症　例

十二指腸乳頭部腫瘍が疑われたHIV感染合併CMV感染症の1例

国立病院機構九州医療センター内科・臨床研究センター
南　留美　高濱宗一郎　中嶋恵理子　山本　政弘

（平成24年8月31日受付）
（平成25年4月17日受理）

Key words: HIV, cytomegalovirus, duodenitis

序　文

サイトメガロウイルス（CMV）感染症は，エイズ指標疾患の1つであり，免疫能の低下したHIV感染者に比較的よく合併する感染症である．HIV感染者においてCMVは消化管の多様な部位に感染し，特に食道，胃，大腸に頻度が高い．十二指腸病変は頻度が低く[1]検索範囲内でも症例報告が散見される程度である．CMV感染に伴う消化管病変は潰瘍を形成することが多く，出血や穿孔を起こしうる．今回，我々は，十二指腸乳頭部に腫瘤性病変をきたしたために十二指腸乳頭部腫瘍を疑われたHIV感染合併CMV十二指腸炎の症例を経験したので報告する．

症　例

症例：59歳，男性．

主訴：味覚障害，食欲不振，体重減少（−13kg/6カ月）．

既往歴：梅毒，B型・C型肝炎の既往なし．その他特記事項無し．

家族歴：母，糖尿病．

生活歴：性指向は不明．海外渡航歴なし．薬物使用歴なし．喫煙なし．飲酒は付き合い程度．

現病歴：2009年7月頃から，味覚障害，口腔内疼痛が出現し近医受診するも症状は改善しなかった．2009年11月，食欲不振，体重減少を認めたため，近医にて上部消化管内視鏡施行．その際，カンジダ性食道炎および十二指腸乳頭部腫瘍性病変が認められた．HIV抗体スクリーニング検査（EIA法）陽性であったため，2009年12月，当院紹介受診．

初診時現症：体温36.7度，脈拍72/分，整，眼球結膜黄疸なし，眼瞼結膜貧血なし．口腔内白苔あり．頸部リンパ節腫大なし，心音，呼吸音正常．腹部平坦，軟，圧痛なし，腫瘤触知せず．

初診時検査所見：末梢血検査はWBC 4,300/μLと正常，リンパ球16.2%と低下，RBC 435万/μL，Hb 11.2g/dLと軽度の貧血を認めた．生化学検査では肝・胆道系酵素の上昇なし，アミラーゼ上昇なし．空腹時血糖233mg/dL，HbA1c 7.9%（JDS）と耐糖能障害を認めた．CA19-9，CEAの上昇なし．HIV感染に関しては，HIV-1抗体確認検査（ウエスタンブロット法）陽性．血漿中HIV-RNA量26万コピー/mLであった．CD4陽性細胞数49/μLと細胞性免疫の低下を認めた．活動性CMV感染症の指標である血中CMV抗原（C7 HRP）は8/52,000cellsと陽性であった．上部消化管内視鏡（Fig. 1a）では，カンジダ性食道炎および十二指腸乳頭周囲に不整な潰瘍を伴う腫瘤性病変を認め，肉眼上，乳頭部癌を疑う所見であった．腹部造影CTでは，十二指腸乳頭部付近に造影効果のある壁の肥厚を認めるも主膵管や総胆管の拡張は認めなかった．その他の腸管には壁在性の炎症や浸潤を示唆する瀰漫性の腸壁の肥厚や狭窄，腫瘤形成等の病変を認めなかった．

臨床経過（Fig. 2）：十二指腸乳頭部の腫瘤性病変は病理所見上，粘膜の糜爛や線維化を伴い，細胞質内封入体を持つ細胞浸潤を粘膜上皮および間質に認めた（Fig. 3a）．浸潤している細胞は免疫染色にてCMV陽性であったことより（Fig. 3b），CMV性十二指腸乳頭部炎と診断した．眼底所見では，網膜血管周囲に出血を伴う白斑を認めCMV網膜症と診断した．カンジダ食道炎，CMV感染症以外には，明らかな日和見感染症の合併を認めなかった．免疫再構築症候群（Imuune reconstitution inflammatory syndrome；IRIS）によるCMV感染症の増悪を防ぐためvalganciclovir 1,800mg/日にて4週間治療を行い，CMV網膜症に関しては白斑の減少，硝子体への細胞浸潤の低下

別刷請求先：（〒810−8563）福岡市中央区地行浜1—8—1
国立病院機構九州医療センター臨床研究センター　南　留美

Fig. 1　Endoscopic findings of the papilla of Vater
(a) The first examination, (b) 3 weeks after the medication of valganciclovir, (c) 6 months after the initiation of ART.

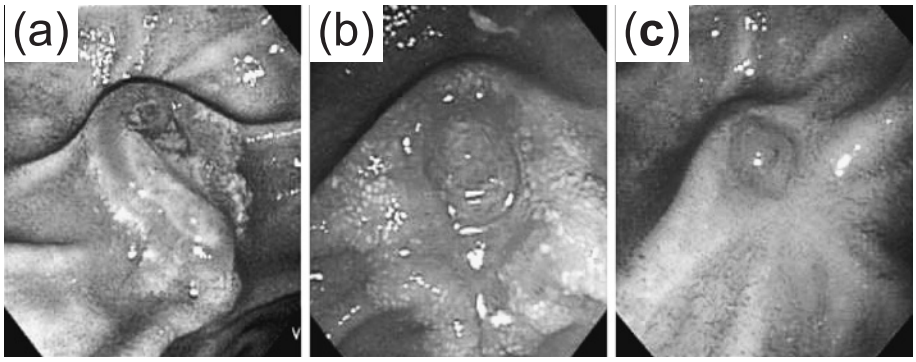
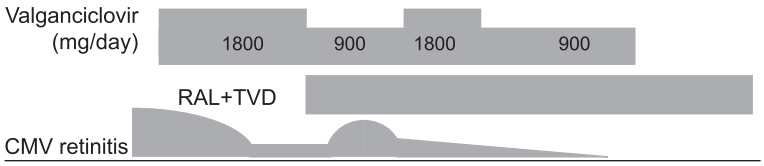


Fig. 2　Clinical course
RAL; raltegravir, TVD; Tenofovir/Emtricitabin



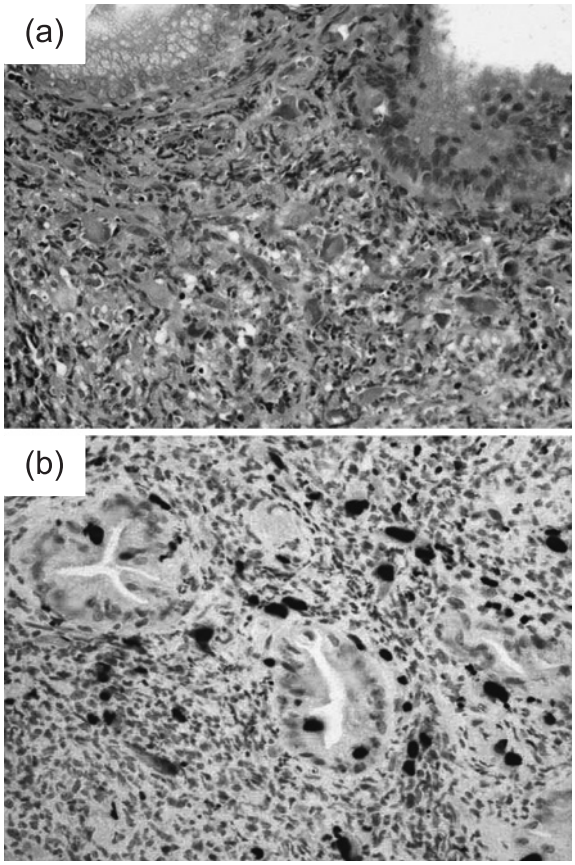
	Jan	Feb	Mar	Apr	May	June	Jul	Aug
CD4 (/μL)	49	52	91	72	104	124	113	168
HIV-RNA (/mL)	260000	110000	160	<40	130	130	200	94
CMV (C7HRP)	8/52000	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

を確認，CMV 性十二指腸乳頭部炎に関しては，不整な潰瘍および腫瘤が縮小し軽度の発赤を残す程度にまで改善しているのを確認後（Fig. 1b），valganciclovir を維持量（900mg/日）に減量し，抗 HIV 療法（raltegravir＋tenofovir/emtricitabine）を開始した．抗 HIV 療法開始 1 カ月後に，眼底所見にて硝子体への細胞浸潤の増加を認めた．IRIS による CMV 網膜症の悪化と考え，valganciclovir を一旦治療量（1,800mg/日）に増量し，その後改善した．CMV 性十二指腸乳頭部炎に関しては，IRIS を疑わせる所見は認めなかった．血中 HIV-RNA は，抗 HIV 療法開始後 2 カ月で感度以下（＜40 コピー/mL），CD4 陽性細胞数は抗 HIV 療法開始後 1 年で 200/μL 以上に回復した．初診時に認められた耐糖能異常に関しては，インスリン分泌量の低下を認めなかったことより，遺伝的要因（母親が糖尿病）および HIV 感染に伴うインスリン抵抗性の亢進が原因と考えられ，抗 HIV 剤開始後，食事療法のみで改善した．抗 HIV 薬開始 6 カ月後，十二指腸病変は内視鏡にて消失しており（Fig. 3c），組織学的にも CMV 陽性細胞は検出されなかった．以後，当科外来にて経過を見ているが，十二指腸乳頭部炎，網膜症ともに再燃せず 3 年以上経過している．

考　察

CMV 感染は，免疫不全の進行した HIV 感染症患者においてもっとも頻度の高い日和見感染の 1 つである．AIDS 患者においては約 50% が血中 CMV 抗原陽性であり[2]，剖検では 60～90% に感染が認められたと報告がある[3)4)]．CMV はあらゆる臓器に感染しうるが，消化管は肺，副腎についで感染する頻度が高い臓器である．消化管においては，回腸末端や右側結腸が好発部位である[5]．多発性に病変を認めることもあり，特に，十二指腸乳頭部炎の場合は，胆道系に感染を併発していることが多いと報告されている[6]．本症例の場合，血液生化学所見からも画像所見からも胆道系感染の合併は認められなかった．また，腹部造影 CT 上，大腸病変も認められなかった．本症例のように十二指腸単独に病巣を認めることは稀と報告されており，実際，1990 年以降の MEDLINE による検索では HIV 感染合併の CMV 十二指腸炎の報告は 6 例であり，2 例が腫瘤性病変，4 例がびらん，潰瘍病変であった[1)7)～10)]．CMV の消化管病変は多彩であるが，潰瘍を形成することが多く，腫瘤を形成することは少ない[8]．潰瘍を

Fig. 3　Pathological finding of the biopsy specimen.
(a) The section shows severely inflamed duodenal mucosa with erosion and fibrosis. Atypical cells with enlarged and eosinophilic nuclei are seen in the epithelium as well as in the stroma. (H.E staining)
(b) Immunohistochemical studies reveal the infiltrating cells are strongly positive for CMV



形成する場合は，いわゆる打ち抜き様の潰瘍で潰瘍周辺には浮腫を伴わないことがほとんどであり[11]，潰瘍性大腸炎やクローン病と鑑別しにくいこともある．CMV は血管内皮細胞に感染することが多く[12]，腸管上皮細胞や腺細胞に感染することは少ないことより，潰瘍形成は血液循環障害に起因すると考えられている[13]．一方，腫瘤性病変は，消化管造影検査や内視鏡，腹部 CT にて腫瘍性病変と似た所見を呈する[8]．組織学的所見に関しては報告が少ないが，検討例では炎症性偽腫瘍様の所見を呈している[14]．すなわち，粘膜および粘膜下の浮腫や線維化，肉芽種形成，炎症細胞浸潤を認め，CMV は血管内皮細胞よりむしろ，間質の線維芽細胞や上皮細胞内への感染を特徴とする．本症例においても，血管内皮にも少数の感染細胞を認めたが，主に間質に封入体のある細胞を認め，炎症および線維化を伴っていた．

腸管の CMV 感染では，封入体は典型的な owl eye にはなりにくいといわれている[9)15)]．HIV 感染合併では，HIV 感染非合併例に比べ病変に壊死を伴う症例の割合が多く報告されている[8]．さらに HIV 感染合併例では腸粘膜の構造異型を伴うこともあり HE 染色所見のみで CMV 感染を診断するのは困難と考えられる．血中 CMV 抗原は活動性 CMV 感染症の指標となるが，CMV 腸炎での感度は 50%，CMV 網膜炎での感度は 30% と報告されており，血中 CMV 抗原の有無と CMV 感染臓器病変の有無には相関はない[8)16)]．以上のことから CMV 感染による臓器病変の最終診断には組織の免疫染色が重要である．

CMV による消化管病変は，健常人に発症した場合，抗ウイルス薬の投与なく軽快する例も報告されている．一方，高齢者や重度の消化器病変を有する症例，HIV 感染合併例では，抗 CMV 薬での加療が必要になる[17]．さらに腸管穿孔や出血，腫瘤性病変による閉塞がある場合には外科的処置が必要になる．HIV 感染に伴う CMV 腸炎では病変が多発していることや CMV による腸管の血流不全のために術後合併症も多く，緊急手術例の死亡率は 54%～87% と報告されている[18]．実際，消化管 CMV 腫瘤性病変を併発した HIV 感染症 15 例の検討では，8 例に外科的処置が施行されている．抗ウイルス薬を併用していない 6 症例のうちその後の経過が追えた 4 例はいずれも周術期の合併症にて死亡している．抗ウイルス薬を使用した症例では，外科的処置を併用した症例も含め検討可能症例 7 例中 5 例にて改善を認め，2 例が死亡している．一方，HIV 感染を合併していない消化管 CMV 腫瘤性病変 9 例の検討では，自然軽快 1 例，外科的処置が必要だった症例 4 例，抗ウイルス薬使用例（外科的処置併用例も含む）7 例であったが，いずれも再燃なく予後良好であった[8]．本症例は，腫瘤性病変が小さかったこと，十二指腸乳頭部に病巣がありながらも胆道系の閉塞がなかったことより外科的処置は行わず，valganciclovir の内服にて改善した．抗 CMV 薬の治療効果判定に関しては，血中 CMV 抗原の検出が有用であると報告されており[19)20)]，本例においても valganciclovir 開始に伴い血中 CMV 抗原は陰性化した．しかし，前述のように血中 CMV 抗原の感度，特異度には限界があり，また IRIS においては必ずしも血中 CMV 抗原は陽性化しないため，本例では valganciclovir による治療効果の判定，臨床経過の評価は，十二指腸病変では内視鏡所見，網膜病変に関しては眼底所見を重視し，血中 CMV 抗原は参考所見とした．

CMV 感染は，特に網膜症において IRIS 発症のリスクが高く，2 割前後の症例に認められるとの報告がある[21)22)]．消化管においても IRIS により腸管の穿孔を

きたした症例が報告されている[23]．十二指腸乳頭部病変に関するIRISの検討は，文献的に報告例がなかったが，本症例は炎症を伴う腫瘤性病変であったため，開始後のIRIS発症の可能性が高いと判断した．抗HIV療法開始前の日和見感染症の治療期間が1カ月未満であるとIRISのリスクが高まると報告されているため[24]，4週間のvalganciclovirによる治療後に抗HIV療法を開始した．結果，網膜病変には一度IRISを認めたが，十二指腸病変はIRISを併発することなく経過した．CMV網膜症に関しては抗HIV療法導入後8週間以上の抗CMV療法を施行していれば抗CMV薬を中止しても予後に影響がないと報告されているため[25]，IRISの治療を行った後にvalganciclovir 900mgを8週間投与し中止した．現在，当院初診後3年以上経過しているが再燃はない．

本症例は十二指腸乳頭部腫瘍と肉眼的に鑑別が困難であったが組織診断によりCMV性十二指腸乳頭部炎と診断され保存的治療が奏効した1例である．HIV感染症，移植後の免疫抑制剤の使用，抗悪性腫瘍剤の使用や膠原病に対するステロイドの使用などによる免疫不全の症例に腸管腫瘤性病変を認めた場合には，CMV感染を疑い精査を進める必要がある．さらに診断には免疫染色を含めた組織診断が重要であると考えられた．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文　献

1) Wilcox CM, Schwartz DA：Symptomatic CMV duodenitis. An important clinical problem in AIDS. J Clin Gastroenterol 1992；14：293―7.
2) Jacobson MA, Mills J：Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clinical findings, diagnosis, and treatment. Ann Intern Med 1988；108：585―94.
3) Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA：Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. AIDS 2000；14：69―74.
4) Reichert CM, O'Leary TJ, Levens DL, Simrell CR, Macher AM：Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome. Am J Pathol 1983；112：357―82.
5) Drew WL：Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. J Infect Dis 1988；158：449―56.
6) Cello JP：Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy：spectrum of disease. Am J Med 1989；86：539―46.
7) Mohan H, Bal A, Garg S, Dalal U：Cytomegalovirus-associated pseudotumor simulating gastric malignancy in acquired immunodeficiency syndrome：a case report with review of literature. Jpn J Infect Dis 2007；60：134―6.
8) Kelesidis T, Tozzi S, Mitty R, Worthington M, Fleisher J：Cytomegalovirus pseudotumor of the duodenum in a patient with AIDS：an unrecognized and potentially treatable clinical entity. Int J Infect Dis 2010；14：e274―82.
9) Kim Y, Cho Y, Lee J, Jin S, Shim C：CMV infection in an HIV patient with duodenal papillitis. Endoscopy 2007；39：E23.
10) Mong A, Levine MS, Furth EE, Laufer I：Cytomegalovirus duodenitis in an AIDS patient. AJR Am J Roentgenol 1999；172：939―40.
11) 徳永博俊，毛利圭二，岡三喜男，甲斐田祐子，松本英男，平井敏弘，他：サイトメガロウイルス腸炎による小腸穿孔を契機に診断されたAIDSの剖検例．川崎医学会誌　2010；3：53―60.
12) Iwasaki T：Alimentary tract lesions in cytomegalovirus infection. Acta Pathol Jpn 1987；37：549―65.
13) 山田義也，江川直人，小澤　広，門馬久美子，榊信廣，猪狩　亨，他：AIDSの消化管病変の臨床と病理．胃と腸　1999；34：845―55.
14) Teixidor HS, Honig CL, Norsoph E, Albert S, Mouradian JA, Whalen JP：Cytomegalovirus infection of the alimentary canal：radiologic findings with pathologic correlation. Radiology 1987；163：317―23.
15) Schwartz DA, Wilcox CM：Atypical cytomegalovirus inclusions in gastrointestinal biopsy specimens from patients with the acquired immunodeficiency syndrome：diagnostic role of in situ nucleic acid hybridization. Hum Pathol 1992；23：1019―26.
16) Mori T, Mori S, Kanda Y, Yakushiji K, Mineishi S, Takaue Y, *et al.*：Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2004；33：431―4.
17) 大中貴史，米澤昭仁，今田和典：健常成人に認められたサイトメガロウイルス胃十二指腸炎の一例．感染症誌　2013；87：49―52.
18) Michalopoulos N, Triantafillopoulou K, Beretouli E, Laskou S, Papavramidis TS, Pliakos I, *et al.*：Small bowel perforation due to CMV enteritis infection in an HIV-positive patient. BMC Res Notes 2013；6：45.
19) 花房秀次，松田文子，田中葉子，上杉妙子，太田俊彦，佐藤敏美，他：AIDSに合併したサイトメガロウイルス（CMV）感染症の早期診断及び治療効果判定におけるCMV抗原検索の有用性．感染症誌　1994；68：1105―12.
20) Roberto Manfredia, Tiziana Lazzarottob, Patrizia Spezzacatenab, Paola Dal Monteb, Antonio Mastroiannia, Olga V Coronadoa, *et al.*：Quantitative cytomegalovirus (CMV) antigenae-

mia during antiviral treatment of AIDS-related CMV disease. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1997；40：299―302.
21) Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C：Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)：review of common infectious manifestations and treatment options. AIDS Res Ther 2007；4：9.
22) Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, *et al.*：Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. Ophthalmology 2006；113：684―94.
23) von Both U, Laffer R, Grube C, Bossart W, Gaspert A, Günthard HF：Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection：an unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. Clin Infect Dis 2008；46：e38―40.
24) Haddow LJ, Moosa MY, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ：Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. PLoS One 2012；7：e40623.
25) Wohl DA, Kendall MA, Owens S, Holland G, Nokta M, Spector SA, *et al.*：The safety of discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus (CMV) retinitis and incidence of immune recovery uveitis following potent antiretroviral therapy. HIV Clin Trials 2005；6：136―46.

CMV-induced Duodenal Papillitis in a Patient with HIV-1 Infection

Rumi MINAMI, Soichiro TAKAHAMA, Eriko NAKASHIMA & Masahiro YAMAMOTO
Internal Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center

We present herein a case report of a 59-year-old patient with HIV-1 infection who developed a CMV-induced pseudotumor of the duodenum. The patient presented with oral pain and dysphagia. Physical examination revealed oral thrush. An EIA and a Western blot assay for antibodies to HIV were positive. His CD4-positive lymphocyte count was initially 49/μL with an HIV viral load of 2.6×10^5 copies/mL. Cytomegalovirus (CMV) reactivation was detected with the CMV antigenemia assay. He had CMV retinitis in both eyes with unilateral blurring. An endoscopic study revealed candida esophagitis, and a tumor-like lesion with an irregular ulcer at the papilla of Vater. Histological and immunohistochemical studies revealed a CMV-induced pseudotumor and severely inflamed duodenal mucosa with infiltration of CMV-positive cells. The patient was treated with oral valganciclovir and fluconazole for three weeks. As the oral thrush and retinitis showed improvement, he began antiretroviral therapy (ART), consisting of raltegravir and TDF/FTC. One month later the patient's CD4-positive cells increased to 130/μL and the level of HIV-RNA decreased to 160 copies/mL. The CMV retinitis had transiently worsened because of an ART-induced inflammatory response, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Six months after the ART initiation, an endoscopic study revealed that the esophagitis and the lesion at the papilla had improved. Biopsy showed no CMV-positive cells in the epithelium. The patient was now in a relatively healthy condition. CMV-induced pseudotumors of the duodenum are rare, and sometimes resemble malignancy. However, because this tomor responds to medical treatment physicians treating severely immunocompromised patients should be aware of its presentation and treatment.

〔J.J.A. Inf. D. 87：441～445, 2013〕