サイトメガロウイルス感染による胃潰瘍を認めた献腎移植の一例

愛媛大学泌尿器科学教室 (主任 横山雅好教授)

石黒 伸 池田 哲大 島本 憲司
丹司 望 大岡 啓二 横山 雅好

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PEPTIC ULCER IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENT: A CASE REPORT

Shin Ishiguro, Tetsuhiro Ikeda, Kenji Shimamoto, Nozomu Tanji,

Hiroji Ohoka and Masayoshi Yokoyama

Department of Urology (Director: Prof. M. Yokoyama)

Ehime University School of Medicine, Ehime 791-0295, Japan

Gastroduodenal ulcers in renal transplant recipients are usually originated from excessive acid secretion or infection of *Helicobacter pylori*. Herein, we report a case of cytomegalovirus (CMV)-induced gastric ulcer following cadaveric renal transplantation.

The patient was a 48-year-old man with chronic renal failure and received cadaveric renal transplantation. A month later, he had epigastralgia without CMV-positive antigenemia and received gastrointestinal fiberoptic endoscopy. Endoscopically, gastric ulcer was identified. Histological findings revealed conspicuous nuclear enlargement of the non-epithelial cells in the ulcer bed, which indicated CMV infection. The patient was treated with ganciclovir for 2 weeks and the symptom was relieved. He discharged with a good renal function on day 75 posttransplant.

CMV infection plays an important role in gastric ulcer after renal transplantation. Antigenemia assay does not seem feasible for the detection of CMV-induced gastric ulcer.

Key words: cytomegalovirus, gastric ulcer, cadaveric renal transplantation

要旨: 腎移植後に発症した, サイトメガロウイルス (CMV) 感染が原因と考えられる急性胃潰瘍の1例を報告する。症例は48歳, 男性。献腎移植術後30日目より心窩部の不快感および疼痛を訴えたため胃内視鏡検査を施行した。肉眼的には急性胃潰瘍の診断であり, 胃粘膜生検の病理学的診断はCMV感染による胃潰瘍と診断された。術後57日目よりガンシクロビルを投与開始し, 計2週間投与した。その間, CMV-antigenemiaが陽性となることはなかった。ガンシクロビル投与とともに徐々に胃部症状は改善した。レシピエントが術後, 消化器症状を呈し, 急性胃潰瘍が疑われた時は, 薬剤性・ストレス性・ピロリ菌感染以外に, CMV感染も必ず念頭に置く必要があると思われる。

キーワード: サイトメガロウイルス, 胃潰瘍, 献腎移植

緒 言

消化管障害, 特にびらん性胃炎や急性胃潰瘍は, 腎移植術後にしばしば経験する合併症で, 時に大出血や穿孔を引き起こし, 致命的となる。しかしそのほとんどは薬剤性であったり, ストレス性やヘリコバクターピロリ菌が原因であると言及されてきた。最近では, ほとんどの移植施設でサイトメガロウイルス

(CMV) -antigenemiaをモニタリングすることが一般的となっており, CMV感染がかなり高率に腎移植後の消化性潰瘍に関与していることが示唆されている¹⁾。今回我々は, 献腎移植後に, CMV感染によると考えられる急性胃潰瘍を発症した一例を経験したので, 報告する。

図1 入院後経過

FK : tacrolimus MMF : Mycophenolate mofetil
 MP : methylprednisolone GCV : ganciclovir
 Cr : 血清クレアチニン値

症 例

患者：48歳，男性。

主訴：心窩部不快感および疼痛。

既往歴：27歳時に健康診断で蛋白尿を指摘され，慢性腎炎として経過観察されていた。翌年腎機能の悪化を認めたため，内シャントを造設，血液透析が導入された。34歳時に，実兄をドナーとする生体腎移植を施行された。4年後に移植腎機能の悪化を認め，移植腎生検を施行，膜性増殖性糸球体腎炎と診断され，血液透析を再導入された。

現病歴：2002年7月25日，献腎移植目的で，当科に緊急入院した。

入院時現症：身長175cm，体重58.5kg，意識清明，体温36.8℃，血圧122/78mmHg，脈拍96回/分・整，呼吸24回/分。

入院時検査所見：血液型：B型Rh+，不規則抗体なし。HCV抗体(+)。血液一般検査：WBC 4,300/ μ l，RBC 3.07×10^6 / μ l，Hb 9.5g/dl，Ht 30.0%，PLT 10.0万/ μ l。

血液生化学検査：T.P 7.4g/dl，Alb 4.2g/dl，T.bil

0.7mg/dl，D.bil 0.1mg/dl，Ch.E 127 IU/l，GOT 27 IU/L，GPT 11 IU/L，LDH 189 IU/l，ALP 194 IU/l， γ -GTP 18 IU/l，LAP 56 IU/l，ZTT 5 U，TTT 1 U，Na 135mEq/l，K 5.0mEq/l，Cl 99 mEq/l，BUN 93mg/dl，CRE 14.0mg/dl，UA 7.0mg/dl，CRP 0.07mg/dl。ウイルス抗体検査：VZV IgM (-)/IgG (-)，HSV IgM (-)/IgG (-)，CMV IgM (-)/IgG (+)，EBV IgM (-)/IgG (+)，CMV-antigenemia (C10/C11) 0/0 (150,000 ケ中)。

手術所見：ドナーは18歳男性で，交通外傷により搬送され，心臓死を確認した。入院同日，腎移植術を施行した。温阻血時間は30分，冷阻血時間は11時間であった。血管吻合は，腎動脈—左外腸骨動脈を端側吻合，腎静脈—左外腸骨静脈を端側吻合した。手術時間は4時間30分。術中に初尿は認めなかった。

臨床経過：免疫抑制剤は，タクロリムス・ミコフェノール酸モフェチル (MMF)・メチルプレドニゾロンの3剤を使用した。術直後より，胃粘膜保護剤・プロトンポンプ阻害剤を投与し，CMV感染予防のため高力価免疫グロブリン (CMV-IG) 投与 (5,000mg/週) を

図2 上部消化管内視鏡所見

胃体下部の小弯側に, stage A2の潰瘍を認めた(○印).

図3 胃生検組織の病理組織学的所見

HE 染色. 潰瘍底の肉芽組織内に CMV 感染を疑わせる膨化した核を持つ細胞 (矢印) を多数認めた.

術後7日目より開始した(図1). 術後尿量が少なく, 術後1日目と4日目に血液透析を施行した. その後血清クレアチニン値の低下, 尿量の増加を認め, 血液透析を離脱した. 術後30日目より心窩部の不快感および痛みを訴えるようになり, 経過観察にて改善しないため, 術後42日目に胃十二指腸内視鏡検査を施行した. 内視鏡的には急性胃潰瘍の診断であった. 胃体下部の小弯側に, stage A2の潰瘍を認めたが, 出血の痕跡は認められなかった(図2). 病変部の内視鏡下生検を施行した. 潰瘍底に少量ながら肉芽組織を含んでおり, この中にCMV感染を疑わせる膨化した核を持つ細胞を認めた(図3). これらは線維芽細胞や血管内皮細胞と思われる非上皮細胞が主体であった. また, 抗CMV

図4 抗CMV抗体による免疫組織染色

上皮細胞・間質細胞などに陽性細胞を認めた.

抗体による免疫染色では, 上皮細胞・間質細胞などに陽性細胞を認めた(図4). これらより, CMV感染による胃潰瘍と診断した. 術後57日目よりガンシクロビル(300mg/日)を投与開始し, 計2週間投与した. その間, CMV-antigenemiaが陽性化することはなかった. ガンシクロビル投与とともに徐々に胃部症状は改善し, 術後75日目に退院した. 退院時, 血清クレアチニン値は1.3mg/dlであった.

考 察

CMVは1956年に唾液腺より分離され, “唾液腺ウイルス”と呼ばれていた²⁾. 後になって“cytomegalovirus”という呼称がWellerによって付けられ, 1965年には初めて腎移植レシipientより分離されている³⁾. CMVは健康成人の90%以上が抗体陽性であり⁴⁾, 体内に潜伏感染しているため, 免疫能が低下した状態では日和見感染が起こる. 感染部位としては, 肺が最も多く, 肝臓, 消化管, 角膜などにも感染する.

CMVは5型ヒトヘルペスウイルスで, 完全なCMVビリオン(ウイルス粒子)は直径180nmで, 中心のDNAを正二十面体のカプシドが包み, それを蛋白のテグメントが囲んでいる. また最外層はエンベロープが被うという構造を持つ. エンベロープの主要な糖蛋白であるglycoproteinB(gB)は, CMVの細胞内侵入, 細胞間伝播, 細胞融合に関与している. そのため, 抗gB抗体は, CMVの感染性を消失させる. 一方, CMVgenomeDNAは, hostのRNA polymeraseIIにより転写されるが, immediate early-1蛋白(IE1)がこれを促進させると言われている⁵⁾. CMVの感染後, テグメントの構成成分であるp65蛋白は速やかに細胞核

に運ばれ、CMV を増殖させる。p65 蛋白は classI 拘束性の細胞傷害性 T 細胞の標的となり、compromised host の活動的な CMV 感染に際し、多形核白血球の核内に検出され、これを antigenemia という。CMV 感染症の局在診断には、病理組織学的に巨細胞核内封入体を証明したり、抗 CMV 抗体を用いた免疫組織学的証明が必要であるが、これらの検出率は必ずしも高くない。CMV 感染症および治療効果のモニタリングとして、臨床症状と良く相関すると言われている Antigenemia Assay (AA)⁶⁾は現在最も汎用されている。また田中らは CMV 胃十二指腸炎における AA の有用性を報告している⁷⁾。ただし本症例では、胃部不快感が増強しても、AA は陽性化しておらず、典型的ではなかった。AA 陰性の原因としては、病変が潰瘍部のみに限局していたことが考えられる。今回は CMV 感染に対する予防的措置として CMV-IG 投与を行ったが、その作用が一時的であったのか、CMV 感染を生じた。さらに CMV-IG の予防的投与が AA の判定に影響を及ぼすか、一致した見解は得られていないが否定はできず、その予防的投与に関して再検討の必要性を感じる。ただ、CMV-IG 投与により CMV 感染発症を防ぐことはできないが、重症化を抑制するとの報告⁸⁾も認める。

Said らは、102 人の腎移植レシピエントを集計し、発熱や白血球減少、腹部不快感などの臨床症状を呈した CMV 胃潰瘍患者 8 症例のうち、6 症例が AA 陰性、2 症例が AA 陽性であった⁸⁾と報告している。また Perez-Valentin らも、腎移植後消化管出血を契機に CMV 胃潰瘍が発見された 2 例を報告しており、ともに AA 陰性であった⁹⁾。ただ、これらの症例においては、CMV 感染予防のための処方は行われていなかった。これらを総合すると、CMV 感染による胃潰瘍に関しては、AA が必ずしも有効ではない。したがって、AA が陰性であっても消化器病変が存在する場合は、CMV 感染も必ず念頭におくことが必要である。

腎移植レシピエントにおいて、CMV 感染のリスクファクターは長期血液透析、ドナーが CMV sero-positive であること、レシピエントが sero-negative であること、MMF の使用、induction therapy の導入、拒絶反応などが挙げられる。また最近では、免疫学的に HLA 抗原と gB・IE1 蛋白との関連性が報告されており¹⁰⁾、今後 HLA タイピングも CMV 感染症発症を予測する因子となるかもしれない。

結 語

腎移植後に発症した、サイトメガロウイルス感染が

原因と考えられる急性胃潰瘍の一例を経験したので、報告した。レシピエントが術後、消化器症状を呈し、急性胃潰瘍が疑われた時は、薬剤性・ストレス性・ピロリ菌感染以外に、AA 陰性であっても必ず CMV 感染を念頭におく必要があると思われる。

文 献

- 1) Cohen, E.B., Komorowski R.A., Myron Kauffman Jr., H. and Adams, M.: Unexpectedly high incidence of cytomegalovirus infection in apparent peptic ulcers in renal transplant recipients. *Surgery*, **97**, 606—612, 1985.
- 2) Smith M.G.: Propagation in tissue cultures of cytopathogenic virus from human salivary gland virus disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **92**, 424—430, 1956.
- 3) Lopez-Rocaforat, L. Brennan, D.C.: Current review of cytomegalovirus in renal transplantation. *Minerva Urol. Nefrol.*, **53**, 145—58, 2001.
- 4) 沼崎芳夫: サイトメガロウイルスの疫学。今日の移植, **6**, 501—505, 1993.
- 5) 南嶋洋一: CMV 感染症の基礎知識。臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症, 1th ed., p2—17, 日本医学館, Japan, 1997.
- 6) 田邊一成, 高橋公太, 尊田和徳, 小山一郎, 鈴木万里, 三和奈保子, 大崎慎一, 大全直樹, 徳本直彦, 古賀祥嗣, 谷谷信行, 中沢速和, 瀧之上昌平, 河合達朗, 寺岡 慧, 東間 紘, 太田和夫, 中島治彦: antigenemia 法による腎移植後サイトメガロウイルス感染症の早期診断。Antigenemia 法と PCR 法の比較検討。今日の移植, **8**, 229—235, 1995.
- 7) 田中三津子, 玉置 透, 内田泰至, 増子佳弘, 有倉潤, 飯田潤一, 梅津貴史, 村井紀元, 堀江 卓, 久木田和丘, 目黒順一, 米川元樹, 川村明夫: 生体腎移植後に発症したサイトメガロウイルス (CMV) 性胃十二指腸炎。移植, **36**, 184—189, 2001.
- 8) Said, T., Nampoory, M.R.N., Pasca, A.S., Johnny, K. V., Mair, M.P., Abdel-Haleem, M.: Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients: Early diagnosis and monitoring of antiviral therapy by the antigenemia assay. *Transplant. Proc.*, **33**, 2799—2801, 2001.
- 9) Perez-Valentin, M.A., Cofen, F., Sole, M., Llach, J., Esforzado, N., Campistol, J.M. and Oppenheimer, F.: Atypical cytomegalovirus in renal transplantation: a new form of presentation. *Nefrologia*, **22**, 381—385, 2002.
- 10) Retiere, C., Lesimple, B., Lepelletier, D., Bignon, J. D., Hallet M.M. and Lambert-Marcille, B.M.: Association of glycoprotein B and immediate early-1 genotypes with human leukocyte antigen alleles in renal transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Transplantation*, **75**, 161—165, 2003.

(2003 年 10 月 17 日受付, 2004 年 3 月 5 日受理)