

CASE REPORT

術後補助化学療法を施行した HIV 感染症合併肺癌の 2 例

鈴木繁紀<sup>1</sup>・堀尾裕俊<sup>1</sup>・羽藤 泰<sup>1</sup>・  
原田匡彦<sup>1</sup>・大熊裕介<sup>2</sup>・比島恒和<sup>3</sup>

Two Lung Cancer Patients with HIV Infection Who Underwent Adjuvant Chemotherapy Followed by Surgery

Shigeki Suzuki<sup>1</sup>; Hirotooshi Horio<sup>1</sup>; Tai Hato<sup>1</sup>;  
Masahiko Harada<sup>1</sup>; Yusuke Okuma<sup>2</sup>; Tunekazu Hishima<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>3</sup>Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** With the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART) for human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients, causes of death from a wide variety of cancers have recently been increasing among this population in the United States and Europe. However, few reports have described patients with HIV who have been suffered from non-AIDS-defining cancer and undergone surgery for lung cancer in Japan. **Cases.** Case 1: A man in his 50s who was suffering from HIV infection from a month before his admission was given a diagnosis of lung cancer of the right upper lobe. His clinical stage was T2aN0M0. We performed video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy of right upper lobe and mediastinal lymph node dissection. Pathological diagnosis was adenocarcinoma (pT2aN2M0). The patient then received 4 cycles of adjuvant chemotherapy with cisplatin/vinorelbine. He has been well with no evidence of cancer recurrence for 10 months. Case 2: A man in his 70s was found to have lung cancer of the left upper lobe. His lung cancer clinical stage was T2bN0M0. He had a 20 year history of HIV infection, and underwent VATS lingular segmentectomy and mediastinal lymph node dissection because surgery was restricted by his low respiratory function. The pathological diagnosis was adenocarcinoma (pT3N2M0). Following surgery, the patient received 4 cycles of adjuvant chemotherapy with cisplatin/gemcitabine. However, intrapulmonary metastases appeared 10 months later. He has since been treated using docetaxel. **Conclusion.** We think that surgical treatment can be recommended for resectable lung cancer patients with HIV infection like non-HIV infectious cases. Adjuvant chemotherapy following surgery for non-small cell lung cancer was safe in these cases. However several points have not yet been established like drug interactions between antiretroviral agents and antitumor agents or adaptation for chemotherapy. The results of surgery in patients with HIV infection are satisfactory with these treatments as long as performance status, organ functions and immunological status remain good.

(JLCC. 2012;52:284-289)

**KEY WORDS** — Non-AIDS-defining cancer, Human immunodeficiency virus (HIV) infection, Highly active antiretroviral therapy (HAART), Adjuvant chemotherapy, Primary lung cancer

Reprints: Shigeki Suzuki, Department of Thoracic Surgery, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, 3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan (e-mail: shgeki1209@yahoo.co.jp).

Received December 2, 2011; accepted April 16, 2012.

**要旨** — **背景.** 多剤抗ウイルス療法の導入に伴い、欧米から HIV 感染症患者に肺癌などの非 AIDS 指標悪性腫瘍を合併した症例の報告が増加してきたが、本邦での報

告は少ない。 **症例.** 症例 1 : 50 歳代、男性。当院初診 1 か月前に HIV 感染を指摘され、右上葉肺癌、臨床病期 T2aN0M0 と診断された。胸腔鏡補助下右上葉切除術 +

がん・感染症センター都立駒込病院 <sup>1</sup>呼吸器外科, <sup>2</sup>呼吸器内科, <sup>3</sup>病理科。

別刷請求先: 鈴木繁紀, がん・感染症センター都立駒込病院呼

呼吸器外科, 〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 (e-mail: shgeki1209@yahoo.co.jp)。

受付日: 2011 年 12 月 2 日, 採択日: 2012 年 4 月 16 日。

縦隔リンパ節郭清を施行し、病理病期 T2aN2M0 と診断した。シスプラチン/ビノレルピンによる術後補助化学療法を4サイクル施行し、術後10か月無再発経過観察中である。症例2：70歳代、男性。20年前にHIV感染を指摘され、今回左上葉肺癌、臨床病期 T2bN0M0 と診断された。胸腔鏡補助下左肺舌区切除+縦隔リンパ節郭清を施行し、病理病期 T3N2M0 と診断した。シスプラチン/ゲムシタピンによる術後補助化学療法を4サイクル施行したものの、肺内転移が出現し、現在、再発後の化学療法と

してドセタキセル療法を受けている。**結論**。HIV感染症合併肺癌でも切除可能症例に対しては手術が推奨される。術後補助化学療法に関しては、抗ウイルス薬と抗癌剤との相互作用や、術後補助化学療法自体の適応が確立されていない点もあるが、全身状態・臓器機能に問題がなければ安全に施行できると考える。

**索引用語**——非AIDS指標腫瘍、HIV感染症、HAART (highly active antiretroviral therapy)、術後補助化学療法、原発性肺癌

## 背景

多剤抗ウイルス療法 (highly active antiretroviral therapy (HAART)) が導入され、human immunodeficiency virus (HIV) 感染症患者の予後が改善した結果、非AIDS指標悪性腫瘍 (NADC; non-AIDS-defining cancer) が予後を規定するようになってきた。HIV感染症に合併した肺癌は非HIV症例と比較して予後が不良であることが知られているが、本邦でのHIV感染合併肺癌に対する手術報告数は少なく、術後補助化学療法を施行した症例も報告されていない。

今回、我々はHAARTを併用し、原発巣切除後に術後補助化学療法を施行した2例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

## 症例

症例1：50歳代、男性。

現病歴：発熱、発疹を主訴に当院初診1か月前に前医でHIV感染症と診断され、当院感染症科を紹介受診した。初診時の胸部単純写真で右肺尖部に異常陰影を指摘された。HIV感染症に対する治療として、エムトリシタピン/テノホビル+ダルナビルを導入し、精査加療目的に入院となった。

既往歴：B型肝炎、クラミジア尿道炎。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：1日10本×3年。

入院時現症：体温36.7℃、血圧120/77 mmHg、皮膚の小水疱、小膿疱の他に特記事項なし。

入院時血液生化学検査所見：CD4陽性リンパ球数 (CD4) は154 cells/ $\mu$ lであった。また、HBs抗原は陰性であった。

呼吸機能検査所見：肺活量 (VC) 4.06 l、%VC 117%、1秒量 (FEV<sub>1.0</sub>) 3.38 l、1秒率 (FEV<sub>1.0</sub>%) 86.7%。

入院時胸部単純写真 (Figure 1a)：右上肺野に3 cm 大の腫瘍影を認めた。

入院時胸部CT (Figure 1b)：右肺S<sup>1</sup>に長径3.3 cm のスピクラを伴う腫瘍性病変を認めた。転移を疑う腫大リンパ節を認めなかったため、PET検査は施行しなかった。

経気管支肺生検で腺癌と診断した。臨床病期 T2aN0M0、IB期と診断し、胸腔鏡補助下右上葉切除術+縦隔リンパ節郭清 (ND2a-2) を施行した。

病理組織学的所見：粘液産生性充実型腺癌を主体とした混合型腺癌。また、郭清リンパ節の半数以上 (8/13) に転移を認め、病理病期 T2aN2M0、IIIA期と診断した。上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor (EGFR)) 遺伝子変異は陽性 (exon21 L858R) であった。

術後経過 (Figure 2)：術後経過は良好で、第5病日で退院した。術前154 cells/ $\mu$ lであったCD4値が200 cells/ $\mu$ l以上に回復したことを確認し、術後2か月目に術後補助化学療法としてビノレルピン (vinorelbine (VNR)) 25 mg/m<sup>2</sup> (day 1, 8) +シスプラチン (cisplatin (CDDP)) 80 mg/m<sup>2</sup> (day 1) を開始した。化学療法開始に伴い、HAARTのレジメンはプロテアーゼ阻害剤であるダルナビルから、より相互作用の少ないと考えられるラルテグラビルに変更した。第4サイクル目に汎発性帯状疱疹が出現したためにday 8に投与予定であったVNRは投与せず、術後5か月に計4サイクルで終了とした。化学療法に伴う重篤な有害事象はgrade 3の白血球減少のみであった。現在、術後10か月間無再発経過観察中である。

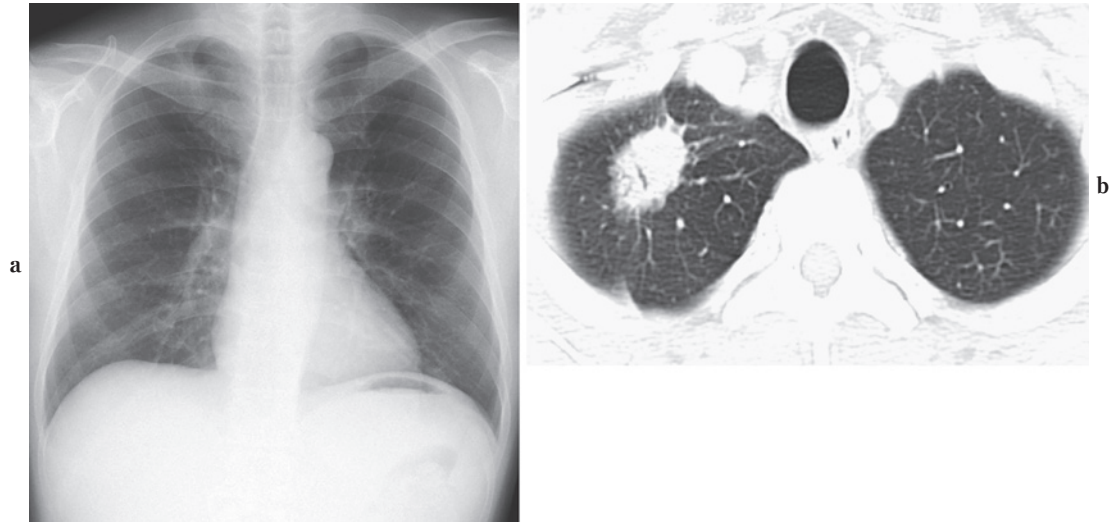
症例2：70歳代、男性。

現病歴：初診約20年前にHIV感染症と指摘され、HAART (エファビレンツ+ラミブジン/アバカビル) を導入されていた。既往症である陳旧性心筋梗塞の経過観察目的の胸部単純写真で胸部異常陰影を初めて指摘され、当科へ紹介となり、精査加療目的に入院となった。

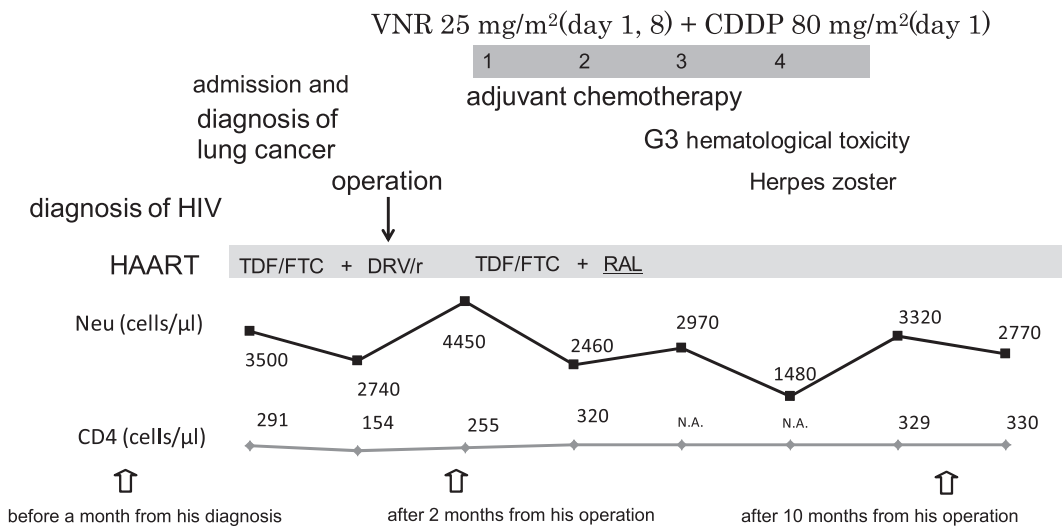
既往歴：腹部大動脈瘤に対しステント留置術、陳旧性心筋梗塞。

家族歴：兄；肝臓癌。

喫煙歴：1日20本×45年。



**Figure 1.** a) Chest radiography showing a nodular shadow in the right upper lung field. b) Chest computed tomography (CT) showing a tumor in the right upper lobe of the lung.



**Figure 2.** Clinical course for Case 1. HAART, highly active antiretroviral therapy; CDDP, cisplatin; VNR, vinorelbine; TDF/FTC, tenofovir/emtricitabine; DRV/r, darunavir/ritonavir; RAL, raltegravir; G, grade; Neu, neutrophil; HIV, human immunodeficiency virus infection.

入院時現症：体温 36.8℃，血圧 120/65 mmHg. 身体所見に特記事項なし。

入院時血液生化学検査所見：CD4 値は 291 cells/ $\mu$ l であった。腫瘍マーカーは CEA 8.5 ng/ml と軽度の上昇を認めた。

心機能検査所見：冠動脈造影で冠動脈 2 枝の高度狭窄を指摘されたが，バイパスの発達により血行再建の必要はないと判断された。心臓超音波検査でも心駆出率は 60% あり，壁運動低下部位も見られなかった。

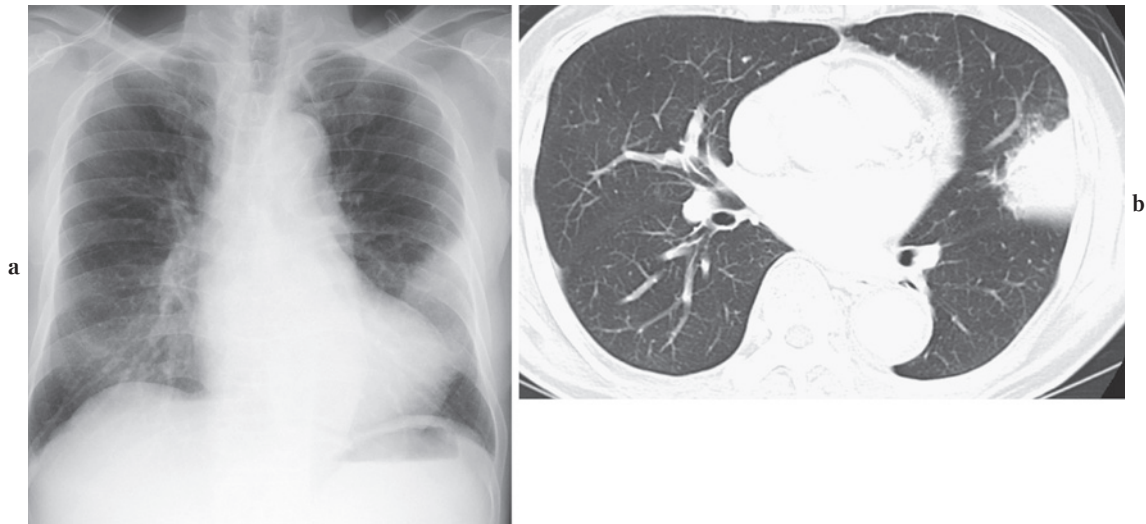
呼吸機能検査所見：慢性閉塞性肺疾患に伴う高度の閉

塞性換気障害を認めた。VC 2.83 l, %VC 83.7%, FEV<sub>1.0</sub> 1.17 l, FEV<sub>1.0</sub>% 49.6%。

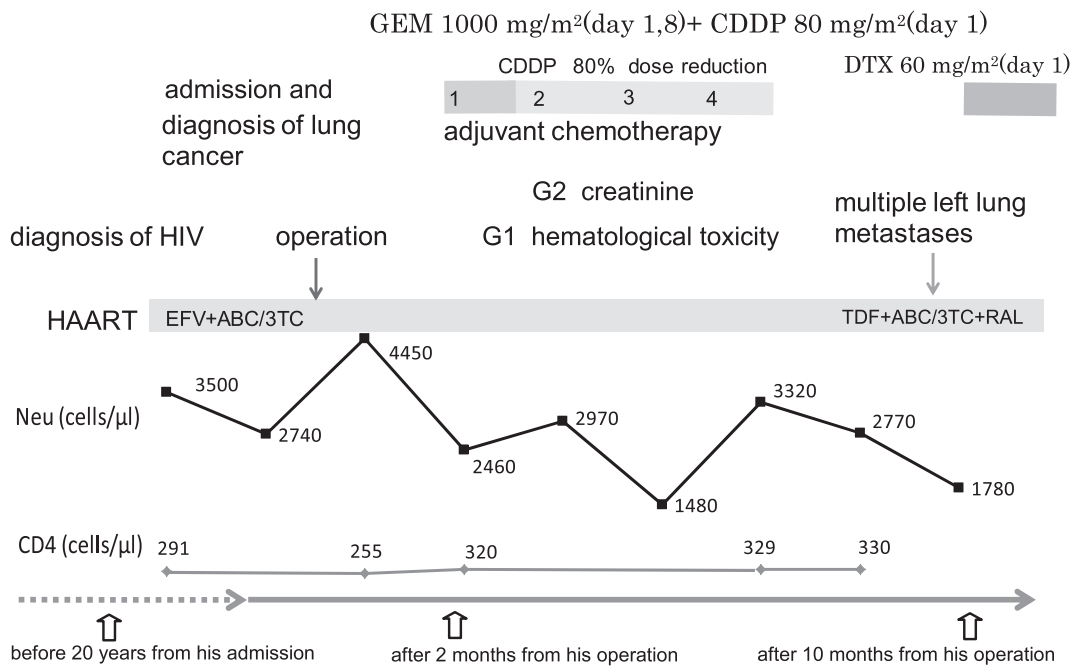
入院時胸部単純写真 (Figure 3a)：左中肺野に 70 mm 大の腫瘤影を認めた。

入院時胸部 CT (Figure 3b)：左肺舌区に胸膜陥入像を伴う 40×35×70 mm 大の腫瘤性病変を認めた。明らかにリンパ節腫大，遠隔転移を認めず，PET 検査は施行しなかった。

経気管支肺生検で腺癌と診断した。臨床病期 T2bN0M0, IIA 期と診断し，低肺機能を考慮して胸腔鏡



**Figure 3.** a) Chest radiography demonstrating an infiltrative shadow in the left middle lung field. b) Chest CT revealing a tumor in the superior lingular segment of the left lung.



**Figure 4.** Clinical course for Case 2. GEM, gemcitabine; DTX, docetaxel; EFV, efavirenz; ABC, abacavir; 3TC, lamivudine; TDF, tenofovir.

補助下左肺舌区切除 + 縦隔リンパ節郭清 (ND2a-2) を施行した。

病理組織学的所見：充実型腺癌を主体とした混合型腺癌であり、郭清リンパ節全て (13/13) に転移を認め、病理病期 T3N2M0, IIIA 期と診断した。EGFR 遺伝子変異は陰性であった。

術後経過 (Figure 4)：術後 2 か月目に術後補助化学療法を開始した。心血管系リスクのある症例のため、心筋

梗塞や血管新生阻害作用が報告されている VNR は避け、HAART との相互作用もないゲムシタピン (gemcitabine (GEM)) を選択し、GEM 1000 mg/m<sup>2</sup>(day 1, 8) + CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>(day 1) とした。循環器専門医にコンサルトの上、尿量や体重の変化などを慎重に観察しつつ化学療法を施行した。第 1 サイクル目で腎機能障害 (Cr 1.6 mg/dl) が出現したため、第 2 サイクル目からは CDDP を 20% 減量し、計 4 サイクルで終了した。その他 grade

2の嘔気、倦怠感を認めたが、grade 3以上の有害事象は見られなかった。化学療法開始後10か月目に多発肺内転移で再発した。現在、HAARTのレジメンをテノホビル/エムトリシタピン+ラルテグラビルへ変更し、ドセタキセル60 mg/m<sup>2</sup>で治療を行っている。

## 考 察

HAARTの出現によりAIDSに関連した疾患が減少している<sup>1</sup>一方、非AIDS指標悪性腫瘍が増加し、その割合が1%未満から13%へ大幅に増えている。<sup>1</sup>なかでも肺癌はその約5%を占め、HIV感染患者の重大な死因の一つとなっている。<sup>2</sup> HIV感染症患者の肺癌のリスクは、年齢・性別で調整したstandard incidence ratio (SIR)で表され、一般集団と比較すると1.4~4.5倍となっており、Grulichらのメタ解析では、相対危険率は2.72(95%信頼区間, 1.91~3.87)と報告されている。<sup>3</sup> また、これまで報告されているHIV感染症合併肺癌(以下HIV合併肺癌)の予後は1~10か月程度であり、HAARTが用いられるようになってからも5.2~8.1か月と、非HIV症例と比較して予後不良である。<sup>4</sup> HIV合併肺癌の特徴としては喫煙者が多く、若年発症であり、免疫応答の低下に伴い腫瘍の悪性度が高く、進行が早く、予後不良であると報告されている。<sup>4,5</sup> 組織型では腺癌が多く、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(tyrosine kinase inhibitor (TKI))感受性遺伝子変異の占める割合は、本邦では28.6%程度と報告されている。<sup>6</sup> Lavoleらの総説によると、HIV合併肺癌の診断時の平均年齢は45~50歳、診断時の病期は75~90%がstage III/IVの局所進行性か転移性肺癌であった。<sup>7</sup> 現在のところHIV合併肺癌に関する特別な治療指針はなく、比較的早期の肺癌症例に対しては非HIV感染例と同様に外科治療が基本と考えられている。<sup>8</sup> 本邦における手術報告例は少なく、検索した限りではこれまでに4例のみ報告されている。<sup>9</sup> 今回経験した2例はともに術前後で肺癌の病期がアップステージしていた。その原因として、HIV感染症では、正確な術前の病期診断が困難なためと考えた。自験例では2例ともPET検査は施行していなかった。HIV合併肺癌に関してのPETの意義については報告がないものの、HIV合併肛門管癌においてはPET検査の有用性が示唆されている。<sup>10</sup> HIV感染症患者ではCD4陽性リンパ球の減少に関連し、リンパ節が腫大しにくい可能性があり、自験例でも転移陽性のリンパ節検体が2例とも比較的小さい傾向にあった。また、逆に日和見感染症による反応性リンパ節腫大も生じやすいと考えられ、以上の点より画像診断上の偽陽性・偽陰性が多くなると思われる。術前診断に関して、偽陽性による過大評価が問題となるが、PET検査により過小評価は少なくなると考えられる。しかし、自

験例のような小さな縦隔リンパ節転移について有用性を示した報告はなく、HIV感染症を有する担癌患者の特殊性として、今後、術前のリンパ節転移の評価方法について検討が必要である。

HIV合併悪性腫瘍に対する手術療法に関しては、最近の報告では、CD4値に関わらず術後合併症は非HIV症例と差がなく、免疫状態に関わらずに全身状態良好かつ限局した病変に対しては積極的に手術を行うべきであると考えられている。<sup>8</sup> 一方で、Hookerらの22人のHIV肺癌手術症例の検討において、CD4 200 cells/μl以下の症例では予後不良であったと報告している。<sup>12</sup> 症例の蓄積を待ち、CD4値と手術適応については今後検討する必要があるが、現状では非HIV症例と同様、CD4値に関わらず、根治切除可能であれば手術適応があると考えた。

術後補助化学療法に関する報告は少ないが、HIV感染症患者では非HIV症例と比較して造血機能が脆弱であることが知られており、<sup>13</sup> そのため有害事象として骨髄抑制が出現しやすく、治療を完遂できないことが多いと考えられている。また、CD4 200 cells/μl以上で予後の改善と忍容性が報告されているため、当院では術後補助化学療法も非切除例と同様にCD4 200 cells/μlを開始基準の一つとしている。また、HAARTで用いられるプロテアーゼ阻害剤は薬物代謝酵素CYP450 3A4を阻害する作用を持つため、ビンクリスチンやパクリタキセルなどのCYP450 3A4で代謝される抗腫瘍薬の血中濃度を上昇させ、有害事象を惹起しうると報告されている。<sup>14</sup> しかし、HAARTを継続しながら化学療法を行い、非HIV症例と同程度の効果と忍容性を示した症例も認められた。<sup>9,15</sup>

自験例でも2例とも若干の有害事象はあったものの、相互作用を考えてHAARTと抗癌剤のレジメンの組み合わせを調整することで、比較的安全に術後補助化学療法を施行することができた。

以上の経験より、HIV合併肺癌に対しては手術可能な症例においては手術が推奨され、術後補助化学療法も必要な場合は相互作用の少ないレジメンを選択することで、HAARTを継続しながらでも施行可能と考えた。

## 結 論

HIV感染合併悪性腫瘍における化学療法に関しては、HAARTと抗癌剤の相互作用の問題や化学療法の用量についても確立されておらず、また、治療管理及びその適応についても議論されるべき点が多く、症例の蓄積が必要と考えられる。しかし、自験例では全身状態に留意すれば非HIV症例と同様に術後補助化学療法が施行可能であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol*. 2006;24:1383-1388.
- Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol*. 2003;21:3447-3453.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:59-67.
- Pakkala S, Ramalingam SS. Lung cancer in HIV-positive patients. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1864-1871.
- Tirelli U, Spina M, Sandri S, Serraino D, Gobitti C, Fasan M, et al. Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *Cancer*. 2000;88:563-569.
- Okuma Y, Yanagisawa N, Takagi Y, Hosomi Y, Suganuma A, Imamura A, et al. Clinical characteristics of Japanese lung cancer patients with human immunodeficiency virus infection. *Int J Clin Oncol*. 2011 [Epub ahead of print]
- Lavole A, Wislez M, Antoine M, Mayaud C, Milleron B, Cadranel J. Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population. *Lung Cancer*. 2006;51:1-11.
- Hakimian R, Fang H, Thomas L, Edelman MJ. Lung cancer in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Thorac Oncol*. 2007;2:268-272.
- 谷口大輔, 山崎直哉, 田川 努, 土谷智史, 宮崎拓郎, 永安 武. HIV 感染合併肺癌に対する胸腔鏡下肺葉切除術の 1 例. 肺癌. 2010;50:366-370.
- Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Malyapa RS, Fleshman JW, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:720-725.
- Harris HW, Schechter WP. Surgical risk assessment and management in patients with HIV disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1997;26:377-391.
- Hooker CM, Meguid RA, Hulbert A, Taylor JT, Shin J, Wrangle J, et al. Human immunodeficiency virus infection as a prognostic factor in surgical patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:405-412.
- Sanchez X, Cousins-Hodges B, Aguilar T, Gosselink P, Lu Z, Navarro J. Activation of HIV-1 coreceptor (CXCR4) mediates myelosuppression. *J Biol Chem*. 1997;272:27529-27531.
- Kivistö KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40:523-530.
- D'Jaen GA, Pantanowitz L, Bower M, Buskin S, Neil N, Greco EM, et al. Human immunodeficiency virus-associated primary lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a multi-institutional collaboration. *Clin Lung Cancer*. 2010;11:396-404.