

健康成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎と EBウイルス肝炎の比較

順天堂大学医学部総合診療科¹⁾, 浦安市川市民病院内科²⁾

武田 直人¹⁾ 関谷 栄¹⁾ 磯沼 弘¹⁾ 内藤 俊夫¹⁾
津田 恭彦¹⁾ 江部 司¹⁾ 松本 孝夫¹⁾ 渡邊 一功²⁾

(平成 12 年 6 月 20 日受付)

(平成 12 年 7 月 18 日受理)

Key words : cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, hepatitis

要 旨

健康成人に発症したサイトメガロウイルス(CMV)肝炎の臨床的特徴を Epstein-Barr ウイルス(EBV)肝炎と比較検討することによって明らかにした。当科における最近 5 年間の統計では CMV 肝炎の増加傾向がみられる EBV 肝炎と比べ CMV 肝炎は有意に発症年齢が高く, リンパ節腫脹, 咽頭痛, 咳嗽の出現頻度は有意に少なかった。白血球数, 異型リンパ球数, GOT, GPT, LDH, CRP に関しては EBV 肝炎と CMV 肝炎の間に有意差を認めなかった。

[感染症誌 74 : 828 ~ 833, 2000]

序 文

サイトメガロウイルス(CMV)はヘルペスウイルス属の DNA ウイルスであり, 後天性免疫不全症候群 (Acquired Immunodeficiency Syndrome : AIDS)患者や移植患者などの易感染性宿主において重篤な CMV 感染症を起こしうる。一方, 健康成人には感染しても発症することは稀であるとされている。欧米では, CMV の初感染である CMV 肝炎は思春期から若年成人期に比較的多くみられる疾患である。本邦においても, 社会経済的環境の整備が進み乳児期の水平伝播が減少し, 成人の抗体保有率が低下しているとされている¹⁾。そのため今後成人の初感染の増加が予想されるが, 本邦の CMV 肝炎の臨床像には不明な点も多い。今回我々は CMV 肝炎の臨床的特徴を明らかにする

ために EBV 肝炎と比較検討した。

対象と方法

1994 年 10 月から 1999 年 10 月までの 5 年間に順天堂医院総合診療科外来で経験した CMV 肝炎と EBV 肝炎の臨床症状・検査所見について比較検討した。CMV 肝炎の診断基準には CMV IgM 抗体 (EIA) が陽性であることとし, また EBV 肝炎は EBV VCA-IgM 抗体 (FA) が陽性であることとした。全例で肝機能障害を認めており, HA-IgM 抗体, HBs 抗原, HCV 抗体は全例陰性であった。

検討項目は年齢, 性別, 発症時期, 病期 (発症から血液検査データ正常化まで), 主訴, 発熱の程度, 臨床症状や所見の有無 (リンパ節腫脹, 心窩部痛, 咽頭痛, 咳嗽, 頭痛, 脾腫), 血液検査所見 (白血球数, 異型リンパ球数, GOT, GPT, LDH, CRP) とした。なお血液検査所見については観察期間中の最高値を使用した。

別刷請求先 : (〒113 8421) 東京都文京区本郷 2 丁目 1 番 1 号
順天堂大学医学部総合診療科

武田 直人

Table 1 Clinical characteristics and virological studies in cases of CMV hepatitis and EBV hepatitis

No.	Age	Sex	First visit	Chief complaint	EB-VCA IgG	EB-VCA IgM	EBNA	CMV IgG	CMV IgM	Duration of disease(days)
1	27	M	1995 . 6 . 29	fever	160	< 10	10	< 2.0	1.89	28
2	27	F	1996 . 2 . 21	fever	80	< 10	10	< 2.0	4.42	45
3	22	F	1996 . 1 . 12	fever	80	< 10	80	53.2	5.14	51
4	33	M	1997 . 1 . 10	fever, lymphadenopathy	160	< 10	< 10	< 2.0	5.97	38
5	36	M	1998 . 3 . 9	fever, sore throat	160	< 10	10	9.0	7.99	
6	35	M	1998 . 6 . 27	fever	160	< 10	< 10	< 2.0	6.7	35
7	35	M	1998 . 7 . 3	fever	160	< 10		< 2.0	10.89	51
8	30	M	1998 . 8 . 7	fever	160	< 10	20	< 2.0	9.95	52
9	31	M	1998 . 10 . 20	fever	160	< 10	40	5.0	8.64	30
10	33	M	1999 . 2 . 9	fever	160	< 10	40	< 2.0	9.14	49
11	28	M	1999 . 5 . 7	fever	40	< 10	20	< 2.0	7.72	
12	31	F	1999 . 7 . 6	fever	160	< 10	40	47.7	8.73	37
13	29	M	1999 . 9 . 20	fever, headache	160	< 10	40	21.8	8.04	
14	25	M	1999 . 9 . 22	fever	80	< 10		< 2.0	4.13	52
15	32	M	1999 . 6 . 14	fever	160	20	< 10	< 2.0	3.95	36
16	30	F	1994 . 1 . 4	fever	160	80	< 10	117.0	< 0.8	22
17	21	F	1994 . 4 . 5	fever	160	80	< 10	40.3	< 0.8	20
18	21	F	1994 . 9 . 21	fever	80	40	< 10			
19	22	F	1994 . 10 . 17	fatigue	160	20	< 10	< 2.0	< 0.8	90
20	20	F	1995 . 4 . 3	fatigue, headache	320	320	< 10			50
21	16	F	1995 . 5 . 6	lymphadenopathy	1,280	40	< 10			38
22	31	M	1995 . 7 . 5	fever	640	80	< 10			36
23	28	F	1995 . 8 . 5	fever	160	20	< 10	50.5	< 0.8	
24	21	M	1996 . 3 . 15	sore throat	320	20	< 10			
25	25	M	1996 . 5 . 31	headache	640	40	< 10			
26	28	F	1996 . 6 . 3	headache, lymphadenopathy	640	40	< 10			37
27	20	M	1996 . 6 . 12	fever	640	40	< 10			30
28	27	M	1996 . 6 . 25	fever, headache	1,280	20	10			
29	29	M	1996 . 8 . 24	fever	160	40	< 10			
30	24	F	1996 . 11 . 28	sore throat	40	640	< 10		< 0.8	
31	33	M	1997 . 2 . 18	headache	40	20	< 10			90
32	40	F	1997 . 5 . 16	fever	40	10	< 10	92.0	< 0.8	33
33	20	F	1997 . 5 . 31	sore throat	< 10	40	< 10	< 2.0	< 0.8	57
34	24	M	1997 . 6 . 17	sore throat	640	20	< 10		< 0.8	
35	18	M	1997 . 6 . 20	sore throat	320	80	< 10		< 0.8	25
36	17	M	1997 . 10 . 21	lymphadenopathy	80	40	10		< 0.8	
37	15	M	1998 . 1 . 6	fever	160	20	< 10	2.2	< 0.8	32
38	22	M	1998 . 7 . 30	fever	160	40	10			41

また、両群間の有意差検定には t 検定法を用いた。

成 績

Table 1 に当科における CMV 肝炎 14 例、EBV 肝炎 23 例、両者の混合感染 1 例の性別、年齢、発症時期、主訴、ウイルス抗体価、病期について示す。No. 1 ~ 14 が CMV 肝炎、No. 15 が混合感染、No. 16 ~ 38 が EBV 肝炎である。CMV 肝炎は男性

11 例、女性 3 例、EBV 肝炎は男性 12 例、女性 11 例であり CMV 肝炎においては男性に多い傾向が認められた。平均年齢は CMV 肝炎が 30.1 歳、EBV 肝炎が 24.0 歳と CMV 肝炎の方が有意に発症が高かった(Table 2)。年度別の症例数は CMV 肝炎は 1998 年が 5 例、1999 年が 6 例と増加傾向を認めた(Fig. 1)。月別の症例数では EBV 肝炎は春から夏に多く発生する傾向があったが CMV は

Table 2 Clinical profiles of CMV hepatitis and EBV hepatitis

	CMV hepatitis	EBV hepatitis
Age(mean \pm SD)*	30.1 \pm 4.1	24 \pm 6.0
Number of male/female	11/3	12/11
Duration of disease(mean days \pm SD)	42.5 \pm 9.2	42.9 \pm 22.9
Days of high fever(over 38 \bar{x} mean \pm SD)	5.7 \pm 8.9	6.6 \pm 7.9
Fever(over 37 \bar{x} %)	100	83.3
Lymphadenopathy(%)*	14.2	69.6
Sore throat(%)*	7.1	82.6
Cough(%)*	0.0	26.1
Epigastralgia(%)	21.4	4.3
Headache(%)	35.7	30.4
Splenomegaly(%)	57.1	30.4

* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$

Fig. 1 Cases of CMV hepatitis and EBV hepatitis, (1994 ~ 1999)

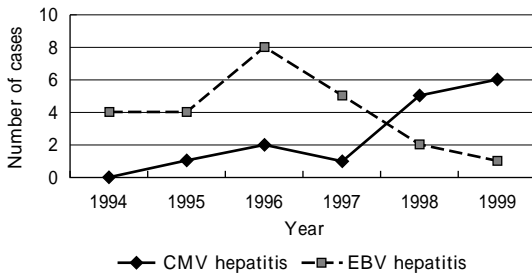
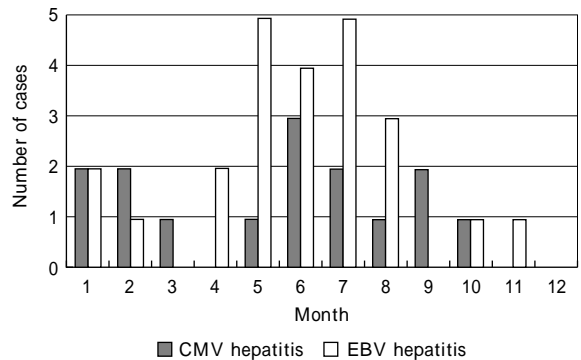


Fig. 2 Cases of CMV hepatitis and EBV hepatitis (monthly)



特に季節的な偏りは認めなかった (Fig. 2).

CMV 肝炎では全例で発熱を主訴としていたのに対し, EBV 肝炎では発熱の他に咽頭痛, 頭痛, リンパ節腫脹, 倦怠感など多彩な主訴が認められた(Table 1). 発症から肝機能正常化までの平均期間は CMV 肝炎が 42.5 日, EBV 肝炎が 42.9 日と差を認めなかった(Table 2). CMV 肝炎では全例で 37 以上の発熱を認めたが, EBV 肝炎の 5 例, 16.7% で発熱を認めなかった. 37 以上の発熱が続いた平均期間は CMV 肝炎では 17.0 日, EBV 肝炎では 12.7 日と CMV 肝炎の方がやや期間が長い傾向があったものの有意差はなかった. 38 以上の高熱は CMV 肝炎の 71%, EBV 肝炎の 54% の症例でみられたが有意差はなく, 38 以上の高熱が続いた平均期間でも CMV 肝炎は 5.7 日, EBV 肝炎は 6.6 日と有意差は認めなかった(Table 2). その他の臨床症状の発現頻度ではリンパ

節腫脹, 咽頭痛, 咳嗽は EBV 肝炎に有意に多く認められたが, 心窩部痛, 頭痛, 脾腫では差が認められなかった(Table 2). また, 表には示していないが皮疹が出現した症例は両群とも認めなかった.

CMV 肝炎と EBV 肝炎の間で白血球数, 異型リンパ球数, GOT, GPT, LDH, CRP のピーク値の平均を比較したが両群の間に有意差を認めなかった(Table 3). また, 表には示していないがビリルビン値の上昇した症例は両群とも認めなかった.

治療に関してはほぼ全例で経口の抗生剤と非ステロイド系消炎鎮痛剤が投薬されており, 比較的重症感のあった No. 3, 16, 24, 32, 35, 36, 38 の 7 症例でプレドニゾロン 15 ~ 30mg が使用され

Table 3 Laboratory data of CMV hepatitis and EBV hepatitis

	CMV hepatitis	EBV hepatitis
WBC (/ μ l)	9030.8 \pm 3004.3	11439.1 \pm 9054.9
Atypical lymphocytes (/ μ l)	1564.1 \pm 1415.7	4910.8 \pm 9391.0
GOT (IU/l)	149.4 \pm 92.7	159.1 \pm 104.5
GPT (IU/l)	236.0 \pm 164.8	2425.6 \pm 134.2
LDH (IU/l)	946.1 \pm 265.2	937.0 \pm 240.7
CRP (mg/dl)	1.8 \pm 1.2	1.8 \pm 1.7

Table 4 Clinical features in 86 patient with CMV hepatitis (from the literature in Japan)

Mean age (years)	31.9
Number of male/female	51/34
Fever (over 37)	95.3%
Lymphadenopathy	14.5%
Splenomegaly	40.7%
Atypical lymphocyte	67.5%
GOT (IU/l)	193.2
GPT (IU/l)	276.3
LDH (IU/l)	1004.4

ていた。EBV 肝炎においてプレドニゾロン使用群と非使用群にわけ病期の比較をしたが、37 以上の平均発熱期間は使用群では 13.2 日、非使用群では 11.1 日と有意差を認めなかった。発症から肝機能正常化までの平均日数は使用群では 30.3 日、非使用群では 48.0 日と有意に使用群の方が短かった ($p < 0.05$)。また、両群のうち、No. 1, 3, 12, 14, 20, 36 の 6 例が入院加療されていた。

考 察

今回我々が経験した CMV 肝炎は CMV IgM 抗体陽性により診断した。CMV IgG 陽性の症例もありこの場合ウイルス再活性化による鑑別が問題となるが、全例が健常成人であり免疫低下状態となる要因もないため初感染と考えた。

CMV 肝炎は 1965 年に Klemola ら²⁾によって CMV 単核球症として初めて報告され、欧米では思春期から若年成人において比較的多くみられる疾患である。これは欧米では妊婦の抗体陽性率が 30~40% と低く初感染が乳幼児でなく青年期に多いためとされている¹⁾。本邦における CMV 抗体の保有率は 20 歳代で約 60~95% と言われているが近年妊婦の抗体保有率の低下が示唆されてい

る¹⁾。そのため CMV 肝炎症例の増加が予想されていたが、今回の我々の調査では期間が 5 年間と短いものの、EBV 肝炎と比べ明らかな増加傾向を示していることは興味深い事実と思われた。一方、本邦の EBV 抗体の陽性率は 20 歳代ですでに 90% 以上、50 歳代では 100% に達しており³⁾こうした抗体保有率の差が今回の CMV 肝炎と EBV 肝炎の発症の平均年齢の差になったものと思われた。

発症から肝機能の正常化までの期間には CMV 肝炎と EBV 肝炎の間に差はなかったが、37 以上の発熱が続いた期間は CMV 肝炎が 17 日、EBV 肝炎が 12.7 日と CMV 肝炎の方がやや発熱期間が長い傾向にあった。これは CMV 肝炎の平均発熱期間が 18 日、EBV 肝炎の平均が 1~2 週間とする過去の報告とほぼ一致する⁴⁾。しかし 38 以上の高熱が続いた期間では EBV 肝炎のほうが若干長い傾向にあり発熱の程度としては EBV 肝炎と CMV 肝炎の間に差はほとんどないものと思われた。

心窩部痛については今回は CMV 肝炎と EBV 肝炎の間で発現率に有意差は認めなかったが CMV 肝炎に多い傾向を認めた。これまでも有意に CMV 肝炎に心窩部痛を多く認めるとする報告もありこれは CMV による胃病変のためといわれている⁷⁾⁶⁾。

本邦の過去の CMV 肝炎(単核球症)の報告例の集計を Table 4 にまとめた⁵⁾⁻¹⁴⁾。平均年齢は 31.9 歳、37 以上の発熱は 95.3%、リンパ節腫脹は 14.5%、脾腫は 40.7%、異型リンパ球は 67.5% に認めた。GOT、GPT、LDH の平均値はそれぞれ 193.2、276.3、1,004.4 IU/l であった。今回報告した CMV 肝炎 14 例のうち異型リンパ球を認めた症例は 13 例 (92.9%) であったので、過去の報告例との間に差がみられたが、その他の項目についてはほとんど差がみられなかった。欧米の報告例においても今回の報告と同じように CMV 肝炎は咽頭痛やリンパ節腫脹など発熱以外の症状の出現頻度が低い¹⁵⁾。今後 CMV 肝炎の増加が予想されることから不明熱として扱われる症例の原因として CMV を常に念頭に置く必要があるものと思

われた。

CMV と EBV の混合感染についてはこれまでも数例の報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。このことは CMV と EBV の感染経路が同一であることを示唆しているものと思われる。キスや性交などの濃厚な接触が水平感染の原因と思われるが¹⁶⁾、他の症例も含め今回はそれを特定できた症例はなかった。

発症時期についてはこれまでも季節的な偏りがみられるとした報告もあった¹³⁾。今回の報告でも EBV 肝炎においては春から夏にかけて発症するケースが多い傾向がみられた。CMV 肝炎においても春から夏にかけて多く発症すると言う報告もあり¹⁷⁾、症例数が増えれば CMV 肝炎においても同様の傾向を示すものと予想される。

CMV 肝炎は、EBV 肝炎と比べ、年齢は有意に高く、リンパ節腫脹、咽頭痛、咳嗽においては出現頻度が有意に低かった。発熱の程度、心窩部痛、頭痛、脾腫の有無、血液検査データについては両者の間に差はみられなかった。

本論文の要旨は第 74 回日本感染症学会総会（平成 12 年 4 月 21 日、福岡市）において発表した。

文 献

- 1) 沼崎義夫：STD の臨床。周産期医学 1987；17：369-372。
- 2) Klemola E, Kaariainen L：Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. Brit Med J 1965；2：1099-1102。
- 3) 熊谷エツ子，宮本信子，道園祥子，他：加齢とサイトメガロウイルス抗体および EB ウイルス関連抗体との関係。臨床病理 1987；35：1245-1249。
- 4) Cohen JI, Corey GR：Cytomegalovirus infection in normal host. Medicine 1985；64：100-114。
- 5) 棟方正樹，斉藤太郎，秋山昌弘，他：最近経験した健康成人発症のサイトメガロウイルス（CMV）肝炎の 2 例。むつ総合病院医誌 1995；10：7-12。
- 6) 向井 敬，森本真美，芳野 健，他：健康成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎の 2 例。重井医報 1995；17：33-38。
- 7) 佐藤 宏，橋本朋之，長岡三郎：健康成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎の 1 例。広島医学 1996；49：801-803。
- 8) 小村秀史，大山賢治，松本浩孝，丸山茂雄：健康成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎の 1 例。島根医学 1997；17：65-67。
- 9) 徳山弥生，池田 弘，右橋龍爾，他：健康成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎の 1 例。肝臓 1997；38suppl（3）：103。
- 10) 品川博樹，佐藤 恵，長谷川裕子，他：健康成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎の 1 例。青芳医誌 1998；8：90-94。
- 11) 茶谷徳行，津留基通，山田 卓，他：健康成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎の 1 症例。南大阪医学 1998；46：77-80。
- 12) 小西光子，星川知子，岩田良子，山内昌男，宮岡弘明：成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎の 2 例。医学検査 1998；47：1125-1128。
- 13) 嶋田義孝，大野辰治，杉山健生，他：サイトメガロウイルス単核球症 5 例と EB ウイルス単核球症 19 例の臨床的検討。総合臨牀 1997；46：389-393。
- 14) 金政秀俊，太田正治，小林紀明，他：健康成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎症例の検討。EB ウイルス肝炎との比較を含めて。肝臓 1996；37：549-555。
- 15) Horwitz CA, Henle W, Henle G *et al.*：Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals；Report of 82 cases. Medicine 1986；65：124-134。
- 16) Israel V, Shirley P, Sixbey JW：Excretion of the Epstein-Barr Virus from the genital tract of men. J Infect Dis 1991；163：1341-1343。
- 17) Watanabe S, Arima K, Nishioka M, Yoshino S, Hasui H, Fujioka M：Comparison between sporadic cytomegalovirus hepatitis and Epstein-Barr virus hepatitis in previously healthy adults. Liver 1997；17：63-69。

Comparison between Cytomegalovirus Hepatitis and
Epstein-Barr Virus Hepatitis in Healthy Adults

Naoto TAKEDA¹⁾, Sakae SEKIYA¹⁾, Hiroshi ISONUMA¹⁾, Toshio NAITO¹⁾,
Mitsuhiko TSUDA¹⁾, Tsukasa EBE¹⁾, Takao MATSUMOTO¹⁾,
& Kazuyoshi WATANABE²⁾

¹⁾Department of General Medicine of Juntendo University School of Medicine

²⁾Urayasuichikawa City Hospital

In order to determine the factors responsible for the differentiation of cytomegalovirus (CMV) hepatitis and Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis in previously healthy adults, the clinical features and laboratory data of both types of hepatitis were retrospectively analyzed. CMV hepatitis showed a tendency to increase in our department. In comparison with EBV hepatitis, CMV hepatitis occurred in significantly older hosts than EBV hepatitis. We found that lymphadenopathy, cough and sore throat was more common in EBV hepatitis than in CMV hepatitis. The number of peripheral white blood cell count and atypical lymphocytes, and serum GOT, GPT, LDH and CRP levels of CMV and EBV hepatitis showed no significant differences.