

## 症例報告

## 肛門直腸原発非ホジキンリンパ腫に自家末梢血幹細胞移植を 施行した HIV/HBV 重複感染の 1 例

軽部 央子<sup>1)</sup>, 砂金 秀章<sup>1)</sup>, 竹田 裕介<sup>1)</sup>, 安藤 孝人<sup>1)</sup>, 橋本 英樹<sup>1)</sup>,  
柳 富子<sup>1)</sup>, 日高 仁<sup>2)</sup>, 山名 哲郎<sup>2)</sup>, 飯原久仁子<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup> 社会保険中央総合病院血液内科, <sup>2)</sup> 同 大腸肛門科, <sup>3)</sup> 同 病理部

**背景:** HIV/HBV 重複感染患者に合併した悪性リンパ腫の治療は、化学療法による毒性や免疫機能の低下による感染症および HBV の再活性化による肝障害により治療が困難とされている。今回 HIV/HBV 重複感染患者に発症した肛門直腸原発非ホジキンリンパ腫 (NHL) に自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を施行した症例を経験したので報告する。

**症例:** 29 歳, 男性。2009 年末より内痔核, 直腸周囲膿瘍で当院大腸肛門科通院中の患者。2010 年 9 月大腸内視鏡前の検査で HIV, HBV 重複感染が判明し血液内科紹介受診となった。HIV/HBV (HBV-DNA $\geq$ 9.1 Log Cp/mL, genotype A) 重複感染の治療として TVD ベースの抗 HIV 治療 (ART) とエンテカビル (ETV) を同時に開始した。経過中に肛門腫瘍の急速な増大を認め, 2011 年 3 月腫瘍生検目的に大腸肛門科に入院した。NHL (anaplastic large cell lymphoma, ALK negative) と診断され血液内科転科となった。難治性で first-line の化学療法では寛解に至らず, PBSCT を施行した。安全に治療でき PR の効果が得られた。

**考察:** AIDS 関連リンパ腫のサルベージ療法として PBSCT は有用な治療選択肢と思われた。HIV/HBV 重複感染に対するコントロールが良好であったことが PBSCT を安全に施行できた重要な要因であると思われた。

**キーワード:** HIV/HBV 重複感染, 肛門直腸原発リンパ腫, AIDS 関連リンパ腫, PBSCT, anaplastic large cell lymphoma

日本エイズ学会誌 15: 25-30, 2013

## はじめに

HIV/HBV 重複感染患者の特徴は, (1) 感染経路の多くが STD による, (2) HBV の genotype A が多い (ウイルス量は多いが ALT 低値のことが多い), (3) 肝硬変・肝癌への進展率が高い, (4) 肝臓関連の死亡率が通常より高いという特徴がある<sup>1)</sup>。肝癌発現率は HBV DNA 量に比例して増加するため, 発癌率を抑えるためには HBV DNA 量を低く保つことが重要である<sup>2)</sup>。HIV/HBV 重複感染の治療では, 初回治療に推奨されている TVD が HBV に対する抗ウイルス効果が強く耐性化も起こしにくいとされているもののセロコンバージョン率が低く, 免疫再構築症候群による肝障害もしばしば観察されるという問題点がある<sup>3)</sup>。B 型慢性肝炎単独の治療薬であるエンテカビル (ETV) は抗ウイルス効果が強力で耐性率も低い。3 年でラミブジン (LAM/3TC) が 49% 耐性を獲得するのにに対し ETV は 1.2% である<sup>4)</sup>。本例では TVD ベースの抗 HIV 治療 (ART) に ETV

を併用して治療を行った。

HAART 導入前の AIDS 関連悪性リンパ腫の治療は抗がん剤の副作用と免疫機能の低下による感染症のため予後が不良であった。HAART 導入後は免疫機能の維持が可能になり, HIV 非感染患者に匹敵する治療が行われるようになってきた。さらに最近ではサルベージ療法として自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を併用した大量化学療法の有用性に関する論文報告もみられる<sup>5,6)</sup>。

今回 HIV/HBV 重複感染患者に TVD ベースの ART と ETV を同時に開始し, その後診断された難治性非ホジキンリンパ腫 (NHL) の治療として PBSCT を安全に施行できた症例を経験したので報告する。

## 症 例

**患者:** 29 歳男性。主訴; 肛門腫瘍増大および疼痛, 肛門出血, 便失禁。既往歴; 髄膜炎 12 歳。家族歴; なし。生活歴; 喫煙 10 本/日 5 年間, 機会飲酒。現病歴; 2009 年 12 月に繰り返す肛門出血を主訴に当院大腸肛門科受診し, 内痔核の診断で経過観察となっていた。2010 年 3 月排便時膿性粘液が出現し, MRI で直腸周囲膿瘍を疑われ, CFDN (300 mg/day) 内服で治療されていた。同年 9 月下旬消化

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血液内科)

2012 年 3 月 23 日受付; 2012 年 7 月 27 日受理

症例は第 25 回日本エイズ学会 (東京) において口演発表を行った。

管内視鏡検査でS状結腸炎、直腸炎と診断された。病理診断は非特異的慢性腸炎であった。内視鏡前の検査でHIV、HBsAg陽性が判明し血液内科紹介受診となった。初診時血液検査でCD4 125/ $\mu$ L、HIV-VL  $4.0 \times 10^4$  copies/mL、ALT 27 IU/L、HBsAg (+)、HBsAb (-)、HBeAg (+)、HBeAb (-)、HBV-DNA (PCR)  $\geq 9.1$  Log Cp/mL、HBV genotype Aであった。2010年12月HIVに対してTVD (1T/day)、DRV (800 mg/day)、RTV (100 mg/day)によるARTを開始した。またCD4が低値でHBV-DNA量が高値であったことから、ETV (0.5 mg/day)を併用した(図1)。治療開始から約3カ月後、免疫再構築症候群と思われる肝障害が出現しALT 240 IU/Lまで上昇した。同治療継続により約1カ月でALT 37 IU/Lに低下し、HIV-VL 48 copies/mL、HBV-DNA (PCR) 3.7 Log Cp/mLとなった。急速に増大する疼痛を伴う肛門腫瘍、肛門出血による貧血、便秘禁が出現したため、2011年3月生検目的に大腸肛門科に入院となった。

入院時現症：体温 36.8℃ (その後 38~39℃ 発熱出現)、血圧 116/67 mmHg、脈拍 69/分 整、PS 3 (WHO)、意識清明、眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄染なし、胸部は呼吸音清で心音異常なし、腹部は平坦・軟、圧痛なし、肝脾触知せず。表在リンパ節は触知せず。神経学的所見は異常なし。

肛門部1時から9時方向に弾性硬の腫瘍を確認した(図2上段左)。

入院時検査所見(表1)ではHb 7.9 g/dLの貧血、免疫再

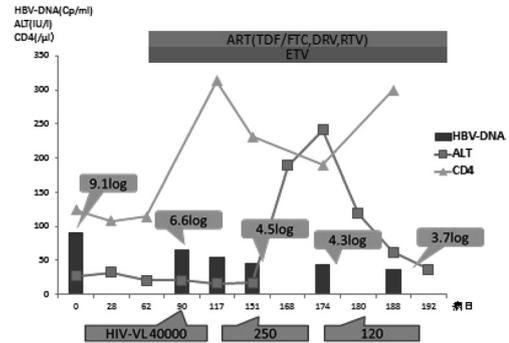


図1 外来における治療経過表

2010年12月抗HIV治療を開始した。またB型肝炎ウイルス量が9.1 Log Cp/mL以上と高値であったため、ETVの内服治療を同時に開始した。治療開始から約3カ月後に、免疫再構築症候群と思われる肝障害が出現し、ALT 240 IU/Lまで上昇したが、治療継続にて約1カ月という短期間で軽快し、HIV、B型肝炎ウイルス量も順調に低下した。

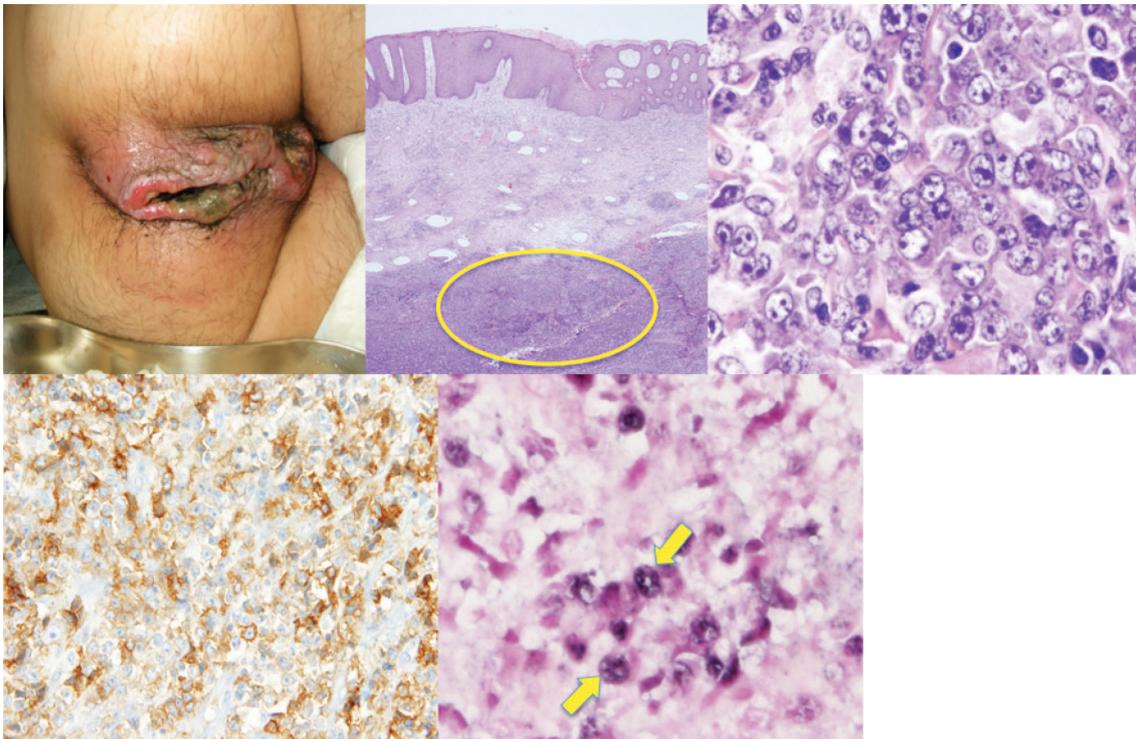


図2 肛門部腫瘍および病理所見

上段左：肛門部の腫瘍性病変(左側臥位)。上段中：生検病理所見では皮下組織に境界明瞭な結節性病変を認めた。上段右：強拡大では大型の多型性のある異型細胞を認めた。下段左：組織免疫染色所見では抗CD30抗体陽性を示した。ALK抗原は陰性であった。下段右：EBER-1がリンパ腫細胞に陽性(矢印)で、EBV感染の関与が示唆された。

表 1 入院時検査所見

血算	生化学	感染症
WBC $6.9 \times 10^3/\mu\text{L}$	TP 6.5 g/dL	HCVAb (-)
Neu 52.4%	Alb 3.2 g/dL	HBsAg (+) HBsAb (-)
Eos 2.0	AST 124 IU/L	HBeAg (+)
Bas 0.1	ALT 189 IU/L	HBeAb (-)
Mon 8.7	LDH 357 IU/L	HBV-DNA 4.3 Log Cp/mL
Lym 36.8	AIP 176 IU/L	HIV-mRNA 120 copies/mL
RBC $255 \times 10^4/\mu\text{L}$	BUN 16 mg/dL	EBV VCAIgM $< 10 \times$
Hb 7.9 g/dL	Cr 0.9 mg/dL	EBV VCAIgG $320 \times$
Plt $35.3 \times 10^4/\mu\text{L}$	Na 143 mEq/L	EBV EBNA $80 \times$
凝固	K 4.5 mEq/L	HTLV-1 Ab (-)
PT 80% (INR 1.13)	Cl 105 mEq/L	細胞性免疫
APTT 34.2 s	Fe $11 \mu\text{g/dL}$	CD4 $191/\mu\text{L}$
Fbg 296 mg/dL	ferritin 60.1 ng/mL	腫瘍マーカー
	CRP 2.0 mg/dL	CEA 0.6 ng/ml
		CA19-9 10.8 U/mL
		sIL-2R 2,850 U/mL

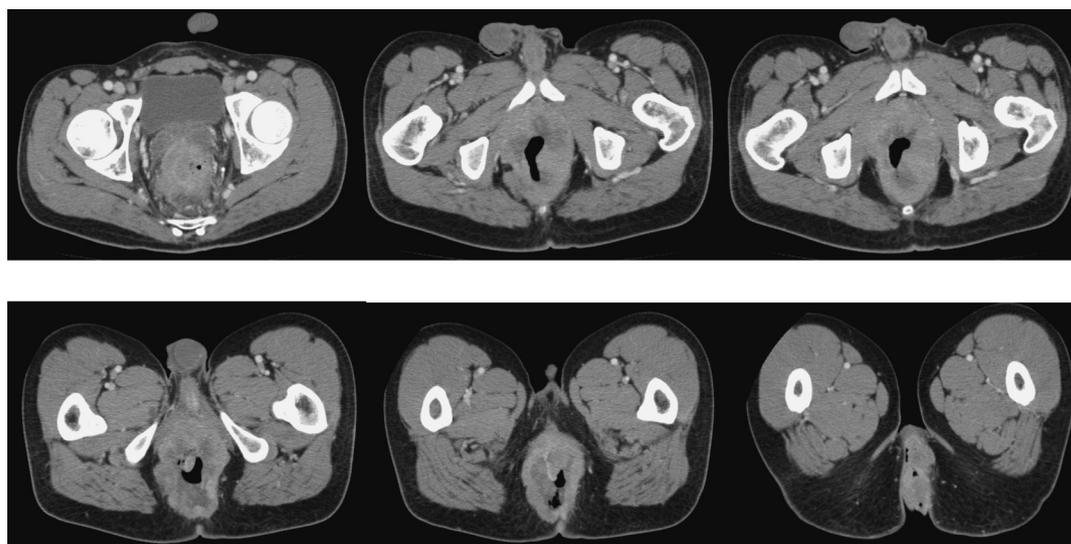


図 3 入院時腹部 CT 所見

直腸全体から肛門周囲に長径 10 cm 以上の分葉状腫瘤を認めた。精嚢腺，前立腺，尿道，両側内閉鎖筋との境界は不明瞭であった。下方では両側会陰部～坐骨直腸窩～殿裂にかけて腫瘤の広がりを認めた。直腸動静脈周囲，両側内腸骨～総腸骨動静脈周囲，傍大動脈領域，両側鼠径部に腫大リンパ節を認め，広範囲に浸潤していた。

構築症候群による肝障害 (AST 124 IU/L, ALT 189 IU/L) を認めたが，改善過程であり 2 週間後には正常範囲となった。SIL-2R は 2,850 U/mL の高値を示した。感染症関連では HCVAb (-)，HBsAg (+)，HBsAb (-)，HBeAg (+)，HBeAb (-)，HBV-DNA は 4.3 Log Cp/mL に，HIV-1-mRNA

は 120 copies/mL までおのおの減少し，CD4 は  $191/\mu\text{L}$  まで増加した。EBV は既往感染で HTLV-1 Ab (-) であった。

腹部 CT (図 3) を施行したところ，直腸全体から肛門周囲にかけて長径 10 cm 以上の分葉状腫瘤と広範な周辺臓器への浸潤を認めた。肛門腫瘤生検による病理所見では大型

の多型性のある異型細胞 (図2 上段右) を認め、組織免疫染色でこれら異型細胞は CD3 陰性、CD20 陰性、CD79a 陰性、CD30 陽性 (図2 下段左)、ALK 陰性、EBER-1 陽性 (図2 下段右) であった。骨髄穿刺・生検では異常所見を認めなかった。以上より NHL (anaplastic large cell lymphoma, null-cell type, ALK 陰性)、CSIVB (B : 入院後発熱)、IPI : high risk と診断された。

治療経過 : 2011 年 4 月に血液内科転科後、化学療法施行に先立ち ART を TVD, DRV, RTV から薬剤相互作用の少ない TVD, RAL (800 mg/day) に変更した。B 型肝炎治療を兼ねた TVD, ETV は継続とした。CHOP 療法を 3 コース、CHOEP 療法を 3 コース施行し、一時的な腫瘍の縮小を認めたが寛解には至らなかった。経過中に痔瘻を形成し感染を繰り返したため、同年 8 月にストマ造設を行った。サルベージ療法として PBSCT を施行する方針とし、同年 9 月に DeVIC 療法 (Day1 : CBDCA 300 mg/m<sup>2</sup>, Day 1~3 : ETP 100 mg/m<sup>2</sup>, IFM 1,500 mg/m<sup>2</sup>, 肛門部出血のため DEX は投与せず) 施行後、nadir より G-CSF を投与し、自家末梢血幹細胞を CD34 陽性細胞として 1.6 × 10<sup>7</sup>/kg の十分量を採取した。同年 10 月 LEED 療法 (Day -4 ~ -3 : CPA 60 mg/kg, Day -4 ~ -2 : ETP 500 mg/m<sup>2</sup>, Day -1 : L-PAM 130 mg/m<sup>2</sup>, DEX 投与せず) で前処置を行い、day 0 に PBSCT を行った (図4)。Day 1~10 に G-CSF を投与した。Day 4 から 4 日間白血球数 100/μL 以下と nadir となり、38 度台の発熱を認めたが、重篤な感染症をきたすことなく経過し、Day 9 で WBC 1,660/μL となった。なお貧血のため day 0 および day 4 で赤血球濃厚液を各 2 単位、血小板減少のため day 4, day 7 で濃厚血小板を各 10 単位輸血した。CD4 細胞数は PBSCT 前 89/μL、後は 49/μL と低下を認めたが、期間中 HIV-VL は検出限界以下であった。HBV-DNA (PCR) も前後で 2.8 Log Cp/mL、3.0 Log Cp/mL と変動を認めなかった。PBSCT 後 Day 15 の骨盤部 CT で直腸肛門部腫瘍の縮小がみられ (図5)、day 18 で退院となった。

考 察

世界的には HIV/HBV 重複感染者は HIV 感染者の約 10% 存在すると推定されている。国内においても同程度存在すると考えられているが、国内の HBV ワクチンの接種率は非常に低いため、さらに増加する可能性がある。

HBV もしくは HIV に対する治療が必要な場合、米国保健福祉省 (DHHS) のガイドラインでは TDF に加えて FTC か 3TC のいずれかを用いたレジメンで ART を開始すべきとしている。2011 年 1 月の改訂版で ETV は TDF が安全に

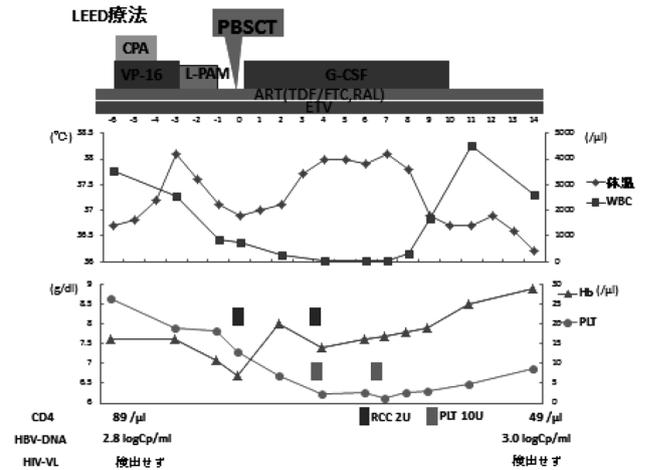


図 4 自家末梢血幹細胞移植経過表  
前処置は LEED 療法 (CPA, VP-16, L-PAM) でを行い、Day 0 で PBSCT を施行した。Day 4 から 4 日間白血球数 100 以下と nadir となり、発熱性好中球減少症をきたした。しかし重篤な感染症を発症することなく経過し、Day 9 で骨髄回復し、Day 18 で退院となった。CD4 細胞数は PBSCT 前 89、後は 49 まで低下したが、HIV ウイルス量は検出されず、HBV-DNA 量の変動も認めなかった。



図 5 治療前後の CT 画像所見  
左 : 治療前 CT。中 : PBSCT 前 CT。CHOP, CHOEP による治療効果は不十分であった。右 : PBSCT 後の CT。腫瘍は著明に縮小した。

投与できない場合の代用レジメンとして初めて推奨薬としてあげられた。本邦ではHBV単独感染においてETVは抗ウイルス効果が強力に耐性率も低いことより第1選択薬となっている。ただし本邦ではいまだTDFが使用不可能なため、両者の比較試験は行われていない。さらにHBV単独感染においてETVあるいはTDF単剤で治療を受けている患者において両者の併用療法の有効性を示すデータは報告されていない<sup>7)</sup>。HIV/HBV重複感染例についての報告もいまだない。IFNは主として宿主免疫を増強し抗HBV効果を期待する薬剤であるが、HIV/HBV重複感染患者ではIFNの効果は低いとされている。しかし2011年にB型肝炎治療にペグインターフェロン $\alpha$ -2a (Peg-IFN)が認可された。Peg-IFNの抗ウイルス効果は核酸アナログ剤より低いものの、抗HBe/HBsセロコンバージョン率は核酸アナログ剤より高い。強力な核酸アナログ剤 (TDF または ETV) との併用で抗HBe/HBsセロコンバージョン率が上がる可能性があり、今後の臨床研究が待たれるところである。当院ではHIV/HBV重複感染例でHBeAg(-), HBeAb(+), HBV-DNA<3.7の患者が、外来通院を自己中断していた間に逆セロコンバージョンをきたし肝不全に陥った症例を経験した。CD4は>400であった。HBV-DNA陰性化を継続することの重要性を認識した症例であった。そのためには定期的なHBV活動性のモニタリングが不可欠である。本例は29歳患者で、CD4<200の低値でHBV-DNA (PCR)  $\geq$  9.1 Log Cp/mLとウイルス量が高く慢性化、遷延化しやすいHBV genotype Aの症例であった。このため核酸アナログ製剤であるTVDに交叉耐性の少ないETVを併用して治療を行った。HIV/HBV重複感染の治療にあたり最も重要な点は、本邦で抗HBV薬として用いられている核酸アナログはすべて抗HIV作用を有していることである。HIV/HBV重複感染に対して抗HBV薬単独で治療すると、HIVの耐性化につながる可能性があり注意を要する。本例ではPBSCTを施行したがALTやHBV-DNAの変動はみられず、この点においても安全に移植が施行できた。

HIV感染患者における肛門直腸疾患はコンジローマが最多で、以下肛門潰瘍、瘻孔、膿瘍、痔核と続く。約2%と稀ながらカボジ肉腫、NHL、扁平上皮癌等の悪性疾患も発症しうるので注意が必要である<sup>8)</sup>。本例は内痔核、直腸周囲膿瘍の先行疾患があり、その経過中にNHLを発症した。肛門直腸疾患は単一疾患とは限らず、複数の疾患を併発することも念頭におき、診療する必要があると思われる。

AIDS関連リンパ腫のサルベージ治療としてPBSCTの報告はあるが<sup>9)</sup>、2009年に長期観察結果がReらによって報告された<sup>6)</sup>。本研究ではfirst-lineの化学療法でCRに到達しなかった50症例が登録された。うち化学療法に感受性

のある37例が幹細胞採取を受けた。31例でCD34陽性細胞中央値 $5.9 \times 10^6$ /kgの移植に十分量の幹細胞が採取された。しかし4例はリンパ腫が進行したため27例がPBSCTを受けた。うち24例がCRに到達した。その後3例が再発するも21例においてCRを維持し、観察期間中央値44カ月の時点での全生存率は74.6%と良好な結果が示された。PBSCT後CRに到達したか否かが重要な予後因子であった。PBSCTは効果の高いサルベージ療法であることが証明されたが、PBSCT施行に影響を及ぼす因子は多変量解析でCSIV、CD4 100以下であった。すなわち難治性・再発性のAIDS関連リンパ腫に対し、ARTでCD4を保ってHIVをコントロールし、CSIV以前で化学療法に感受性があるうちにPBSCTを施行できれば予後の改善が期待できると思われた。本例はNHL (anaplastic large cell lymphoma, null-cell type, ALK陰性)、CSIVB, IPI; high riskの症例で、1年生存率10%と想定される難治例であった<sup>9)</sup>。PBSCTにて効果は認められたものの残存病変があり再発のリスクは高いと思われた。

今回HIV・HBV重複感染患者に発症した難治性の肛門・直腸原発のNHLを経験したが、十分量の造血幹細胞が採取でき、PBSCTを安全に施行することができた。HIV/HBV重複感染に対する治療を早期より行っていたことがPBSCTの成功に寄与したと考えられた。

## 文 献

- 1) Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G : Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 44 : 65-70, 2006.
- 2) Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH ; REVEAL-HBV Study Group : Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 295 : 65-73, 2006.
- 3) Yves B : Antiretroviral therapy and HIV/hepatitis B virus coinfection. *Clin Infect Dis* 38 (Suppl 2) : 98-103, 2004.
- 4) European Association for the Study of the Liver : EASL clinical practice guidelines : Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 50 : 227-242, 2009.
- 5) Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, Allione B, Nosari A, Schiantarelli C, Vigano M, Izzi I, Ferremi P, Lanfranchi A, Mazzucato M, Carosi G, Tirelli U, Rossi G : High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 21 : 4423-4427, 2003.

- 6) Re A, Michieli M, Casari S, Allione B, Cattaneo C, Rupolo M, Spina M, Manuele R, Vaccher E, Mazzucato M, Abbruzzese L, Ferremi P, Carosi G, Tirelli U, Rossi G : High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma : Long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood* 114 : 1306-1313, 2009.
- 7) European Association for the Study of the Liver : EASL clinical practice guidelines : Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 57 : 167-185, 2012.
- 8) Yuhan R, Orsay C, DelPino A, Pearl R, Pulvirenti J, Kay S, Abcarian H : Anorectal disease in HIV-infected patient. *Dis Colon Rectum* 41 : 1367-1370, 1998.
- 9) Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, Rimsza L, Pileri SA, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Armitage JO, Weisenburger DD ; International Peripheral T-cell Lymphoma Project : ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified : report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 111 : 5496-5504, 2008.

## A Case of Anorectal Non-Hodgkin Lymphoma with HIV/HBV Co-infection, Treated by Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

Hisako KARUBE<sup>1)</sup>, Hideaki ISAGO<sup>1)</sup>, Yusuke TAKEDA<sup>1)</sup>, Takahito ANDO<sup>1)</sup>, Hideki HASHIMOTO<sup>1)</sup>, Tomiko RYU<sup>1)</sup>, Jin HIDAKA<sup>2)</sup>, Tetsuo YAMANA<sup>2)</sup>, and Kuniko IIHARA<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Internal Medicine/Hematology, <sup>2)</sup> Department of Coloproctology, <sup>3)</sup> Department of Pathology, Social Insurance Chuo General Hospital

**Background** : Treatment of malignant lymphoma in a patient with HIV/HBV co-infection is difficult because of potential toxicity of chemotherapeutic drug and the possibility of worsening immunodeficiency and re-activation of HBV. We report a case of primary anorectal non-Hodgkin lymphoma (NHL) with HIV/HBV co-infection, treated with autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT).

**Case** : A 29-year-old man was an outpatient of our hospital, because of internal hemorrhoids and perirectal abscess. As HIV/HBV (genotype A) co-infection was proved, ETV with TVD-based ART was simultaneously started. After three months, he was diagnosed as having AIDS-related anorectal NHL (anaplastic large cell lymphoma, ALK negative). He failed to achieve complete response with first-line chemotherapy. PBSCT as salvage therapy was performed. The mass volume was markedly reduced, and the immune suppression by high-dose chemotherapy did not make the liver function by re-activation of HBV worse.

**Discussion** : We consider PBSCT is effective treatment as salvage therapy in patients with AIDS-related NHL. HIV/HBV co-infection was well controlled by the treatment. It contributed to do PBSCT safely.

**Key words** : HIV/HBV co-infection, anorectal lymphoma, AIDS-related lymphoma, PBSCT, anaplastic large cell lymphoma