□ 症 例 報 告

健康成人女性におけるサイトメガロウイルス腸炎の一例

青 木 昭 子

出 口 治 子・瀬 沼 昭 子・中 村 満 行

長 岡 章 平・羽 尾 邦 彦*・薄 田 康 広**

Jpn. J. Clin. Immun., 20 (1) : 73~78, 1997.

Cytomegalovirus colitis in a normal woman

Akiko Aoki,

Haruko Ideguchi, Akiko Senuma, Mitsuyuki Nakamura,

Syohei Nagaoka, Kunihiko Hao*, Yasuhiro Usuda**

Department of Internal Medicine, Yokosuka Hospital,

**Department of Surgery, Yokosuka Hospital,*

***Department of pathology, Yokosuka Hospital*

【Summary】

A 32-year-old woman was admitted to our hospital because of diarrhea, fever, and liver dysfunction. IgM antibody to hepatitis A, hepatitis C antibody and hepatitis B makers were negative. Antibodies to human deficiency virus was negative. Bacterial cultures of the stool were negative. Sigmoidoscopy on the 9th hospital day showed diffuse edematous and inflated mucosa in the rectum and left-sided colon. Multiple erosions and small ulcers were also present. Polymerase chain reaction examination revealed cytomegalovirus (CMV) DNA in the biopsy specimen of the rectum and the blood on the 10th hospital day. IgG antibody titer to CMV was low, but IgM titer was high. Her physical state had improved and fever resolved without anti-CMV therapy. Second sigmoidoscopy on the 24th hospital day showed normal mucosa. One month later the patient was free from any symptoms.

Immunocompromised patients such as recipients of solid organ and bone marrow transplants, patients with AIDS, and patients with malignancies frequently complicate CMV colitis, which can be a major cause of death. Thus, CMV colitis is rarely overlooked in immunocompromised patients. Only a few cases of CMV colitis are reported in adult patients with no risk for CMV infection or associated disease. CMV colitis should be concluded in the differential diagnosis of acute or subacute colitis even in immunocompetent

patients.

Key words : cytomegalovirus,
colitis,
immunocompetent

【概 要】

症例は32歳女性。下痢、発熱、肝障害を主訴に当科に入院した。A型肝炎IgM抗体、HCV抗体、B型肝炎マーカーは陰性であった。便培養で病原菌は検出されなかった。第9病日の大腸内視鏡で直腸から左側結腸の粘膜は連続性びまん性に浮腫状で多発性のびらんと小潰瘍が認められた。大腸粘膜生検組織と第10病日の血液からPCR法でサイトメガロウイルス (CMV) DNAが検出された。血清CMV-IgG抗体が低力価、IgM抗体が高力価であった。抗ウイルス療法なしで症状は徐々に改善した。第24病日の大腸内視鏡は正常粘膜を呈し、入院1カ月後には無症状となった。臓器、骨髄移植後、AIDS、悪性腫瘍患者などの免疫不全患者ではCMV腸炎は頻度が高く、死亡率も高いことから見逃されることは少ない。免疫機能正常の患者のCMV腸炎の報告は少ないが、基礎疾患のない成人女性においてself-limitingなCMV腸炎を経験した。免疫機能正常患者においても(亜)急性大腸炎の鑑別診断にCMV腸炎をあげる必要があると考えた。

I. はじめに

サイトメガロウイルス (CMV) 感染は骨髄、臓器移植後や血液疾患、悪性腫瘍、AIDSなどの免疫不全を有する患者では脳、網膜、肺、消化管、肝など多臓器に重症の感染症状を引き起こす¹⁾。しかし免疫機能正常患者ではまれにCMV単核球(増多)症と呼ばれる血液学的異常が起こるが、無症状のことが多く²⁾、臓器障害が起こることは稀である。最近では基礎疾患のない成人に顕性のCMV感染症を認めた場合は、human immunodeficiency virus (HIV) 感染の可能性を考える必要があると言われて³⁾。今回我々はHIV抗体陰性の成人女性においてCMV初感染に伴うと考えられる単核球症と腸炎を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：32歳、女性

主 訴：下痢、発熱、肝機能障害

家族歴：母；子宮頸癌

生活歴：喫煙、飲酒なし

3年前よりパリに留学中

既往歴：特記事項なし

現病歴：1996年3月より時々下痢あるも、腹痛、発熱などの症状なく放置していた。6月11日帰国後から頻回の水様便、粘液便が続き、6月18日より悪

寒を伴う弛張熱、頭痛あり。某医院で肝機能障害を指摘され、7月1日当科紹介され入院となった。

入院時現症：身長158cm、体重48Kg、体温36.5°C、脈拍78/分整、血圧108/80、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、表在リンパ節触知せず、皮疹なし、甲状腺腫なし、胸部異常所見なし。腹部は平坦、軟、肝脾腫触知せず、圧痛なし。下腿浮腫なし。

入院時検査所見(表1)：末梢血では白血球数

表 入院時検査所見

CBC		BUN	12.0 mg/dl
Hb	11.0 g/dl	Cr	0.4 mg/dl
RBC	444 × 10 ⁴ /μl	Amylase	67.0 IU/l
Ht	34.8 %	Serological Test	
WBC	11400 /μl	CRP	1.7 mg/dl
St	21 %	IgG	2360 mg/dl
Seg	29 %	IgA	241 mg/dl
Ly	48 %	IgM	853 mg/dl
Mo	2 %	抗核抗体	40 倍
Plt	14.9 × 10 ⁴ /μl	TPHA	(-)
Blood Chemistry		Viral Markers	
TP	6.5 g/dl	HA IgM抗体	(-)
Alb	3.0 g/dl	HBs抗原	(-)
T-Bil	0.40 mg/dl	HBs抗体	(-)
D-Bil	0.21 mg/dl	HCV抗体(3rd)	(-)
GOT	89 IU/l	HIV 1.2抗体	(-)
GPT	165 IU/l	サイトメガロウイルス	
LDH	956 IU/l	IgG抗体	6.5(+)
ALP	342 IU/l	IgM抗体	7.07(+)
γ-GTP	58 IU/l	Urinalysis	
ChE	0.41 ΔpH	蛋白	(-)
CPK	37.0 IU/l	潜血	(-)

図 1

11,400/ μ l と増加していた。分画では桿状球 21%，分葉球 28%，リンパ球 48%（うち異型リンパ球 2%）であった。軽度の小球性低色素性貧血と血小板減少が認められた。血液生化学ではトランスアミラーゼと LDH が高値でコリンエステラーゼは低値であった。LDH の分画は 2 と 3 型が優位であった。免疫学的検査では IgG 軽度高値、IgM 高値、抗核抗体弱陽性であった。抗 HA-IgM 抗体、抗 HCV 抗体、HBs 抗原、抗 HBs 抗体などの肝炎ウイルスマーカーはすべて陰性であった。便潜血は陽性、便培養では病原菌は検出されず、虫卵も陰性であった。血清赤痢アメーバ抗体陰性であった。

入院後経過（図 1）：入院後 40.3°C の発熱と強い頭痛あり。1 日 15～20 回の水様便、粘液便、2～3 回の淡赤色粘血便がみられた。抗生物質投与前の血液培養は陰性であったが、感染性腸炎と敗血症を疑い広域抗生物質（CPR 2 g/日）とペプシン処理免疫グロブリン製剤（5 g/日、3 日間）を投与した。第 7 病日から解熱傾向あり、第 11 病日より 37°C 以下となった。解熱とともに下痢や頭痛などの症状も改善した。肝機能障害は入院後徐々に改善した。第 4 病日と第 9 病日に大腸内視鏡検査施行した。直腸から左側結腸にかけて連続性に粘膜の発赤、浮腫、びらん、小潰瘍が認め

られた（図 2）。生検病理像では上皮のびらん、炎症性細胞の浸潤、腺構造の減少が認められた（図 3）。血清抗 CMV-IgM 抗体が陽性で、IgG 抗体が弱陽性という結果が得られ、第 9 病日の大腸粘膜生検組織と第 10 病日の血液から polymerase chain reaction (PCR) 法で CMV-DNA が検出された（図 4）。入院時認められた単核球症と併せて CMV 初感染に伴う CMV 腸炎と診断した。入院時の EB ウイルス抗体価は EBV-VCA IgG が 1,280 倍、EBV-EADR IgG と EBV-EBNA が 40 倍と上昇していたが、EBV-VCA IgA、IgM、EBV-EBDR IgA、IgM は 10 倍未満であった。第 22 病日、第 52 病日の抗体価も有意の変化を示さなかったため、EB ウイルス感染症は除外されたと考えた。第 10 病日の CD 4/8 比は 0.22 (CD 4 15.4%，CD 8 70.9%) と低下していたが、リンパ球数は 5,676/ μ l と高値で、CD 4 の絶対数は 874/ μ l と正常範囲内であった。CD 4/8 比の低下は CD 8 細胞の著増によるものであった。第 22 病日のリンパ球数は 3,024/ μ l、CD 4/8 比は 0.66 (CD 4 31.1%，CD 8 49%) であった。CD 3+、CD 8+、CD 57+ T 細胞が増加した CMV 肺臓炎の報告⁴⁾があり、本症例で認められた一過性の CD 8 細胞増加は CMV 感染によるものと考えた。血清 HIV 抗体は陰性であった。使用

図 2 大腸内視鏡像
著明な浮腫と発赤, びらん, 小潰瘍を認める。

図 3 大腸粘膜生検組織像
粘膜面のびらん, 著しい炎症性細胞浸潤が認められる。腺管構造の減少を伴う。細胞核内封入体は認められなかった。

した免疫グロブリン製剤の抗 CMV-IgG 抗体価は血清の測定値に換算すると約 3.0 で特に高力価ではなく, 特異的な抗 CMV 療法は施行しなかったが, 第 11 病日以降は排便回数 3 回以下, 便潜血陰性となった。軟便が続くため, 第 17 病日からメサラジンを投与した。第 20 病日以後は普通便が 1 日 1~2 回となった。第 24 病日の大腸内視鏡検査では粘膜の発赤, 浮腫は認められず, 正常粘膜であった。退院前の血液から CMV-DNA は検出されなかった。

III. 考 察

CMV 感染症の診断法には CMV の検出, CMV 封入体の検出, 血清抗体価の測定, 感染組織からの CMV 核酸または CMV 抗原の検出などがある⁵⁾。Drew は確定診断のためには ① 組織での CMV 封入体または CMV 抗原, 核酸の検出, ② 感染部位からの CMV 分離, ③ 感染部位において他の病原体が検出されないこと, が必要と報告している⁶⁾。本症例で

図 4 PCR 法によるサイトメガロウイルス DNA の検出

はエンテロウイルス、ロタウイルスなどのウイルスの検索はなされていないが、大腸炎を引き起こす病原細菌は検出されず、血清 CMV-IgM 抗体が陽性で、大腸粘膜から CMV-DNA が検出されたことから、CMV 初感染による CMV 腸炎と診断した。血液からも CMV-DNA が検出され、発症初期にはウイルス血症を伴っていたと考えている。肝機能障害、頭痛も CMV 感染症の一部分症状であった可能性があるが、入院時網膜病変は認められず確定診断はできない。CMV 腸炎の大腸内視鏡所見はびまん性または限局性の潰瘍、びらん、出血、偽膜形成など炎症性腸疾患様病変³⁾や大腸癌様の隆起性病変⁷⁾など多彩な像を呈すると報告されている。本症例は内視鏡所見からは潰瘍性大腸炎 (UC) との鑑別が困難であった。CMV が UC の増悪因子となること⁸⁾、UC 粘膜では二次感染と考えられる CMV-DNA の検出率が高いこと⁹⁾はよく知られている。本症も初回発作型の UC に CMV 感染を合併した可能性は否定できない。しかし UC の診断においては感染性大腸炎を含めた他の炎症性大腸疾患との鑑別診断が重要であり、本症例は約 2 週間とい

う短期間で正常粘膜に復したことから、UC を合併していない CMV 腸炎と診断した。

AIDS を含めた重症の免疫不全患者では CMV 腸炎は稀ではなく¹⁰⁾、部分的な免疫不全状態である慢性腎不全患者でも CMV 腸炎の報告は少なくない⁶⁾。Maigman ら¹¹⁾は 1992 年に重症の免疫不全を伴わない患者における CMV 腸炎 17 例をまとめ、免疫機能正常の患者における CMV 腸炎の頻度はこれまで考えられていたよりも多い可能性を示唆した。しかし 17 例のうち 10 例は 65 歳以上の高齢者で、13 例は何らかの基礎疾患を持つ患者、1 例は妊娠中の患者¹²⁾、2 例は感染経路が明らかである (輸血または anal intercourse) 患者であった。つまり 65 歳未満で、基礎疾患のない免疫機能正常の患者における、感染経路不明の CMV 腸炎は 17 例中 1 例のみであった。1992 年に Cheung ら¹³⁾は非 AIDS 患者における CMV 腸炎 11 例を報告しているが、基礎疾患が不明で HIV 抗体未検出例が含まれている。本症例は現時点での HIV 抗体は陰性で、生活歴聴取では感染経路は不明であった。また生来健康で基礎疾患がなく、退院時の白血球

数, 白血球分画, 血清 IgG, IgA, IgM は正常で, 退院後のツベルクリン反応陽性であったことから, 免疫機能正常成人に CMV 初感染に伴って発症した CMV 腸炎の稀な一例であると考えた。

IV. 結 語

健康成人における CMV 腸炎は稀な疾患と考えられるが, 大腸炎の鑑別に CMV 腸炎をあげる必要があると考えた。

文 献

- 1) Jacobson, M.A., et al. : Serious cytomegalovirus disease in the acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*, 108 : 585~594, 1988.
- 2) Cohen, J.I., Corey, G.R. : Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine*. 64 : 100~114, 1985.
- 3) Roskell, D.E., Hyde, G.M., Campbell, A.P. : HIV associated cytomegalovirus colitis as a mimic of inflammatory bowel disease. *Gut*. 37 : 148~150, 1995.
- 4) Bowman, S., Mowat, A. : Cytomegalovirus in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients : comment on the concise communication by Aglas et al. *Arthritis Rheum*. 12 : 1861~1862, 1995.
- 5) Drew, W.L. : Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis*. 10 : S 468~476, 1988.
- 6) Drew, W.L. : Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 14 : 608~615, 1992.
- 7) Fragas, M.E., Griffiths, J., Prekezes, J. et al. : Cytomegalovirus colitis mimicking colon carcinoma in an HIV-negative patient with chronic renal failure. *Am J Gastroenterol*. 91 : 168~169, 1996.
- 8) Loftus, E.V., Alexander, G.L., Carpenter, H. A. : Cytomegalovirus as an exacerbating in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 19 : 306~309, 1994.
- 9) Wakefield, A.J., Fox, J.D., Sawyerr, A.M. et al. : Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease using the nested polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 38 : 183~190, 1992.
- 10) Buckner, F.S., Pomeroy, C. : Cytomegalovirus disease of the gastrointestinal tract in patients without AIDS. *Clin Infect Dis*. 17 : 644~656, 1993.
- 11) Wahl, M.M.D., Bach, T.D., De Korwin, J.D. et al. : Self-limited primary cytomegalovirus colitis in an immunocompetent individual. *J Intern Med*. 232 : 357~359, 1992.
- 12) Diepersloot, R.J., Kores, A.C.M., Visser, W. : Acute proctocolitis associated with primary cytomegalovirus infection. *Arch Intern Med*. 150 : 1749~1751, 1990.
- 13) Cheung, A.N.Y., Path, M.R.C., Ng, I.O.L. : Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in non-AIDS patients. *Am J Gastroenterol*. 88 : 1882~1886, 1993.