		その他血液検査		
WBC	12450 /μl	Alb	3.4 g/dl	CRP	2.65 mg/dl	プロテインＳ活性	106 %	
neut	42 %	AST	40 U/l	尿検査		プロテインＣ活性	79 %	
eosi	1 %	ALT	36 U/l	潜血	(-)	抗カルジオリピン抗体	(－)	
baso	0 %	ALP	755 U/l	蛋白	(-)	ループスアンチコアグラント	(－)	
mono	5 %	γGDP	275 U/l	白血球	(-)	抗核抗体	(－)	
lymph	37 %	LDH	356 U/l	糖	(-)	EBV-VCA-IgG	320 倍	
A-lymph	13	T-Bil	0.24 mg/dl	赤血球	0 /HPF	EBV-VCA-IgA	40 倍	
RBC	394 /μL	D-Bil	0.16 mg/dl	白血球	1－4 /HPF	EBV-VCA-IgM	160 倍	
Hb	12.1 g/dl	BUN	10 mg/dl			EBV EBNA	(－)	
Ht	33.2 %	Cre	0.96 mg/dl			EBV DNA 定量	$2x10^5$ copy/ml	
Plt	33.4 $\times10^4/\mu l$	凝固系検査						
		PT	76 %					
		PT-INR	1.17					
		APTT	37.4 sec					

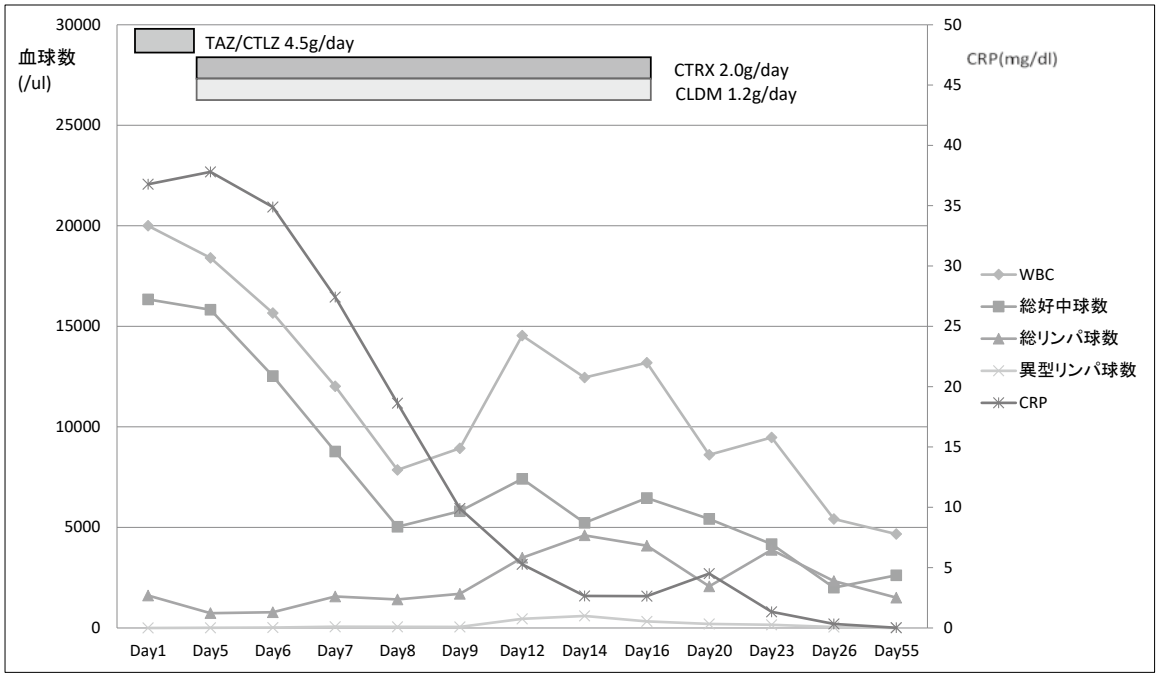
表３　脾梗塞を合併した伝染性単核球症の報告例

症例	報告者	報告年	年齢	性別	脾梗塞による症状	先行併発する血液疾患や凝固異常	治療	転帰
1	Suzuki Yuhko[2]	2007	18	M	腹痛	遺伝性球状赤血球症	脾摘術	治癒
2	Elizabeth Cull[3]	2014	18	M	左上腹部痛	温式自己免疫性溶血性貧血＋抗リン脂質抗体	保存加療	治癒
3	神戸 大介[4]	2013	22	M	左側腹部痛	なし	ステロイド	治癒
4	Gang Mi Hyeon[5]	2013	7	F	腹痛	プロテインS,C活性低下	保存加療	治癒
5	細田 智弘[6]	2016	48	M	心窩部痛	なし	抗凝固療法	治癒
6	清水 吉晃[7]	2017	37	M	なし	遺伝性球状赤血球症	保存加療	治癒
7	芦谷 啓吾[8]	2018	33	M	なし	ループスアンチコアグラント陽性＋プロテインC 活性低下	ステロイド	治癒
8	自験例	2022	23	M	なし（AFBN で腹痛）	梅毒定性 RPR 法生物学的偽陽性	保存加療	治癒

い腹痛を繰り返し、また炎症所見の改善がなく、症状から消化管病変が否定されず、第５病日当科に転科となった。同日施行した頚部－骨盤部造影 CT 検査では肝脾腫の増悪があり、新たに脾臓内に楔形の低濃度域が出現し、脾梗塞と診断した。また両側腎における巣状の造影効果不良域が多発し増悪していた。消化管に原因病変を認めなかった（図１－B)。上部消化管内視鏡検査では異常所見を認めなかった。摂食困難であり第５病日右内頚静脈に IVH カテーテルを挿入し中心静脈栄養管理とし、ヘパリンの持続静注を開始した。AFBN に関して入院時の血液培養検査は陰性、入院時および第５病日の尿培養検査はいずれも陰性であった。抗生剤を CTRX２ g/日および CLDM 1200mg/ 日に変更し継続したところ、炎症反応は次第に改善傾向となり、同時に腹痛は次第に限局性の両側背部痛へと変化しその後消失した。

第 10 病日から経口摂取を開始したが 38℃台の発熱は継続し、第 13 病日から新たに高度の咽頭痛および全身倦怠感が出現した。第 14 病日の末梢血液検査で WBC 12450/μl と再上昇し、リンパ球分画が 37.0% と上昇しており異型リンパ球の出現を認めた。生化学検査では CRP2。65mg/dl まで低下し改善傾向が続いていた。また肝・胆道系酵素の上昇を認めた。尿所見は改善していた（表２)。頚部－骨盤部造影 CT 検査では脾梗塞は増悪なく、両側腎の巣状造影低下域は改善していたが、新たに両側頚部・腋下・鼠径部のリンパ節腫大および口蓋扁桃の著明な腫大を認めた

表４　白血球数（好中球・リンパ球数）・CRP の推移



（図１－C、D）。脾梗塞出現時の血清学的検査で EBV-VCA-IgG 抗体 320 倍、EBV-VCA-IgM 抗体 160 倍、EBNA 抗体陰性、EBV-DNA 2x10^5 copy/ml であり、EBV 初感染による IM の急性期と診断した。凝固検査では抗カルジオリピン抗体陰性、プロテイン S および C 活性は異常を認めなかったが、梅毒 RPR 法定性で生物学的偽陽性を呈した。第 16 病日でヘパリンの持続静注と抗生剤投与を終了した。咽頭痛が高度で再度摂食困難となり中心静脈栄養管理を再開した。発熱や高度の咽頭痛などの症状が持続したが対症療法を継続して次第に軽快し、第 26 病日退院となった。外来で症状の再燃なく経過し、第 55 病日施行の血液生化学検査では炎症反応は陰性化、異型リンパ球は消失し、EBNA 抗体陽性、EBV-DNA 陰性となった。頚部－骨盤部造影 CT 検査ではリンパ節腫大および肝脾腫は改善し、脾梗塞は消失していた。

考　察

IM は思春期から若年成人期に見られる急性 EBV 感染症である。４－８週間の潜伏期間を経て発症し、発熱・咽頭炎・リンパ節腫脹が３大症状とされるが、高率に肝脾腫を伴い、しばしば肝機能障害や黄疸を呈する。末梢血ではリンパ球優位の白血球増加を来たし、異型リンパ球の出現を認め、通常は１－３か月の経過で自然治癒する[1)]。自験例は脾梗塞発症時に EBV-VCA-IgG および M 抗体が陽性、EBNA 抗体陰性であり EBV 初感染の診断となった。初診時には既に高度の肝脾腫を認めたことから、EBV に対する強い免疫反応が比較的早期に起こり、肝脾腫は IM の初期変化であった可能性が高い。脾梗塞を合併した点、当初は臨床症状および検査所見は AFBN による細菌感染が主体であったがその軽快とともに IM が顕在化した点において、極めて稀な症例と考えられた。

医学中央雑誌により「伝染性単核球症」「脾梗塞」をキーワードに会議録を除いて検索したところ、脾梗塞を合併した IM の報告は自験例を含めて８例のみである[2－8)]（表３）。何らかの血液疾患および凝固異常（一時的な異常を含む）を有する症例が散見され、Elizabeth らは温式自己免疫性溶血性貧血患者に抗リン脂質抗体が検出された症例を報告した[3)]。芦谷らは EBV 感染に伴い一過性に

抗カルジオリピン抗体が陽性となった症例を報告し、抗リン脂質抗体の上昇が脾梗塞の発症に寄与する可能性を指摘した[8]。自験例は梅毒定性 RPR 法で生物学的偽陽性を呈したが、RPR 法はウシ心臓から抽出されたリン脂質であるカルジオリピン、レシチンに対する抗体産生反応で、生物学的偽陽性例の中に抗リン脂質抗体症候群の相関が指摘されており[9]、抗カルジオリピン抗体陽性と類似した血栓傾向を来す病態の存在が示唆される。自験例は急速な脾腫の進行による相対的虚血、重篤な細菌感染症の併発による血栓傾向に加えて、RPR 生物学的偽陽性の要因となったリン脂質への抗体産生による血栓形成傾向が複合して脾梗塞を発症したと推察された。

IM に AFBN を合併した例は検索範囲内で自験例のみである。AFBN は細菌感染による内部液状化を伴わない腎実質の腫瘤状陰影を特徴とし、急性腎盂腎炎と腎膿瘍の中間に位置する疾患である。原因は主に大腸菌の上行性感染が 90％を占めるが、その他プロテウス・ミラビリス、クレブシエラ、緑膿菌、および腸球菌などとされ、その症状は発熱、腰痛、脊柱の痛みや上下腹部痛など多彩である[10]。小児期に好発し、篠田らは本邦における小児の AFBN 27 例を分析し、尿所見は膿尿が 62％、尿培養の陽性率は 40％、血液培養の陽性率は 3.7% と低率であることを報告しており[11]、自験例も血液培養および尿培養はいずれも陰性でその起因菌は不明であった。AFBN の成人例は糖尿病、肝硬変、悪性腫瘍、膀胱尿管逆流、ステロイド投与などの基礎疾患が背景となることが多く、自験例も EBV 感染による免疫学的な脆弱性を背景として AFBN を発症した可能性が高いと考えられた。TAZ/CTLZ 4.5g/ 日による治療効果が乏しく、CTRX２ g/ 日および CLDM 1200mg/ 日で炎症反応は軽快し、腎実質の腫瘤状陰影は改善した。腹痛は脾梗塞に典型的な左側腹部に限局した疼痛ではなく下腹部を含め部位不定の強い自発痛であり、両側背部痛に変化し消失したことからも、AFBN に伴う症状と考えられた。

咽頭上皮細胞に感染し増殖した EBV は主に B 細胞へ感染し、感染した B 細胞は持続的に増殖し不死化する。特異的キラー T 細胞（異形リンパ球として検出される）が誘導され、不死化した感染 B 細胞を攻撃する免疫反応が IM の症状となるが、この一連の反応に要する期間が潜伏期間で４－８週間とされる[12]。自験例では IM に比して AFBN の起因菌の潜伏期間が短く、二峰性の経過（表４）は両者の潜伏期間の相違により生じたと推察された。EBV への感染により通常の B 細胞が有する細菌への抗体産生機構が脆弱化した時期に、急速に進行する細菌感染が成立したため AFBN の症状が先行し、抗生剤加療により軽快した後に不死化した感染 B 細胞への免疫反応が惹起され IM に特有の症状が遅れて出現したと考えられた。前期は両者の合併を念頭に置いた抗生剤加療で、後期は対症療法で改善した。

結　語

脾梗塞で発症し AFBN 後に顕在化した IM の１例を経験した。脾梗塞の原因の１つにリン脂質に対する抗体産生反応の関与が示唆され、RPR 法は生物学的偽陽性を呈した。IM を疑う症例に重篤な細菌感染症を合併した場合、適切な抗生剤加療を行った上で両者の潜伏期間の相違から二峰性の経過を辿る可能性を考慮し、病態に応じて臨機応変に対応する必要があると考えられた。

文　献

１）本告匡、小島勝：伝染性単核球症。病理と臨床25 : 239-245, 2007
２）Suzuki Y et al : Splenic infarction after Epstein-Barr virus infection in a patient with hereditary spherocytosis. Int J Hematol 85 : 380-383, 2007
３）Elizabeth Cull, Brady L Stein : Splenic infarction, warm autoimmune hemolytic anemia and antiphospholipid antibodies in a patient with infectious mononucleosis. International Journal of Hematology 95（5）: 573-576, 2012
４）神戸大介ほか：脾梗塞を合併した伝染性

単核球症の 1 例。日本消化器病学会雑誌 110（8）: 1461-1467, 2013
5）Gang Mi Hyeon, Kim Jae Young : Splenic infarction in a child with primary Epstein-Barr virus infection. Pediatrics International 55（5）: 126-128, 2013
6）細田智弘、坂本光男：脾梗塞を合併したサイトメガロウイルスによる伝染性単核症。 感染症学雑誌 90（6）: 814-818, 2016
7）清水吉晃ほか：健常成人に発症した脾梗塞と食道潰瘍をともなったサイトメガロウイルス感染症の 1 例。日本消化器病学会雑誌 114（7）: 1269-1276, 2017
8）芦谷啓吾ほか：EBV感染による伝染性単核球症に脾梗塞を合併した 1 症例。日本内科学会雑誌107（2）: 269-275, 2018
9）狩野晧平、奥健志：生物学的偽陽性と抗リン脂質抗体。臨床検査62（2）： 190-196, 2018
10）Nadine Sieger et al: Acute focal bacterial nephritis is associated with invasive diagnostic procedures – a cohort of 138 cases extracted through a systematic review. BMC Infectious Diseases 17 : 240, 2017
11）篠田現ほか：小児の急性巣状細菌性腎炎の 1 例　本邦小児報告例との比較。感染症学雑誌 75（11）: 981-988, 2001
12）菅野祐幸：EBウイルスの基礎と感染病理。信州医誌 64（4）: 173-181, 2016