



感染性單核球增多症

陳宜慶^{1,4} 顏啟華^{2,3,4}



前言

感染性單核球增多症最早於西元1889年發現，一開始稱之為腺熱(glandular fever)，直到1920年改稱感染性單核球增多症(Infectious mononucleosis)，在1968年的一次實驗室意外，才明白EB病毒(Ebstein-Barr virus, EBV)與此疾病的關聯。感染性單核球增多症的早期表現缺乏特異性，常被當作是一般感冒，卻可能造成嚴重的併發症，包括神經學、血液學，以及肝脾腫大造成的脾臟破裂、皮膚紅疹等等問題。本文提出一例感染性單核球增多症的病例報告，並依序介紹感染性單核球增多症之流行病學、臨床表徵、診斷與治療。

病例報告

一位21歲於大陸地區求學的女學生，從2週前開始出現不明原因的發燒，

1 中山醫學大學附設醫院家庭暨社區醫學部住院醫師

2 中山醫學大學附設醫院家庭暨社區醫學部主治醫師

3 中山醫學大學附設醫院家庭暨社區醫學科主任

4 中山醫學大學醫學系家庭暨社區醫學科

關鍵字：Infectious mononucleosis, EB virus, atypical lymphocyte

通訊作者：陳宜慶

伴隨全身無力，寒顫以及喉嚨痛。於當地醫院就診時發現雙側頸部、腋下、鼠蹊部的淋巴結腫大，扁桃腺化膿，抽血發現非典型淋巴球(atypical lymphocyte)和單核球(monocyte)上升以及肝功能異常。當時的血清學檢查無發現EBV, CMV(cytomegalovirus), HBV(hepatitis B virus), HIV(human Immunodeficiency Virus)之感染。隨後安排了骨髓穿刺檢查也沒有異常的情形。病人自述有地中海型貧血與風濕性關節炎的病史，但最近都控制良好，身邊的同學和朋友也沒有類似的症狀。由於高燒持續不退，只好返台就診。最後血清學檢查發現EBV-VCA(viral capsid antigen) IgM陽性，被診斷為EB病毒感染引起的感染性單核球增多症。

流行病學

EBV是1964年由Epstein, Achong, 和 Barr等人從Burkitt's淋巴瘤中發現。EBV為疱疹病毒科的一份子，為一種有蛋白質套膜的單股DNA病毒，人類是這種病毒於自然界中主要的宿主。病毒會感染口腔上皮細胞，並釋放病毒顆粒於唾液中。之後會侵入週邊血液或網狀內皮組織的B淋



巴球。EB病毒感染會在細胞表面形成一種新的抗原，免疫系統為了為對抗此抗原，便產生相對應的抗體，也就是嗜異性抗體(heterophile antibodies)。

EBV大多是由唾液作為傳染的途徑，因此又稱親吻病(kissing disease)。潛伏期大約是4到6週左右。除了引發感染性單核球增多症之外，EBV也被認為與鼻咽癌、Burkitt's淋巴瘤、口腔毛狀白斑(hairy leukoplakia)、Hodgkin's淋巴瘤等疾病有關。

EBV的盛行率高，全世界高達百分之九十的人曾經遭到感染，在發展中國家甚至可以達到95-100%的盛行率，在痊癒後依然會終身潛伏在咽喉及血液中的少數特定細胞內。而目前還沒有針對EBV的疫苗上市。

臨床表徵

若是在嬰幼兒時期被感染，只有少於10%的病人會出現症狀，其餘都是無症狀的感染^[1]。若是在青少年時期或是成年後才被感染，有75%的人會出現感染性單核球增多症的表徵，典型的症狀包括發燒、咽喉炎、伴隨疼痛感的對稱性淋巴結腫大、倦怠感等等。有咽喉炎的病人有時可以觀察到扁桃腺化膿(pus coating tonsils)的狀況，淋巴結腫大最明顯的是前後頸部淋巴腺與下顎下腺，又以後頸比前頸多見，但在全身的淋巴腺都有可能發生。

另外，也可能會出現肝脾腫大、黃

疸、甚至有少數人會出現脾臟破裂的併發症。而在中樞神經方面，病毒性的腦炎或是腦膜炎是較常見的併發症，患者可能會出現頭痛、畏光等腦膜炎相關的症狀。在急性的感染中，也可能出現周邊神經的暫時性麻痺。大部分的症狀都會在4-6週之內緩解，倦怠感可能在發病前1-2週便出現，並持續數個月之久。一般來說，可以依照臨床表徵的不同來進行診斷，而不同的症狀表現，也會有不同的敏感性與特異性(表一)^[2]。另外需要注意的是除了EBV，還有其他的感染也有可能造成感染性單核球增多症，可以藉由不同的症狀表現來鑑別不同的感染源(表二)^[3]。

實驗室檢查

在實驗室檢查方面，常可發現白血球增加或正常、淋巴球的比例增多、出現非典型淋巴球等表現。除了上述的嗜異性抗體之外，另外也可以利用免疫螢光法偵測到病毒衣殼抗體Viral capsid antigen(VCA-IgG和VCA-IgM)或是EBV核抗原EBV Nuclear-Antigen(EBNA)。

最早的血清學測試為偵測嗜異性抗體的Paul-Bunnell test，隨後又經過數次改良，雖然特異性高但敏感性差。在發病的第一週假陰性的比率為25%，第二週為5-10%，第三週為5%。且對於12歲以下的兒童的敏感度只有25-50%。若在臨床上懷疑且嗜異性抗體陽性的病人，可以配合血液淋巴球比例做為診斷工具，依據不同



表一 臨床症狀對於診斷感染性單核球增多症的特異性與敏感性

	敏感性%	特異性%	Likelihood ratio	
			Positive	Negative
脾腫大	7	99	7.0	0.94
上顎出血點 Palatal petechiae	27	95	5.4	0.77
後頸淋巴腺腫大	40	87	3.1	0.69
腋下淋巴腺腫大	27	91	3.0	0.80
鼠蹊部淋巴腺腫大	53	82	2.9	0.57
頸部淋巴腺腫大	87	58	2.1	0.22
發燒37.5°C以上	27	84	1.7	0.87
頭痛	60	55	1.3	0.73
前頸淋巴腺腫大	70	43	1.2	0.70
倦怠感	93	23	1.2	0.30

資料來源：參考資料2

的切點會得到不同的特異性及敏感性(表三)。

較新的方法是偵測血液中的病毒衣殼抗體(VCA-IgG和VCA-IgM)。與嗜異性抗體相比，當VCA-IgG和VCA-IgM呈現陰性時，能夠有效的排除感染性單核球增多症，也有良好的敏感性和特異性。EBV核抗原(EBNA)會在症狀出現後3-6週才出現，若是檢測到便可以排除急性的感染。

除了血清學的發現之外，感染性單核球增多症的病人超過一半會出現肝指數上升的情形，大多有自限性，可於4-8週內恢復。而在血液學方面，少於2%的病人會出現免疫性的溶血反應，主要肇因於冷凝集素攻擊紅血球表面的抗原，不過這種反應造成的貧血通常很輕微。另外還有

少數的病患會出現自體免疫的反應並造成嗜中性白血球減少(neutropenia)、血小板低下、泛血球低下(pancytopenia)等等的狀況，但大多能夠於1個月內恢復正常。

診斷標準

目前沒有一個統一的診斷標準，主要是依靠1.臨床症狀：發燒、喉嚨痛、頸部淋巴結腫大、肝脾腫大。2.血液學的變化：血液學檢查出現非典型的淋巴球至少佔週邊血液白血球10%以上或淋巴球增加佔週邊血液白血球數之50%以上。3.血清學檢查：嗜異性抗體陽性，或病毒衣殼抗體(VCA-IgG和VCA-IgM)或是EBV核抗原(EBNA)陽性，來加以診斷。鑑別診斷需排除嗜異性陰性類單核球增多症



表二 感染性單核球增多症與其他感染源的鑑別

診斷	發燒	淋巴結腫大	喉嚨痛	非典型淋巴球	症史或症狀
EBV	+	+	+	+	--
CMV(Cytomegalovirus)	+	±	±	+	發病年紀較大，發燒時間更長，與兩歲以下幼兒接觸史
HIV(Human Immunodeficiency Virus)	+	+	+	±	擴散性的紅疹，口腔及黏膜潰瘍，病毒性腦膜炎，有不安全性行為或靜脈用藥
弓漿蟲	+	+	±	±	較少出現脾腫大，有貓類接觸史或食用生肉
HHV-6(Human herpesvirus 6)	+	+	+	+	發病年紀較大，雙側頸部無痛性淋巴結
鏈球菌咽喉炎	+	+	+	-	無肝脾腫大，倦怠感不明顯，多發於冬、春季
病毒性肝炎	+	±	-	±	肝指數明顯升高
德國麻疹	+	+	±	±	出現丘疹般塊狀紅疹 (Maculopapular rash)，無肝脾腫大
淋巴癌	+	+	+	+	固定的無痛淋巴結
藥物	+	+	-	±	主要是 phenytoin, carbamazepine 的使用

資料來源：參考資料3

(heterophil-negative mononucleosis-like illness)，例如巨細胞病毒、人類免疫缺乏病毒、弓漿蟲、德國麻疹、單純性疱疹病毒、二期梅毒等等之感染。

處置

1. 支持性治療

大多數感染性單核球增多症的病人不需要特別的治療，只要針對疼痛、發燒等症狀使用藥物即可，於發燒的病人應特別

注意水分的補充。除非伴隨鏈球菌咽喉炎，否則也不需要使用抗生素治療。需要注意的是應該避免使用 ampicillin、amoxicillin 類藥物，因在此情況下使用容易引起皮膚紅疹。另外有早期的研究指出強制的臥床休息對於疾病的恢復沒有幫助，在體力允許的狀況下可以做些簡單的活動。

2. 抗病毒藥物

對於感染性單核球增多症，抗病毒藥



表三 實驗室檢查對於感染性單核球增多症的診斷力

Patients with clinically suspected infectious mononucleosis; with heterophile antibody(+)	敏感性%	特異性%	Likelihood ratio	
			Positive	Negative
≥ 10% atypical lymphocytes	75	92	9.4	0.27
≥ 20% atypical lymphocytes	56	98	28	0.44
≥ 40% atypical lymphocytes	25	100	50	0.75
≥ 50% lymphocytes	66	84	4.1	0.40
≥ 50% lymphocytes and ≥ 10% atypical lymphocytes	61	95	12	0.41
Antibody to VCA or EBNA	97	94	16	0.03

資料來源：參考資料2

物的成效不佳。一篇對於使用acyclovir治療感染性單核球增多症的整合分析^[4]，包含了5個隨機臨床對照試驗共339個病人，其結果顯示使用acyclovir對於感染性單核球增多症的病況進展沒有幫助，無法減少疾病的天數，也無法防止併發症的產生。另外有些小型的研究指出其他種類的抗病毒藥物或許對於症狀改善有所幫助，但仍然需要更進一步的研究。

3. 類固醇類製劑

以往對於感染性單核球增多症的患者是否需要使用類固醇類製劑一直都沒有定論，但一篇Cochrane的系統性回顧指出目前並沒有足夠的證據可以證實類固醇可以改善感染性單核球增多症的患者的症

狀，或減短疾病的天數^[5]。而且對於治療所可能產生的副作用的資訊不足。就現階段而言，並不建議患者常規性的使用類固醇類的製劑。但在少數情況下，例如嚴重的咽喉水腫影響到呼吸時，還是能夠使用類固醇類製劑作為替代的療法。

結語

感染性單核球增多症的預後良好，大部分的病人都能夠自行痊癒。只有非常少數的病人會因為中樞神經的併發症、脾臟破裂、呼吸道阻塞或是後續的細菌感染而死亡。但是由於症狀不具特異性，在疾病的早期很容易被當成是一般的感冒治療，因而忽略了可能的併發症。雖然大部



分的併發症都是自限性的，但是依然有機會造成嚴重的後遺症。目前EBV的疫苗尚未問世，因此，唯有早期的診斷與適當的治療，並對於可能出現的併發症提高警覺，才能將病患的傷害降到最低。

參考資料

1. Aronson MD, Auwaeter PG: Infectious mononucleosis in adults and adolescents. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/infectious-mononucleosis-in-adults-and-adolescents>
2. Ebell MH: Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004; 70:1279-87, 1289-90.
3. Cohen JI: Epstein-Barr Virus Infections, Including Infectious Mononucleosis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J eds.: *Harrison's principles of internal medicine* 18e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. [http:// accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=331&Sectionid=40726937](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=331&Sectionid=40726937). Accessed March 16, 2014.
4. Torre D, Tambini R: Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:543-7.
5. Candy B, Hotopf M: Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (3):CD004402.