

関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に サイトメガロウイルス胃潰瘍および血球貪食症候群を来した1例

岩佐 紀子¹⁾ 原 朋子¹⁾ 別宮 浩文¹⁾ 石橋 直子¹⁾
尾崎 敬治¹⁾ 後藤 哲也¹⁾ 山下 理子²⁾ 藤井 義幸²⁾

1) 徳島赤十字病院 血液科

2) 徳島赤十字病院 病理診断科

要 旨

症例は73歳，女性．1991年に関節リウマチと診断後，MTX と PSL を内服していた．2016年12月より38℃台の発熱が持続，2017年1月に黒色便も出現し当院を初診．内視鏡検査にて露出血管を伴う多発胃潰瘍を認め，止血術後に入院した．CTでは脾腫があり，採血では汎血球減少とフェリチン，sIL-2Rの上昇を認めた．骨髓検査では貪食像を認め，CMV 抗原血症陽性のためCMV 再活性化に伴う血球貪食症候群と診断．内視鏡再検でも所見の改善に乏しく，生検病理組織で巨細胞封入体を認め，CMV 胃潰瘍と診断した．ガンシクロビル投与を開始したが高熱が持続し，mPSLを追加したところ解熱，以後PSL内服で漸減した．血中CMV 抗原血症が陰性化したためバルガンシクロビル内服に切り替え，第26病日に退院した．MTX 長期投与中にCMV 再活性化に伴うCMV 胃潰瘍および血球貪食症候群をきたした1例を経験した．免疫抑制剤長期使用患者において持続する発熱や消化器症状を認めた場合には本症を念頭におく必要がある．

キーワード：関節リウマチ，サイトメガロウイルス胃潰瘍，血球貪食症候群

はじめに

サイトメガロウイルス（以後CMV）は50歳以上では90%以上のヒトが感染しているが，通常問題となることはない．易感染性宿主においてしばしば再活性化をきたし，様々な臓器・組織障害を引き起こす．今回，関節リウマチにて長期間メトトレキサート（MTX）使用中に，CMV 再活性化に伴うCMV 胃潰瘍およびウイルス関連血球貪食症候群（virus-associated hemophagocytic syndrome; VAHS）を来した1例を報告する．

症 例

患 者：70歳代，女性

主 訴：黒色便，発熱

既往歴：関節リウマチ，高血圧，帯状疱疹

内服歴：プレドニゾロン 1mg/日，リウマトレックス 6 mg/週，アスパラ CA 400mg，エディロールカプ

セル 0.75μg，フォリアミン 10mg/週

家族歴：兄2人が白血病のため死亡（長兄は詳細不明，次兄はALL）

現病歴：26年前に関節リウマチと診断され，PSL と MTX を投与されていた．入院の約2週間前から39℃台の発熱が持続し4日前より全身倦怠感が増悪．空腹時の上腹部痛もあり同時期より体重は4 kg 減少した．黒色便も認めたため2017年1月に当院救急外来を受診．同日施行した緊急上部消化管内視鏡で，多発性胃潰瘍を認め，体下部後壁の露出血管に対しては焼灼術を行った（図1）．発熱精査のため同日入院した．

身体所見：意識清明，血圧 95/53mmHg，脈拍 93/min，SpO2 (RA) 100%，BT 37.0℃，眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜黄疸なし．胸部聴診で心音は整，雑音なし．呼吸音は清，ラ音なし．腹部は平坦・軟・圧痛なし．四肢は冷感なし，下腿浮腫なし，手指関節・四肢の大関節に自発痛や圧痛・関節変形は認めなかった．

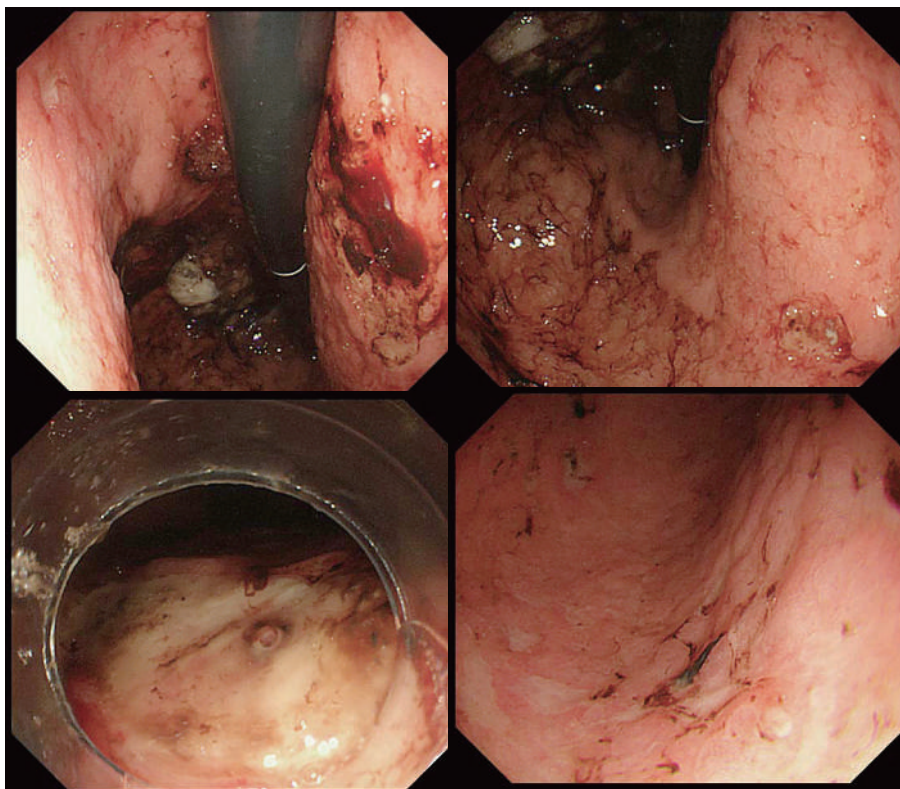


図1 来院時の上部消化管内視鏡
多発性胃潰瘍を認める。体下部後壁の露出血管に対して焼灼術施行後。

臨床経過

入院後もアセトアミノフェン使用で一時的に解熱するが、39℃台の発熱が持続した。血液検査では汎血球減少とフェリチン 877ng/ml, sIL-2R (4815U/ml)の上昇を認めた。血液・尿検査では感染源を疑う所見はなく血液培養は陰性であった。ANAやANCAも陰性であった(表1)。胸腹骨盤部CTでは脾腫を認めるのみであった。

血液悪性腫瘍・血球貪食症候群鑑別目的に、第5病日に骨髓穿刺・生検を施行した(図2)。明らかな異常細胞は認めないが、マクロファージによる貪食像が目立ち、検査結果より診断基準(HLH-2004)を満たしていたため、血球貪食症候群と診断した。第6病日よりヒドロコルチゾンを使用し発熱スパイクの頻度は減少した。

血球貪食症候群の原因検索のため提出したウイルス

学的検査にて、CMV抗原陽性細胞は22/50000と高値であり、IgM・IgG抗体も陽性であった。EBV DNA定量も正常値より著明高値であった(表2)。長期ステロイド、メトトレキサート使用による影響でCMV/EBVが再活性化し、血球貪食症候群を引き起こしたものと考えられ、第10病日よりCMVに対する治療としてガンシクロビルを開始し、CMV高力価ガンマグロブリンも補充した。

また高サイトカイン血症に対する治療としてステロイドは第13病日よりmPSL 62.5mgに増量したところ速やかに解熱し、第16病日からPSL 50mg内服に切り替え、以後漸減した。CMV抗原陽性細胞は22→3→0/50000と陰転化したため、第25病日からガンシクロビル点滴はバルガンシクロビル内服に切り替えた。経過良好のため第26病日に退院となった。

また多発性胃潰瘍に対しては、入院後、絶食・PPI投与でも心窩部不快感が持続したため第11病日に上部消化管内視鏡検査を再検したところ、食道カンジダと胃内多発性胃潰瘍の残存を認め、CMV感染に伴う病

表 1 入院時検査成績

<u>検尿</u>		<u>血液化学</u>	
比重	1.012	T-bil	1.2 mg/dl
糖	(-)	AST	30 U/L
蛋白	(-)	ALT	19 U/L
尿ピロリ抗体	(+)	LDH	289 U/L
<u>末梢血</u>		CK	14 U/L
Hb	8.2 g/dl	Alb	2.5 g/dl
RBC	$269 \times 10^4 / \mu\text{l}$	TP	6.6 g/dl
WBC	$3,330 / \mu\text{l}$	BUN	64 mg/dl
neu	82.9 %	Cr	1.46 mg/dl
lym	14.8 %	Na	132 mEq/l
mon	0.9 %	K	3.4 mEq/l
eos	1.1 %	Cl	103 mEq/l
bas	0.3 %	Fe	132 $\mu\text{g/dl}$
Plt	$10.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$	UIBC	20 $\mu\text{g/dl}$
<u>凝固</u>		Ferritin	877 ng/ml
PT-INR	1.15	可溶性 IL-2 R	4,815 U/ml
APTT	40.2 sec	<u>免疫血清</u>	
Fib	66 mg/dl	IgG	750 mg/dl
血中 FDP	22.1 $\mu\text{g/ml}$	IgA	85 mg/dl
D ダイマー	8.1 $\mu\text{g/ml}$	IgM	48 mg/dl
		CRP	2.04 mg/dl
		RF	18.9 IU/ml
		<u>自己抗体</u>	
		抗核抗体	< 40 倍
		抗 CCP 抗体	< 0.5 U/ml
		PR3-ANCA	< 1.0 U/ml
		MPO-ANCA	< 1.0 U/ml

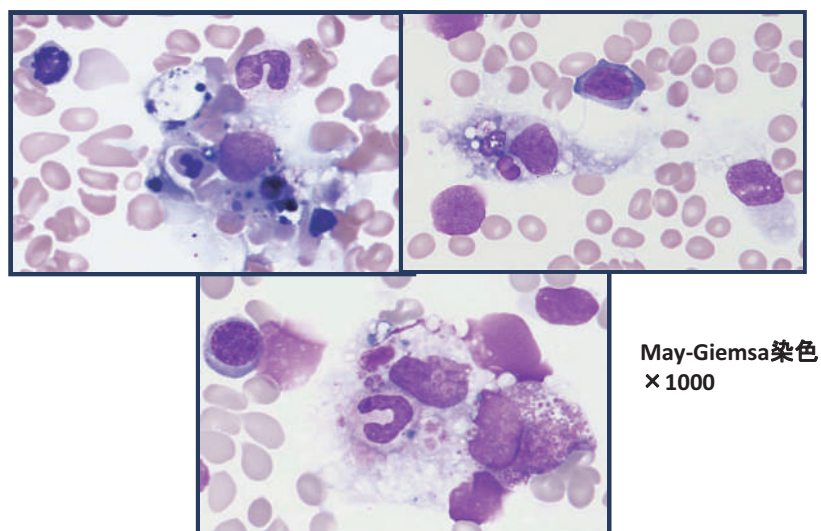


図 2 骨髓検査

表2 ウイルス検査

EBV 抗 VCAIgG	160 倍
EBV 抗 EA (IgG)	0.4(-)
EBV DNA 定量	2.9×10^4 コピー/ 10^6 cells
CMV IgM(EIA)	1.51(+)
CMV IgG(EIA)	85.0(+)
CMV 抗原陽性細胞(C7-HRP)	22/50000

変の可能性を考え生検を施行(図3)。病理組織像でウイルス感染巨細胞を認め、CMV 胃潰瘍と診断した。

抗ウイルス療法後、外来で内視鏡を再検し、第46病日に治癒を確認した(図4)。

考 察

血球貪食症候群(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)は一次性(原発性)と基礎疾患に起因して発症する二次性(反応性)に大別される。成人に発症するHPSは二次性であり、感染症、悪性腫瘍、自己免疫性疾患を基礎疾患として発症することが多い。感染症に続発するHLHの中でも、特にウイルス感染に続発するウイルス関連血球貪食症候群(Virus-associated hemophagocytic syndrome, VAHS)の頻度が高い¹⁾。

VAHSは、感染に伴い組織球が増殖し、著明な血球貪食を示す反応性組織球増殖性疾患と考えられている。臨床症状として、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫、汎血球減少、凝固異常、肝機能障害、高LDH血症、高トリグリセライド血症、高フェリチン血症など多様な症状を呈する。診断としてはHLH-2004診断ガイドラインが提唱されており、本症例ではこの診断基準を満たしていた^{1), 2)}。

EBウイルス・サイトメガロウイルス・単純ヘルペスウイルス・水痘・帯状疱疹ウイルスなど、ヘルペスウイルスウイルス族の感染後に発症することが多いと言われているが、アデノウイルス・HIV・インフルエンザAウイルスや細菌・真菌・マイコプラズマに合併することもある³⁾。

本症例ではウイルス抗体価はEBVとCMVの再活性化型を認め、CMV抗原血症陽性、EBV DNA定量でも著明高値であり、どちらのウイルスも再活性化を

来していたと考える。

CMVは、本邦の成人の抗体保有率は90%以上であるが、そのほとんどは不顕性感染であり、通常問題となることは少ない。成人発症のCMV感染症の多くは持続潜伏感染の再活性化で、特にAIDSや悪性腫瘍・自己免疫性疾患・免疫抑制剤投与患者などに発症する日和見感染としてみられる⁴⁾。

CMV感染の好発部位は、肺・肝臓・腎臓・副腎・甲状腺などであり、消化管については広く分布するが、大腸及び胃に頻度が高く、次いで食道・十二指腸と言われている⁵⁾。

CMV胃潰瘍は内視鏡所見では多発、深掘れ、不整形潰瘍を特徴とするが、polypoid lesionを認めた例や特徴的所見を欠く例もあり多彩であると言われる。本症例でも、上部消化管内視鏡所見で体下部後壁小彎の出血性潰瘍の他、胃内全体に浅い潰瘍が多数存在し、生検病理組織でウイルス感染巨細胞を認めた。

膠原病に関連したCMV胃潰瘍の報告は少ない。リウマチ関連疾患にCMV関連上部消化管疾患を合併した9症例を報告した文献より、治療にPSLに加えMTX、CSAなど免疫抑制療法が使用されていたが、その投与量はPSLは平均31.3mg/day、MTXは平均6.6mg/weekであった⁶⁾。

本症例ではPSL1mg/日、MTX6mg/weekと免疫抑制療法としては少量であったが、治療期間が20年以上と長期間に及んだ高齢者であったことがCMV/EBV再活性化につながったと考えた。

結 語

PSL、メトトレキサート長期使用患者においてCMV胃潰瘍および血球貪食症候群の併発をみとめた。リウマチ関連疾患に対する免疫抑制療法の進歩に伴い、様々な日和見感染症の問題も増加傾向にある。

関節リウマチの治療中に、発熱・全身倦怠感に加え消化器症状を見た場合、CMV再活性化に関連した消化管病変を疑う必要がある。さらに、血球減少を伴い抗ウイルス療法の効果が不十分な場合、EBVなど複数のウイルス再活性化によるVAHSを併発している可能性も念頭におき診断・治療にあたるべきである。

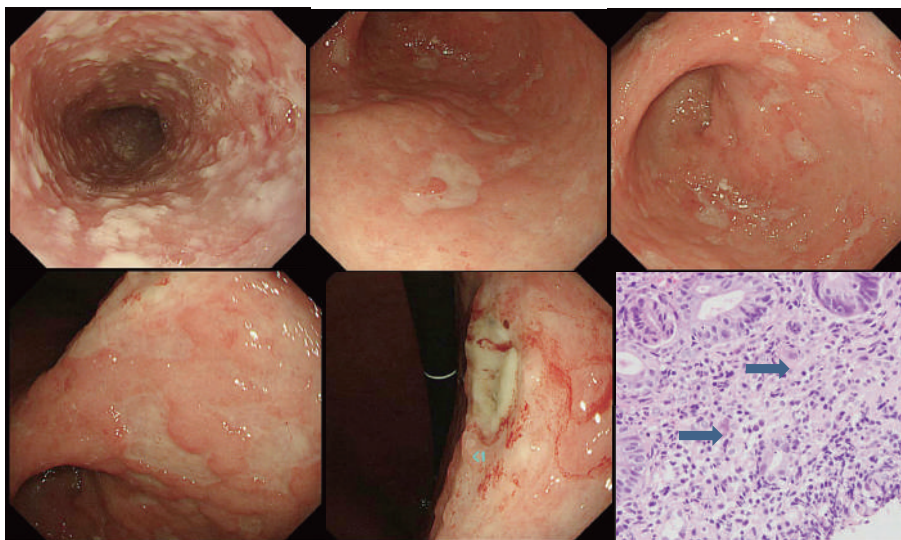


図3 第11病日の上部消化管内視鏡
食道カンジダと胃内多発性胃潰瘍の残存あり。病理組織像でウイルス感染巨細胞を認める（矢印）

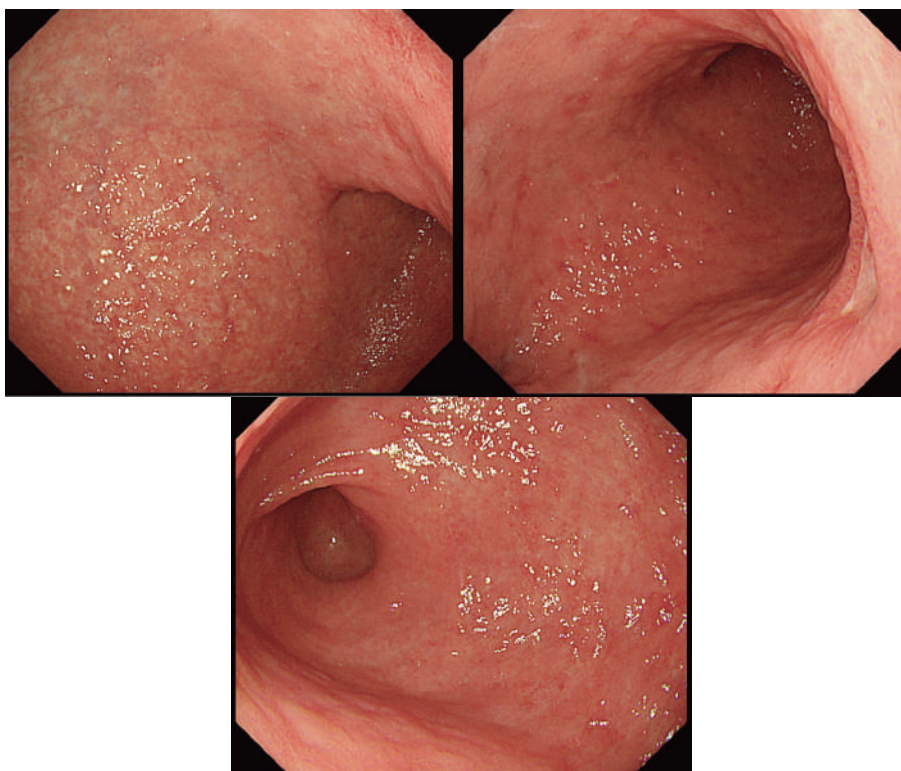


図4 第46病日の上部消化管内視鏡

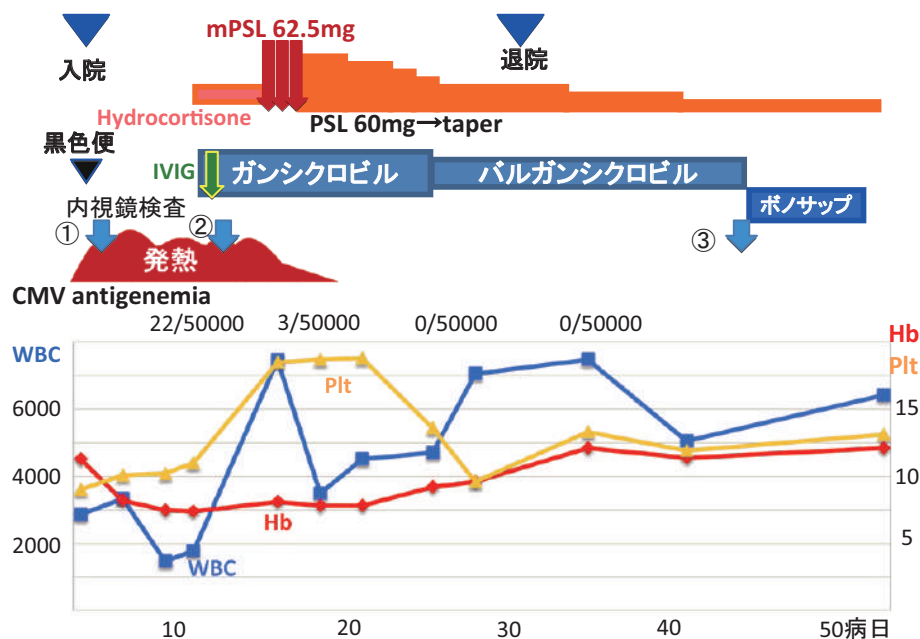


図5 臨床経過

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 熊倉俊一：HPSの病態・診断・治療．日血栓止血会誌 2008；19：210－5
- 2) Henter JL, Horne A, Arico M, et al:HLH－2004：Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007；48：124－31
- 3) 今宿晋作：血球貪食症候群（Hemophagocytic syndrome, HPS）. 日小児血液会誌1991；5：349－
- 4) 猪熊哲郎, 北村浩, 松枝重樹, 他：Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) を合併したサイトメガロウイルス腸炎の1例. Gastroenterol Endosc 2000；42：2148－54
- 5) Wong TW, Warner NE:Cytomegalic inclusion disease in adults. Report of 14 cases with review of literature. Arch Pathol 1962；74：403－22
- 6) Ozaki T, Yamashita H, Kaneko S, et al: Cytomegalovirus disease of the upper gastrointestinal tract in patients with rheumatic diseases:a case series and literature review. Clin Rheumatol 2013；32：1683－90

Cytomegalovirus-associated gastric ulcers complicated by virus-associated hemophagocytic syndrome in a patient with rheumatoid arthritis under prolonged immunosuppression

Noriko IWASA¹⁾, Tomoko HARA¹⁾, Hirofumi BEKKU¹⁾, Naoko ISHIBASHI¹⁾,
Keiji OZAKI¹⁾, Tetsuya GOTO¹⁾, Michiko YAMASHITA²⁾, Yoshiyuki FUJII²⁾

1) Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

A 73-year-old female patient who had been treated with methotrexate and prednisolone for more than 20 years for rheumatoid arthritis visited our hospital due to fever and melena. Upper gastrointestinal endoscopy revealed hemorrhagic gastric ulcers and the bleeding was controlled via endoscopic hemoclippping. A computed tomography scan revealed splenomegaly. Blood tests showed pancytopenia, and elevated levels of serum ferritin and soluble IL-2 receptor. Bone marrow aspiration histology demonstrated an increasing number of histiocytes with hemophagocytosis. Because Cytomegalovirus (CMV) antigenemia and a high viral load of Epstein-Barr virus (EBV) were recognized, we made a diagnosis of virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) with reactivated CMV and EBV. The ulcers were refractory to a proton pump inhibitor and endoscopic biopsy specimens revealed CMV infection. A diagnosis of CMV-associated gastric ulcers was established based on these findings. Despite the use of ganciclovir, high fever persisted. Therefore, we introduced methylprednisolone to treat VAHS. Subsequently, her general condition improved, and the CMV antigenemia and the gastric ulcers subsided. We experienced a case of VAHS and CMV-associated gastric ulcers in a patient with reactivated CMV and EBV undergoing long-term immunosuppressive treatment. It is important to consider this case if compromised host should have a persistent fever and digestive trouble.

Key words: rheumatoid arthritis, cytomegalovirus-associated gastric ulcer, virus-associated hemophagocytic syndrome

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 23:67–73, 2018
