

CASE REPORT

長期生存した human immunodeficiency virus 感染症を合併した肺原発充実型腺癌の 1 例

徳井俊也¹・谷川元昭²・近藤茂人²・井谷英敏²・笹野 元²・藤永一弥³

A Long-term Survivor of Solid Adenocarcinoma of the Lung with Concomitant Human Immunodeficiency Virus Infection

Toshiya Tokui¹; Motoaki Tanigawa²; Shigeto Kondou²; Hidetoshi Itani²; Hajime Sasano²; Kazuya Fujinaga³

¹Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, Ise Red Cross Hospital, Japan;

³Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Anjo Kosei Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Although the incidence of lung cancer in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection is increasing, the clinical course of lung cancer in HIV-infected patients is poorer than that seen in HIV-negative patients. **Case.** A 63-year-old man was referred to our hospital for further examination of a mass shadow detected on chest radiography. He was given a diagnosis of HIV infection during preoperative examinations. Highly active antiretroviral therapy was started at that time. By a percutaneous CT-guided fine-needle biopsy, the tumor was determined to be adenocarcinoma. The patient was clinically diagnosed with cT1bN0M0 stage IA disease and underwent right upper lobectomy with systematic lymph node dissection. The postoperative pathological diagnosis was solid adenocarcinoma (pT1bN1M0 stage IIA). His postoperative course was uneventful. Following surgery, the patient received 6 cycles of carboplatin (CBDCA) and vinorelbine (VNR) combination therapy. He is currently being followed up for 53 months after surgery. **Conclusion.** The result of surgical treatment and adjuvant chemotherapy following surgery in lung cancer patients with HIV infection are satisfactory as long as the performance status, organ functions and immunological status remain good.

(JJLC. 2016;56:194-198)

KEY WORDS — Solid adenocarcinoma, Primary lung carcinoma, HIV infection, Surgical treatment, Chemotherapy

Corresponding author: Toshiya Tokui.

Received October 7, 2015; accepted March 15, 2016.

要旨 — **背景.** Human immunodeficiency virus (HIV) 感染者に発症する肺癌は近年増加傾向にあるが、非 HIV 感染者の場合と比較して予後不良とされている。 **症例.** 63 歳男性。健診異常で肺癌が疑われ受診し、HIV 陽性と診断され抗 HIV 治療開始となった。CT ガイド下針生検にて肺腺癌と診断された。cT1bN0M0 stage IA の診断で、右上葉切除+リンパ節郭清術を施行した。病理診断は肺原発充実型腺癌で、pT1bN1M0 stage IIA であった。

術後経過は良好で、5 日後に独歩退院した。外来にてカルボプラチン+ビノレルビン (CBDCA+VNR) の化学療法を 6 コース施行し、4 年 5 か月経過した現在も無再発生存中である。 **結論.** HIV 感染者に発症した肺癌でも、全身状態・臓器機能に問題がなければ通常と同じように治療可能と考えられる。

索引用語 — 充実型腺癌, 原発性肺癌, HIV 感染症, 外科治療, 化学療法

はじめに

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染者に対する多剤抗ウイルス療法 (highly active antiretroviral therapy (HAART)) が標準的となった現在、HIV 感染者の死亡率は著明に減少したが、同時に死因にも大きな変化がもたらされた。特に非 AIDS 指標悪性腫瘍 (non-AIDS defining cancer (NADC)) に罹患する機会が増加し、中でも原発性肺癌を併発する例が増加している。^{1,2} 非 HIV 感染者に比べて肺癌の進行が早く予後も不良であると報告されており、全死因の 5% が肺癌で、癌による死亡の 15% が肺癌であるとの報告がある。³ 一方、治療方針に関しては明確な基準がない。今回我々は、HAART を併用して外科治療後補助化学療法を施行することで長期生存が得られた肺原発充実型腺癌の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：63 歳，男性。

主訴：健診での胸部異常陰影。

既往歴：高血圧，高脂血症，異型狭心症。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：1 日 20 本を 18～63 歳，Smoking Index=900。

現病歴：健診での胸部異常陰影にて受診し、術前検査にて HIV 感染症と診断され、感染症内科にて HAART (ホスアンプレナビル 2800 mg, アバカビル 600 mg, ラミブジン 300 mg) 開始となった。CT ガイド下針生検を施行し、肺腺癌と診断された。PET-CT 等の精査にて、右 S³ 原発・cT1bN0M0 stage IA の診断にて手術となった。

入院時現症：身長 164 cm，体重 63 kg，Performance status=0，Hugh-Jones=I，血圧=125/60 mmHg，脈拍=80/整，体温=36.4℃，身体所見に特記事項なし。

入院時検査所見：CD4 陽性リンパ球数は 379 cells/ μ l で、ウイルス量は 4.7×10^3 copies/ml であった。血算および生化学検査に異常を認めなかった。CEA=1.6，SCC=0.5，ProGRP=21，NSE=9.1 など、腫瘍マーカーに異常高値は見られなかった。心電図・心臓超音波検査・薬物負荷心筋シンチ検査に異常は認めなかった。呼吸機能検査では VC=4040 ml (109.2%)・FEV_{1.0}=2890 ml (73.4%)・DLCO=18.31 ml/min/mmHg と異常を認めなかった。

入院時胸部単純写真：CTR は 48%，鬱血所見を認めず。右上肺野に 2×1.5 cm 大の不整形で辺縁が比較的明瞭な結節影を認めた。

入院時胸部 CT (Figure 1)：両側上肺野中心に、高度な気腫状変化を認めた。右 S³ 領域に辺縁明瞭な 1.3×2.1 cm 大の腫瘍を認め、spiculation を伴っていた。胸水や腫大リンパ節は認めなかった。

入院時 PET-CT (Figure 2)：右 S³ 領域の腫瘍に一致して FDG の集積 (SUV 早期：2.2・後期：2.61) を認めた。所属リンパ節および他臓器への集積は認められなかった。

CT ガイド下針生検病理組織診断：poorly differentiated adenocarcinoma。

術前診断：右 S³ 原発肺腺癌，cT1bN0M0 stage IA。

手術所見：胸腔鏡補助下，第 4 肋間小開胸にてアプローチした。術中胸腔洗浄細胞診は陰性であった。定型的右上葉切除と ND2a-1 リンパ節郭清を施行した。

病理組織学的所見 (Figure 3)：3×2.8×2 cm 大の充実性包巣を形成した腫瘍であった。H-E 染色で、細胞は大型で比較的淡明から弱塩基性の細胞質を有し、巨大核や多核細胞も観察され核形は不整であった。核分裂像も観察された。特殊染色において TTF-1 陽性・CD-10 陰性・CK7 陽性・CK20 陰性であった。以上より肺原発充実性腺癌と診断した。リンパ節は #10・#13・#14 に転移が認

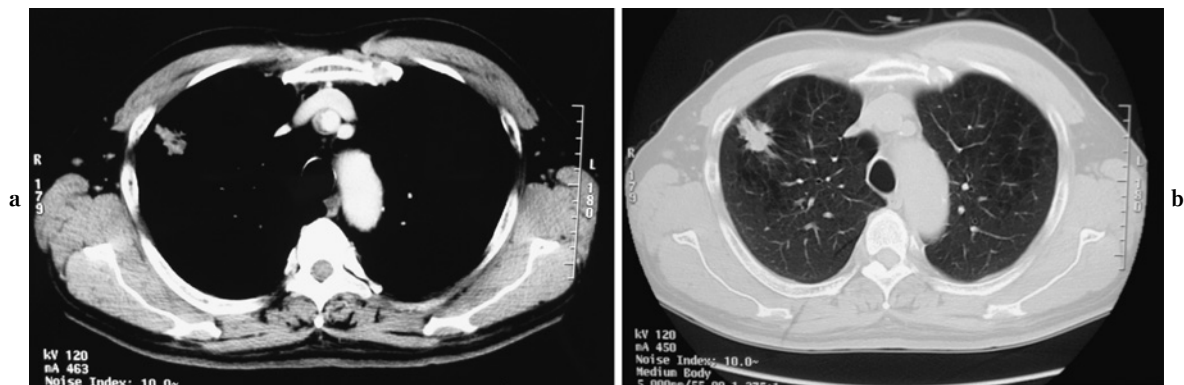


Figure 1. Chest computed tomography shows a 13×21 mm nodule with spiculation and pleural indentation in S³ of the right upper lobe. The mediastinal lymph nodes are not swollen (**a**: Mediastinal window, **b**: Lung window).

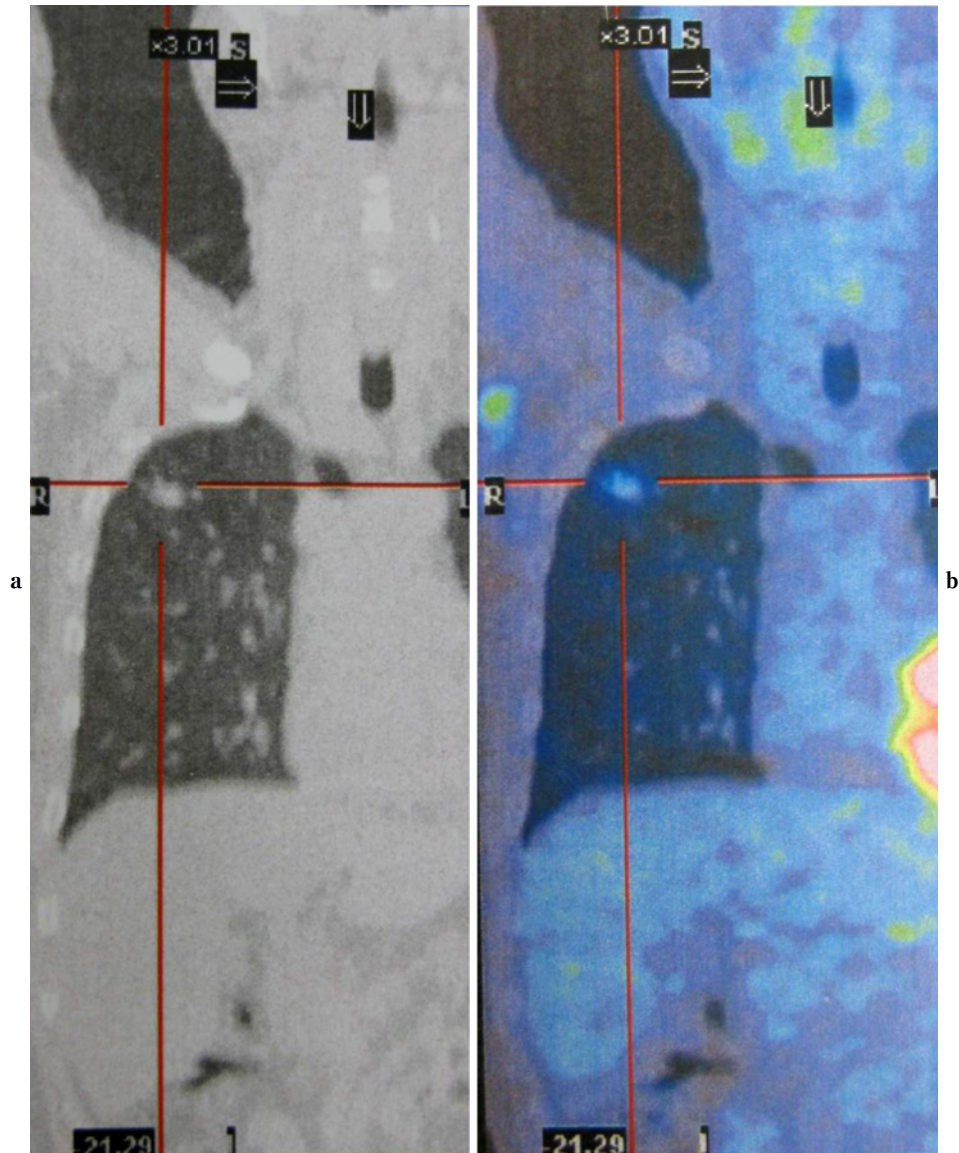


Figure 2. A PET scan image showing the positive accumulation of FDG in the right upper lobe nodule, but not in the thoracic spine or other organs (**a**: CT, **b**: FDG-PET).

められ、pI0, Ly0, V0, PLC(-), R0, pT1bN1M0 stage IIA と診断した。

術後経過：経過は良好で、術後5日目に独歩退院できた。術後2か月後から4か月間をかけてCBDCA + VNR (カルボプラチン：AUC 5・ピノレルビン：25 mg/m²) を6コース施行し、G2以上の非血液毒性・G3以上の血液毒性は見られなかった。化学療法開始時点での白血球数は4800/μl、好中球数は2900/μl、CD4陽性リンパ球数は442 cells/μl、HIV1-RNA/リアルタイムPCRでウイルス量は検出未満であった。化学療法終了後のCD4陽性リンパ球数は484 cells/μlであった。術後4年5か月経過した現在、無再発生存中である。現在CD4陽性リンパ球

数は657 cells/μl、HIV1-RNA/リアルタイムPCRでウイルス量は検出未満である。

考 察

HIV感染症は、HAARTの進歩に伴い制御可能な疾患となり長期生存も可能となってきた。この結果、今まで問題とされてきた日和見感染症やカポジ肉腫・非ホジキンリンパ腫・原発性脳リンパ腫・浸潤性子宮頸癌といったAIDS指標悪性腫瘍(AIDS defining cancer (ADC))の割合は減少し、NADCの占める割合が増加するとともに予後を規定する因子となってきた。⁴ NADCには肛門癌・ホジキンリンパ腫・原発性肺癌・肝細胞癌・精巣腫

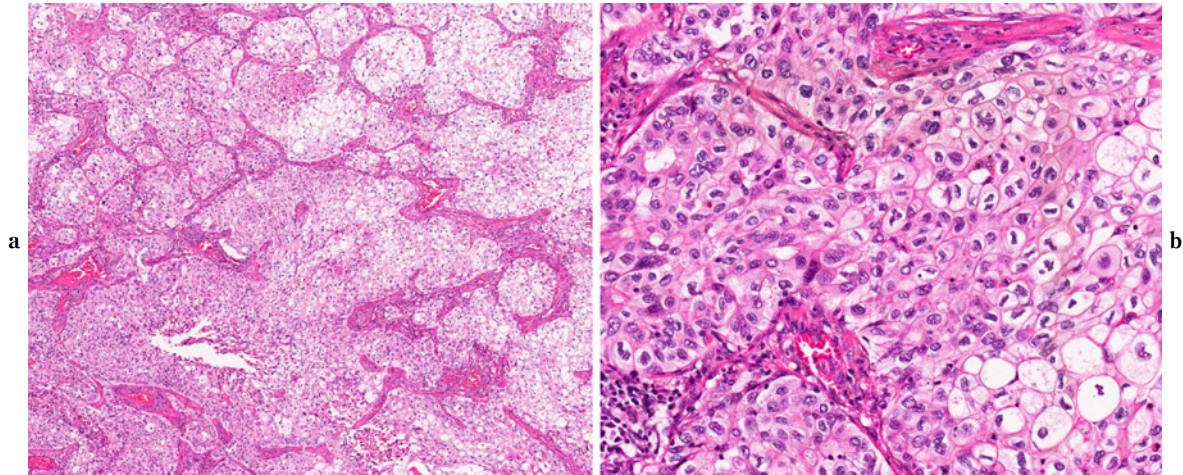


Figure 3. Hematoxylin-eosin findings. Almost 90% of the cancer cells are clear cells (**a**: 40 \times). The nuclei are large and some cells are polynucleated, and the cytoplasm is eosinophilic in some areas and contains clear cytoplasm in others, with the latter being dominant (**b**: 400 \times).

瘍・頭頸部癌・多発性骨髄腫などが含まれるが、中でも肺癌は最も致命的な疾患であり、³罹患率も増加している。^{1,2} 一般的には非 HIV 感染者と比較して肺癌の進行が早く、予後不良とされている。Pakkala らの報告⁵では、HIV 感染者の肺癌予後は 1~10 か月程度であり、HAART が標準治療となった後も 5.2~8.1 か月（非小細胞癌 5 か月・小細胞癌 7 か月）と、非 HIV 感染者の IV 期非小細胞肺癌生存期間中央値 11~14 か月にも及ばない。HIV 感染者の肺癌予後が不良な原因として、その生物学的特性・抗癌剤と抗 HIV 治療薬併用に伴う効果の減弱や副作用の増強・治療に伴う合併症などが考えられているが、⁶ いまだ明確な結論はない。治療に関しての十分なデータは不足しており、現時点では非 HIV 感染者の肺癌治療に準じて行われている。手術適応は、免疫状態にかかわらず、全身状態が安定しており病変が局所に限定されていれば適応とすべきとの意見が多い。^{7,9} この際注意すべき事項として、リンパ節の過小評価がある。HIV 感染者では CD4 陽性リンパ球の減少に関連し、リンパ節腫大を伴いにくいことが考えられ、⁷ 本邦の報告例でもその多くで術後の病期がアップステージしていた。^{8,9} 本症例においては PET 検査も施行したが、術前 N1 評価を得ることができなかった。組織型では肺腺癌 (36~67%) が最も多く、次いで扁平上皮癌 (17~30%)・大細胞癌 (0~19%)・小細胞癌 (6~14%) で、その他は分類不能例であった。¹⁰⁻¹³ HIV 感染症を合併した症例に対して化学療法を導入する際の問題点は、抗癌剤と HAART 治療薬（非逆転写酵素阻害薬・プロテアーゼ阻害薬）との相互作用に起因する副作用の増強または作用の減弱があげられる。一般にプロテアーゼ阻害薬は薬物代謝酵素 CYP4503A4 を阻害する作用を有するために、

この酵素で代謝されるビンクリスチンやパクリタキセルといった抗癌剤の血中濃度が上昇して重篤な副作用を起すことがある。特にリトナビルはこの作用が強く、副作用を増大する危険性が高い。¹⁴ さらに、非 HIV 感染者に比較して造血機能が劣ることが知られており、¹⁵ 遷延する骨髄抑制から化学療法を完遂できなくなることも少なくない。一方 HAART は原則内服治療であるため、化学療法導入による悪心・嘔吐や食欲不振といった消化器系の副作用が一度生じてしまうと HAART の継続が困難になってしまうことが懸念される。残念ながら術後補助化学療法におけるレジメンや至適投与量に関する臨床試験報告はなく、明確な指針は定められていない。しかし本邦においても、HAART を継続しながら外科治療・術後補助化学療法を安全に施行し、非 HIV 感染者同等の成績を得られたとする報告が認められるようになってきている。^{8,9} 本症例では、全身状態良好でかつ限局した病変であったため、積極的に根治的外科治療ならびに術後補助化学療法を行い、有害事象を認めることもなく 4 年 5 か月の間無再発生存という良好な成績を得ることができた。HIV 感染症を合併した肺癌に対する治療方針ならびに管理については、明確な方針は確立していない。しかし、感染症専門医・呼吸器専門医・腫瘍専門医が協力して専門的管理を行えば、非 HIV 感染者同様の積極的な治療は安全に施行でき、同等の長期予後も期待できるものと考えられる。

結 語

非常に珍しい肺原発充実型腺癌を合併した HIV 感染者に対して、定型的肺癌根治術と術後補助化学療法を行うことで、良好な長期予後を得ることができた 1 例を経

験したので報告をした。HIV 感染者に対しても、全身状態に十分注意して相互に協力し合い多方面から専門的治療を行えば、HAART を併用して非 HIV 感染者の肺原発充実型腺癌と同等の治療が可能であった。

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.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:753-762.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001;285:1736-1745.
- Spano JP, Costagliola D, Katlama C, Mounier N, Oksenhendler E, Khayat D. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol*. 2008;26:4834-4842.
- Pakkala S, Ramalingam SS. Lung cancer in HIV-positive patients. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1864-1871.
- 渡邊景明, 大熊裕介, 細見幸生, 田部井勇助, 加藤 冠, 岡村 樹. 長期生存した Human immunodeficiency virus-1 感染症を合併した上皮成長因子受容体野生型進行非小細胞肺癌の 1 例. 日呼吸誌. 2013;2:405-409.
- 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.
- 鈴木繁紀, 堀尾裕俊, 羽藤 泰, 原田匡彦, 大熊裕介, 比島恒和. 術後補助化学療法を施行した HIV 感染症合併肺癌の 2 例. 肺癌. 2012;52:284-289.
- 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.
- Brock MV, Hooker CM, Engels EA, Moore RD, Gillison ML, Alberg AJ, et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:47-55.
- Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, Nelson M, Shah P, Cox S, et al. Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer*. 2003;89:457-459.
- 味澤 篤. HIV と肺がん. *The Journal of AIDS Research*. 2011;13:13-19.
- 加藤哲朗. 非 AIDS 指標悪性腫瘍. HIV 感染症と AIDS の治療. 2011;2:34-40.
- 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.