

# EB 病毒與巨細胞病毒共同感染引起之傳染性 單核球增多症：個案報告暨文獻回顧

鄧穩莊<sup>1\*</sup> 邱晨瑞<sup>1\*</sup> 林武甫<sup>2</sup> 陳宜君<sup>2,3</sup>

國立臺灣大學<sup>1</sup> 醫學院醫學系<sup>3</sup> 醫學院內科  
<sup>2</sup> 臺大醫院 內科部感染科

## 摘 要

傳染性單核球增多症 (infectious mononucleosis) 好發於青少年及小孩，症狀大多輕微，多以血清學檢驗作為診斷工具。病原體以 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, 簡稱 EBV) 為最大宗，巨細胞病毒 (cytomegalovirus, 簡稱 CMV) 第二。此病症多源於單一感染，兩者共同感染 (co-infection) 的確診案例很少。本篇報告一名 34 歲女性疑似巨細胞病毒急性感染 (primary infection) 合併 EB 病毒感染，同時有肋膜積水。此病人巨細胞病毒和 EB 病毒兩者 IgM 效價同時上升為較罕見之案例，故藉此討論其血清學診斷依據，進一步分析共同感染症狀加劇之可能機制。

**關鍵詞：** EB 病毒 (Epstein-Barr virus)  
巨細胞病毒 (Cytomegalovirus)  
共同感染 (Co-infection)  
傳染性單核球增多症 (Infectious mononucleosis)  
肋膜積水 (Pleural effusion)

## 前 言

傳染性單核球增多症 (infectious mononucleosis) 主要是由 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, 簡稱 EBV) 和巨細胞病毒 (cytomegalovirus, 簡稱 CMV) 兩者所引起，其中又以 EB 病毒為主。症狀包括發燒、紅疹。症狀大多輕微且不具特異性，常被當作是一般感冒而遭到忽略。儘管如此，傳染性單核球增多症還是有可能造成嚴重的併發症，例如神經學異常、血球吞噬現象 (hemophagocytosis)、肝脾腫大甚至引起破裂等

症狀。尤其，當病人同時感染 EB 病毒和巨細胞病毒時，更可能使症狀加劇。因此，更深入的了解傳染性單核球增多症相關知識有其必要性。

## 個案報告

34 歲中年女性，未婚，有一位男友，曾有痔瘡病史。因間歇性發燒持續三週就醫。此外，病人有食慾不振、全身無力、輕微乾咳、呼吸喘等症狀，但無喉嚨痛、流鼻水、脖子僵硬、肌肉痠痛、胸痛、腹部疼痛、腹瀉、尿量

減少、頭痛、皮膚疹、關節疼痛或體重下降等症狀。

病人曾前往向日葵園。據病人陳述她當時曾和當地山羊拍照，但未有直接接觸，返家後即開始有頭痛症狀。隔天，病人開始間歇性發燒。其同事與家中外勞最近均有發燒以及類流感症狀。

病人於發燒後第 12 日至他院急診就診。當時檢驗數據顯示白血球數 (WBC) 13760/ $\mu$ L (Seg 26.5%, Lym : 62.9%)，前降鈣素原 (procalcitonin) : 0.15 ng/ml，天門冬胺酸轉胺酵素 (Aspartate Aminotransferase, AST) : 202U/L，丙胺酸轉胺酵素 (Alanine aminotransferase, ALT) : 373 U/L，anti-HAV IgM 陰性，HBsAg 陰性，anti-HBs 陽性，anti-HCV 陰性。腹部超音波顯示輕微脾臟腫大和脂肪肝。病人於發燒後第 14 天至本院急診就醫。當時體溫 38.7 度，生命跡象穩定。檢驗數據顯示白血球 10800/ $\mu$ L (Segments 68%, Lymphocytes 24%, atypical lymphocytes 1%)，血紅素 12.1 g/dL (正常值 10.8~14.9 g/dL)，血小板 147000/ $\mu$ L (正常值 150~361 k/ $\mu$ L)，天門冬胺酸轉胺酵素 (AST) 84 U/L (正常值 8~31 U/L)，丙胺酸轉胺酵素 (ALT) 184U/L (正常值 0~41U/L)，鹼性磷酸酵素 (Alkaline Phosphatase, ALP) 228 U/L (正常值 : 34~104 U/L)，總膽紅素 (bilirubin) 0.59 mg/dL (正常值 0.3~1.0 mg/dL)，白蛋白 (Albumin) 2.7g/dL (正常值 3.5~5.7g/dL)。發燒後第 19 天開始有呼吸喘的症狀。胸部 X 光顯示有兩側肋隔角模糊，懷疑有肋膜積水 (pleural effusion)。登革熱快速篩檢 (NS-1 Ag rapid test) 呈陰性反應。通報 Q 熱病至 CDC 其最終檢驗結果亦呈陰性。病毒檢驗顯示 EBV-VCA IgM 陽性 (>160)，EBV-VCA IgG 陽性 (>750)，EBNA 抗體陽性 (>600)，CMV IgM 陽性，CMV IgG equivocal，CMV viral load 為 34,200 copies/mL (Roche AmpliPrep TaqMan System)，anti-HIV 陰性。病人診斷為 EB 病毒和巨細胞病毒的共同感染 (co-infection)。病人於住院後接受支持性療法，發燒於症狀開始第 20 日後逐漸改善，呼吸喘的情形也於症狀開始第 21 日之後漸漸改善。後續實驗室檢查顯示肝功

能異常以及血小板低下皆恢復正常，血液細菌培養皆為陰性，針對自體免疫疾病所做篩檢無明顯異常發現。病人於發燒第 26 天順利出院，一週後於門診追蹤，胸部 X 光已無肋膜積水情形。最終診斷為 CMV 急性感染合併 EB 病毒感染所引起之傳染性單核球增多症。

## 文獻回顧及探討

傳染性單核球增多症多發生於小孩或青少年。症狀大多輕微，初期症狀如發燒、喉嚨痛、淋巴腫大、疲倦、上呼吸道症狀、頭痛、食慾不振、肌肉痠痛等類似感冒症狀。生化數據方面，肝功能指數常見輕微上升。血液檢查常見白血球淋巴球比例上升，且常可發現非典型淋巴球的存在。血紅素和血小板數目常會減少。常見致病原有 EB 病毒、巨細胞病毒、人類疱疹病毒第六型、弓蟲感染、B 肝病毒、人類免疫缺陷病毒、德國麻疹等等。其中 EB 病毒幾乎佔了確診致病原的九成，巨細胞病毒則佔將近一成。多數人小時候都曾感染過 EB 病毒及巨細胞病毒。此兩種病毒的主要傳染途徑皆為體液交換，常經接吻或成人對小孩口對口餵食傳染，因此又被稱為 Kissing disease。

EB 病毒感染所引起的傳染性單核球增多症之典型症狀有三：發燒、咽喉炎、淋巴腫大。其中特別的是，EB 病毒感染所引起的咽喉炎如果誤診為細菌感染而施以  $\beta$ -內醯胺類抗生素 (B-lactam 類抗生素) 治療，常會發生紅疹的現象，為其一大特徵。感染後期常會有肝脾腫大、黃疸、上顎點狀出血、懸雍垂水腫等症狀產生。實驗室數據方面，非典型淋巴球可能會上升到 10%，白血球數目會上升，中性球和血小板則可能會有所下降。巨細胞病毒急性感染所引起之傳染性單核球增多症其臨床表現大致類似，但兩者仍有些微症狀上的不同。如巨細胞病毒所引起的傳染性單核球增多症較不會有頸部淋巴腫大或咽喉炎的現象，也較不會有滲出性咽喉炎發生。此外，相較於 EB 病毒，巨細胞病毒比較常有肝功能異常的現象。然而，兩者所引發的傳染性單核球增多症症狀大多輕微，一般採用症狀治療即可。唯有發生較危險

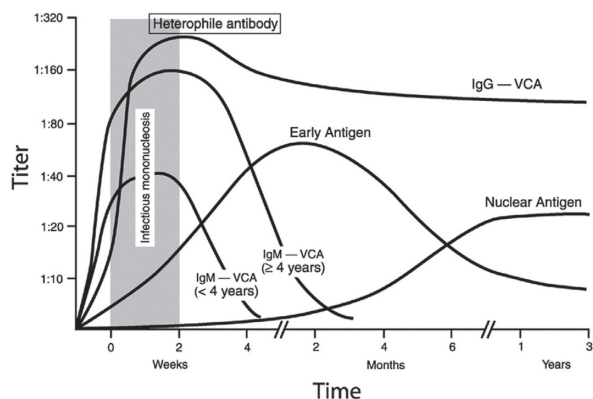
症狀如扁桃腺腫大導致呼吸道阻塞或是脾臟腫大以致於有破裂的可能性時，才會針對症狀給予積極的治療。

一般而言，傳染性單核球增多症的診斷大多為單一病原的感染，EB 病毒和巨細胞病毒共同感染的情況相對較少。文獻回顧中共同感染巨細胞病毒和 EB 病毒的案例並不多，大部份為孩童個案<sup>1</sup>。以本個案而言，血清學檢查支持兩種病毒合併感染的診斷。本病人的血清學檢查為 EBV-VCA IgM /IgG、EBNA 抗體和 CMV IgM 顯示為陽性，CMV IgG 則為 equivocal。IgM 是感染時最先出現的抗體。如果有 IgM 抗體出現的話，即表示最近有感染過。IgG 則是經過 IgM 抗體種類轉換 (class switching) 之後得到的產物，通常會比較晚產生。換言之，EBV-VCA IgM 通常會在 EB 病毒初次急性感染時呈現陽性；EBV-VCA IgG 則多在初次感染急性期之後才會出現。兩者同時出現時多代表為初次急性感染末期。但值得注意的是，EB 病毒復發時，EBV-VCA IgM 也有可能呈現陽性。EBNA 抗體則大多出現在感染後期，也就是所謂的恢復期。EBNA 抗體的產生即代表曾經有感染過 EB 病毒。如果 EBV-VCA IgM 和 EBV-VCA IgG 呈陽性，EBNA 抗體為陰性，即代表此為 EB 病毒的初次急性感染 (Primary (new or recent) infection)。而如果檢驗結果 EBV-VCA IgM、EBV-VCA IgG 和 EBNA 抗體三者均呈陽性的話，如同本病人，則表示 EB 病毒初次感染後期 (late primary infection) 或潛伏後復發 (reactivation)。

同樣的，CMV IgM 代表的是初次急性感染，CMV IgG 也是在初次感染急性期之後才會出現。純粹就病人血清學檢查結果來看，我們原先將結果解讀為 CMV 的急性感染。然而經過查證，儘管血清學檢查準確性很高，但仍有其極限，即 CMV IgM 亦有偽陽性之可能 (Sensitivity: 100%, Specificity: 97.4%)。例如，有文獻提到 EBNA-1 可能會和 CMV IgM 產生交互反應，使得在 EBNA-1 陽性的病人身上可能有 CMV IgM 偽陽性的情況。根據該篇文獻統計，在所有傳染性單核球增多症病人當中，大約有

20.4%~40.9% 的病人會有 CMV IgM 偽陽性的狀況<sup>2-3</sup>。然而，本個案後續的 CMV viral load 亦支持其急性感染之診斷。CMV 由於有 viral load 的數據支持，其感染的事實更可信。相較之下 EBV 當初沒有測 viral load，抗體檢查仍有一定的偽陽性可能。另外我們後來沒再追蹤血清學有無四倍上升，因此更不能確認有無急性感染。另外，也有研究指出，以前曾感染過 EB 病毒的病人，巨細胞病毒的急性感染會引發針對 EB 病毒的免疫復發 (immunoreactivation)<sup>4</sup>。總而言之，本個案為巨細胞病毒急性感染並無疑義，但 EB 病毒的方面，雖然血清學發現可用潛伏後復發 (reactivation) 或偽陽性來解釋，仍然無法完全排除初次急性感染後期的可能性。根據以往研究，潛伏後復發的機率遠低於 late infection，所以本病人為 EB 病毒初次感染後期的可能性較大<sup>5</sup>。如果想要確定是否為復發或是感染後期，則需要其他更進一步的檢驗。然而，其實本病人仍有可能為 CMV 的單一感染，但由於 EBV 相關抗體皆為高效價，所以不太可能為 CMV 單一感染。

EB 病毒和巨細胞病毒共同感染的案例比例相對較少，不過和單一感染相比，共同感染會使病人產生較嚴重的症狀。詳細機制尚無確切的定論，不過有研究指出或許和 T 細胞的反應有關<sup>1,6</sup>。文獻指出傳染性單核球增多症會使病人的 CD4/CD8 比例小於正常值，且病人的



圖一：傳染性單核球增多症的血清學反應。

摘錄自：Detrick B, Hamilton RG, Folds JD, eds. Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology. 7th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2006: 637-647.

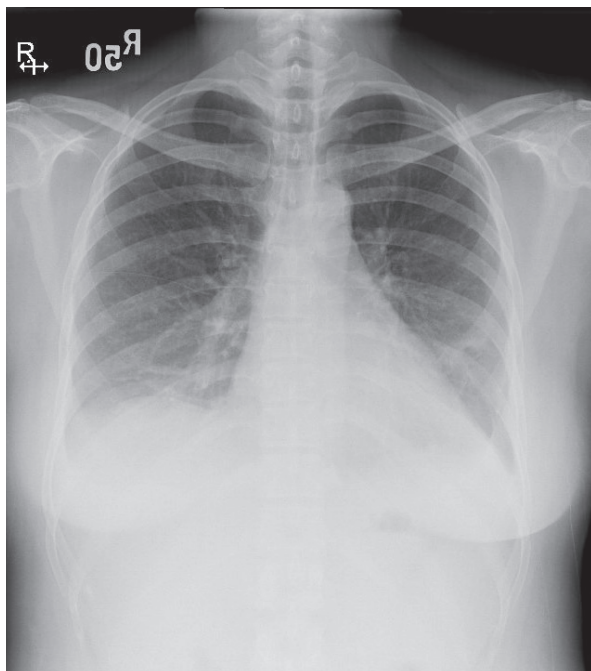
HLA-DR+ T 細胞和 CD8 T 細胞的數目都會上升。在同時感染 EB 病毒和巨細胞病毒的病人身上，CD4 HLA-DR+ T 細胞及 CD8 HLA-DR+ T 細胞都會比只感染其中一種病毒時高，代表 T 細胞免疫反應更加強烈，進而使細胞素 (cytokine) 大幅增加，而造成更嚴重的症狀。此外，EB 病毒和巨細胞病毒可能會降低病人的免疫力。EB 病毒和巨細胞病毒皆可能影響細胞活性，例如影響細胞凋亡、降低先天性免疫力或抑制抗體和 T 細胞免疫的能力<sup>7-8</sup>。在以上因素共同影響之下，症狀可能會更嚴重，病程也可能因此延長。

此案例另一個相當有趣的地方在於，雖然此個案並未接受侵入性檢查，但根據胸部 X 光及臨床症狀可以判斷病人有助膜積水的情況。臨床上，傳染性單核球增多症鮮少有助膜積水發生。文獻回顧中，合併肋膜積水的案例也確實不超過二十件<sup>1,9</sup>。另一方面，有研究認為傳染性單核球增多症併發肋膜積水的比例或許有被低估的情形<sup>10</sup>。曾有文獻認為，傳染性單核球增多症併發肋膜積水的發生原因可能是彌漫性

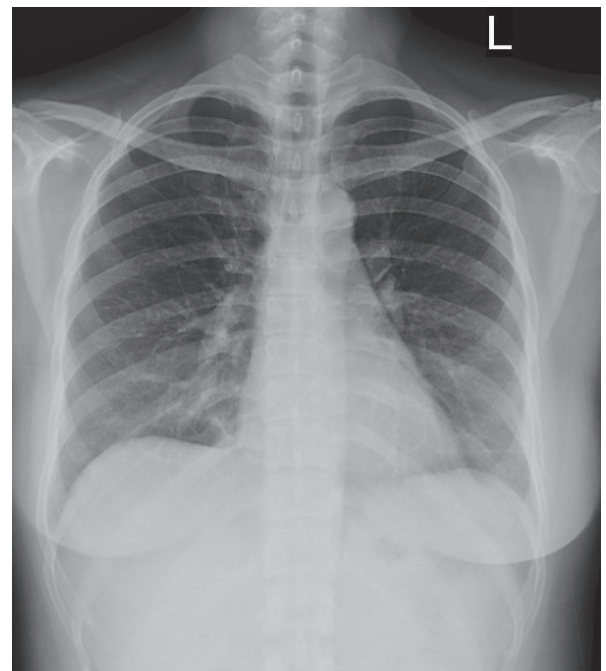
T 淋巴球造成的肋膜炎所導致的<sup>11</sup>。惟本個案並未接受胸水引流，因此無從判斷肋膜積液的成分及原因，而住院期間的實驗室檢查顯示的白蛋白 (albumin) 低下 (2.7g/dL；正常值：3.5~5.7g/dL) 也可能與積液形成有關。

## 結 論

基本上，傳染性單核球增多症是自限性疾病，就算沒有接受治療，多數情況下病人也會自然痊癒，因此其治療大多都以紓緩症狀為主。共同感染 EB 病毒和巨細胞病毒所引起的傳染性單核球增多症，其症狀則可能比單一感染要來得嚴重且病程較長，不過根據文獻尚無針對此狀況所訂定的治療法則，一般還是採取症狀治療。而肋膜積水一向不被認為是傳染性單核球增多症的常見症狀，但文獻回顧上仍有少數病人會發生。故即使可能性不高，當病人發生肋膜積水的狀況時，仍不能排除其與傳染性單核球增多症相關的可能性。然而，關於這方面的研究並不多，兩者之間真正的因果關係和詳細機制尚未明瞭，有待更多研究的探討與證實。



急診  
(發燒後第 14 天，體溫 38.7 度)



出院後回診  
(發燒後第 36 天)

圖二：病人之胸部 X 光檢查。

## 參考文獻

1. Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Kawada J, Maruyama K, Yagasaki H, Kojima S and Kimura H. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus coinfection in three toddlers with prolonged illnesses. *J Med Virol* 2009; 81: 1399-402.
2. Park JM, Shin JI, Lee JS, et al. False Positive Immunoglobulin M Antibody to Cytomegalovirus in Child with Infectious Mononucleosis Caused by Epstein-Barr Virus Infection. *Yonsei Med J* 2009; 50: 713-6.
3. Miendje Deyi Y, Goubau P, Bodéus M. False-positive IgM antibody tests for cytomegalovirus in patients with acute Epstein-Barr virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 557-60.
4. Aalto SM, Linnavuori K, Peltola H, et al. Immunoreactivation of Epstein-Barr virus due to cytomegalovirus primary infection. *J Med Virol* 1998; 56: 186-91.
5. Klutts JS, Ford BA, Perez NR, Gronowski AM. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3204-10.
6. Wakiguchi H, Hisakawa H, Kubota H and Kurashige T. Strong response of T cells in infants with dual infection by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. *Pediatr Int* 1999; 41: 484-9.
7. Mocarski ES, Shenk T, Pass RF. Cytomegaloviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 2701-72.
8. Rickinson AB, Kieff E. Epstein-Barr virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 2655-700.
9. Gathof BS, Kamilli I, Keller C, Zollner N. Pleural effusions in acute mononucleosis. *Bildgebung* 1991; 58: 218-20.
10. Chen J, Konstantinopoulos PA, Satyal S, Telonis J, Blair DC. Just another simple case of infectious mononucleosis? *Lancet* 2003; 361: 1182.
11. Takakura Y, Kobayashi Y, Takahashi Y, et al. Infectious mononucleosis with pleural effusion. *Japanese J Clin Hematol* 1996; 37: 719-24.

# A Case Report About Infectious Mononucleosis Caused by Co-infection of Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus

Wen-Zhuang Then<sup>1\*</sup>, Chen-Jui Chiu<sup>1\*</sup>, Wu-pu Lin<sup>2</sup>, and Yee-Chun Chen<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*National Taiwan University School of Medicine*

<sup>2</sup>*Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital*

<sup>3</sup>*National Taiwan University College of Medicine*

Infectious mononucleosis is a clinical syndrome particularly affects adolescents and children, most often caused by Epstein-Barr virus (EBV) and rarely caused by cytomegalovirus (CMV). Most cases of infectious mononucleosis are mild and resolve easily with minimal treatment and usually confirmed by a serologic test. Single infection of EBV or CMV causing infectious mononucleosis is common, while co-infection with these two viruses is relatively rare. This case report discusses a 34 year-old female patient presenting with the classical features of infectious mononucleosis along with pleural effusion. Pleural effusion is rarely associated with infectious mononucleosis. Blood serology was unusual in demonstrating elevated IgM titers to both CMV and EBV, suggestive of co-infection. (*J Intern Med Taiwan* 2016; 27: 342-346)

\*Wen-Zhuang Then and Chen-Jui Chiu are equal contribution.