

膀胱癌術後に消化管穿孔を起こした サイトメガロウイルス感染症の1例

千葉県がんセンター泌尿器科 (部長: 長山忠雄)

宮内 武彦, 丸岡 正幸, 長山 忠雄

帝京大学医学部市原病院病理部 (部長: 長尾孝一)

松 寄 理

千葉県がんセンター病理研究部 (部長: 丸山博士)

若 月 進

A CASE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION THAT CAUSED GASTROINTESTINAL PERFORATION AFTER SURGERY FOR CANCER OF THE BRADDER

Takchiko Miyauchi, Masayuki Maruoka and Tadao Nagayama

From the Department of Urology, Chiba Cancer Center Hospital

Osamu Matsuzaki

From the Section of Surgical Pathology, Teikyo University Ichihara Hospital

Susumu Wakatsuki

From the Department of Pathology, Chiba Cancer Center Research Institute

A 78-year-old man visited our department for macroscopic hematuria in June, 1989. On the basis of the diagnosis of tumor of the bladder and right afunctional kidney, total right nephroureterocystectomy and skin grafting of the left ureter were performed on August 2. The patient continued to have fever of unknown origin postoperatively. Repeat laparotomy, which was performed for rectal fistura on August 25, revealed that the abdominal wall, collon, small intestine and mesenterium adhered to one another, producing a mass and that two sites in the rectum were perforated. A part of the small intestine was excised, the perforated sites were sutured, and an artificial anus was created at the transverse colon. Since the patient had intermittent fever and continued to complain of abdominal pain after creation of the artificial anus, nosotropic therapy was continued. However, the patient died from cardiac insufficiency on October 10.

Erosion and ulcer were histologically observed over a wide range in the excised small intestine. In addition there was a defect in one area of the small intestine, penetrating the tunca muscularis propria, in which many cytomegalovirus (CMV) inclusion bodies were observed. CMV inclusion bodies were also detected in the bladder with re-examination of specimens from the excised bladder. From these findings, it appears that endogenetic CMV may have been reactivated in the present case.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1319-1322, 1991)

Key words: Cancer of the bladder, Cytomegalovirus infection, Gastrointestinal perforation

緒 言

近年悪性腫瘍の治療や臓器移植に伴う宿主の免疫機構の低下に伴いサイトメガロウイルス (CMV) 感染

症による間質性肺炎や消化器病変が問題となっている。われわれは膀胱腫瘍患者の摘出した膀胱に CMV 核内封入体が見られ、術後 CMV 感染により消化管穿孔を起こした症例を経験したので報告する。

症 例

症例：78歳，男子

主訴：肉眼的血尿

既往歴：高血圧，糖尿病

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1989年4月1日肉眼的血尿，他病院にて膀胱腫瘍と診断され6月22日当科へ紹介された。外来では血尿が強く，膀胱内景は不明であった。7月13日に入院。

入院時検査成績：尿検査：比重 1.012，pH 6.0，蛋白（卅），糖（-），RBC 無数，WBC 膿，尿細胞診：TCC cell, class V. 血液検査：RBC $395 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Ht 36.2%，Hb 12.3 g/dl，WBC $10.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，plt $30.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，リンパ球22%。

血液生化学検査：TP 5.7 g/dl，BUN 20 mg/dl，Cr 1.3 mg/dl，GOT 5 KU，GPT 4 KU，LDH 169 WU，Na 141 mEq/l，K 4.5 mEq/l，Cl 107 mEq/l，血糖：朝食前 123 mg/dl。

胸部単純 x p：異常なし。DIP：右無機能腎，膀胱像にて右半分に陰影欠損が見られた。

入院後経過：(Fig. 1) 1989年8月2日右腎尿管膀胱全摘，左尿管皮膚移植術を施行した。組織学的には grade 3 の浸潤型移行上皮癌で，pT3b であった。術後発熱がつづき，血液検査で白血球数が3日間増加し

たがその後正常値となり，リンパ球と血小板数の減少が見られ，血液培養と尿培養には異常所見がなかった。8月18日頃より骨盤腔内のドレンから便汁様の滲出液が見られ直腸瘻の診断で25日開腹した。腹壁，結腸，小腸，腸間膜が癒着して一塊となり，直腸の2カ所に穿孔が見られた。小腸の一部を切除し，穿孔部の縫合と横行結腸に人工肛門を造設した。

切除した腸管より CMV 封入体が検出されたので CMV 感染による腸穿孔と診断し，対症療法を施行したが，ときどき発熱と常時腹痛を訴え，9月30日頃より高熱がつづき， γ -グロブリンを1日 $5.0 \text{ g} \times 4$ 日間使用したが効果なく，10月8日呼吸困難と胸痛を訴え，レ線的には間質を主体とする炎症性変化が両肺下野に見られ (Fig. 2)，10月10日心不全で死亡した。剖検は実施できなかった。

組織学的所見：腸管に広範囲に糜爛，ul・II の浅い潰瘍が見られ，一部は穿孔が認められた。潰瘍底には肉芽組織の形成が認められ，その中の毛細血管内皮細胞，組織球の胞体内，核内に多数の CMV 封入体が認められた (Fig. 3)。

膀胱摘出標本を再検すると膀胱でも膀胱炎を示す粘膜肉芽組織内にごく一部で CMV 封入体が検出された (Fig. 4)。

血清抗体価：凍結保存していた膀胱全摘術前の血清の CF 抗体は128倍，CMV 1 g-EA 抗体は4,800倍以上

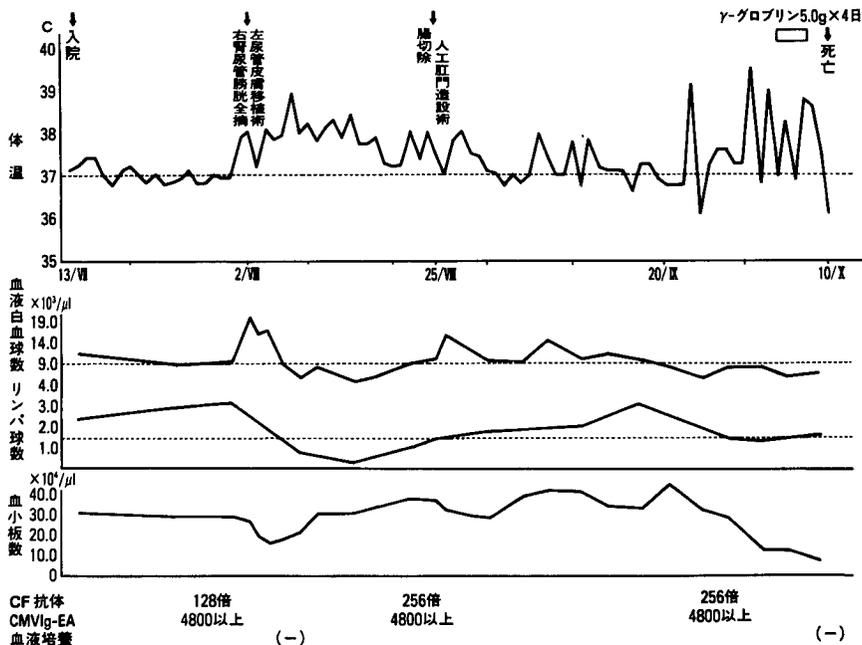


Fig. 1. 臨床経過

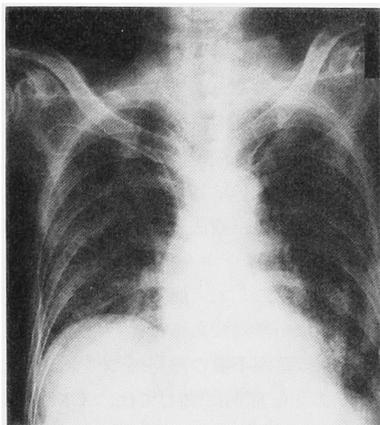


Fig. 2. 胸部 X-P

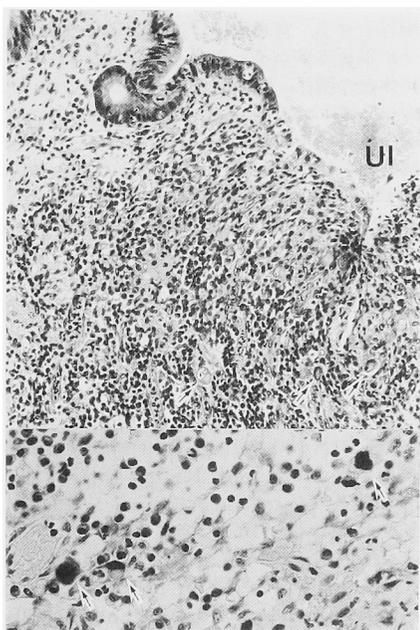


Fig. 3. 手術摘出回腸組織. 上: 潰瘍形成 (ul) が認められ, 肉芽組織内には胞体内封入体を有する巨細胞が認められる (矢印). HE×25
下: その強拡大. 胞体内には抗-CMV 抗体で陽性所見を示す封入体が認められる (矢印). 抗 CMV 抗体 Hematoxylin×100

上, 又 CMV 感染と診断した時点の血清の CF 抗体は256倍, CMV Ig-EA 抗体は4,800倍以上であった.

考 察

CMV 感染は日本人の60~80%にみとめられる. 20歳代で約60%, 30歳以上の年齢層で87%と加齢により CMV 抗体保有率の増加が見られるが¹⁾, その大部分

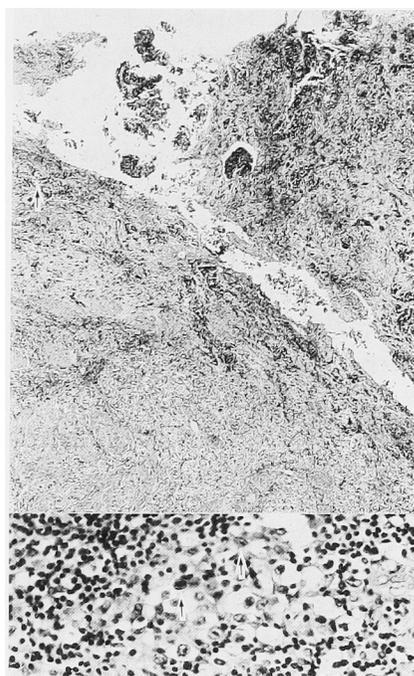


Fig. 4. 手術摘出膀胱組織. 上: 潰瘍形成を伴う浸潤性移行上皮癌 HE×10 下: (矢印) その一部の強拡大像. 核内封入体が散見される. HE×50

は無症状の不顕性感染である. CMV 感染では多くの場合, 生体レベルでは不顕性で経過し, 宿主と not-self のウイルスが細胞内に共存するといわれている²⁾. しかし, 種々の原因により宿主の免疫能が低下すると, この均衡が破れるために潜伏感染しているウイルスの再活性化が起り, 抗体価が上昇する例が多くみられている³⁾

CMV 感染症は日常の病理組織学的検索で診断の可能な数少ないウイルス感染症であり, 感染細胞は核, 胞体ともに大型化することから cytomegalic inclusion disease (CID) と呼ばれる. 大型細胞の核内には両染~好酸性の封入体形成がみられ owl's eye (フクロウの目) と呼ばれる. 一方細胞内にも cytoplasmic body と呼ばれる顆粒状, 複数の封入体形成が認められる⁴⁾.

CMV は唾液, 尿, 子宮頸管分泌物, 精液, 母乳, 涙液, 便の中に排出され, また血液や腎などの種々の臓器に存在しており, これらは感染源となって垂直感染もしくは水平感染を起こす. 感染経路としては, 経胎盤感染, 経産道感染, 乳児期感染, 接吻や性行為による接触感染, 輸血や臓器移植の医原性感染等がある^{2,5)}. 本症例のような場合は摘出膀胱に封入体が見

られ、術前の凍結血清の再検にてサイトメガロ (CF 抗体) が128倍, CMV Ig-EA 抗体が4,800倍以上あったので内在性 CMV の再活性化がもっとも考えられる。

Rosen⁶⁾ らは5,788例の悪性腫瘍剖検例中19例にCMVの核内封入体を認めており、そのうち10例が悪性リンパ腫、5例が白血病で血液リンパ腺疾患が約80%を占め、免疫能が著明に低下する疾患にCMV感染症は頻発しやすいと述べている。普段ではCMV感染が見られても発症する率は低い。Nankervis⁷⁾ によると腎移植53例中36例(68%)にCMVの感染を認めたが、発症したのはわずか5例(9%)であったという。本症例は術前、膀胱にCMV感染があっても発症せず、手術の侵襲により症状発現した稀な症例であったと考える。

CMV感染の診断にはウイルス分離、血清診断の他、病理組織学的に尿沈査内の封入体細胞の検出、肺などの生検材料を用いた大型封入体細胞の確認が決め手となる。また、封入体形成の見られない感染細胞も蛍光抗体法や、酵素抗体法、さらに近年実用化が進みつつある *in situ hybridization* 法などにより高率にウイルスの存在を証明することが可能である⁸⁾。

Simmons⁹⁾ らは腎移植後にCMV感染症により死亡した8例を検討し、その臨床経過を4期に分けた。そのおのおのの病期はほぼ1週間である。それによると第一期には弛張熱と全身倦怠感が数日つき、その後起立性低血圧、血小板およびリンパ球減少を生じ、軽い低酸素血症もきたすが、理学的、X線的に異常がないという。第二期(第2週)にはいと消化器症状が出現し、低酸素血症はさらに進行するが、まだX線上異常を認めない、血液検査では肝機能障害を認めるようになる。第三期(第3週)になると低酸素血症は著明となり酸素吸入も必要となり、X線上、間質性肺炎の像が現れてくる。第四期(第4週)には意識状態も悪化して死にいたるといふ。本症例の場合、高熱がつづいているにもかかわらず、白血球数が正常となり、リンパ球数と血小板数が減少し、血液と尿培養に異常所見がなかった時点で、すなわち8月8日頃の時点でCMV感染を念頭におくべきであったと反省している。

CMV感染に対してこれまでに種々の治療法が試みられているが、確立された方法はなく、結果的には対症療法に終始することが多い。代表的療法としては、1. 抗ウイルス剤療法—acyclovir (ACV), ganciclovir (DHPG). 2. 免疫療法—interferon (IFN), transfer factor (TF), interleukin-2 (IL-2). 3. ガンマグロブリン製剤療法—高力価 γ -g1 (CMV γ -g1) 4. 副腎皮質ステロイドホルモン剤療法¹⁰⁾ である。われわれも γ -グロブリン、副腎皮質ステロイドホルモン等を使用したが無効であった。

高齢者で術後原因不明の熱発がつづき、消化管症状を併発するような症例に関しては、CMV感染症を念頭におく必要があるものと考えらる。

文 献

- 1) 熊谷エツ子, 宮本信子, 道園詳子, ほか: 加齢とサイトメガロウイルス抗体およびEBウイルス関連抗体との関係. 臨床病理 35: 1245-1249, 1987
- 2) 中村 健: サイトメガロウイルス感染症. 医学のあゆみ 111: 795-803, 1979
- 3) Meyers JD, Flournoy N and Thomas ED: Cytomegalovirus infection and specific cell-mediated immunity after marrow transplant. J Infect Dis 142: 816-824, 1980
- 4) 大秋美治, 美杉和章: EB・サイトメガロウイルス感染症の病理. 小児内科 21: 34-38, 1989
- 5) 峰岸俊夫, 南嶋洋一: サイトメガロウイルスとEBウイルスの疫学. 小児内科 21: 11-15, 1989
- 6) Rosen P and Hadju S: Cytomegalovirus inclusion disease at autopsy of patients with cancer. Am J Clin Pathol 55: 749-756, 1971
- 7) Nankervis GA and Kumar ML: Diseases produced by cytomegaloviruses. Med Clin North Am 62: 1021-1035, 1978
- 8) Myerson D, Hackman RC, Nelson JA, et al.: Widespread presence of histologically occult cytomegalovirus. Hum Pathol 15: 430-439, 1984
- 9) Simmons RL, Matas AJ, Rattazzi LC, et al.: Clinical characteristics of the lethal cytomegalovirus infection following renal transplantation. Surgery 82: 537-546, 1977
- 10) 岡部信彦: EB・サイトメガロウイルス感染症の治療. 小児内科 21: 96-100, 1989

(Received on November 21, 1990)
(Accepted on April 24, 1991)