

## 症 例 報 告

## 薬害 HIV 感染血友病 B 患者に合併したホジキンリンパ腫

内藤 千晶<sup>1)</sup>, 柳澤 邦雄<sup>2)</sup>, 小川 孔幸<sup>1)</sup>, 石崎 芳美<sup>3)</sup>,  
真下 貴子<sup>4)</sup>, 城田 陽子<sup>5)</sup>, 中村 聡洋<sup>3)</sup>, 合 田 史<sup>6)</sup>,  
内海 英貴<sup>7)</sup>, 塚本 憲史<sup>8)</sup>, 半 田 寛<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 群馬大学医学部附属病院 血液内科, <sup>2)</sup> 同 感染制御部,

<sup>3)</sup> 同 看護部, <sup>4)</sup> 同 薬剤部, <sup>5)</sup> 同 医事課 (エイズ予防財団),

<sup>6)</sup> 国立病院機構高崎総合医療センター総合診療科, <sup>7)</sup> 医療法人社団日高会白根クリニック,

<sup>8)</sup> 群馬大学医学部附属病院腫瘍センター

血友病患者においては、HIV および肝炎ウイルスによる薬害感染が長年大きな問題となってきた。抗ウイルス治療の進歩は薬害 HIV 感染血友病患者の予後を劇的に改善したが、長期生存の結果として悪性腫瘍の合併も増加している。しかし薬害 HIV 感染血友病患者における肝臓以外の非 AIDS 腫瘍 (NADM) の詳細に関しては情報が乏しい。今回薬害血友病患者 (HIV・HBV・HCV 共感染) に発症したホジキンリンパ腫の 1 例を経験した。合併症に留意しながらホジキンリンパ腫に対する AVD 化学療法を遂行することができたので、その経過を文献的な考察とともに報告する。

キーワード：血友病, HIV, ホジキンリンパ腫, 非 AIDS 腫瘍

日本エイズ学会誌 22 : 36-41, 2020

ART (antiretroviral therapy) によりヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者は長期生存が可能となった<sup>1)</sup>。一方で、非 AIDS 指標悪性腫瘍 (non-AIDS defining malignancies : NADM) の報告例が増加している<sup>2)</sup>。ホジキンリンパ腫は米国の HIV 感染者における代表的 NADM の 1 つとされ、非感染者の 14.7 倍の罹患比が報告されている<sup>3)</sup>。HIV 感染者での頻度が多い理由としては、ホジキンリンパ腫発症の多くに EBV が関連しているため<sup>4)</sup>、あるいは HIV 感染に伴う免疫異常が関与するためと考えられている<sup>5)</sup>。

血友病患者における HIV および肝炎ウイルス感染は多くが非加熱凝固因子製剤による薬害として生じたものであるが、AIDS および肝臓以外の NADM の実態に関しては情報が乏しい<sup>6)</sup>。国外では HIV 感染ホジキンリンパ腫においても非感染例同様の治療成績が報告されており、本邦においても EBV 陽性ホジキンリンパ腫の治療経過および予後は、HIV 感染 16 例と非 HIV 感染 34 例の比較において差がないことが報告されている<sup>7)</sup>。しかし本邦の薬害 HIV 感染血友病患者におけるホジキンリンパ腫の発症と治療経過を詳細に記載した報告はない。

今回われわれは薬害 HIV 感染血友病患者に発症し、合併症に留意しながら致死の合併症なく化学療法を完遂することができたホジキンリンパ腫の 1 例を経験した。薬害血友病患者の長期療養上、NADM を早期発見し、安全に管理

することは重要と考えられたため、若干の文献的考察とともに報告する。なお本報告にあたって、患者からは文書同意を取得した。

## 患 者

40 代, 男性。

現病歴：血友病 B (重症), 薬害 HIV 感染症で当科外来に通院していた。20XY 年 7 月下旬から左顎下リンパ節腫脹を自覚していた。9 月の当科予約外来受診時にも改善がなく、精査開始となった。

既往歴：HBV 既感染, HCV 既感染, 高尿酸血症。

家族歴：兄, 血友病 B。

生活歴：就労, 肉体労働。飲酒, なし, 喫煙, 20 本×27 年。

薬剤：テノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン (TAF/FTC), ドルテグラビル (DTG), アロプリノール, ロキソプロフェン, レバミピド, ノナコグアルファ 2,000 単位×週 2 回。

身体所見：Performance Status, 0, 身長 173 cm, 体重 82.4 kg。意識清明, 発熱なし。眼球結膜, 眼瞼結膜, 口腔粘膜に異常なし。両側顎下に最大径 5 cm の弾性軟, 可動性乏しく発赤および圧痛を認めないリンパ節腫脹複数あり。その他表在リンパ節腫脹なし。胸部, 腹部に異常所見なし。両側足関節に血友病関節症による可動域制限あり。

検査結果：白血球数 5,400/μL, 総リンパ球比率 33.1%, 同実数 1,970/μL, CD4 陽性 T リンパ球数 431/μL, ヘモグロビン濃度 14.3 g/dL, 血小板数 20.1 万/μL, 総蛋白 7.1 g/dL,

著者連絡先：柳澤邦雄 (〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学医学部附属病院感染制御部)

2019 年 6 月 17 日受付；2019 年 8 月 9 日受理

アルブミン 3.7 g/dL, 肝・腎機能正常範囲, LDH 177 U/L, CRP 0.4 mg/dL,  $\beta_2$  ミクログロブリン 2.7 mg/L, 可溶性 IL-2 受容体 1,129 U/mL, HIV・HBV・HCV の各核酸定量, 検出せず (表 1)。

画像所見:〈胸腹部 CT〉両側頸下, 内深頸, 左鎖骨上に多発リンパ節腫脹を認める。壊死や石灰化所見はない。肺に気腫性変化あり (図 1a)。〈FDG-PET/CT〉多発リンパ節腫脹に集積あり: 左頸下 SUV<sub>max</sub> 13.6, 左深頸 SUV<sub>max</sub> 15.79, 右深頸部 SUV<sub>max</sub> 11.97 (図 1b)。

病理所見:〈左頸部リンパ節〉異型のないリンパ球, 形質細胞, 好酸球, 好中球およびリンパ濾胞を背景とし, Reed-Sternberg 細胞とホジキン細胞を含む大型の異型細胞が散在性に増殖している (図 2a)。免疫染色においては CD15 陽性, CD30 陽性, EBER 陽性であった (図 2b)。〈骨髄〉明らかなリンパ腫浸潤の所見なし。

臨床経過: 以上の所見より, 古典的ホジキンリンパ腫 (Classical Hodgkin lymphoma, mixed cellularity type, Stage II A, IPS 2<sup>8)</sup>) と診断した。画像上肺気腫の所見を認めており, 薬剤性肺障害による増悪も懸念されたことから, 標準治療である ABVD 療法からブレオマイシンを省略した AVD 療法による全身化学療法を選択した。各抗がん薬は DuBois 式で計算した体表面積 (1.49 m<sup>2</sup>) あたり規定量のドキソルビシン (49 mg/body: 25 mg/m<sup>2</sup>), ビンブラスチン (10 mg/body: 6 mg/m<sup>2</sup>), ダカルバジン (730 mg/body: 375 mg/m<sup>2</sup>) を減量せずに day 1, day 15 に投与する方針とした。これを 1 コースとし, 20XY 年 12 月 7 日より 4 週間隔で反復した。また感染予防として ST 合剤の併用を行った。治療中の好中球数最低値は 460/ $\mu$ L であったが, G-CSF 製剤を併用し, 感染症なく経過した。総リンパ球数は一貫して 1,000~1,500/ $\mu$ L 程度保たれていた。この間 ART は TAF/FTC・DTG を継続し, ウイルス制御は保たれていた。血友

病 B に関してはノナコグアルファの定期補充 (2,000 単位×週 2 回) を継続し, 化学療法中に, 出血性の有害事象はなかった。AVD 療法 3 コース実施後の FDG-PET で寛解を確認したため, AVD 療法を 6 コースで終了した。終了後の FDG-PET でもリンパ腫病変に一致した集積亢進は認めず, 現時点で再発の徴候は認めていない (図 3)。

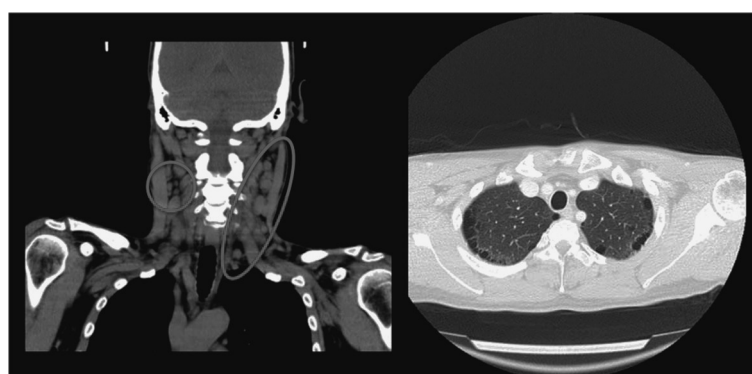
## 考 察

本邦の血液凝固異常症全国調査によれば, 肝癌を含む肝疾患は AIDS とともに血友病患者の主要な死因としてあげられてきた<sup>6)</sup>。しかし肝癌以外の悪性腫瘍に関しては, ほとんど解析されていない。HIV 感染血友病患者の長期生存とともに悪性腫瘍合併例は増加していくものと考えられ, 本症例のような事例を集積し, 適切な早期発見・管理法を模索していくことは重要である。

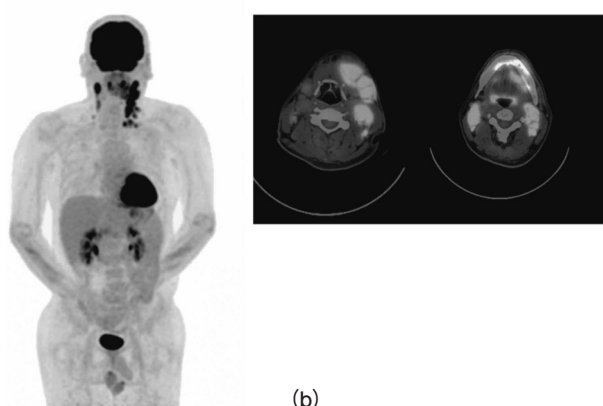
序文に示したとおり, HIV 感染患者の長期生存に伴い, 肺癌, 大腸癌, 肛門癌など NADM の増加が問題となっている<sup>2)</sup>。HIV 感染者に悪性腫瘍が発生しやすい原因として, 細胞性免疫低下に伴う腫瘍免疫低下, EBV・HHV-8・HBV・HCV・HPV 等腫瘍ウイルスの共感染, HIV 感染症患者の遺伝子不安定<sup>9)</sup>, 喫煙率の高さ<sup>10)</sup> などが関与するとされる。ホジキンリンパ腫は代表的な NADM の 1 つであり, HIV 感染者の罹患比は非感染者の 14.7 倍, また ART 確立後に罹患比は 8 倍から 13 倍に増加した<sup>11)</sup> との報告もある。本邦においても, 1991 年から 2010 年までに計 511 施設で集計された HIV 感染患者において, 19 例のホジキンリンパ腫合併が報告されている<sup>7,12)</sup>。また ART により CD4 陽性 T 細胞数の回復が得られるようになった HIV 感染者で EB ウイルス陽性ホジキンリンパ腫発症がむしろ増加してきていることは, 従来の免疫不全による悪性リンパ腫発症とは異なった機序を示唆している。CD4 陽性 T 細胞の回復は

表 1 発症時血液検査所見

|        |                                  |               |            |              |            |
|--------|----------------------------------|---------------|------------|--------------|------------|
| Hb     | 14.3 g/dL                        | TP            | 7.1 g/dL   | BS           | 179 mg/dL  |
| WBC    | 5,400/ $\mu$ L                   | Alb           | 3.7 g/dL   | Na           | 144 mEq/L  |
| CD4    | 431/ $\mu$ L                     | T-bil         | 0.3 mg/dL  | K            | 4.0 mEq/L  |
| Plt    | 20.1 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L | AST           | 17 U/L     | Cl           | 109 mEq/L  |
|        |                                  | ALT           | 12 U/L     | $\beta_2$ MG | 2.7 mg/L   |
|        |                                  | LDH           | 177 U/L    | sIL-2R       | 1,129 U/mL |
| PT%    | 89%                              | ALP           | 234 U/L    |              |            |
| PT-INR | 1.05                             | $\gamma$ -GTP | 18 U/L     | HBV-DNA      | 検出せず       |
| APTT   | 53.3 s                           | CK            | 106 U/L    | HCV-RNA      | 検出せず       |
| FIX    | 10.00%                           | UA            | 6.3 mg/dL  | HIV-RNA      | 検出せず       |
|        |                                  | BUN           | 14 mg/dL   |              |            |
|        |                                  | Cr            | 0.85 mg/dL |              |            |
|        |                                  | CRP           | 0.4 mg/dL  |              |            |



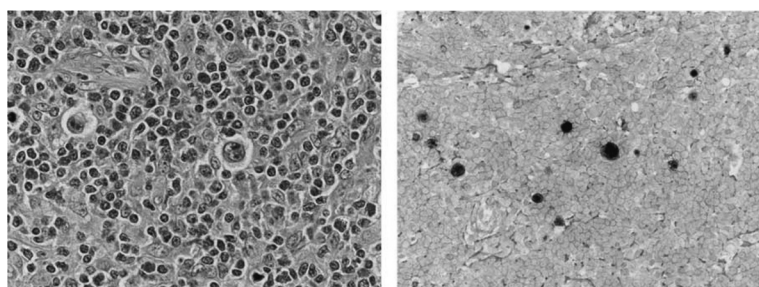
(a)



(b)

図 1 発症時画像所見

(a) CT. Computed tomography (CT) showed swollen lymph nodes in submandibular, internal jugular and left supraclavicular areas without necrosis or calcification. There are emphysematous changes in both lung fields. (b) FDG-PET. Positron-emission computed tomography (PET-CT) showed lymph nodes with  $F^{18}$ -fluoro-deoxyglucose accumulation (SUV max 15.79 in left internal jugular nodes).



(a)

(b)

図 2 病理組織所見

(a) HE 染色. HE staining : Reed-Sternberg cells and Hodgkin cells in normal lymphoid follicle. (b) 免疫染色 (EBER). Immunohistochemical staining : tumor cells are positive for Epstein-Barr virus encoded small RNA (EBER).

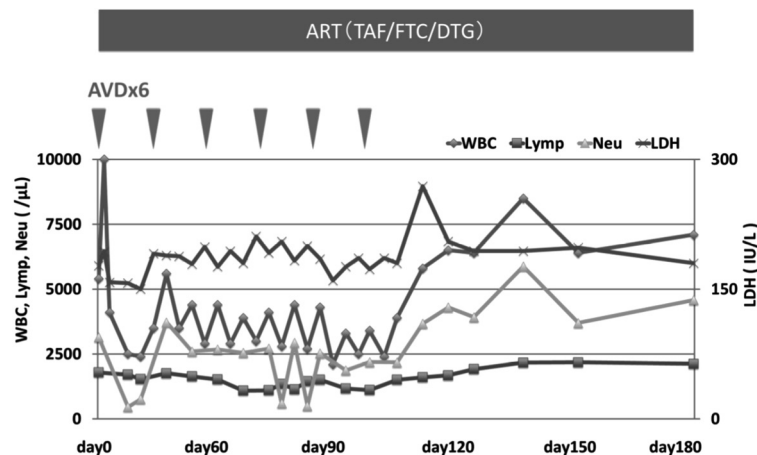


図 3 経過図

Clinical course of this patient. Abbreviations ; ART : anti-retroviral therapy, TAF : tenofovir alafenamide, FTC : emtricitabine, DTG : dolutegravir, AVDX6 : doxorubicin, vinblastine, dacarbazine, WBC : white blood cell (◆), Lymph : lymphocyte (■), Neu : neutrophil (▲), LDH : lactate dehydrogenase (×).

各種サイトカインの産生亢進を来し、一部はB細胞系の細胞増殖に作用する<sup>13)</sup>。ホジキンリンパ腫の腫瘍細胞、すなわちCD30陽性のホジキン細胞やReed-Sternberg細胞はB細胞系列であることが明らかとなっており、ホジキンリンパ腫の発症においてもEBウイルス感染B細胞でのlatencyⅢからlatencyⅡへの感染様式変化が関与するなどの機序も想定されている<sup>13)</sup>。今回提示の症例は腫瘍組織EBER陽性所見からEBV関連ホジキンリンパ腫と診断されるが、濃厚な喫煙歴の発がんへの関与も考えられる。ARTの継続によりウイルス抑制とCD4陽性リンパ球数が維持された症例であったにもかかわらず、長期の治療過程でホジキンリンパ腫発症に至った機序に関しては今後の研究が必要である。

HIV感染悪性腫瘍に関しては、より若年で発生する、非HIV感染症患者に比して進行が早い、抗HIV薬と抗がん薬の相互作用などにより化学療法による有害事象発生の頻度が高い、治療経過中に日和見感染症を発症する頻度が高い、などの注意点が指摘されている<sup>14)</sup>。本症例はARTと血液凝固因子製剤の確実な定期補充を行うことで、HIV感染あるいは出血傾向に由来する特別な有害事象は生じなかった。旧来の抗HIV薬はCYP誘導・阻害作用など他薬との相互作用が強く、化学療法と安全に併用できるARTの選択には高い専門性を要求されるものであった<sup>15)</sup>。しかし近年、薬物相互作用の少ないインテグラーゼ阻害剤の普及により、化学療法とARTはより安全に併用できるようになった。今回の症例は併用禁忌薬のないDTGが継続されていたことで、薬物相互作用の懸念なく、化学療法が安全

に導入できた。また、限局期ホジキンリンパ腫に対してはABVD療法が標準治療とされている<sup>16)</sup>。しかし、Bleomycinは容量依存性に薬剤性肺線維症を引き起こすことが知られており<sup>17)</sup>、その頻度は10%程度とされている<sup>18)</sup>。本患者では肺に気腫性変化を認めたため、安全性からBleomycinは投与しないこととし、AVDX療法を行った。治療中に生じたGrade4の好中球減少<sup>19)</sup>はG-CSF製剤により通常化学療法と変わらない管理が可能であり、結果的に感染症を合併せず経過した。リンパ球数は経過中はほぼ一定の水準で推移しており(図3)、CD4陽性分画の詳細な推移を評価していないために断定できないが、日和見感染を発症しなかったことから、細胞性免疫能はおおむね維持されていたと考えられた。その理由として、確実なARTの継続による免疫能の維持があったものと推察される。

また化学療法の多くが外来通院で継続されるようになっている現在、在宅における治療アドヒアランスは非常に重要である。本症例は通院化学療法中もARTの服薬と在宅自己注射実施に困難がなかったため、有害事象なく治療が完遂されたものと考えられる。このように薬害血友病患者の在宅療養では連日のART服薬および凝固因子製剤の定期補充が必須であるため、本人が自己注射困難となった場合には、補充量の不足による出血事象の増加も懸念される。

今後薬害HIV感染血友病患者の長期生存・高齢化に伴い、悪性腫瘍の早期発見、精査加療の機会は増えていくものと思われる。本症例は、薬害HIV感染血友病患者に発症したホジキンリンパ腫も既報のHIV感染患者<sup>20)</sup>と同様に、十分な管理下で化学療法を完遂可能であることを示し



ており、本報告は同様の患者の治療のために有用な情報を提供すると考えられる。

**利益相反**：筆頭著者 内藤千晶ならびに共著者において、C.O.I.に関する利益相反はない。

## 文 献

- 1) Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M, D'Arminio Monforte A, Esteve A, Gill MJ, Harris R, Justice A, Hayden A, Lampe F, Mocroft A, Mugavero MJ, Staszewski S, Wasmuth JC, van Sighem A, Kitahara M, Guest J, Egger M, May M : Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries : a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372 : 293-299, 2008.
- 2) Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, Mandelia S, Møller H, Bower M : Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 27 : 884-890, 2009.
- 3) Patel P, Hansen DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT ; 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* 148 : 728-736, 2008.
- 4) Dolcetti R, Boiocchi M, Gloghini A, Carbone A : Pathogenetic and histogenetic features of HIV-associated Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 37 : 1276-1287, 2001.
- 5) Kowalkowski MA, Mims MP, Amiran ES, Lulla P, Chiao EY : Effect of immune reconstitution on the incidence of HIV-related Hodgkin lymphoma. *PLoS ONE* 8 : e77409, 2013.
- 6) 公益財団法人エイズ予防財団 : 平成 29 年度血液凝固異常症全国調査.
- 7) Yotsumoto M, Ito Y, Hagiwara S, Terui Y, Nagai H, Ota Y, Ajisawa A, Uehara T, Tanuma J, Ohayashiki K, Okada S : HIV positivity may not have a negative impact on survival in Epstein-Barr virus-positive Hodgkin lymphoma : A Japanese nationwide retrospective survey. *Oncol Lett* 16 : 3923-3928, 2018.
- 8) Hasenclever D, Diehl V : A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 339 : 1506-1514, 1998.
- 9) Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, Virmani AK, Jagirdar J, Thomas B, Ioachim HL, Litzky LA, Brambilla EM, Minna JD, Gazdar AF : Comparison of molecular changes in lung cancers in HIV-positive and HIV-indeterminate subjects. *JAMA* 279 : 1554-1559, 1998.
- 10) Saves M, Chene G, Ducimetiere P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, Arveiler D, Ruidavets JB, Reynes J, Bingham A, Raffi F ; French WHO MONICA project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group : Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 37 : 292-298, 2003.
- 11) Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F, Lascaux AS, Martinez V, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouveix E, Engels EA, Costagliola D, James J ; Goedert on behalf of the FHDH-ANRS CO4 : HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood* 118 : 44-49, 2011.
- 12) Hagiwara S, Yotsumoto M, Odawara T, Ajisawa A, Uehara T, Nagai H, Tanuma J, Okada S : Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients : an epidemiological study in Japan. *AIDS* 27 : 279-283, 2013.
- 13) 菅野祐幸 : EB ウイルスの基礎と感染病理. 信州医誌 64 : 173-181, 2016.
- 14) 加藤哲朗 : HIV と悪性腫瘍. 日本エイズ学会誌 12 : 137-143, 2010.
- 15) 味澤篤, 永井宏和, 小田原隆, 上平朝子, 四本美保子, 萩原将太郎, 田沼順子, 岡田誠治 : HIV 感染悪性リンパ腫. 治療の手引き Ver 3.0. 日本エイズ学会誌 18 : 92-104, 2016.
- 16) Rueda Dominguez A, Marquez A, Guma J, Llanos M, Herrero J, de Las Nieves MA, Miramon J, Alba E : Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy : results after 7 years of a prospective study. *Ann Oncol* 15 : 1798-1804, 2004.
- 17) Chen J, Stubbe J : Bleomycins : towards better therapeutics. *Nat Rev Cancer* 5 : 102-112, 2005.
- 18) 伊藤善規, 千堂年昭和, 大石了三 : 薬剤性肺障害. 日薬理誌 (Folia Pharmacol Jpn) 127 : 425-432, 2006.
- 19) 日本臨床腫瘍研究グループ : Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE). 2017. 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版. [http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J\\_20180730\\_v21\\_0.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20180730_v21_0.pdf) (2018. 8. 8)
- 20) Yotsumoto M, Hagiwara S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehara T, Nagai H, Fujikawa Y, Maeda S, Kitano K, Arima N, Uno K, Iwai T, Hongo I, Ota Y, Fukutake K, Okada S : Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Hematol* 96 : 247-253, 2012.

## Successful Management of Hodgkin Lymphoma in Patient with Hemophilia B and HIV Infection

Chiaki NAITO<sup>1)</sup>, Kunio YANAGISAWA<sup>2)</sup>, Yoshiyuki OGAWA<sup>1)</sup>, Yoshimi ISHIZAKI<sup>3)</sup>,  
Takako MASHIMO<sup>4)</sup>, Yoko SHIROTA<sup>5)</sup>, Akihiro NAKAMURA<sup>3)</sup>, Fumito GOHDA<sup>6)</sup>,  
Hideki UCHIUMI<sup>7)</sup>, Norifumi TSUKAMOTO<sup>8)</sup> and Hiroshi HANDA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Hematology, <sup>2)</sup> Infection Control and Prevention Center, <sup>3)</sup> Department of Nursing,  
<sup>4)</sup> Department of Pharmacy, and <sup>5)</sup> Patients-Support and Community-Service Center, Gunma University Hospital,  
<sup>6)</sup> Department of General Internal Medicine, Takasaki General Medical Center,  
<sup>7)</sup> Shirane Clinic, <sup>8)</sup> Oncology Center, Gunma University Hospital

For many years, HIV and hepatitis virus infections have been a major problem in hemophiliacs. Advances in antiviral therapy have dramatically improved the prognosis of HIV-infected hemophiliacs with drug-induced HIV infection, but as a result of long-term survival, the incidence of malignancies has increased. However, there is little information regarding the details of non-AIDS-defining malignancies (NADM) other than liver cancer in HIV-infected hemophiliacs. We report a case of Hodgkin's lymphoma in a patient with hemophilia (HIV, HBV and HCV co-infection), who was successfully treated with AVD chemotherapy, with some literature review.

**Key words :** hemophilia, HIV, Hodgkin lymphoma, non-AIDS defining malignancies