

## 症例報告

HAART と全脳照射が有効であった  
HIV 関連脳原発リンパ腫の症例宮本 悠希<sup>1)</sup>, 三浦 英明<sup>1)</sup>, 増田新一郎<sup>1)</sup>, 柳 富子<sup>1)</sup>,  
武田 泰明<sup>2)</sup>, 北村 成大<sup>3)</sup><sup>1)</sup> 社会保険中央総合病院内科, <sup>2)</sup> 同 脳外科, <sup>3)</sup> 同 病理

**目的:** 進行期 AIDS 患者では脳原発リンパ腫の発症リスクが高いが、治療は確立されたものではなく、予後不良である。今回当科では highly active antiretroviral therapy (HAART) と全脳照射が有効であった症例を経験したので、治療に関する考察を加えて報告する。

**症例:** 29 歳男性。Pneumocystis pneumonia (PCP), CMV 胃炎, 食道カンジダ症で AIDS を発症し、その 2 ヶ月後に脳原発リンパ腫を発症した。治療は HAART と化学療法を同時に開始した。化学療法は大量 methotrexate (MTX) および cytarabine (Ara-C) 療法で行ったが、効果はみられず病変は増大した。このため prednisolone (PSL) を併用し全脳照射を行ったところ partial response (PR) の効果が得られた。診断から 2 年以上が経過するが悪化はみられず、社会復帰している。

**考察:** CD4 数が 50 以下の HIV 患者では、脳原発リンパ腫を早期に診断するため、神経学的所見を認めずとも脳 MRI を定期的に行う必要があると思われた。治療は早期の HAART 開始と PSL の併用下での全脳照射が有効であったが、PR の効果であった。HAART 導入により CD4 数がさらに増加すれば、HIV 非感染患者と同等の大量化学療法が可能となり、予後の改善につながると思われた。

**キーワード:** AIDS, 脳原発悪性リンパ腫, 化学療法, HAART, 全脳照射

日本エイズ学会誌 11 : 243-249, 2009

## はじめに

脳原発リンパ腫の罹患率は、10 万人に 0.38 人と稀な疾患で、原発性脳腫瘍の 3%、非ホジキンリンパ腫の 1~2% を占めるとされている。ここ 30 年間で悪性リンパ腫の増加に併行して、脳原発リンパ腫も増加している。その原因は高齢者での発症率の増加および AIDS 患者や臓器移植後の免疫不全状態の患者での発症率の増加によるとされる。しかし highly active antiretroviral therapy (HAART) 導入後は、HIV 関連脳原発リンパ腫の発症率は、他の AIDS 指標疾患程ではないが減少している<sup>1)</sup>。HIV 関連脳原発リンパ腫は若年発症で、悪性度が高く、進展もはやい。早期診断、早期治療が重要であるが、治療に関しては確立されたものはない。全脳照射のみ<sup>2)</sup> や化学療法単独<sup>3)</sup> の予後は不良で、HAART 単独での効果は不明である。今回 PCP, CMV 胃炎, 食道カンジダ症で AIDS を発症し、2 ヶ月後に頭蓋内に多発性占拠性病変を認め、脳原発リンパ腫と診断された症例を経験した。HAART と全脳照射が有効であったと考えられたので報告する。

## 症 例

患者; 29 歳男性。主訴; 発熱, 呼吸困難。現病歴; 2006 年 12 月初旬より 40°C 台の発熱, 乾性咳嗽および労作時の呼吸困難が出現したため、同月 13 日に近医受診。肺炎が疑われ当科紹介受診となった。胸部 X 線および CT で両肺野にスリガラス陰影を認めたため、同日緊急入院となった。既往歴; 24 歳 急性 B 型肝炎, 27 歳 複雑痔瘻。

入院時現症; 体温; 37.8°C, 血圧 112/65 mmHg, 脈拍数 90/分 整, SpO2 98%, 胸・腹部所見, 神経学的所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見; WBC 2130/ $\mu$ l, Hb 10.7 g/dl, Plts 17.3  $\times 10^4$ / $\mu$ l と白血球減少と貧血を認めた。血液ガス分析は room air で PaO2 64.5 Torr であった。AST 543 IU/l, ALT 206 IU/l, LDH 981 IU/l, AIP 812 IU/l,  $\gamma$ -GTP 613 IU/l と肝機能障害を認め、CRP は 1.9 mg/dl,  $\beta$ -D グルカンは、301.3 pg/ml と上昇を認めた。CD4 は 20/ $\mu$ l で高度の免疫不全状態で、HIV ウイルス量は  $1.1 \times 10^5$  copies/ml 以上の高値であった。喀痰の Diff-Quik 染色陽性でニューモシスチス肺炎 (PCP) と診断した。CMV 抗原は 7/41000 で陽性であったことより、肝障害は CMV 肝炎が疑われた。EBV は既往感染でトキソプラズマ IgG, 赤痢アメーバ抗体, HA 抗体ともに陰性であった。また頭部 MRI では、脳実質

著者連絡先: 柳 富子 (〒169-0073 東京都新宿区百人町 3-22-1 社会保険中央総合病院内科)

2009 年 8 月 13 日受付; 2009 年 9 月 14 日受理

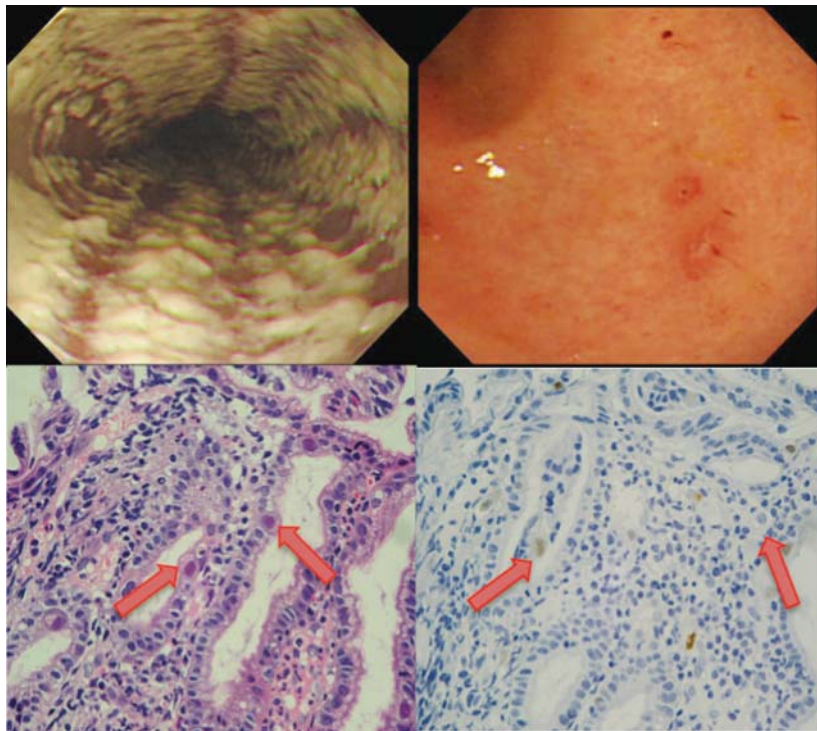


図 1

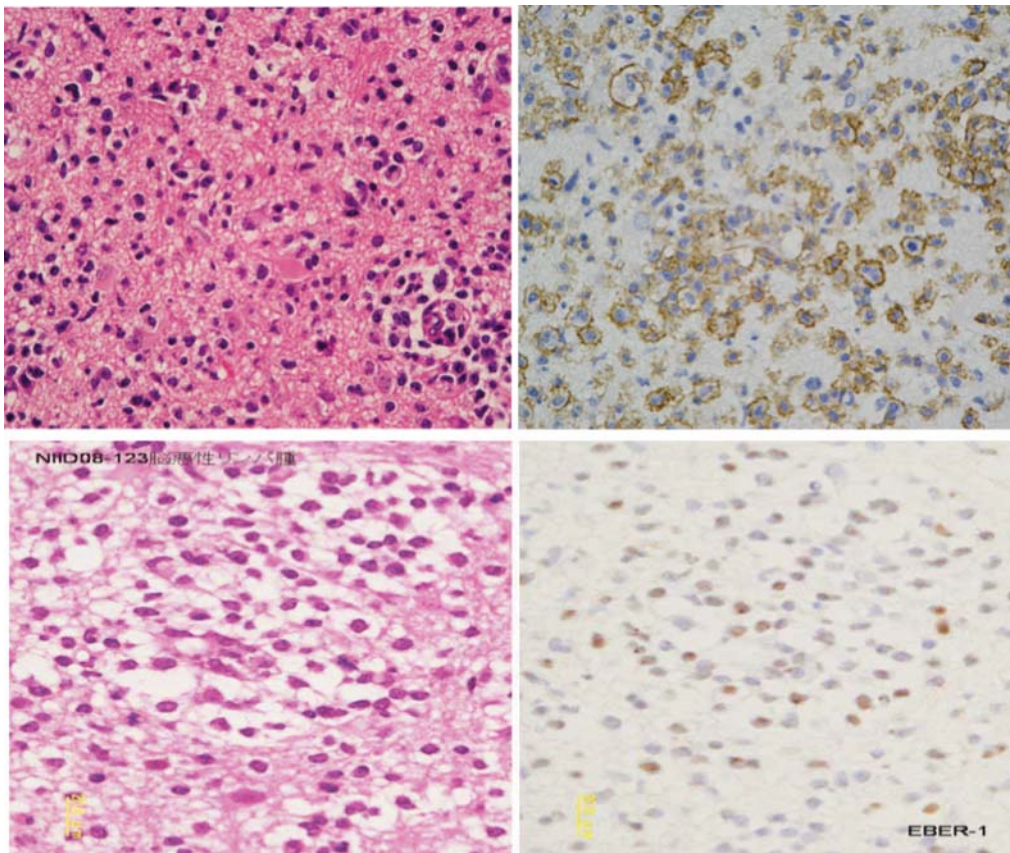


図 2

に明らかな異常信号を認めず、眼底所見にも異常を認めなかった。G-ES 施行し、CMV 胃炎と診断された (図 1)。PCP に対し入院日より ST 合剤で治療を開始し、CMV 感染症に対しては ganciclovir (GCV) を投与した。12 月下旬に肺炎は軽快し、β-D グルカンは 60.7 まで低下、CMV 抗原は陰性となった。外来にて HAART 導入予定とし 2007 年 1/5 退院となった。しかし 1 月下旬に背部痛出現し当科受診。黄疸と著明な肝障害がみられたため同日緊急入院となった。

第 2 回目入院時検査所見 (表 1); ウイルス関連検査では、IgM-HA 抗体は陰性、HBV、HCV に関しては核酸レベルで陰性で、HSV、EBV は既感染パターンであった。自己免疫関連検査では、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体はともに陰性で自己免疫関連の肝障害は否定的であった。CMV-IgM および CMV 抗原は陽性で CMV の再活性化が考えられたため GCV を開始した。入院第 5 病日に経皮的

肝生検を施行した。病理所見は炎症性細胞浸潤に乏しい非特異的な急性肝炎像であったため急性 CMV 肝炎と診断した。肝生検後に mPSL 500 mg/day のパルス療法を 3 日間施行した。なお眼底所見に異常は認めなかった。肝機能障害は順調に改善し 2 月末には T. Bil 1.3, AST 50, ALT 39 となり、CMV 抗原は陰性化した。第 2 回目入院中に神経学的異常所見は認めなかったものの、CMV 脳炎の精査のため頭部 MRI を施行したところ、多発性の T2 高信号域を認めた。脳病変は浮腫を含めて左頭頂葉内側に 28 mm 大、右基底核から放線冠に 32 mm、左小脳半球に 10 mm 大であった。また右側脳室の圧排所見がみられた。髄液所見では圧の上昇はなく、蛋白は 88 mg/dl に増加し、細胞数は 10/3 (単核球 100%) で細胞診は class II であった。クリプトコックス、結核、非定型抗酸菌、一般細菌等の感染症は否定された。膿瘍と悪性リンパ腫の鑑別は困難なため、まずトキソプラズマ脳症に対する治療的診断 (ピリメサミ

表 1 第 2 回目入院時検査所見

【血算】	【生化学】	【ウイルス関連】	【HIV 関連】
WBC 2500/μl	TP 8.5 g/dl	IgM-HA (-)	CD4 10/μl
Neu 45.6%	Alb 3.6 g/dl	HBsAb (-)	HIV-VL > 1.1 × 10 <sup>5</sup> copies/ml
Lym 24.0	T-Bil 6.7 mg/dl	HBoAb 7.06 (+)	【感染症関連】
Mon 17.0	D-Bil 5.0 mg/dl	HBV-DNA (PCR) 2.6	β-D グルカン 43.9 pg/ml
Eos 0.4	AST 3231 IU/l	HCV-RNA (-)	カンジダ抗原 (-)
Bas 0.4	ALT 1005 IU/l	HSV-IgM 0.29 (-)	アスペルギルス抗原 (-)
Aty.lym 7.0	LDH 750 IU/l	HSV-IgG 9.3 (+)	クリプトコックス抗原 (-)
Hb 12.3 g/dl	ALP 1248 IU/l	EBV-VCA IgM 10 倍	トキソプラズマ IgG・IgM (-)
Plt 10.1 × 10 <sup>4</sup> /μl	γ-GTP 595 IU/l	EBV-VCA IgG 80 倍	【腫瘍関連】
	BUN 10 mg/dl	EBV-EBNA 20 倍	sIL-2R 1300 U/ml
【凝固】	Cr 0.6 mg/dl	CMV-IgM 2.1 (+)	AFP 27.6 ng/ml
PT-INR 1.02	CRP 0.6 mg/dl	CMV-IgG 33.8 (+)	【自己免疫関連】
APTT 36.9 sec		CMV antigenemia 7/66000	ANA 40×
Fbg 260 mg/dl			抗ミトコンドリア抗体 (AMA) (-)
FDP 4 μg/ml			AMA (M2) < 5

図 1 G-ES 所見 上段左 食道カンジダ症  
 上段右 CMV 胃炎  
 生検組織病理所見  
 下段左 核内封入体  
 下段右 CMV 抗体による免疫染色は陽性を示した

図 2 大脳実質内の腫瘍の生検組織病理所見  
 上段左 大脳皮質から白質境界部付近に小出血と壊死を伴う大型異型リンパ球の浸潤を認めた  
 上段右 これらの異型リンパ球は抗 CD20 抗体陽性で NHL ; Diffuse large, B-cell type と診断された  
 下段左右 EBER-1 がリンパ腫細胞に陽性で、EBV 感染の関与が示唆された HHV-8、CMV は陰性であった

ン、スルファジアジン)を3/1より開始した。3/14治療効果をみるため頭部MRIを施行したところ画像上の効果は認められず、3/26脳生検施行した。結果脳原発リンパ腫と診断された。CD20, EBER-1陽性でEpstein-Barr virus (EBV) 関連びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と診断した(図2)。HHV-8およびCMVは陰性であった。

脳生検4日後の3/30に大量methotrexate (MTX) 1g/day, 3/31にcytarabine (Ara-C) 2g/dayを行い、併行してLPV/RTV+TDF/FTCによるHAARTを開始した。著明な骨髄抑制をきたし、day8に好中球数0/μlまで減少したが、脳病変は増大し脳圧亢進症状による嘔吐と小脳病変による回転性めまいが出現しPS4となった。発熱性好中球減少症に対しては、抗生剤およびG-CSFを投与した。化学療法は無効で、脳病変は増大した。可溶性IL-2Rは811U/mlから3週間弱で3020U/mlに著増した。骨髄抑制より回復した4月中旬より全脳照射を開始し、total 40Gyを照射した。5/21時点でCD4 130/μl, HIVウイルス量 $1.1 \times 10^4$  copies/mlとなり、全身状態は著明改善。軽い健忘症はみられたが、麻痺等はなく、日常生活に問題ない状態まで回復し5/26退院となった(図3)。その後脳病変はさらに縮小し、約2年半経過している(図4)。2008年10月のCD4は490/μl, HIV-mRNAは検出せずとなり、可溶性IL-2Rは776U/mlまで低下した。全身状態良好であり、社会復帰している。

## 考 察

PCP・CMV胃炎・食道カンジダ症でAIDSを発症し、その2ヶ月後に脳原発リンパ腫を発症した症例を報告した。本症例はCD4数10/μlの高度免疫不全の患者で、29歳の若年発症であった。脳原発リンパ腫は通常CD4数が50/μl以下の進行期AIDS患者に発症する。免疫低下のない脳原発リンパ腫の発症年齢中央値が50~70歳であるのに対し、AIDS患者では31歳と若年である。本例では無症状ではあったが、CMV脳炎の精査のため脳MRIを施行したところ、脳に多発病変を認めた。MRIおよび<sup>123</sup>I-IMP single photon emission computed tomography (SPECT)で悪性リンパ腫と膿瘍の鑑別は困難で、治療的診断目的で行ったトキソプラズマ脳症の治療は無効であった。このため脳生検施行し、脳原発リンパ腫(EBV関連びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫)と診断された。進行の速度は高度悪性群であり、早期診断および早期治療が重要と思われた。早期診断のためにCD4が50/μl以下のAIDS患者では、定期的に脳MRIを施行することが必要であると思われた。

脳原発リンパ腫の診断においては、トキソプラズマ脳症との鑑別が重要である。患者の侵襲を少なくするため、現時点ではトキソプラズマの治療を行い、1~3週間で臨床的な改善が得られなければ、確定診断のため脳生検を行うことが推奨されている。脳生検による診断率は88%で、生検による合併症は8.4%、関連死は2.9%と報告されている<sup>4)</sup>。脳原発リンパ腫におけるEBV感染との関連で、髄液の

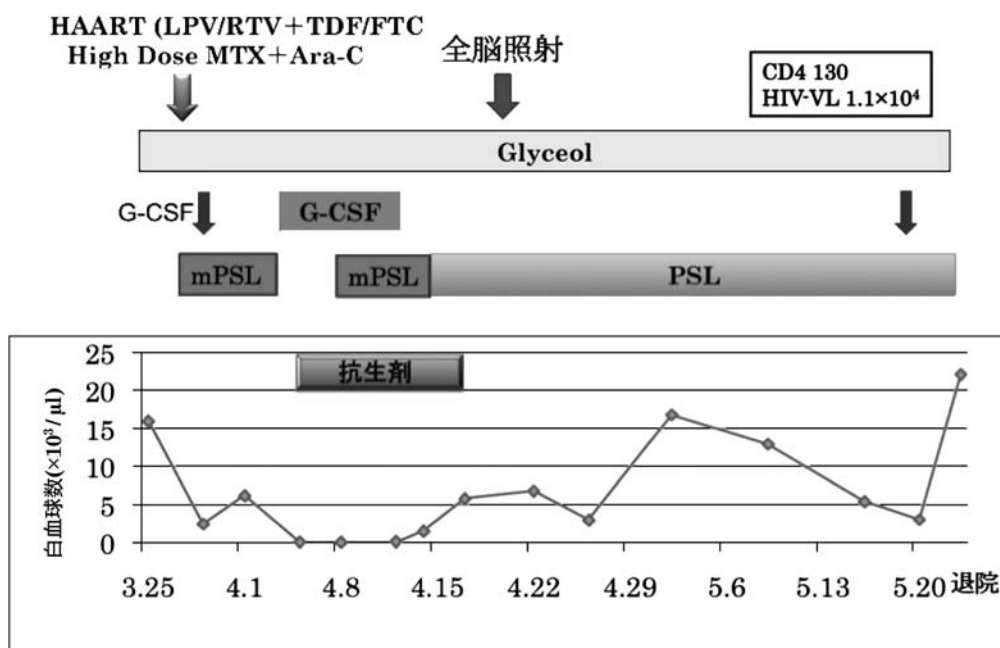


図3 入院経過表

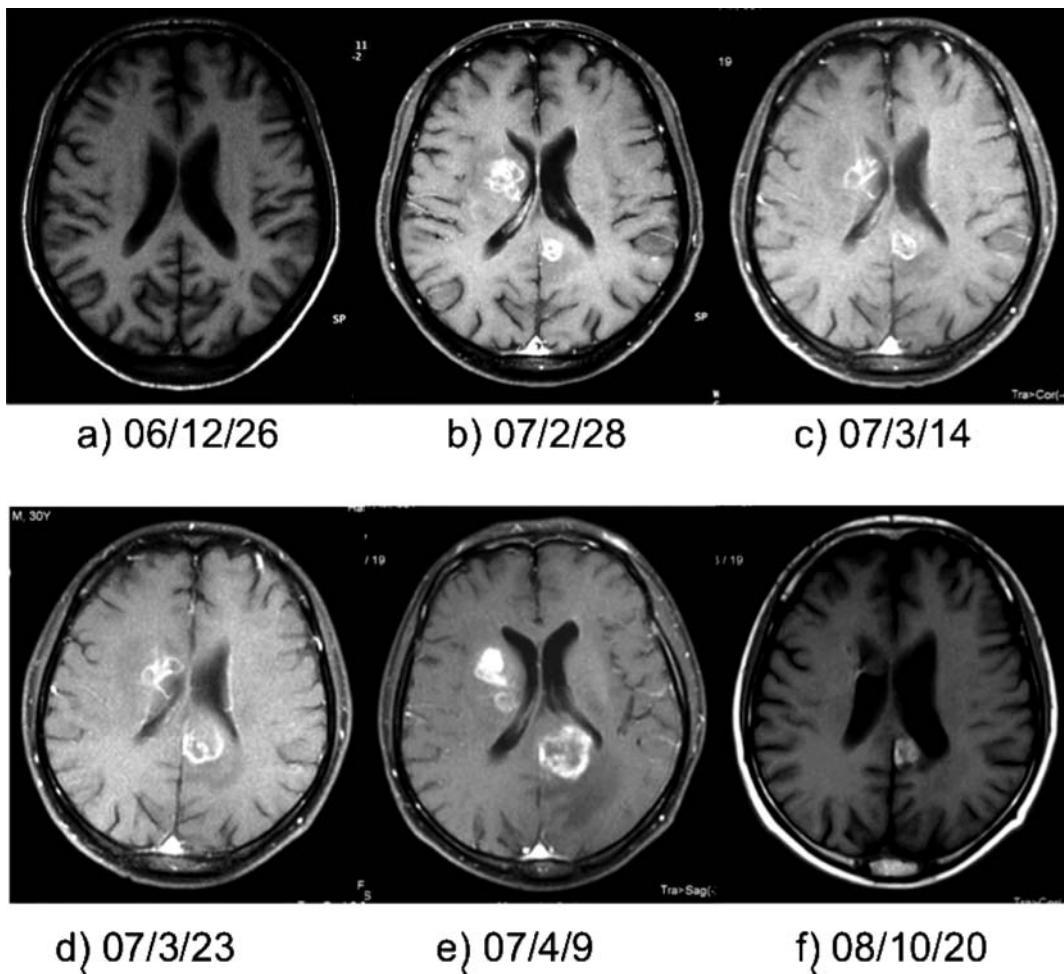


図 4 脳 MRI

- a) 第 1 回目入院時    b) 第 2 回目入院時    c) トキソプラズマ治療 2 週間後  
 d) 脳生検直前        e) 化学療法後        f) 治療 1 年半後

EBV-polymerase chain reaction (PCR) が有用な診断法であるという報告がある。報告では感度は 50~100%, 特異度は 94~100% であった<sup>5,6)</sup>。早期介入が可能となれば、トキソプラズマ脳症の治療的診断に要する time lag を短縮することができると思われた。

予後に関しては、HAART 導入前の無治療での予後はきびしく、1~2.5 ヶ月であった。全脳照射 (20~45 Gy) を受けた患者の 50~70% で腫瘍の縮小と臨床症状の改善がみられたものの、1~3 ヶ月の生存期間の延長にとどまった。化学療法も予後を改善させないとされている。一方 HAART 単独で長期生存した症例<sup>7)</sup> が報告されているが、証明はされておらず、脳原発リンパ腫に対する HAART の効果は不明である。本例のように HAART に全脳照射を併用した治療は予後を改善するかもしれないが、今後検討が必要である。HAART 導入前・後で AIDS 指標疾患診断後 2 年の

生存率を比較検討した報告がある。全体としては HAART 前 31% の生存率が HAART 後 66% と倍以上に上昇した。その中で、ほとんど変わらない疾患が脳原発リンパ腫とバーキットリンパ腫で、最も予後の悪い疾患であった。一方同じ日和見腫瘍でも、カポジ肉腫 (Kaposi's sarcoma : KS) では 35% から 66% に生存率の上昇がみられた。これは原因とされている human herpes virus-8 (HHV-8) に対する HAART の抗ウイルス作用を介して、直接 KS に効果をもたらせたと考察されている。脳原発リンパ腫では EBV に直接作用する薬剤が、予後を改善することが示唆された<sup>8)</sup>。

化学療法は CHOP (cyclophosphamide + hydroxydaunorubicin + vincristine + prednisolone) 療法では、抗癌剤が血液-脳関門 (blood brain barrier : BBB) を通過せず十分な抗腫瘍効果は得られない。近年免疫低下のない患者の脳原発リンパ腫の治療で、大量投与で BBB を通過する MTX

や Ara-C を用いた化学療法が良好な成績をおさめるようになった。再発・難治例においては自家末梢血幹細胞移植を行った症例も報告されている。本例では大量 MTX + Ara-C 後好中球数 0/μl となり、化学療法を繰り返すことはできなかった。AIDS 患者においてより早期に HAART を開始し CD4 数が増加すれば、大量 MTX ± Ara-C が可能となり、HIV 非感染患者と同等の効果が得られるようになるかもしれない。

#### 謝辞

大脳実質内腫瘍の生検組織の EBER-1, HHV-8, CMV に関する免疫染色を行って下さいました国立感染症研、感染病理部の佐多徹太郎先生に深謝致します。

なお本症例は第 22 回日本エイズ学会 (大阪) において口演発表を行った。

#### 文 献

- 1) Conti S, Masocco M, Pezzotti P, Toccaceli V, Vichi M, Boros S, Urciuoli R, Valdarchi C, Rezza G : Differential impact of combined antiretroviral therapy on the survival of Italian patients with specific AIDS-defining illnesses. *JAIDS* 25 : 451-458, 2000.
- 2) Donahue BR, Sullivan JW, Cooper JS : Additional experience with empiric radiotherapy for presumed human immunodeficiency virus-associated primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 76 : 328-332, 1995.
- 3) Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W : Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 11 : 1725-1730, 1997.
- 4) Skolasky RL, Dal Pan GJ, Olivi A, Lenz FA, Abrams RA, McArthur JC : HIV-associated primary CNS lymphoma and utility of brain biopsy. *J Neurol Sci* 163 : 32-38, 1999.
- 5) Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A : Diagnosis of central nervous system complication in HIV-infected patients : cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 11 : 1-17, 1997.
- 6) Weber T : Cerebrospinal fluid analysis for the diagnosis of human immunodeficiency virus-related neurologic diseases. *Semin Neurol* 19 : 223-233, 1999.
- 7) McGowan JP, Shah S : Long-term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 12 : 952-954, 1998.
- 8) Gerstner E, Batchelor T : Primary CNS lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 7 : 689-700, 2007.

## Effective Treatment with HAART and Whole-Brain Radiation in a Case of HIV-Related Primary Lymphoma of the Brain

Yuuki MIYAMOTO<sup>1)</sup>, Hideaki MIURA<sup>1)</sup>, Shinichirou MASUDA<sup>1)</sup>, Tomiko RYU<sup>1)</sup>, Yasuaki TAKEDA<sup>2)</sup> and Shigehiro KITAMURA<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Internal Medicine, <sup>2)</sup> Department of Brain Surgery,

<sup>3)</sup> Department of Pathology, Social Insurance Chuo General Hospital

**Objective** : Patients with AIDS in the advanced stage have a high frequency of primary lymphoma of the brain, but a standard approach for therapy has not been clearly established. We report a case of HIV-related primary lymphoma of the brain successfully treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) and whole-brain radiation.

**Case** : A 29-year-old man was diagnosed as having AIDS complicated with Pneumocystis pneumonia, CMV gastritis, and esophageal Candidiasis. Two months afterward, he had primary lymphoma of the brain. HAART and chemotherapy (high dose methotrexate in combination with cytarabine) were simultaneously started. However, the therapy demonstrated no response. The treatment with whole-brain radiation plus corticosteroids effectively shrank the tumor and led to partial response. Over two years have passed without progression and he began to work.

**Discussion** : Brain MRI is recommended in patients with very low CD4 cell counts (<50 cells/ $\mu$ l) for early diagnosis of brain lymphoma, even though neurological findings are not observed. In our case, HAART and whole-brain radiation were effective and led to partial response. If CD4 cell counts are better increased under HAART, MTX-based combination chemotherapy may yield results equal to those for non-HIV patients.

**Key words** : AIDS, primary lymphoma of brain, chemotherapy, HAART, whole-brain radiation