

サイトメガロウイルス(CMV)腸炎合併 潰瘍性大腸炎 〔症例集〕

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班

炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎)合併サイトメガロウイルス腸炎の
診断と治療コンセンサス作成プロジェクト

平成23年度 分担研究報告書 別冊
2011年7月

■ 発刊にあたって

本邦における潰瘍性大腸炎の患者は増加の一途を辿っており、2009年度の登録で12万人を越え、決して稀とは言えない疾患となっている。近年治療の選択肢が広がり、患者QOLの向上がもたらされているが、臨床の間では寛解導入に難渋する症例も少なく無く、難治化してしまう患者の中にはサイトメガロウイルス腸炎を併発し増悪するというケースが存在し、診断や治療に苦慮することがある。現時点では増悪までの機序や診断法、治療法は未だ確立したものはなく、従って潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎を適切に診断・治療する事が求められている。

本プロジェクトでは各施設にて経験した症例をもとに病状や診断に至るまでの要点さらに治療法・内視鏡像などをまとめていただき個々の症例の特徴を分かりやすく解説していただいた。

診断に苦慮された際の資料として、また難治症例の診断の際の資料として本症例集をお役立ていただければ幸いである。

今後はこの症例集を活用し、サイトメガロウイルス腸炎の症例集積に努めていただき、本邦独自の診断法や治療法の確立を目指していただきたい。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する研究調査」班

研究代表者 渡辺 守

東京医科歯科大学大学院 消化器病態学

目次

I	はじめに	1-2
II	症例提示	2-60
■ ■ ■ ■	特徴的な臨床経過をたどり、抗ウイルス薬が有効であった症例	3-26
1	高齢発症・CMV陽性化による重症化例	3-4
2	抗ウイルス薬とタクロリムス併用例／30代 女性	5-6
3	抗ウイルス薬とステロイド併用例／70代 男性	7-8
4	抗ウイルス薬とCAPでの奏功例／30代 女性	9-10
5	タクロリムスとガンシクロビル の投与が有効であった一例／56歳 男性	11-12
6	ステロイド治療によりCMV再活性化した症例／34歳 女性	13-14
7	抗ウイルス薬治療で寛解となったステロイド未使用、高齢者症例／77歳 男性	15-16
8	高齢UCのCMV治療症例／75歳 男性	17-18
9	重症UCにてCsA+抗ウイルス薬併用／22歳 女性	19-20
10	ステロイド抵抗性重症例 抗ウイルス薬著効例／28歳 女性	21-22
11	ステロイド抵抗例 抗ウイルス薬著効例／41歳 女性	23-24
12	ステロイド減量と抗ウイルス薬治療／48歳 男性	25-26
■ ■ ■ ■	特徴的ではない臨床所見にも関わらず、抗ウイルス薬が有効であった症例	27-40
13	ステロイド・免疫調節薬抵抗性のCMV陽性症例／68歳 女性	27-28
14	CMV-antigenemia陽性化を繰り返す慢性持続型／58歳 男性	29-30
15	抗ウイルス薬の追加投与のみでの寛解導入例／60代 男性	31-32
16	抗ウイルス薬治療で寛解となった長期寛解後の重症再燃例／37歳 男性	33-34
17	抗ウイルス薬治療併用が功を奏した初発UC症例／63歳 女性	35-36
18	CMV診断(腸炎、肝障害合併例)、抗ウイルス薬単独有効例／45歳 男性	37-38
19	CMV疑い診断 ステロイド長期投与、抗ウイルス薬有効例／64歳 女性	39-40
■ ■ ■ ■	特徴的な臨床経過をたどるものの、抗ウイルス薬以外の治療で改善した症例	41-56
20	抗ウイルス薬治療抵抗性のCMV持続陽性例／67歳 男性	41-42
21	長期ステロイド治療中のCMV再活性化例／30歳 男性	43-44
22	免疫調節薬投与後に増悪を認めたCMV陽性症例／42歳 男性	45-46
23	CMV-IgG,M陰性で深堀れ潰瘍を呈した症例／25歳 女性	47-48
24	組織CMV陽性であっても抗ウイルス薬なしで加療した一例／39歳 男性	49-50
25	CMV陽性でガンシクロビル投与したが無効であった一例／57歳 男性	51-52
26	CMV診断、ガンシクロビル抵抗 CsAで寛解導入／54歳 男性	53-54
27	CMV診断、CsA単独で寛解導入／66歳 男性	55-56
■ ■ ■ ■	内科治療に反応せず、手術に至った症例	57-60
28	抗ウイルス薬無効での外科手術例／50代 女性	57-58
29	CMV診断、抗ウイルス薬無効手術例、高齢UCのCMV再燃難治化／64歳 女性	59-60
III	用語解説	61-62
IV	関係者一覧	63

はじめに

潰瘍性大腸炎は未だ病因・病態不明で完治に至る治療法はないにもかかわらず、本邦における患者数は増加の一途を辿っている。各種免疫調節薬や血球成分吸着除去療法そして抗体製剤といったステロイド剤以外にも強力な各種治療法が臨床応用され寛解導入率の向上に大いに寄与しているが、それら強力な新規治療法よっても寛解導入困難な難治症例に遭遇することも未だ稀ではない。そのような難治症例の中に、サイトメガロウイルス(CMV)腸炎を併発しそれを要因として難治化している症例が存在していることが明らかにされている。CMV腸炎はCMV初回感染時に発症するよりはむしろ各種重篤な基礎疾患に伴う免疫機能の低下や強力な免疫抑制作用を有する治療に際し既感染したCMV再活性化に伴い発症するのが一般的とされている。

発症機序の詳細は不明であるが、潰瘍性大腸炎自体の悪化に伴い脆弱化した大腸粘膜部位を中心にCMVの再活性化を生じその結果腸炎を生じることが推測されている。難治症例中CMV腸炎の合併頻度がどの程度生じているか実像は不明ではあるが、難治化した潰瘍性大腸の治療に際しCMV腸炎合併の可能性を認識し治療にあたる必要があるとなってくる。

しかし、現時点では潰瘍性大腸炎合併CMV腸炎発症の詳細な機序は不明であるばかりか、併発したCMV腸炎を確定させる診断法、すなわちGold standardな診断法が確立されてはおらずCMV腸炎が併発を確定するのに苦慮する場合も少なくない。

本邦における難治性潰瘍性大腸炎併発CMV腸炎の現況把握を目的に、本研究班参加施設に対してアンケート調査を実施(本研究班業績集を参照)した。その結果、炎症性腸疾患診療専門施設において潰瘍性大腸炎合併CMV腸炎の経験頻度が少なくないこと、それら報告された症例において比較的特徴的とされる臨床経過・内視鏡所見が存在すること、確定診断には臨床経過や内視鏡所見に加え血中CMV抗原の有無を参考にする施設が多いことなどが明らかにされた。しかし同時に、CMV腸炎合併と診断した場合、原疾患に対する治療法を変更するか否か、CMV腸炎自体に対する治療法をいかに実施するかは個々の症例によって判断が異なり画一的治療基準を提示するのは困難と思われた。しかし、潰瘍性大腸炎の診療に際してはCMV腸炎の合併の有無に注意すると共に、いかに対処するかを検討することは今後もさらに重要性を増すと多くの専門医が

認識していることから、炎症性腸疾患専門医ばかりでなく広く一般臨床医に対しても炎症性腸疾患の診療に際し理解すべき重要事項のひとつと考えられる。

そのような意味から、一般臨床医がCMV腸炎合併潰瘍性大腸炎症例の理解を深めることを目的に、本プロジェクト参加施設で経験した症例集の制作を試みた。本症例集はCMV腸炎自体の治療法を呈示するのではなく、潰瘍性大腸炎難治化にCMV腸炎併発した症例の診療実例の呈示を目的とした。本プロジェクト参加メンバーのご協力で統一した書式にまとめ、症例の臨床像・内視鏡像・診断法・治療法をわかりやすくまとめていただいた。さらにそれぞれの症例を読者にわかりやすくする目的で類型化しまとめて編集した。その際に用いた“特徴ある”臨床経過・内視鏡像という意味は、発症機序・病態の詳細が不明な現時点では病像の特徴を断定できないことから、既に述べたアンケート調査に基づき多くの施設から報告された、長期ステロイド投与、高齢者、内視鏡観察時に認められる深掘れ潰瘍、治療経過中の再燃時、といった多くの施設で認められた最大公約数的共通項に基づいているに過ぎず、確信的特徴とは言いきれないことをご理解していただきたい。また、治療法に関しては個々の症例によっていかに治療するか判断が分かれることも、症例集から学んでいただければ幸いである。

本症例集を参考にして、潰瘍性大腸炎難治症例の診療に際しCMV腸炎の合併が存在する可能性を認識し、治療に際し大いに参考にしていただくことを希望する。今後、本症例集の発刊を出発点にして難治性潰瘍性大腸炎におけるCMV腸炎の存在診断・臨床的特徴・治療法の確立に向けた新たな研究に進展することに本症例集が寄与することを切望する。

炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎)合併サイトメガロウイルス腸炎の
診断と治療コンセンサス作成プロジェクト

研究分担者 鈴木 康夫
東邦大学医療センター佐倉病院

1

高齢発症・CMV陽性化による重症化例

■患者背景

78歳男性。

■臨床経過

平成21年11月発症、12月前医受診、潰瘍性大腸炎の診断。入院後5-ASA、絶食、中心静脈栄養、抗生剤投与にて改善せず、紹介入院。入院後一時的に1mg/kgのPSLに反応したものの、再度悪化したためシクロスポリン持続静注療法による加療を開始した。シクロスポリン投与開始時点でのCMVが陽性が判明し、ガンシクロビル500mg/日14日投与とした。次第に軽快し、CMV-antigenemiaも陰性化し、約1ヶ月後便潜血反応も陰性化した。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①直腸は炎症、浮腫が主体であり深掘れ潰瘍はない。横行結腸に広範な粘膜脱落を認める。
- ②直腸に広範な深掘れ潰瘍が出現、横行結腸には広範囲な粘膜脱落を認める。
- ③直腸、横行結腸とも上皮化が認められ、潰瘍底が盛り上がりつつある。

■CMV存在診断法

- ①増悪時:CMV-antigenemia (C10-C11) 6, 5
- ②治療後:CMV-antigenemia (C10-C11) 0, 0
- ③治療後(第 21病日):CMV-antigenemia (C10-C11) 0, 0

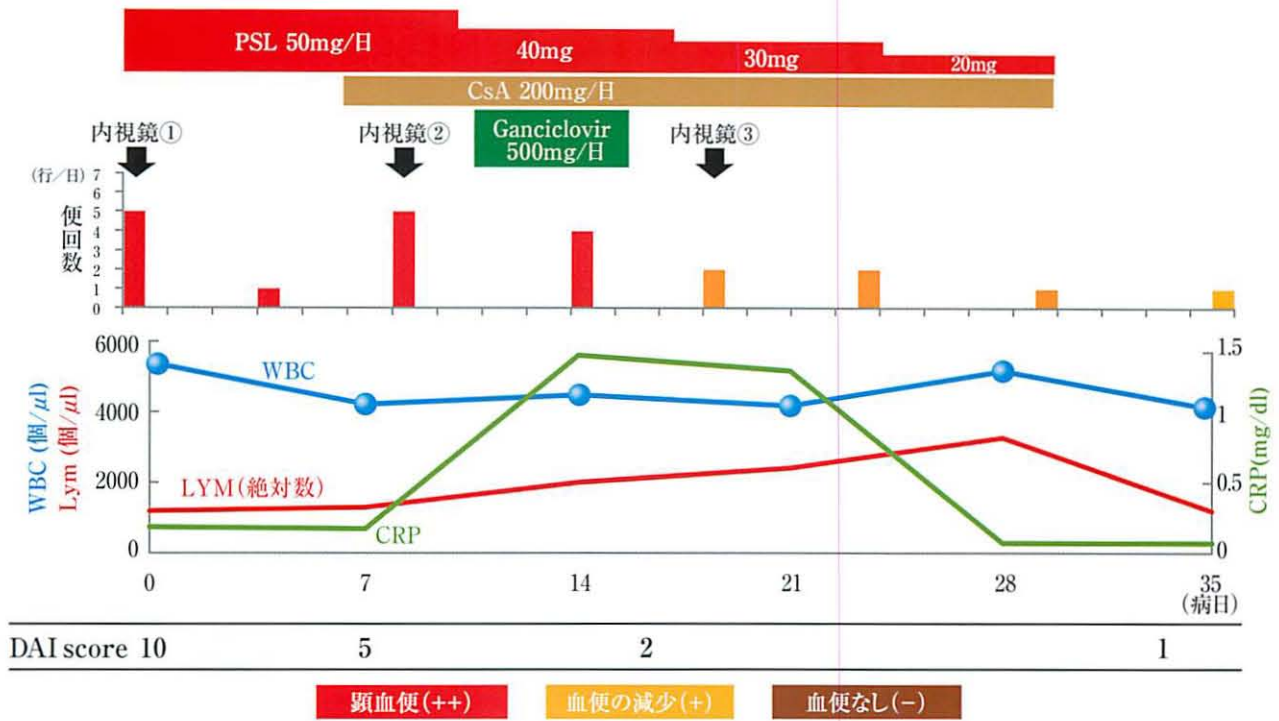
■病理所見

crypt atrophy, crypt distortion, severe mucin depletion, severe chronic inflammation, basal plasmacytosis,を連続性に認める。また、distal Panate cell metaplasia, crypt abscessを認める。好酸球浸潤を認めない。活動性潰瘍性大腸炎の所見、UCの確率99%、ステロイド依存性・抵抗性の確率63%

◎ 診断のポイント

一時的にステロイドに反応したものの増悪、特に直腸で深掘れ潰瘍が出現している。CMV感染による腸病変は深掘れ、地図状、円形潰瘍を呈することが多く、積極的にCMV検索を検討する必要がある症例である。

■経過表



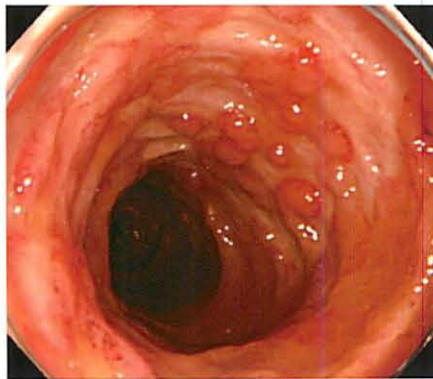
■内視鏡所見

[横行結腸]

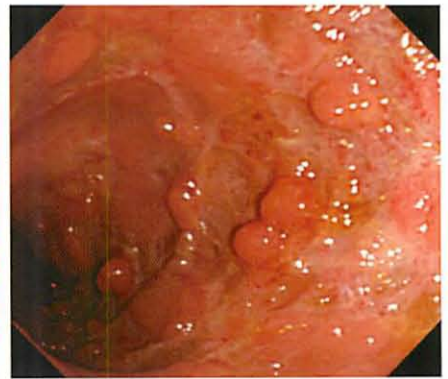
①



②



③

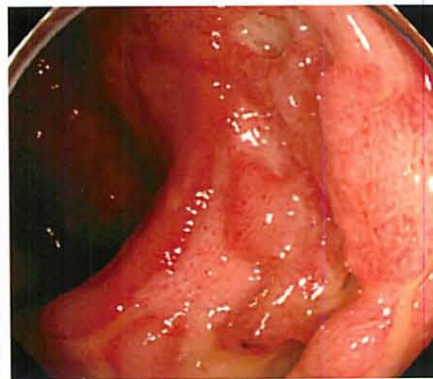


[直腸]

①



②



③



2

■ ■ ■ ■ 特徴的な臨床経過をたどり、抗ウイルス薬が有効であった症例

抗ウイルス薬と タクロリムス併用例

30代 | 女性

■患者背景

2000年発症の全結腸炎型のUC患者。

5-ASA製剤の内服、注腸、免疫調節薬などで経過観察されていた。

平成21年5月より排便回数8回/日と増加し、血便も増悪した。外来にてPSL30mg/日の内服を開始したが、症状の改善なく入院となった。

■臨床経過

入院後、TPN下に絶食とし、PSL60mg/日を投与し、タクロリムスの投与を開始した。入院5日目にCMV感染が陽性であったためガンシクロビル500mg/日の投与を行った。

その後、症状軽快し寛解導入が得られた。寛解維持のため第37病日よりアザチオプリン25mg/日の内服を開始し、退院となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①治療前：直腸からS状結腸にかけて大きな潰瘍が多発している(CMV陽性)。
- ②治療後：不整形の潰瘍が多発しているが、浮腫は軽快している。
- ③治療後8週間：治療強化することなく、潰瘍は消失した。

■CMV存在診断法

生検でのみ陽性

第14病日の内視鏡での生検にてCMV陽性。

第34病日の採血にてC7-HRP、C10は陰性であった。

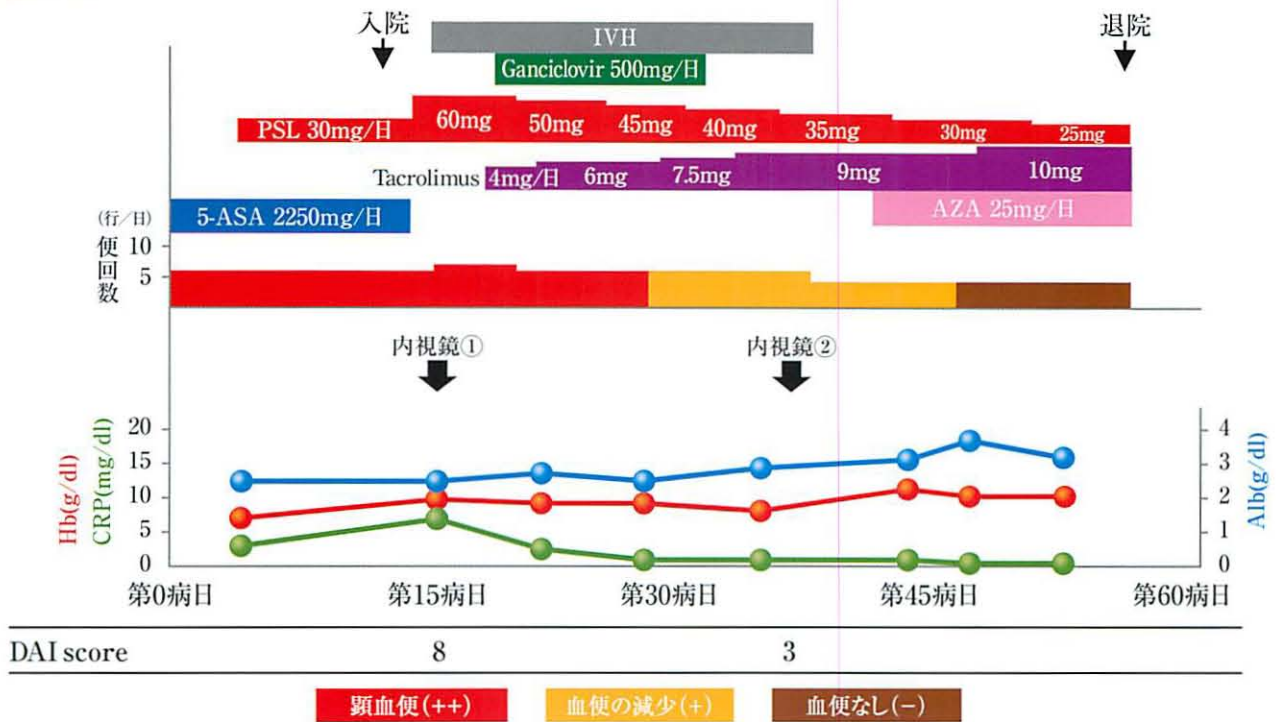
■病理所見

慢性活動性炎症、陰窩膿瘍、杯細胞の減少を認めUCに矛盾しない組織像。核内封入体を認め、免疫染色で抗CMV抗体陽性であった。

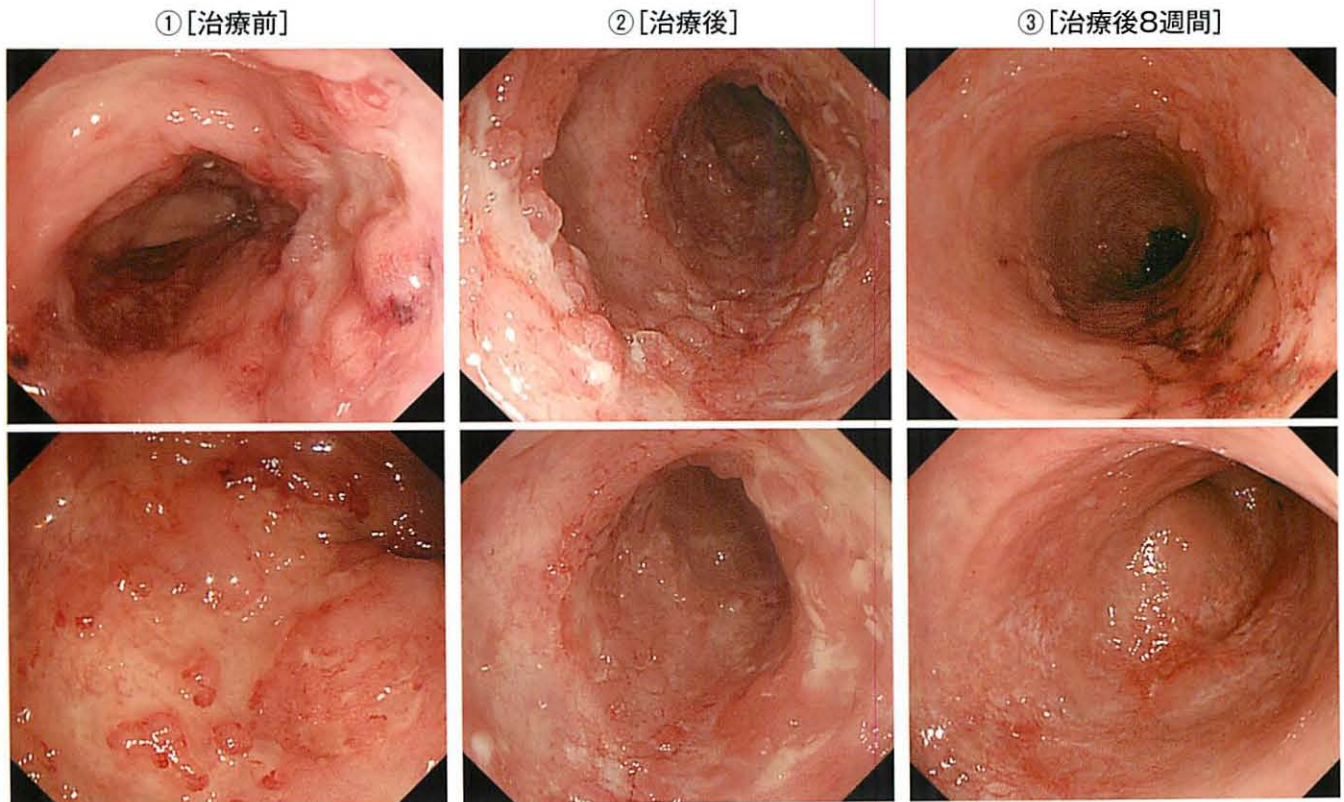
◆ 診断のポイント

PSLの投与による症状の改善は乏しく、内視鏡にて全周性に大きな潰瘍があり、CMV感染の関与が強く疑われた。内視鏡での生検にてCMV陽性であり、ガンシクロビルの投与を行った。その後、症状、内視鏡所見とも改善している。ガンシクロビルとタクロリムスにて寛解となった症例である。

■経過表



■内視鏡所見



3

■ ■ ■ ■ 特徴的な臨床経過をたどり、抗ウイルス薬が有効であった症例

抗ウイルス薬とステロイド併用例

70代 | 男性

■患者背景

1995年発症の全結腸炎型のUC患者。

5-ASA製剤の内服、ステロイド内服などで経過観察されていた。

2010年2月、ステロイド漸減中に症状が再燃し、5回/日と血便が増悪したため入院となった。

■臨床経過

入院後PSL50mg/日の内服を開始した。採血、生検結果よりCMV感染を認めた。

PSLの投与にて血便は軽快したが、排便回数の改善に乏しいためガンシクロビル500mg/日の投与を開始した。

その後、症状は軽快し寛解導入が得られた。

■内視鏡所見に対するコメント

①入院前：発赤、浮腫、粘膜粗糙、樹枝状潰瘍を認める。

②治療前：生検を施行しCMV陽性であった。

③治療後：発赤、浮腫、樹枝状潰瘍は残存するが、血管透見のある肉芽が増生している。

■CMV存在診断法

生検、antigenemiaとも陽性

第10病日の内視鏡での生検にてCMV陽性。

第3病日の採血ではC7-HRP 1/27000個、C10 陽性(4)。

第25病日の採血でC7-HRP陰性、C10 陽性(1)。

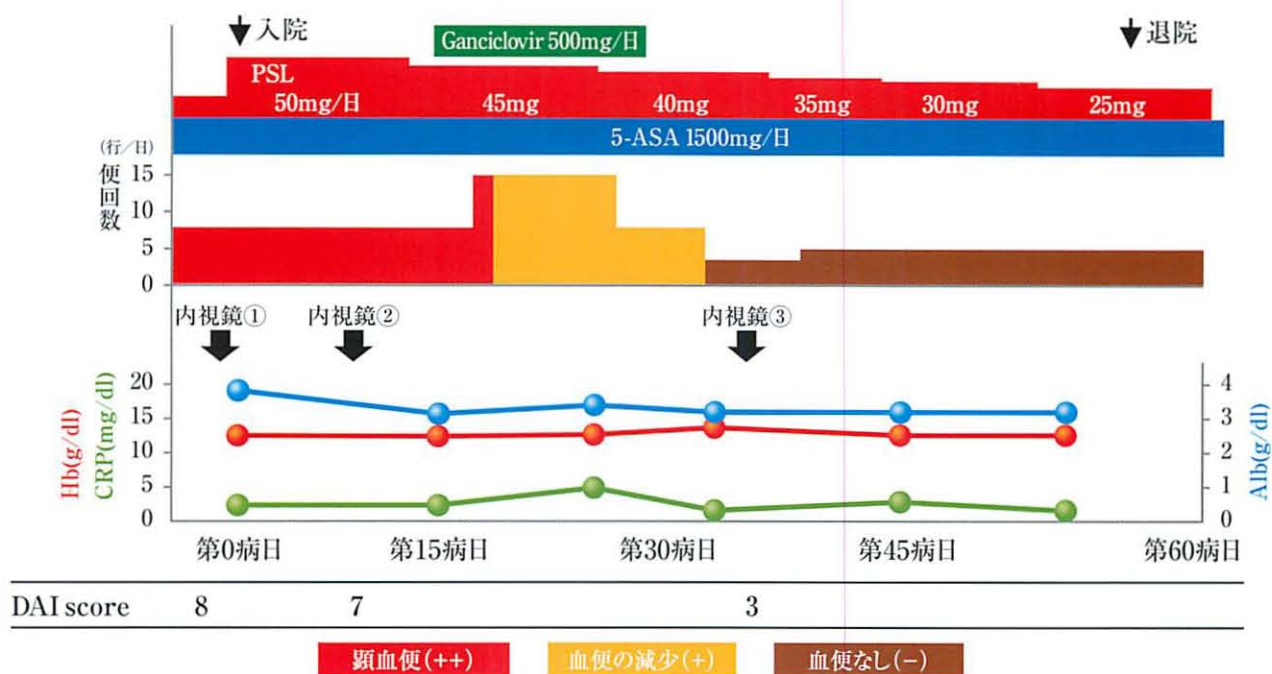
■病理所見

慢性活動性炎症、陰窩炎、陰窩の歪み、杯細胞の減少を認めUCに矛盾しない組織像。免疫染色でCMV陽性細胞がみられた。

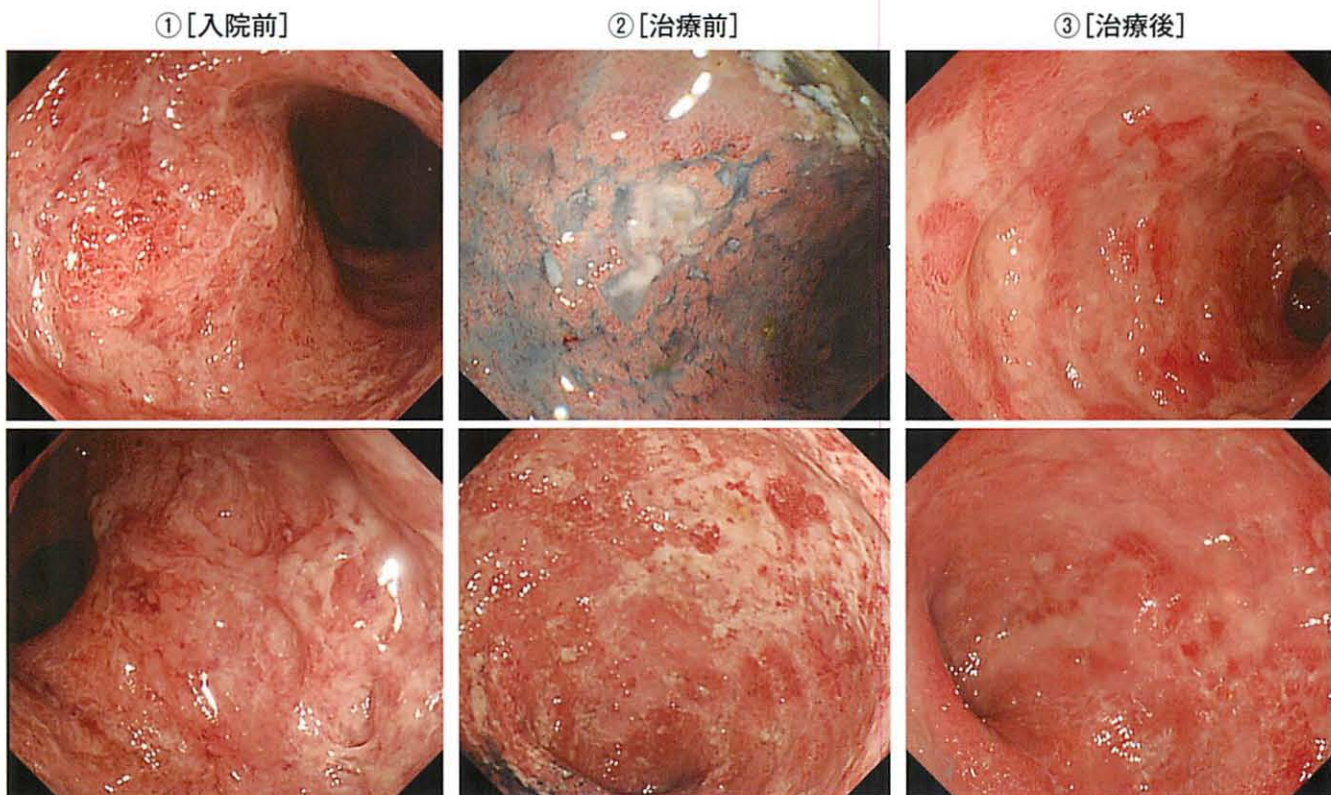
◎ 診断のポイント

血便の増悪、炎症反応の上昇ありPSLを増量し症状は改善傾向であった。
CMV陽性に対してガンシクロビルの投与が、寛解導入を促した症例である。

■経過表



■内視鏡所見



4

■ ■ ■ ■ 特徴的な臨床経過をたどり、抗ウイルス薬が有効であった症例

抗ウイルス薬と CAPでの奏功例

30代 | 女性

■患者背景

1990年発症の左側結腸炎型のUC患者。

近医にて経過観察されていたが、平成14年粘血便、腹痛、発熱、関節痛が出現した。TPN、ステロイド強力静注や白血球除去療法を施行したが症状の改善がなく、またC7-HRP陽性でありCMV感染合併のため当科へ紹介入院となった。

■臨床経過

入院後CMV感染陽性であったためガンシクロビル500mg/日の投与を開始した。その後排便回数は著明に改善し、腹痛、血便も改善した。内視鏡上も潰瘍は著明に改善していた。ステロイド減量目的にてGMAを5回行い退院となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①治療前：不整形および縦走傾向の潰瘍が多発し、CMVの関与が疑われる。
- ②知慮後：発赤や樹枝状潰瘍はあるものの、潰瘍は治癒傾向である。
- ③治療後6週間：潰瘍は消失し、癒痕が多発している。

■CMV存在診断法

antigenemiaのみで陽性

内視鏡での生検ではCMVは検出されなかった。

第0病日の採血にてC7-HRP 1/31000個であった。

第24病日の採血ではC7-HRP陰性となった。

■病理所見

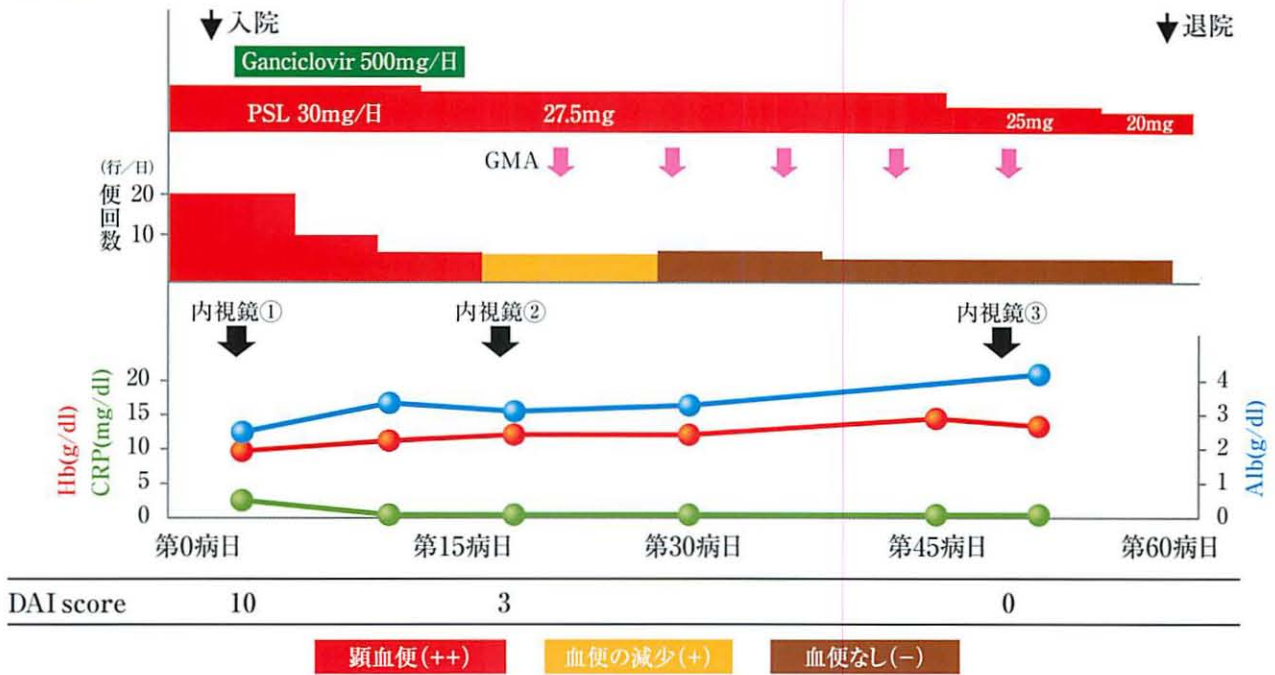
慢性活動性炎症、陰窩膿瘍、杯細胞の減少、パネート細胞化生を認め、活動期のUCに矛盾しない組織像。HE染色および免疫染色ではCMV感染は明らかでない。

▶ 診断のポイント

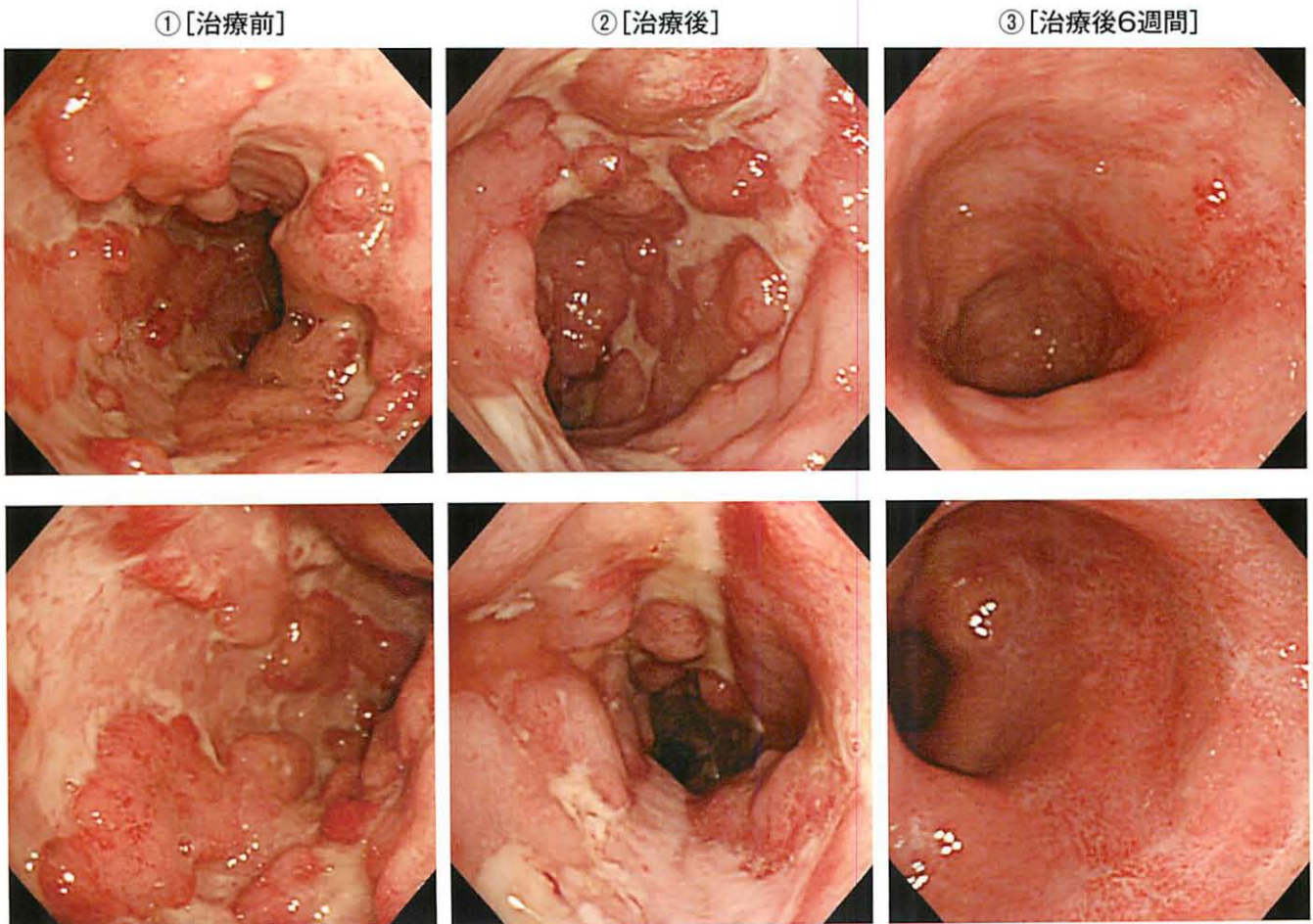
ガンシクロビルの投与目的で当院へ紹介入院となった症例。

ガンシクロビル投与後に症状、内視鏡所見とも寛解し、ガンシクロビルが奏功した症例である。

■経過表



■内視鏡所見



5

■ ■ ■ ■ 特徴的な臨床経過をたどり、抗ウイルス薬が有効であった症例

タクロリムスとガンシクロビルの投与が有効であった一例

56歳 | 男性

■患者背景

6年前に粘血便を認め、潰瘍性大腸炎と診断され、ステロイド注腸で加療されていた。2010年4月中旬ころより再燃し、前医に入院となった。PSL 40mg/日の投与およびLCAPが施行されたが、症状は改善せず、下痢や粘血便が持続するため、当院へ転院となった。

■臨床経過

ステロイド抵抗例と考え、タクロリムスの投与を開始した。しかし、39度台の発熱が続き、CMV-antigenemia陽性、生検の免疫組織染色でもCMV陽性所見を認めたため、ガンシクロビルの投与も開始したところ、発熱、便回数、血便は著明に減少した。その後、CMV-antigenemiaおよび組織CMVの陰性化を確認し、ガンシクロビルを中止した。タクロリムス内服継続のまま退院となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：粘膜が広範に脱落している。
- ②治療後：粘膜は上皮化し、炎症性ポリープを認める。

■CMV存在診断法

CMV-antigenemia (4,1)
CMV免疫組織染色陽性

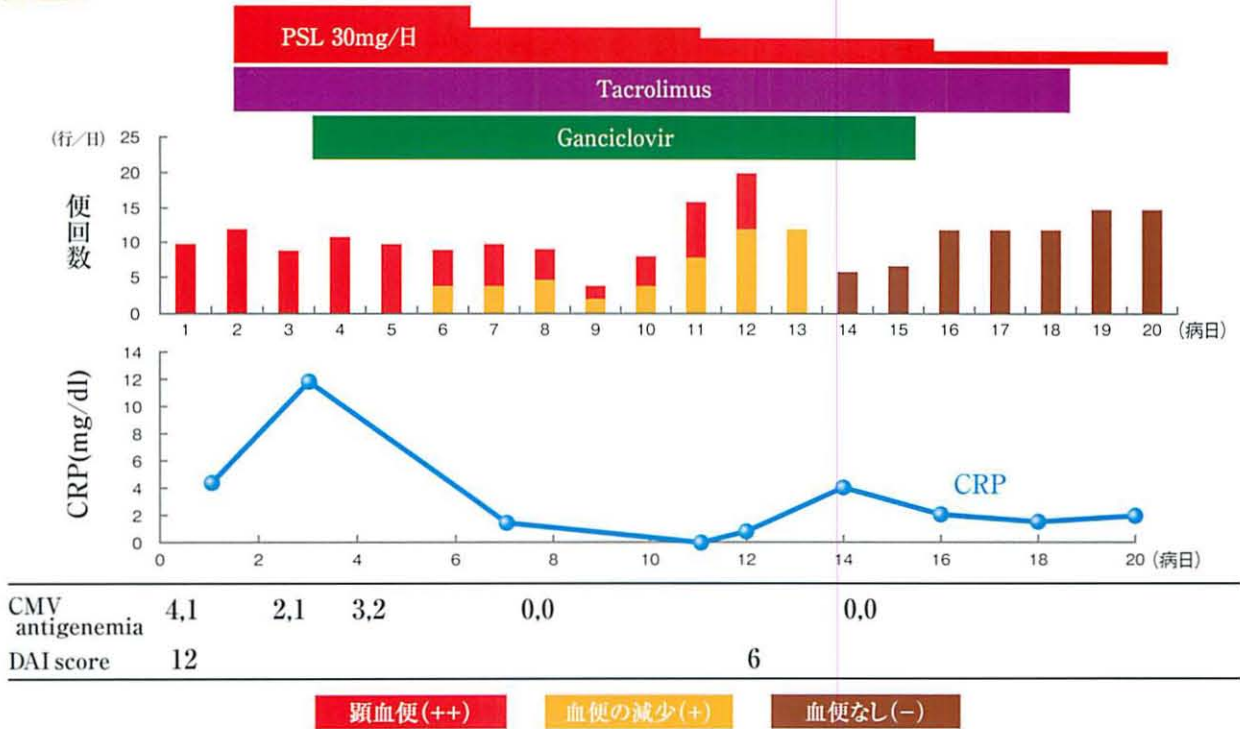
■病理所見

慢性炎症性細胞浸潤。陰窩膿瘍あり。Goblet cell depletionあり。CMV陽性細胞を免疫染色で少数認める。

◆ 診断のポイント

CMV-antigenemia陽性、大腸生検組織のCMV免疫染色陽性であり、タクロリムスに加え、抗ウイルス薬の投与を行ったところ症状は改善した。

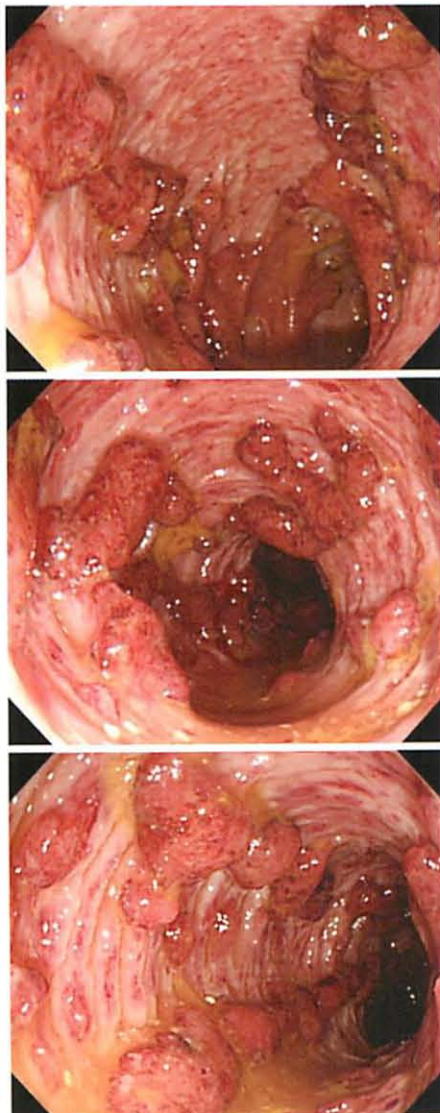
■経過表



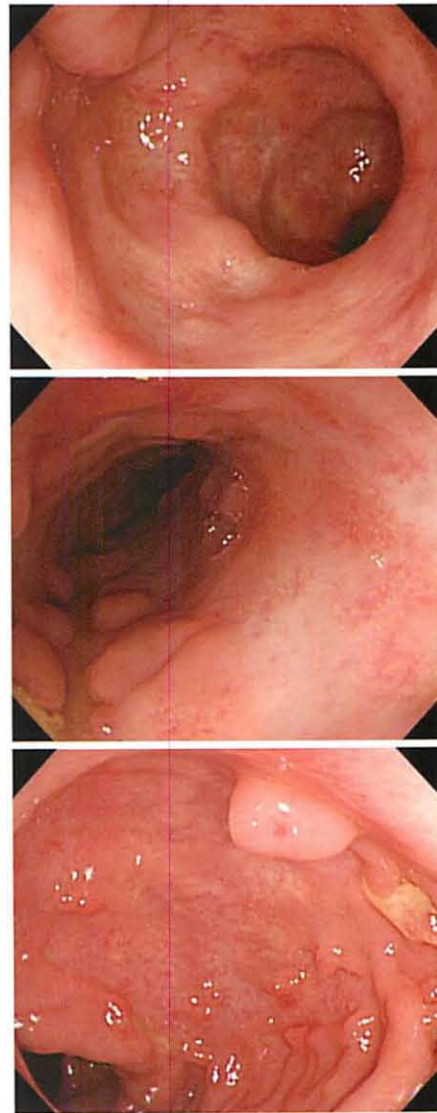
顕血便(++)
血便の減少(+)
血便なし(-)

■内視鏡所見

①[入院時]



②[治療後]



6

■ ■ ■ ■ 特徴的な臨床経過をたどり、抗ウイルス薬が有効であった症例

ステロイド治療により CMV再活性化した症例

34歳 | 女性

■患者背景

4年前発症の左側大腸炎型潰瘍性大腸炎の患者。1ヶ月前から排便回数増加、下血を認め、内視鏡検査で中等症再燃と診断され前医に入院。ステロイド全身投与、GMA療法で一旦症状改善傾向見られたが、下痢・下血の再燃を認めたため紹介、転院となった。

■臨床経過

PCRおよびantigenemiaでCMV陽性が判明したため、ガンシクロビル500mg/日を開始し、ステロイドは減量、中止とした。その後、寛解となり第33病日に退院となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：深掘れ潰瘍や粘膜脱落がみられ、易出血性も認めた。
- ②治療後：潰瘍の癒痕化や潰瘍底の盛り上がりが見られた。易出血性も消失していた。

■CMV存在診断法

- ①入院時：CMV-DNA陽性(大腸)、
CMV-antigenemia (C7-HRP) 陽性
- ②治療後：CMV-DNA陽性(大腸)、
CMV-antigenemia (C7-HRP) 陰性

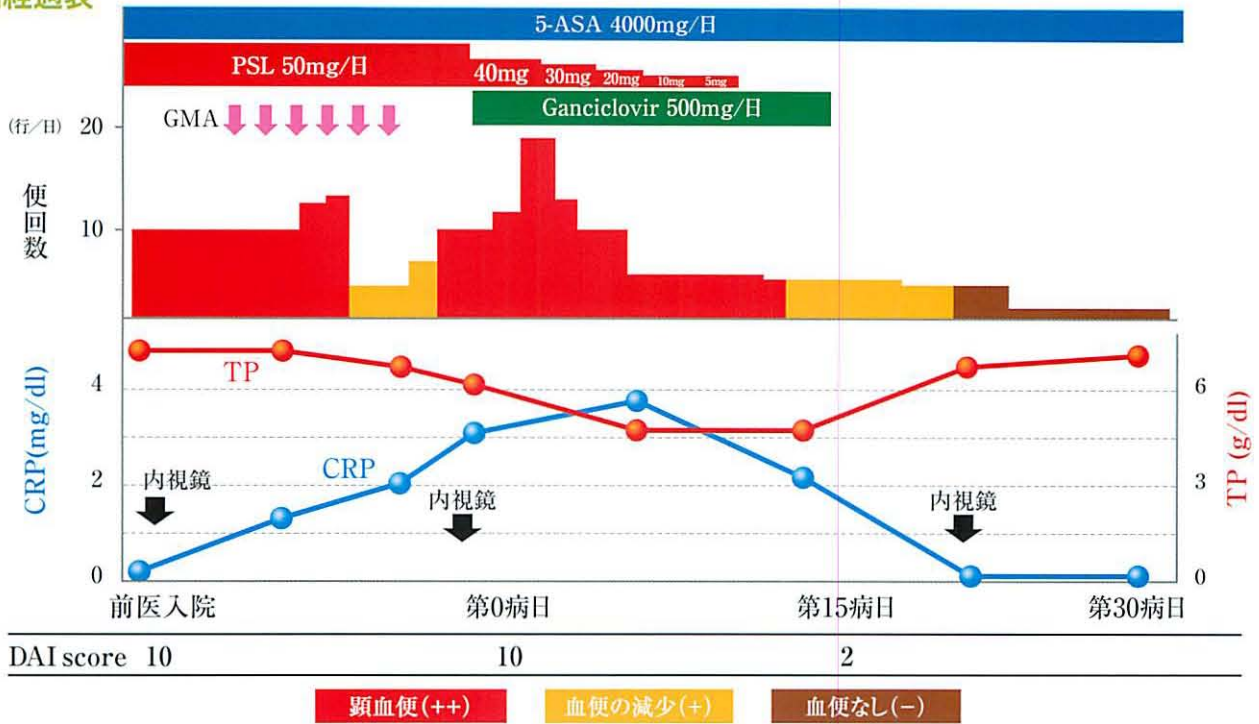
■病理所見

高度の好中球・リンパ球・形質細胞浸潤、血管増生からなる炎症性肉芽組織形成が見られる。潰瘍性大腸炎活動期、Matts Grade5に相当。免疫組織染色でCMVは陰性。

○ 診断のポイント

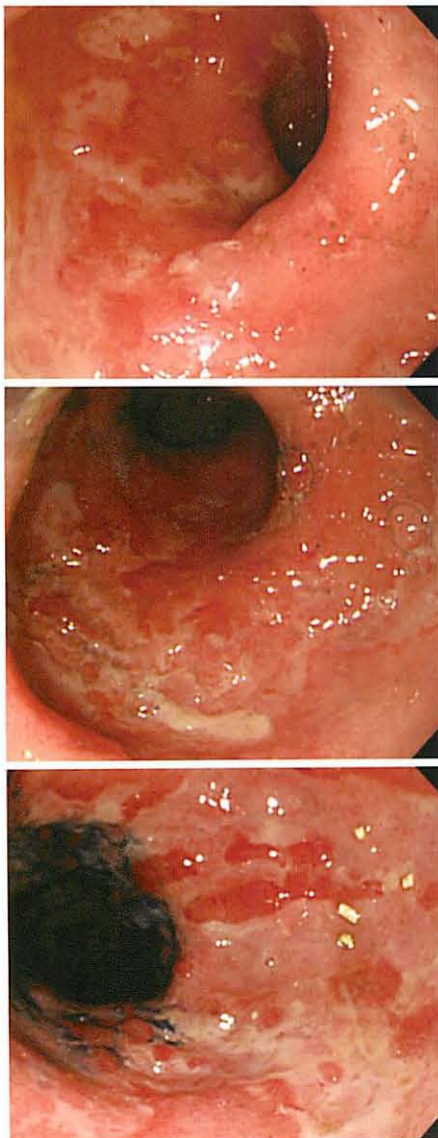
前医でステロイド治療を施行されていたこと、内視鏡所見で深掘れ潰瘍や粘膜脱落を認めたことより、CMV再活性化が強く疑われた。

■経過表

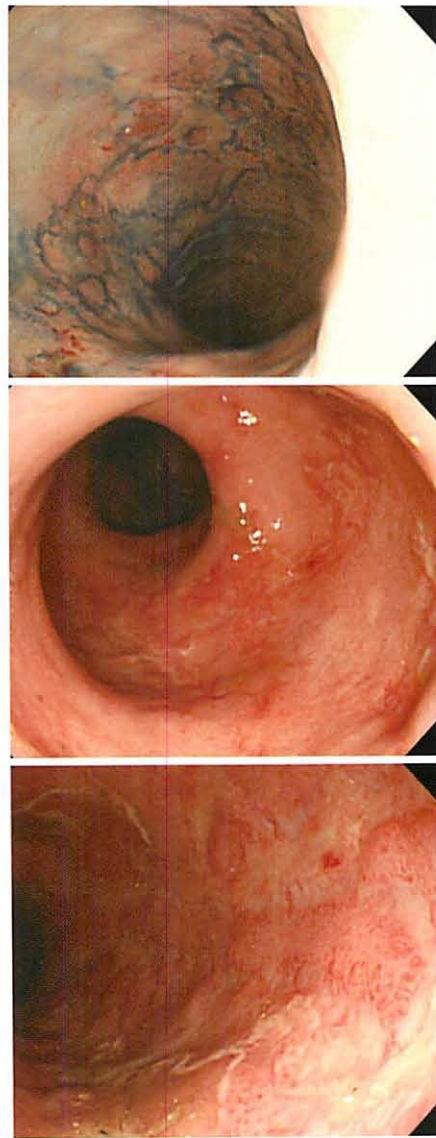


■内視鏡所見

① [増悪時]



② [治療後]



7

■ ■ ■ ■ 特徴的な臨床経過をたどり、抗ウイルス薬が有効であった症例

抗ウイルス薬治療で寛解となった ステロイド未使用、高齢者症例

77歳 | 男性

■患者背景

3年前発症の左側大腸炎型潰瘍性大腸炎の患者。ステロイド治療歴はなし。多発胃潰瘍のため入院中であった。入院後より排便回数増加を認めるため、大腸内視鏡を施行したところ、左側結腸に重症再燃像を認めた。

■臨床経過

ガンシクロビル500mg/日を2週間投与したところ、すみやかに排便回数の減少が見られ、内視鏡所見も改善が得られた。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：境界明瞭な広範な粘膜脱落、類円形打ち抜き潰瘍を認めた。
- ②治療後：潰瘍底の上皮化、癒痕化を認め、易出血性も消失していた。

■CMV存在診断法

- ①入院時：CMV-DNA陽性(大腸)、
CMV-antigenemia (C7-HRP)陰性
- ②治療後：CMV-DNA陽性(大腸)、
CMV-antigenemia (C7-HRP)陰性

■病理所見

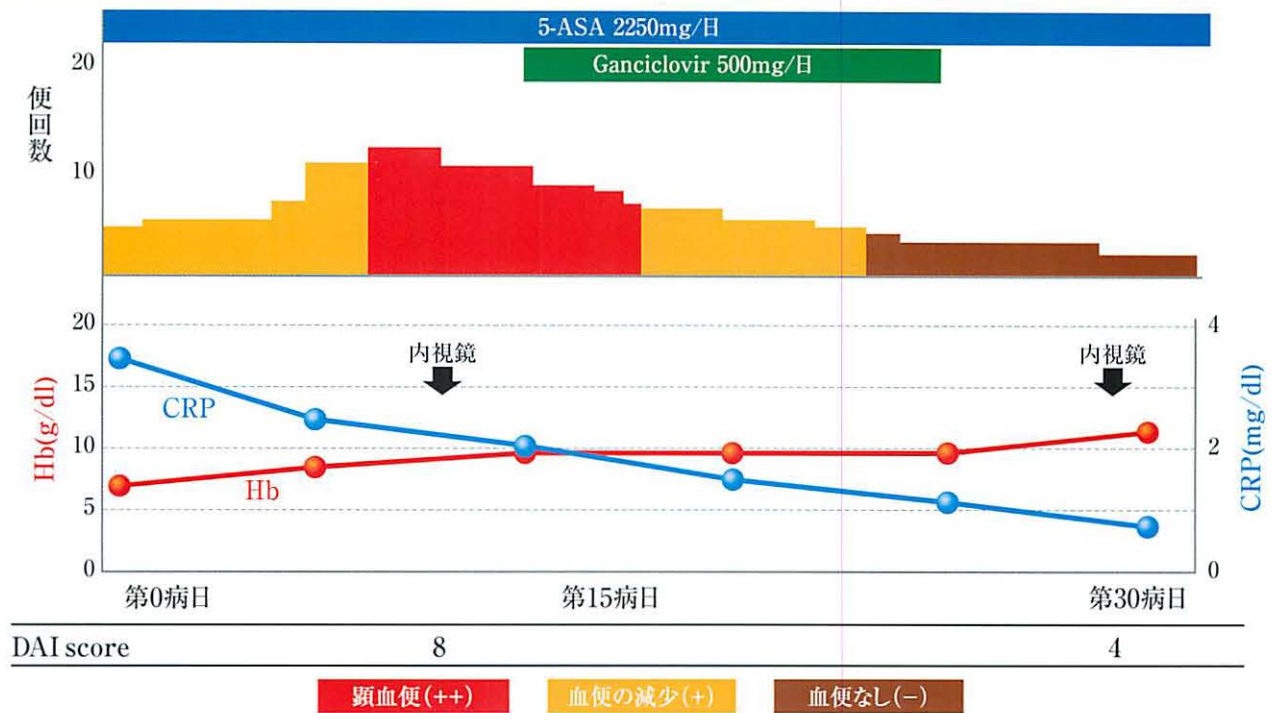
好中球を混じるリンパ球、形質細胞の活動性炎症細胞浸潤があり、腺管には走行不整、杯細胞の減少を認める。潰瘍性大腸炎、活動性重度。

CMVを疑わせる所見は認めない。

▶ 診断のポイント

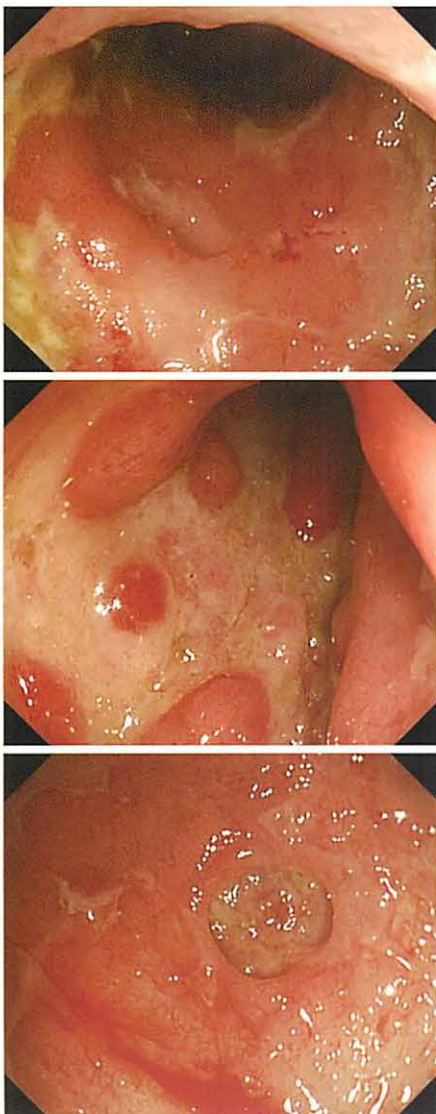
内視鏡所見で類円形の打ち抜き潰瘍や境界明瞭な粘膜脱落がみられ、CMV感染が強く疑われた。

■経過表



■内視鏡所見

① [増悪時]



② [治療後]



8

■ ■ ■ ■ 特徴的な臨床経過をたどり、抗ウイルス薬が有効であった症例

高齢UCのCMV治療症例

75歳 | 男性

■患者背景

3年前発症の左側大腸炎型潰瘍性大腸炎の患者。他院にて5-ASA製剤服用にて外来フォローされていたが、下痢、血便の症状増悪を認めたためベタメタゾン坐剤使用追加するも、下血、排便回数は増悪したため入院加療となった。入院後、プレドニゾン30mg、絶食、中心静脈栄養管理となるも改善認めないため当院紹介となった。

■臨床経過

入院後、ガンシクロビルおよびGMAによる加療を追加したところ、第3病日に血中CMV-antigenemia陽性が判明したため、PSLは症状の軽快とともに減量とした。ガンシクロビルは500mg/日を2週間継続、GMAは6回まで施行し、寛解導入が得られたため第30病日に退院となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：広範な深掘れ潰瘍を認め、広範囲に粘膜脱落を呈している。
- ②治療後：粘膜欠損を呈している部分も存在するが肉芽の盛り上がり、癒痕を呈している。明らかな白苔を伴う潰瘍はなく、発赤も軽度であり治癒期にある。

■CMV存在診断法

- ①第1病日：生検組織 CMV免疫染色 陰性
- ②第3病日：CMV-antigenemia (C10,C11) 陽性

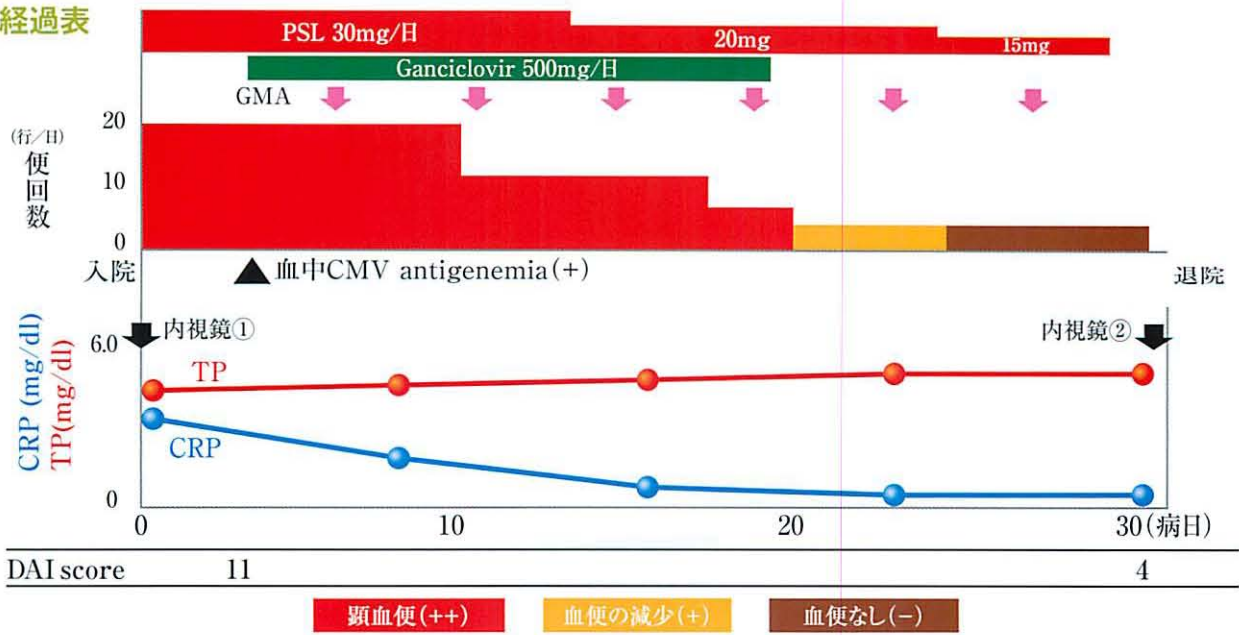
■病理所見

組織学的には、好中球もまじえた炎症細胞浸潤が目立つmucosaで、びらんと再生や、リンパ濾胞の形成もみられる。Cryptには減少、乱れを示し、goblet cellの減少を伴っている。Crypt abscessの形成はないが、cryptitisの像をみる。

▶ 診断のポイント

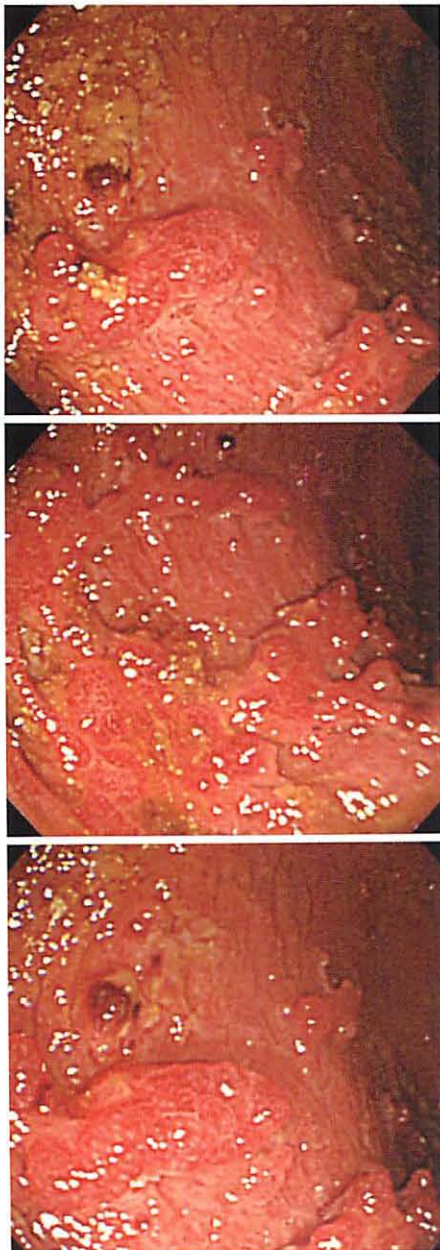
ステロイド抵抗性の潰瘍性大腸炎であり、高齢であることからCMV感染合併を考慮する必要がある。内視鏡的には、深掘れ粘膜欠損の像を呈しており、重症の所見である。

■経過表

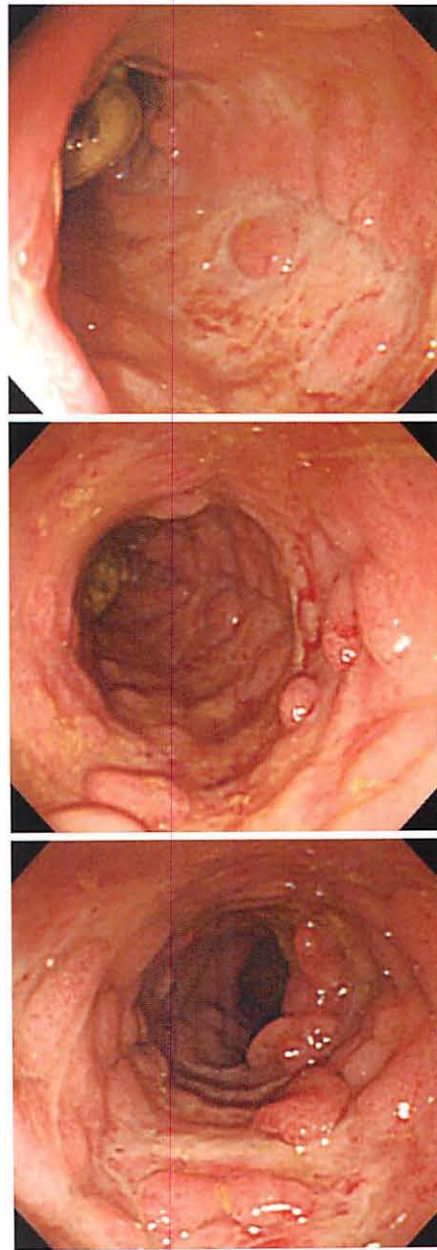


■内視鏡所見

① [入院時]



② [治療後]



9

■ ■ ■ ■ 特徴的な臨床経過をたどり、抗ウイルス薬が有効であった症例

重症UCにて CsA＋抗ウイルス薬併用

22歳 | 女性

■患者背景

1年前発症の全大腸炎型潰瘍性大腸炎の患者。1日10回以上の下痢、血便を呈した為、前医入院。入院後、絶食、補液、抗生剤投与を行なうも症状改善認めず、当院へ紹介となった。

■臨床経過

入院後、ガンシクロビルおよびシクロスポリン持続静注療法による加療を開始した。第3病日に血中CMV-antigenemia陽性が判明したためガンシクロビルは500mg/日で2週間継続とした。第5病日より症状軽快が認められ、シクロスポリンは2週間継続にて寛解導入が得られた。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：打ち抜き潰瘍を多数認めており、深掘れ潰瘍を呈してる。残存粘膜は発赤調で易出血性である。
- ②治療後：粘膜は顆粒状で浮腫は呈しているが発赤は軽度であり、易出血性は認めない。
部分により偽ポリポースを呈している
- ③退院3ヶ月後：粘膜の発赤はなく、血管網は枯れ枝状ではあり粘膜萎縮を呈しているが
血管透見性も認められる。またポリポース様変化を呈しているが寛解期の所見である。

■CMV存在診断法

- ①第1病日：生検組織 CMV免疫染色 陰性
- ②第3病日：CMV-antigenemia (C10,C11) 陽性

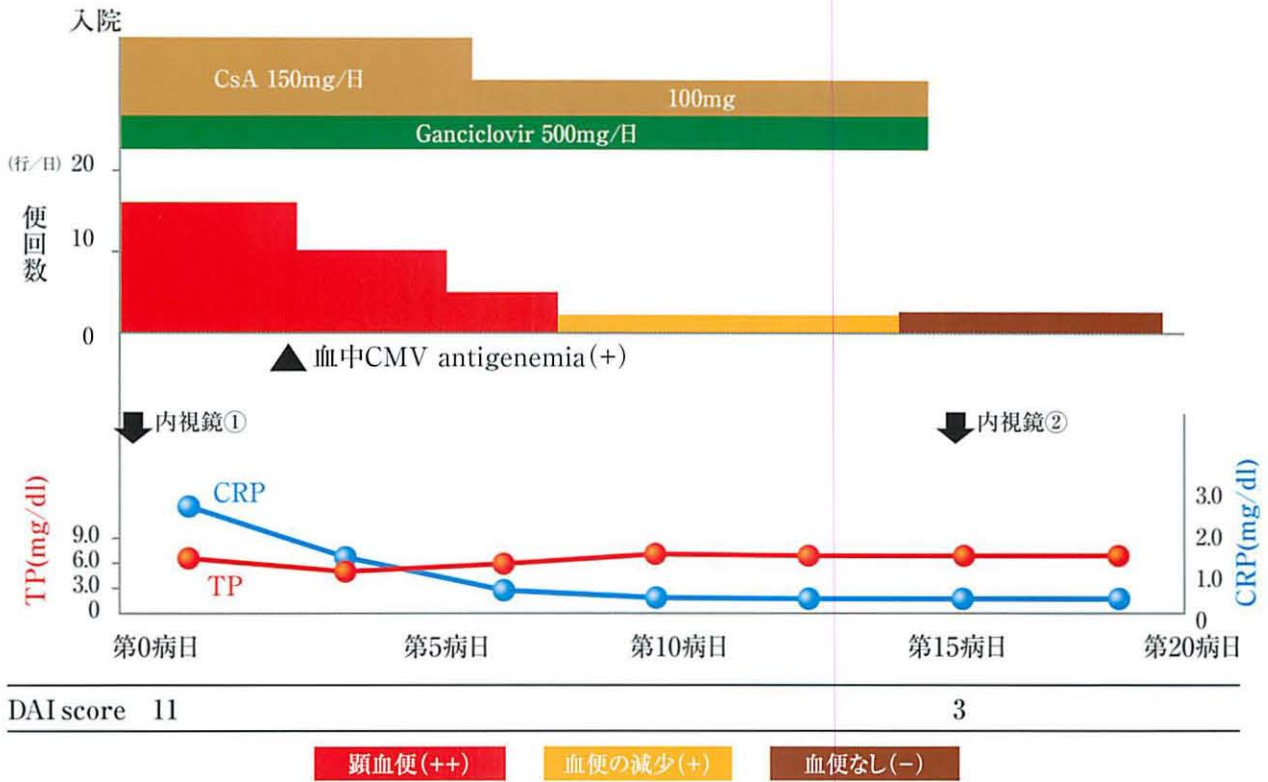
■病理所見

組織学的には、好中球をまじえた炎症細胞浸潤の強いmucosaで、Cryptには減少、乱れが目立つ。Crypt abscessの形成やgoblet cellの減少を伴っている。

◎ 診断のポイント

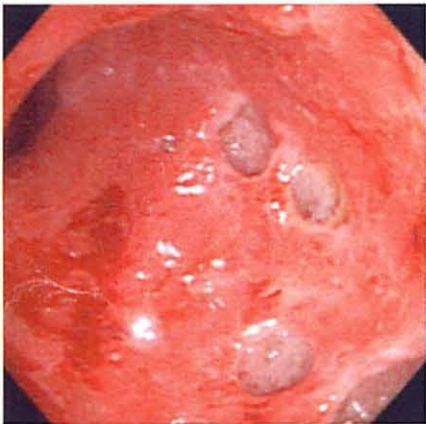
重症潰瘍性大腸炎に合併したCMV感染を疑う必要がある。ステロイド投与歴はないが、内視鏡像では打ち抜き潰瘍を認める活動性重度であるCMV合併を疑う所見。

■経過表

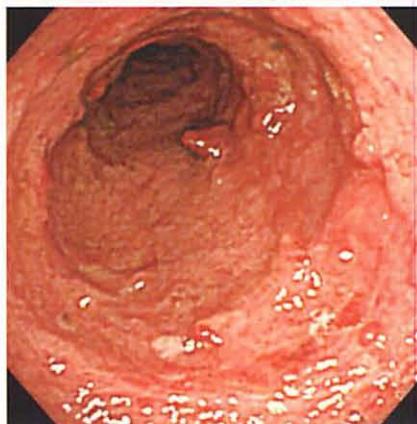
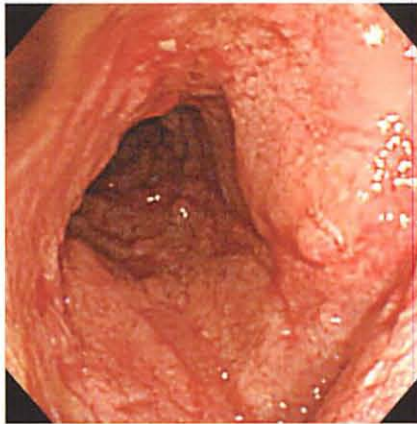


■内視鏡所見

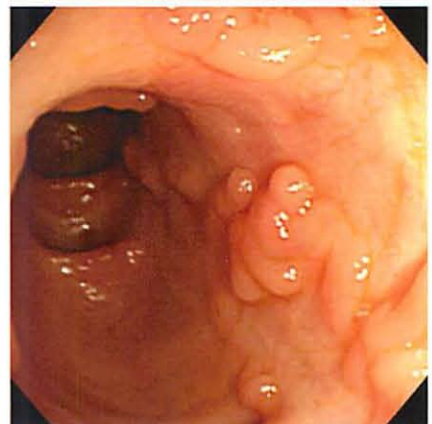
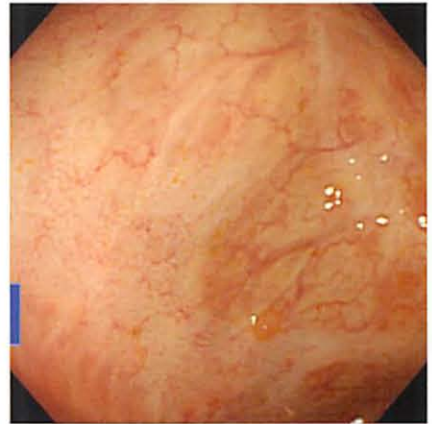
① [入院時]



② [治療後]



③ [退院3ヶ月後]



ステロイド抵抗性重症例 抗ウイルス薬著効例

28歳 | 女性

■ 患者背景

平成12年より時折血便みとめられていたが自然軽快するため放置していた。平成19年になり腹痛、下痢、血便が出現し前医入院。大腸内視鏡検査にて全大腸炎型潰瘍性大腸炎の診断となった。重症例につき絶食、中心静脈栄養管理、PSL60mg投与にて1週間治療を行なうも改善なく当院紹介となった。

■ 臨床経過

転院後CsAによる治療を開始。2週間加療をおこなうも寛解には至らず、血中CMV抗原陽性が判明しガンシクロビル投与したところ症状の軽減を認めた。

■ 内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：発赤、浮腫、びらん、易出血性を認める。粘膜は顆粒状であり、深掘れ潰瘍も呈している。
- ②治療後：偽ポリポーシスをみとめ粘膜の発赤は軽度。ところどころに粘膜欠損はみとめるが、活動性は軽度である。直腸粘膜は血管透見性もみとめられ寛解の所見である。

■ CMV存在診断法

- ①第3病日：CMV-antigenemia (C10,C11) 陰性
- ②第17病日：CMV-antigenemia (C10,C11) 陽性

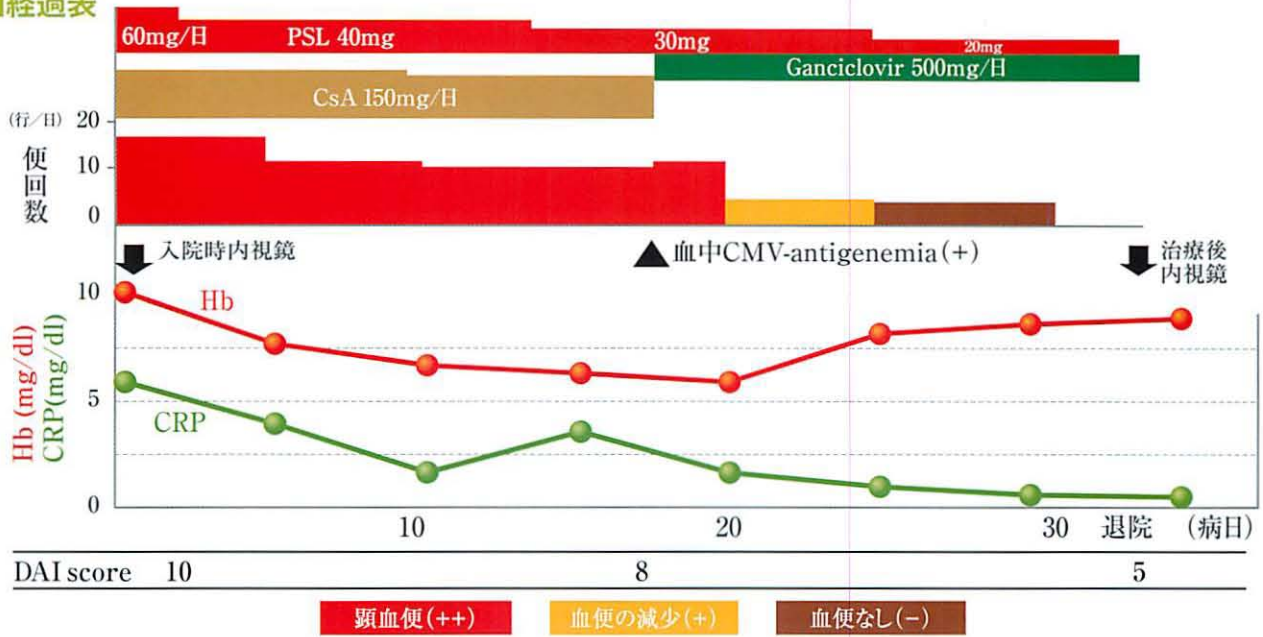
■ 病理所見

組織学的にはcryptのねじれが強く、間質に中等度の小円形細胞浸潤がみられるが、cryptやgoblet cellは比較的よく保存されている。多核白血球浸潤も乏しく、cryptitis/crypt abscessの所見もみられない。

● 診断のポイント

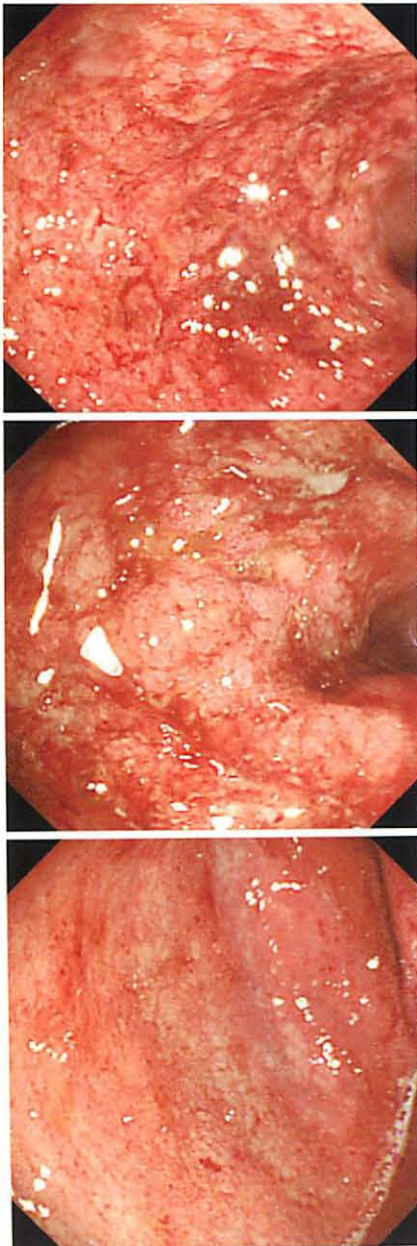
PSLやCsAの加療にては寛解に至らず、治療抵抗性の潰瘍性大腸炎である。治療経過中のCMV抗原陽性であり、ガンシクロビル投与にて症状の軽快、炎症所見の改善がみとめられた。内視鏡所見においても改善がみとめられた。

■経過表

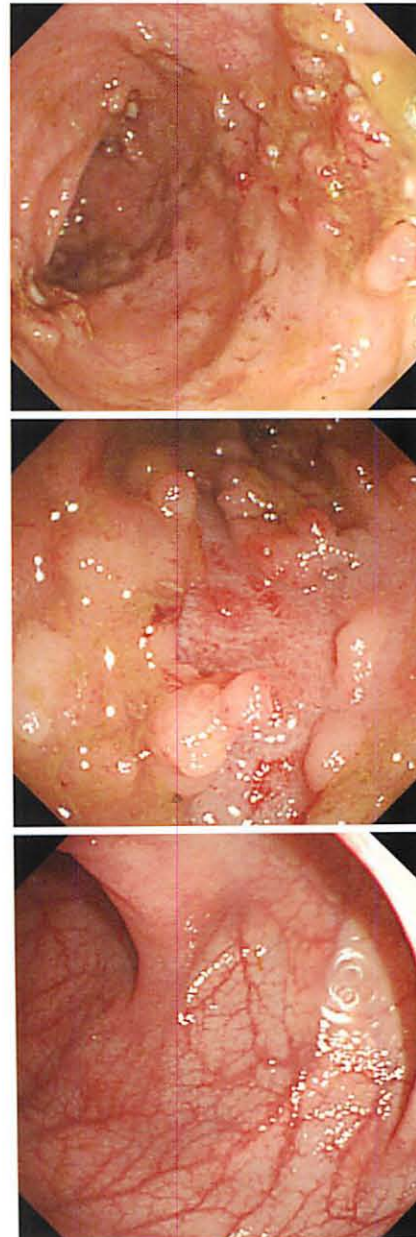


■内視鏡所見

①[入院時]



②[治療後]



ステロイド抵抗例 抗ウイルス薬著効例

41歳 | 女性

■患者背景

腹痛下痢血便が出現し前医入院。大腸内視鏡検査にて全大腸炎型の潰瘍性大腸炎の診断となった。入院加療のうえ絶食、補液対応をおこなうも症状改善せず、PSL20mg投与。下肢結節性紅斑も出現したため40mgに増量するも改善なく当院紹介となった。

■臨床経過

血中CMV抗原陽性につきガンシクロビル投与したところ症状の軽減を認めた。PSLは入院後よりテーパリングし治療対応としている。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：背景粘膜としての発赤、浮腫、びらんは軽度で深掘れ潰瘍を呈しており、縦走潰瘍をみとめる直腸粘膜はほぼ正常である
- ②退院後：偽ポリポーシスをみとめ粘膜の発赤はごく軽度潰瘍は癒痕化しており直腸粘膜では血管透見性もみとめられる。寛解の所見である

■CMV存在診断法

- ①第1病日：生検組織 CMV免疫染色 陰性
- ②第3病日：CMV-antigenemia (C10,C11) 陽性
- ③第14病日：CMV-antigenemia (C10,C11) 陰性

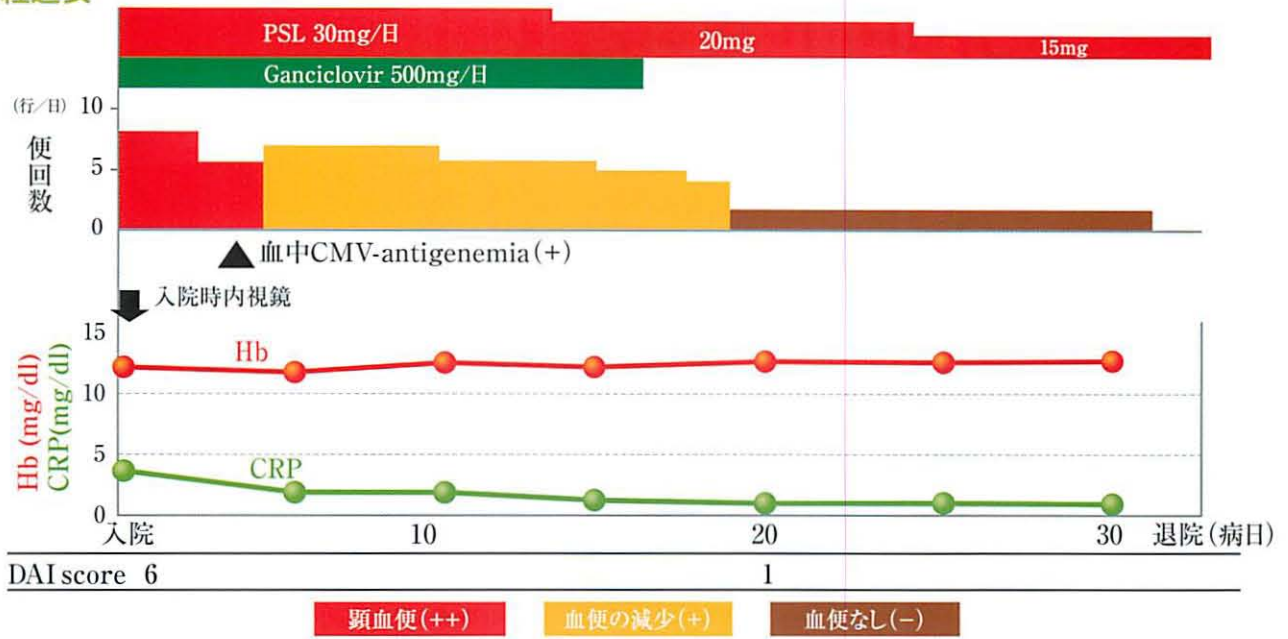
■病理所見

組織学的には、いずれも好中球をまじえた炎症細胞浸潤が目立つmucosa。Cryptには減少、乱れを示し、goblet cellの減少や、crypt abscessの形成を伴っている。なお免疫染色を行うもCMV(-)であった。

▶ 診断のポイント

PSLの加療にては症状の軽快はみとめられるも寛解に至らず、症状遷延。治療経過中のCMV抗原陽性でありガンシクロビル投与にて反応良好であり寛解導入、内視鏡所見においても改善がみとめられた。

■経過表

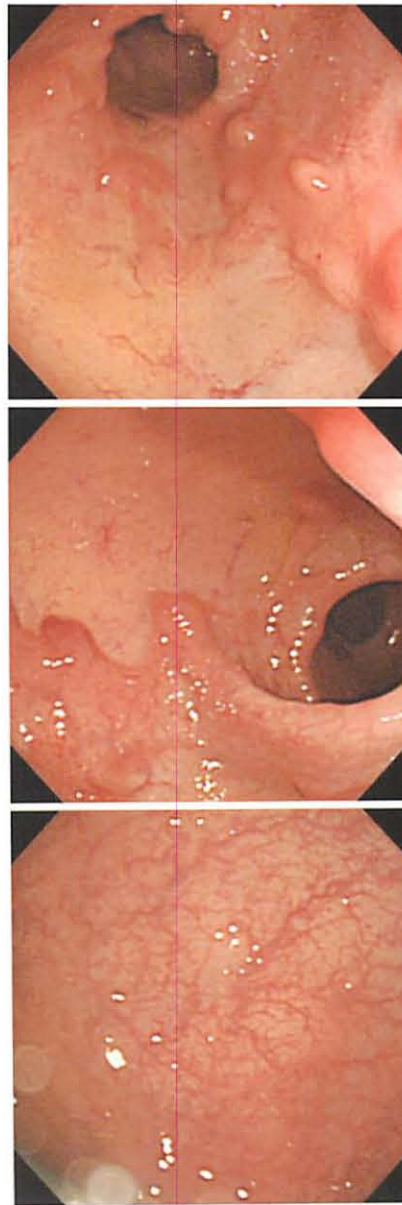


■内視鏡所見

①[入院時]



②[治療後]



ステロイド減量と 抗ウイルス薬治療

48歳 | 男性

■ 患者背景

平成6年発症左側大腸炎型大腸炎型の潰瘍性大腸炎 5-ASA3000mg、PSL10mg内服にて症状安定していたが、平成18年9月より血便、下痢増悪、PSL20mgに増量、ベタメタゾン坐剤追加処方となるも改善なく当院紹介となった

■ 臨床経過

血中CMV抗原陽性につきガンシクロビル投与したところ症状の軽減を認めた。PSLは減量可能であった。

■ 内視鏡所見に対するコメント

- ①発赤、浮腫、びらん、易出血性を認める 粘膜は顆粒状であり、打ち抜き潰瘍も呈している。
- ②活動性は軽度である 直腸粘膜は血管透見性もみとめられ潰瘍は癒痕化している部分もある。

■ CMV存在診断法

- ①第1病日：生検組織 CMV免疫染色 陰性
- ②第3病日：CMV-antigenemia (C7-HRP)陽性

■ 病理所見

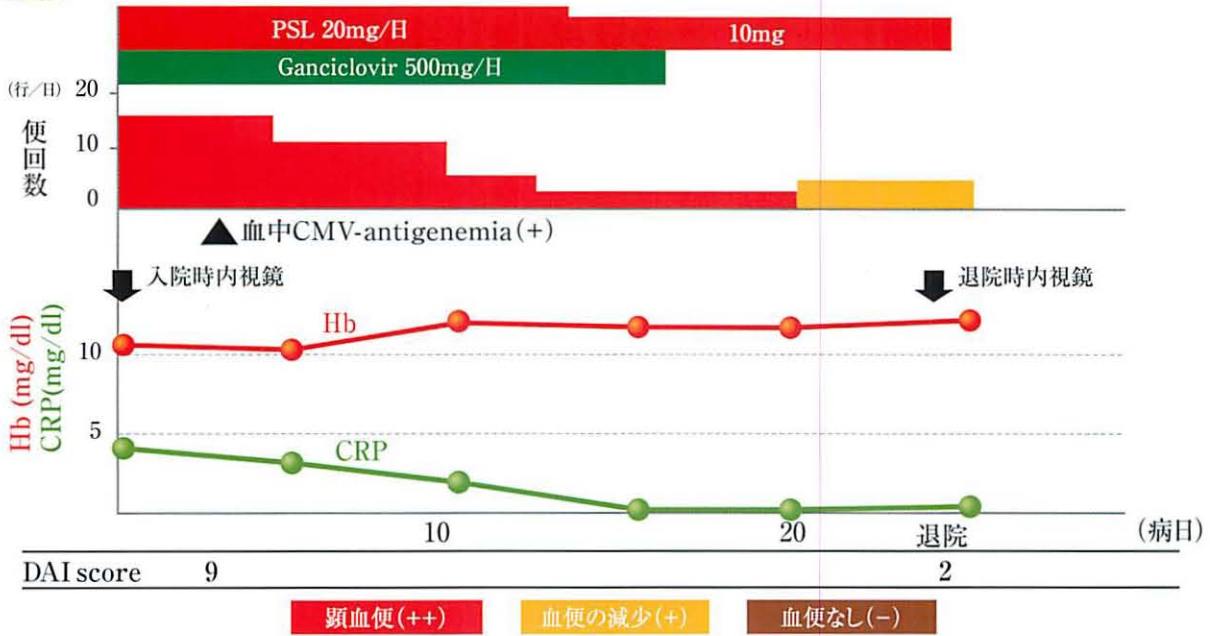
組織学的にも強いびらんと炎症性細胞浸潤を示して、破壊されている結腸粘膜で、U.C., active stageとして矛盾しない、CMVに対する免疫染色でも陽性細胞は認められない。

○ 診断のポイント

PSL依存例における症状持続と治療抵抗例でCMV抗原陽性であった。ガンシクロビル投与にて症状の軽快、炎症所見の改善がみとめられ内視鏡所見においても改善がみとめられた。

ステロイド抵抗性の潰瘍性大腸炎であり、臨床的にもCMV感染の合併を積極的に疑う必要がある。内視鏡的には、地図状潰瘍に加え、周囲粘膜の発赤および浮腫が目立つこともCMV感染の合併を疑う所見であり、積極的なCMV検索を行う必要がある。

■経過表



■内視鏡所見

① [入院時]



② [治療後]



ステロイド・免疫調節薬抵抗性の CMV陽性症例

68歳 | 女性

■患者背景

再燃寛解を繰り返した難治性潰瘍性大腸炎。タクロリムスにて寛解導入。その2年後に再び再燃。

■臨床経過

入院時、大腸内視鏡検査にて広範囲の潰瘍病変認め、大腸組織CMV-PCR陽性であった。抗ウイルス薬(ガンシクロビル)を2週間投与し、その後IFXを開始(0,2,6週投与)。開始4週後の大腸内視鏡検査では良好な粘膜治癒が得られ、寛解導入に至った。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：広範な地図状潰瘍を認め、再生上皮に乏しい粘膜である。
- ②治療後：潰瘍は癒痕しており、粘膜の発赤所見もほとんど認められない。

■CMV存在診断法

- ①入院時：CMV-DNA(大腸) 陽性(230 copies/mg DNA)、
CMV-antigenemia(C10-C11) 陰性
- ②治療後：CMV-DNA(大腸) 陰性、
CMV-antigenemia陰性

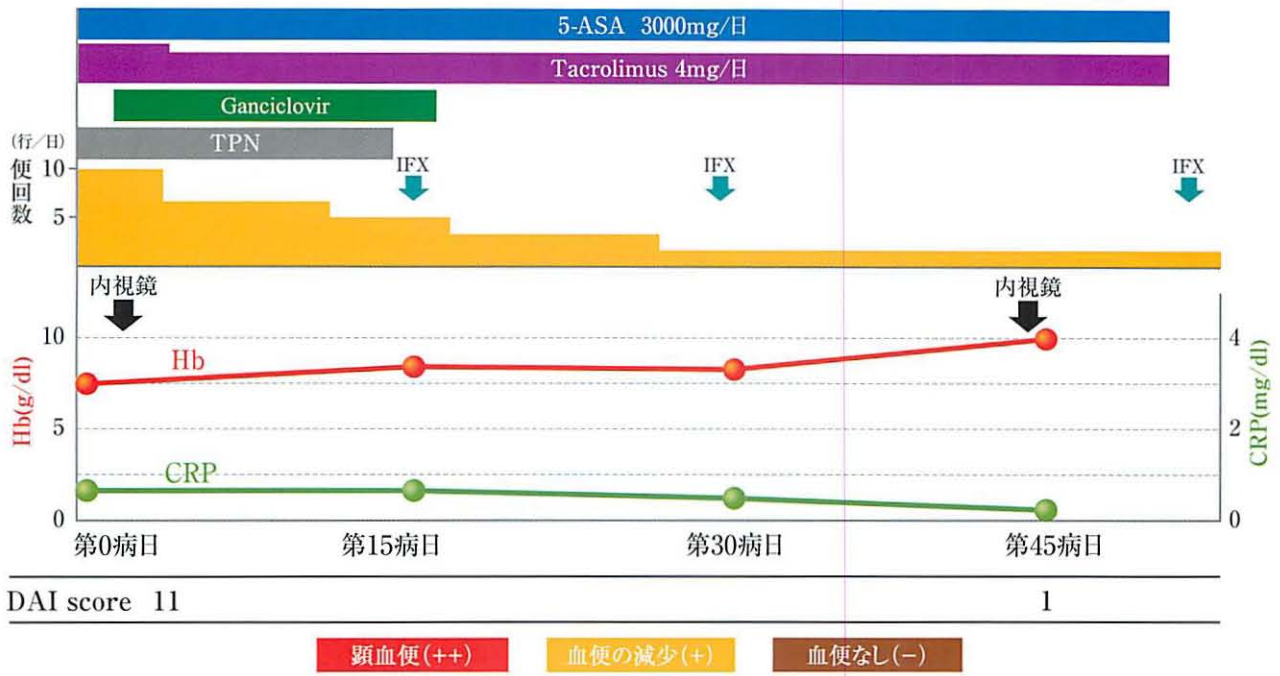
■病理所見

間質の浮腫著明で、好中球、好酸球浸潤も強い。明らかな陰窩膿瘍およびCMV感染を示唆する封入体は認めず。

▶ 診断のポイント

内視鏡所見にて広範囲の地図状潰瘍病変を認めた。CMV合併例に多いとされる地図状、円形潰瘍などの所見に合致しており、CMV-PCR検査を考慮すべき症例である。

■経過表

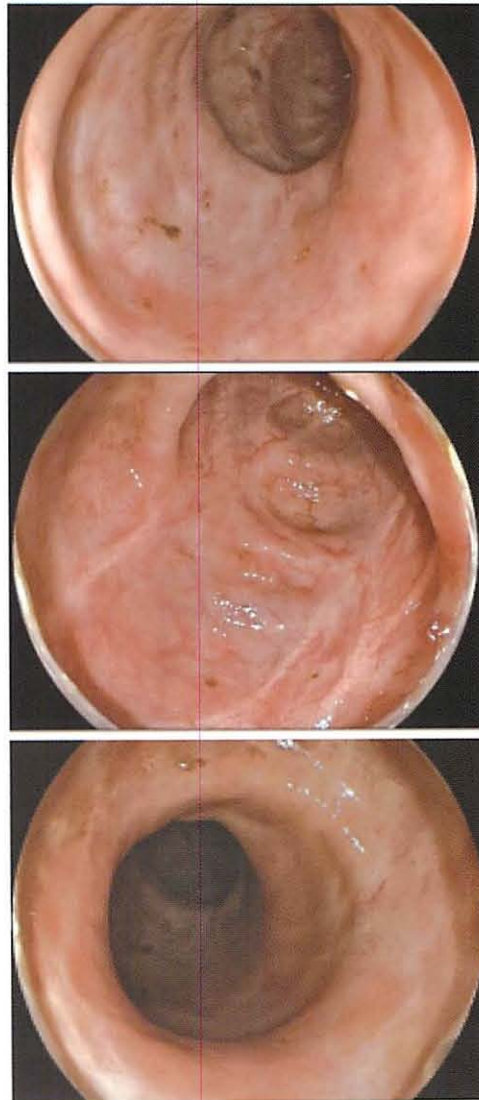


■内視鏡所見

①[入院時]



②[治療後]



CMV antigenemia陽性化を繰り返す慢性持続型

58歳 | 男性

■患者背景

58歳 男性。原発性硬化性胆管炎(PSC)合併例。

■臨床経過

平成16年発症、CMV-antigenemia陽性を繰り返す慢性持続型。入院時重症。入院時点でのCMV-antigenemia陽性であったためガンシクロビル500mg/日を併用しながら1mg/kgのPSLとシクロスポリン持続静注療法を開始した。一時的に反応したもののCMVが再度陽性となり血便増加、ガンシクロビル500mg/日を併用。効果得られず、CMV-antigenemiaは再度増加し、血便も遷延したためホスカビル6g/日を14日間併用した。

ホスカビル投与後はCMV-antigenemiaが陽転化することなく、第90病日には便潜血反応も陰性化した。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①直腸はsparingしているものの深掘れ潰瘍が散在しており、横行結腸は自然出血が認められる。
- ②直腸の深掘れ傾向のある潰瘍は上皮化しつつあり、横行結腸の粘膜も治癒傾向。
- ③直腸、横行結腸は上皮化が認められる。

■CMV存在診断法

- ①増悪時：CMV-antigenemia (C10-C11) 62、46
- ②治療後：CMV-antigenemia (C10-C11) 0、0
- ③治療後(第42病日)：CMV-antigenemia (C10-C11) 0、0

■病理所見

crypt atrophy, crypt distortion, severe mucin depletion, severe chronic inflammation, basal plasmacytosisを連続性に認める。また、distal Panate cell metaplasia, crypt abscessを認める。好酸球浸潤を認めない。活動性潰瘍性大腸炎の所見、UCの確率99%、ステロイド依存性・抵抗性の確率63%

▶ 診断のポイント

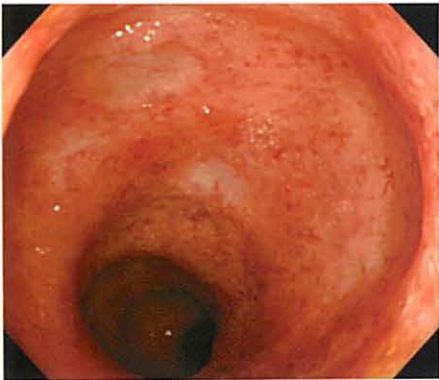
内視鏡所見にて円形—地図状潰瘍病変を認めた。CMV合併例に多いとされる地図状、円形潰瘍などの所見に合致しており、CMV-antigenemia陽性化を繰り返した。ガンシクロビル1Wに抵抗性でホスカビル投与を要した症例である。中等症慢性持続型であるが、背景粘膜にややそぐわない潰瘍が存在し、病態への関与を考えさせる症例である。

■経過表

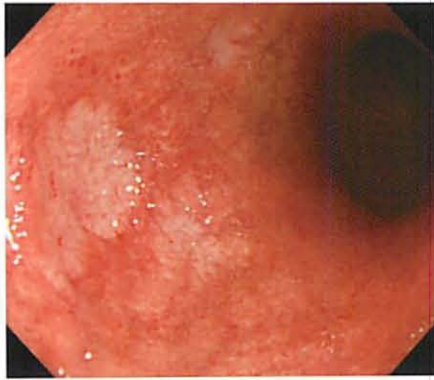


■内視鏡所見

[直腸] ①



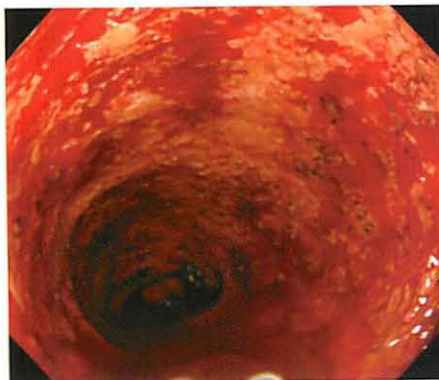
②



③



[横行結腸] ①



②



③



抗ウイルス薬の追加投与 のみでの寛解導入例

60代 | 男性

■患者背景

1999年発症の全結腸炎型のUC患者。

5-ASA製剤の内服、ステロイド内服、注腸および血球除去療法等で経過観察されていた。2009年1月、血便、腹痛などの症状が再燃し、またCMV陽性を認め加療目的にて入院となった。

■臨床経過

入院後CMV感染陽性であったためガンシクロビル500mg/日の投与を開始した。その後排便回数の改善は軽度であったが、血便や炎症反応は徐々に軽快し、退院となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①治療前：血管透見は消失し、易出血性も見られる。縦走傾向のある潰瘍が多発している（CMV陽性）。
- ②治療後：潰瘍は浅くなっており、前回と比較し改善傾向。

■CMV存在診断法

生検でのみ陽性

第0病日の内視鏡での生検にてCMV陽性。

第18病日の採血ではC7-HRP、C10ともに陰性。

第19病日の内視鏡での生検でも明らかな核内封入体は確認できない。

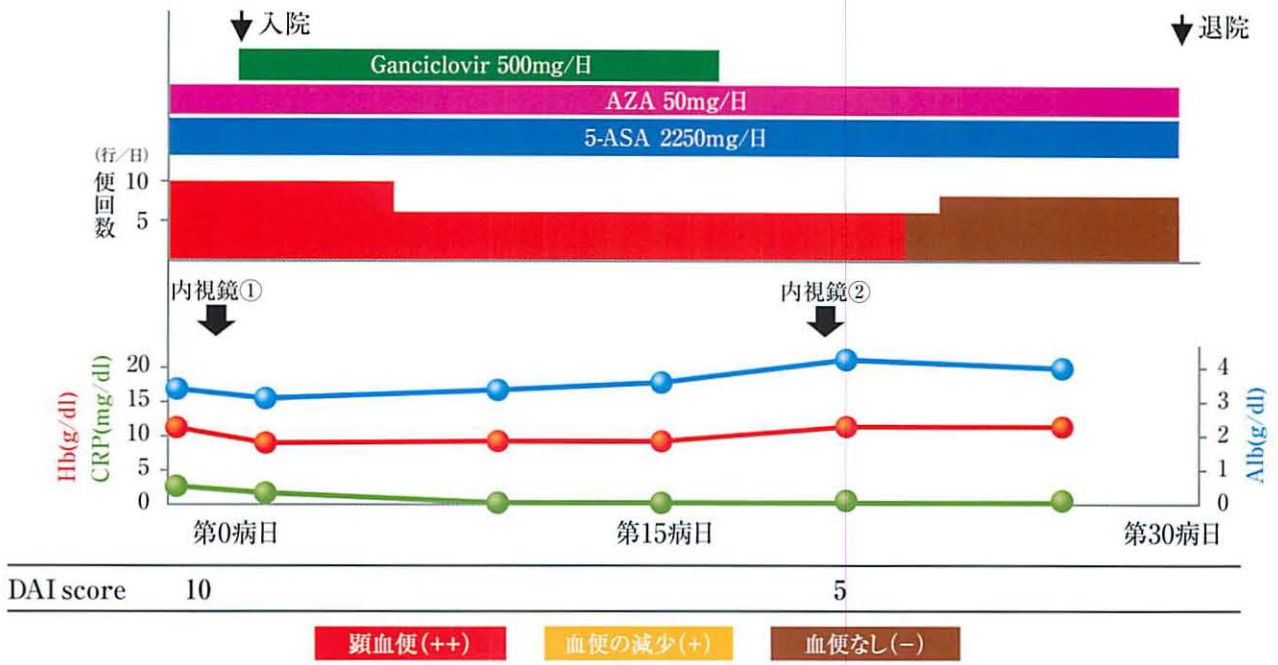
■病理所見

慢性活動性炎症、潰瘍性変化、陰窩の歪み、杯細胞の減少がみられUCに矛盾しない組織像。免疫染色でCMV陽性細胞が認められた。

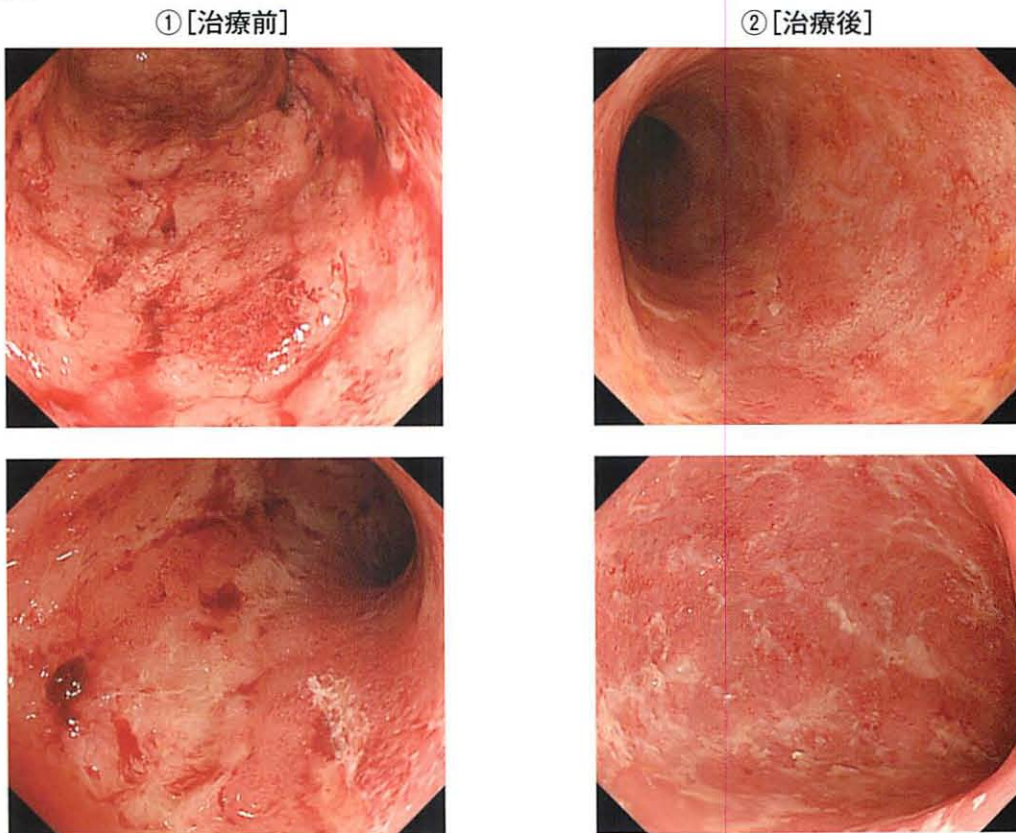
◆ 診断のポイント

CMV感染に対してガンシクロビルの追加投与のみで症状が改善した症例。UCの増悪因子と確定できた症例である。

■経過表



■内視鏡所見



抗ウイルス薬治療で寛解となった 長期寛解後の重症再燃例

37歳 | 男性

■患者背景

17年前発症の直腸型潰瘍性大腸炎の患者。13年前から再燃なく、未治療であった。1ヶ月前から粘血便、下痢を認めるようになったため近医で5-ASA坐剤開始されたが、症状の改善がないため紹介となった。当院で施行した内視鏡検査で、左側大腸炎型、重症と診断し、加療目的で入院となった。

■臨床経過

血中5-ASA内服・注腸療法、ガンシクロビル500mg/日を2週間投与を行った。その後順調に経過し、寛解導入が得られたため第15病日退院となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：深掘れ、縦走潰瘍と周囲粘膜の発赤を認めた。
- ②治療後：潰瘍の縮小を認め、粘膜発赤も改善していた。

■CMV存在診断法

- ①入院時：CMV-DNA(大腸)陽性、
CMV-antigenemia(C7-HRP)陰性
- ②治療後：CMV-DNA(大腸)陰性、
CMV-antigenemia(C7-HRP)陰性

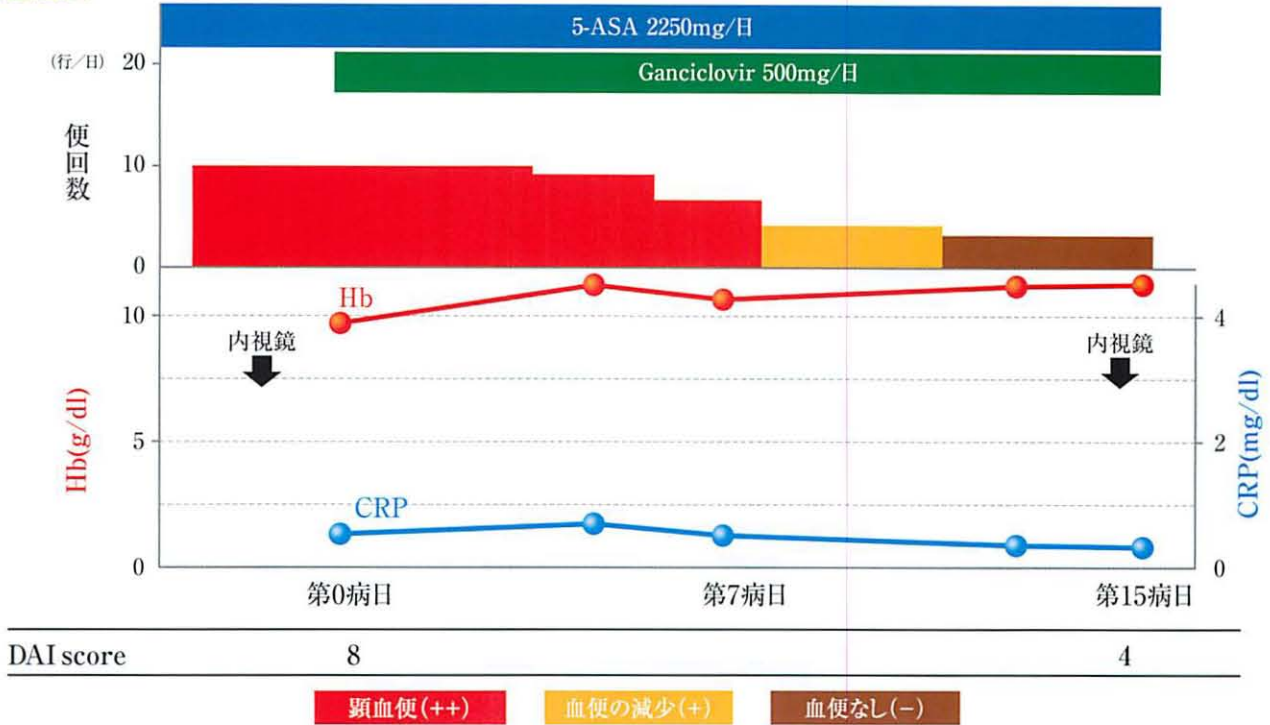
■病理所見

胚中心を有したびまん性のリンパ球浸潤を認め、crypt内へのリンパ球浸潤を伴い、杯細胞減少も認める。免疫染色でCMVは陰性。

◎ 診断のポイント

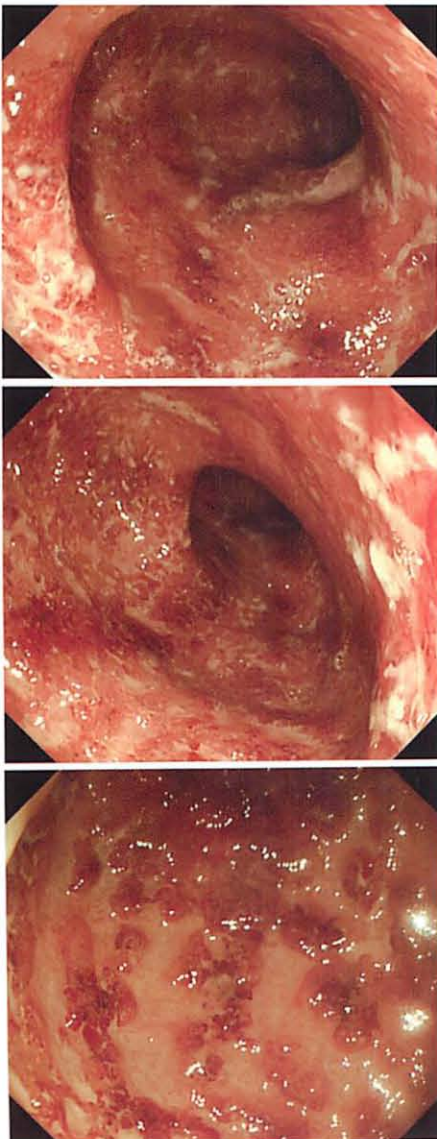
血中CMV-antigenemiaは陰性であったが、大腸組織CMV-DNA陽性であり、内視鏡所見で深掘れ、縦走潰瘍と周囲粘膜の発赤がみられ、CMV感染合併が強く疑われた。

■経過表

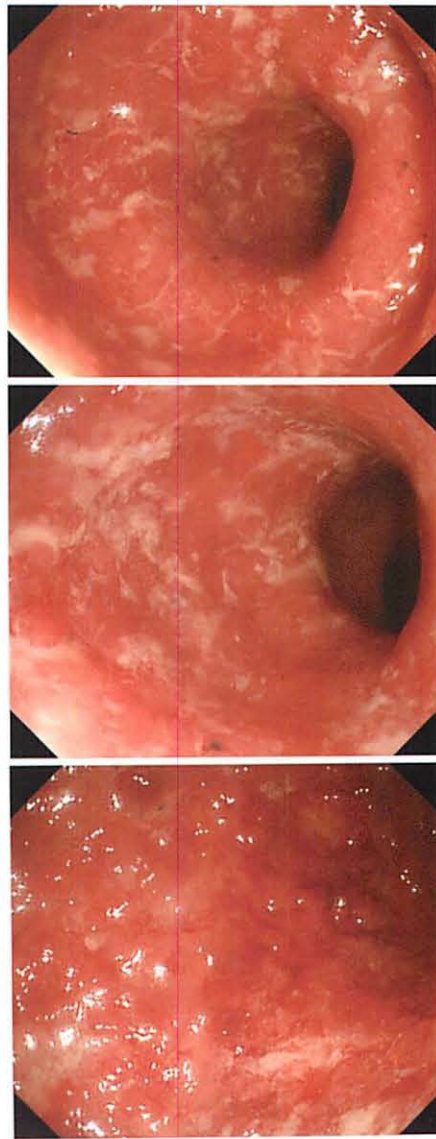


■内視鏡所見

① [増悪時]



② [治療後]



抗ウイルス薬治療併用が 功を奏した初発UC症例

63歳 | 女性

■ 患者背景

初発の全大腸型の症例。ステロイド治療歴はなし。
当初はS状結腸に区域性に炎症所見を認めるのみで、潰瘍性大腸炎疑いとして5-ASA注腸剤で経過観察していたが、しだいに排便回数、下血、発熱、腹痛の悪化を認めるため入院となった。

■ 臨床経過

入院後の大腸内視鏡検査では全結腸に炎症性変化を認め、下行結腸～S状結腸に深掘れ潰瘍が多発し、潰瘍性大腸炎、活動性重度と診断した。ガンシクロビル治療を併用しながら、ステロイド治療を行い、寛解となった。

■ 内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：類円形様打ち抜き潰瘍が多発していた。
- ②治療後：潰瘍底の上皮化、瘢痕化を認めた。

■ CMV存在診断法

- ①入院時：CMV-DNA陽性(大腸)、
CMV-antigenemia (C7-HRP)陰性
- ②治療後：CMV-DNA陰性(大腸)、
CMV-antigenemia (C7-HRP)陰性

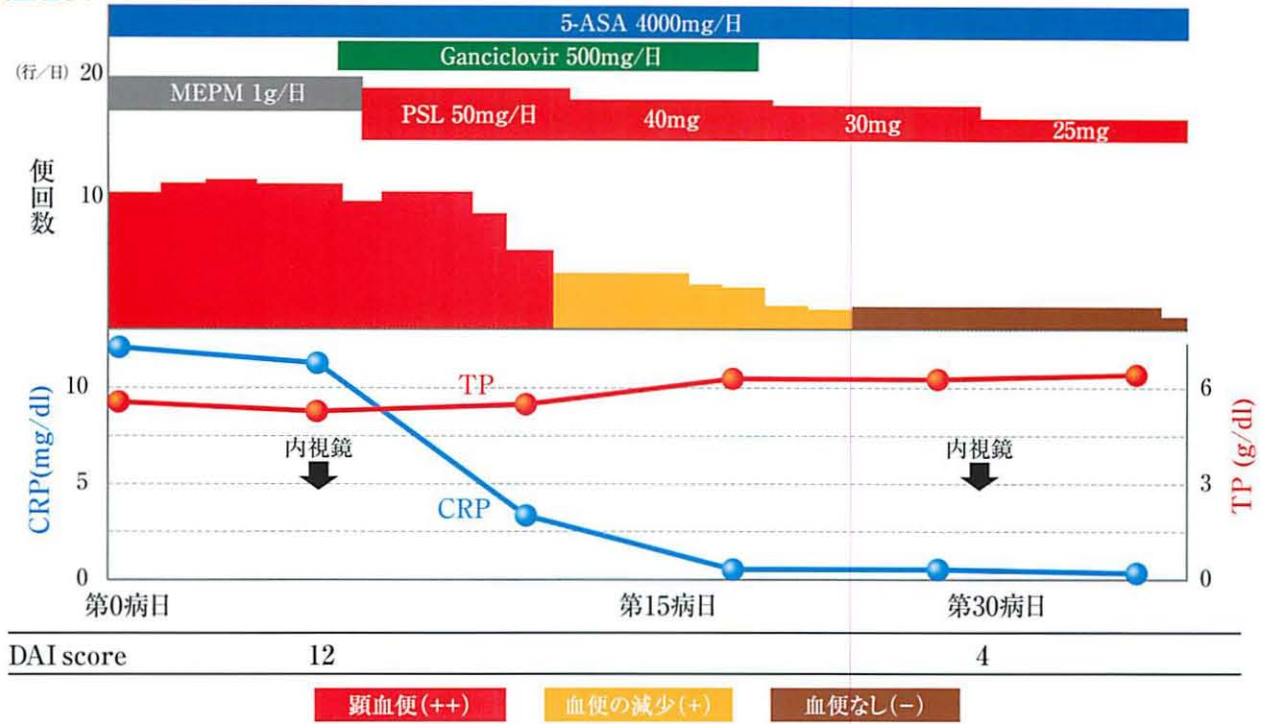
■ 病理所見

再生上皮とcrypt abscess、粘膜固有層内のリンパ球、好中球、形質細胞浸潤と血管増生を認め、中等度活動性の潰瘍性大腸炎所見。免疫染色でCMVは陰性。

◎ 診断のポイント

内視鏡所見で類円形深掘れ潰瘍がみられ、大腸CMV-DNA陽性であったため、CMV感染合併が疑われた。

■経過表

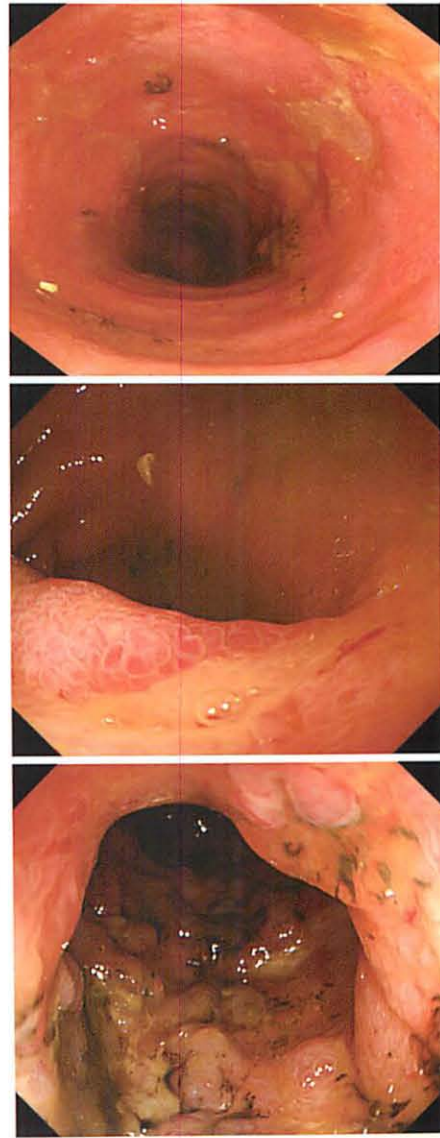


■内視鏡所見

① [増悪時]



② [治療後]



CMV診断(腸炎、肝障害合併例)、 抗ウイルス薬単独有効例

45歳 | 男性

■患者背景

2009年潰瘍性大腸炎(左側大腸炎型)と診断。時間依存性メサラジン4000mgにて症状は改善した。2010年2月再燃し、PH依存性メサラジン3600mgが投与されるも改善なく、PSL30mg開始され、血便・下痢は改善した。2週間で5mg程度の減量をし10mgまで漸減したところ38度台の発熱、6-7回の下痢・粘血便を認めたため入院となった。

■臨床経過

内視鏡の活動度と発熱の状況がやや一致しないこと、CMV-antigenemiaが5以上であり、かつ軽度肝障害を認めることより、発熱の原因の中心はCMV感染症にあると考え、PSLを10mgより10日間で中止し(5mg10日間投与後中止)、ガンシクロビルを開始した。(入院時の大腸内視鏡検査時の生検よりCMV陽性細胞が認められた。)投与開始後1週間解熱しなかったが、8日目より徐々に解熱し、CMVも12日目でほぼ陰性化(0.1)した。血便も改善し、入院後19日目で退院可能となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：粘膜混濁、びらん、軽度の浮腫を認める。内視鏡的な活動度は軽度から中等症である。
- ②ガンシクロビル治療後：内視鏡的にびらん、浮腫の改善が認められた。

■CMV存在診断法

- ①入院時：CMV-antigenemia 陽性 (6,9個 50000視野)
- ②ガンシクロビル治療後12日目：CMV-antigenemia (0.1個)

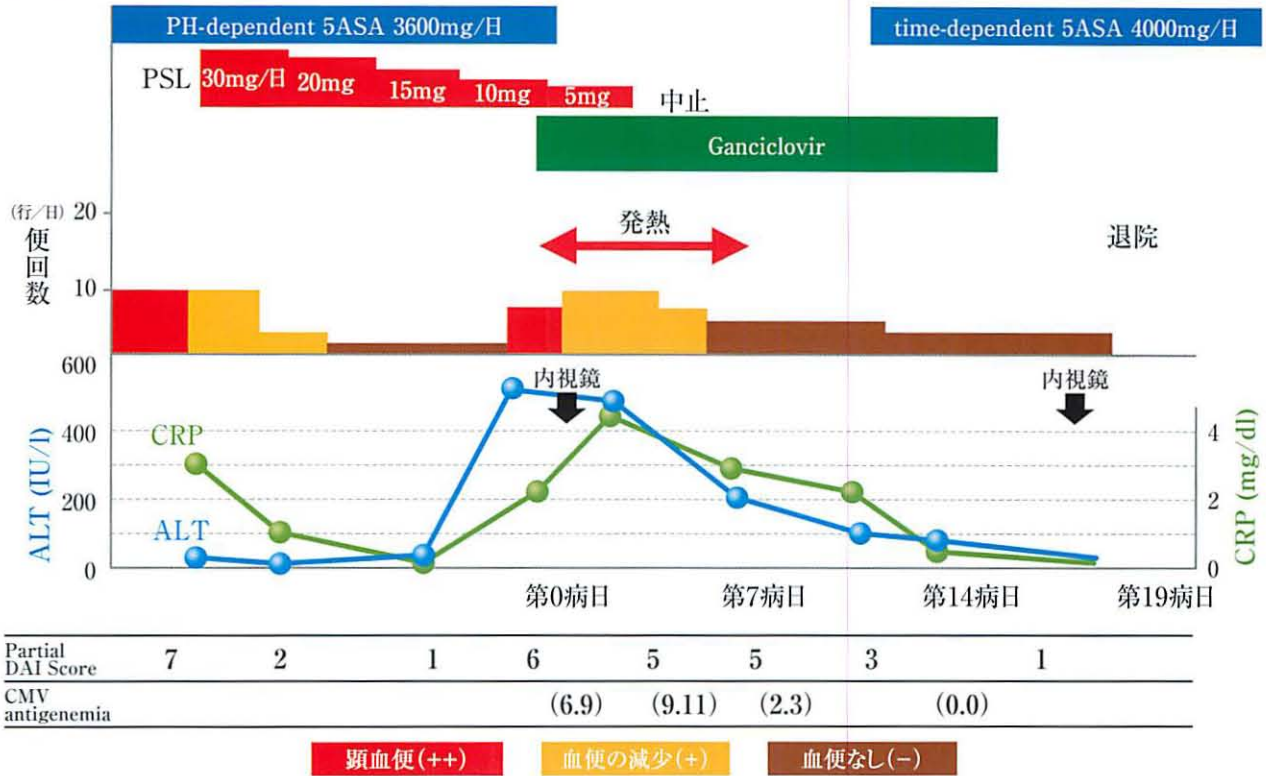
■病理所見

炎症性細胞浸潤、crypt distortionが認められたが封入体陰性。CMV免疫染色:陽性(矢印の生検部位より検出)

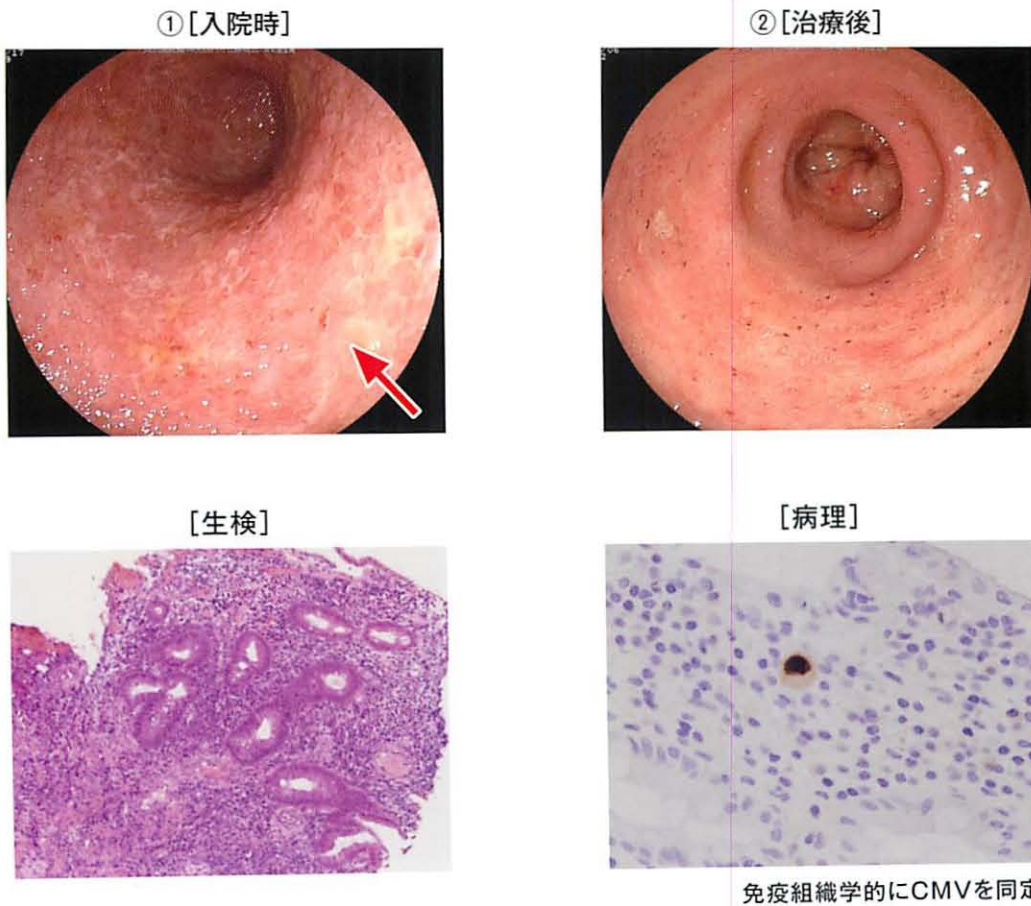
▶ 診断のポイント

発熱・肝障害合併例はCMV感染症を強く疑う根拠になることが多い。実際CMV-antigenemia陽性、生検組織よりCMVが認められ、ガンシクロビルの単独投与で臨床症状が改善した。生検では深掘潰瘍以外の部分よりCMVが検出されることもある。

■経過表



■内視鏡所見



CMV疑い診断 ステロイド長期投与、 抗ウイルス薬有効

64歳 | 女性

■患者背景

左側大腸炎型の潰瘍性大腸炎。3ヶ月前より下痢、血便増悪。PSL20mg開始。症状は遷延し2ヶ月継続。30mg増量するも改善せず入院加療となった。

■臨床経過

入院後、生検組織からはCMV陰性であったがガンシクロビル投与。2週間加療にて症状軽快し退院。退院後も活動性は軽度認めためGMAの治療を追加している。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：発赤、浮腫、びらんを認める
粘膜は顆粒状、粗糙でありPSLを長期に投与していた状況を示唆する所見である
- ②退院時：活動性軽度の所見であるも入院時に比し炎症所見の改善を認める
- ③退院後：癒痕化し寛解期の所見

■CMV存在診断法

第1病日:生検組織 CMV免疫染色 陰性

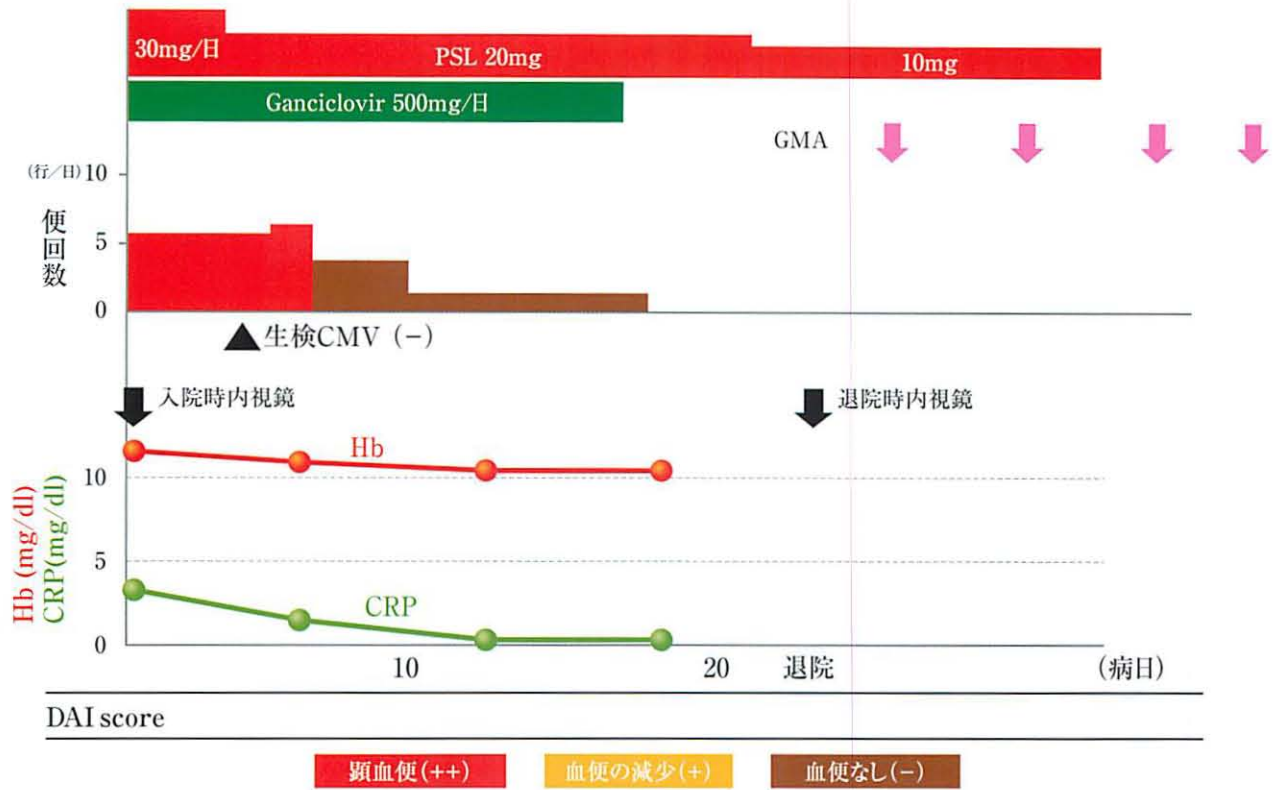
■病理所見

組織学的には高度のびらんと多核白血球浸潤を示している炎症性粘膜で、cryptitis/crypt abscessの所見とcryptの破壊・脱落が著しい。

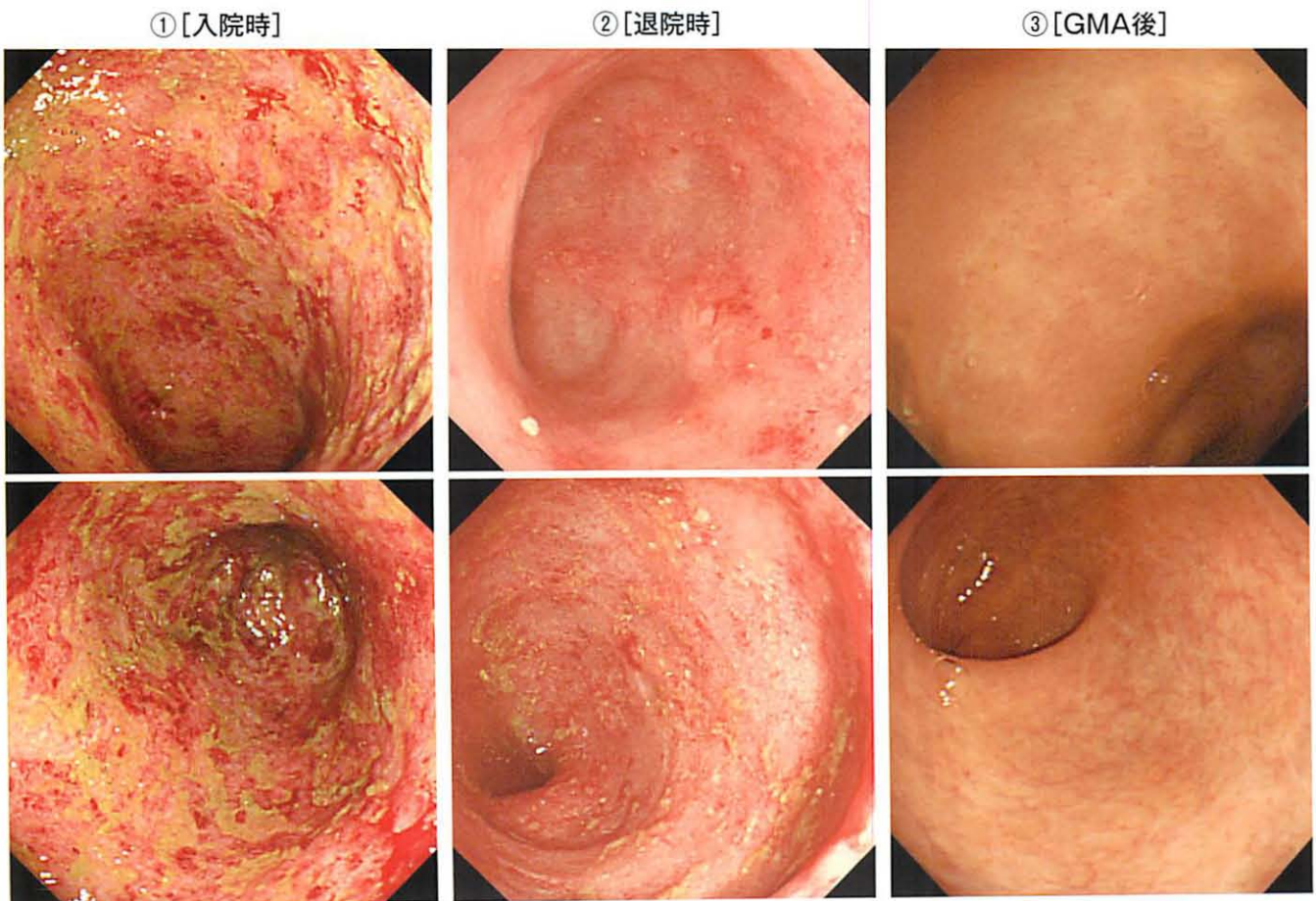
◎ 診断のポイント

高齢者におけるステロイド依存例。生検組織では確認できなかったが、ガンシクロビルの治療的診断にて奏効。

■経過表



■内視鏡所見



抗ウイルス薬治療抵抗性の CMV持続陽性例

67歳 | 男性

■患者背景

約半年前に発症した全大腸炎型の潰瘍性大腸炎。SASP、LCAP、ステロイド(50mg/日より開始)にて治療行っても寛解導入に至らず、当院へ紹介となった。

■臨床経過

PCRおよびantigenemiaでCMV陽性と診断し、抗ウイルス薬(ガンシクロビル)投与とGMAによる治療を開始、PSL漸減を行うも、腸管局所のCMVは残存、治療に難渋した。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：浅い地図状の潰瘍を広範囲に認め、周囲粘膜は発赤・浮腫が目立ち、極めて易出血性である。
- ②治療後：潰瘍は縮小し、珊瑚状の再生上皮で覆われるが、粘膜の発赤・易出血性は依然認められる。

■CMV存在診断法

- ①入院時：CMV-DNA(大腸) 陽性(60000 copies/mg DNA)
CMV-antigenemia(C7-HRP、C10-C11) 陽性
- ②治療後：CMV-DNA(大腸) 陽性(210 copies/mg DNA)
CMV-antigenemia 陰性

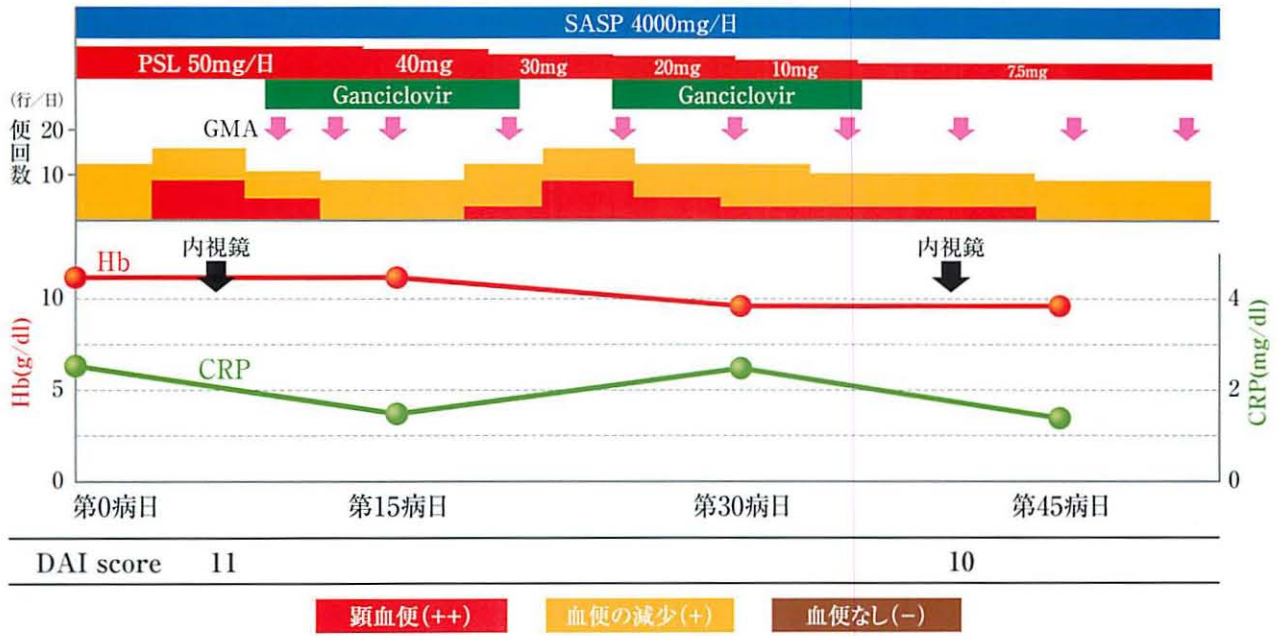
■病理所見

間質には炎症細胞浸潤あり、一部で肉芽形成を認めるも、陰窩膿瘍は認めない。血管内皮細胞や腸上皮に核の腫大あり、CMV免疫染色は1ヶ所で陽性。

▶ 診断のポイント

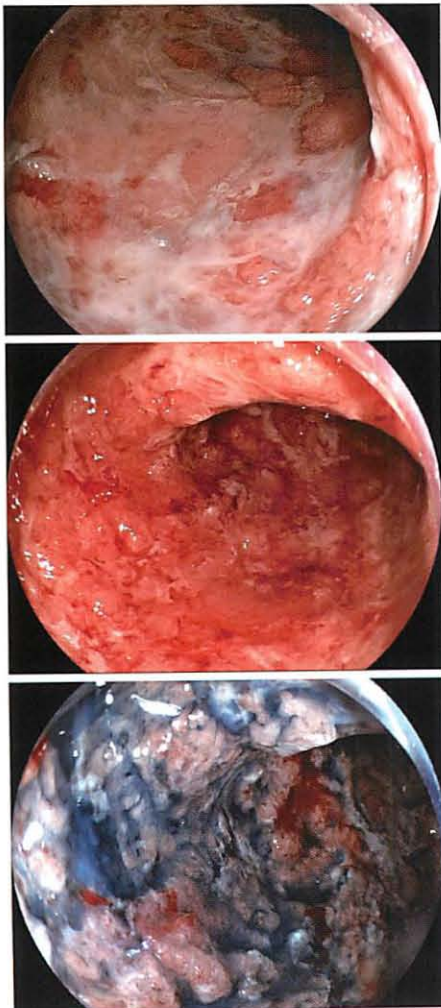
ステロイド抵抗性の潰瘍性大腸炎であり、臨床的にもCMV感染の合併を積極的に疑う必要がある。内視鏡的には、地図状潰瘍に加え、周囲粘膜の発赤および浮腫が目立つこともCMV感染の合併を疑う所見であり、積極的なCMV検索を行う必要がある。

■経過表

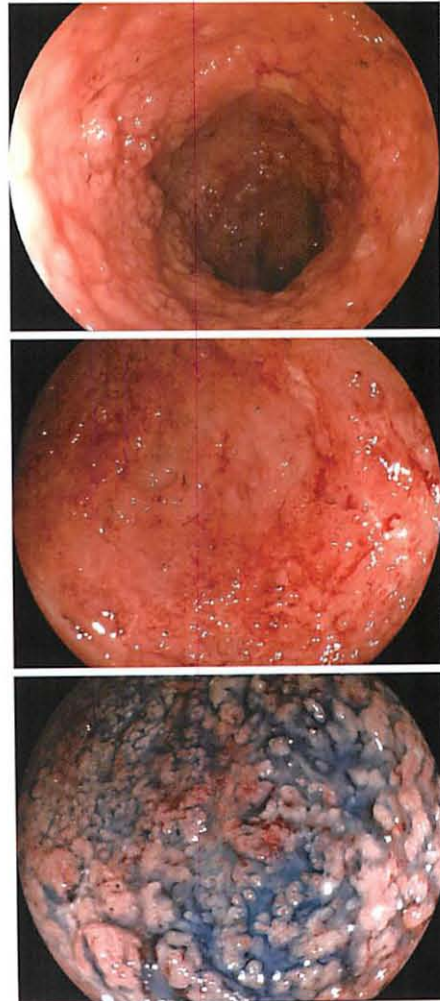


■内視鏡所見

① [入院時]



② [治療後]



長期ステロイド治療中の CMV再活性化例

30歳 | 男性

■患者背景

10年前に発症した全大腸炎型の潰瘍性大腸炎。5-ASAとAZAにて寛解維持していたが、1年半ぶりに再燃。

■臨床経過

LCAPおよびPSLにて下痢・血便は改善したが、PSL漸減中に症状の再増悪を認めた。PSL増量するも症状改善乏しく、内視鏡検査にて著明な浮腫と一部に深い潰瘍を伴う炎症粘膜を認め、また大腸組織のCMV-PCR陽性であり、GMAを追加した。以降、症状は改善し、CMV-PCRも陰性化した。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①PSL開始前：びらんや小潰瘍が散在するが、粘膜の発赤・浮腫や易出血性は軽度にとどまる。
- ②PSL増量後：Rsより口側で著明な発赤・浮腫を伴う粘膜と、一部に縦走する深掘れ潰瘍を認める。

■CMV存在診断法

- ①PSL開始前：CMV-DNA(大腸) 陰性
- ②PSL増量後：CMV-DNA(大腸) 陽性(4600 copies/mg DNA)、核内封入体なし。

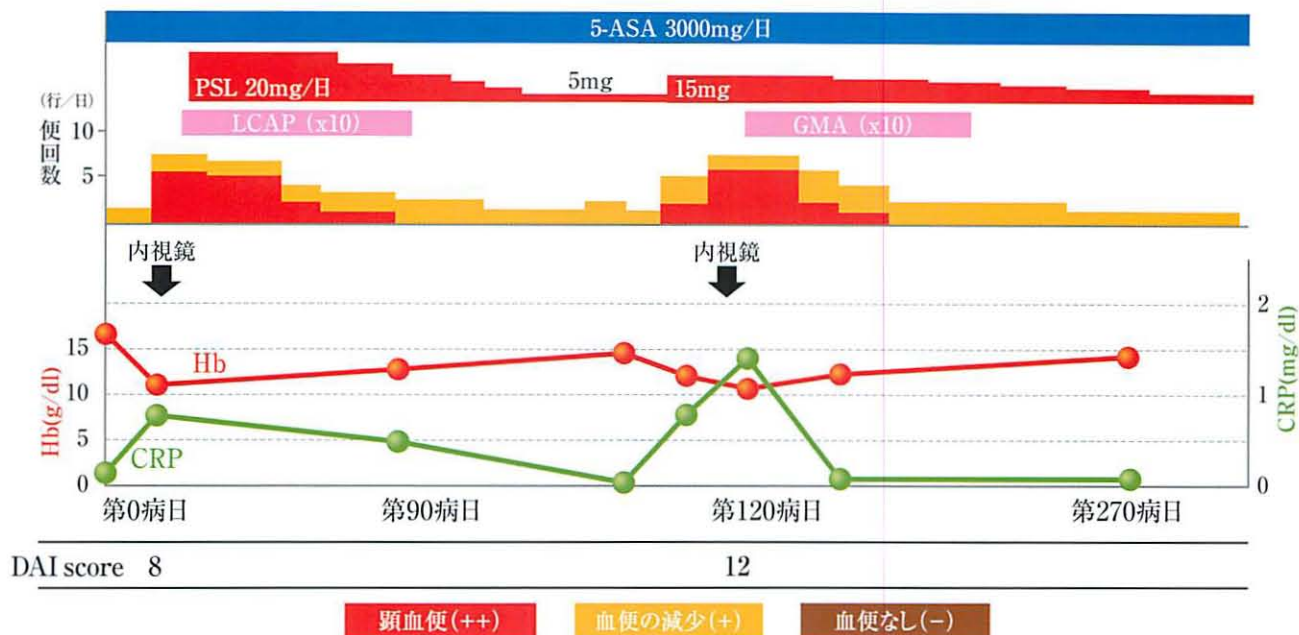
■病理所見

間質には単核球を中心とした炎症細胞浸潤あり。一部に杯細胞の減少があり、陰窩膿瘍も認める。明らかな核内封入体なく、CMV免疫染色も陰性。

◆ 診断のポイント

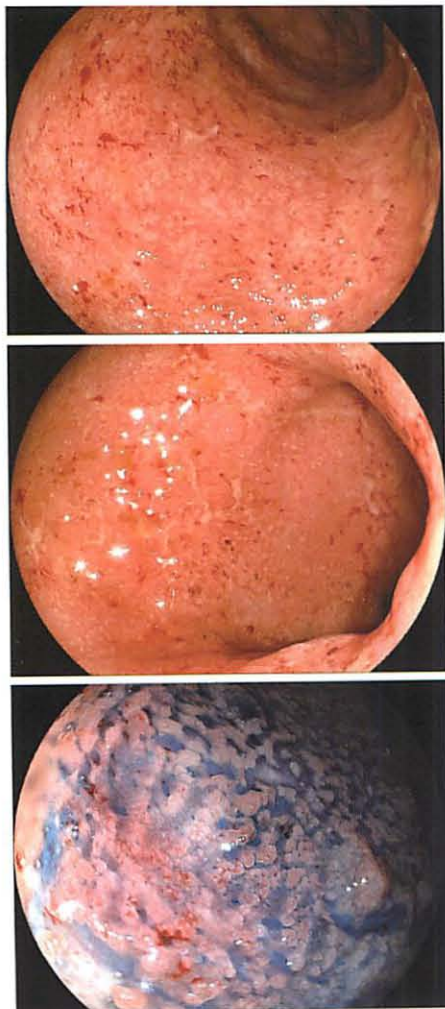
ステロイド漸減中の再燃で、ステロイド再増量を行うも治療に対する反応性悪く、CMV感染を疑った。内視鏡検査では治療開始前には認めなかった著明な浮腫と深い潰瘍の出現があり、CMV感染の合併を疑った。

■経過表

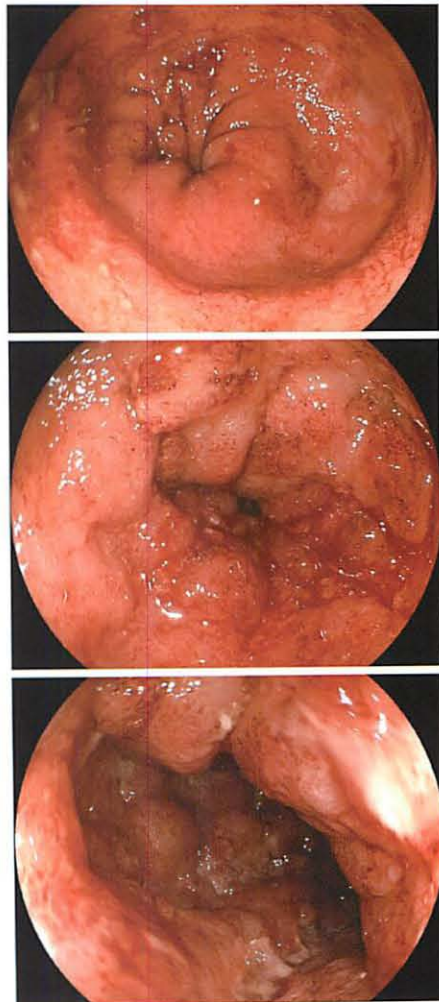


■内視鏡所見

① [PSL開始前]



② [PSL増量後]



免疫調節薬投与後に 増悪を認めたCMV陽性症例

42歳 | 男性

■患者背景

下痢(6-7行/日)、血便を主訴に近医より紹介入院。特に既往、基礎疾患はない。

■臨床経過

大腸内視鏡所見より軽度の潰瘍性大腸炎を疑い、5-ASA開始するも改善乏しくAZAを追加。しかしながら、症状増悪を認め、内視鏡検査にて多発性の円形の潰瘍病変を認めた。大腸組織CMV-PCR陽性であったため、AZA中止し、GMA開始。以降、症状改善し、組織CMV-PCRも陰性化し、退院となる。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①増悪時：多発性の円形潰瘍を認め、一部は深掘れ状態であり、周囲の浮腫性変化も強い。
- ②治療後：潰瘍は癒痕化してきており、粘膜の発赤所見もほとんど認められない。

■CMV存在診断法

- ①増悪時：CMV-DNA(大腸) 陽性(2400 copies/mg DNA)、
CMV-antigenemia(C10-C11)陰性
- ②治療後：CMV-DNA(大腸) 陰性、
CMV-antigenemia陰性

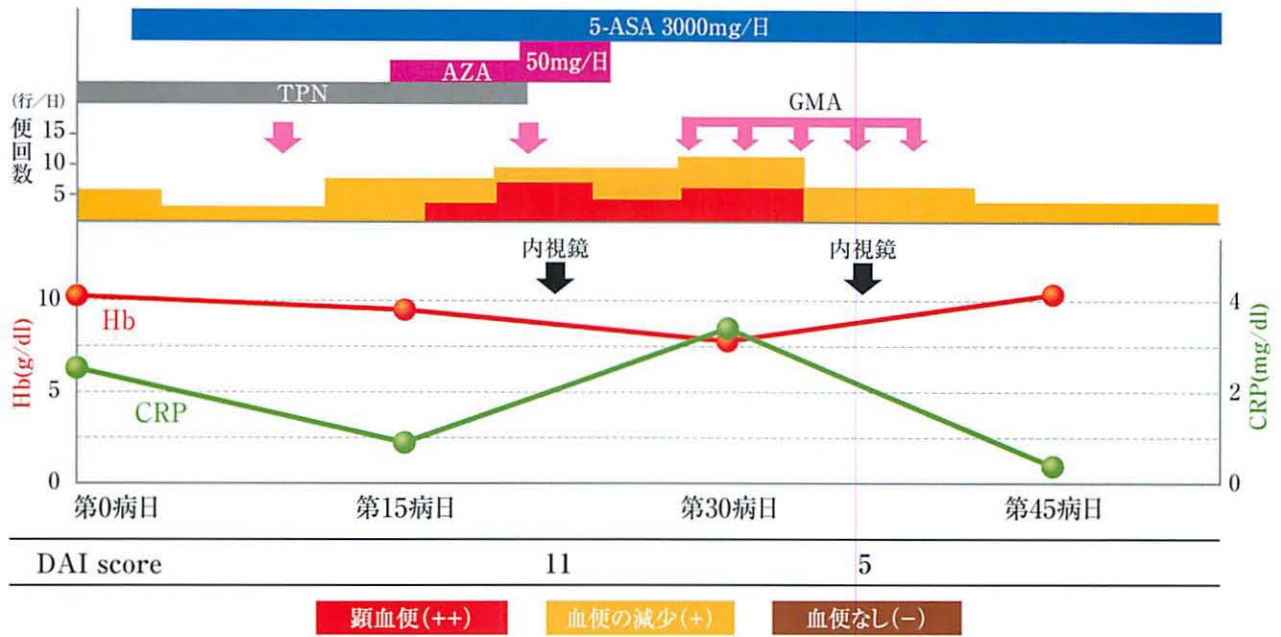
■病理所見

間質の好中球浸潤および血管増生を認める。明らかな陰窩膿瘍は認めず。CMV感染を示唆する封入体は認めず、免疫染色も陰性である。

◎ 診断のポイント

CMV感染による腸病変は深掘れ、地図状、円形潰瘍を呈することが多く、積極的にCMV検査を検討する必要がある。

■経過表

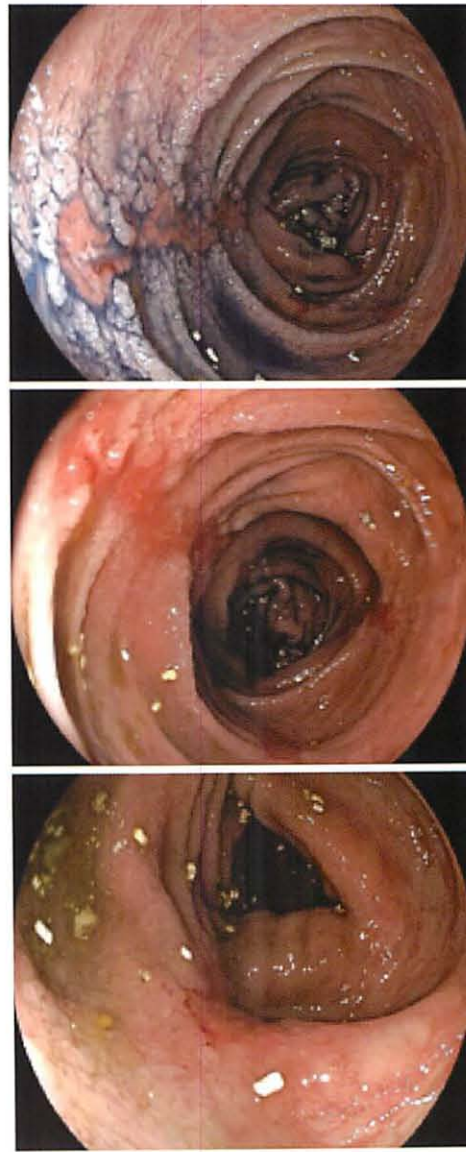


■内視鏡所見

① [増悪時]



② [治療後]



CMV-IgG, M陰性で 深掘れ潰瘍を呈した症例

25歳 | 女性

■患者背景

2010年2月下旬より腹痛・下痢・血便を認め、前医を受診し、WBC 13,000/ μ l、CRP 16mg/dlと高値を認め入院となった。細菌性腸炎が疑われ抗生剤投与を受けたが改善せず、3月下旬に当院に転院となった。

■臨床経過

転院後に大腸内視鏡を施行、潰瘍性大腸炎と診断した。患者の希望もありステロイドの投与は行わず、タクロリムスの投与を開始した。タクロリムス開始後、症状は軽快し、転院22日目に退院となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ① 入院時：深掘れ潰瘍が多発している。周辺粘膜はびまん性・連続性に浮腫状である。
- ② 治療3ヶ月後：潰瘍は上皮化し、炎症性ポリープが散在している。

■CMV存在診断法

CMV-IgG (-), CMV-IgM (-)

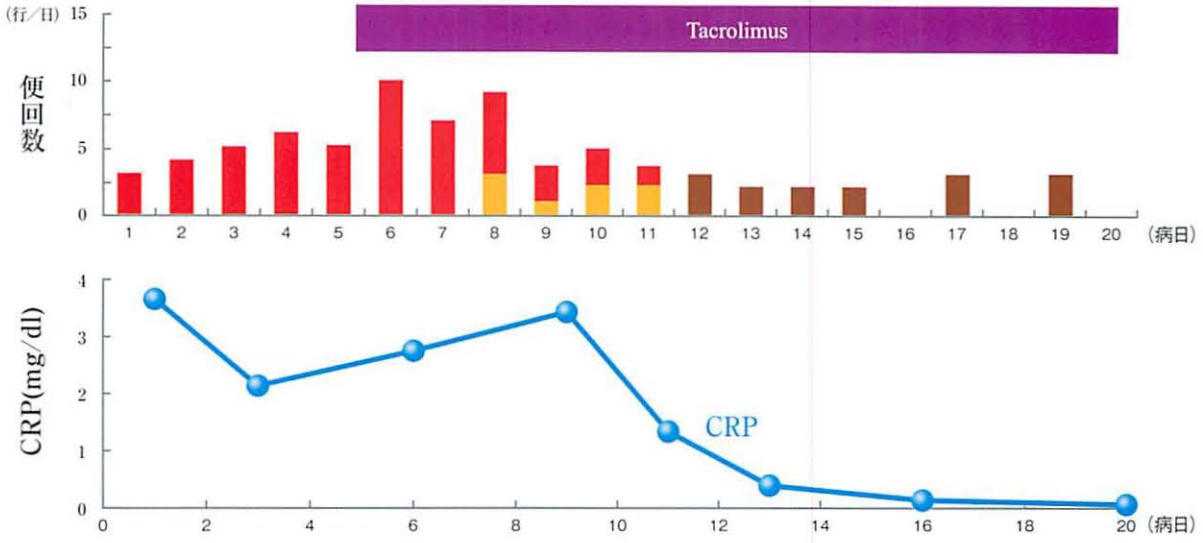
■病理所見

慢性炎症性細胞浸潤。陰窩膿瘍あり。

🔍 診断のポイント

血清CMV-IgG, IgMともに陰性であり、CMVの病態への関与は考えられないが、深掘れの潰瘍を呈していた。深掘れ潰瘍が必ずしもCMV感染によって起こるわけではないことを示す症例である。

■経過表



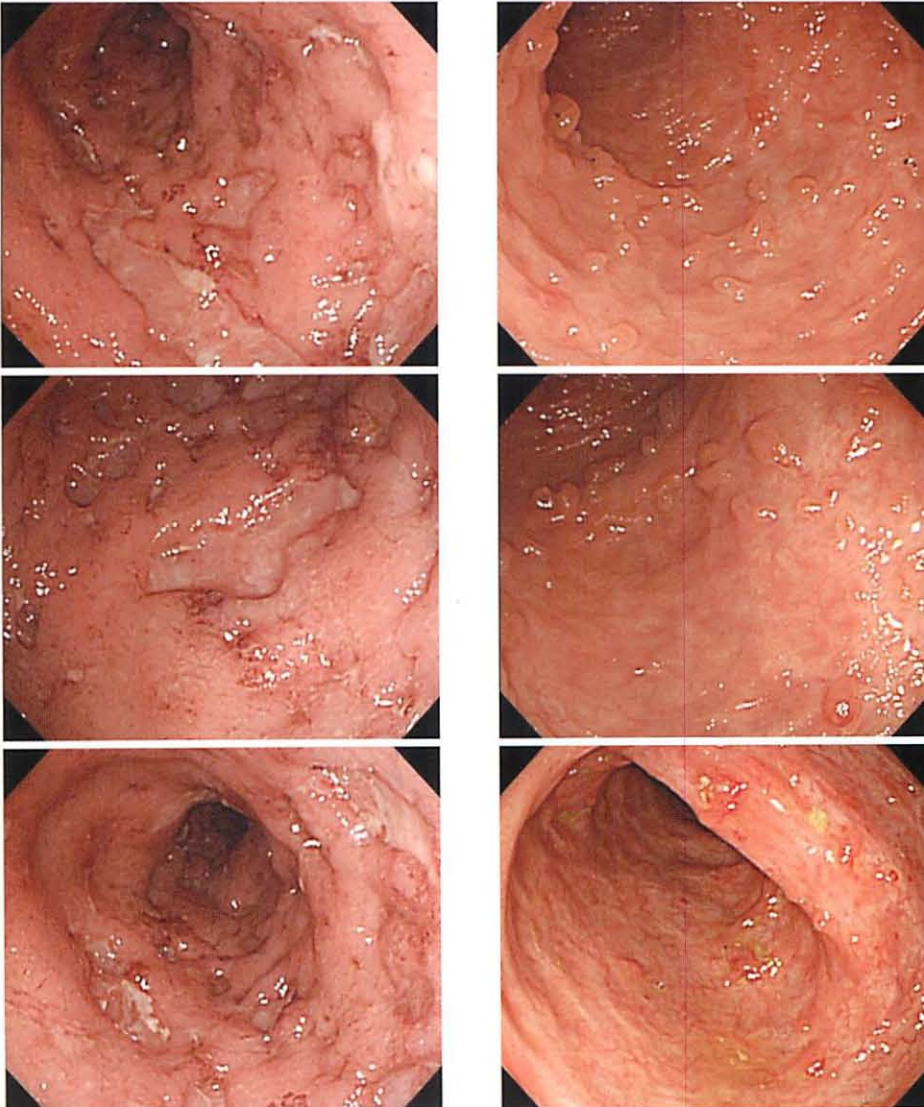
DAI score	12	4	0
pDAI score	9	4	0

顕血便(++)
血便の減少(+)
血便なし(-)

■内視鏡所見

①[入院時]

②[治療3ヶ月後]



組織CMV陽性であっても 抗ウイルス薬なしで加療した一例

39歳 | 男性

■患者背景

2009年7月より粘血便を認め前医を受診した。大腸内視鏡にて潰瘍性大腸炎と診断され、メサラジン・PSL40mgで加療されたが、症状は改善しなかった。発熱および腹痛の増強を認めたため、8月中旬に当院に転院となった。

■臨床経過

転院後、ステロイド抵抗例と考え、シクロスポリン静注療法を開始した。その後、発熱・腹痛は速やかに改善した。後日、施行した大腸生検の免疫組織染色でCMV陽性細胞を認めたが、臨床所見が改善していたため、抗ウイルス薬の投与は行わなかった。シクロスポリンを2週間投与し、第30病日に退院となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：広範な粘膜の脱落を認める。
- ②治療後：潰瘍癒痕が多発しているが、背景粘膜は血管透見もある。

■CMV存在診断法

CMV-antigenemia (11,7)

CMV免疫組織染色陽性

■病理所見

慢性炎症性細胞浸潤。陰窩膿瘍あり。Goblet cell depletionあり。CMV陽性細胞を免疫染色で少数認める。

▶ 診断のポイント

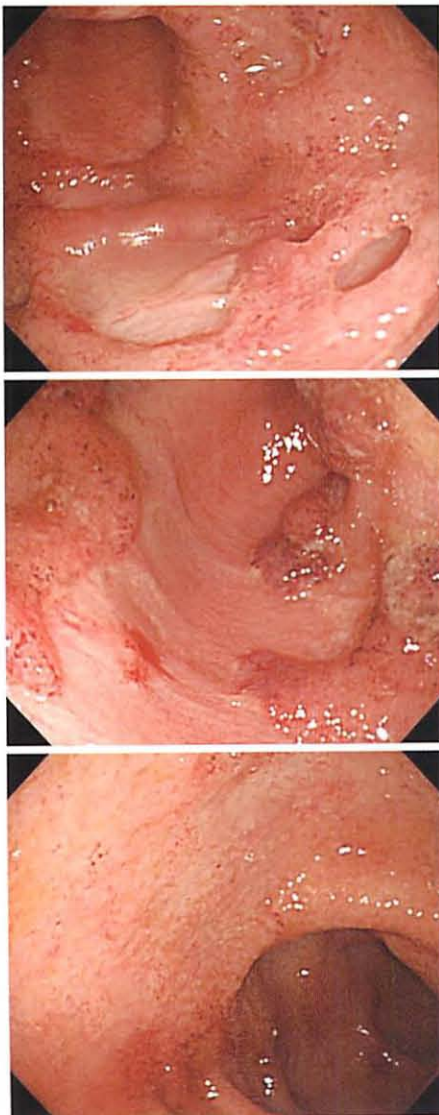
CMV-antigenemia陽性、大腸生検組織のCMV免疫染色陽性であったが、抗ウイルス薬の投与は行わず、シクロスポリンで改善した。

■経過表



■内視鏡所見

① [入院時]



② [治療3ヶ月後]



CMV陽性でガンシクロビル投与したが無効であった一例

57歳 | 男性

■患者背景

2009年7月より慢性C型肝炎に対してIFN/リバビリン療法を開始されたところ、投与1週間後より下痢・下血を認め、大腸内視鏡にて潰瘍性大腸炎と診断された。IFX中止の上、PSL80mg、ステロイドパルス療法、GMAなどで治療されたが症状が改善しないため、11月に転院となった。

■臨床経過

ステロイド抵抗例と考え、タクロリムスの投与を開始した。また、入院時の生検の免疫組織染色でCMV陽性所見を認めたため、ガンシクロビルの投与も行った。その後、CMV-antigenemia、および組織CMVは陰性化した。内視鏡像の改善は乏しかった。下痢回数がやや減少したため第34病日に退院としたが、その後再び症状が悪化し、2010年3月に手術となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：粘膜は浮腫状で、浅い不整形潰瘍が多発している。
- ②治療後：浮腫はやや改善している。

■CMV存在診断法

CMV-antigenemia (14,13)

CMV免疫組織染色陽性

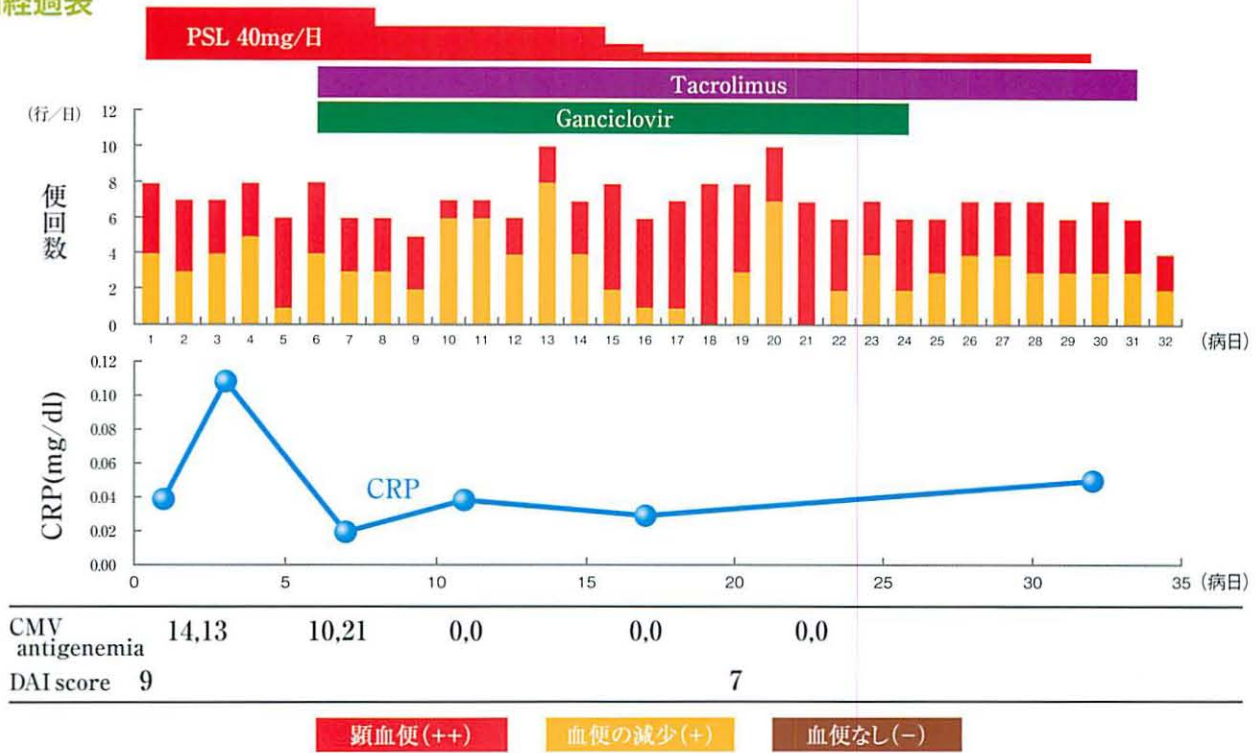
■病理所見

慢性炎症性細胞浸潤。陰窩膿瘍あり。Goblet cell depletionあり。CMV陽性細胞を免疫染色で少数認める。

◆ 診断のポイント

CMV-antigenemia陽性、大腸生検組織のCMV免疫染色陽性であり、抗ウイルス薬の投与を行ったが、症状は改善しなかった。

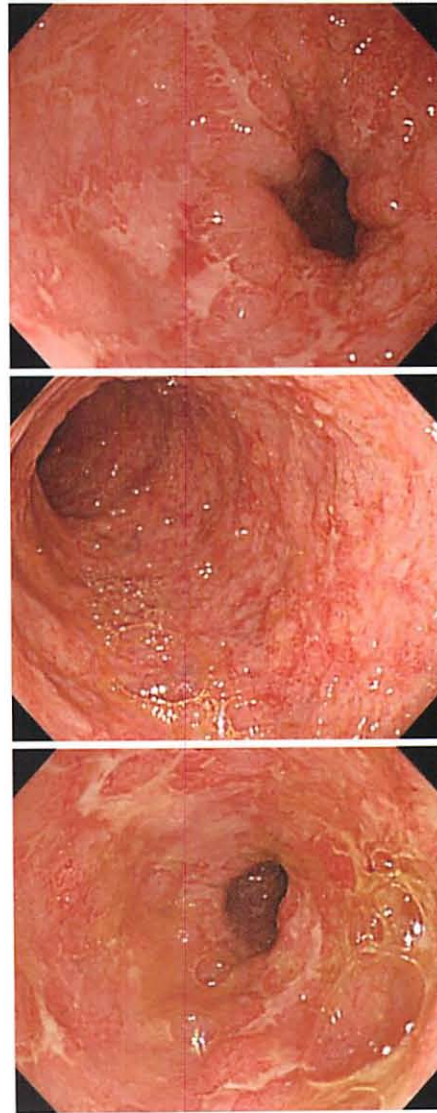
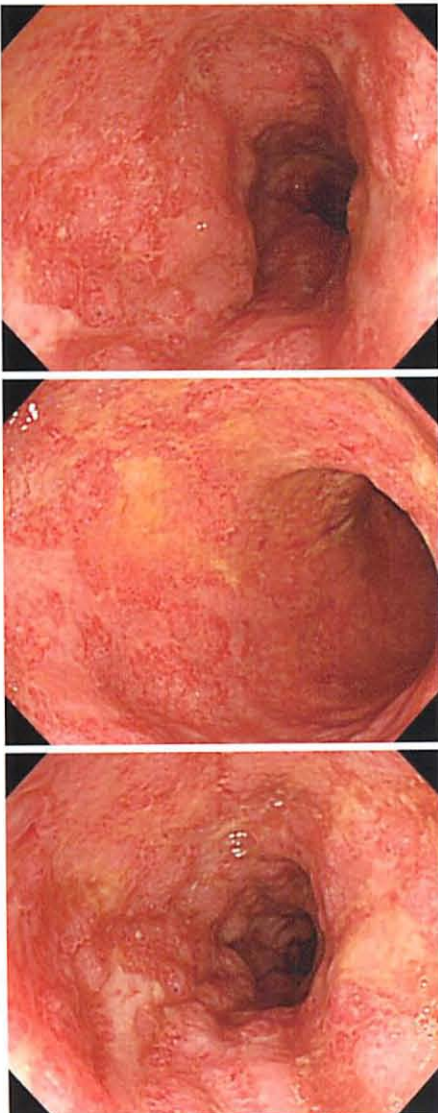
■経過表



■内視鏡所見

[入院時]

[治療後]



CMV診断、ガンシクロビル抵抗 CsAで寛解導入

54歳 | 男性

■患者背景

罹病期間8年のUCで過去に3回再燃のためステロイド使用歴あり。ステロイド離脱直後の再燃に対し再度ステロイド15mg/日を2週間使用しても改善なく当院紹介され入院となった。

■臨床経過

便回数は10回以上で腹痛を伴い、炎症反応高値であった。内視鏡では直腸から下行結腸まで連続する浅い地図状の潰瘍を認めた。CMV-antigenemiaが陽性であったため、LCAPを週2回計3回施行され、ガンシクロビルを1週間投与されるも血便の悪化、腹痛の増強を認めた。内視鏡で改善が認められなかったこともあり、シクロスポリン持続静注 (CsA) が開始された。症状は速やかに改善し、第34病日に退院した。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：連続する地図状潰瘍を認め、一部円形のやや深い潰瘍も認められる。周囲の浮腫も強い。
矢印の部位より生検するも組織学的にはCMV陰性であった。
- ②ガンシクロビル治療後：内視鏡的にもガンシクロビルの効果は認められず、直腸の浮腫は強くなっている。

■CMV存在診断法

- ①入院時：CMV-antigenemia 陽性 (3,5個 50000視野)
- ②ガンシクロビル治療後：CMV-antigenemia 陰性

■病理所見

(入院時、ガンシクロビル治療後)

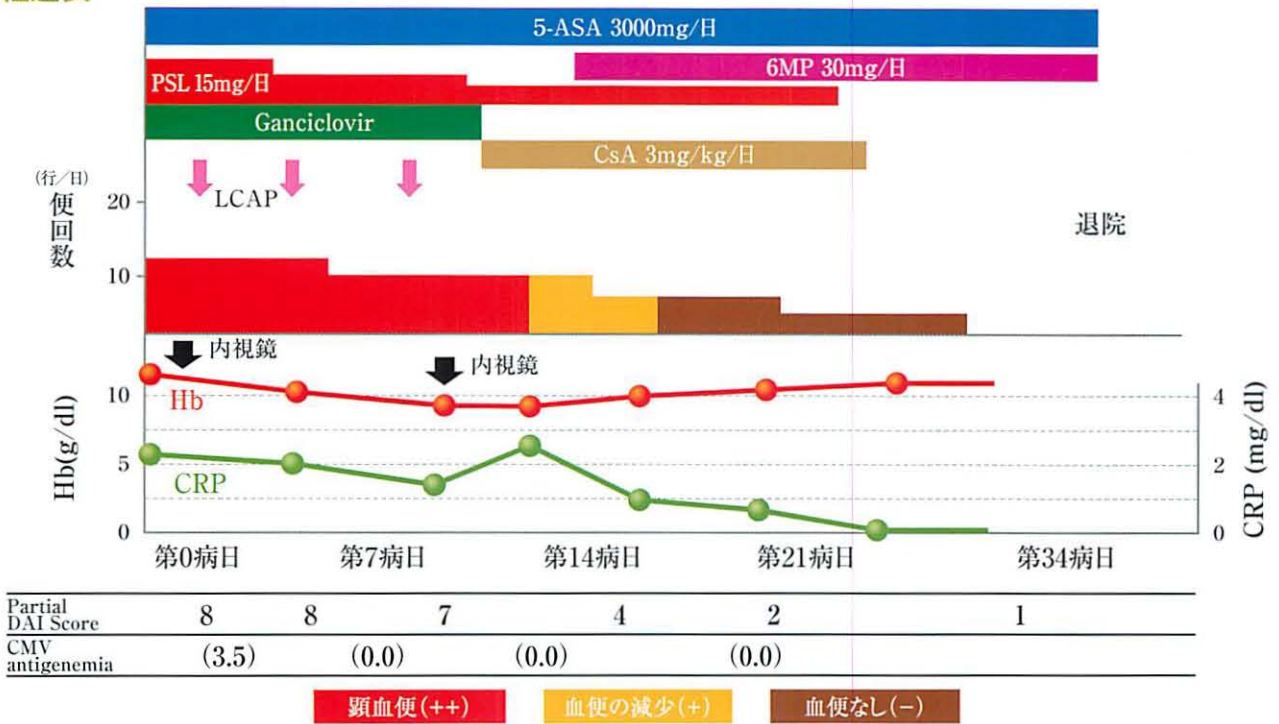
封入体陰性

CMV免疫染色:陰性

◎ 診断のポイント

ステロイド依存のため長期にステロイド使用しており、CMV感染を疑った。CMV-antigenemia陽性であったためガンシクロビル使用し、CMVは陰性化した。臨床症状は増悪した。本症例は長期間ステロイドを使用していたためにCMVが陽性であったが、治療としては腸炎の炎症を抑える治療にて臨床症状は改善した。

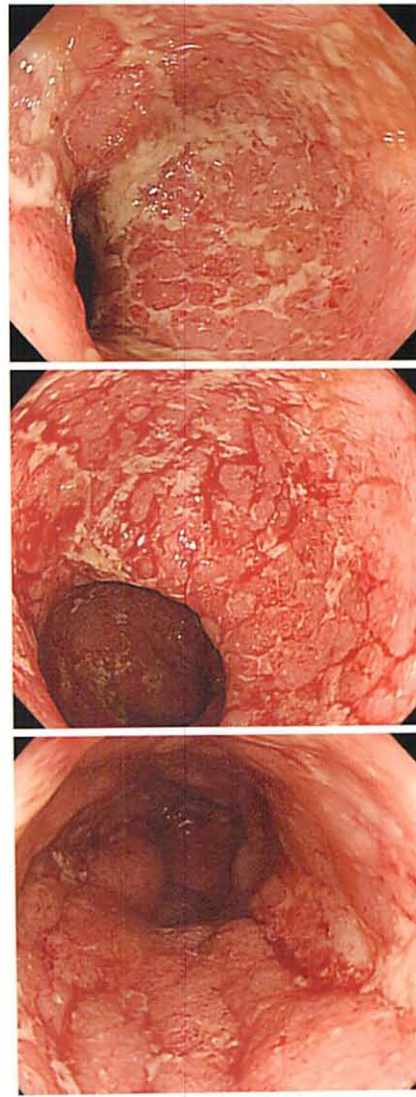
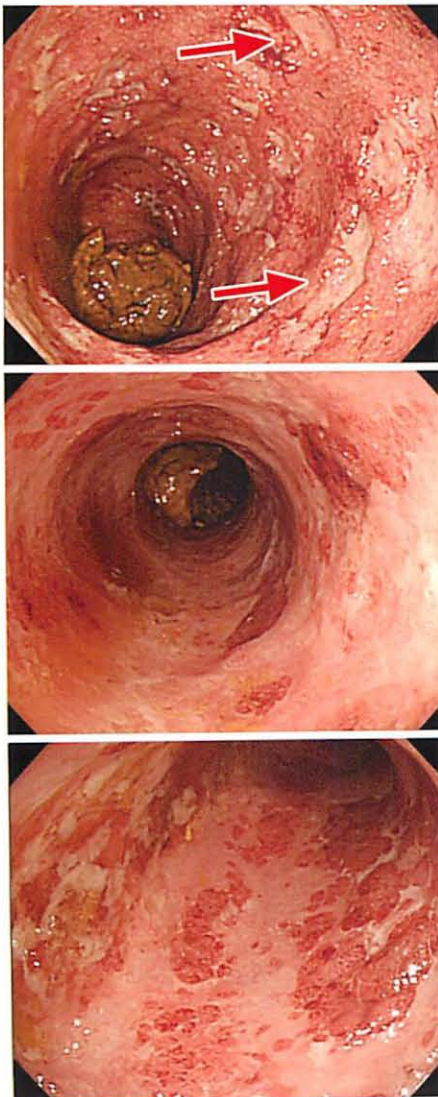
■経過表



■内視鏡所見

① [入院時]

② [LCAP+ガンシクロビル治療後]



CMV診断、 CsA単独で寛解導入

66歳 | 男性

■患者背景

罹病期間12年の全大腸炎型UCであり、発症時にステロイドが使用された以外は主に5-ASA製剤で寛解維持されていた。2010年ステロイド抵抗例に対してタクロリムスが使用され寛解導入された。タクロリムス中止後に再燃したため、インフリキシマブを3回(0.2.6週)投与されたが臨床症状の改善は認められず入院となった。

■臨床経過

インフリキシマブ抵抗性のUCであり、入院時10回以上の血便、夜間の下痢、腹痛が認められた。入院時のCMV-antigenemiaは陽性であり、内視鏡的にも潰瘍が認められたが、腸管の活動性を抑えることを優先させ、ガンシクロビル使用せず、CsA(2mg/kg)で開始した。血便は投与開始後3日目より消失し、夜間の下痢も改善した。治療後7日目のCMV-antigenemiaは未治療にもかかわらず陰性化していた。また病理所見も封入体、特染ともに陰性であった。第19病日で退院可能となった。

■内視鏡所見に対するコメント

- ①入院時：連続する地図状潰瘍を認め、周囲の炎症・浮腫は中程度であった。
矢印の潰瘍底より生検するも組織学的にはCMV陰性であった。
- ②治療後3か月：潰瘍は消失し、ほぼ粘膜治癒が得られた

■CMV存在診断法

- ①入院時：CMV-antigenemia 陽性 (1,4) 50000視野)
- ②CsA治療開始7日目：CMV-antigenemia陰性

■病理所見 ※矢印の深掘潰瘍より生検するもCMVは検出されず

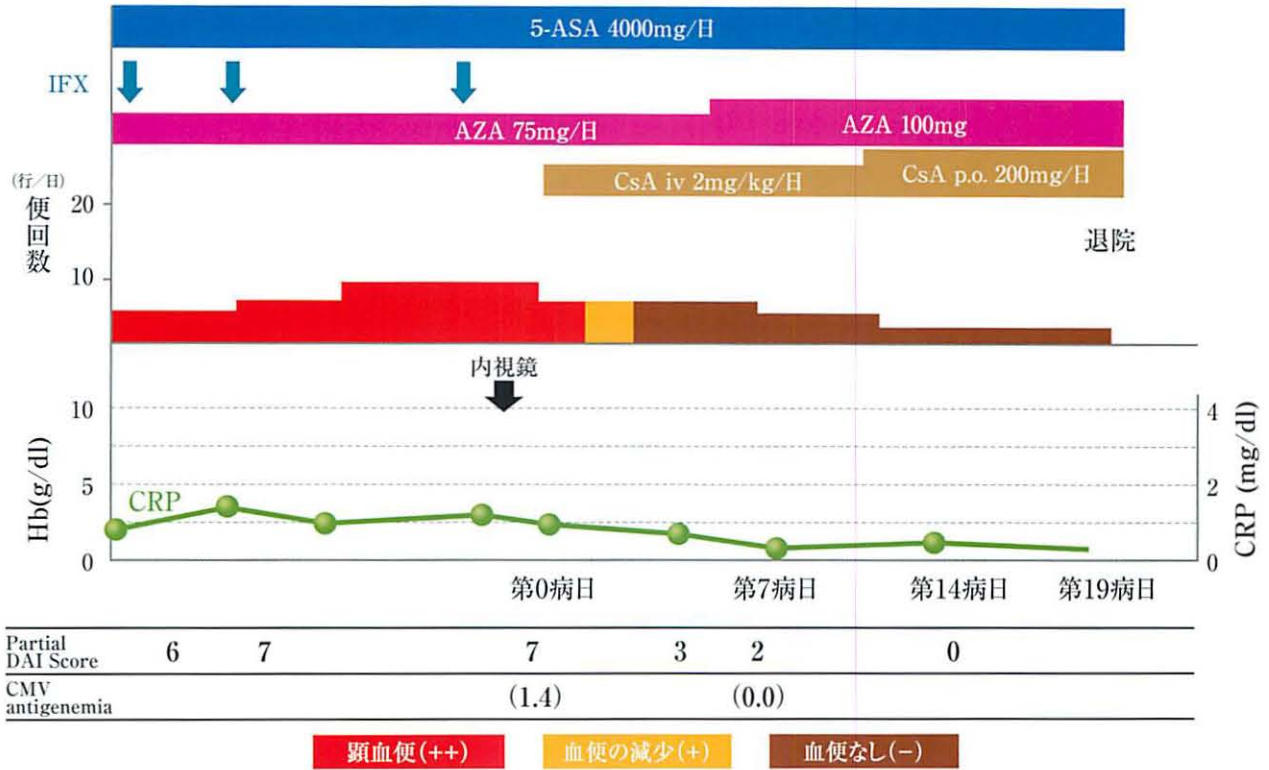
封入体陰性

CMV免疫染色：陰性

▶ 診断のポイント

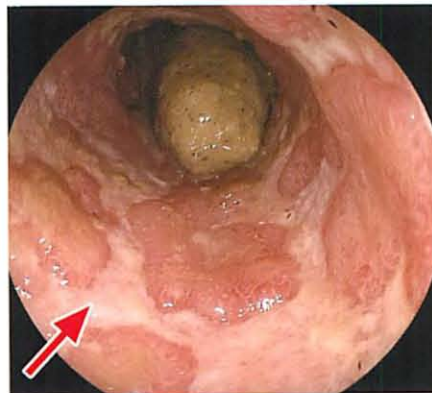
CMV-antigenemaは陽性であったが、ガンシクロビル使用せずにCsAにて寛解導入した1例。腸管の炎症を抑えることがより重要である場合も少なからず存在する。

■経過表



■内視鏡所見

①[入院時]



抗ウイルス薬無効での 外科手術例

50代 | 女性

■患者背景

2003年発症のUC患者。

近医にて経過観察されていたが、2003年11月頃より下痢、腹痛が増悪した。

5-ASA製剤、ステロイドの内服を行ったが症状の改善なく、白血球除去療法を含め加療目的に当科へ紹介入院となった。

■臨床経過

入院後TPN、ステロイドの内服を行い、CMV感染陽性であったためガンシクロビル500mg/日の投与を開始した。しかし、症状の改善なく手術目的にて外科転科となった。

■内視鏡所見に対するコメント

①治療前:直腸に発赤、不整形の潰瘍を認める。易出血性はなし。

■CMV存在診断法

第0病日の採血にてC7-HRP 30/46000個でありCMV陽性であった。

右標本に示すごとくCMVは潰瘍底にびまん性に認められた。

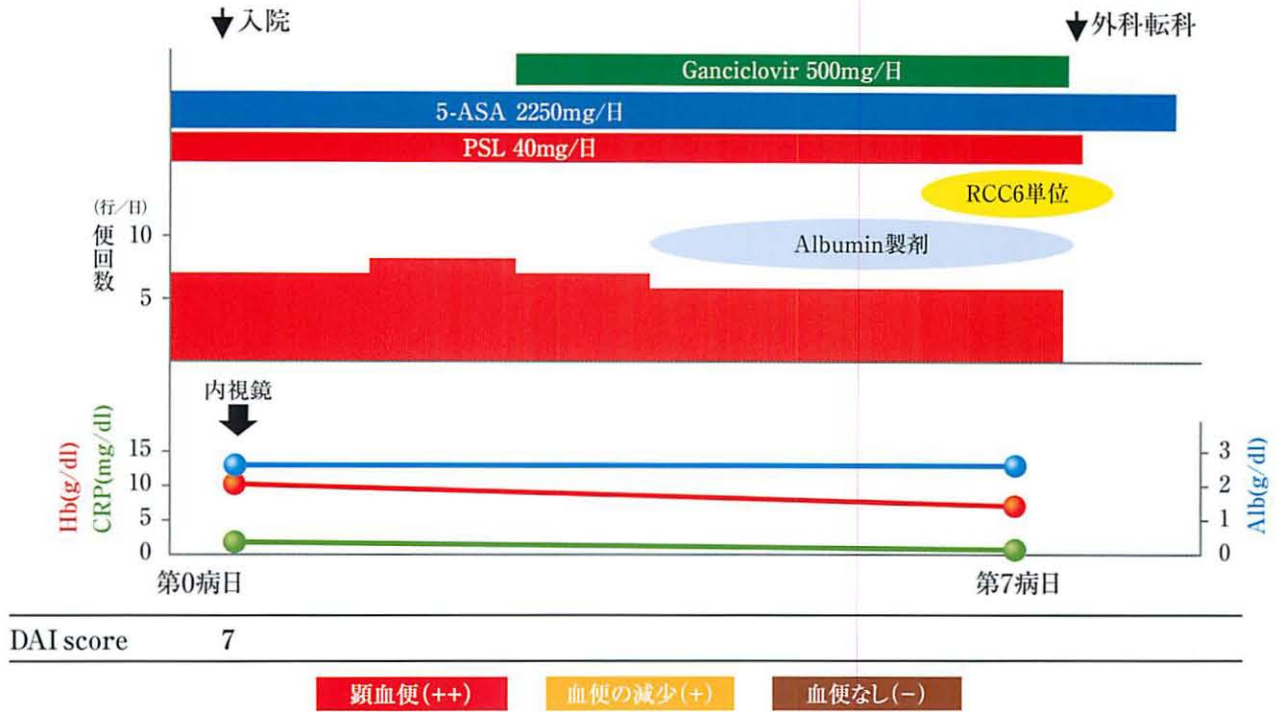
■病理所見

大腸亜全摘術後の固定標本。中等度の慢性活動性炎症を認めUCに矛盾しない組織像を呈する。病変口側境界部では潰瘍部に一致して潰瘍底肉芽組織内にCMV陽性細胞を認めた。

▶ 診断のポイント

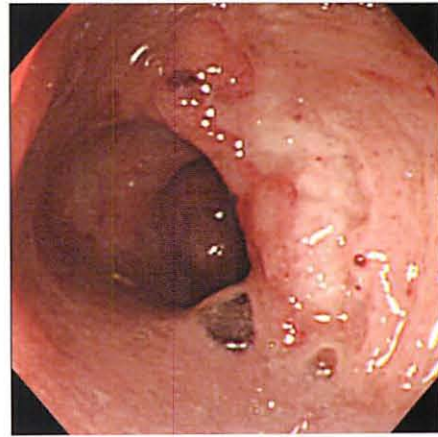
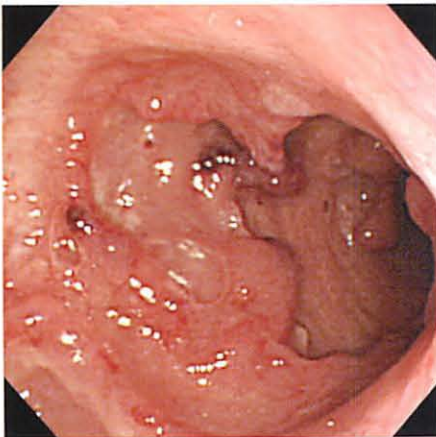
難治性UCではCMV感染を念頭に置く必要があり、内視鏡上も深掘れ潰瘍の存在からCMV感染が疑われた。入院後、PSLの投与を継続し、採血にてC7-HRP陽性であったためガンシクロビルの投与を行った。しかし、いずれの治療も効果が乏しく、外科的手術となった症例である。

■経過表



■内視鏡所見

①[治療前]



[切除標本の肉眼所見]

×:CMV検出部位



CMV診断、抗ウイルス薬無効手術例 高齢UCのCMV再燃難治化

64歳 | 女性

■患者背景

平成19年発症全大腸炎型の潰瘍性大腸炎。ペンタサ不耐例であり、寛解期時にもPSL5mgで服用継続していた。2ヶ月前より下痢、血便増悪しPSL20mgに増量、症状は遷延し1ヶ月継続したため入院加療となった。深掘れ潰瘍残存あり80mg増量するも改善せず当院へ転院加療となった。

■臨床経過

転院後、CMV抗原、生検組織からはCMV陽性でありガンシクロビル投与、2週間加療にて症状軽快するも寛解にはいたらず入院経過中にCsA追加、続いてガンシクロビル投与をおこなった。結果的には低栄養、下痢が持続し難治性潰瘍性大腸炎につき手術療法施行。

■内視鏡所見に対するコメント

発赤、浮腫、びらんは軽度であるが広範粘膜脱落の所見を呈しており、島状粘膜残存の所見。

■CMV存在診断法

- ①第1病日：生検組織 CMV免疫染色 陰性
- ②第3病日：CMV-antigenemia (C10,C11) 陽性
- ③第40病日：CMV-antigenemia (C10,C11) 陽性

■病理所見に対するコメント

組織学的にはともにcrypt epitheliumに比較的強い再生性過形成を示しているが、びらんやcryptitis/crypt abscessの所見はみられず、cryptの減少もgoblet cellの減少もみられない。CMV感染細胞も認められない。

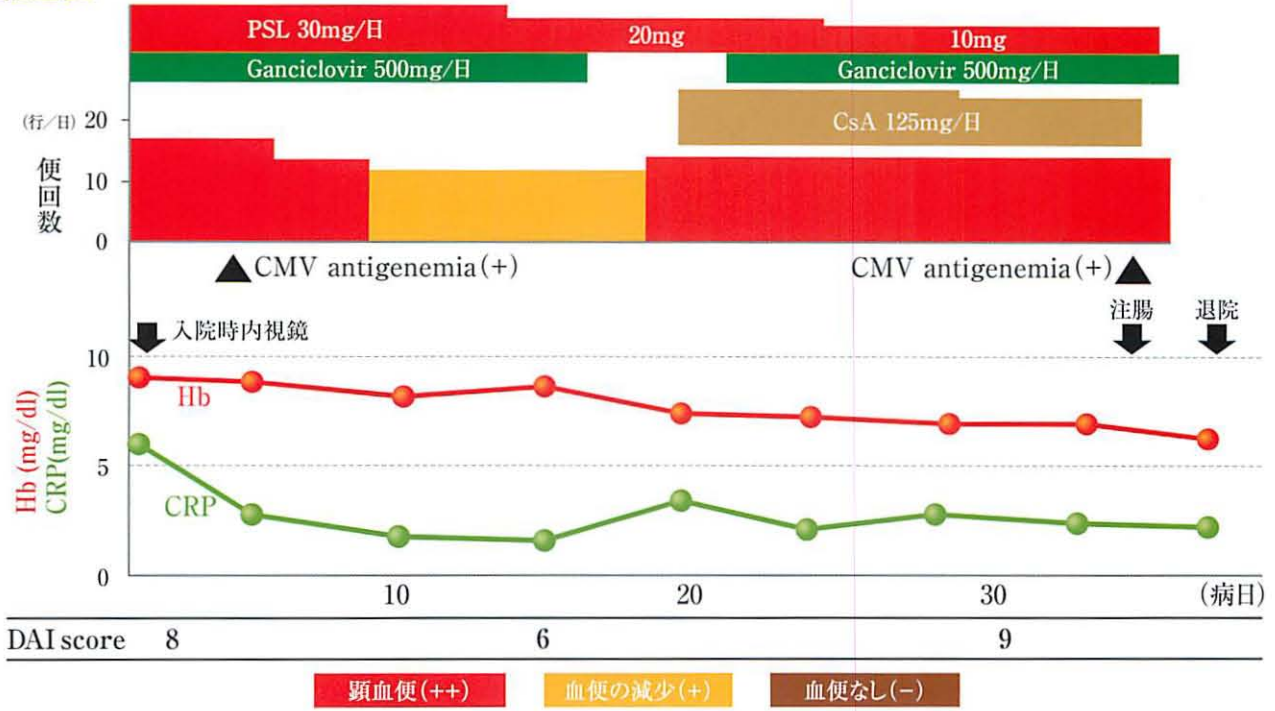
■手術検体

検体は全摘された840mm長の回腸～結腸～直腸よりなる。肉眼的には上行結腸～直腸まで全域にわたり、地図状、不整な潰瘍形成と多数のpolypoid lesionが認められた。Polypoid lesionは特に横行結腸で目立ったが、malignancyを示唆する所見はみられなかった。

▶ 診断のポイント

高齢者におけるステロイド依存例。一旦はガンシクロビルによる治療に反応したかにみえたが難治化の傾向にあり内科的治療に難渋、最終的には手術療法に至った。

■経過表

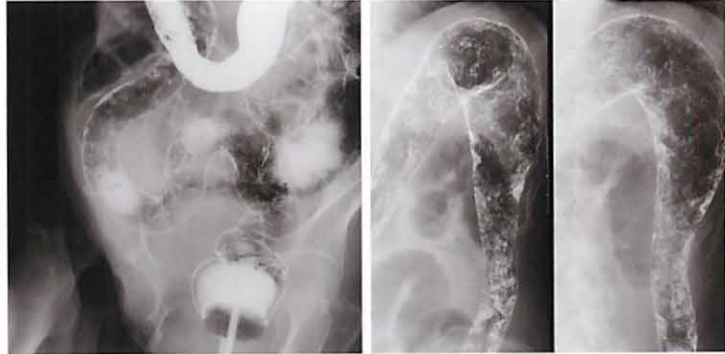


■内視鏡所見

[入院時]



[治療後]注腸造影



[手術検体]



用語解説

A **[ASA] aminosalicylate**

アミノサリチル酸の略称。

抗炎症作用を示し、サラゾスルファピリジンの有効成分だけを含有する。現在国内では時間依存性の製剤とpH依存性の製剤が存在する。

[AZA] azathioprine

アザチオプリンの略称。

免疫調節薬の1つ。アザチオプリンはプロドラッグであり、グルタチオンなどと反応して、メルカプトプリンを生成する。メルカプトプリンはプリンヌクレオチドの合成を阻害するため、結果としてDNA合成を抑制する。

C **[CMV] Cytomegarovirus サイトメガロウイルス**

Human Cytomegalovirus(HCMV)は β -ヘルペスウイルス属の1つで、動物ウイルスで最大の235kbpのゲノムをもつ。HCMVは種特異性が強く、ヒトのみで増殖する。生体内では、線維芽細胞、上皮細胞、マクロファージ、平滑筋および内皮など多くの臓器、組織細胞で増殖し、初感染後、骨髄や末梢血単核球と顆粒球-マクロファージ前駆細胞において、終生潜伏感染し、潜伏感染単球がマクロファージに分化すると、それに伴いウイルス遺伝子の発現が促進され、潜伏HCMVが再活性化するとされている。

[CMV antigenemia法]

CMVが白血球(ほとんどが好中球)に感染したとき、きわめて早期に発現するCMV抗原をモノクローナル抗体で染色し、検鏡する方法である。検体としては、末梢血を用いる。通常50,000個の細胞をカウントし、陽性細胞の数で結果を示す半定量的方法である。但し、直接にCMV感染症を診断する方法ではない。

[CMV Pp65抗原]

CMVビリオン(細胞外ウイルス粒子)を構成するテグメントのlower matrix protein(分子量63kD)を意味する。Pp65 抗原に対するモノクローナル抗体にはC10/C11、C12、1C3、HRP-C7などがある。

[CsA] Cyclosporine A

シクロスポリンの略称。

真菌が産生する環状ポリペプチド抗生物質のひとつ。カルシニューリンを介した細胞内情報伝達を阻害することにより、免疫担当細胞の活動を抑制する。

F **[Foscavir] ホスカビル**

直接DNA polymeraseを抑制し、抗ウイルス作用を発揮する。ガンシクロビル耐性のCMVにも効果が期待できる。投与の際には、腎毒性に注意する。(AIDS患者のCMV網膜炎にのみ保険適応)

G **[GMA] Granulocyte and Monocyte Adsorption 顆粒球単球除去療法**

血球成分除去療法の1つ。血球除去カラムを用いて顆粒球と単球を除去する療法。

[GCV] Ganciclovir ガンシクロビル

最も早期に実用化された抗CMV剤である。ヌクレオシド類似体であり、CMVのUL97 protein kinaseによりリン酸化を受け、活性型へと変化しDNA合成を阻害する。

I **[IFN] Interferon インターフェロン**

生体内で病原体や腫瘍細胞などの異物の侵入に反応して細胞が分泌する蛋白質のこと。ウイルス増殖の阻止や細胞増殖の抑制、免疫系および炎症の調節などの働きをするサイトカインの一種。

L **[LCAP] Leukocytapheresis リンパ球除去療法**

血球成分除去療法の1つ。血球除去カラムを用いて顆粒球・単球・リンパ球・血小板を除去する療法。

M **[6-MP] 6-mercaptopurine**

6-メルカプトプリン略称。

免疫調節薬の1つ。アザチオプリンと同様の作用を有しプリンヌクレオチドの合成を阻害するため、DNA合成を抑制する。

P **[PCR] Polymerase Chain Reaction**

ポリメラーゼ連鎖反応は、DNAを増幅するための原理またはそれを用いた手法で、増幅しようとするDNAとその両端の配列に相補的な一対のDNAプライマーおよび耐熱性DNAポリメラーゼを用いて、3段階の温度変化をnサイクル繰り返すことによって標的DNAを2n倍に増幅することが可能となる。

[PSL] prednisolone

プレドニゾンの略称。

副腎皮質から分泌される17-ヒドロキシコルチコイド化合物の一つであるコルチゾールが原型の合成ステロイド剤。強力な抗炎症作用を有し、多量投与により免疫抑制効果もみられる。

S **[SASP] salazosulfapyridine**

サラゾスルファピリジンの略称。

抗炎症作用を示し、大腸内の腸内細菌によって有効成分の5-ASAとスルファピリジンに分解される。

T **[Tacrolimus] タクロリムス**

免疫調節薬の一つ。肝・腎・骨髄移植時の拒絶反応抑制に用いられる。ヘルパーT細胞においてFK506結合タンパク質と複合体を形成してカルシニューリンの活性化を阻害し、細胞内情報伝達系を抑制してインターロイキン-2などのサイトカインの産生を抑える。

[TPN] Total Parenteral Nutrition 完全静脈栄養(療法)

食事の経口摂取が困難あるいは不十分な患者さんに対して、生命維持に必要な糖質、アミノ酸、脂肪、ビタミン及び微量元素を含んだ栄養液を中心静脈内に直接投与する療法。

U **[UC] Ulcerative colitis**

潰瘍性大腸炎の略称。

主に大腸粘膜に潰瘍やびらんができる原因不明の非特異性炎症性疾患。

関係者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

「炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎)合併サイトメガロウイルス腸炎の 診断と治療コンセンサス作成プロジェクト」

[研究代表者]

渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化器病態学

[研究分担者]

鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院 内科

[共同研究者]

池田 圭祐 福岡大学筑紫病院 病理

石黒 陽 弘前大学 光学医療診療部

大宮 美香 関西医科大学医学部 第三内科

仲瀬 裕志 京都大学消化器内科・内視鏡部

長沼 誠 東京医科歯科大学 消化管先端治療学講座

平井 郁仁 福岡大学筑紫病院 消化器内科

松岡 克善 慶應義塾大学医学部 消化器内科

山田 哲弘 東邦大学医療センター佐倉病院 内科

(50音順)

2011年7月発行