

AIDS と B 型肝炎硬変に合併した原発性滲出性リンパ腫

清水 郁夫¹⁾ 北野 喜良^{1)*} 城下 智¹⁾ 上條 敦¹⁾
高橋 寧史¹⁾ 矢崎 善一¹⁾ 松林 潔¹⁾ 宮林 秀晴¹⁾
熊谷美恵子¹⁾ 青木 雄次¹⁾ 古田 清¹⁾ 市川 和夫²⁾

1) 国立病院機構松本病院内科

2) 伊那中央病院内科

Primary Effusion Lymphoma Complicated by Hepatitis B Virus-Induced Liver Cirrhosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome

Ikuo SHIMIZU¹⁾, Kiyoshi KITANO¹⁾, Satoru JOSHITA¹⁾, Atsushi KAMIJO¹⁾
Yasufumi TAKAHASHI¹⁾, Zennichi YAZAKI¹⁾, Kiyoshi MATSUBAYASHI¹⁾, Hideharu MIYABAYASHI¹⁾
Mieko KUMAGAI¹⁾, Yuji AOKI¹⁾, Kiyoshi FURUTA¹⁾ and Kazuo ICHIKAWA²⁾

1) *Department of Internal Medicine, Matsumoto National Hospital*

2) *Department of Internal Medicine, Ina Central Hospital*

Primary effusion lymphoma (PEL) is a rare subset of non-Hodgkin's lymphoma that predominantly grows in body cavities as neoplastic effusions without a contiguous tumor mass. Most PEL cases occur in an immunocompromised state, such as AIDS. We report a case of PEL complicated by not only AIDS but also liver cirrhosis. A 48-year-old man was referred to our hospital because of pleural effusion, ascites and emaciation. Cytologic study and CT revealed the existence of lymphoma cells in the effusion, without mass lesion, leading to a diagnosis of PEL. He was also diagnosed as having AIDS and hepatitis B liver cirrhosis. A large amount of HHV-8 DNA was found in the pleural effusion. Lamivudine and HAART treatment were given for the HBV and HIV infection respectively. Chemotherapies with CHOP, EPOCH, or DeVIC were refractory for PEL, and the patient died of hepatic failure and cerebral hemorrhage. This is the first report of an AIDS patient complicated by PEL and liver cirrhosis. *Shinshu Med J 54 : 131-136, 2006*

(Received for publication December 27, 2005; accepted in revised form February 21, 2006)

Key words: AIDS, primary effusion lymphoma, hepatitis B cirrhosis

後天性免疫不全症候群, 原発性滲出性リンパ腫, B型肝炎硬変

I 緒 言

ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus; HIV) 感染者は25~40%に悪性疾患を合併し¹⁾, そのうち悪性リンパ腫・Kaposi肉腫・浸潤性子宮頸癌は後天性免疫不全症候群 (Acquired Immune Deficiency Syndrome; AIDS) 指標疾患の一つに挙げられている。中でも悪性リンパ腫は日本で AIDS に合併する最も頻度の多い日和見腫瘍として重要である²⁾。原発性滲出性リンパ腫 (Primary Effusion Lymphoma; PEL) は日和見リンパ腫の一つであり、漿液性の

腔水症として発症し明らかな腫瘤形成を欠くものを行い、新 WHO 分類では B 細胞性腫瘍の subtype に分類される²⁾。急激な臨床経過をたどり予後不良であり、human herpesvirus 8 (HHV-8) 感染の関与が示唆されている。

今回私達は、胸水貯留による呼吸苦のため救急搬送され PEL とその背景疾患としての AIDS を診断され、さらに B 型肝炎硬変を合併していた非常にまれな症例を経験したので報告する。

II 症 例

患者: 48歳, 男性。

主訴: 呼吸困難, 腹部膨満, るい瘦。

* 別刷請求先: 北野 喜良 〒399-8701

松本市芳川村井町1209 国立病院機構松本病院内科

家族歴：肝疾患はないが親族と絶縁状態にあり詳細不明。

既往歴：肝疾患（38歳時；詳細不明）、虫垂炎（19歳時）。輸血歴なし。

生活歴：喫煙10本/日、飲酒歴なし。鍼治療歴なし、ドラッグ使用歴なし、海外渡航歴なし。風俗経験あり。男性と同棲中。

現病歴：2003年頃より掻痒を伴う皮疹を全身にきたし、近医でアトピー性皮膚炎と言われたが改善しないため受診を中断していた。2004年11月中旬より咳嗽が出現し12月より労作時息切れと腹部膨満を認めていた。2005年1月より呼吸苦・全身倦怠感・食欲不振が増悪し中旬より寝たきり状態となっていた。自宅にて安静にしていたが呼吸苦が著明となり2005年1月27日（第1病日）某病院に救急搬送された。胸腹水の著明な貯留と低アルブミン血症・凝固能低下を認めた。HBs抗原陽性・*Treponema pallidum* 抗原陽性であり、また HIV-1 抗体陽性であった。胸水細胞診でリンパ腫細胞を認め、免疫染色の結果および画像上有意なリンパ節を認めないことより PEL が疑われ、精査加療のため2月4日当院搬送された。

入院時現症：身長167cm、体重62kg（発症前62～63kg）。意識清明、顔貌は苦悶様でるい瘦著明。微熱を認めたがその他のバイタルサインは正常。眼瞼結膜は軽度貧血様で眼球結膜に黄疸なし。口腔内潰瘍なし。

表在リンパ節を触知せず。左胸部全体に濁音・呼吸音減弱あり。腹水著明。両下腿～足背に著明な圧痕浮腫を認めた。

入院時検査所見：表1のごとくで、貧血・血小板減少・プロトロンビン時間延長・腎機能障害・CRP高値を認めた。また HBsAg と HBeAg 陽性で、HBV-DNA は8.0LGE/ml と著増し、CD4 陽性 T 細胞は 138/ μ l と減少し、HIV-1 RNA は 9.8×10^3 copy/ml と増加していた。血清ヒアルロン酸は1,180ng/ml と増加し、可溶性 IL-2レセプター（sIL-2R）は6,000U/ml と著増し、胸水中 HHV-8 DNA は 4.8×10^6 copy/ml と著しく増加していた。

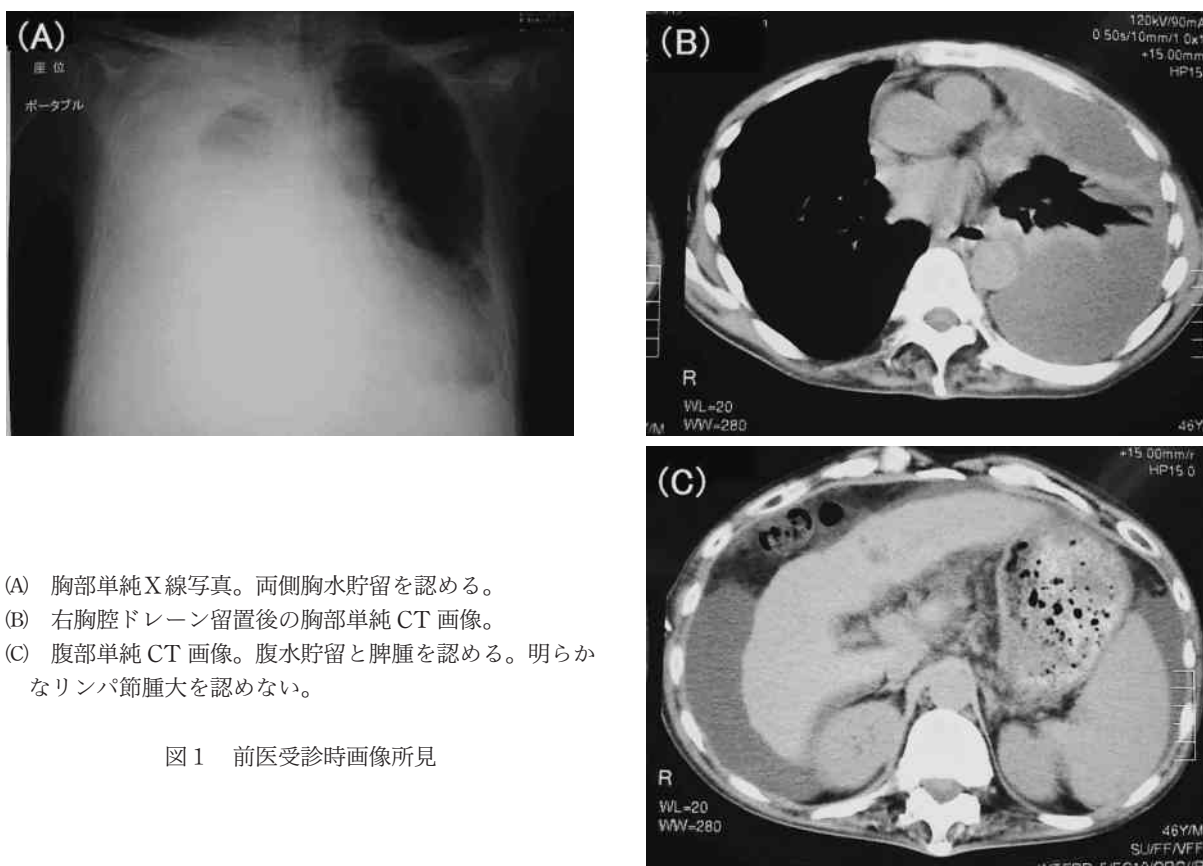
入院時画像所見：胸部レントゲン（図1A）および胸部 CT（図1B）にて胸水貯留を認めた。腹部 CT では腹水を認め、また脾腫を認めた（図1C）。明らかな実質臓器の腫瘍性病変やリンパ節腫脹を認めなかった。

胸水細胞診所見（図2）：大型で核異型の強いリンパ腫細胞を認め、免疫染色では CD3 陰性、CD20 陰性、CD30 陽性、CD45 弱陽性、EBER 弱陽性であった。腹水細胞診でも同様の所見を得た。胸水の染色体体検査では解析した15細胞中8細胞に48, XY, +add(X), del(4), add(7), dup(12), i(14), add(15) と多彩な異常を認めた。

入院後経過：前医にて胸腔ドレーンを挿入され、ラ

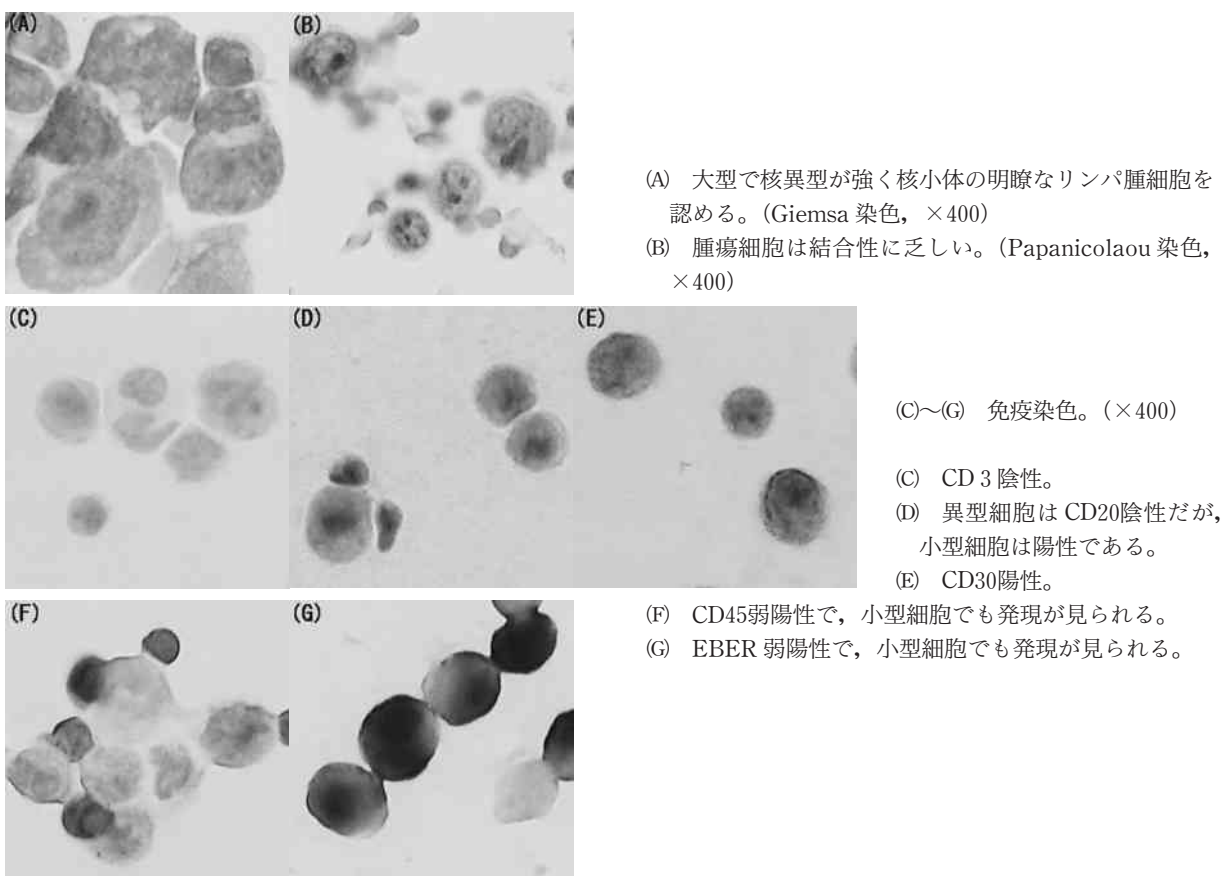
表1 入院時検査所見

<CBC>		<Chemistry>		<Infection>	
WBC	5,550/ μ l	TP	7.6mg/dl	<u>HBsAg (+)</u>	
neut	70.7%	<u>Alb</u>	<u>1.7mg/dl</u>	<u>HBeAg (+)</u>	
lymph	17.2%	T-bil	0.9mg/dl	HBeAb (-)	
mono	6.7%	<u>AST</u>	<u>50U/l</u>	<u>HBcAb (+)</u>	
eos	2.6%	ALT	24U/l	IgM-HBcAb (-)	
<u>RBC</u>	<u>279$\times 10^4$/μl</u>	LDH	202U/l	HCVAb (-)	
<u>Hb</u>	<u>9.3 g/dl</u>	<u>BUN</u>	<u>34mg/dl</u>	<u>HBV-DNA (TMA) 8.0LGE/ml</u>	
<u>Plt</u>	<u>7.0$\times 10^4$/μl</u>	<u>Cr</u>	<u>1.4mg/dl</u>	CMV pp65Ag (-)	
<Coagulation>		<u>UA</u>	<u>8.4mg/dl</u>	EBV VCA IgM (-)	
<u>PT</u>	<u>51%</u>	<u>TC</u>	<u>65mg/dl</u>	<u>EBV VCA IgG (+)</u>	
<u>APTT</u>	<u>39.2sec</u>	Glu	119mg/dl	EBNA (+)	
Fib	228mg/dl	Na	135mEq/l	<u>CD4⁺Tcell 138/μl</u>	
<u>FDP</u>	<u>14.5μg/ml</u>	K	4.1mEq/l	<u>CD8⁺Tcell 598/μl</u>	
	(≤ 10)	<Serology>		<u>HIV-1 RNA 9.8$\times 10^3$copy/ml</u>	
PIC	0.7 μ g/ml	<u>CRP</u>	<u>3.12mg/dl</u>	<pleural effusion>	
	(≤ 0.8)	<u>STS (+)</u>		<u>HHV-8 DNA 4.8$\times 10^6$copy/ml</u>	
<u>TAT</u>	<u>4.0ng/ml</u>	<u>TPHA (+)</u>		<u>ADA 6.4IU/l</u>	
	(≤ 3.0)	<u>Hyaluronic acid</u>	<u>1,180ng/ml</u>		
		<u>sIL-2R</u>	<u>6,000U/ml</u>		



- (A) 胸部単純X線写真。両側胸水貯留を認める。
- (B) 右胸腔ドレーン留置後の胸部単純CT画像。
- (C) 腹部単純CT画像。腹水貯留と脾腫を認める。明らかにリンパ節腫大を認めない。

図1 前医受診時画像所見



- (A) 大型で核異型が強く核小体の明瞭なリンパ腫細胞を認める。(Giemsa 染色, ×400)
- (B) 腫瘍細胞は結合性に乏しい。(Papanicolaou 染色, ×400)
- (C)~(G) 免疫染色。(×400)
- (C) CD3陰性。
- (D) 異型細胞はCD20陰性だが、小型細胞は陽性である。
- (E) CD30陽性。
- (F) CD45弱陽性で、小型細胞でも発現が見られる。
- (G) EBER弱陽性で、小型細胞でも発現が見られる。

図2 胸水細胞診所見

ミブジン (100mg/日) の内服を開始されていた。CT 所見および胸腹水細胞診所見から、本例の胸腹水貯留の原因は PEL によると考えられ、その背景疾患として AIDS が診断された。加えて血液検査所見、血清ヒアルロン酸高値 (表 1)、および腹部超音波にて肝硬変に合致する所見を得、さらに上部内視鏡では食道静脈瘤を認めたことから B 型肝炎を合併していると診断し、胸腹水貯留への影響も推察された。主病変である PEL に対し CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 療法を開始し、胸腹水は著明に改善し胸腔ドレーンを抜去した。しかし胸水の再貯留と腫瘍熱をきたしたため、CHOP 療法は効果がないと判断し第 33 病日より EPOCH (etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 療法を開始した。全身状態に若干の改善が見られ薬剤内服が可能になったため第 40 病日よりスタブジン (d4T) 60mg/日+ラミブジン (3TC) 300mg/日+エファビレンツ (EFV) 600mg/日による強力抗レトロウイルス療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy ; HAART) を開始した。汎血球減少をきたしていたためジドブジン (AZT) は用いなかった。

胸腹水は一時減少したものの再増悪し、微熱と CRP 高値を認めるようになった。第 53 病日より EPOCH 2 コース目を開始したが、胸腹水が徐々に増加し、EPOCH 療法の効果が不十分と考え第 75 病日より DeVIC (dexamethazone, etoposide, ifosfamide, carboplatin) 療法を開始した。

DeVIC 療法終了後から意識障害を認め、血中アンモニアの増加と凝固能低下を伴っていたことから肝性脳症によるものと考えた。経口摂取困難となったため HAART は 3TC のみの内服を継続した。その後意識状態は改善したが発熱と汎血球減少が遷延した。顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor ; G-CSF) 使用により白血球は回復傾向を認めていたが、第 92 病日に急に縮瞳を伴う意識障害をきたし、昏睡となり同日永眠した。剖検の同意は得られなかった。

III 考 察

AIDS に合併した悪性リンパ腫の組織学的分類における内訳は、我が国では 90% が diffuse large cell type である一方で PEL は 10% と報告されている³⁾。イタリアの Simonelli ら⁴⁾の報告では、AIDS 関連非ホジキンリンパ腫 277 例中 PEL はわずか 4% に認めるの

みである。

PEL はほとんどの症例で免疫不全を背景とし、その多くは HIV 感染者であり、HHV-8 が強く関連している⁵⁾。HHV-8 は細胞性免疫低下状態で全身の様々な細胞に感染増殖し、latent nuclear antigen (LANA-1) などの発現により細胞周期に影響を及ぼす⁶⁾。PEL 形成の機序は明らかではないものの、HHV-8 が腫瘍化に強く関与する Kaposi 肉腫では、HHV-8 により導入される G protein-coupled receptor (vGPCR) が癌遺伝子として働くことがマウスを用いた研究で示されており⁸⁾、PEL においても関連性が示唆される。また 70% の PEL 症例で Epstein-Barr ウイルス (EBV) を合併感染していることから、PEL と EBV の関与についても検討されている。HHV-8 陽性 EBV 陰性 SCID マウスを用いた研究では EBV 感染を伴うことにより腫瘍成長が促進されることが示唆されている⁹⁾。本症例では胸水中 HHV-8 DNA が高値を示し関連性が疑われる一方、胸水中細胞の免疫染色では EBER 陽性であり、腫瘍増殖過程に EBV が関与した可能性も考えられた。表面抗原については、PEL では CD30 陽性、CD45 陽性だが T 細胞系・B 細胞系がいずれも陰性であることが多い⁵⁾。本症例では免疫染色にて CD30 陽性、CD45 弱陽性と PEL に矛盾しない所見であった。通常腫瘍細胞は原発した体腔に限局することが多い⁵⁾が、本症例では胸水および腹水の 2 カ所の体腔にリンパ腫細胞が認められた点は特徴的であった。

治療については AIDS 関連リンパ腫に対して CHOP 類似レジメンと HAART を組み合わせた加療が有効とする報告がある¹⁰⁾¹¹⁾。また HIV 関連悪性リンパ腫に対しては EPOCH 療法が有効であると報告されている¹²⁾。あるいは high dose methotrexate (MTX) 療法が有用であったとする報告¹³⁾や、CD20 陽性症例では rituximab が有効であったとする報告¹⁴⁾も認められる。しかしながら免疫不全が化学療法に基づく細胞毒性を増悪させることもあり、平均生存期間は 6 カ月に満たず、予後不良と考えられている⁵⁾。最近の PEL 症例の予後規定因子の解析では、performance status (PS) と腫瘍診断前の HAART 導入の有無が有意差をもって予後に関与すると報告されている¹⁵⁾。本症例では初診時 PS は 3 であり、HAART をはじめとする抗ウイルス療法は行われていなかった。治療としては当初 CHOP 療法を選択しその後 EPOCH 療法を行ったが、病状のコントロールには至らなかった。腎機能低下の

ため、MTX は使用しなかった。DeVIC 療法にも抵抗性であった。

さらに本症例が予後不良であった理由として、B 型肝炎硬変を合併していたことが考えられる。HIV 陰性 HCV 感染患者が PEL を発症した報告は散見される¹⁶⁾⁻¹⁹⁾ものの、HCV 陽性例での PEL 症例は積極的な治療なしで寛解に至った症例もあり、免疫不全を背景とする群とは必ずしも同一に扱えない可能性がある。さらに本症例のように PEL に B 型肝炎硬変を合併した症例は、私達が検索しえた限りでは報告はなかった。HIV 関連リンパ腫への HBV の影響は報告症例数の少なさもあり明確ではない。しかし HIV 患者における HBV の感染合併はともに性感染症として多いと考えられる。両者の合併は AIDS の進展や HAART の効果には影響しないものの肝不全死の割合を高めるとされる²⁰⁾。本症例は最終的には臨床症状より脳出血を

きたしたものと考えられ、化学療法後の骨髄抑制に加え肝不全による出血傾向が関与したと考えられた。

IV 結 語

AIDS に PEL と B 型肝炎硬変を合併した 46 歳の男性症例を報告した。HBV 感染症に対しラミブジンを、HIV 感染症に対し HAART を施行するとともに PEL に対し化学療法を行ったが、治療抵抗性で肝不全の進行も認められた。今後同様の症例を集積し、AIDS と肝硬変に合併した悪性リンパ腫に対する治療法の検討と治療戦略の確立が必要と考えられた。AIDS と B 型肝炎硬変に PEL を同時に合併したという報告例はなく、極めて貴重な症例と考えられた。

本症例の要旨は第 116 回日本内科学会信越地方会（平成 17 年 6 月 4 日、長野市）にて発表した。

文 献

- 1) 三谷祥子, 森 茂雄: 悪性リンパ腫. 診断と治療の進歩 IV 特殊病態と病因 4. 日和見リンパ腫. 日内会誌 90: 1038-1043, 2001
- 2) World Health Organization Classification of tumors: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2001
- 3) 中村哲也: HIV 関連リンパ腫. 血液・腫瘍科 49 [Suppl 4]: 587-590, 2004
- 4) Simonelli C, Spina M, Cinelli R, Talamini R, Tedeschi R, Gloghini A, Vaccher E, Carbone A, Tirelli U: Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-related patients: a single-institution study. J Clin Oncol 21: 3948-3954, 2003
- 5) Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson DB, Ansari MQ, Sald J, Knowles DM: Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. Blood 88: 645-656, 1996
- 6) Trivedi P, Takazawa K, Zompetta C, Cuomo L, Anastasiadou E, Carbone A, Uccini S, Belardelli F, Takada K, Frati L, Faggioni A: Infection of HHV-8+ primary effusion lymphoma cells with a recombinant Epstein-Barr virus leads to restricted EBV latency, altered phenotype, and increased tumorigenicity without affecting TCL1 expression. Blood 103: 313-316, 2004
- 7) Radkov SA, Kellam P, Boshoff C: The latent nuclear antigen of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus targets the retinoblastoma-E2F pathway and with the oncogene Hras transforms primary rat cells. Nat Med 6: 1121-1127, 2000
- 8) Bais C, Santomasso B, Coso O, Arvanitakis L, Raaka EG, Gutkind JS, Asch AS, Cesarman E, Gershengorn MC, Mesri EA: G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator. Nature 391: 86-89, 1998
- 9) Ascoli V, Mastroianni CM, Galati V, Sirianni MC, Fruscalzo A, Pistilli A, Lo Coco F: Primary effusion lymphoma containing human herpesvirus 8 DNA in two AIDS patients with Kaposi's sarcoma. Haematologica 83: 8-12, 1998
- 10) Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, Scadden D, Kaplan L, Ambinder R, Levine A, Harrington W, Grochow L, Flexner C, Tan B, Straus D; AIDS Malignancy Consortium: Chemotherapy for Human Immunodeficiency Virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol 19: 2171-2178, 2001

- 11) Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, Franchini G, Gutierrez M, Raffeld M, Jaffe ES, Shearer G, Yarchoan R, Wilson WH: Highly effective treatment of acquired Immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 101: 4653-4659, 2003
- 12) Oksenhendler E, Clauvel JP, Jouveshomme S, Davi F, Mansour G: Complete remission of a primary effusion lymphoma with antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 57: 266, 1988
- 13) Boulanger E, Daniel MT, Agbalika F, Oksenhendler E: Combined chemotherapy including high-dose methotrexate in KSHV/HHV8-associated primary effusion lymphoma. *Am J Hematol* 73: 143-148, 2003
- 14) Perez CL, Rudoy S: Anti-CD20 monoclonal antibody treatment of human herpesvirus 8-associated, body cavity-based lymphoma with an unusual phenotype in a human immunodeficiency virus-negative patient. *Clin Diagn Lab Immunol* 8: 993-996, 2001
- 15) Boulanger E, Gerard L, Gabarre J, Molina JM, Rapp C, Abino JF, Cadranel J, Chevret S, Oksenhendler E: Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 23: 4372-4380, 2005
- 16) Ichinohasama R, Miura I, Kobayashi N, Saitoh Y, DeCoteau JF, Saiki Y, Mori S, Kadin ME, Ooya K: Herpes virus type 8-negative primary effusion lymphoma associated with PAX-5 gene rearrangement and hepatitis C virus: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 22: 157-158, 2000
- 17) Hara T, Nishi S, Horimoto A, Takenaka S, Iyata Y, Akamatsu H: Primary effusion lymphoma in a patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 16: 948-949, 2001
- 18) Ascoli V, Lo Coco F, Artini M, Levrero M, Fruscalzo A, Mecucci C: Primary effusion Burkitt's lymphoma with t(8; 22) in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol* 28: 101-104, 1997
- 19) 齋木 実, 齋藤 孝, 井上 満, 八田善弘, 山崎哲男, 伊藤武善, 竹内 仁, 澤田海彦, 堀江孝至: 腹水除去後, 寛解を維持した human herpesvirus-8 (HHV-8) 陰性 primary effusion lymphoma. *臨血* 43: 548-553, 2002
- 20) Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, Vella S, Kirk O, Lundgren JD; EuroSIDA Group: Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 19: 593-601, 2005

(H 17. 12. 27 受稿; H 18. 2. 21 受理)