

平成 28 年度 第 3 回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：サイトメガロウイルス腸炎治療中に十二指腸穿孔、多臓器不全状態に陥った
症例

報告者：平野 雅 指導医：坂野 慎哉

【症例】71歳 男性

【入院年月日】2015年8某日

【死亡年月日】入院第70日

【病理解剖日】入院第70日

【主訴】下痢

【現病歴】

生来健康で日常生活も自立していた、2015年7月（入院1ヶ月前）より下痢便が出現し、水様性下痢が2回あった。同月、Kクリニック受診し様子見ていたが嘔吐出現し症状改善しなかったため、翌日Mクリニック受診した。Mクリニック採血にてアルブミンの低下があり入院10日前にアルブミン点滴施行。入院1週間前に3回、6日前に3回嘔吐した。下痢も1日に3～4回あったためMクリニック受診したところ当院紹介され同日救急外来受診。週明け内科受診指示され入院4日前に当院内科受診し、外来フォローの方針となった。入院日当日内科再受診し、下痢脱水が続くため当院内科に入院となった。

【既往歴】

60歳 右足首骨折

65歳 大腸ポリープ

【現存症】高血圧症、口腔内カンジダ

【家族歴】父・母・高血圧 兄・心臓病 姉・糖尿病

【生活歴】

喫煙:51年×15本(入院時まで) 飲酒:日本酒、焼酎1杯 排便:水様便

アレルギー:薬なし 食べ物なし その他なし

【内服薬】

当院救急外来8/8処方

フロリドゲル経口用2%5g、ビオフェルミンR錠3錠

【入院時身体所見】

身長:167cm 体重:72.7kg BMI:26.06

体温:36.1℃ 血圧:110/94mmHg 脈拍数:90/分 SpO2:97%

意識レベル:JCS 1

眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、咽頭発赤なし、扁桃発赤腫脹なし、

甲状腺硬結腫大なし、頸部リンパ節腫大なし、心音整雑音なし、呼吸音清で副雑音なし

腹部平坦軟圧痛なし、腸雑音亢進なし、下腿浮腫なし

【入院時検査所見】

○血液検査

WBC 16300 / μ l, RBC 575万 / μ l, Hb 17.3 g/dl, HCT 48.2%, PLT 43.2万 / μ l, AST 15 IU/l, ALT 24 IU/l, LDH 157 IU/l, ALP 166 IU/l, γ -GTP 29 IU/l, ALB 2.2 mg/dl, BUN 60.5 mg/dl, crea 1.17 mg/dl, Na 128 mmol/l, Cl 97 mmol/l, K 2.4 mmol/l, AMY 71 U/L, eGFR 48.3 ml/min/1.73m², CRP 0.21 mg/dl, 尿酸 5.8

mg/dl, CHE 57 IU/l

○感染症 β -D-グルカン 48.8 Pg/ml

○尿検査所見

pH6.5 尿蛋白定性(1+) 糖定性(-) ウロビリノーゲン(±) 潜血反応(±) ケトン体(-) ビリルビン(-) 比重1.024

赤血球:1~4/HPF 白血球:1~4/HPF 扁平上皮細胞:1~4/HPF 硝子円柱:3+:30~99/WF 尿細管上皮:1~4HPF 上皮円柱:1+:1~9/WF

○心電図 116/分 洞調律 V2,3陰性T波あり

○培養検査

口腔内容物:*Candida glabrata*, *Candida albicans*

便:*Enterobacter aerogenes*, *Candida species*

○CT検査

胸部明らかな浸潤影なし。直腸拡張し液体の貯留あり。下腹部の小腸やや浮腫状。イレウスなし。腹水なし。

【入院後経過】

慢性下痢、脱水症状にて当院内科入院し、GFO×3食、輸液、抗生剤(モダシン)投与にて経過見られていた。症状改善なく、抗生剤は第5病日で終了した。第8病日、上部消化管カメラが施行され、クローン、アミロイドーシス、結核性腸炎が鑑別にあげられた。また、血小板減少も認めため、第9病日骨髓生検も施行されたが明らかな異常所見は認められなかった。同日に下部消化管カメラが行われた。検査所見では腸管全体に浮腫状で多発潰瘍を認めため、炎症性疾患が疑われ第13病日よりステロイド投与が行われた。後日下部消化管カメラ検査の際に行われた小腸生検の結果にてサイトメガロウイルスが検出され、第20病日よりガンシクロビル投与が開始された。

第39病日腹部膨隆、CTで腹水増加および腸管外遊離ガスを認め、消化管穿孔の診断で緊急手術、十二指腸に穿孔を認め大網被覆術腹腔ドレナージ術を行い、トラブルなどなく手術終了し、ICU入室、人工呼吸管理となった。

第42病日(POD4)呼吸状態悪化と胸水貯留を認め胸腔ドレナージを施行した。CRP上昇と肺野浸潤影の拡大から肺炎の合併があると判断し痰培養提出の上、抗生剤加療継続した。第43病日(POD5)経鼻経管栄養開始したが下痢の増悪があり休止となった。第45病日(POD7)創部感染・離開し再縫合術施行した。第48病日(POD10)胸腹部造影CTで腹部所見の改善を認めたが、肺野で間質陰影の増強を認めた。肺炎を背景としたARDS(急性呼吸促迫症候群)と診断した。また同日提出した痰培養の結果よりニューモシスチスカリニが検出され、カリニ肺炎と診断された。長期の人工呼吸管理を要すると見込まれたため、第50病日(POD12)気管切開術を行った。小康状態続いていたが、下痢による脱水の進行、消化管出血など合併し第70病日永眠された。

○便検査(入院第4病日)

CDトキシン:陰性 ノロウイルス:陰性

○:免疫検査(入院第4病日)

抗核抗体40未満 抗RNP抗体:陰性 抗SM抗体:陰性 抗SSA抗体:陰性 抗SSB抗体:陰性 抗SCL-70抗体:陰性 抗Jo-1抗体:陰性 C-ANCA陰性 P-ANCA陰性

○腫瘍マーカー(入院第6病日)

CEA:3.0 CA19-9:32.2

○感染症(入院第7病日)

RPR(-) TPAb(-) HBsAg(-) HCV定量(-) HIV定性(-)

○その他

血清アミロイド:283 TTR:7.6 RBP:1.00

○上部消化管カメラ(入院第7病日)

食道:逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニア

胃:びらん性胃炎(ウレアーゼテスト陰性)

十二指腸:十二指腸腸炎

○下部消化管カメラ(入院第8病日)

全体に浮腫状で多発潰瘍

○大腸小腸生検結果(入院第8病日生検)

一部は核肥大を伴いGobletが消失しているが、異型はなし。間質には形質細胞・リンパ球浸潤を認める。

上皮・間質の構築は比較的良好に保たれ、膠原線維増生や急性炎症細胞は目立たない。上皮の消失、線維芽細胞・再生血管・炎症細胞浸潤があり潰瘍を形成しているようである。類円形で核の不明瞭な大型細胞が含まれるが、PAS陰性でありアメーバではない。免疫染色にて問題とした細胞にCD68+、S-100、pankeratin-、SMA-、サイトメガロウイルス+。他にグラム陽性球菌が表面に付着している。グロコット染色で有意な病原体増殖は認めない。アミロイド染色:陰性。

○ウイルス(入院第29病日)

CMV-M:4.78 CMV-G 128以上 EBVVCAIgM陰性 EBVVCAIgG陽性 EBVNAG陰性

○腹水検査(入院第38病日)

腹水多核:7303 腹水単核:1201 腹水RBC:7000 腹水pH:6.4 腹水比重:1.013 リバルタ:(-)

腹水TP:1.2 腹水糖:0 腹水LDH:273 腹水AMY:13726

○細菌培養

腹水培養提出(入院第38病日)

Klebsiella pneumonia 3+ *Staphylococcus aureus(notM)* 3+ *Enterococcus faecium* 1+

Candida albicans 4+ *Candida glabrata* 4+ *Escherichia coli* 少数

創部浸出液培養提出(入院第43病日)

Enterococcus faecialis 1+ *Pseudomonas aeruginosa* 少数 *Candida flabrata* 1+

Staphylococcus species(CNS) 少数

血液、痰、尿培養提出(入院第44病日)

痰:*Pseudomonas aeruginosa* 尿:*Candida spesies* 血液:陰性

痰培養提出(入院第48病日)

Acinetobacter haemolyticus 少数 カリニPCR+

痰培養提出(入院第55病日)

Pseudomonas aeruginosa(カルバペネム耐性)1+ *Candida spesies*少数 *Neisseria spesies*少数

*Candida albicans*1+ カリニPCR-

血液、痰、尿、CV培養提出(入院第56病日)

血培、尿培、CV:陰性

痰培:*Pseudomonas aeruginosa*(カルバペネム耐性), 3+ *Haemophilus parainfluenzae* 1+

Neisseria spesies 少数

10月11日便培養提出(入院第59病日)

Stahylococcus species 3+

【治療内容】

●ステロイド

入院第12病日～ プレドニゾロン40mg/日

入院第15病日～ プレドニゾロン30mg/日
 入院第20病日～ プレドニゾロン20mg/日
 入院第23病日～ プレドニゾロン15mg/日
 入院第30病日～ プレドニゾロン12.5mg/日
 入院第34病日～ プレドニゾロン10mg/日
 入院第38病日～ プレドニゾロン5mg/日
 入院第40病日～ プレドニゾロンoff

●抗生剤・抗ウイルス薬

第20病日～33日 ガンシクロビル250mg*2/日
 第34病日～43日 ガンシクロビル250mg/日
 第39病日～44日 セフメタゾール1g*4
 第45病日～55日 トリペネム0.5g*3
 第45病日～57日 ミカファンギン50mg/日
 第48病日～ ガンシクロビル250mg/日再開
 第56病日～ ST合剤9T分3開始→第57病日注射薬に変更
 第57病日～ タゾバクタム/ピペラシリン4.5g*4
 第58病日～ トブラマイシン300mg/日
 第58病日 ガンシクロビル増量300mg*2

●手術

第39病日十二指腸穿孔に対し大網被覆術・腹腔ドレナージ術

全身麻酔下に患者を仰臥位にし手術を開始した。中腹部正中切開で開腹した。腹腔内を観察すると淡黄色漿液性の腹水を大量に認め、細菌培養に提出した。さらに小腸全体から十二指腸を観察すると、十二指腸球部前壁に穿孔を認めた。小腸はベラークの付着を認めるのみで穿孔は認めなかった。十二指腸穿孔に対し大網充填を行うこととした。穿孔部位全層、大網に3-0Vicrylを2針かけ、穿孔部を充填した。

ダグラス窩、左右横隔膜下を生理食塩水計10Lで洗浄した。ダグラス窩、Winslow孔、左右横隔膜下にJPflatドレーンを留置し、それぞれナイロン糸で皮膚に固定し、閉創を行った。

●輸血

第39病日 照射赤血球4単位
 第64病日 照射赤血球2単位
 第65病日 照射赤血球2単位

【臨床診断】

サイトメガロウイルス腸炎、十二指腸穿孔、ニューモシスチス肺炎、急性呼吸促迫症候群

【臨床上問題となった事項】

- ・免疫機能が低下した原因は何であったのか。
- ・消化管障害の程度はどの程度であったのか。
- ・肺障害の程度はどの程度であったのか。

【病理解剖結果】

・主剖検診断

間質性肺炎・肺線維症、ニューモシスチス肺炎、無気肺、肺出血、気管切開(R950、L800)

・副病変

- 1、急性尿細管壊死による急性腎不全、両側腎嚢胞(R250、L250)
- 2、うっ血性肝細胞壊死(1680g)
 - 3、十二指腸潰瘍穿孔術後回復状態、全消化管浮腫、消化管癒着
 - 4、腔水症:胸水(R900、L1000ml、黄色透明)、腹水(200ml、黄色透明)
 - 5、サイトメガロウイルス感染症(高度の下痢を伴う腸炎)
 - 6、血球貪食症候群
 - 7、軽度急性膵炎(150g)
 - 8、心筋浮腫、リポフスチン沈着(400g)
 - 9、全身浮腫、うっ血、貧血
 - 10、食道、粘膜下嚢胞
 - 11、出血性膀胱炎
 - 12、左頸部中心静脈カテーテル、鼻サンプチューブ、尿道カテーテル、肛門パウチ
 - 13、左眼瞼出血
 - 14、足爪白癬

○備考

直接的死因は、間質性肺炎・肺線維症による呼吸不全、急性尿細管壊死、肝うっ血による肝細胞壊死、等の多臓器不全です。下痢による脱水の影響も大きいと考えます。

間質性肺炎・肺線維症の原因は特定できません。CMV感染は証明されませんでした。他の感染、薬剤、膠原病等の検索が必要です。

十二指腸穿孔と腹膜炎は治癒状態と考えます。

重篤な腸炎が何によっておきたのか?発端がCMVとしても、もともと免疫抑制状態ではなく疑問が残ります。健常者におきた重症CMV腸炎とすれば稀なケースです。

【考察とまとめ】

文献的考察を加えて、本症例から得られる概論をまとめる。

近年CMV腸炎の報告例は増加しつつあるが、¹⁾本邦の場合成人の多くがCMVの抗体を有していることから、感染した場合でも不顕性感染がほとんどで、健常者に感染し症状が出現することは稀である。CMV腸炎の症状としては下痢、腹痛、発熱、血便の頻度が高く内視鏡検査で多彩な潰瘍所見を認める。Polymniaらによる健常人サイトメガロウイルス胃腸炎の予後に対するメタ解析²⁾では、発症年齢が55歳以上の症例は若年発症例と比較し有意差を持って予後不良であることが示されている。CMV胃腸炎の健常成人での発症は非常にまれであるものの、発症年齢が55歳以上の場合、時に重篤化する可能性がある。

本症例は、明らかな免疫不全を有しない健常者においてCMV腸炎を発症し、難治性の下痢症と消化管穿孔を来した重症例であった。サイトメガロウイルス腸炎と診断のついた時点でガンシクロビル投与もされたが、症状改善には至らなかった。病理解剖でも多彩な所見は認めたものの解剖組織からはCMVの感染症は証明されなかった。腸炎から全身へのサイトメガロウイルスの波及はガンシクロビルにより防がれたとのことであるかもしれないが、その他多臓器不全状態に陥った原因は解剖後も依然として不明のままである。本症例では入院1ヶ月くらい前より症状出現しており、病名診断・治療の介入が迅速ではなかったことが重症化の一要因であるかもしれないとも考える。

以上のことより、健常者におけるCMV腸炎は診断が困難でかつ急激な経過をとるため、診断困難な下痢・血便を認めた場合には、同症を念頭に置き確定診断のための病理組織検査と迅速な治療が必要であると思われる。

【参考文献】

- 1) 長嶋雄一、飯田三雄、他：サイトメガロウイルス腸炎の3例 Gastroenterol Endosc. 44:684-689,2002
- 2) Galiatsatos P, Shrier I, et al: Meta analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent hosts. Dig Dis Sci 50:609-616,2005
- 3) 大中貴史、米澤昭仁、他：健常成人に認められたサイトメガロウイルス胃十二指腸炎の一例、感染症学雑誌 87：49-52、2013
- 4) 塩川泰啓、岩元辰篤、他：サイトメガロウイルス腸炎による出血性ショック患者の一例、日本集中治療医学会雑誌 16：493-494、2009