

## 症例 2018-9 : HIV 感染者で顔面右側の腫瘍を主訴に来院した 55 歳男性

Dr. Robert H. Goldstein : クロウン病が基礎疾患にあり、新しく HIV-1 と新しく診断された 55 歳の男性が、顔面右側の腫瘍を主訴にこの病院の感染症内科を受診した。

診察の 15 日前、患者が虫歯の抜歯をしていた時に、医療従事者が針刺し事故を起こしたため、この患者が血液感染性の感染症を持っていないか検査を行った。HCV 抗体は検出されなかったが、HIV 抗体の迅速検査が陽性であり、HIV-1 抗体、HIV-2 抗体、HIV-1 p24 抗原に対する第 4 世代 HIV スクリーニング検査も同様に陽性であった。ウエスタンブロット法で HIV-1 の診断が確定した。血漿中の HIV-1 RNA ウイルス量は 69,300 コピー/ml であり、血中 CD4 陽性 T 細胞数は 65 個/mm<sup>3</sup>であった (基準値 : 348~1456 個/mm<sup>3</sup>)。患者は治療のため当院の感染症内科に紹介となった。

その 8 日後、つまり診察の 1 週間前、患者は感染症内科を受診した。彼は、ここ 2 年で体重が約 18kg 減少したこと、夜間に慢性的な歯痛と咳嗽があること、額、頬、胸の皮膚が剥離してきたことを訴えた。患者にはクロウン病の既往があり、子供の頃に全結腸切除術を行っていた。人工肛門からの排出物の増加と脱水で昨年の間患者は何度も診察を受けていた。また、性行為感染症の既往は知られていない。

14 年前、患者は右頸部リンパ節腫大に対し穿刺吸引検査を行い、細胞診の結果、反応性過形成の所見が明らかになったが、B 細胞や異形 T 細胞のモノクローナルな増殖は見られなかった。診察の 19 ヶ月前に、右頸部の腫瘍に対し切除生検を行った。生検検体の病理組織学検査の結果、濾胞性傍皮質過形成を伴ったリンパ節腫大が明らかになった。

患者はジアゼパムを内服しており、薬剤に対するアレルギーは知られていない。彼はニューイングランドの都市部に住んでおり、政府関係の仕事をしていたが今は退職した。喫煙、飲酒はせず、違法薬物を使用したこともない。患者は過去に強姦された以外に性交渉を持ったことは一度もないと話している。彼の母親は肺がん、父親はうっ血性心不全であった。

診察を受けている間、患者は不安そうな様子であった。バイタルは正常で、体重は 75.7kg であり、2 年前の体重は 93.2kg であった。上顎には歯がなく、残っている数少ない下顎の歯は虫歯のようであった。腹部は舟状腹で、右下腹部には人工肛門があった。また、顔面と胸部の皮膚は発赤し、剥離していた。残りの身体所見は正常であった。アニオンギャップと、血清のグルコース、カルシウム、アラニン、AST、ALT、ALP、T-bil、D-bil、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸、テストステロン、HbA1c は正常であった。また腎機能も正常であった。そのほかの検査結果は表 1 に示したとおりである。ケトコナゾールシャンプー、トリメトプリル・スルファメトキサゾールとエルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン、テノホビル・アラフェナミドの合剤が処方されていた。

1 週間後、患者はフォローアップのために感染症内科を受診し、顔面右側にある塊が大きくなったと訴えた。彼は処方された薬の内服を守っており、ここ 1 週間で食欲は増加したとのことであった。身体所見については、バイタルは正常で、体重は 76.7kg であった。右下顎骨の角に、直径 0.5cm の可動性のない柔らかい腫瘍を触知した。発赤や熱感は伴っていなかった。また、顔面と胸部の紅斑は縮小していた。残りの身体所見に変化はなかった。結核に対するインターフェロニγγ遊離試験の結果は陰性であった。胸部レントゲンでは、右中葉、舌区、左下葉に、微細な線状網状陰影が見られ、これらの所見は前回の

検査時と変わっていなかった。次の週にフォロー目的で診察の予約がとられた。

1週間後の診察で、顔面右側の腫瘍が直径1cmに大きくなっていることが明らかになった。さらに1週間後、腫瘍の大きさは直径1.5cmまで大きくなり、右耳介のしびれが見られるようになったため、画像検査が行われた。

Dr. Hillary R. Kelly：頸部CTでは右耳下腺の非対称性の腫瘍が見られたが、周囲に炎症性的変化はなかった。中心に輪郭のはっきりしない低吸収域があり、液体貯留か腫瘍病変が疑われた。頸部全体にリンパ節が散在性に触れ、健康な55歳の男性であった場合に想定されるよりも、リンパ節の径は大きく数も非常に多いと考えられた。しかしながら、癌によるリンパ節腫大の診断基準は満たさなかった。頭部CTでは、橋前槽と延髄前槽、第四脳室の拡大が明らかになり、大脳半球と比べると脳幹部の不均質なボリュームの減少を反映する所見であった。顔面の腫瘍に対してさらなる評価を行うためにMRIを行った。

頸部MRIは造影で行った。大きい多房性の腫瘍もしくはリンパ節の集団が、右耳下腺の深葉、浅葉の大部分を占めており、茎突下顎管の中まで広がっていた。正常な耳下腺実質の被膜がこの腫瘍の周囲を取り囲んでいた。腫瘍はT1強調画像で等信号、拡散強調画像で拡散の抑制、造影では非均質性の強調像が見られた。T2強調像では中心部に低信号域が見られ、それは頸部CTで見られた低吸収域と一致していた。腫瘍の最大径は横径4.2cm、前後径3.3cm、頭尾径5.6cmであり、CTを撮った時に比べて大きくなっていた。病変は外頸動脈を前に圧排し、後面が下顎骨付近の枝分かれした神経に隣接していた。骨皮質への浸潤や骨髄に異常な信号は確認されなかった。茎乳突孔に隣接した脂肪組織は保たれており、神経周囲浸潤を示唆するであろう、右顔面神経の側頭枝や、耳介側頭神経に沿った異常な信号は見られなかった。さらに、両側性に多数の頸部リンパ節の腫脹があり、それらは頸部CTで見られたものと一致していた。

Dr. Goldstein：鑑別診断が行われた。

#### 鑑別診断

Kevin L. Ard 医師：今回の症例は、新たにHIV-1型感染症と診断された55歳の男性が、抗レトロウイルス療法（ART）を開始してから1週間以内に右耳下腺の急速な腫脹を来したケースである。私もこの患者の治療に携わり、診断に到った。

耳下腺腫脹を来しうる疾患は、感染症・解剖学的な原因・機械的閉塞・自己免疫疾患・良性腫瘍・悪性腫瘍など複数存在する。この患者の所見のうち、鑑別診断の絞り込みに有用と考えられる項目は4つある。第一に、患者のHIV感染症がかなり進行しており、CD4+T細胞数が65個/mm<sup>3</sup>であることだ。これは後天性免疫不全症候群（AIDS）の診断基準を満たし、患者が日和見感染症や悪性腫瘍のリスクに晒されていることを示唆する。第二に、突発性で急速な増大を起こす耳下腺腫脹は感染・解剖学的要因・悪性腫瘍などで見られやすく、自己免疫疾患や良性腫瘍では珍しい。第三に、画像所見から病変部は結石を含まない充実成分で構成されており、鯉溝嚢胞、唾液腺粘液腫、唾石症は診断から除外できる。そして最後に、ART療法と腫瘍増大のタイミングを考慮すると、免疫再構築症候群（IRIS）や悪性腫瘍の可能性が高くなるだろう。

## 感染症

ウイルスや細菌による感染症では、耳下腺腫瘍の急速な腫大を来しうる。典型的な原因ウイルスはムンプスウイルスである。しかし今回のケースは一側性の腫脹であり、発熱や筋肉痛などの随伴症状を伴わず、月単位の経過で改善が見られないことから、ムンプスの可能性は低い。他に耳下腺炎を来しうるウイルスとしては、アデノウイルスやサイトメガロウイルス、インフルエンザウイルスなどが挙げられるが、いずれも前述の理由から確率は低い。

急性化膿性細菌性耳下腺炎は一般に黄色ブドウ球菌、レンサ球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌によって引き起こされ、経過は急速で、一側性に耳下腺腫脹や膿瘍を生じる。本患者は耳下腺腫脹を来す2週間前に歯科治療を受けており、必ず考慮すべき疾患である。通常は発赤、疼痛、発熱を呈し、しばしばステノン管から膿の漏出を認める。これらの特徴が本患者では一切見られなかった。さらにMRI画像で周囲への炎症波及や膿瘍もなく、急性化膿性細菌性耳下腺炎の可能性は低くなる。

結核菌とMACはともに進行したHIV-1型感染症患者において耳下腺腫瘍を生じる菌だ。患者はインターフェロン $\gamma$ 遊離試験（IGRA）陰性で、結核感染症の疫学的なリスクファクターを持たず確率は低いものの、鑑別から除外することはできない。HIV感染症患者において、結核がCD4+T細胞数に関わらず見られる疾患である一方、MACは専らCD4+T細胞数 50 個/mm<sup>3</sup>以下の患者で生じやすい。MACの臨床所見は発熱からリンパ節炎まで非常に多彩で、耳下腺炎は一般的ではないものの、ひとたび生じれば、それは一側性で全身症状を伴わないものとなり、本患者で見られた所見に合致する。膿瘍や壊死といった典型的な画像所見は得られていないが、マイコバクテリウム感染症はこの患者の鑑別疾患において重要な位置を占めるだろう。

## 免疫再構築症候群

ART療法を開始した時期と、耳下腺腫脹が出現した時期を考慮すると、免疫再構築症候群（IRIS）の可能性が浮上する。IRISは進行したHIV感染症患者において、免疫機能の回復に伴って潜在性感染に対する炎症反応が生じる疾患である。エルビテグラビルなどのインテグラーゼ阻害薬（本患者は実際に内服していた）を含む治療レジメンでは、血中ウイルス量が急減するために、他のARTレジメンに比べIRISを生じやすくなる。IRISの原因は多岐に渡るが、本患者の場合はマイコバクテリウム感染に由来するIRISが最も疑わしいと考えられる。この場合は局所的なリンパ節炎を起こし、本患者の所見に矛盾しない。ところが、IRISはART療法開始から1週間以上経って現れることが多く、具体的にある前向き研究では、ART療法開始からIRIS出現までの平均期間は33日間と報告されている。本患者が耳下腺腫脹を生じたのはART開始から1週間以内であり、IRISとしては発症が早く、まれな経過である。

## 自己免疫性疾患

シェーグレン症候群の耳下腺腫脹は、一側性・両側性のいずれも取りうる。患者の齲歯や慢性歯痛は、シェーグレン症候群の唾液腺機能低下によって生じた口腔乾燥症に起因するものかもしれない。シェーグレン症候群では唾液腺腫脹は増悪と寛解を繰り返すのが特徴だが、今回のように突発的に急速に進行する経過をとることはまれである。サルコイドーシスやIgG4関連疾患でも同様に耳下腺腫脹を来すが、サルコイドーシスの耳下腺炎は典型的には両側性に見られやすく、IgG4関連疾患の耳下腺炎もふつう両側性である。

## 腫瘍

良性、悪性を問わず腫瘍も耳下腺を侵しうる。耳下腺に起こる良性リンパ上皮性疾患は、HIV感染症患者の耳下腺腫脹の原因として重要である。これらが生じる腫瘍は無痛性で緩徐に進行し、両側性で、画像検査では厚い隔壁を持つ嚢胞として示される。こうした古典的な画像所見は本患者では認められず、腫瘍の増大は想定されるよりも早かった。びまん性浸潤性リンパ球増加症候群 (DILS) はまれな疾患で、HIV感染症患者において巨大な耳下腺腫脹を生じる。しかしDILSによる耳下腺腫脹は両側性で、より緩徐な経過であることが多い。耳下腺腫脹を来す他の良性腫瘍としては多型腺腫やワルチン腫瘍があるが、経過は年単位の緩徐なもので、患者の病歴には合致しない。

この患者では悪性腫瘍を思わせる「赤信号」とも言うべき所見がいくつか見られる。例えば耳介のしびれ（神経浸潤を示唆する）や急速な経過、腫瘍の固さなどである。非ホジキンリンパ腫はAIDS関連悪性腫瘍の1つであり、最も耳下腺に浸潤しやすい。HIV感染症患者は非免疫不全患者に比べてリンパ腫を発症するリスクが著しく高いうえ、臨床的な悪性度も高くなる。非ホジキンリンパ腫で最も多いのはびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (DLBCL) で、次点がパーキットリンパ腫である。どちらの疾患でも本患者の著明な耳下腺腫脹を説明できるが、経過の早さを考慮するとパーキットリンパ腫がより疑わしい。リンパ腫発症はART療法開始後6ヵ月以内が最も多く、この患者の病歴に合致する。悪性リンパ腫の診断は必ずしも他の鑑別疾患を除外する必要はなく、例えばシェーグレン症候群を背景に唾液腺の悪性リンパ腫を発症したり、良性リンパ上皮性疾患が悪性転化したりするケースもある。粘表皮癌や腺様嚢胞癌などのHIV感染症に関連しない悪性腫瘍も鑑別に挙がるが、これほど急性の経過をとることは珍しい。

進行したHIV感染症を背景に持ち、急速な耳下腺腫脹を来し、身体所見・画像所見において炎症性変化が欠如していること、これらの特徴を踏まえて、私は患者の耳下腺腫脹が悪性腫瘍、特にアグレッシブリンパ腫に起因するものであると考えた。病理学的検討のため、耳下腺生検を施行した。

今回の診断内容に関わらず、患者が過去に医療機関を訪ねていながら、進行するまでHIV感染症を指摘されなかったのは不幸なことである。アメリカ疾病予防管理センター (CDC) および米国予防医学専門委員会 (USPSTF) は早期診断・治療がHIVの罹患率や死亡率を下げ、他者への伝染も防ぐとして、全ての成人患者に対してルーチンのHIVスクリーニング検査を推奨している。もし本患者の最終診断が日和見感染やAIDS関連悪性腫瘍であった場合、HIV感染症の早期診断・治療によって防ぎえた可能性もある。

Virginia M Pierce病理医：Goldstein医師、あなたが患者を診察したときの印象はどうでしたか。

Goldstein医師：新たに進行したHIV感染症と診断された今回の患者は、ART療法開始後1週間で右顎に柔らかい腫瘍を生じた。我々はまず直近の歯科受診から膿瘍形成を疑ったが、その後の腫瘍の急速な増大を受けて、悪性腫瘍への疑いを強めた。画像検査が行われ、患者は耳鼻咽喉科へ転科し、穿刺吸引細胞診および腫瘍の生検が行われた。

## 臨床診断

HIV感染症に関連した高悪性度リンパ腫

## Kevin医師の診断

リンパ腫

## 病理学的検討

Dr. Abner Louissaint, Jr : 腫瘍の穿刺吸引細胞診では、リンパ腫の所見と一致する異常な巨大リンパ球が多数みとめられた。検体のフローサイトメトリーでは CD19+ CD20+ CD10+ の B 細胞がモノクローナルに増殖しており、免疫グロブリン軽鎖の  $\lambda$  鎖の発現が抑制されていた。

右耳下腺腫瘍の生検では、中等量の細胞質と円～不整形の核を有し、オープンクロマチン（核が明るく核内が見える状態）で一部の核小体が目立つ腫瘍性リンパ球が耳下腺組織へ密に浸潤しており (Fig 2A)、ネクローシスした多くの細胞と、貪食能を有する組織球による「starry sky」像が見られた。腫瘍性増殖を示す細胞については、免疫組織化学染色で CD20+ PAX5+ BCL6+ BCL2- MUM1- サイクリン D1- の B 細胞であり (Fig 2B)、in situ hybridization 法で EB ウイルス RNA は陰性、95%以上で細胞増殖マーカー Ki-67 が陽性 (Fig 2C)、約 60%で C-MYC が弱陽性であった (Fig 2D)。その他、多くの小型の CD3+成熟 T 細胞がみとめられた。

以上の所見から、診断は高悪性度リンパ腫となった。細胞の形態と免疫形質はバーキットリンパ腫の特徴によく一致したが、C-MYC で強染しない点は非典型的であった。加えて、中期核 FISH 法では MYC の遺伝子再構成が存在しなかった (Fig 2E)。生検で得られた検体はウルム大学（ドイツ）病院人類遺伝学研究所に送られ、隠れた MYC 遺伝子再構成を除外し、11 番染色体長腕の異常の有無を評価するべく追加の検査が行われた。FISH 法において MYC 転座（例：IGH-MYC、IGK-MYC、IGL-MYC）は存在しなかったが、11q23-24 のコピー数増幅と 11q24-tel（ETS がん原遺伝子 1 を含む領域）のコピー数減少が見つかった。診断のためのマイクロアレイ解析でも 11q23-24 コピー数増加と 11q24-tel コピー数減少が明らかとなった (Fig 2F)。さらに、7 トリソミーと 12 トリソミーが特定され、10 番染色体は 10 テトラソミーに加えて複雑な遺伝子異常を示していた。

まとめると、本症例はバーキットリンパ腫に一致する形態と免疫形質を有するが、MYC 遺伝子再構築は無く、11 番染色体長腕の近位の増幅と遠位の欠失を有しており、これは 2017 年の WHO 分類で新たに加えられた「11 番染色体長腕異常を伴うバーキット様のリンパ腫」の特徴に一致していた。数少ないこれまでの症例報告では、臨床転機はバーキットリンパ腫に類似するとされている。

## 治療マネジメントの検討

Dr. Rajesh T. Gandhi : 昔は HIV 感染患者の非ホジキンリンパ腫発症率は一般人と比べて著名に高かったが、効果的な ART 療法が発明されると、リンパ腫の種類によってまちまちではあるが、HIV 関連リンパ腫の発生率に改善が見られた。米国で HIV 感染と非感染者を比較した 2014 年の研究では、非ホジキンリンパ腫の標準化発生率比は 11.5 だった。しかしながら、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) や中枢神経原発リンパ腫では時間と共に標準化発生率比は低下したものの、バーキットリンパ腫ではあまり変化はなかった。この違いは、DLBCL や中枢神経原発リンパ腫は一般的に HIV 感染による重度の免疫不全患者で起こりやすいのに対し、バーキットリンパ腫は CD4+ T 細胞が 200/m<sup>3</sup> 以上ある HIV 感染者でも起こりうるためだろう。

この患者では ART 療法開始後すぐに急速なリンパ腫の増悪が起こったが、この 2 つは関連しているのだろうか。HIV 患者（特に CD4+ T 細胞数が低い患者）では ART 療法開始後 6 ヶ月のリンパ腫の発症率が非常に高い。加えて、ART 療法開始後の数週間でリンパ腫の存在がマスクされる「lymphoma IRIS」と呼ばれる現象も報告されている。実際、リンパ腫と診断された HIV 患者 482 人を対象とした研究では、12%

で lymphoma IRIS が見られた。本患者における腫瘍の活発な増殖は、バーキットリンパ腫に特徴的な分裂の速い細胞と関係している可能性が高く、IRIS の一部もそのプロセスに寄与したと考えられる。

この患者は Dose-adjusted EPOCH-R (エトポシド、プレドニン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、リツキシマブ) 療法を受けた。複数の薬剤が 96 時間以上継続して静注されるという、この中等度の強度のレジメンが開発される根拠となったのは、腫瘍細胞は短期間の高濃度の薬剤暴露ではなく、持続的な低濃度の薬剤暴露に弱いことを明らかにした研究結果だった。EPOCH-R は HIV 関連バーキットリンパ腫の治療として有望な結果を出しており、多施設臨床研究が現在進行中である。化学療法の改善と ART 療法の普及により、HIV 関連バーキットリンパ腫の 5 年生存率は 1990 年代の 15% から、2000 年代中頃には 50% 以上までに改善した。

本患者の治療において注意すべきなのは、抗腫瘍薬と抗ウイルス薬の相互作用と併用による中毒作用である。こうした懸念から、ART 療法としてテノホビルアラフェナミド、エントリシタビン、ドルテグラビルを選択した。このレジメンは、一部の化学療法用の薬剤の代謝に関わるチロクローム P450 CYP3A4 系に大きな影響を与えない。相互作用や併用に伴う中毒作用の少ない治療薬が使えることで、化学療法中も ART 療法を続けやすくなる。

Dr. Pierce : Dr. Goldstein、この患者の治療経過はどうだったか。

Dr. Goldstein : 患者は 4 ヶ月で 6 コースの EPOCH-R 療法とメトトレキサート髄注を受けた。臨床経過は肺炎の発症と、ストーマからの排液増加による入院で複雑なものになった。化学療法完遂後はリンパ球の減少が長引き、CD4+ T 細胞の増加も緩徐だったが、HIV ウイルス量は 20 コピー/ $\text{m}^3$  以下で維持されていた。化学療法終了から 1 年経つ今も、リンパ腫は寛解状態にある。

Dr. Martin S. Hirsch : 梅毒の陽性反応についてはどう考えているか。

Dr. Goldstein : それについては潜在性梅毒としてペニシリン筋注で加療したが、神経梅毒を除外するための腰椎穿刺は行わなかった。

Dr. Ard : 画像所見を再評価していた時、耳下腺腫瘍が梅毒によるゴム腫である可能性について放射線科医と議論したが、ゴム腫であれば画像上はもっと違う所見になるだろうという結論に達した。ゴム腫は膿瘍のように見えることが多く、厚い皮膜を有する。また 1920 年に発行されたケースシリーズ (複数の症例報告をまとめたもの) でも梅毒患者の耳下腺病変は稀とされており、これらの知見からおそらく本患者における梅毒陽性は耳下腺腫瘍とは無関係だと判断した。

## 最終診断

11 番染色体長腕の異常を伴うバーキット様リンパ腫