

症例報告**正常宿主で認められたサイトメガロウイルス感染症による
多発性胃潰瘍の一例**植田浩平¹⁾、安永満¹⁾、山下仰¹⁾、大原正己²⁾、内野文彌³⁾町立大和総合病院同内科¹⁾ 熊毛郡大和町岩田974(〒743-0103)同外科²⁾同病理科³⁾**Key words** : サイトメガロウイルス感染症、多発性胃潰瘍、正常宿主**はじめに**

サイトメガロウイルス(以下CMV)は日本人の約90%が不顕性感染であり、CMV感染症が臨床上で問題となるのは新生児での感染と免疫不全状態における日和見感染である¹⁾。成人では、臓器移植、HIV感染症、悪性腫瘍、免疫抑制療法などの細胞性免疫低下の関与でCMVが再活性化されCMV感染症が発症するといわれているが、正常宿主において発症することは稀である。日和見感染においては、CMVは多臓器に感染して単核球症様症候群、肝炎、心筋炎、心内膜炎、肺炎、脳炎、髄膜炎、溶血性貧血、血小板減少などを引き起こすことが多いが、消化管における感染も報告されている²⁾。今回、我々は免疫異常のない成人において、CMV感染症が原因と考えられる急性胃粘膜病変を経験したので報告する。

症 例

症例：43歳、男性。

既往歴：25歳頃に胃潰瘍。

家族歴：特になし。

輸血歴：なし。

現病歴：1998年11月30日より上腹部不快感を自覚、その後心窩部痛を伴い、コーヒー様残渣物を嘔吐したため同年12月7日当院受診し、入院となった。飲

酒の習慣はあったが、喫煙はなかった。また、受診前には薬剤の服用もしていなかった。

入院時現症：身長166cm、体重45kg、血圧130/66mmHg、脈拍68/min、体温37.5度。意識清明であり、貧血、黄疸、浮腫は認めなかった。右頸部、左鼠径部にリンパ節をそれぞれ1個触知したが、いずれも6-7mm大で柔らかく無痛性であった。心肺には異常所見なく、腹部は心窩部に圧痛を認めたが、肝脾は触知しなかった。

入院時検査所見

入院時血液検査所見：末梢血検査ではリンパ球の増加と異型リンパ球の出現を認め、生化学検査ではLDHの上昇と軽度の肝障害を認めた(表1)。可溶性IL-2レセプターは1370U/mlと増加していた。抗核抗体およびリウマチ因子は陰性であり、補体価も正常範囲であった。ウイルスマーカーについて表2に示す。CMVのIgMおよびIgGは上昇していたが、その他のウイルス感染は否定的であった。

検尿：異常なし。

入院時内視鏡所見：図1に示す。

腹部CT：軽度の脾腫を認めるが、その他所見なし。胃・肝・リンパ節生検所見：胃内視鏡検査時の胃粘膜生検は図2に、肝生検は図3に示す。また、鼠径部のリンパ節生検では非特異的な反応性のリンパ節腫大を示したが、悪性リンパ腫は否定的であった(図は示さず)。

骨髄穿刺所見：M/Eは正常であり、異型リンパ球が

平成12年5月16日受理

WBC	14970/ μ l	TP	6.2g/dl
Myelocytes	0.5%	ALB	3.7g/dl
Metamyelocytes	1.0%	GLB	2.5g/dl
Band	4.0%	T.B	0.3mg/dl
Segmented	17.0%	ChE	100IU/L
Eosinophils	0.5%	ALP	277IU/L
Basophils	0%	GOT	58IU/L
lymphocytes	59.5%	GPT	68IU/L
Monocytes	2.0%	LDH	767IU/L
Atypical lymphocytes	15.5%	γ -GTP	118IU/L
RBC	473 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	11mg/dl
Hb	15.6g/dl	CRE	0.6mg/dl
Ht	44.0%	UA	1.8mg/dl
Platlet	19.8 \times 10 ⁴ / μ l	CRP	0.92mg/dl

表1：入院時血液検査所見

少数散見された。染色体検査は46XYであった。

臨床経過

初診時の胃内視鏡検査にて出血を伴う多発性の潰瘍を認めた(図1)。急性胃粘膜病変の診断にて絶食下にオメプラゾール(20mg/日)投与開始した。入院時より発熱を認め、肝機能異常、異型リンパ球の出現、可溶性IL-2レセプターの上昇を認めた。入院後3日目の内視鏡検査(図4)では白苔を伴う多発性胃潰瘍の像を呈していたが、胃粘膜生検(図2)では粘膜固有層部に小型リンパ球を主として形質細胞や好酸球などの多彩な細胞が巣状に浸潤しており、悪性所見はなかった。また、この時の内視鏡検査でヘリコバクターピロリ菌の培養陽性であった。さらに、悪性リンパ腫を疑って肝(図3)および鼠径リンパ節の生検を施行したが、いずれも悪性所見は認めなかった。入院後10日目の内視鏡検査(図5)でも白苔を伴う多発性胃潰瘍は改善傾向を認めず、オメプラゾールは全く無効であった。そのため、入院後16日目に開腹にて胃全層生検術および腹腔内リンパ節生検を施行した。胃全層生検によると、びらん底部および固有筋層から漿膜にかけて巣状にリンパ球浸潤を認めたが、小型で反応性の浸潤と考えられた。さらに、胃生検標本によるIgH遺伝子の再構成においてもモノクローナルな細胞増殖とは考えられない結果であった(図は示さず)。また、腹腔内リンパ節生検でも非特異性の反応性リンパ節腫大の所見であり、悪性リンパ腫を含めた腫瘍性病変は否定的であった。

その後、オメプラゾール(20mg/日)とレバミピド(300mg/日)の投与にて経過観察していたが、次第に肝機能障害、LDHおよび可溶性IL-2レセプター値は正常化し、異型リンパ球も消失した(図6)。

IgM-HAAb	(-)	Measles	X32(CF)
HBs-Ag	(-)	Rota	(-)
HBs-Ab	(-)	Reo	(-)
IgM-HBcAb	(-)	EB VCA IgG	x160
HCV-Ab	(-)	EB VCA IgA	< x10
Adeno	(-)	EB VCA IgM	< x10
Herpes simplex	(-)	EB NA	x20
Varisella Zoster	(-)	CMV IgM	9.59(<0.80)
Rubella	(-)	CMV IgG	21.2(<2.0)
Influenza A	x8(CF)	HIV-1.2	(-)
Influenza B	(-)	HTLV-1	(-)

表2：ウイルスマーカー

第34病日に施行した内視鏡検査(図7)では多発性胃潰瘍の改善も確認された。その後、ヘリコバクターピロリ菌の除菌目的にてオメプラゾール(40mg/日)、アモキシシリン(1500mg/日)、クラリスロマイシン(800mg/日)を7日間投与し、退院となった。その後の培養にてヘリコバクターピロリ菌陰性を確認している。

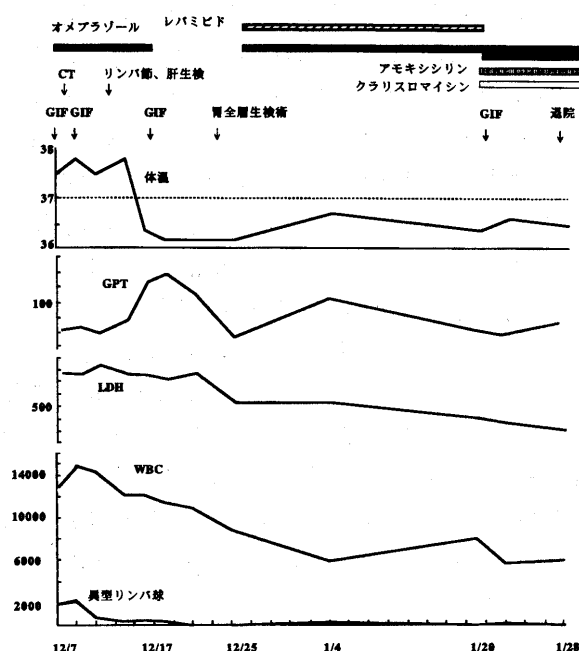


図6：臨床経過

考 察

消化管のCMV感染症は免疫異常がある場合には食道、胃および大腸において認められるが、免疫異常のない成人では胃粘膜病変の報告がほとんどである^{3,4,5)}。本症例では初診時から単核球症様症候群を併発していたためウイルス感染を疑うことができたが、胃粘膜病変のみで発症する症例も報告されており、その場合の診断は特に難しい。消化管のCMV感染症の診断については、肉眼的には一般的な消化

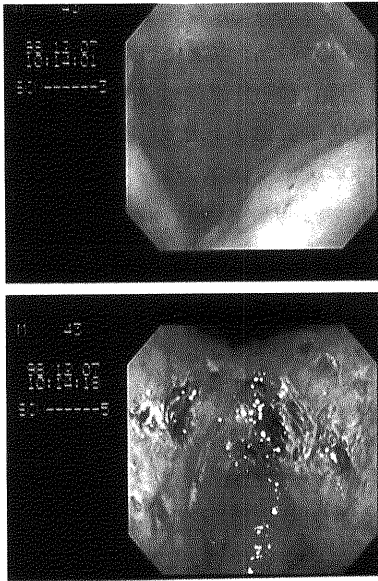


図1：初診時の胃内視鏡所見
いわゆる急性胃粘膜病変様の多発性潰瘍の像であった。

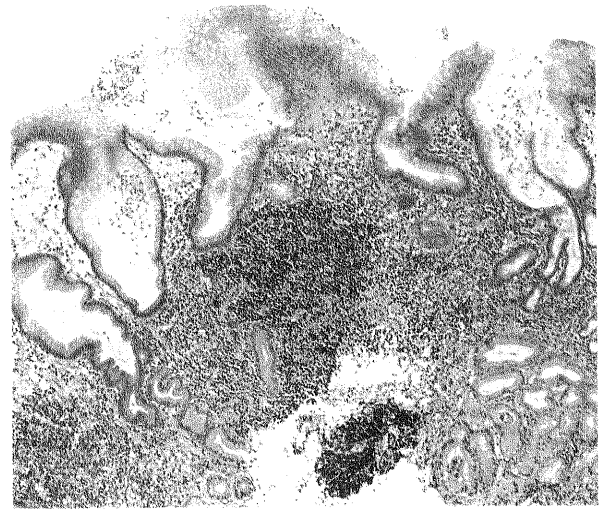


図2：胃生検所見(x100)
粘膜固有層部に細胞浸潤が巣状に認められた。小型リンパ球が主ではあるが、多彩な種類の細胞が浸潤しており、形質細胞や好酸球が混在していた。



図3：肝生検所見(x100)
グリソン鞘のリンパ球浸潤、小葉内の巣状壊死を認めた。非特異的な肝炎像であった。

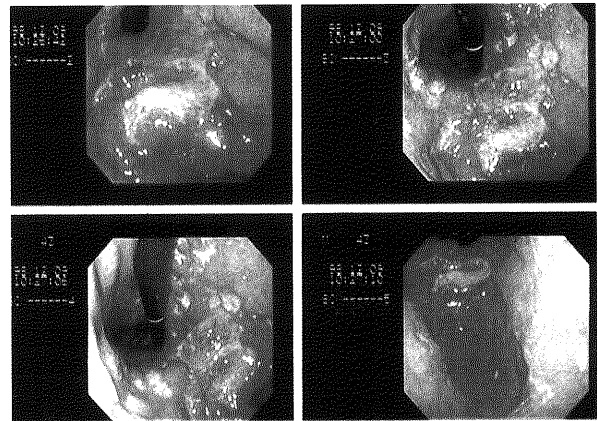


図4：入院後3日目の胃内視鏡所見
やや隆起性の表面に白苔を伴う不整形潰瘍を多発性に認めた。また、この時ヘリコバクターピロリ菌の培養が陽性であった。

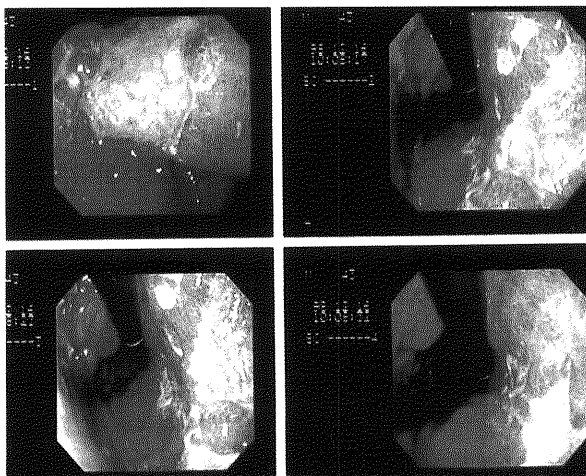


図5：入院後10日目の胃内視鏡所見
入院後3日目と同様の所見であった。

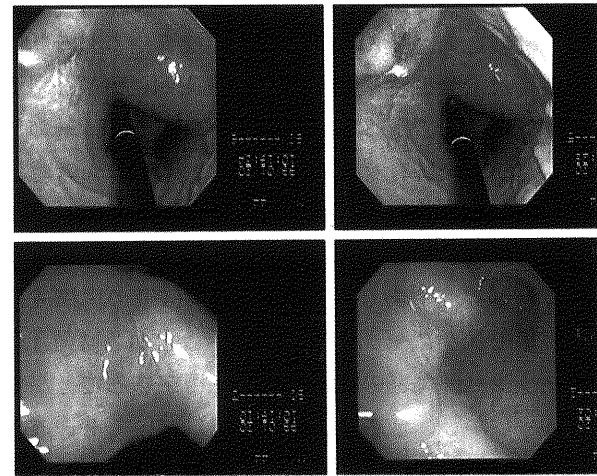


図6：入院後34日目の胃内視鏡所見
潰瘍はほとんど改善していた。

性潰瘍の像とは異なるものの、CMV感染症に特異的な所見というものはなく、内視鏡検査による診断は困難であると言われている⁶⁾。また、生検組織による核内封入体やCMV抗原の検出も必ずしも認められるとは限らないため、その診断には血清による抗体の検出やウイルス培養による確認が必要となることが多い。南嶋¹⁾はCMV感染症の診断について、①多臓器感染：複数の部位についてCMVが証明、②CMV抗原血症：末梢血中にCMV抗原陽性多核白血球が検出、③CMV-DNA血症：血漿中にCMV-DNAが検出、④抗体陽性：CMV抗体陽転あるいはIgM抗体陽性の4項目のうち、いずれか1つを満たせばウイルス学的に活動的であるとし、さらに臨床所見で不明熱、白血球減少、血小板減少、異型リンパ球の出現、肝機能異常、間質性肺炎、消化管潰瘍・出血、網膜炎、膵炎、腎症の10項目のうち2つ以上が陽性であれば、CMV感染症と診断できるとしている。本症例では、胃粘膜、肝、およびリンパ節の組織像で核内封入体や免疫染色でのCMV抗原は認めなかったが、CMV-IgM抗体が陽性であること、そして発熱、異型リンパ球の出現、肝機能異常の3つの臨床所見から診断した。また、今回は臨床的にmucosa-associated lymphoid tissue (MALT)型の悪性リンパ腫との鑑別に特に注意を要した。胃内視鏡検査所見のみからは鑑別することは非常に困難であり、過去には早期および進行性の胃癌と内視鏡的に間違えられた症例や、胃全摘術を施行された症例も報告されている^{7,8)}。本症例においても、胃粘膜生検像では反応性の所見ではあったが、発熱、異型リンパ球の出現、肝機能異常などの臨床所見が改善していた入院後10日目の内視鏡検査にても多発性胃潰瘍は全く改善傾向がなく、臨床的にMALT型悪性リンパ腫を否定することはできなかった。そのため病変が粘膜固有層に達していない可能性も考慮して開腹による胃全層生検を施行したが、固有筋層から漿膜においても粘膜固有層と同様に反応性の小型リンパ球浸潤であり、さらにIgH遺伝子の再構成においてモノクローナリティがないことからMALT型悪性リンパ腫などの腫瘍性病変は否定することができた。しかし、全層性の開腹生検においても採取部位は制限されるため、難治性で診断ができない場合は腫瘍性病変を考慮して、繰り返し生検組織検査を施行する必要があると思われる。また、鼠径および腹

腔内リンパ節生検による精査でも悪性所見は認めず、ウイルス感染に伴う反応性の腫大と考えられた。

CMVは広範な細胞親和性を持ち多臓器に感染するが、その感染経路としては経胎盤、経産道、経母乳などの母子感染、唾液、尿などからの接触・飛沫による感染、精液、子宮頸管分泌液を介した性的感染、移植、輸血などが考えられている¹⁾。しかし、新生児の感染を除き、成人では通常不顕性感染として経過する。白血球などに潜伏感染して臓器移植、HIV感染症、悪性腫瘍、免疫抑制療法など細胞性免疫が低下するような種々の誘因で再活性化されるといわれている。今回の症例では、臨床検査所見などから細胞性免疫の低下を起こすような病態は否定的であったが、患者は既婚の43歳の男性であり、病歴からも初感染を起こすような感染経路は見当たらなかった。したがって、本症例の場合、その機序は不明ではあるが免疫異常のない成人においてCMVが再活性化したと考えるのが妥当と思われる。発症が初感染か再活性化であるかを特定することはできないが、いずれにせよ本症例のような免疫異常のない成人でのCMV感染症の発症頻度は低く、特に消化管における感染症は非常に稀である。

その治療については免疫異常があり感染が持続する場合には抗ウイルス剤の投与が適応となるが、免疫異常がない場合はほとんどが消化性潰瘍に対する標準的な加療で自然に軽快している^{3,4,9)}。本症例でも、胃潰瘍はオメプラゾール無効で難治性であったが、数週間の経過で自然治癒した。その臨床経過より発熱、異型リンパ球、肝機能異常などと相関して胃粘膜病変も改善していることから、ウイルス感染症の鎮静化により軽快したものと考えられる。しかし、慢性に消化管のCMV感染症が経過すると、胃蠕動運動の低下や悪性リンパ腫などの腫瘍性病変への移行もありうるため、免疫異常がない患者でもウイルスの活性化を繰り返し起こす場合には抗ウイルス剤の投与も考慮すべきであろう。また、本症例はヘリコバクターピロリ菌培養が陽性であった。CMVと同じヘルペスウイルス科であるEpstein-Barrウイルスとヘリコバクターピロリ菌の重複感染が胃粘膜病変に関係していることが報告されており⁹⁾、本症例でもヘリコバクターピロリ菌が潰瘍性病変に関与していた可能性は考えられる。最近、除菌治療が消化性潰瘍の再発抑制と低悪性度胃MALTリンパ

腫に有用であることが示唆されており¹⁰⁾、本症例でも退院前で潰瘍がほぼ改善していた時期ではあったが、除菌療法により陰性化を試みた。胃病変のより早期の改善を見込んで病初期に除菌療法の施行を検討すべきではあったが、再発および悪性化の予防という点では本症例においても有効な治療法であると思われる。

本症例も含めて、CMVは免疫異常の有無にかかわらず胃粘膜病変の原因になりうるため、誘因のない難治性胃潰瘍についてはCMV感染症の可能性を考えておく必要がある。

引用文献

- 1) 南嶋洋一, サイトメガロウイルス：ヘルペスウイルス感染症, 新村真人, 山西弘一編, 中外医学社, 1996, 100-106
- 2) Murray RN, Parker A, Kadakia SC, Ayala E, Martinez EM. Cytomegalovirus in Upper Gastrointestinal Ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1994 ;**19**(3):198-201
- 3) Amar DO, Gudmundsson G, Theodors A, Valtysson G, Sigfusson A, Jonasson JG. Primary cytomegalovirus infection and gastric ulcers in normal host. *Dig Dis Sci* 1991;**36**(1):108-111
- 4) Kinoshita Y, Tojo M, Yano T, Kitajima N, Itoh T, Inadome T, Fukuzaki H, Watanabe M, Chiba T. Cytomegalovirus mononucleosis-associated gastric ulcers in normal host. *Gastroenterol Jpn* 1993;**28**(1):88-94
- 5) Vergara M, Herrero J, de Torres I, Armengol JR, Saperas E, Malagelada JR. Gastric ulcers as the only manifestation of infection by cytomegalovirus in immunocompetent patients. *Gastroenterol Hepatol* 1998;**21**(7):332-33
- 6) Allen JI, Silvis SE, Sumner HW, McClain CJ. Cytomegalic inclusion disease diagnosed endoscopically. *Dig. Dis Sci* 1981;**26**(2):133-135
- 7) Saito K, Kanai T, Wada K, Ohmori Y, Niwayama S. Cytomegalic inclusion disease of the stomach—especially on its relation to gastric ulcer. *Stomach and Intestine*. 1972; 7:87
- 8) Garcia F, Garau J, Sierra M, Marco V. Cytomegalovirus mononucleosis-associated antral gastritis simulating malignancy. *Arch Intern Med* 1987;**147**(4):787-788.
- 9) Shinohara K, Miyazaki K, Noda N, Saitoh D, Terada M, Wakasugi H. Gastric diseases related to Helicobacter pylori and Epstein-Barr virus infection. *Microbiol Immunol*. 1998;**42**(6):415-421
- 10) 日本消化器病学会Helicobacter pylori治験検討委員会：Helicobacter pylori治験ガイドライン. 日本消化器病学会雑誌, 1999;**96**(2):199-207

Cytomegalovirus Associated Multiple Gastric Ulcers in a Normal Host

Kouhei UEDA¹⁾, Mitsuru YASUNAGA¹⁾, Aogu YAMASHITA¹⁾,
Masami OHHARA²⁾, Humiya UCHINO³⁾

Yamato Town General Hospital,

*¹⁾ Department of Internal Medicine, ²⁾ Department of Surgery, and ³⁾ Department of Pathology,
974 Iwata Yamato-cho kumage-gun Yamaguchi, Japan*

SUMMARY

Cytomegalovirus (CMV) is recognized an important pathogen of severe infections in immunocompromised hosts, and causes CMV mononucleosis with multi-organ involvements. Although CMV infections in the gastrointestinal tract of immunocompromised hosts have been reported, there have been only a few cases of CMV inclusions in the gastrointestinal ulcers in normal hosts. Here a case of normal non-immunocompromised host is described; the patient was 43 years old male complaining abdominal pain, vomiting, and fever with mononucleosis and hepatitis, and had revealed multiple gastric ulcers in upper gastrointestinal endoscopy. Although histologic examination of biopsies from excisional stomach did not demonstrate cytomegalovirus inclusion bodies, both IgM and IgG antibody to CMV were positive. However, the patient had no detectable immunological abnormalities, history of blood transfusion or organ transplant, and the use of immunosuppressants. Conventional antiulcer treatments were not effective, whereas the patient was naturally cured without the administration of anti-viral agents. In conclusion, CMV mononucleosis can be associated with multiple gastric ulcers in this case. CMV is thought to be a cause of gastric ulcer in the normal non-immunocompromised host.