

症例報告

悪性リンパ腫に対する化学療法後に発症した
cytomegalovirus感染症を契機に判明した後天性免疫不全症候群瀨田梨紗子, 酒井康平, 胡中公謹, 中山綾菜, 中野考平,
松村卓郎, 富永貴元, 藤岡侑香, 高橋 徹

山口県立総合医療センター血液内科 防府市大字大崎10077番地 (〒747-8511)

Key words : 後天性免疫不全症候群, HIV感染症, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫,
サイトメガロウイルス感染症

和文抄録

症例は胃原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) に対してR-CHOP療法を6サイクル施行した聾啞の69歳の男性。リンパ腫は完全奏効を得るも、化学療法終了後に難治性下痢が生じた。高度のcytomegalovirus (CMV) 抗原血症を伴っており、CMV腸炎の診断でganciclovirやfoscarnetで治療したが、CMV感染が遷延した。化学療法による免疫抑制以外の免疫不全の存在を疑ったところ、CD4陽性Tリンパ球の減少と抗HIV抗体陽性を認め、HIV感染症が判明し、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の診断に至った。抗ウイルス療法を開始してHIV-RNA量は陰性化したものの、CD4陽性Tリンパ球数の回復は不十分だった。エイズ指標疾患を合併していたにもかかわらずHIV感染症の診断が遅れた背景には、患者が聾啞というコミュニケーション障害を有しており問診が十分詳細にならなかったことや、患者が高齢であり性的活動性は高くないであろうという医療者の思い込みがHIV感染症の想起を妨げてしまった可能性があった。

緒言

後天性免疫不全症候群 (AIDS, エイズ) は、

human immunodeficiency virus (HIV) の感染により後天的に免疫不全が生じ、日和見感染症や悪性腫瘍を合併した状態をいう。HIV感染症に対して抗ウイルス療法 (antiretroviral therapy, ART) が導入されるようになり、HIV関連悪性腫瘍の発生率は時代を追って減少傾向にあるものの、HIV非感染者と比較するとなお高い¹⁾。非ホジキンリンパ腫 (NHL) はHIV感染者に合併しやすい悪性腫瘍であり、組織型ではびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) が最も多く、次いでBurkittリンパ腫が多い²⁾。近年、一般社会におけるHIV感染症の認知度は高まってきているが、今なお、患者がNHLをはじめとするエイズ指標疾患に罹患しているにもかかわらずHIV感染症の診断機会が逸せられるケースが依然としてあり、医療現場の問題となっている^{3, 4)}。今回、我々は胃原発DLBCLに対する化学療法後に難治性下痢を合併するまで診断のつかなかったHIV感染症患者を経験したため報告する。

症 例

患 者 : 69歳, 男性。

主 訴 : 下痢, 発熱。

既往歴 : 先天性難聴 (聾啞), 高血圧, 大腸ポリープ, 帯状疱疹 (68歳時), B型肝炎ウイルス (HBV) 既感染。

家族歴 : 特記事項なし。

現病歴：2019年8月に慢性胃炎に対する内視鏡検査で胃穹窿部に腫瘍性病変を認め、生検で胃原発DLBCLと診断されて当科紹介となった。PET-CTでは胃穹窿部に限局性のFDG集積 (SUVmax 3.65) を認め、その他にはFDGの異常集積はなかった。骨髓浸潤はなく、病期はLugano分類 stage Iであった。R-CHOP療法6サイクル後にDLBCLについては完全奏効を得た。6サイクル終了後に合併した発熱性好中球減少症の発熱が、好中球数が回復した後も遷延し、1日5回以上の難治性の下痢を伴うようになった。

現症 (下痢出現時)：体温 37.3℃、腹部は平坦かつ軟で腸蠕動音は亢進し、下腹部に圧痛があった。汎血球減少があり特にリンパ球の減少がみられた。CTではリンパ節腫大や肝脾腫はなく、肺炎所見もなかった。便培養検査は陰性でCD毒素も陰性であったが、cytomegalovirus (CMV) 抗原血症検査 (C10/C11法) で陽性細胞数が3016/5217個と増加していた。全大腸内視鏡検査でS状結腸から直腸に軽度の発赤があるものの明らかな潰瘍はなかった。結腸粘膜生検ではリンパ球主体の中等度の炎症細胞浸潤があったがCMV腸炎に特徴的な所見はなく、免

疫染色でもCMV抗原陽性細胞はみられなかった。

経過：典型的な内視鏡所見や組織像は得られなかったが、高度のCMV抗原血症を伴うことから臨床的にCMV腸炎と診断し、ganciclovir (GCV) の投与を開始した。眼底にCMV網膜炎の合併もみられたため、GCVの硝子体内注射も併用した。GCV投与によりCMV抗原陽性細胞数は減少して下痢も改善したが、汎血球減少が進行した。GCVを減量するとCMV抗原血症が悪化するためfoscarnet (FOS) に変更したが、これも維持量を減量するとCMV抗原血症が再燃し遷延した (図1)。また、汎血球減少も続いた (表1)。化学療法の免疫抑制だけでなく他の免疫抑制要因が考えられたことから、HIV関連検査を行ったところ、HIV-1/2スクリーニング検査陽性、HIV-1 RNA量高値 (13万copies/ml)、CD4陽性Tリンパ球の減少があり (表1)、CMV感染症の発症から約4ヵ月後にHIV感染症が判明した。改めて詳しく問診すると、20~40歳頃に同性間性交渉があったこと、梅毒の既往があったことが判明した。また、HIV感染症にCMV感染症と悪性リンパ腫を合併しておりエイズと診断された。化学療法中にST合剤の予防内服は行っていなかったが、本症

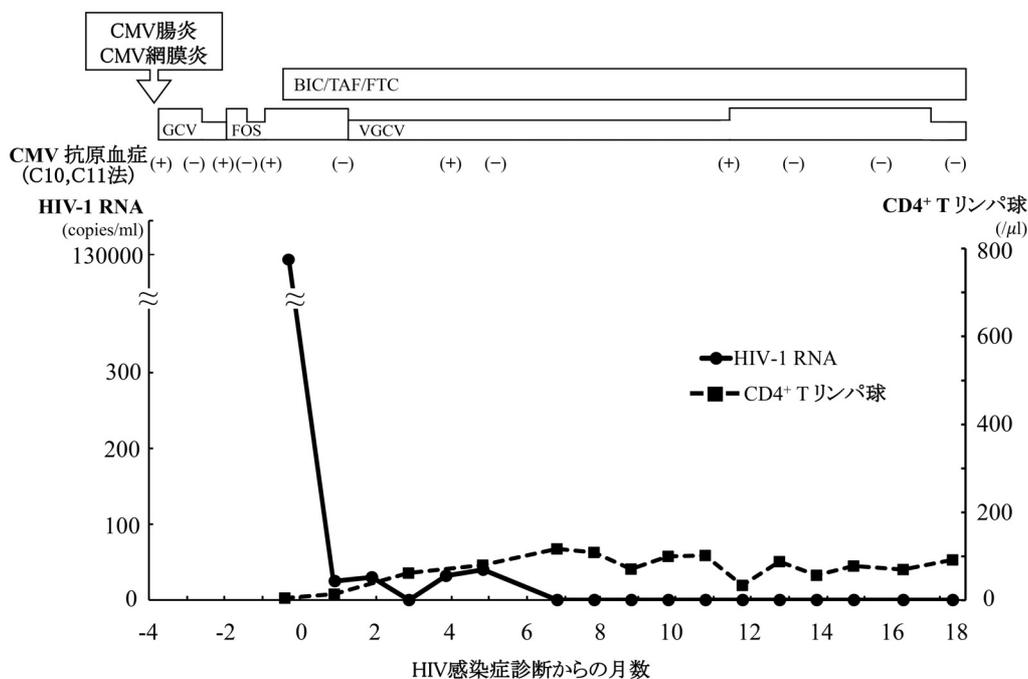


図1 HIV感染症診断後の患者の臨床経過

BIC/TAF/FTC, bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine ; GCV, ganciclovir ; FOS, foscarnet ; VGCV, valganciclovir ; HIV-1, Human immunodeficiency virus, type 1.

例にはニューモシスチス肺炎の合併はなかった。

ART (bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine) 開始3ヵ月後にはHIV-RNA量は検出感度以下となり、CD4陽性Tリンパ球も60/ μ lまで上昇して汎血球減少も改善した。CMV抗原血症はART開始1ヵ月後には消失したため、治療薬をFOSからvalganciclovirに変更可能であった。以後は時に軽度のCMV抗原血症検査の陽性化がみられたがCMV腸炎の再燃はなかった(図1)。ART開始6ヵ月後に退院となり、以降もHIV-1 RNAは検出感度以下が維持されているが、ART開始から18ヵ月を経てもCD4陽性Tリンパ球数の回復は92/ μ lとなお不十分であった(図1)。DLBCLはR-CHOP療法終了後24ヵ月時点で再発なく完全奏効を維持している。

考 察

HIV感染症はNHLの重大な発症リスクである⁵⁾。Silverbergらによる北アメリカでのコホート研究の報告では、2005～2009年において75歳までのNHLの累積発症率は非HIV感染者0.5%に対しHIV感染者は4.0%と高かった⁶⁾。また、Gibsonらによるアメリカでの研究では、1996～2010年のHIV感染者におけるNHLの標準化罹患比は10.6であった⁷⁾。

HIV関連NHLの組織型の内訳では、DLBCL、Burkittリンパ腫の順に多く、他には形質芽細胞性

リンパ腫や原発性滲出液リンパ腫がみられる²⁾。日本における調査研究においてもこの傾向は同様である⁸⁾。HIV感染関連NHLは診断時の病期が進行している場合が多く、発熱や夜間盗汗、体重減少などの症候を伴いやすい。また、節外病変をみることが多く、消化管病変は30～50%の患者にみられ、本症例のような胃病変が最も多い⁹⁾。リンパ腫細胞の中樞神経浸潤も非HIV感染患者と比較すると高頻度にみられる⁵⁾。

HIV感染症の認識が高まった現在においても、医療現場でHIV感染症の診断機会が逸せられることは決して稀ではなく、Powellらによれば2011～2016年においてHIV感染症の診断を受けた393人において85人が診断前に医療機関を受診していたにもかかわらずHIV感染症検査がなされず、うち8人が悪性リンパ腫による受診であったという³⁾。本症例のリンパ腫は検診で偶然に発見されており、悪性リンパ腫自体は早期に診断することができた。しかし、NHLやCMV感染症といったエイズ指標疾患を発症した症例(いわゆる「いきなりエイズ」症例)であったにもかかわらず、HIV感染症の診断は遅れた。この背景には、患者が聾啞というコミュニケーション障害を有しており問診が十分詳細にならなかったことや、患者が高齢であり性的活動性は高くないであろうという医療者の思い込みがHIV感染症の想起を妨げてしまった可能性があった。また、悪性リンパ腫初発時の感染症スクリーニング検査では梅毒検

表1 HIV感染症診断時の臨床検査データ

Complete blood count		Biochemistry and serology			
WBC	2100/ μ l	ALB	2.4 g/dl	CMV antigenemia assay (C10/C11)	0/0
N Band	1%	T-Bil	0.4 mg/dl		
N Seg	78%	AST	30 U/l	CD4 ⁺ T cells	5/ μ l
Eosinophil	12%	ALT	14 U/l	HIV-1 Ab (WB)	(+)
Basophil	0%	LDH	215 U/l	HIV-1 RNA	1.3 \times 10 ⁵ copies/ml
Monocyte	7%	ALP	142 U/l	TP Ab	(+)
Lymphocyte	2%	BUN	8 mg/dl	RPR test	<0.5 R.U.
RBC	231 \times 10 ⁴ / μ l	CRE	0.77 mg/dl	Toxoplasma IgG	<3 IU/ml
Hb	8.1 g/dl	Na	139 mmol/l	IGRA for TB	(-)
Hct	23.7%	K	3.3 mmol/l		
Platelet	9.8 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	108 mmol/l		
		CRP	1.6 mg/dl		
		sIL-2R	984 U/ml		

Abbreviations: IL2R, soluble interleukin 2 receptor; CMV, cytomegalovirus; WB, western blot; TP Ab, anti-Treponema pallidum antibody; RPR, rapid plasma regain; IGRA for TB; interferon-gamma release assays for Tuberculosis.

査はルーチン検査としては行っておらず、C型肝炎ウイルス抗体が陰性であったため、HBV関連検査が既感染パターン（HBs抗原陰性、HBs抗体陰性、HBc抗体陽性）であったことが性感染症の既往として認識されるに至らず、HIV感染症の想起につながらなかった。

近年、50歳以上の新規HIV感染症患者数は増加しており、その半数は50歳をこえてウイルスを獲得しているという実態が報告されている¹⁰⁾。さらに、これらの患者では短期死亡リスクの増加やART開始後のウイルス抑制が若年患者より遅延する可能性も指摘されている¹¹⁾。本症例ではARTにより日和見感染症の改善やHIV-RNA量のコントロールは速やかに得られたものの、CD4陽性Tリンパ球数の回復は緩徐かつ不十分であった。Mooreらは、1年以上ARTを行いHIV-RNA量を400 copies/ml未満にコントロールし得た症例を解析し、ART開始前のCD4陽性Tリンパ球数が少ないほどCD4陽性Tリンパ球数の回復が緩徐かつ不十分であることを報告している¹²⁾。本症例において、CD4陽性Tリンパ球数の回復が遅い理由としては、ART開始時のCD4陽性Tリンパ球数が極端に低値であったことがあげられるが、このほかに悪性リンパ腫に対する抗がん化学療法の影響も考えられた。

HIV感染症の疑われる状況にある患者には、年齢要因に縛られることなくHIV感染症を想起して抗体検査を行うことが重要である。本症例の経験を契機に、当科では悪性リンパ腫患者は初診時にできるだけ同意を得てHIVスクリーニング検査を実施する運用に変更している。

引用文献

- 1) Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Adult and adolescent spectrum of disease project and HIV outpatient study investigators. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med.* 2008 ; **148** : 728-736.
- 2) Said J, Cesarman E, Rosenwald A, Harris NL. Lymphomas associated with HIV infection. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, *International Agency for Research on Cancer*, 2008 ; 449-452.
- 3) Powell M, Krentz HB, Eagles ME, Gill MJ. Missed opportunities within healthcare for an earlier diagnosis of HIV. *Int J STD AIDS.* 2020 ; **31** : 1169-1177.
- 4) Lang R, Gill MJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2021 ; **384** : 2261-2262.
- 5) Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 1991 ; **337** : 805-809.
- 6) Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, et al. North American AIDS cohort collaboration on research and design of the international epidemiologic Databases to evaluate AIDS. Cumulative incidence of cancer among persons with HIV in North America : A cohort study. *Ann Intern Med.* 2015 ; **163** : 507-518.
- 7) Gibson TM, Morton LM, Shiels MS, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era : a population-based study. *AIDS.* 2014 ; **28** : 2313-2318.
- 8) Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, et al. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. *Cancer Med.* 2014 ; **3** : 143-153.
- 9) Heise W, Arastéh K, Mostertz P, et al. Malignant gastrointestinal lymphomas in patients with AIDS. *Digestion.* 1997 ; **58** : 218-224.
- 10) Smith RD, Delpech VC, Brown AE, Rice BD. HIV transmission and high rates of late diagnoses among adults aged 50 years and over. *AIDS.* 2010 ; **24** : 2109-2115.
- 11) Yasin F, Rizk C, Taylor B, Barakat LA. Substantial gap in primary care : older adults with HIV presenting late to care. *BMC Geriatr.* 2020 ; **20** : 438.

- 12) Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis.* 2007 ; 44 : 441-446.

Acquired Immunodeficiency Syndrome with a Clinical Presentation of Cytomegalovirus Infection following Chemotherapy for Malignant Lymphoma

Risako HAMADA, Kohei SAKAI,
Kiminori KONAKA, Ayana NAKAYAMA,
Kohei NAKANO, Takuro MATSUMURA,
Takayuki TOMINAGA, Yuka FUJIOKA and
Toru TAKAHASHI

Department of Hematology, Yamaguchi
Prefectural Grand Medical Center, 10077 Osaki,
Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan

SUMMARY

A 69-year-old deaf-mute man received 6 cycles of R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the stomach. Although he showed a complete response to this therapeutic regimen, the patient developed intractable diarrhea upon completion of chemotherapy. He was diagnosed with cytomegalovirus (CMV) enteritis and was administered ganciclovir and foscarnet ; however, CMV infection persisted. We suspected immunodeficiency other than that associated with chemotherapy-induced immunosuppression. Further examinations revealed a decrease in the CD4⁺ T lymphocyte count and positive results on anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibody testing, which confirmed HIV infection, and he was diagnosed with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Antiviral therapy was initiated, and the HIV-RNA viral load became undetectable ; however, the CD4⁺ T lymphocyte count recovery was insufficient. Despite the clinical presentation of an AIDS-indicator disease, diagnosis of HIV infection was delayed, which may be attributable to deaf-mutism and the patient's advanced age that may have led to bias among the medical staff and prevented prompt diagnosis of HIV infection.