

症例報告

サイトメガロウイルスによる虚血性腸炎を合併した AIDS 症例

守田 玲菜¹⁾, 橋野 聡¹⁾, 小野澤 真弘¹⁾, 加畑 馨¹⁾,
近藤 健¹⁾, 今村 雅寛²⁾, 浅香 正博¹⁾

¹⁾ 北海道大学医学部第3内科

²⁾ 北海道大学医学部血液内科

緒言: サイトメガロウイルス (CMV) による虚血性腸炎は過去数例報告されているが、比較的稀な病態である。CMV による虚血性腸炎が契機で発見された AIDS 症例につき報告する。

症例: 57 歳女性。2007 年 3 月上旬より視力低下があり、近医にて多発性硬化症と診断されステロイド内服投与された。2 週間後、急激な腹痛と下血が出現し前医に救急搬送された。下部消化管内視鏡にて大腸に広範な出血と腸管壊死が疑われ、また全身状態が急速に悪化したため緊急的に盲腸～下行結腸切除術を施行された。開腹所見では漿液性腹水の貯留と上行結腸～横行結腸を中心に漿膜に及ぶ虚血・出血が見られ虚血性腸炎の所見であった。後日病理診断にて CMV が原因と考えられた。臨床経過とこれらの所見より基礎に免疫不全状態があると考えられたため、患者の同意のうえ HIV 抗体を調べたところ陽性であった。

結語: CMV による虚血性腸炎の病態として、CMV が血管を傷害し血管炎を引き起こしその結果血栓形成に至ると考えられている。本症例のように致命的になる症例があり、注意が必要な合併症と考えられる。

キーワード: 虚血性腸炎, サイトメガロウイルス, AIDS, HIV

日本エイズ学会誌 10 : 200-205, 2008

緒言

サイトメガロウイルス (CMV) 腸炎は後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者でしばしば重篤化する合併症で、網膜炎に次いで多くみられる¹⁾。CMV 腸炎では粘膜びらんや潰瘍形成がみられ、腹痛・下痢・下血が典型的である。今回我々は CMV 感染では比較的稀な虚血性腸炎を契機に診断された AIDS 症例を経験したので報告する。

症例

56 歳女性。既往歴、家族歴に特記事項はなく、輸血歴はない。

2006 年春頃からカンジダ食道炎を数回繰り返し、その都度他医にて内服治療を行い軽快していた。2007 年 3 月初旬、左眼の視力低下があり眼科受診し、多発性硬化症の診断で 3 月中旬からプレドニゾロン (0.5 mg/kg) の内服を開始された。3 月 25 日、突然の下血と激しい腹痛が出現し、次第に増強するため、翌日前医に救急搬送された。前医入院時、体温 38.0°C と上昇しており心拍数 140/分と頻脈がみられ、腹部全体に疼痛・圧痛、筋性防御がみられた。その他異常所見はなかった。前医入院時の CT (図 1) では、

盲腸・上行結腸を中心に下行結腸までの腸管壁肥厚と軽度腹水があり、下部消化管内視鏡検査では盲腸～横行結腸に粘膜出血と一部壊死が見られた。これらの所見と臨床経過より腸管虚血が疑われたが、冠状断 CT では上腸間膜動脈などの大血管には血栓は見られなかった。血管造影は全身状態の悪化もあり施行しなかった。前医入院時検査所見を表 1 に示す。白血球の増加と CRP の上昇があり、AST、LDH が上昇し炎症と組織傷害が考えられた。

検査中にも全身状態と腹部所見の悪化があり、腸管壊死の進行が疑われたため、同日緊急開腹手術を施行した。開腹所見では、漿液性腹水を 800 ml みとめ、盲腸から横行結腸を中心に漿膜に及ぶ虚血性変化と粘膜面の出血・壊死様変化がみられた (図 2)。病変は盲腸から下行結腸までに及び、盲腸～下行結腸切除術と回腸と S 状結腸の人工肛門造設術を施行した。

病理所見 (図 3) では、切除した腸管で重度から軽度までの種々の虚血性変化が認められた。毛細血管から平滑筋をもつような小血管にいたる腸管全層の血管で内皮細胞が巨細胞化し、大型の核と好塩基性の核内封入体をもつ細胞があり CMV の免疫染色で陽性であった。CMV 感染がある血管では血管炎を示唆する炎症細胞浸潤や弾性線維の断裂がみられ、血栓形成がみられた。CMV 感染細胞は血管内皮細胞のみで粘膜上皮には CMV 感染はみられなかった (図 3A, B)。以上から CMV による広範な腸管壁内血管の

著者連絡先: 守田玲菜 (〒060-0815 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学医学部第 3 内科)

2008 年 7 月 14 日受付; 2008 年 8 月 29 日受理



図 1 緊急手術前腹部 CT 写真。盲腸～下行結腸の腸管壁肥厚がみられる。

血管炎・血栓形成による虚血性腸炎が考えられた。

臨床経過とこれらの所見より基礎に免疫不全状態があると考えられたため、患者の同意のうえ HIV 抗体を調べたところ陽性であった。このため、加療目的に 4 月上旬当院転院となった。入院時、腹部全体に疼痛と圧痛があり、左下腹部に人工肛門が造設されており、S 状結腸開口部外縁部粘膜は色調不良で壊死組織の付着がみられた。回腸開口部は異常なかった。また、38.6℃の発熱があり、胸部聴診上異常はなかったが SpO₂ 90% と低下し呼吸苦がみられた。左眼で視力障害もみられた。入院時画像検査所見であるが、単純 CT ではごく少量の腹水と小腸壁肥厚があり、

表 1

WBC	14,300 / μ l	TP	6.8 g/dl
RBC	469 $\times 10^4$ / μ l	T-Bil	0.6 mg/dl
Hb	15.9 g/dl	AST	52 IU/l
Ht	44.1 %	ALT	44 IU/l
Plt	16.3 $\times 10^4$ / μ l	LDH	349 IU/l
PT-INR	1.05	γ GTP	46 IU/l
APTT	26.3 sec	ALP	290 IU/l
Fibrinogen	250 mg/dl	BUN	25.9 mg/dl
FDP	20.4 μ g/ml	Cre	0.9 mg/dl
D-dimer	16.5 ng/ml	Na	130 mEq/l
		K	4.4 mEq/l
		Cl	97 mEq/l
		CRP	4.48 mg/dl

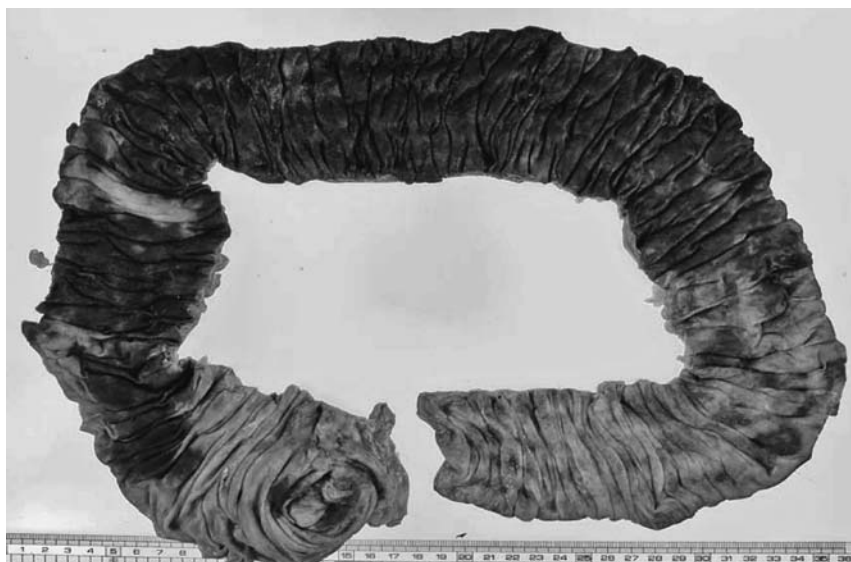


図 2 手術検体。腸管壁の虚血・壊死により漿膜面の色調不調がみられる。

両側下肺野を中心に網状影がみられた。眼底検査では左眼には滲出斑がみられ、**CMV** 網膜炎の所見であり多発性硬化症の所見はみられなかった。

当院入院時検査所見を表2に示す。**CMV** 抗原 (C7-HRP) 陽性細胞数は 1,263/3,7000 と高値であり、**HIV-RNA** 量は 286,000 copies/ml、**CD4** 陽性細胞は 4/μl であった。血液ガス分析の結果では低酸素血症と **AaDO₂** の開大があり、**β-D** グルカン、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原は陰性であった。喀痰培養では抗酸菌を含め菌は同定されなかった。肺炎についても **CMV** 肺炎が強く疑われた。

入院後経過を図4に示す。真菌、ニューモシスティス、抗酸菌の予防投薬を行いながら、**CMV** の治療を施行した。

前医にてガンシクロビル (**GCV**) を使用していたが血球減少が進行し、**GCV** の薬剤性が疑われたためフォスカルネット (**FCV**) による治療に変更されており当院でも継続した。呼吸苦、腹部症状は当院入院後2週間以内に軽快し、同時期に **CMV** 抗原陽性細胞は陰性となった。当初、人工肛門部の壊死・縫合不全が懸念されたが腹部症状の改善とともに軽快し、改善以降は経過を通して増悪はなかった。網膜炎は軽快傾向があったものの完治しておらず、バルガンシクロビル (**Val GCV**) を使用しながら **HIV** の治療を開始した。抗ウイルス薬は消化器症状と服薬アドヒアランスを考え、アバカビル+ラミブジン (**ABC+3TC** ; 600 mg + 300 mg/日) とエファビレンツ (**EFV** ; 600 mg/日) を選択

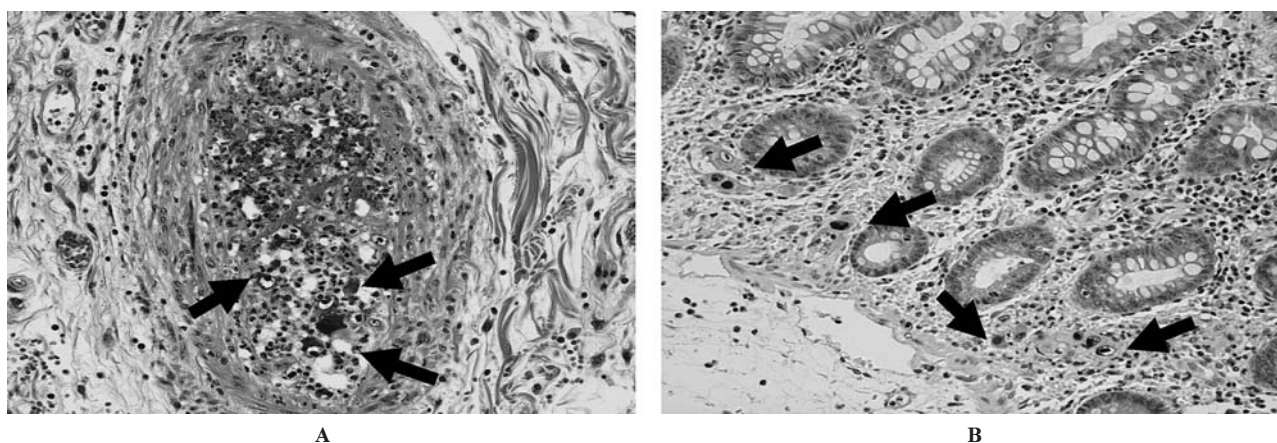


図 3 病理組織

- A) 粘膜下の静脈に血栓形成がみられる。血管内皮細胞に **CMV** 感染を示唆する核内封入体をもつ巨細胞がみられる。(Hematoxylineosin 染色 ; ×400)
- B) 巨細胞は抗 **CMV** モノクローナル抗体による免疫染色にて陽性であった。(×200)

表 2

WBC	5,200 /μl	TP	5.7 g/dl	HBs Ag	(-)
neutro	89.0 %	Alb	2.6 g/dl	HBs Ab	16.3 mIU/ml
lymph	5.0 %	T-Bil	0.6 mg/dl	HBc Ab	61.3 %
mono	2.0 %	AST	61 IU/l	HCV Ab	(-)
eosino	4.0 %	ALT	35 IU/l	Candida Ag	(-)
RBC	267 × 10 ⁴ /μl	LDH	455 IU/l	β-D glucan	< 6.0 pg/ml
Hb	8.8 g/dl	γGTP	221 IU/l	aspergillus antigens	: 0.3 c/o
Ht	25.4 %	ALP	197 IU/l	CMV antigenemia (C7-HRP)	: 1,263/37,000
Plt	14.6 × 10 ⁴ /μl	BUN	11 mg/dl	HIV-RNA	: 286,000 copies/ml
PT-INR	1.10	Cre	0.4 mg/dl	CD4 positive lymphocyte	: 4/μl
APTT	34.4 sec	Na	135 mEq/l	[Blood gas analysis (room air)]	
Fibrinogen	161 mg/dl	K	3.7 mEq/l	pH	7.517
FDP	74.0 μg/ml	Cl	104 mEq/l	pCO ₂	26 mmHg, pO ₂ 63.7 mmHg
D-dimer	41.73 ng/ml	CRP	0.99 mg/dl	AaDO₂	58.9 mmHg

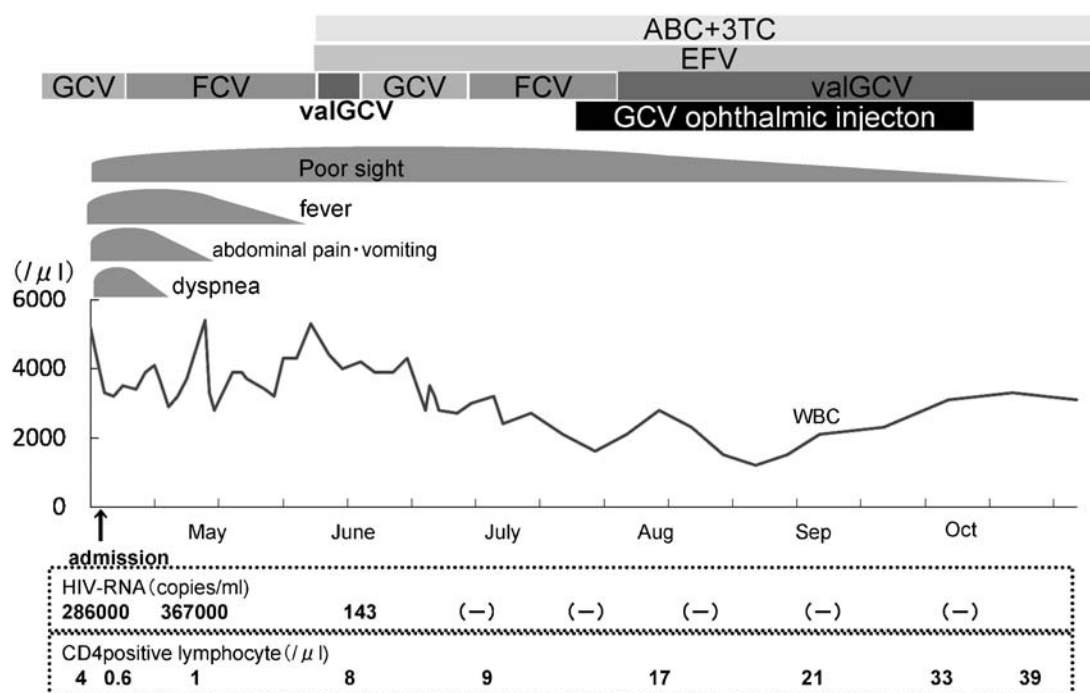


図 4 臨床経過

した。HIV 治療開始後肺炎と腸炎は増悪しなかったが、網膜炎は一過性に増悪し眼内注射を併用しながら治療した。現在 HIV-RNA 量は検出感度以下となり、CD4 陽性細胞も回復傾向となっており、合併症なく順調に経過している。

考 察

免疫抑制状態の患者における CMV 腸炎は潰瘍形成やびらんによる腹痛、下血、穿孔などを起こすが、本症例のように虚血性腸炎を引き起こした例も報告されている²⁻⁵⁾。致命的な状態に陥り手術を施行された症例から病変範囲が狭く抗ウイルス剤投与で保存的な治療が可能であったものまで多岐にわたる。CMV による血管病変が引き起こされるメカニズムは明らかにされていないが、CMV が血管内皮細胞で増殖しそれを契機に血栓が形成されたり、さらに白血球の攻撃を受けることにより 2 次的に内皮細胞の損傷がおこり血栓形成につながり虚血性腸炎が発症すると考えられている⁴⁾。また、消化管において CMV により大血管が侵された報告は少なく、ほとんどの場合小～中等大の血管で病変が見られている⁴⁾。本症例では、CMV の粘膜上皮への感染は認められず、血管内皮細胞での CMV の増殖、血栓形成、血管炎所見がみられていた。虚血に陥っている病変が広範に渡っているにも関わらず病変は微小～小血管が中心で大血管は侵されていないことが特徴的であった。後方視的に考えると、発見までの経過が長く、さらにはじめに多発性硬化症としてステロイド治療したことで病変が広範

で急速に重篤化した原因になったとも考えられる。過去カンジダ食道炎を繰り返しており、また、近医にて多発性硬化症と思われた眼病変も結局 CMV 網膜炎であり、早い時点での発見も可能であったとも考えられる。このような重篤な合併症を阻止できた可能性がある。

さらに、免疫不全患者における CMV による血管病変は消化管のほか、皮膚⁶⁾・肺⁷⁾・神経⁸⁾・眼⁹⁾の血管炎・血栓症や深部静脈血栓症¹⁰⁾が報告されている。本症例では虚血性腸炎以外に CMV による血管病変を積極的に疑う合併症はなかったが、CMV による血管病変を引き起こした患者で他臓器にも重篤な血管病変を合併しうる可能性もあり注意が必要である。

HIV/AIDS 患者において手術後の感染症罹患や関連死を起こした患者群は起こさなかった患者群と比較し、有意差を持って CD4 陽性細胞が低値であることが報告されており、また単変量解析ではあるが死亡例ではその他の症例と比較し術前白血球低値や HIV-RNA 量高値であることも報告している¹¹⁾。本症例では AIDS は術後判明し、術前には CD4 陽性細胞の高度低値と HIV-RNA 量高値であることはわからないまま手術を施行した。しかし、汎発性腹膜炎とショック状態に陥っていたため、保存的な治療は不可能であったと思われる。当院入院時みられていた人工肛門 S 状結腸開口部外縁部粘膜の壊死は抗生剤投与により進行なく改善し、幸い術後死亡はなく、また CMV 肺炎・眼内炎があり早急には抗 HIV 療法を施行できなかったも

のの、大きな合併症なく経過した。今後 CD4 陽性細胞の回復をみて人工肛門閉鎖術を施行する予定である。サイトメガロウイルスによる虚血性腸炎は比較的稀な病態であるが、致命的になる可能性があり、注意が必要な合併症と考えられる。

文 献

- 1) Salzberger B, Hartmann P, Hanses F, Uyanik B, Cornely OA, Wohrmann A, Fatkenheur G : Incidence and prognosis of CMV disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. *Infection* 33 : 345-349, 2005.
- 2) Lee CJ, Lian JD, Chang SW, Chou M, Tyan YS, Wong LC, Chang HR : Lethal cytomegalovirus ischemic colitis presenting with fever of unknown origin. *Transpl Infect Dis* 6 : 124-128, 2004.
- 3) Siegal DS, Hamid N, Cunha BA : Cytomegalovirus colitis mimicking ischemic colitis in an immunocompetent host. *Heart and Lung* 34 : 291-294, 2005.
- 4) Joseph M, Kenneth O, Sambasvia R, Michael A : Ischemic colitis secondary to venous thrombosis : A rare presentation of cytomegalovirus vasculitis following renal transplantation. *Transplantation* 61 : 1651-1653, 1996.
- 5) Crespo M, Arnal F, Gomez M, Monserrat L, Suarez F, Rodriguez J, Paniague M, Cuesta M, Juffe A, Castro-Beiras A : Cytomegalovirus colitis mimicking a colonic neoplasm or ischemic colitis 4 years after heart transplantation. *Transplantation* 66 : 1562-1565, 1998.
- 6) Samant JS, Namgoong SH, Parveen T, Katner HP : Cytomegalovirus vasculitis and mucormycosis coinfection in late-stage HIV/AIDS. *Am J Med Sci* 333 : 122-124, 2007.
- 7) Smith FB, Arias JH, Elmquist TH, Mazzara JT : Microvascular cytomegalovirus endothelialitis of the lung : a possible cause of secondary pulmonary hypertension in a patient with AIDS. *Chest* 114 : 337-340, 1998.
- 8) Brannagan TH : Retroviral-associated vasculitis of the nervous system. *Neurol Clin* 15 : 927-944, 1997.
- 9) 望月 學 : AIDS によるウイルス性眼感染症. *あたらしい眼科* 20 : 327-332, 2003.
- 10) Kazory A, Ducloux D, Coaquette A, Manzoni P, Chalopin JM : Cytomegalovirus-Associated venous thromboembolism in renal transplant recipients : a report of 7 cases. *Transplantation* 77 : 597-607, 2004.
- 11) Tran HS, Moncure M, Tarnoff M, Goodman M, Puc MM, Kroon D, Brathwaite CEM, Eydelman J, Ross SE : Predictors of operative outcome in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *American Journal of Surgery* 180 : 228-233, 2000.

Cytomegalovirus-induced Ischemic Colitis in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Rena MORITA¹⁾, Satoshi HASHINO¹⁾, Masahiro ONOZAWA¹⁾, Kaoru KAHATA¹⁾,
Takeshi KONDO¹⁾, Masahiro IMAMURA²⁾ and Masahiro ASAKA¹⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology and Hematology,
Hokkaido University Graduate School of Medicine

²⁾ Department of Hematology and Oncology,
Hokkaido University Graduate School of Medicine

Objective : We report a surgical case of Cytomegalovirus (CMV)-induced ischemic colitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Case Report : A 57-year-old woman was referred to another hospital for poor eyesight in March 2007. She was diagnosed as having multiple sclerosis and was treated with systemic prednisolone. Two weeks later, she had sudden abdominal pain and hematochezia and was admitted to another emergency hospital. Because her laboratory data and results of colon endoscopy suggested widespread necrosis of colon, she underwent an abdominal operation. A pathological specimen showed acute vasculitic change and a thrombus in a submucosal vein and there were endothelial cells with intranuclear inclusions typical of CMV infection. We confirmed the diagnosis of CMV-induced ischemic colitis. HIV antibody, which was analyzed after informed consent had been obtained, was positive.

Conclusion : CMV colitis is a frequent and severe complication in patients with AIDS. However, CMV-induced ischemic colitis is rare. Patients with CMV colitis complain of abdominal pain, diarrhea and hematochezia, which are usually caused by gastrointestinal inflammation or ulceration. CMV-induced ischemic colitis is often fatal.

Key words : ischemic colitis, cytomegalovirus, HIV, AIDS