

## ●症 例

## 化学療法中の白血球減少時にサイトメガロウイルス腸炎を発症した 小細胞肺癌の1例

小室 彰男 清水 邦彦 今坂 圭介  
高倉 裕樹 平山可菜子 濱中 伸介

要旨：症例は78歳の男性。2007年11月、小細胞肺癌（c-T3N2M1, Stage IV, ED）と診断、カルボプラチン/エトポシドの化学療法施行するも増悪し2008年2月、カルボプラチン/イリノテカンに変更。化学療法第8日目から下痢や好中球減少、麻痺性イレウスを認め31日目には大量に下血した。下血の原因は下部消化管内視鏡検査の所見と cytomegalovirus (CMV) 抗原テストの陽性反応から CMV 腸炎による小腸出血と考えられた。ガンシクロビル投与にて臨床症状は改善し血中 CMV 抗原は陰性化した。化学療法中に CMV 腸炎を発症した例は比較的まれであり、貴重な症例と考え報告した。

キーワード：小細胞肺癌, イリノテカン, サイトメガロウイルス腸炎

Small-cell lung carcinoma, Irinotecan, Cytomegalovirus enteritis

### 緒 言

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) は初期感染後、ウイルスが終生体内に潜伏感染した状態が持続する。我が国の成人の約8割はCMVの既感染者であり、無症候性キャリアーである<sup>1)</sup>。しかし、易感染性宿主においては、CMVは重篤な感染症や合併症を引き起こす。今回、我々は化学療法中の白血球減少時にCMV腸炎を発症した小細胞肺癌の1例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：78歳、男性。

主訴：体重減少（-8kg/月）。

既往歴：高血圧。

家族歴：兄 膵臓癌。

生活歴：喫煙歴20本/日×60年、2007年8月から禁煙。飲酒歴なし。

現病歴：2007年11月小細胞肺癌（c-T3N2M1, Stage IV, M1は脳）と診断され、カルボプラチン（carboplatin：CBDCA）/エトポシド（etoposide：VP-16）による化学

療法を2コース施行した。2コース目の化学療法の第21日目から、多発する脳転移巣に対して全脳照射（計30 Gy/10 Fr）を施行し局所制御が得られたが、原発巣の増大により progressive disease (PD) 判定となり、2008年2月からセカンドラインの化学療法目的で入院となった。

入院時現症：身長154 cm, 体重49 kg, 体温36.7°C, 血圧98/56 mmHg, 脈拍66/min・整, 呼吸数16/min, performance status (PS): 1, 呼吸音正常, 心雑音なし, 腹部に異常所見なし, 下肢に浮腫を認めず。

入院時検査成績 (Table 1)：血液検査では異常を認めず, 腫瘍マーカーは pro-GRP が 2,930 pg/ml (cut off: < 46 pg/ml) と著明に上昇していた。

画像所見：胸部単純X線, 胸部CT上, 気腫性変化を背景に右S1, 胸膜に接する直径42 mmの主病巣 (Fig. 1) と右縦隔, 右肺門リンパ節腫大が認められた。

入院後経過：2月上旬からCBDCA (AUC=5) を day 1 に, イリノテカン (irinotecan: CPT-11) 60 mg/m<sup>2</sup> を day 1, 8, 15 に投与する, 4週を1コースとした化学療法を開始した。化学療法第8日より下痢が出現, 塩酸ロペラミド (loperamide hydrochloride) を 4 mg/日 で投与するも改善なく11日目より CTC/AE4.0 で Grade 4 の下痢, 進行する好中球減少 (Grade 2) と 38°C の発熱が認められ, 塩酸ロペラミドの頻回投与, 抗菌薬, G-CSF 投与を行った。13日目には Grade 4 の好中球減少と血小板減少を認め, 血小板輸血を施行した。腹部単純X線では腹腔内に大量の遊離ガス像を認め,

連絡先：小室 彰男

〒230-0012 神奈川県横浜市鶴見区下末吉3-6-1

済生会横浜市東部病院呼吸器センター

(E-mail: a\_komuro@tobu.saiseikai.or.jp)

(Received 28 Dec 2012/Accepted 31 May 2013)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	6,520 / $\mu$ l	Na	141 mEq/L	CEA	32.3 ng/ml
Baso	0.6 %	K	4.3 mEq/L	CYFRA	11.4 ng/ml
Eosino	6.4 %	Cl	104 mEq/L	Pro-GRP	2,930 pg/ml
Lymph	16.1 %	TP	8.7 g/dl	NSE	20.8 ng/ml
Mono	8.7 %	Alb	3.4 g/dl	SCC	1.9 ng/ml
Neut	68.20 %	BUN	8.6 mg/dl		
RBC	$345 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cre	0.79 mg/dl		
Hb	13 g/dl	T-Bil	0.5 mg/dl		
Ht	32.1 %	AST	13 IU/L		
MCV	92.6 fl	ALT	7 IU/L		
MCH	29.9 pg	ALP	195 IU/L		
MCHC	32.3 g/dl	LDH	171 IU/L		
PLT	$16.7 \times 10^4$ / $\mu$ l	CRP	0.47 mg/dl		

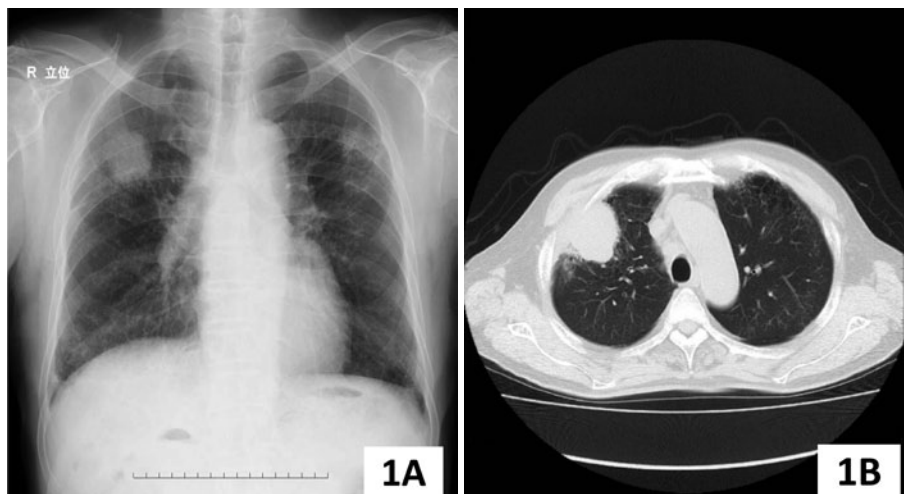


Fig. 1 (A) Chest radiograph on admission for second-line chemotherapy shows a mass shadow in the right upper lung field. (B) A chest CT scan shows a mass in the right S1.

造影 CT では全腸管の著明な拡張と浮腫を認め閉塞機転もなく麻痺性イレウスの所見を呈していた (Fig. 2). 麻痺性イレウスの出現時期と好中球減少時期が重なったため、腸内細菌による敗血症を疑い血液・便培養ならびに *Clostridium difficile* トキシン検査を行うもすべて陰性であった。さらに抗菌薬と G-CSF の持続投与を継続し、中心静脈栄養にて保存的治療を行った。これにより第 21 病日に好中球減少は一時改善したが、第 22 病日に異型リンパ球の出現後、著明なリンパ球減少が認められた。31 日目に血圧低下を伴う大量下血が出現し、同日、緊急上部・下部消化管内視鏡検査を施行した。内視鏡所見は回腸末端のびらんと十二指腸に浅い多発性潰瘍を認めるのみで主たる出血部位は同定できず、観察だけにとどめた。腹部 CT では回腸壁が全周性に肥厚しており (Fig. 3, 白矢印)、内視鏡所見と合わせて小腸からの出血と推定された。当院では小腸内視鏡検査は施行できず、病理学的には確定診断に至らなかったが、血中 CMV 抗原が

陽性であることから CMV 腸炎による消化管出血と診断した。ガンシクロビル (ganciclovir) 投与により下痢、下血などの症状は、速やかに改善し、血中 CMV 抗原も陰性化した (Fig. 4)。なお、UGT1A1 の遺伝子多型 (\*28, \*6, \*27) は認めなかった。その後、全身状態は一時改善し退院したが、徐々に PS が低下し (PS 3) 化学療法の継続が困難となり、セカンドライン開始から約 3ヶ月後に *Pneumocystis jirovecii* 肺炎を併発して死亡した。

## 考 察

今回、我々は小細胞肺癌に対して CBDCA と CPT-11 投与後に CMV 腸炎を発症した 1 例を経験した。本例では下血の原因として虚血性腸炎や出血性腸炎などの鑑別のための小腸内視鏡による詳細な小腸の内腔観察や、組織学的検索として、核内封入体の存在の証明、CMV-PCR やウイルス分離も行えていないが、臨床経過と血中 CMV 抗原が陽性であることから CMV 腸炎と診断した。

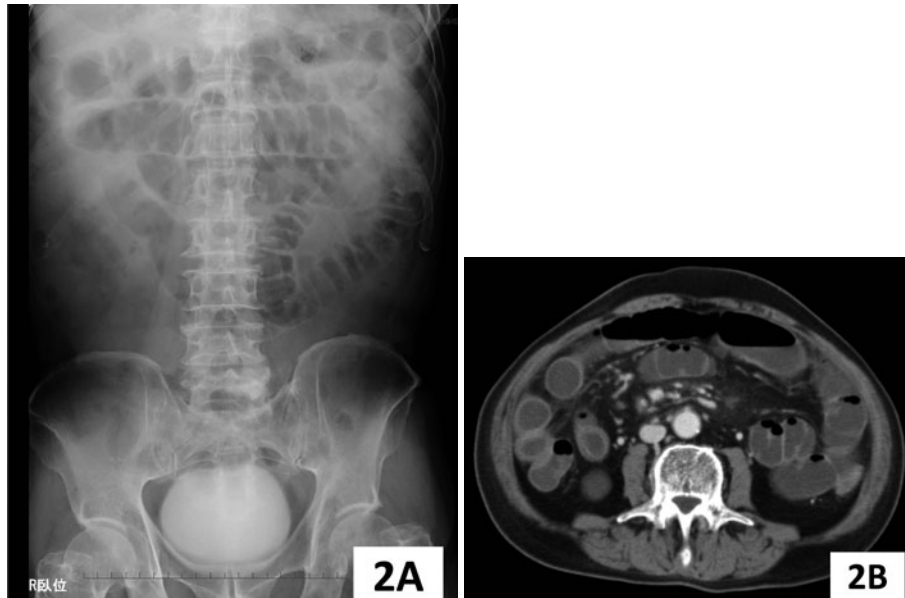


Fig. 2 (A) Plain abdominal radiograph shows a distribution of gas in the dilated small intestine. (B) A abdominal CT scan shows a fluid level in the small intestine.



Fig. 3 Abdominal CT scan shows a thickening of the ileum wall indicating paralytic ileus.

またガンシクロビル投与により、治療後に血中 CMV 抗原が陰性化し、下痢、下血などの症状が改善したことは、診断の妥当性を支持するものと考えた。CMV は悪性腫瘍や後天性免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndrome : AIDS) などの免疫不全状態の患者の日和見感染症の原因として臨床的に重要であり、ウイルス性肺炎、肝炎、腸炎、網膜炎、および髄膜炎などが知られている。そのなかで CMV の消化管感染は、肺炎や肝炎と比べ頻度は低いが、病変が全消化管にわたり、炎症、出血、穿孔などで発症するため、時に重篤化する<sup>23)</sup>。本例における CMV 腸炎の発症状況を考えると、CBDCA と CPT-11 による Grade 4 の好中球および血小板減少と、遷延化する難治性の下痢、および麻痺性イレウスが重なったことにより免疫抑制状態となり、CMV が再活性化して回腸から大量出血を呈したと考えられた。

なお、ステロイドの長期投与も CMV 感染の誘因となることがあるが、本例では全脳照射時に脳圧低下目的でプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 20 mg/日を 1 週間内服しているが、内服終了後、1ヶ月以上経過後の発症のため免疫抑制状態への関与は少ないと考えられた。近年、主に消化管出血を主訴とした症例の内視鏡生検にて組織学的に CMV 感染を診断した報告が増加している<sup>4)</sup>。CMV 腸炎は CMV が血管内皮細胞の巨細胞化をきたすことにより、血管内腔が狭小化し粘膜に虚血性変化をもたらすとされ、その診断には病変部の生検による核内封入体の証明および抗 CMV 抗体を用いた免疫染色で陽性細胞を認めることが不可欠とされている<sup>5)</sup>。本例においては残念ながら小腸内視鏡検査は施行できず、組織学的に核内封入体を検出することはできなかった。過去の報告で核内封入体を確認できた例の大半は、CMV の大腸病変であった<sup>6)~12)</sup>。CMV の小腸病変に関しては、穿孔例 16 例をまとめた Kram らの報告によると穿孔部位は回腸が 6 例と最も多く、術後の組織標本で核内封入体を確認している<sup>13)</sup>。よって本例のように保存的治療を行い、小腸病変を内視鏡下に確認できない場合には CMV 腸炎の診断に難渋するものと考えられる。

CMV は健常人にも潜在するウイルスであり、CMV 抗体の検出が必ずしも CMV 感染症の診断に至るには限らない。一方で、CMV アンチゲネミア法は、末梢血中の CMV 抗原陽性白血球を検出する方法で、活動性病変の存在を示唆し、CMV 感染症の臨床診断に有用である。本例は臨床症状や画像診断より、消化管以外の感染巣を示唆する所見はなく CMV 腸炎と診断した。CMV 抗原



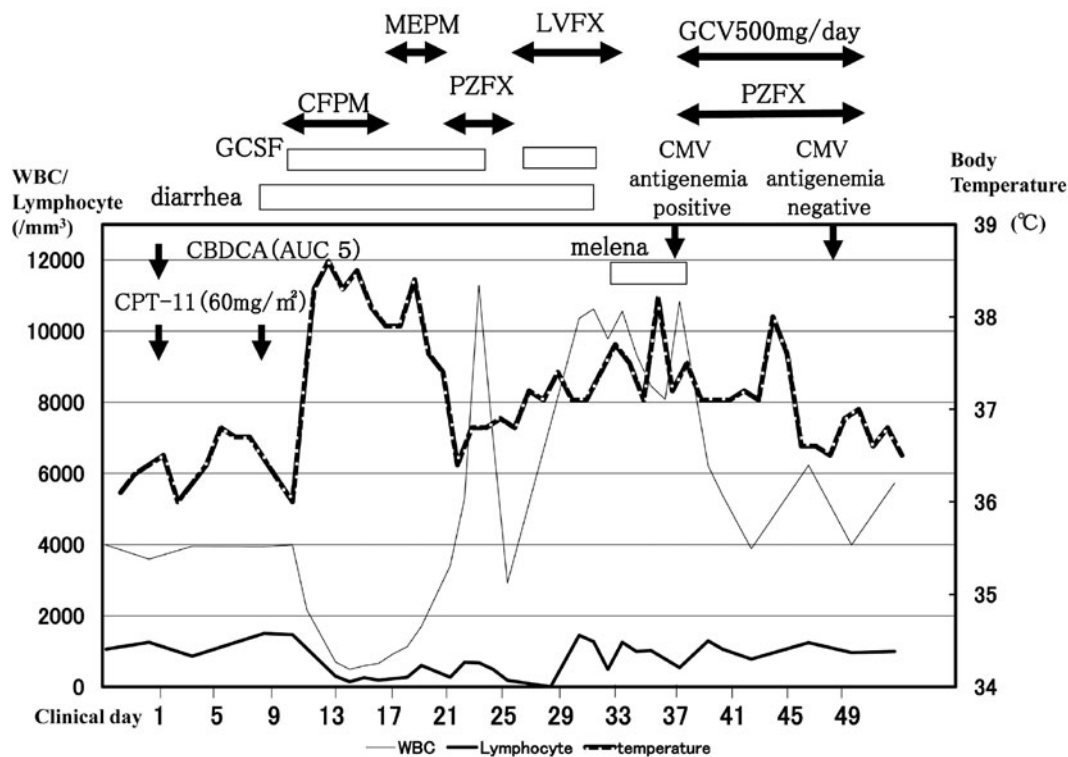


Fig. 4 Clinical course. CFPM, cefepime; MEPM, meropenem; PZFX, pazufloxacin; LVFX, levofloxacin.

血症検査は簡便であり、臨床症状とも相関し、本例においても治療効果判定に有益な情報が得られた。

これまで我が国においてCMV腸炎と報告された例は、我々の症例を含め27例であり、基礎疾患の大半が血液疾患であって、固形癌では胃癌が2例、肺癌が1例でいずれも術後に生じたものであった<sup>(6)(7)(14)~(16)</sup>。検索した限りでは我が国で固形癌の化学療法に関連したCMV腸炎例は認められず、本例は1例目であった。欧米においては肺癌と膵臓癌の2例報告があり、化学療法レジメンはそれぞれシスプラチン (cisplatin) とVP-16の併用<sup>(7)</sup>と、CPT-11単剤であった<sup>(18)</sup>。本例のCMV消化管感染症の臨床経過において注目すべきは、異型リンパ球の出現と著明なリンパ球減少が認められた点にある。本例では消化管出血前に異型リンパ球が出現しており、この時点でCMV感染を疑い早期に対処すべきであったと考えられた。リンパ球減少については、HIV患者においては末梢血CD4<sup>+</sup>細胞数が50~100/μl以下でCMV感染頻度が増加するといわれており、本例においては、CD4<sup>+</sup>細胞数は不明だが、化学療法の骨髄抑制による著明なリンパ球減少がCMV腸炎に関与したものと考えられた。Matthesらは小細胞肺癌の治療中、CMV腸炎を発症した理由にリンパ球減少、特にCD4<sup>+</sup>T cell低下を指摘している<sup>(7)</sup>。また我が国でも、野元らは胃癌術後に穿孔をきたしたCMV腸炎例で、著明なリンパ球減少が認められたと報告している<sup>(16)</sup>。肺癌の化学療法に関連するCMV消

化管感染症の報告はほとんどみられないが、本例にCMVが発症した理由としては骨髄抑制でリンパ球が減少していることを背景に、CPT-11による腸管粘膜の障害が加わり、局所的な免疫不全状態がCMVの再賦活化を促した可能性が考えられた。今後、化学療法施行中に難治性の下痢、下血などの出現をみた場合は、薬剤の有害事象のみならずCMV腸炎の可能性を疑って、異型リンパ球や血中CMVアンチゲネミアの検査を追加することが推奨される。特にCPT-11使用時や下痢が骨髄抑制と重なる場合は、敗血症など重篤化する可能性があるため、より慎重な対応が必要である。CMVに伴う消化器病変の治療としては多臓器感染症同様、ガンシクロビルが使用される。Kaufmanらは消化管穿孔率やそれに伴う死亡率の低下にガンシクロビルが有効であるとしている<sup>(19)</sup>。本例でもガンシクロビルを早期に投与したことにより血中CMV抗原は陰転化し、下痢、下血などの臨床症状の改善が速やかに得られ、全身のCMV感染症に進展することを防げた。

CMV感染症は血液腫瘍の化学療法中に起こることはよく知られているが、肺癌の化学療法中の発生はまれである。しかしながらCPT-11など重篤な下痢をきたす可能性がある薬剤使用時に難治性の下痢や下血をきたした場合は、積極的にCMV抗原血症検査と消化管内視鏡検査を行うことで、治療遂行上、有益な情報が得られるものと考えられた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) 峰松俊夫, 南嶋洋一. 白血球中サイトメガロウイルス pp65 抗原の検出. 検査と技術 2002; 30: 639-44.
- 2) 柴田美香, 浅香正博. サイトメガロウイルス (CMV) と消化管病変. G.I.Res. 1997; 5: 431-6.
- 3) 宮本勝也, 横山 隆, 児玉 節. サイトメガロウイルスが 2 次的に感染した虚血性大腸炎の 1 例. 日消外会誌 1992; 25: 1131-5.
- 4) 久我 貴, 藤見章仁, 林 修也, 他. 悪性リンパ腫の化学療法中に大量下血を認めたサイトメガロウイルス胃腸炎の 1 例. 旭川赤十字病医誌 1999; 13: 99-103.
- 5) 牧野哲也, 菊池 誠, 松能久雄, 他. サイトメガロウイルス感染症を併発した潰瘍性大腸炎の 1 例. 日本大腸肛門病会誌 1993; 46: 904-8.
- 6) 長嶋雄一, 飯田三雄, 平川克哉, 他. サイトメガロウイルス腸炎の 3 例. Gastroenterol Endosc 2002; 44: 684-9.
- 7) 金本孝樹, 青柳邦彦, 平川克哉, 他. 末期胃癌患者に合併したサイトメガロウイルス腸炎の 1 例. Gastroenterol Endosc 1998; 40: 1067-71.
- 8) 坂東隆文, 豊島 宏, 八巻 隆, 他. 悪性リンパ腫の化学療法中に cytomegalovirus 直腸潰瘍を合併した 1 例. 臨外 1992; 47: 1365-8.
- 9) 大川清孝, 丸岡正典, 池田昌弘, 他. STD による腸炎の画像診断. 胃と腸 1997; 32: 941-8.
- 10) 青木昭子, 出口治子, 瀬沼昭子, 他. 健康成人女性におけるサイトメガロウイルス腸炎の 1 例. 日臨免疫会誌 1997; 20: 73-8.
- 11) 大野秀樹, 峯 徹哉, 藤田敏郎, 他. サイトメガロウイルスによる直腸潰瘍. 消内視鏡 1998; 10: 1321-4.
- 12) 猪熊哲朗, 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.
- 13) Kram HB, Shoemaker WC. Intestinal perforation due to cytomegalovirus infection in patients with AIDS. Dis Colon Rectum 1990; 33: 1037-40.
- 14) 北蘭 巖, 宮崎俊明, 伊藤欣司, 他. 頸部悪性リンパ腫の化学療法中に発症したサイトメガロウイルス腸炎による小腸穿孔の 1 例. 臨外 2008; 63: 569-73.
- 15) 深見武史, 中島 淳, 田中真人, 他. 肺葉切除後サイトメガロウイルス腸炎による結腸穿孔および消化管出血をきたした 1 例. 日臨外会誌 2001; 62: 586.
- 16) 野元雅仁, 竹村和郎, 堀越邦康, 他. 多発性腸管穿孔をきたした胃癌術後のサイトメガロウイルス腸炎の 1 例. 日臨外会誌 2002; 63: 2999-3003.
- 17) Matthes T, Kaiser L, Weber D, et al. Cytomegalovirus colitis—a severe complication after standard chemotherapy. Acta Oncol 2002; 41: 704-6.
- 18) Dumortier J, Villarejo J, Lapalus MG, et al. Severe acute cytomegalovirus colitis after administration of irinotecan and raltitrexes chemotherapy. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 347-8.
- 19) Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio-Donahue C, et al. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome. Dis Colon Rectum 1999; 42: 24-30.

**Abstract****A case of cytomegalovirus enteritis developed during chemotherapy for small-cell lung cancer**

Akio Komuro, Kunihiro Shimizu, Keisuke Imasaka, Hiroki Takakura,  
Kanao Hirayama and Nobuyuki Hamanaka  
Division of Respiratory, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital

A 78 year-old man with advanced small-cell lung cancer, previously treated by carboplatin plus etoposide with minor response, was treated by second-line chemotherapy with carboplatin plus irinotecan. On day 8, he developed worsening diarrhea, paralytic ileus, followed by massive melena. Investigation by gastroenterological endoscopy and abdominal CT scan revealed bleeding from the ileum. With the positive result of the cytomegalovirus (CMV) antigenemia, a diagnosis of CMV enteritis was made. Immediate administration of ganciclovir improved his symptoms and prevented sepsis. We consider it important to diagnose and start treatment for CMV enteritis when patients develop refractory and unexplainable diarrhea in the course of chemotherapy for lung cancer.