

サイトメガロウイルス感染を契機に発症した 脾梗塞の一例

矢野 怜* 眞柴 寿枝 盛田 真
天野 通子 上原 貴秀 越智 裕紀
畔元 信明 横田 智行 上甲 康二

要 旨

症例は43歳、男性。他院でサイトメガロウイルス感染による伝染性単核球症様症候群と診断され解熱剤による経過観察を指示されていたが、1週間の経過で改善なく当院を受診した。熱源精査のため施行したCT検査で脾梗塞の所見を認め、入院した。未治療の糖尿病が発見されたが、その他に明らかな併存疾患はなく全身状態は良好であり、脾梗塞、サイトメガロウイルス感染については対症療法にて経過観察し、その後脾梗塞は治癒した。サイトメガロウイルス感染に続発した脾梗塞は非常に稀である。治療法は確立されていないが、免疫不全などの重症化リスクがなければ対症療法での改善が期待できる。

症 例

症 例：43歳、男性
主 訴：発熱
既往歴：34歳 扁桃炎
家族歴：祖母 胃癌
嗜好歴：飲酒は月に1、2回で1回量はビール2,000 ml
喫煙は20歳から20本/日
アレルギー：なし
現病歴：20XX年X-2月に不特定の異性との性

交渉歴あり。その他に感染契機となる行動はない。X-1月末より発熱を認め、X月の初旬に咽頭痛が出現し、解熱傾向もないため近医を受診したが、感冒として経過観察の方針となった。しかし1週間経過しても解熱せず、他の医療機関を受診した。血液検査にてサイトメガロウイルスIgM抗体が高力価陽性、IgG抗体が陰性でありサイトメガロウイルス初感染および伝染性単核球症様症候群と診断され、外来にて経過観察された。しかしその後も1週間経過観察したが39℃台の高熱が持続するため、当科外来へ紹介された。約2週間から3週間にわたる弛張熱の精査目的にCT検査を行うと脾梗塞の所見を認め、精査加療目的でX月中旬に当科入院した。

初診時現症：身長179 cm、体重92 kg、体温37.7度、脈拍118/分、血圧105/66 mmHg、SpO2 97% (room air)

咽頭粘膜は発赤あり、腫脹なし、両側頸部リンパ節に3 cm大の腫脹を認め、可動性は良好で圧痛は軽度あり、肺雑音なし、心音は整で心雑音なし、腹部は平坦軟で、圧痛なし、皮膚所見に特記事項無し。

入院時血液検査：(Table 1)

入院時腹部CT (Fig. 1a, b)：脂肪肝、肝腫大と脾腫を認める。脾臓に最大4 cmまでの造影不良域を2箇所認め、共に脾門部方向に楔状の形状を呈している。脾動脈に明らかな血栓は指摘できない。

入院時腹部超音波検査 (Fig. 2)：脾臓辺縁に4

*松山赤十字病院 肝胆膵内科

Table 1

WBC	13780 / μ L	ALP	151 U/L	HBsAg	(-)
Neu	39 %	LD	720 U/L	Anti-HCV	(-)
Lymph	48 %	BUN	9.7 mg/dL	Anti-HAV IgM	(-)
AT-Lymph	7 %	Cr	0.74 mg/dL	Anti-HEV IgA	(-)
Mono	4 %	Na	130 mEq/L	HIV-1,2 抗体定性	(-)
Eosino	1 %	K	3.9 mEq/L	IgM-EBV 抗 VCA	<10 倍
Baso	1 %	Cl	90 mEq/L	IgG-EBV 抗 VCA	320 倍
RBC	580×10^4 / μ L	CRP	8.9 mg/dL	空腹時血糖	159 mg/dL
Hb	16.5 g/dL	PT	81.7 %	HbA1c	11.5 %
Plt	24.6×10^4 / μ L	APTT	51.6 sec	C ペプチド	2.06 ng/mL
Total Protein	7.3 g/dL	Fbg	243 mg/dL		
Albumin	3.3 g/dL	FDP	9.4 μ g/mL		
Total bilirubin	1.5 g/dL	D-dimer	4.7 μ g/mL		
AST	94 U/L	AT-III	58.5 %		
ALT	113 U/L				
γ -GT	201 U/L				

前医(入院 1 週間前)	当院(入院時)
Anti-CMV-IgM 9.75 Index	Anti-CMV-IgM 18.44 Index
Anti-CMV-IgG 6.0 AU/mL 未満	Anti-CMV-IgG 107.6 AU/mL

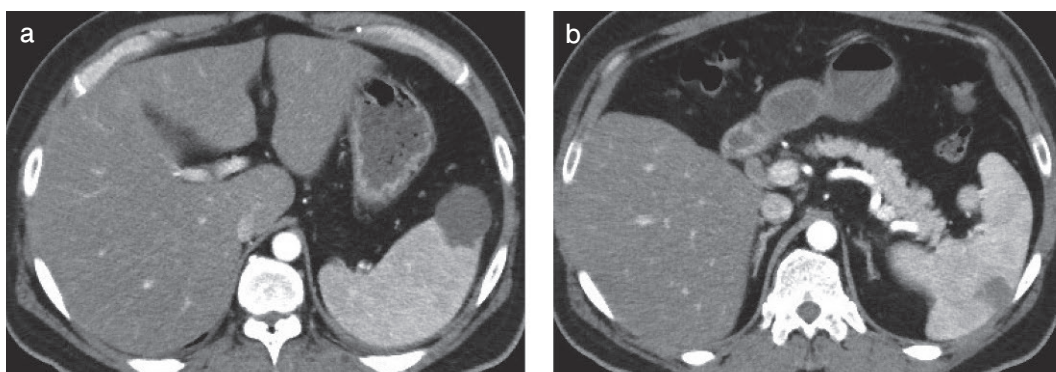


Fig. 1 肝腫大と軽度の脾腫を認める.

- a. 脾臓の頭部腹側に 4 cm 大の LDA を認める. b. 背部尾側に 2 cm 大の LDA を認める.
a, b いずれも肝門部に向かって楔状の形状を呈している.

cm 大の結節を認め、境界は明瞭で、内部に無エコー域が混在している.

経過：サイトメガロウイルス感染は初感染であり、明らかな免疫不全状態にないことから抗ウイルス薬は開始せずに経過観察された。脾梗塞については、心臓塞栓症の除外のために心臓超音波検査を行ったが塞栓症の所見は認めなかった。画像上は明らかな脾動脈血栓も指摘できなかったことから抗凝固療法は行わずに、対症療法にて経過観察した。血

液検査所見では高度の炎症反応を認めており、脾梗塞部の一部に膿瘍形成している可能性を考え、広域抗菌薬のメロペネム（MEPM）の投与を開始した。なお、全身精査したが他の熱源も認めなかった。入院日を第 1 病日とし第 11 病日まで弛張熱は続いていたが、第 12 病日からは解熱した。第 12 病日の腹部超音波検査で脾梗塞部の所見は増悪なく、膿瘍の混在は否定的と考えられ、第 14 病日で抗菌薬投与を終了した。その後に発熱はなく、第 18 病日に退

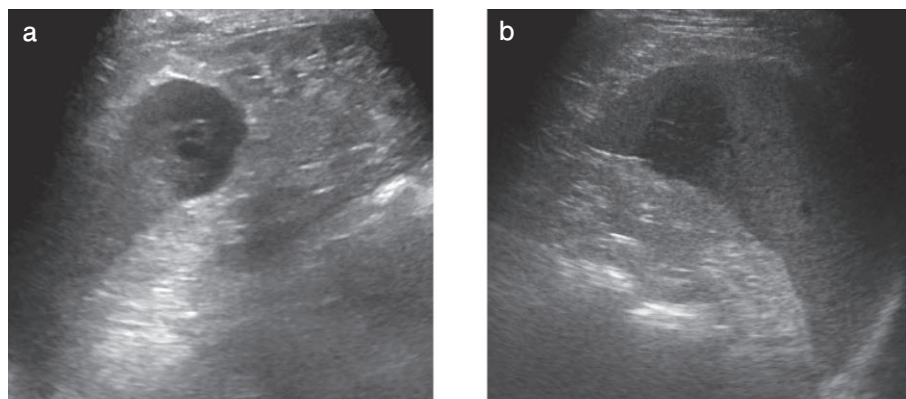


Fig. 2 脾臓の頭部腹側に 4 cm 大の低エコー結節を認める。境界は比較的明瞭で、内部は無エコー域が混在している。明らかな血流は指摘できない。
a, b いずれも左肋間より観察した。

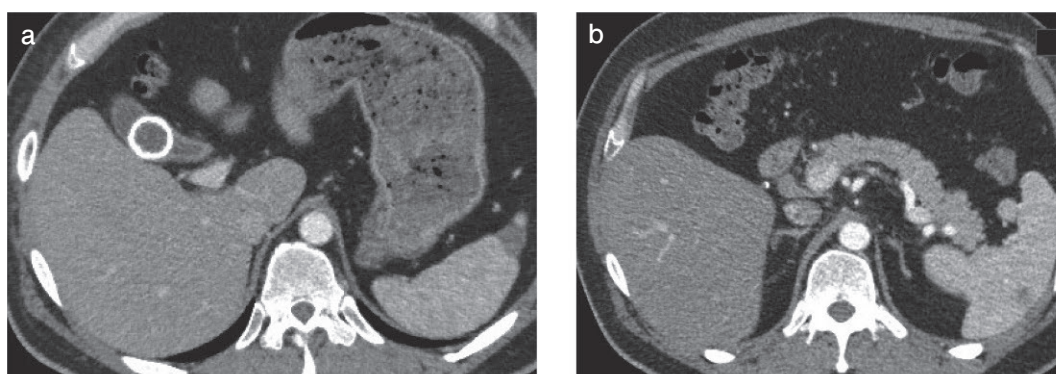


Fig. 3 脾腫は改善している。
a. 脾臓の頭部腹側の LDA は縮小している。 b. 脾臓の背部尾側の LDA は消失した。

院した。

第 43 病日に外来再診した際には腹部 CT 検査で脾腫は改善しており、脾臓内の Low Density Area (LDA) も縮小していた (**Fig. 3a, b**)。

第 92 病日の腹部エコー検査で、脾臓の結節も指摘できなくなったことより、脾梗塞は治癒と判断した (**Fig. 4**)。その際脂肪肝も改善し、初診時に認めた肝機能異常も正常化していた。

その後、現在まで症状の再発なく経過している。

考 察

サイトメガロウイルスはヘルペスウイルス属のウイルスであり、多くの人々で感染既往となっているウイルスである。米国では 50~90% で抗体陽性であり、発展途上国では 100% 近く陽性となっている¹⁾。本邦では妊婦を対象に抗体陽性率を検討したところ、66% であり、米国などと同様の陽性率と想

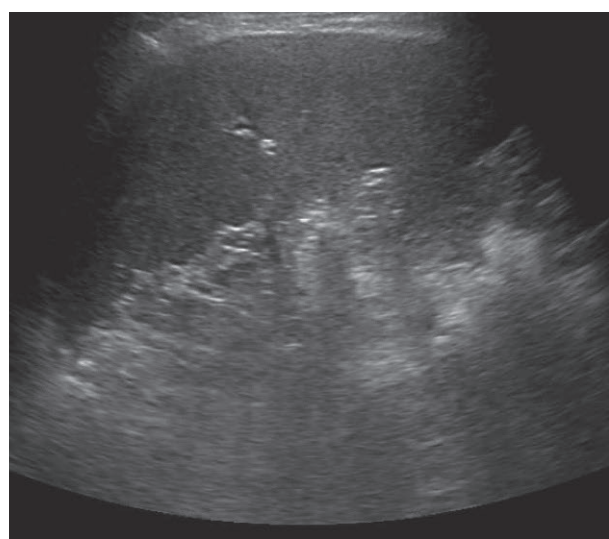


Fig. 4 左肋間より観察し、脾臓の結節は指摘できない。

Table 2

報告者(報告年)	年齢/性別	基礎疾患	免疫抑制	血液凝固因子異常	合併症	治療	転帰
Protopapa MN (2014)	38/M	なし	なし	プロテイン S 欠乏症	なし	対症療法	治癒
Pakkiyaretnam M (2020)	23/F	喘息	なし	抗リン脂質抗体陽性	なし	対症療法	治癒
Atzmony L (2008)	36/F	なし	なし	第 V 因子ライデン変異	なし	対症療法	治癒
Poon ML (2012)	30/F	なし	なし	抗リン脂質抗体陽性	肺塞栓症	抗凝固療法	治癒
Li Y (2014)	19/F	なし	なし	なし	なし	対症療法	治癒
Jordan MC (1973)	26/F	なし	なし	なし	なし	対症療法	治癒
Ofotokun I (2001)	50/M	なし	なし	なし	門脈血栓症	抗ウイルス療法 抗凝固療法	治癒
Khater FJ (2003)	45/F	なし	なし	なし	なし	抗ウイルス療法	治癒
Schattner A (2020)	34/F	なし	なし	なし	なし	対症療法	治癒
Rawla P (2017)	62/F	関節リウマチ	あり	なし	肺塞栓症	抗ウイルス療法 抗凝固療法	治癒
Shimizu Y (2017)	37/M	なし	なし	なし	なし	対症療法	治癒
Gercik O (2019)	49/M	多発血管炎性 肉芽腫症	あり	不明	なし	抗ウイルス療法	治癒
Harada T (2018)	39/F	糖尿病, 帯状疱疹, 扁平苔癬	なし	なし	なし	抗ウイルス療法	治癒
Hosoda T (2016)	48/M	高血圧	なし	なし	なし	抗凝固療法	治癒
J Broom (2015)	36/F	SLE	あり	なし	なし	抗ウイルス療法	治癒
Pulivarthi S (2014)	18/M	なし	なし	なし	ギランバレー症候群	抗ウイルス療法	治癒
Justo D (2010)	83/M	心不全, 糖尿病高血圧, 甲状腺機能低下症, パーキンソン病, 心房細動	なし	抗リン脂質抗体陽性	なし	抗凝固療法	治癒
長嶋 (2021)	37/M	糖尿病, パセドウ病, 脂質異常症, 高血圧	なし	不明	なし	対症療法	治癒
Kassem H (2017)	32/F	糖尿病	なし	なし	なし	対症療法	治癒
自験例	43/M	糖尿病	なし	なし	なし	対症療法	治癒

定される²⁾。通常は若年で初感染し、無症候性感染として終える。しかし、免疫系が構築される前の胎児や新生児に感染した場合や、移植患者や AIDS 患者などの免疫抑制状態においてウイルス再活性化した場合は致死性となる場合がある¹⁾。

本症例のように性行為は成人のサイトメガロウイ

ルスの主要な感染源となりうる³⁾。成人で初感染した場合、稀に熱やリンパ節腫脹、リンパ球増加などの伝染性単核球症と同様の臨床症状を生じることがあり、伝染性単核球症様症候群 (Infectious Mononucleosis syndrome: IM like syndrome) と呼ばれる。EB ウイルス以外のウイルスが原因の場合は IM

like syndrome に定義される^{4),5),6)}. IM like syndrome の原因としてサイトメガロウイルスの割合は稀ではない⁷⁾.

サイトメガロウイルスに伴う IM like syndrome は、EB ウイルスに比べ、好発年齢が30歳代とやや高い傾向にあり、頭痛を多く認める⁸⁾.

IM および IM like syndrome に伴う脾梗塞の報告は稀ではあるが、報告例は見られる⁹⁾.

本症例では発熱や咽頭炎、頸部リンパ節腫脹、異型リンパ球の出現、肝機能異常、脾腫といった IM 様の所見が見られ、EB ウイルス IgM 抗体陰性でサイトメガロウイルス IgM 抗体が陽性のためサイトメガロウイルスによる IM like syndrome と診断できた¹⁰⁾. また、対症療法にて自然に治癒し、その後異型リンパ球も消失したことから血液悪性疾患は否定的と考えた.

脾梗塞の原因は主に心原性の塞栓や自己免疫性疾患、血液疾患の他、感染症があげられる. 韓国における353例の脾梗塞の報告で感染を起因としたものは101例であった. サイトメガロウイルス感染が原因とされるのは1例(0.2%)のみであり、極めて稀である¹¹⁾.

サイトメガロウイルス感染に伴う脾梗塞の機序は未だ不明な点が多い. 成因としてサイトメガロウイルスに感染することで①内皮細胞に血小板及び白血球の接着が促進され血栓化する②凝固第Ⅷ因子の循環量が増えて血栓化する③一時的に抗リン脂質抗体の産生が誘導される④凝固第Ⅴ因子ライデン変異などの遺伝的要因も影響している機序が考えられている¹²⁾.

脾梗塞に対しての治療法は原因となる疾患の根本的加療に基づいている. 基礎疾患のない脾梗塞の場合は経過観察のみで7~14日で改善すると言われている¹³⁾. 非感染性の脾梗塞は鎮痛剤や補液などの対症療法が勧められ、敗血症性の塞栓の場合は抗菌薬の投与の他、心内膜炎の否定が必要となる. 造血器腫瘍や自己免疫性疾患が原因の場合は、その根本の疾患の加療が要求される.

サイトメガロウイルス感染による脾梗塞の治療法については明確な基準はないが、免疫能が低下した症例では多臓器不全に至る可能性もあるため抗ウイ

ルス療法が推奨される. また、血栓性素因がある症例では抗凝固療法を行う場合もある¹⁴⁾. しかし比較的健常な症例ではいずれも積極的には使用しない.

自験例に加えて pubmed, 医学中央雑誌で検索し詳細が知り得たサイトメガロウイルス感染による脾梗塞を生じた症例20例^{12),14)~31)}の特徴をまとめたものを **Table 2** に示す. 年齢の平均は39.05歳, 中央値は36.5歳で, 男女比は8:12であった. 免疫抑制下の症例は3例で, 基礎疾患は糖尿病が最も多く, 5例に見られた. 転帰は全例が治癒している.

その治療法として, 抗ウイルス療法は7例に, 抗凝固療法は5例に行われていた. 対症療法にて経過観察とした症例は10例であった. 抗ウイルス療法や抗凝固療法を行ったほとんどの症例は重症化しているか, 重症化するリスクの高い症例であった. 血液凝固因子異常を認めていても対症療法のみで治癒している症例も5例中3例の高い頻度でみられた.

自験例では第Ⅴ因子や第Ⅷ因子の異常や, 抗リン脂質抗体の産生は認めなかった. 第Ⅴ因子ライデン変異については自施設ではAPCレジスタンスでの確認が出来ないため測定出来ていないが, 疫学的にアジア人には事実上存在しないと言われていることから, 変異はないものと想定している³²⁾. また, 無治療の糖尿病があったもののその他は生来健康であり, 自己免疫性疾患等の基礎疾患は無かった.

サイトメガロウイルス感染に伴う脾梗塞は稀であり今後症例の積み重ねによりさらなる検討を行う必要はあるものの, 本症例のように若年で全身状態良好なケースでは対症療法のみでの改善が期待できる.

謝辞: We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

文 献

- 1) A. Loewendorf, C A Benedict: Modulation of host innate and adaptive immune defenses by cytomegalovirus: timing is everything. J Intern Med., **267**: 483-501, 2010.
- 2) Kosuke Taniguchi. *et al.*: Changes in cytomegalovirus seroprevalence in pregnant Japanese women-a 10-year

- single center study. *J Clin Virol.*, **59**: 192-194, 2014.
- 3) H H Handsfield. *et al.*: Cytomegalovirus infection in sex partners: evidence for sexual transmission. *J Infect Dis.*, **151**: 344-348, 1985.
- 4) M R Escobar. *et al.*: Etiology and laboratory diagnosis of infection mononucleosis: II. Cytomegalovirus (CMV) mononucleosis. *Va Med Mon.*, **97**: 191-192, 1970.
- 5) A S Evans: Infectious mononucleosis and other mononucleosis-like syndrome. *N Engl J Med.*, **286**: 836-838, 1972.
- 6) A S Evans: Infectious mononucleosis and related syndromes. **276**: 325-339, 1978.
- 7) Christopher Hurt, Dominick Tammaro: Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med.*, **120**: 911.e1-e8, 2007.
- 8) Takamasa Ishii. *et al.*: Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. **25**: 431-436, 2019.
- 9) 神戸大介ほか: 脾梗塞を合併した伝染性単核球症の1例. *日本消化器病学会雑誌* **110**: 1461-1467, 2013.
- 10) Gregory H Taylor: Cytomegalovirus. *Am Fam Physician.*, **67**: 519-524, 2003.
- 11) Jae Hyoung Im. *et al.*: Splenic infarction and infectious diseases in Korea. *BMC Infect Dis.*, **20**: 915, 2020.
- 12) Muaria Nikolettia Protopapa. *et al.*: Cytomegalovirus-associated splenic infarcts in an adult immune-competent man: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.*, **8**: 85, 2014.
- 13) Jennifer Chapman. *et al.*: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- 14) Mayurathan Pakkiyaretnam. *et al.*: Cytomegalovirus-Associated Splenic Infarction in a Young Female Patient. *Cureus.*, **12**: e10801, 2020.
- 15) Lihi Atzmony. *et al.*: Cytomegalovirus-associated splenic infarcts in a female patient with Factor V Leiden mutation: a case report. *J Med Case Rep.*, **2**: 385, 2008.
- 16) Michelle L M Poon. *et al.*: Case report: cytomegalovirus-induced thrombosis in an immunocompetent patient. *J Med Virol.*, **84**: 116-118, 2012.
- 17) Yulong Li. *et al.*: Splenic infarction caused by a rare coinfection of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Emerg Care.*, **30**: 636-637, 2014.
- 18) M C Jordan. *et al.*: Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis. Clinical and laboratory observations in nine cases. *Ann Intern Med.*, **79**: 153-160, 1973.
- 19) I Ofotokun. *et al.*: Acute cytomegalovirus infection complicated by vascular thrombosis: a case report. *Clin Infect Dis.*, **32**: 983-986, 2001.
- 20) Fares J Khater. *et al.*: A 45-year-old woman with fever and splenic infarcts. *Clin Infect Dis.*, **37**: 1093, 1125-1126, 2003.
- 21) Ami Schattner. *et al.*: Cytomegalovirus-Associated Splenic Infarction. *Am J Med.*, **133**: e104-e105, 2020.
- 22) Prashanth Rawla. *et al.*: Manifestation of Cytomegalovirus Infection. *Case Rep Hematol.*, 2017: 1850821, 2017.
- 23) 清水吉晃ほか: 健常成人に発症した脾梗塞と食道潰瘍をともなったサイトメガロウイルス感染症の一例. *日本消化器病学会雑誌* **114**: 1269-1276, 2017.
- 24) Onay Gercik. *et al.*: Cytomegalovirus Disease in a Patient With Granulomatosis With Polyangiitis Who Also Has Splenic Necrosis. *Arch Rheumatol.*, **34**: 447-450, 2019.
- 25) Harada T. *et al.*: Splenic Infarction in Acute Cytomegalovirus and Human Parvovirus Concomitant Infection. *Case Rep Infect Dis.*, 2018: 7027656, 2018.
- 26) 細田智弘, 坂本光男: 脾梗塞を合併したサイトメガロウイルスによる伝染性単核症. *感染症学雑誌* **90**: 814-818, 2016.
- 27) J Broom: Splenic infarction due to disseminated primary CMV infection. *Lupus.*, **24**: 109-110, 2015.
- 28) Swaroopa Pulivarthi, Murali Krishna Gurram: A young patient with multisystem complications after cytomegalovirus infection. *J Neurosci Rural Pract.*, **5**: 59-62, 2014.
- 29) Dan Justo. *et al.*: *J Am Geriatr Soc.*, **58**: 405-406, 2010.
- 30) 長嶋一昭ほか: 脾梗塞を併発したバセドウ病合併MODYの一例. *京都医学会雑誌* **68**: 117-120, 2021.
- 31) H Kassem. *et al.*: [Primary infection with cytomegalovirus; An infectious cause of splenic infarction]. *Rev Med Interne.*, **38**: 555-557, 2017.
- 32) V De Stefano. *et al.*: Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost.*, **24**: 367-379, 1998.

A case of splenic infarction triggered by cytomegalovirus infection

Ryo YANO*, Toshie MASHIBA, Makoto MORITA, Michiko AMANO, Takahide UEHARA,
Hironori OCHI, Nobuaki AZEMOTO, Tomoyuki YOKOTA and Kouji JOKO

*Center for Liver-Biliary-Pancreatic Disease, Matsuyama Red Cross Hospital

We report a case of splenic infarction caused by cytomegalovirus infection. A 43-year-old male, with untreated diabetes, presented with fever and sore throat. On examination, he tested positive for cytomegalovirus immunoglobulin M antibodies, and negative for cytomegalovirus immunoglobulin G antibodies. Thus, he was initially diagnosed to have a cytomegalovirus infection, and infectious mononucleosis like syndrome. History taking revealed sexual promiscuity 2 months prior to consult. He was instructed to take antipyretics. However, after a week, he presented to our hospital due to minimal symptom improvement.

An abdominal computed tomography scan revealed splenic infarction. He was hospitalized for therapeutic purposes. He was diagnosed with splenic infarction, followed by cytomegalovirus infection. Because he was immunocompetent, he was continuously followed up with symptomatic treatment. An abdominal ultrasound performed on 92nd day of illness showed that the findings of splenic infarction had disappeared.

Splenic infarction secondary to cytomegalovirus infection is rare, with no established treatment protocols. This case shows that symptomatic treatment is sufficient in managing patients with no risk of further aggravation, such as immunodeficiency. It is necessary to further investigate the findings of the case with a more significant number of cases.