

症例報告

診断に難渋した咽頭潰瘍を伴う悪性リンパ腫発症の HIV 感染症の 1 例

林 雅¹⁾, 笠原 嵩翔¹⁾, 今橋 真弓¹⁾, 小暮あゆみ¹⁾,
岩越 朱里²⁾, 亀井 克彦³⁾, 横幕 能行¹⁾
国立病院機構名古屋医療センター¹⁾ 感染症内科, ²⁾ 同 病理診断科,
³⁾ 千葉大学真菌医学研究センター

咽頭潰瘍の原因特定に難渋した悪性リンパ腫を発症した HIV 感染症の症例を経験したため報告する。患者は 20 代のタイ国籍の男性である。咽頭潰瘍生検の術前スクリーニングで HIV 抗体が陽性であったため、HIV 感染が判明した。当院初診時の CD4 陽性 T リンパ球は $171/\mu\text{L}$ 、血漿中の HIV-1 RNA 量は 6.5×10^4 コピー/mL だった。咽頭潰瘍の生検所見はリンパ球浸潤のみであった。抗 HIV 療法 (antiretroviral therapy ; ART) を開始してから 3 週間後に発熱、体重減少、咽頭痛の増悪から経口摂取困難で入院となった。入院後に抗菌薬と抗ウイルス薬は奏功しなかった。タイ国籍であることから、尿中のヒストプラズマガラクトマンナン抗原を測定し、陽性であったため、抗真菌薬を開始した。抗真菌薬開始後から解熱傾向だったが、咽頭潰瘍の所見は変わらなかったため、咽頭潰瘍の再生検を行った。再生検結果から、悪性リンパ腫と診断された。化学療法後、咽頭潰瘍は消失した。

キーワード：AIDS, ヒストプラズマ, 悪性リンパ腫

日本エイズ学会誌 25 : 137-142, 2023

序 文

後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome ; AIDS) は、HIV 感染により主に細胞性免疫が障害され、AIDS 指標疾患等種々の日和見感染症や悪性疾患に罹患する疾病である。AIDS 発症例の治療は、臨床症状や検査所見が非典型的であること、他疾患合併例が多いことおよび不顕性感染を呈することがあり、より難渋することがある。また、抗 HIV 療法 (antiretroviral therapy ; ART) 開始後の免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome ; IRIS) や、抗 HIV 薬と合併疾患治療薬との薬物-薬物相互作用 (drug-drug interaction ; DDI) を考慮した上での治療構築など、診療経験を必要とする場合も多い。

今回、われわれは外国籍 HIV 感染者で、咽頭潰瘍の原因特定に難渋した AIDS 発症例を経験したので報告する。

症 例

1. 現 病 歴

症例は 20 代のタイ国籍男性。20xx 年 3 月から咽頭痛と体重減少あり、近医耳鼻咽喉科を受診。左中咽頭に潰瘍性病変が認められたことから同年 7 月に生検が実施され、リンパ球様細胞浸潤に伴う潰瘍形成と診断された。生検時の術前スクリーニング検査を契機に HIV 感染が判明したこ

とから、当院紹介初診となった。当院初診時、CD4 陽性 T リンパ球は $171/\mu\text{L}$ 、血漿中の HIV-1 RNA 量は 6.5×10^4 コピー/mL。同性間性的接触による感染で、特記すべき既往歴はなかった。

同年 11 月、精査の結果その他の HIV 関連疾患の合併を強く疑わせる所見がなかったことから、bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BVY) による ART を開始した。ART 開始から 3 週間後、 39°C 台の持続性の発熱を認めた。また、半年間で 10 kg 以上の体重減少があり、咽頭痛の増悪から経口摂取困難となったことから、原因精査および加療目的で入院となった。

2. 入院時現症

体温 36.9°C 、血圧 103/73 mmHg、脈拍 103 回/分。眼球結膜黄染なし、眼瞼結膜正常、咽頭所見は咽頭後壁左側に潰瘍化所見あり、気道狭窄音聴取せず、頸部・腋窩・鼠径のリンパ節は触知せず、心雑音なし、呼吸音清、腹部平坦軟、肝臓や脾臓は触知せず、四肢体幹部の皮膚所見正常。

3. 入院後経過

入院時、ART 開始 21 日後の血漿中 HIV-1 RNA 量は 3.0×10^2 コピー/mL、CD4 陽性 T リンパ球数は $127/\mu\text{L}$ であった (表 1)。

われわれは、発熱の原因は潜在していた抗酸菌症等の感染源に対する IRIS や悪性リンパ腫による可能性が高いと考えた。また、ART に反応しない咽頭潰瘍の原因として、溶連菌、ヒトヘルペスウイルス、ヒストプラズマ症、悪性腫瘍を鑑別あげた。入院日より ART 継続下、sulbactam/

著者連絡先：林 雅 (〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1 (独)国立病院機構名古屋医療センター感染症内科)

2023 年 1 月 16 日受付；2023 年 5 月 10 日受理

表 1 入院時検査所見

WBC	5,000/ μ L	TP	11.1 g/dL	EBV-VCA-IgM	(-)
Neu	62.8%	Alb	2.7 g/dL	EBV-VCA-IgG	(+)
Lym	21.7%	AST	31 U/L	EBV-EBNA-IgG	(+)
Mono	10.9%	ALT	24 U/L	CMV-IgG	(+)
CD4	127/ μ L	LDH	250 U/L	CMV-C10,11	(-)
Hb	10.8 g/dL	ALP	168 U/L	β -D galcan	<6.0 pg/mL
Ht	32.8%	r-GTP	19 U/L	Toxoplasma-IgG	(-)
MCV	77.7 fL	UA	11.1 mg/dL	Cryptococcus-Ag	(-)
MCH	25.6 pg	BUN	25 mg/dL	HIV-RNA	3.0×10^2 copies/mL
MPV	9.1 fL	Cre	2.0 mg/dL	RPR	(-)
PLT	256×10^3 / μ L	Na	132 mmol/L	TPHA	(-)
		K	3.5 mmol/L	HBs-Ag	(-)
		Cl	97 mmol/L	HBs-Ab	(-)
		CRP	8.6 mg/dL	HBc-Ab	(+)
		sIL-2R	1,251 U/mL	HCV-Ab	(-)
				T-SPOT	(-)
				MAC-Ab	(-)

ampicillin および acyclovir を投与したが症状の改善は認められなかった。体表リンパ節をはじめ身体所見に変化はなく、CT 画像所見上も脾腫所見を認めるのみで初診時と著変なかった。また、微生物学的検討でも有意な結果は得られなかった。

輸入真菌症合併を考慮し、入院時に採取した血液および尿検体を千葉大学真菌医学研究センターに送付し検査を依頼したところ、血清ヒストプラズマガラクトマンナン抗原検査は陰性だったが、尿中ヒストプラズマガラクトマンナン抗原検査 1.317 unit (EIA 法) と陽性判定だった。これまでの検査結果や臨床経過からヒストプラズマ症による病態も考慮し、liposomal amphotericin B (L-AMB) を7日間点滴投与したところ咽頭痛は残存するものの解熱傾向を認めたため、itraconazole (ITCZ) 内服へ切り替えて入院第17病日に退院とした。通院後外来加療中、ITCZ による薬剤性腎障害が推定されたため、深在性真菌症への加療も含めて posaconazole (PSCZ) へ変更した。

その後、ART 下で PSCZ による治療を2カ月間継続したが、咽頭潰瘍からの出血が持続、嚥下困難症状、37°C 台の発熱が残存したことから、咽頭潰瘍の原因再検索のため再入院となった。

入院時、ART 開始74日後の血漿中 HIV-1 RNA 量は 1.0×10^2 コピー/mL、CD4 陽性 T リンパ球数は 146/ μ L であった。

悪性リンパ腫および播種性抗酸菌症を鑑別としてあげ、中咽頭の潰瘍部の再生検と骨髓穿刺および生検を行った。細菌学的検討では有意な所見は認められなかった。病理組織学的検討を行ったところ、中咽頭潰瘍部から得られた検

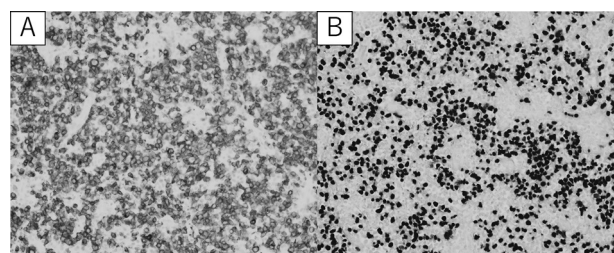


図 1 咽頭生検の組織病理学的所見

(A) CD3+, (B) EBER-ISH, 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型を示している。

体の標本で、間質に cytotoxic molecule および EBER 陽性を示す CD3 陽性の中型～大型異型リンパ球の増殖を認めた。また、CD56 陰性、TCR δ 陽性を示したことから、細胞傷害性 T 細胞の表現型を示したため (図 1)、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 (Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type : ENKL) と診断した。骨髓生検標本では EBER 陽性細胞の分布が反応性所見の範疇を超え、リンパ腫細胞の骨髓浸潤を認めた。

血液内科に転科し、悪性リンパ腫に対し、methotrexate 2,000 mg/m², dexamethasone 40 mg/day, ifosfamide 1,500 mg/m², etoposide 100 mg/m², L-Asparaginase 6,000 K.U/body による SMILE 療法を4コース行った後に自家幹細胞移植を行う方針とした。また、SMILE 療法2コースの開始時点でニューモシスチス肺炎の予防目的で Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) の内服を開始した。

経過中 PSCZ を継続投与していたが、尿中ヒストプラズ

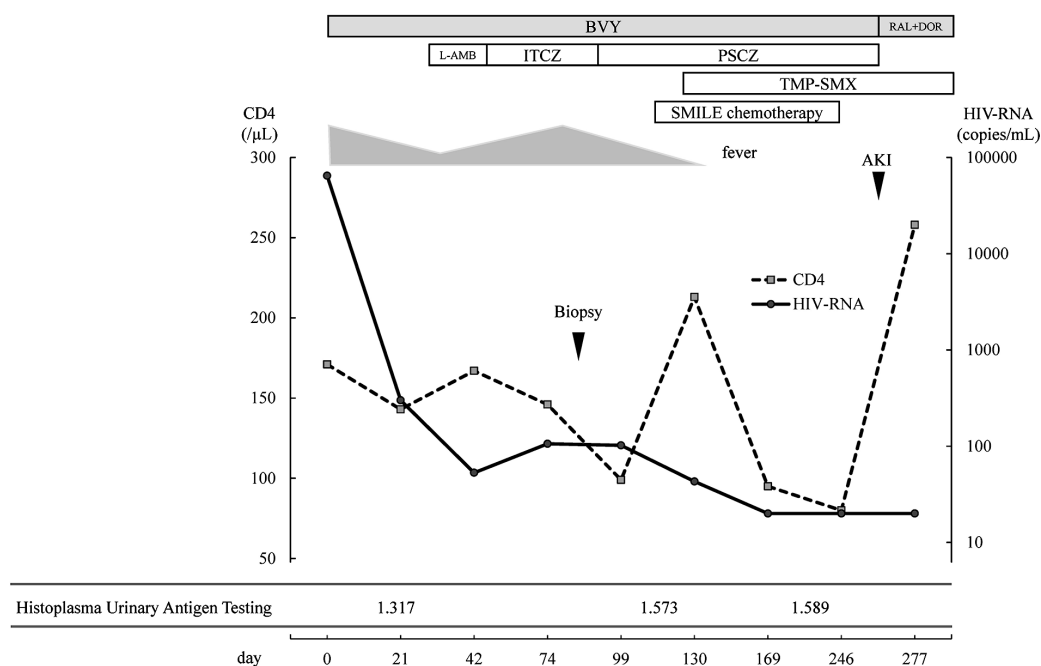


図 2 臨床経過

AKI, acute kidney injury ; BVY, bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide ; RAL, raltegravir ; DOR, doravirine ; L-AMB, liposomal amphotericin B ; ITCZ, itraconazole ; PSCZ, posaconazole ; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

マラクトマンナン抗原検査陽性が持続していた。検査上は偽陽性の可能性が考慮されたが、強力な化学療法により高度の免疫抑制状態を呈している状況で抗真菌薬治療を中断することは、ヒストプラズマ症の顕在化することが強く危惧された。化学療法等で使用する治療薬とのDDI、腎機能障害のリスク等を総合的に考慮し、ヒストプラズマ症増悪抑制を目的にPSCZを継続投与する方針とした。ARTは腎機能を確認しながらBVYによる治療を継続した。

SMILE療法2コース終了時点で嚥下機能は回復し、咽頭の潰瘍病変の縮小を認めた。3コース終了時に再度骨髄生検を実施したが、リンパ腫細胞の明らかな残存は認められなかった。4コース終了後に自家幹細胞移植を予定していたが、幹細胞採取前のG-CSF投与によって急性腎不全をきたしたため行わない方針とした。4コース終了後、完全寛解と診断。以後、外来でARTを継続しながら経過観察中であるが、診断後1年時点で悪性リンパ腫の再燃は認められない。

4コース終了時点で、血漿中HIV-1 RNA量は検出感度未満、CD4陽性Tリンパ球数は258/ μL であった。急性腎障害を起こした際にARTはBVYからraltegravir+doravirineへの変更を行った(図2)。

尿中ヒストプラズママラクトマンナン抗原検査はPSCZ投与3カ月後1.573 unit, 6カ月後1.589 unitと陽性は持続した。PSCZは急性腎障害をきたした時点から終了として

いるが、ヒストプラズマ症を示唆する所見は認めず経過している。

考 察

HIV感染に合併した咽頭や消化管の潰瘍性病変の原因としては、梅毒、抗酸菌症等の細菌、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス等のウイルス、カンジダ症やヒストプラズマ等の真菌、悪性リンパ腫、カボジ肉腫等の腫瘍といった合併疾患およびHIVそのものが原因の特発性があげられる。特発性潰瘍は病状が進行した場合などに咽頭や食道などの粘膜に認めることがあり、診断は主に上記の原因の除外によって行う。特発性潰瘍はARTのみで寛解すると報告されており¹⁾治療効果が診断の根拠となる。

当院初診時に臨床所見、微生物学および病理組織学的検討から有意な所見が得られず、頻度の高い疾病への治療にも反応しなかったことから前医の病理組織学的診断所見も加えて特発性咽頭潰瘍と臨床的に診断し、ARTを開始して治療効果を確認する方針とした。しかしながら、ART導入後数カ月経過しても咽頭潰瘍に改善を認めず、臨床症状や局所所見の増悪を認めたことから他の原因を再検索することとなった。

本症例では、尿中ヒストプラズマ抗原陽性の結果より、咽頭潰瘍の原因の可能性を考え、ヒストプラズマ感染に対する抗菌療法を行った。ヒストプラズマ症は、高度病原性

輸入真菌の1つで AIDS 指標疾患にも含まれる。主な流行地は北中米を中心とした熱帯地域で、2018 年末時点での国内診断数は非常に少ない。急性ヒストプラズマ症と免疫抑制などの宿主側の問題を機に起こる慢性進行性播種性ヒストプラズマ症に分けられるが、HIV に感染した患者では細胞性免疫低下による病原体の再活性化が起こる慢性進行性播種性ヒストプラズマ症が一般的である。CD4 陽性 T リンパ球数が 50/μL 未満では特に発症リスクが高くなるとされる²⁾。HIV 患者に合併する慢性進行性播種性ヒストプラズマ症の死亡率は CD4 陽性 T リンパ球数が低いほど死亡率は高くなり、38% との報告がある³⁾。

播種性ヒストプラズマ症での主な症状は、頻度の高いものから、発熱、肝脾腫、呼吸器症状、リンパ節腫大、体重減少、消化器症状を認める⁴⁾。またアジア圏でのヒストプラズマ症は粘膜潰瘍をきたすことが多いという報告もある^{5,6)}。

頻度として多い呼吸器症状は本症例では認めなかったが、外国籍であったこと、発熱、咽頭潰瘍、肝脾腫、体重減少といった症状を認めたため、結核とともに輸入感染症の1つとして鑑別にあげた。

ヒストプラズマ症の診断は、主に微生物学的、病原組織学的もしくは免疫学的検査によって行う。分離同定が最も正確だが、高度病原性真菌であり、一般の医療機関で実施する場合は検体の扱いの可否などを必ず確認して実施しなければならない。また、培養時間は最大 4~6 週ほど要することもあるため臨床上有用とはいえない⁷⁾。また、病理組織学診断も難しいことが多い。そのため、通常、尿、血清、脳脊髄液、気管支肺胞洗浄液より抗原の検出が試みられることが多く、特に尿中抗原や血清抗原の感度はそれぞれ 97%、83% と報告されている⁸⁾。しかしながら、わが国では保険収載されていないことから、千葉大学真菌医学研究センターに検体を送付し尿、血清の抗原検査を依頼した。

尿検体から抗原が検出されたことを根拠に L-AMB による治療を開始したが、咽頭潰瘍は残存し、抗原値の低下は認めなかったため、治療は不応と判断し、検査結果からは偽陽性だったと考える。尿中ヒストプラズマ抗原陽性は特異度が高いとされているが、偽陽性例の報告もある⁹⁾。偽陽性要因については他の真菌血症や抗酸菌感染での交差反応の影響が報告されているが、本症例においてこれらは確認されていない¹⁰⁾。

AIDS 指標疾患は細胞性免疫が障害されることから典型的な臨床像や検査所見を呈さないことが多く、血液や組織からの病原体等の直接検出を試みることは診断に非常に重要である。ART 開始後は IRIS により潜在疾患が顕在化して病像を複雑にすることもあり、十分な治療効果が得られない場合は積極的に再生検を考慮することが重要である。

本症例では咽頭潰瘍の再生検にて ENKL の診断に至っ

た。免疫不全を背景としたリンパ増殖性疾患は免疫不全関連リンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative disorder ; LPD) として知られ、非腫瘍性、腫瘍性に分かれるが、HIV においては腫瘍性がほとんどとされる。HIV 関連の LPD 発症には EB ウイルス (Epstein-Barr virus ; EBV) が関与することが多く、本症例においても病理組織学的検討で EBER-ISH 陽性であり EBV 関連悪性リンパ腫を発症したと考えられる。ENKL は本邦において全悪性リンパ腫の 2.6% を占める¹¹⁾。HIV 患者において T 細胞性リンパ腫は非 HIV 患者と比べて、約 15 倍発症頻度が高いと報告されている¹²⁾ が、HIV 患者における ENKL 発症頻度は文献的報告がなく、きわめて稀だと考えられる。通常の悪性リンパ腫と同様に発熱や体重減少などの全身症状に加え、鼻腔、口蓋、および鼻咽頭における進行性潰瘍および壊死性肉芽腫として現れることが多いことから診断時に鼻閉塞と鼻出血が認められることが多く、頬や気道の腫脹、咽頭痛、声のかすれも主要な症状である。

また、本症例で行われた SMILE 療法は本邦で開発され、初発進行期 ENKL の標準療法とされ、SMILE 療法による全奏成功率は 79%、完全奏成功率は 45% と示されている¹³⁾。悪性リンパ腫発症例でも通常 ART 継続下、非 HIV 感染者と同様の治療を行うことが可能である。

本症例では治療経過で急性腎障害をきたしたため、腎機能に依存しないインテグラーゼ阻害薬と非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の 2 剤レジメンへの ART 変更を検討した。インテグラーゼ阻害薬において dolutegravir は投与 2 週間後に血清クレアチニンおよび eGFR が上昇することで知られており¹⁴⁾、正確な腎障害の評価ができない可能性があった。そのため、本症例では raltegravir を選択した。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬については SMILE 療法においてステロイドが使用されていたため、消化器症状に対してプロトンポンプインヒビターの併用が懸念され、相互作用のない doravirine を選択した。

診断や治療に難渋する AIDS 症例で最も重要なことは、初診時、治療開始時および治療効果評価の際に、微生物学的および病理組織学的に直接確定診断に至り得る検体採取を適切に実施することであると本症例を通して再認識した。

結 語

われわれは、外国籍 HIV 感染者で、咽頭潰瘍を契機に悪性リンパ腫を合併した AIDS の診断に至った症例を経験した。早期に ART を開始し、抗真菌薬による発症予防を行いながら化学療法を行い、悪性リンパ腫は完全寛解に至った。

AIDS 患者は細胞性免疫不全状態のため潜在性疾患を有していることが多く、症状は非特異的で、検査の解釈にも

難渋し、診断をつけることに苦慮することが時にある。そのため、組織学的な証明をすることが診断を確実にさせるため、積極的に組織学的検査を行うことが望まれる。

利益相反：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Hamada Y, Nagata N, Honda H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S : Idiopathic oropharyngeal and esophageal ulcers related to HIV infection successfully treated with antiretroviral therapy alone. *Intern Med* 52 : 393-395, 2013.
- 2) Nacher M, Adenis A, Blanchet D, Vantilcke V, Demar M, Basurko C, Gaubert-Maréchal E, Dufour J, Aznar C, Carne B, Couppié P : Risk factors for disseminated histoplasmosis in a cohort of HIV-infected patients in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis* 8 : e2638, 2014.
- 3) Cherabie J, Mazi P, Rauseo AM, Ayres C, Larson L, Rutjanawech S, O'Halloran J, Presti R, Powderly WG, Spec A : Long-term mortality after histoplasma infection in people with HIV. *J Fungi (Basel)* 7 : 369, 2021.
- 4) Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC : Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine (Baltimore)* 86 : 162-169, 2007.
- 5) Symmers WS : Histoplasmosis in southern and south-eastern Asia. A syndrome associated with a peculiar tissue form of histoplasma: a study of 48 cases. *Ann Soc Belg Med Trop* 52 : 435-452, 1972.
- 6) Subramanian S, Abraham OC, Rupali P, Zachariah A, Mathews MS, Mathai D : Disseminated histoplasmosis. *J Assoc Physicians India* 53 : 185-189, 2005.
- 7) Couppié P, Aznar C, Carne B, Nacher M : American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis* 19 : 443-449, 2006.
- 8) Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, Norris SA, Webb DH, Zeckel ML : Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 69 : 361-374, 1990.
- 9) Libert D, Procop GW, Ansari MQ : Histoplasma urinary antigen testing obviates the need for coincident serum antigen testing. *Am J Clin Pathol* 149 : 362-368, 2018.
- 10) Wheat LJ, Garringer T, Brizendine E, Connolly P : Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection based upon experience at the histoplasmosis reference laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis* 43 : 29-37, 2002.
- 11) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists : The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan : incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 50 : 696-702, 2000.
- 12) Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ : Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26 : 371-376, 2001.
- 13) Yamaguchi M, Kwong YK, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, Izutsu K, Ishida F, Isobe Y, Sueoka E, Suzumiya J, Kodama T, Kimura H, Hyo R, Nakamura S, Oshimi K, Suzuki R : Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol* 29 : 4410-4416, 2011.
- 14) Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczar D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S : Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 381 : 735-743, 2013.

A Case of HIV Infection with Malignant Lymphoma Caused by a Pharyngeal Ulcer That Was Difficult to Diagnose

Masashi HAYASHI¹⁾, Takaaki KASAHARA¹⁾, Mayumi IMAHASHI¹⁾, Ayumi KOGURE¹⁾, Akari IWAKOSHI²⁾, Katsuhiko KAMEI³⁾ and Yoshiyuki YOKOMAKU¹⁾

¹⁾ Department of Infectious Disease, and ²⁾ Department of Pathology, Nagoya Medical Center,
³⁾ Medical Mycology Research Center, Chiba University

We present a challenging case of a young Thai male with HIV infection who was diagnosed with malignant lymphoma due to a pharyngeal ulcer. Despite a positive HIV antibody test result from a preoperative screening of the ulcer biopsy, the initial biopsy revealed only lymphocytic infiltration, making diagnosis difficult. At his first visit, the patient had a low CD4-positive T lymphocyte count and a high plasma HIV-1 RNA level. Three weeks after starting antiretroviral therapy, the patient developed fever, weight loss, and worsening sore throat, which did not respond to antimicrobial and antiviral therapy. A positive histoplasma galactomannan antigen in the urine led to antifungal therapy, but the pharyngeal ulcer persisted. A rebiopsy revealed malignant lymphoma. After chemotherapy, the pharyngeal ulcer disappeared. This case highlights the importance of considering malignancy in HIV-infected patients with persistent ulcers, even in the absence of initial histologic findings.

Key words : AIDS, histoplasmosis, malignant lymphoma