

サイトメガロウイルスが2次的に感染した虚血性大腸炎の1例

広島大学第1外科, 総合診療部*

宮本 勝也 横山 隆* 児玉 節 竹末 芳生
沖田 光昭 中光 篤志 村上 義昭 今村 祐司
山東 敬弘 津村 裕昭 平田 敏明 松浦雄一郎

虚血性大腸炎に合併したサイトメガロウイルス感染(以下CMID)を経験したので報告する。症例は65歳の女性。主訴は下血。注腸造影にて虚血性大腸炎と診断し、保存的治療を施行したが、狭窄が改善せず大腸切除術を施行した。摘出標本にて粘膜固有層の血管内皮周囲に封入体を認め、CMIDと診断した。CMID消化管感染症の原因として、封入体による血行障害説が提唱されているが、本例では粘膜の虚血性変化の広がりに対して、封入体の数がきわめて少ないため、虚血性大腸炎に2次的にサイトメガロウイルスが感染したと考えた。CMID消化管感染の本邦報告例51例を集計したところ、本症のほとんどは免疫不全状態ともなって全身性に発症し、剖検により診断される症例が多く認められた。本例は誘因となるような基礎疾患を持たない局所性CMIDで、虚血性腸炎に合併したCMIDとしては、本邦初報告例である。

Key words: cytomegalic inclusion disease of alimentary tract, ischemic colitis, primary cytomegalic inclusion disease

1. 緒言

サイトメガロウイルス感染症(Cytomegalic inclusion disease:以下CMID)は、巨細胞封入体症とも呼ばれ、従来新生児および乳児に多く認められる疾患であると考えられていた¹⁾が、最近では成人においても認められることがある。特に悪性新生物に対する化学療法を施行している患者や、ステロイドをはじめ各種の免疫抑制療法を行っている患者²⁾、さらにはacquired immunodeficiency syndrome(以下AIDS)患者³⁾においては問題となるウイルス感染症である。その中でサイトメガロウイルスの消化管感染は、成人において免疫不全状態に伴う全身感染の一部として出現することが多く、健康成人において消化管単独で発症することはまれである⁴⁾⁵⁾。今回われわれは、健康な成人女性において、虚血性大腸炎に2次的にサイトメガロウイルスが感染したと考えられる症例を経験したので、サイトメガロウイルスの消化管感染の本邦報告例とともに若干の考察を加え報告する。

2. 症例

症例:65歳,女性。

主訴:腹痛,嘔吐,黒色便。

既往歴:15年前,慢性関節リウマチの診断で4年間治療を続けたが,軽快したため現在は治療を行っていない。

家族歴:特記すべきことなし。

現病歴:1989年5月6日夜,急に上腹部痛が出現した。翌朝,下腹部痛とともに黒色の排便を認め,その後嘔吐も出現してきたため,近医を受診し,当科に紹介入院となった。

入院時現症:体格・栄養中等度。意識清明。血圧160-100mmHg,脈拍76回/分,体温37.8℃。頭部・頸部異常なし。心音・呼吸音正常。左下腹部に圧痛を認めるが,筋性防御・腹満などは認めなかった。

入院時検査:

血液検査;WBC 23,500/mm³, RBC 448×10⁴/mm³, Hgb 12.9g/dl, Ht 40.4%, Plt 30.1×10⁴/mm³, T. bil 0.4mg/dl, GOT 15U/l, GPT 9U/l, LDH 513 U/l, ChoE 267U/l, ALP 68U/l, LAP 25U/l, Amyl 129U/l, CPK 89U/l, T.P 6.1g/dl, Alb 2.8g/dl, T. chol 101mg/dl, BS 225mg/dl, BUN 14mg/dl, Cr 0.91mg/dl, Na 144mEq/l, K 3.6mEq/l, Cl 107 mEq/l, Ca 4.2mEq/l, CRP 8.7mg/dl, 便検査;チョコレート色, 潜血(+), 腹部単純写真;小腸ガスの軽

<1991年12月10日受理>別刷請求先:宮本 勝也
〒734 広島市南区霞1-2-3 広島大学医学部第1外科

Fig. 1 A: 1st barium enema. Thumb printing sign (arrow) of the descending and sigmoid colon is shown. B: 2nd barium enema. The stenosis (arrow ↑) of the descending colon and the diverticulum (arrow ↑) of the sigmoid colon is shown.

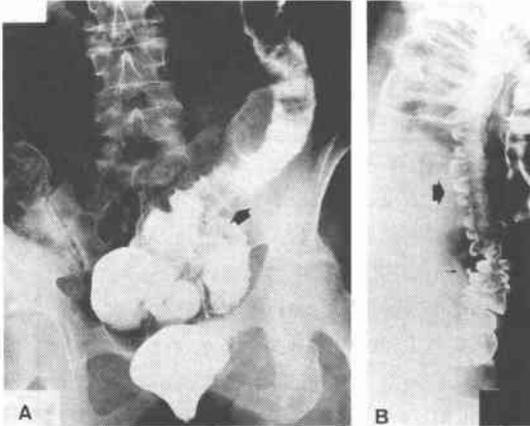


Fig. 2 Gross appearance of resected colon. The necrosis of mucosa is shown.

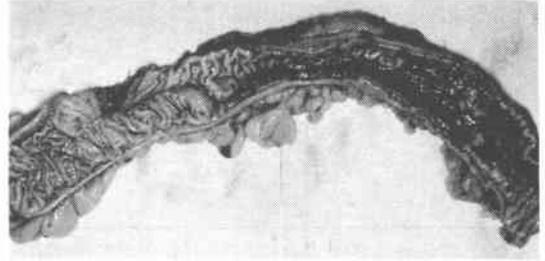
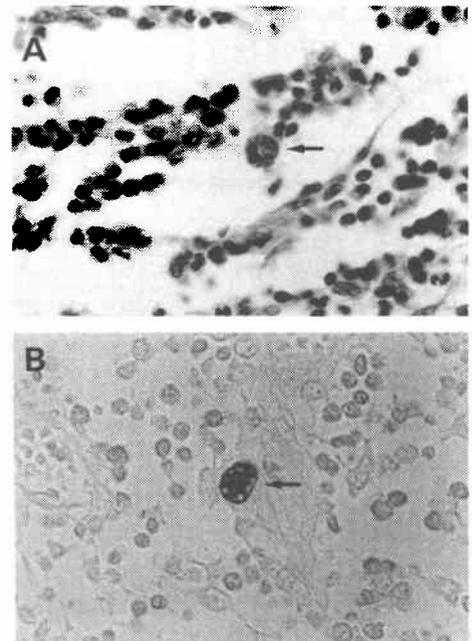


Fig. 3 Microscopic findings of the colon. The cytomegalic inclusion cell (arrow) is shown. A: Hematoxylin-Eosin staining, $\times 400$. B: Immunohistochemical staining, $\times 400$.



度増加以外、特記すべきことなし。

第1回目注腸造影；下行結腸よりS状結腸の thumb printing sign を認めた (Fig. 1A)。

入院後経過：以上の検査より、虚血性大腸炎と診断し、Urokinase, Dopamine, 抗生剤投与、絶飲食、高カロリー輸液による保存的治療を行った。腹痛は2～3日で軽快し、炎症所見も約2週間で軽快した。しかし少量の下血は持続し、泥状便の頻回排泄が持続したため、入院後19日目に第2回目の注腸造影を行った。

第2回目注腸造影：下行結腸の狭窄および憩室の多発を認めた (Fig. 1B)。

以上より狭窄を解除する目的で、入院後25日目に手術を施行した。

手術所見：下行結腸からS状結腸にかけて腸管壁の肥厚と腸間膜の肥厚を認め、両者を切除し端々吻合を行った。

肉眼的所見：主に下行結腸に全周性、一部半周性に粘膜の壊死像を認め、その内部に散在性の島状の正常粘膜を認めた。また腸管壁は全体的に肥厚していた (Fig. 2)。

病理学的所見：切除標本の粘膜には潰瘍部と一致して広範なびらんおよび出血を認め、粘膜下層は肥厚し著明な肉芽形成および炎症細胞浸潤を認めた。また粘膜固有層には、炎症細胞の浸潤とともに、血管内皮、毛細血管内、毛細血管周囲の間質に400倍視野で数視野に1個程度の封入体を認めた (Fig. 3)。また封入体は、

サイトメガロウイルスに対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色でも陽性であった。

術後経過：術後は特に問題なく、術後23日目に退院した。術後に検索した血清サイトメガロウイルス抗体価は、補体結合反応32倍、間接蛍光抗体法 (IgG) 320倍、間接蛍光抗体法 (IgM) 10倍と高値を認めた。また尿および唾液の細胞診では、封入体は認められず、Human Immunodeficiency Virus 抗体価も陰性であった。

Table 1 Types of cytomegalic inclusion disease (by R. Fujii¹¹, 1966)

1. Generalized cytomegalic inclusion disease
A. Congenital type
B. Acquired type
1) Infantile type
2) Puerile type
3) Adult type
2. Localized cytomegalic inclusion disease
3. Latent cytomegalovirus infection

Table 2 Case reports of cytomegalic inclusion disease (CMID) of alimentary tract in Japan (51 cases)

1) Sex		5) Location of cytomegalovirus (CMV) except for alimentary tract	
Male	29 cases	Lung	35 cases
Female	22	Liver	16
2) Age		Adrenal gland	16
0 ~ 1 years old	2 cases	Kidney	14
1 ~ 10	6	Pancreas	13
11 ~ 20	0	Spleen	11
21 ~ 30	5	Others	28
31 ~ 40	6		
41 ~ 50	7	6) Location of CMV in alimentary tract	
51 ~ 60	3	Esophagus	25 cases
61 ~ 70	12	Stomach	22
71 ~ 80	9	Small intestine	14
80 ~	1	Colon	12
3) Diagnosis		Duodenum	5
Autopsy	43 cases	Unknown	3
Operation	4	7) Underlying disease	
Biopsy	4	(-)	4 cases
4) Type of CMID		(+)	47
1. Generalized CMID	35 cases	Malignant neoplasm	23
A. congenital type	2	Renal failure	4
B. acquired type	33	Systemic lupus erythematosus	3
1) infantile type	3	Multiple organ failure	2
2) puerile type	3	Others	15
3) adult type	27		
2. Localized CMID	16	8) Medication	
		Steroid hormone	26 cases
		Carcinostatic	14
		Immunosuppressive substances	1

3. 考 察

サイトメガロウイルス（以下CMV）は、1904年、Jesionek ら⁶⁾が死産児の腎に原虫様の細胞を見出したことにより始まり、1956年Smith⁷⁾がCMVの分離に成功し、ヘルペスウイルス群に属するウイルスであることが証明された。CMIDは、従来は小児の先天性感染症として主に考えられていた¹⁾が、最近悪性新生物に対する化学療法時、臓器移植手術後、AIDSなどの免疫不全状態に合併しやすい感染症として注目されている²⁾。成人においては約90%の人がCMVに対する抗体を持っている⁸⁾が、多くは発症せず、免疫不全状態に伴って再燃の形で発症することが多いとされている⁹⁾。CMIDにおける臨床像は発症時期および感染部位により特徴を示し、藤井⁹⁾はTable 1のごとく

CMIDを分類している。成人型のCMIDは、generalized CMIDの形を取ることが多く、侵されやすい臓器として、肺、副腎、肝、脾、消化管、膵、腎などが報告されている⁴⁾¹⁰⁾。またlocalized CMIDとして侵されやすい臓器としては、肺、消化管などが報告されている⁴⁾⁵⁾。

CMID消化管感染（以下本症）の本邦報告例を集計した（Table 2）。われわれが調べた本症の本邦報告例は51例で、男性29例、女性22例であった。年齢別にみると、60歳代から70歳代にピークを認め、成人が51例中43例、84.3%を占めており、消化管感染は成人に多いと考えられた。診断はすべて病理学的検索によってなされているが、その手段としては剖検が43例とそのほとんどを占め、手術による摘出標本と生検材料がおのおの4例となっており生前における確定診断の困難さがうかがえた。藤井の分類⁹⁾に当てはめて考えるとgeneralized CMIDが35例で、localized CMIDが16例であった。つまり本症のうち、感染部位が消化管に限局していた症例は16例で、その他の症例は消化管以外の感染を伴っており、本症は全身感染の一症状として出現することが多いと考えられた。しかしながら他の臓器と比較すると⁴⁾⁵⁾、localized CMIDとして出現する頻度は、比較的高いと考えられた。本症において、消化管以外に感染しやすい臓器としては、肺がgeneralized CMID 45例中35例、77.8%と最も多く、次いで肝、副腎、腎、膵、脾の順であった。消化管の部位別に検討すると、感染部位の記載があった症例48例中、食道が25例と最も多く、胃、小腸、大腸、十二指腸の順であった。本症の誘因となるような基礎疾患を持たない症例や、薬剤を使用していない症例、いわゆるprimary CMID¹¹⁾は、51例中4例のみで、その他の46例は何らかの誘因を持っており、前述のごとく免疫不全状態に伴って発症する頻度が高いと考えられた。基礎疾患の内訳を見ると、癌腫、白血病、悪性リンパ腫などの悪性新生物が23例と最も多く、次いで腎移植後の1例を含む慢性腎不全が4例、systemic lupus erythematosusが3例、術後multiple organ failureが2例の順であった。免疫抑制をきたす薬剤としては、ステロイドを使用していた症例が26例と最も多く、次いで抗癌剤が14例であった。primary CMIDの4例¹¹⁾¹²⁾をTable 3に示すと、小児が1例、成人が3例で、いずれも女性であった。その内2例はgeneralized CMIDで原因不明のまま死亡後、剖検により診断されている。自験例を含む他の2例はlocalized CMIDで、

Table 3 Primary cytomegalic inclusion disease (Primary CMID) of alimentary tract in Japan

Author	Age	Sex	Type of Disease	Location at Cytomegalovirus	Diagnosis
Tajima ¹¹⁾	41	F	Generalized CMID	Jejunum, Ileum Lung, Liver	Autopsy
Tajima ¹¹⁾	6	F	Generalized CMID	Esophagus, Stomach Lung, Liver	Autopsy
Saitoh ¹⁶⁾	39	F	Localized CMID	Stomach	Biopsy
Miyamoto	65	F	Localized CMID	Colon	Biopsy

症例3¹³⁾は上腹部痛を主訴とし、胃透視および内視鏡にて胃体中部小湾側に不整形の潰瘍を認めた症例で、生検により封入体を有する巨細胞を認めCMIDと診断された。潰瘍は容易に治癒し、その後は経過良好であったとのことである。自験例も免疫抑制を伴うような基礎疾患はなく、注腸にて虚血性大腸炎と診断し、狭窄症状のため手術を行い、摘出標本による病理学的検索にて本症と診断した。血清サイトメガロウイルス抗体価は高いものの、尿および唾液の検索では封入体を認めず、また臨床的にも術後その他の臓器の異常を認めないため、primary localized CMIDと考えた。

消化管CMIDにおいて、消化管粘膜の潰瘍病変とCMVの因果関係に関しては、2つの説がある。第1はCMVにより直接に潰瘍病変が発生したとする説で、第2は既存の消化管病変に2次的にCMVが感染したとする説である。1次説を支持する根拠として、田島¹¹⁾は、潰瘍底や潰瘍辺縁部の血管内皮細胞に主に封入体が存在し、健常部には認められないことより、CMVにより変性膨化した内皮細胞によって、粘膜の血行動態に変化をきたし潰瘍形成に至るとしている。また肉眼的にも、胃における潰瘍病変が一般的な消化性潰瘍とは形態を異にしており、また、既存の消化性潰瘍に2次的にCMVが感染するならば、成人における血清抗体価は90%の人で陽性であることを合わせて考えると、本症の頻度はもっと多いはずであり、2次的な感染は否定的であるとする考え方¹²⁾もある。現在のところ1次説が有力であるとの考え方が強い^{5)13)~15)}が、消化管にのみCMV封入体を認めるlocalized CMIDでは、その肉眼的病変の形態が消化性あるいは虚血性変化に類似しており、既存の消化管病変への2次的感染の方が考えやすいという意見¹⁶⁾もある。われわれの症例において、その病理学的所見のみから病因論を論ず

ることは非常に困難であるが、確かに封入体は血管内皮周囲に局在しているものの、肉眼的な病変部の広がり比べて封入体の数は400倍視野数個に1個程度しか認めておらず、封入体が粘膜の虚血性変化の原因となったとは考えにくい。むしろ別の原因により粘膜の虚血性病変がじゃっ起され、局所的な免疫不全状態が成立し、そこに2次的にCMVが感染したと考える方が妥当であると思われる。つまりCMID消化管感染と潰瘍性病変の因果関係は症例により異なり、1次的にCMVが潰瘍の原因となる症例と、既存の消化管病変に2次的にCMVが感染する症例の2通りがあると考えられる。なお大腸の既存病変とCMV感染の合併の報告は、潰瘍性大腸炎の報告が認められるが¹⁶⁾、虚血性大腸炎の報告は認められず、われわれの症例は本邦初の報告例である。

文 献

- 1) Nelson JS, Wyatt JP: Salivary gland virus disease. *Medicine* 38: 223-241, 1959
- 2) 中村 健: 難治感染症の宿主の要因, 医原性要因—免疫抑制療法とヘルペス属ウイルスの活性化—, *小児臨* 25: 621-627, 1972
- 3) 増田剛太: AIDSと腸病変, *医のあゆみ* 147: 427-429, 1988
- 4) Shoyama T, Hokano M, Watanabe Y et al: Generalized cytomegalic inclusion disease in an adult, with primary systemic involvement of lymph nodes. —A case report—. *Acta Pathol Jpn* 19: 511-524, 1969
- 5) Iwasaki T: Alimentary tract lesions in cytomegalovirus infection. *Acta Pathol Jpn* 37: 549-565, 1987
- 6) Jesionek A, Kiolemenoglou B: Ueber einen Befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines hereditärluetischen Fetus. *Münn Med Wochschr* 51: 1905-1907, 1904
- 7) Smith MG: Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from humansalivary gland virus disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 92: 424-430, 1956
- 8) 荻原 博: サイトメガロウイルス感染症。—基礎的立場から—, *小児臨* 22: 51-55, 1969
- 9) 藤井良知: Cytomegalovirus 感染症, *小児臨* 19: 692-704, 1966
- 10) Sakamoto S, Oota K: Cytomegalic inclusion disease in an adult: an autopsy case report. *Acta Pathol Jpn* 7: 167-182, 1957
- 11) Tajima T: An autopsy case of primary cytomegalic inclusion enteritis with remarkable hypoproteinemia. *Acta Pathol Jpn* 24:

- 151-162, 1974
- 12) 松井敏幸, 淵上忠彦, 八尾恒良ほか: 胃巨細胞封入体症の1例. 日消病会誌 75: 2044-2048, 1978
- 13) 谷村 晃, 山口達夫, 中島乃婦子ほか: 全身性サイトメガロウイルス感染症の臨床病理学的検討. 最新医 32: 2135-2139, 1977
- 14) 栗原 毅, 北沢英次, 柴田 泉ほか: 消化管に潰瘍性病変を認めた全身性巨細胞封入体症の1剖検例. 日消病会誌 78: 1658-1662, 1981
- 15) 今村祐司, 横山 隆, 津村裕昭ほか: 血液悪性疾患に合併した出血性多発性潰瘍の2例. 日消外会誌 23: 2294-2298, 1990
- 16) 斉藤 建, 清水英男, 二村信正ほか: サイトメガロウイルス感染症を認めた潰瘍性大腸炎に続発したToxic Megacolonの1例. 病理と臨 1: 495-499, 1983

**Cytomegalic Inclusion Disease of the Alimentary Tract Complicated by Ischemic Colitis
—A Case Report—**

Katsunari Miyamoto, Takashi Yokoyama*, Takashi Kodama, Yoshio Takesue, Mitsuaki Okita,
Atsushi Makamitsu, Yoshiaki Murakami, Yuhji Imamura, Takahiro Santoh,
Hiroaki Tsumura, Toshiaki Hirata and Yuhichiro Matsuura

First Department of Surgery, *Department of General Medicine, Hiroshima University School of Medicine

A 65-year-old woman was admitted with the chief complaint of bloody stool. Barium enema X-ray revealed ischemic colitis of the descending and sigmoid colon. After conservative therapy left hemicolectomy was performed, because the stenosis of the colon was not improved. Though the cytomegalic inclusion cells were found in and around the endothelium at the ischemic mucosa, the cytomegalic inclusion cells were few in comparison with the spread of the ischemic lesion. Therefore we considered that this cytomegalovirus infection was secondary to the lesion of ischemic colitis. Reports of 51 cases of cytomegalic inclusion disease of the alimentary tract in Japan revealed that most cases developed as a part of generalized cytomegalic inclusion disease and were associated with the immuno-suppressive condition. In our case the cytomegalic inclusion disease was localized, not associated with the immuno-suppressive condition. This is the first report of the disease complicated by ischemic colitis in Japan.

Reprint requests: Katsunari Miyamoto The First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734 JAPAN