

クローン病の寛解期にサイトメガロウイルス肝炎を発症した1例

山崎 智生^{1)*} 城下 智¹⁾ 大野和幸¹⁾ 菅 智明¹⁾ 小林浩幸¹⁾
若林俊一¹⁾ 山下裕騎¹⁾ 杉浦亜弓¹⁾ 梅村武司¹⁾²⁾

1) 信州大学医学部内科学第二教室消化器内科

2) 信州大学バイオメディカル研究所ライフイノベーション部門

Adult Case of Acute Hepatitis Associated with Primary Cytomegalovirus Infection in Remission Phase of Crohn's Disease

Tomoo YAMAZAKI¹⁾, Satoru JOSHITA¹⁾, Kazuyuki OHNO¹⁾, Tomoaki SUGA¹⁾, Hiroyuki KOBAYASHI¹⁾
Shun-ichi WAKABAYASHI¹⁾, Yuki YAMASHITA¹⁾, Ayumi SUGIURA¹⁾ and Takeji UMEMURA¹⁾²⁾

1) *Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Life Innovation, Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University*

Cytomegalovirus (CMV) primarily affects immunocompromised patients, resulting in infectious mononucleosis-like symptoms as well as acute hepatitis. We herein describe the clinical outcome of an adult patient with Crohn's disease who exhibited concomitant primary CMV infection and acute hepatitis.

A 40-year-old man in the remission phase of Crohn's disease was receiving anti-inflammatory combination treatment with mesalazine, infliximab, and azathioprine. As he had been suffering from persistent fever without improvement by symptomatic therapy for 10 days before admission, we initially prescribed moxifloxacin with azathioprine cessation due to elevated C-reactive protein of 2.49 mg/dL and liver dysfunction (AST: 58 U/L, ALT: 54 U/L, GGT: 88 U/L). He was later admitted to our hospital for the treatment of fever, dyspnea, and gait disturbance along with a positive CMV antigenemia test result. Blood findings on admission showed exacerbation of liver dysfunction and the presence of atypical lymphocytes. Imaging studies depicted hepatosplenomegaly, all of which suggested CMV hepatitis. Retrospectively measured CMV-IgG and CMV-IgM 45 days before admission were negative. However, CMV-IgG of 11.9 AU/mL and CMV-IgM of 5.59 index were detected on admission along with CMV DNA positivity at 164,800 copy/mL, thus confirming acute CMV infection. He commenced antiviral therapy with ganciclovir and underwent a liver biopsy for histological assessment on day 5. The liver tissue specimen showed inflammatory cell infiltration into Glisson's capsule, nuclear inclusion bodies, and CMV-positive hepatocytes, which were compatible with acute hepatitis associated with CMV infection. The patient was discharged after antiviral therapy on day 19 based on a gradual improvement in liver dysfunction and negativity for CMV antigenemia. At the time of discharge, he exhibited a pre-infected pattern of CMV infection of negative CMV DNA, CMV-IgG of 78.3 AU/mL, and CMV-IgM of 3.30 index. Clinicians should bear in mind acute hepatitis associated with CMV infection, specifically primary CMV infection-associated hepatitis, when encountering adult patients receiving anti-immune therapy who exhibit acute liver dysfunction. *Shinshu Med J 69: 127-133, 2021*

(Received for publication January 15, 2021; accepted in revised form January 21, 2021)

Key words: Cytomegalovirus hepatitis, Crohn's disease

サイトメガロウイルス肝炎, クローン病

* 別刷請求先: 山崎智生 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第二教室
消化器内科

E-mail: ymzktm6@shinshu-u.ac.jp

I はじめに

サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV) は、ヘルペス属のDNAウイルスであり¹⁾、主に新生

児や免疫不全患者における日和見感染の原因として重要である。近年では成人におけるCMV抗体保有率低下を背景に成人期での初感染例の増加が予測されているが、その臨床像については未だ不明な点が多い。CMV感染の表現型の一つとして時に遭遇するのが伝染性単核球症様の病態を呈する急性肝障害、CMV肝炎である²⁾³⁾。今回我々は、クローン病の寛解期に急性肝炎で発症しCMV初感染が原因と考えられたサイトメガロウイルス肝炎を経験したので報告する。

II 症 例

症例：40歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴・手術歴：クローン病（19歳時に発症）。右半結腸切除術＋小腸部分切除術＋回腸ストマ造設術（31歳時）。

常用薬：メサラジン 3,000 mg/日，ロペラミド 1 mg/日，インフリキシマブ 300 mg/7週，アザチオプリン 100 mg/日。

生活歴：機会飲酒のみ。喫煙歴なし。輸血歴あり（上記手術時）。鍼治療歴なし。刺青なし。海外渡航歴なし。生肉・ジビエ摂取歴なし。

家族歴：肝疾患なし。

現病歴：クローン病の既往に対し上記薬剤による維持療法を行い、症状は安定して推移していた。入院の10日前より38℃台の発熱が持続し、7日前に近医を受診した。対症療法で経過観察となったが、その後も症状の改善がないため4日前に当科外来を受診した。血液検査にて炎症反応上昇（CRP 2.49 mg/dl）および肝機能障害（AST 58 U/L，ALT 54 U/L， γ -GTP 88 U/L）を認めた。咳嗽や喀痰などの症状はなかったが、胸部X線検査では両側下肺野の気管支陰影の増強を認め、呼吸器感染症が疑われた。アザチオプリンを中止するとともに、モキシフロキサシン 400 mg/日の内服を開始し、外来経過観察となった。再診時には、前回受診時に提出していたCMVアンチゲネミアが陽性（陽性細胞数 11，25）であることが判明し、発熱も持続していたことからCMV感染症と考え、精査・加療目的に同日入院した。

入院時身体所見：身長 161 cm，体重 61 kg。Performance Status 0。血圧 123/77 mmHg。脈拍 123回/分。整。体温 38.8℃。末梢動脈血酸素飽和度 98%（室内気）。眼球結膜に黄染なく、眼瞼結膜に貧血なし。頭頸部リンパ節の腫大なし。正常肺胞呼吸音で左右差は

ない。左下腹部に人工肛門増設あり。腹部は平坦かつ軟で圧痛はなく、肝脾触知せず。下腿浮腫なし。手掌紅斑、くも状血管腫、羽ばたき振戦はなし。

血液検査所見（Table 1）：血算では、白血球は15,600/ μ Lと上昇し、異型リンパ球（35.0%）を認めた。肝胆道系酵素の上昇（AST 337 U/L，ALT 298 U/L，GGTP 201 U/L，ALP 669 U/L）を認めた。可溶性インターロイキン2受容体が2,427 U/Lと上昇していた。肝炎ウイルスマーカー、抗核抗体、抗ミトコンドリアM2抗体はいずれも陰性であった。末梢血CMV抗体はIgG型（11AU/ml，正常0.0-5.9），IgM型（5.59 Index，正常0.00-0.84）ともに上昇していた。

画像所見（Fig. 1）：腹部超音波検査では肝内門脈周囲エコーレベルの上昇と（Fig. 1a，矢印），胆嚢虚脱およびびまん性壁肥厚（Fig. 1b，矢印）を、また脾臓は146×50 mmと腫大しており（Fig. 1c），認め急性肝炎を示唆する所見であった。また脾臓は146×50 mmと腫大していた（Fig. 1c）。腹部CTで肝は腫大し、肝内門脈周囲の淡い低吸収域（periportal collar sign，Fig. 1d点線）を認めた。腹部超音波同様、脾臓腫大を認めた。腹腔内リンパ節腫大や腹水、肝内占拠性病変は認めなかった。

臨床経過：入院4日目に提出していたCMVアンチゲネミアが陽性であることに加え、急性肝障害・末梢血異型リンパ球の上昇・肝炎を示唆する画像所見よりCMV肝炎を疑い、ガンシクロビル600 mg/日を開始した。また、血漿中CMV-DNAは164,800 copy/mlと高値であり、CMV感染に矛盾しない所見であった。ガンシクロビル開始後も38℃以上の発熱が持続し、肝機能障害の改善に乏しかったため、CMV以外の肝機能障害の原因検索目的に入院5日目に経皮的肝生検を施行した。肝生検組織標本では小葉内を中心にリンパ球をはじめとする高度の炎症細胞浸潤を認めた（Fig. 2a）。炎症は一部門脈域にも波及していたが、門脈域の線維性拡大は明らかではなかった。肝内には核内封入体（owl's eye's appearance，Fig. 2b矢印）および免疫染色によるCMV陽性細胞（Fig. 2c矢印）も散見し、CMV肝炎に矛盾しない所見であった。悪性リンパ腫を示唆するモノクローナルな細胞増殖は否定的であった。入院7日目をピークに肝酵素は低下傾向となり、11日目にCMVアンチゲネミアを再検したところ陽性細胞は検出されなかった。13日目からは解熱傾向となり、16日目にガンシクロビルの投与を終了し、19日目に退院した。本症例の臨床経過をFig. 3に

Table 1 Laboratory findings on admission

Blood		Chemistry / Serology		Viral markers	
White blood cell count	15,600 / μ L	Total protein	6.4 g/dL	IgM-HAV Ab	(-)
Neutrophils	14.0 %	Albumin	3.8 g/dL	HBs-Ag	0.001 (-) U/mL
Lymphocytes	46.0 %	AST	337 U/L	HBs-Ab	0.4 (-) mIU/mL
Monocytes	3.0 %	ALT	298 U/L	HBc-Ab	(-)
Eosinophils	0.0 %	Total bilirubin	1.07 mg/dL	IgM-HBc Ab	(-)
Basophils	0.0 %	GGT	201 U/L	HCV-Ab	(-)
Atypical lymphocytes	35.0 %	ALP	669 U/L	IgM-EBV VCA Ab	<10 (-) \times
Red blood cell count	412 $\times 10^4$ / μ L	LDH	782 U/L	IgG-EBV VCA Ab	160 (+) \times
Hemoglobin	14.4 g/dl	BUN	15.2 mg/dL	EBV EBNA Ab	20 (+) \times
Hematocrit	41.8 %	Creatinine	0.87 mg/dL	IgM-CMV Ab	5.59 (+) Index
Platelet count	11.2 $\times 10^4$ / μ L	CRP	2.82 mg/dL	IgG-CMV Ab	11.9 (+) AU/mL
Coagulation		IgM	89 mg/dL	CMV Antigenemia (Day X-4)	(+)
PT	77.7 %	IgA	250 mg/dL	IgA-HEV Ab	(-)
APTT	31.2 sec	IgG	874 mg/dL	Autoimmune antibodies	
		Tumor markers		FANA	(-)
		AFP	1.0 ng/mL	AMA2	<1.5 Index
		PIVKA II	42 mAU/mL		
		sIL-2R	2,427 U/mL		

Abbreviations: PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; ALP, alkaline phosphatase; LDH, lactate dehydrogenase; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein; AFP, alpha fetoprotein; PIVKA II, protein induced by vitamin K absence or antagonist II; sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor; FANA, fluorescent anti-nuclear antibody; AMA2, anti-mitochondrial M2 antibody

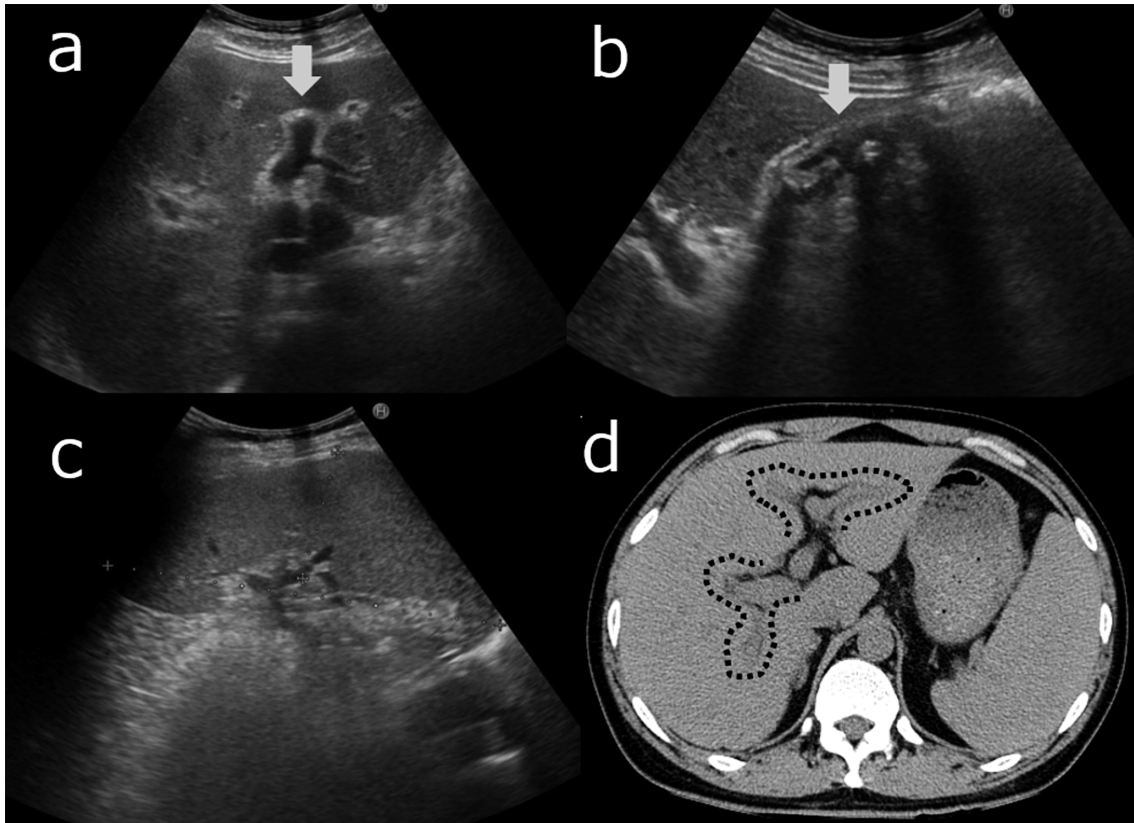


Fig. 1 Abdominal ultrasonography showed periportal higher echo level (a, arrow) and gallbladder despondency and wall thickening (b, arrow) suggesting acute hepatitis. There is a splenomegaly, the long and short diameters being 146×50 mm (c). Abdominal computed tomography revealed hepatosplenomegaly and periportal collar sign (broken black lines).

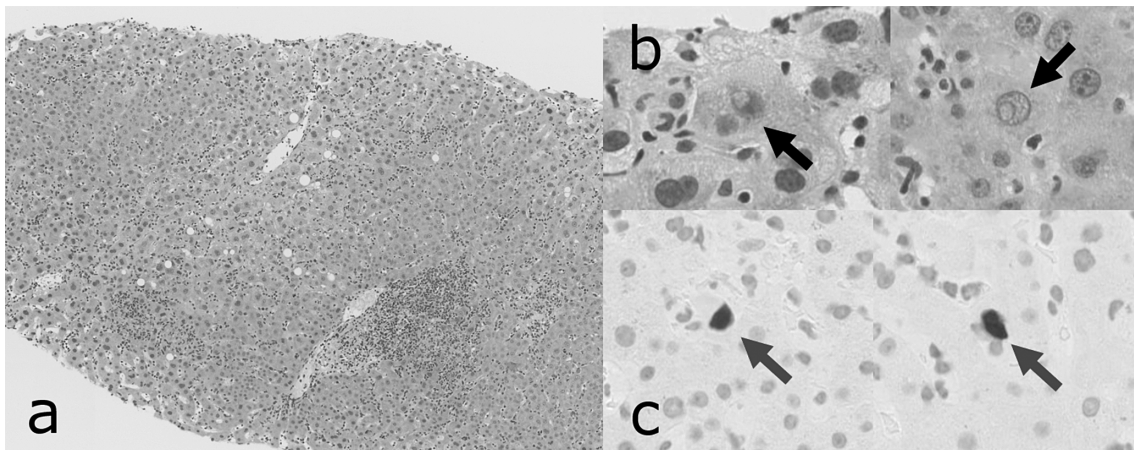


Fig. 2 Histological findings of a liver biopsy specimen showed inflammatory cell infiltration, mainly lymphocytes, into the lobular and portal area (a, hematoxylin & eosin staining). Owl's eye's appearance (b, arrows) and CMV-positive cells by immunostaining (c, arrows) were also scattered in the liver.

示す。

CMV 抗体価および血漿 CMV-DNA の推移 (Table 2) : 退院時に血清抗体値を再検したところ IgM 型が低下し, IgG 型は更なる上昇を呈しており (CMV-IgG

78.3 AU/ml, CMV-IgM 3.30 Index), 急性期感染に矛盾しない変動と考えられた。また入院4日目に上昇していた血漿 CMV-DNA は退院時には検出感度以下まで低下していた。さらに Table 2に示す各ポイントの

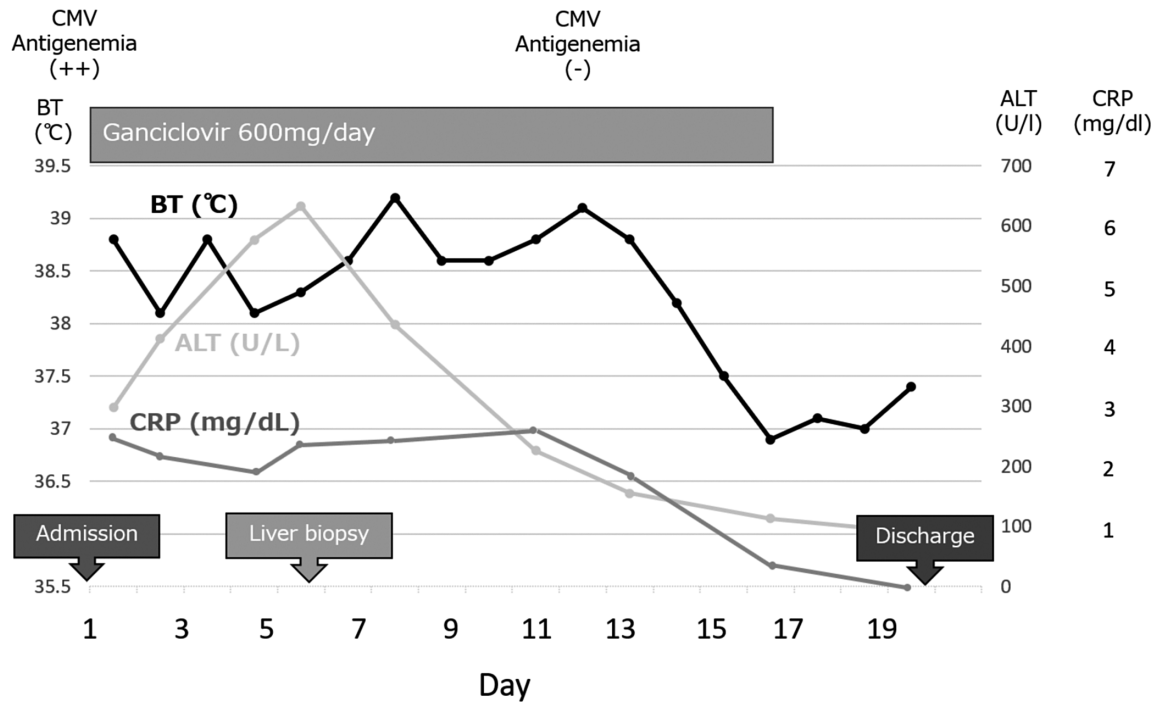


Fig. 3 Clinical course of the patient

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; ALT, alanine aminotransferase; CRP, C-reactive protein

Table 2 Transition of CMV antibody and plasma CMV DNA level

	Day					
	14 years ago	6 years ago	Day -45	Admission	Day 4	Day 19
CMV-IgM (Index)	0.21	0.15	0.07	5.59		3.30
CMV-IgG (AU/mL)	4.6	2.1	2.6	11.9		78.3
Plasma CMV DNA (copy/mL)					164,800	<2000

Normal range: CMV-IgM (0.8-1.0 Index), CMV-IgG (11-15 AU/mL) Abbreviations: CMV, cytomegalovirus

凍結保存血清を用いてCMV抗体価を測定したところ、インフリキシマブ導入前(14年前)にIgM型、IgG型ともに陰性であり本症例は初感染例であると考えられた。

III 考 察

CMVは1957年にRowe・Wellerらにより先天性重症黄疸の小児の尿から初めて分離された直径約180 nm, 235 kbpからなる二本鎖DNAウイルスである。ヘルペスウイルス科に属し、主に幼小児期に不顕性感染が成立すると宿主の免疫機能から逃れ、体内で潜伏感染状態となり不顕性に経過することが知られている⁴⁾。後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency

syndrome: AIDS)患者や移植患者などの易感染性宿主においては、時に重篤な感染症の原因となり得るウイルスであり臨床上重要である。本症例はクローン病の治療経過中にCMV感染による肝炎を発症した1例であり、迅速な診断および治療介入により重症化を防ぐことができたとともに凍結保存血清を用いて過去のCMV抗体価を測定することにより再活性化と初感染を鑑別することができたという点で意義があると考えられる。

CMVの臨床においてCMV感染とCMV感染症を区別することが重要であり、一般にCMV感染症とは肺炎、胃腸炎、網膜炎、肝炎などの臓器障害による臨床症状を伴う場合を指す。今回我々が経験したCMV

肝炎は1965年に Klemola らによって CMV 単核細胞症として初めて報告された病態である¹⁾²⁾。Rafailidis らの89論文/290人の systematic review によると CMV 感染症の標的臓器は腸炎, 中枢神経症状, 血液異常, 眼症状, 肝炎, 肺炎の順に多かったと報告しており, 肝炎は比較的稀な病態と考えられる⁵⁾。臨床像としては AST, ALT 上昇などの肝機能障害に加え, 肝生検組織を用いて核内封入体保有細胞の検出など病理組織学的に CMV 感染が証明され, かつ他のウイルス性肝炎が否定された場合に診断することができる。明確な診断基準はなく, 実臨床では上記に加え, 血清抗体検査, サイトメガロアンチゲネミア法, 血漿 DNA 定量など複数の検査を用いて総合的に診断するケースが多い⁶⁾⁷⁾。本症例は高度の肝機能障害と急性肝炎に矛盾しない画像および組織所見に加え, 肝生検病理組織での核内封入体保有細胞および免疫染色による CMV 陽性細胞の検出, IgM 型血清抗体の上昇, サイトメガロアンチゲネミア陽性, 血漿 CMV-DNA 上昇などいずれも CMV 肝炎として矛盾しない所見が得られた。CMV 肝炎の臨床的特徴としては AST, ALT に比べて LDH が高値を示すことが挙げられ⁸⁾, 黄疸を呈することは比較的稀とされている。本症例も入院時 LDH 782 U/L と高値であり, この点においても CMV 肝炎として典型的な一例であったと言える。また同じヘルペスウイルス科の Epstein-Barr virus (EBV) による肝炎と CMV 肝炎との鑑別は臨床的に重要であるが, その点に関して武田ら⁶⁾は高熱や頭痛, 脾腫は両者に共通する症状である一方で, 咽頭痛や咳などの上気道症状, リンパ節腫脹は CMV 肝炎ではあまり見られないと報告している。さらに37℃以上の発熱が続いた期間は CMV 肝炎でより長い傾向にあったことも言及しており, 遷延する発熱は CMV 肝炎をより疑う臨床所見であることが示唆される。本症例でも発熱持続期間は20日以上であった。

CMV 肝炎の治療に関しては確立したものが無いのが現状である。健常人の初感染による伝染性単核球症に伴う肝機能障害であれば無治療経過観察が一般的であるが, AIDS 患者や移植患者, 免疫抑制療法中の患

者では重症化例の報告もあり⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾, このような症例では早期の治療介入が望ましいと考えられる。本例ではクローン病に対してインフリキシマブやアザチオプリンなど免疫抑制を来す薬剤を長期に使用していたという背景を踏まえ, 早期治療介入に踏み切ったことが重症化阻止につながったと考えている。一般的な CMV 感染症の治療として, 高力価 γ グロブリン製剤, ガンシクロビル (GCV), ホスカルネット, パルガンシクロビルなどがあり, 本例ではガンシクロビルを選択したが長期投与では骨髄抑制, 精子形成機能障害, 妊孕性低下などの副作用があり, 時にガンシクロビル耐性ウイルスも存在するため患者ごとの病態に応じた薬剤選択が必要である。

今回我々は **Table 2** に示すように, 過去の保存血清を用いて CMV 抗体価の推移を検討した。当初 CMV 再活性化による肝炎の可能性も考慮したが, インフリキシマブ導入(8年前)以前の抗体価(14年前)は IgM 型, IgG 型ともに陰性であり, 未感染の状態であった。つまり今回の感染以前に CMV 抗体を保持していた期間はなく, 初感染による CMV 肝炎と結論づけた。本邦における血中 CMV 抗体保有率は欧米諸国に比して高く, 成人の80~90%は CMV 抗体陽性で, 乳幼児期にほとんど感染を受けているとされている。しかしながら, 近年は衛生環境の改善により乳幼児期初感染の機会が減っており, 若年者の CMV 抗体保有率は90%台から60%台まで低下していることがわかっている¹¹⁾⁻¹³⁾。このことを背景に今後は本例のような成人期初感染例の増加が見込まれ, その臨床像の把握は重要な課題であると言える。

IV 結 語

CMV 成人初感染例が増えており, 発熱を伴う肝機能障害の鑑別として CMV 肝炎を考えるべきである。特に免疫抑制状態にある患者においては重症化する可能性があり, 早期診断・早期治療介入が望ましい。

本症例の要旨は第55回日本肝臓学会総会にて報告した。

文 献

- 1) Klemola E, Kääriäinen L: Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J* 2: 1099-1102, 1965
- 2) Toghiani PJ, Bailey ME, Williams R, Zeegen R, Bown R: Cytomegalovirus hepatitis in the adult. *Lancet* 1: 1351-1354, 1967

- 3) Evans AS: Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci* 276: 325-339, 1978
- 4) Cohen JI: Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 343: 481-492, 2000
- 5) Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME: Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J* 5: 47, 2008
- 6) 武田直人, 関谷 栄, 磯沼 弘, 他: 健康成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎と EB ウイルス肝炎の比較. *感染症学雑誌* 74: 828-833, 2000
- 7) 藤村 睦, 本多敬和, 山崎邦雄, 他: サイトメガロウイルス感染に起因すると推測された重症ないし劇症肝炎の3例. *肝臓* 39: 826-833, 1998
- 8) 福西新弥, 朝井 章, 津田泰宏, 樋口和秀: 【新ウイルス性肝炎学—最新の基礎・臨床研究情報—】肝炎ウイルス以外のウイルスによる肝炎 サイトメガロウイルス. *日本臨床* 73: 658-660, 2015
- 9) Kano Y, Shiohara T: Current understanding of cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals. *J Dermatol Sci* 22: 196-204, 2000
- 10) Yu YD, Park GC, Park PJ, et al: Cytomegalovirus infection-associated fulminant hepatitis in an immunocompetent adult requiring emergency living-donor liver transplantation: report of a case. *Surg Today* 43: 424-428, 2013
- 11) 山田秀人, 山田 俊, 水上尚典, 他: 【妊産婦の感染症とその対策】先天性サイトメガロウイルス感染症と免疫グロブリン療法. *産婦人科治療* 97: 485-493, 2008
- 12) Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ: Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 43: 1143-1151, 2006
- 13) 干場 勉, 朝本明弘, 矢吹朗彦: 【ヘルペスウイルス学 基礎・臨床研究の進歩】 β ヘルペスウイルス—ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) とヒトヘルペスウイルス6,7 (HHV-6,7) β ヘルペスウイルス感染症の疫学 β ヘルペスウイルスの抗体保有率. *日本臨床* 64: 451-454, 2006

(R 3. 1. 15 受稿; R 3. 1. 21 受理)