

CASE REPORT

治療抵抗性の HIV 感染合併進行肺癌の 1 例

宮本一平^{1,2}・清水哲男¹・横田 峻^{1,2}・山川祐司²・
櫻中晴康²・伊藝孔明^{1,2}・岡本直樹^{1,2}・権 寧博¹

A Case of Treatment-resistant Advanced Lung Cancer
in a Patient with HIV Infection

Ippei Miyamoto^{1,2}; Tetsuo Shimizu¹; Shun Yokota^{1,2}; Yuji Yamakawa²;
Haruyasu Sakuranaka²; Koumei Igei^{1,2}; Naoki Okamoto^{1,2}; Yasuhiro Gon¹

¹Respiratory Medicine, Nihon University Itabashi Hospital, Japan; ²Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Antiretroviral therapy has been introduced to improve the prognosis of patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection, and as a result, non-AIDS-defining cancer (NADC) may affect the prognosis. It has been shown that lung cancer patients with HIV progress faster in comparison to patients without HIV, and have a poor prognosis; however, there is no specific treatment protocol for lung cancer in patients with HIV. **Case.** The patient was a 55-year-old man who was diagnosed with advanced lung adenocarcinoma and infected with HIV. Platinum-based chemotherapy was administered, but the effect was poor, and docetaxel was started as the next treatment. He then showed prolonged myelosuppression, and his general condition worsened, making it difficult to continue chemotherapy. **Conclusion.** We report a case of advanced lung cancer in a patient with HIV infection. It is hoped that standard chemotherapy for advanced lung cancer with HIV infection will be established.

(JLCC. 2022;62:1033-1037)

KEY WORDS — Lung cancer, Human immunodeficiency virus infection, Chemotherapy, Immunotherapy

Corresponding author: Ippei Miyamoto.

Received March 28, 2022; accepted August 10, 2022.

要旨 — **背景.** 抗レトロウイルス治療が導入され human immunodeficiency virus (HIV) 感染症患者の予後が改善した一方で、非 AIDS 指標悪性腫瘍が予後に影響するようになってきた。HIV 感染合併肺癌は非 HIV 感染症例と比較し進行が早く、予後不良とされているが HIV 感染合併肺癌に関する特異的治療プロトコルは存在しない。**症例.** 55 歳、男性。肺腺癌(臨床病期 T1aN3M1c)と診断し、また化学療法施行前の血液検査所見で HIV 抗体陽性であり HIV 感染が判明した。一次治療でプラチナ製

剤併用療法を導入するも効果が乏しく、二次治療としてドセタキセルを導入した。投与後骨髄抑制が遷延、全身状態も増悪し化学療法の継続は困難と判断した。その後、心嚢液増悪に伴う心タンポナーデを発症し永眠された。**結論.** 治療抵抗性の HIV 感染合併進行肺癌を経験した。HIV 感染合併進行肺癌に対する標準化学療法の確立が望まれる。

索引用語 — 肺癌, HIV 感染症, 化学療法, 免疫療法

¹日本大学医学部附属板橋病院呼吸器内科; ²東京都保健医療公社豊島病院呼吸器内科.

論文責任者: 宮本一平.

受付日: 2022 年 3 月 28 日, 採択日: 2022 年 8 月 10 日.

はじめに

抗レトロウイルス治療 (antiretroviral therapy: ART) 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 (non-AIDS-defining cancer: NADC) の割合が増加し同時に死因も大きく変化させた。¹

NADC のうち肺癌合併例 (HIV 合併肺癌) は非 HIV の肺癌症例と比較し進行が早く、予後不良とされている。NADC の全死因の 5%、全がん死亡の 15% が肺癌である。² それにも関わらず根治不能な HIV 感染合併 IV 期肺癌に対する薬物療法の標準治療が確立していない。今回背景疾患で HIV 感染があり、比較的若年でありながらも治療抵抗性の肺癌症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：55 歳，男性。

主訴：呼吸困難，胸痛。

既往歴：高血圧症，狭心症。

喫煙歴：20 本/日，30 年間。

現病歴：胸痛・呼吸困難感を主訴に循環器内科を受診し、虚血性心疾患の疑いで心臓超音波検査を施行したところ心嚢液貯留を認めた。心嚢液貯留の原因精査目的で施行した胸部 CT で右上葉に結節影を認め、精査加療目的に当科入院となった。

入院時現症：身長 179 cm，体重 60 kg，体温 37.1℃，血圧 133/48 mmHg，脈拍数 95 回/分，SpO₂ 96% (室内気)，心雑音なし，呼吸音清，両下腿浮腫なし。その他特記すべき所見なし。Performance status (PS) 0。

入院時検査所見 (Table 1)：腫瘍マーカーは SLX 85 IU/ml，CYFRA 6.2 ng/ml と軽度高値であった。HIV 抗体陽性，HIV-RNA 高値，CD4 陽性リンパ球数の低下を認めた。

入院時 CT (Figure 1)：右肺尖部に 18 mm×20 mm 大の結節影の他，縦隔リンパ節の腫大 (肺動脈浸潤を認めた)，右胸水，心嚢液貯留，両側副腎腫瘍を認めた。

骨シンチグラフィ：異常集積は認めなかった。

頭部 MRI：多発脳転移の所見を認めた。

入院後経過 (Figure 2)：気管支鏡検査で超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration; EBUS-TBNA) を行い，肺腺癌と診断した。臨床病期は T1aN3M1c stage IVB でありドライバー遺伝子変異は EGFR(-)，ALK(-)，また PD-L1 発現率は不明であった。腫大縦隔リンパ節が肺動脈浸潤を認めておりベバシズマブなどの血管新生阻害薬の使用は困難と考え、化学療法はカルボプラチン (目標 AUC 5, day 1) + ペメトレキセド (500 mg/m², day 1) を選択した。HIV 感染症に関しては感染症内科に相談し、ART と肺癌化学療法の相互作用などの点から早急に ART を導入する意義に乏しく、導入しない方針とした。化学療法の有害事象としては grade 4 の好中球減少を認

Table 1. Clinical Data

[Peripheral blood]		[Biochemistry]	
Red blood cells	4.14×10 ⁶ /μl	Total protein	6.4 g/dl
Hemoglobin	11.6 g/dl	Albumin	4.0 g/dl
Platelet count	20.8×10 ⁴ /μl	BUN	14.9 mg/dl
White blood cells	6,300/μl	Creatinine	0.67 mg/dl
Neutrophils	68%	CRP	0.40 mg/dl
Lymphocytes	23.4%	AST	15 IU/l
CD4+ T cells	304/μl	ALT	26 IU/l
		LDH	175 IU/l
[Tumor markers]		[Infection]	
CEA	3.32 ng/ml	HIV Ab	positive
SLX	85 IU/ml	HIV RNA	3.8×10 ⁴ copy/ml
Pro-GRP	46.0 pg/ml	HBs Ag	negative
CYFRA	6.2 ng/ml	HCV Ab	negative

CD4+ T cells, cluster of differentiation 4 positive T cells; CEA, carcinoembryonic antigen; SLX, sialyl Lewis-x antigen; Pro-GRP, progastrin releasing peptide; CYFRA, cytokeratin 19 fragment; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; HIV Ab, human immunodeficiency virus antibody; HIV RNA, human immunodeficiency virus ribonucleic acid; HBs Ag, hepatitis B surface antigen; HCV Ab, hepatitis C virus antibody.

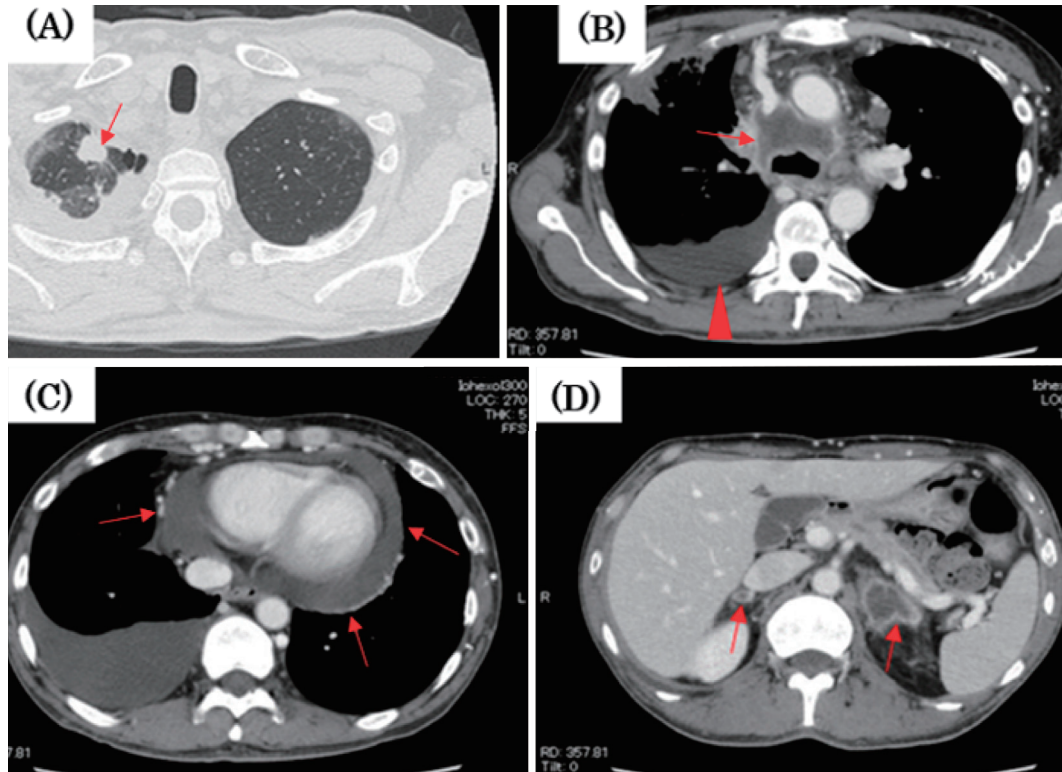


Figure 1. (A) Chest computed tomography shows an 18×20 mm nodule with pleural indentation in S1 of the right lung apex (arrow). (B) Chest computed tomography shows swelling of the mediastinal lymph nodes (arrow) and right pleural effusion (arrowhead). (C) Chest computed tomography shows pericardial effusion (arrows). (D) Chest computed tomography shows bilateral adrenal metastasis (arrows).

めるのみであった。後に施行した効果判定のCTで左副腎転移増大、右肺上葉の結節影増大を認め progressive disease (PD) と判断した。その際の PS は 2 であり、二次治療としてドセタキセル (60 mg/m², day 1) を選択した。有害事象として grade 3 の好中球減少を認めた。効果判定のCTで原発巣の増大はなく stable disease (SD) と判断した。ドセタキセル 2 コース目の投与を予定していたが汎血球減少が遷延し、骨髓生検を施行するも所見は骨髓低形成のみでドセタキセルによる骨髓抑制に矛盾しない所見であった。徐々に全身状態は増悪し PS は 4 と低下し、これ以上の化学療法の継続は困難と判断した。HIV 感染の病勢やその他感染の併発は認めなかったが腫瘍病勢増悪による心嚢液の増加を認め、それに伴う心タンポナーデを発症し第 97 病日に永眠された。

考 察

ART の進歩によって AIDS 指標悪性腫瘍 (AIDS defining cancer ; ADC) が減少した一方で HIV 感染症が慢性化することによって NADC は倍増し、中でも肺癌の致死率は高い。¹ さらに HIV によってコードされる

negative factor (Nef) は viral interleukin-6 を誘導し、それによる血管新生と腫瘍形成が相乗的に促進されることで肺組織の癌化・増悪が生じる可能性があり HIV 感染自体が独立した肺癌発症のリスク因子であることが示されている。³⁻⁵ 以上より、HIV 感染合併肺癌は非 HIV 症例と比較しより発症と進行が早く、特に進行肺癌に関しては治療抵抗性であり予後不良とされている。また HIV 感染患者の造血機能は低下しており、プラチナ製剤併用化学療法といった強力な治療や従来の殺細胞性抗悪性腫瘍薬を十分量使用することは困難になる。⁶ さらに、HIV 治療で使用する ART の中でプロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitor ; PI) や非核酸系逆転写酵素阻害薬 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; NNRTI) の一部はチトクローム P450 (CYP) の活性を阻害する作用があり、CYP3A4 で代謝されるパクリタキセルやドセタキセルといった抗癌剤と PI や NNRTI の併用は抗癌剤の副作用を増強・遷延させうる。⁷ このことから HIV 治療自体が肺癌化学療法の薬剤選択に影響を与えており、HIV 感染合併肺癌が予後不良であると考えられる一因である。以上の点や治療症例数・成功数が足りないと

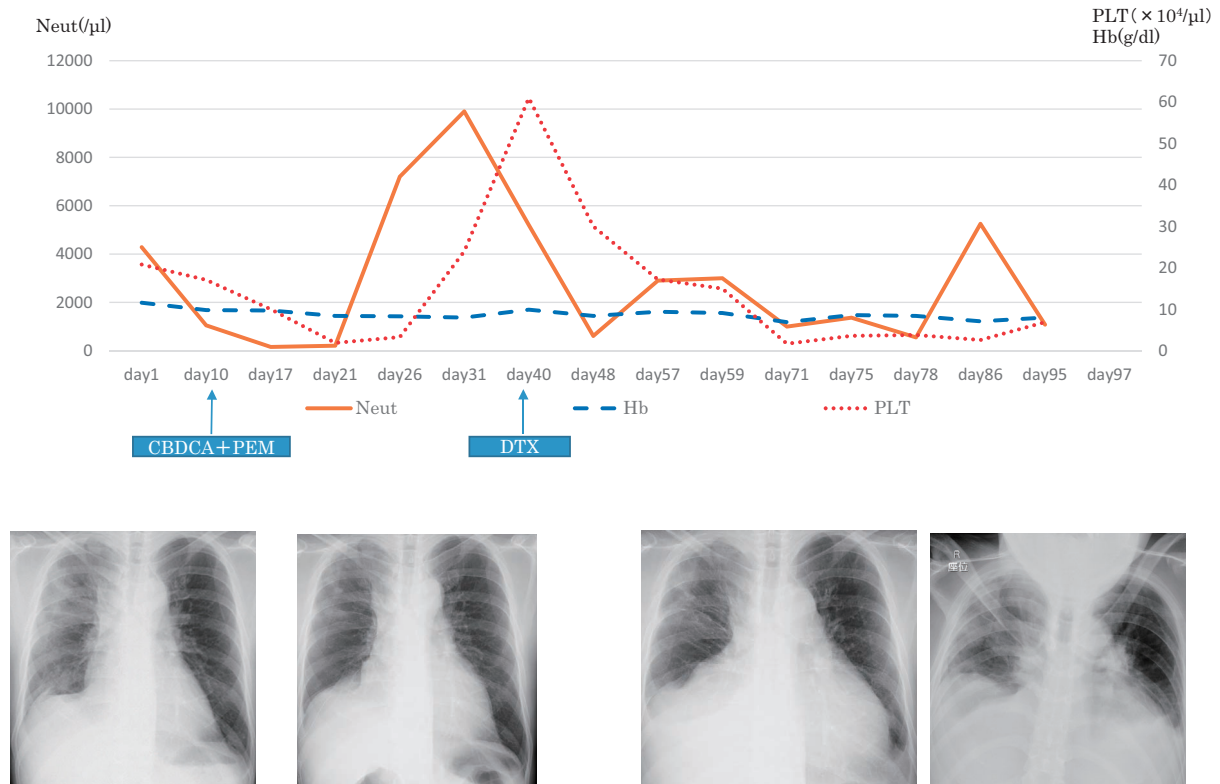


Figure 2. Progress of chest X-ray and clinical course. Neut, neutrophils; Hb, hemoglobin; PLT, platelet; CBDCA, carboplatin; PEM, pemetrexed; DTX, docetaxel; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor.

いった点からも現時点で HIV 感染合併進行肺癌に対する薬物療法の標準治療が確立しておらず治療は非常に困難である。本症例は 55 歳と比較的若年で一次治療開始当初の PS は 0 と良好であったにも関わらず、いずれの抗癌剤に対しても治療抵抗性であり急激な腫瘍進行から死に至った。もとより化学療法抵抗性の腫瘍であった可能性も考えるが、Nef は癌抑制遺伝子である p53 を抑制する作用も有しており、腫瘍アポトーシスが抑制され化学療法に対する抵抗性を生じた可能性も否定できない。⁵

しかし近年肺癌化学療法は目覚ましい進歩を遂げており、特に免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors ; ICIs) が導入されて以降はその単剤使用や他の細胞障害性抗癌剤との併用で良好な予後が得られるようになった。HIV 感染は CD4 陽性 T 細胞数の低下と機能不全の双方を惹き起こすが、そのみでなく CD8 陽性 T 細胞に発現する programmed cell death protein 1 (PD-1) や cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) といった抑制性免疫補助受容体の作用増強を惹き起こし、腫瘍免疫回避作用を増強させる機序が示されている。⁸ ICIs は CD8 陽性 T 細胞に発現される抑制性免疫補助受容体に作用して抗腫瘍免疫活性を増強させるため、これらの薬剤の使用は HIV に感染した肺癌患者

にとって有効である可能性が考えられている。Lavoléらによると ICIs での治療を行った HIV 感染合併進行非小細胞肺癌患者の治療効果は非 HIV 症例と同様であると報告している。⁹ 本症例は IMpower150 試験や KEYNOTE-189 試験で推奨されるようになった ICIs とプラチナ製剤併用レジメンが臨床導入される以前の症例であったことや、PD-L1 発現率が不明であったことからペムプロリズマブ単剤使用は適応外であり一次治療としてカルボプラチン+ペメトレキセドを選択した。二次治療においては当時のガイドラインに沿ってドセタキセルを選択した。¹⁰ しかし CheckMate057 試験でニボルマブがドセタキセルと比較し主要項目の overall survival (OS) と副次評価項目の奏効率で有意に良好であった結果や HIV 感染合併肺癌の機序を考慮すると、PS 2 であってもニボルマブを選択すべきであった可能性はある。いずれにせよ通常の肺癌における臨床試験の除外基準に HIV 感染が含まれており、HIV 感染合併進行肺癌に対する薬物治療の選択は困難である。しかし近年 HIV 陽性患者の進行性非小細胞肺癌患者に対する二次治療以降のニボルマブの有効性・安全性を検証した第 2 相の CHIVA2 試験が実施された。主要評価項目である disease control rate (DCR) が 62.5% であり、治療経過にお

ける重篤な有害事象や日和見感染の報告はなく有効性・安全性に関して良好な結果が示された。¹¹ ICIはHIV感染合併肺癌の治療に関して有用となっていく可能性が高く、今後の大規模臨床試験でさらなる有用性の確立が望まれる。

結 語

治療抵抗性のHIV感染合併進行肺癌を経験した。ICIsはHIV感染合併肺癌に対し作用機序から有効性・安全性が期待されており、今後の大規模臨床試験でHIV感染合併進行肺癌に対する標準化学療法の確立が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Pakkala S, Ramalingam SS. Lung cancer in HIV-positive patients. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1864-1871.
2. 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.
3. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS*. 2012;26:1017-1025.
4. Sigel K, Makinson A, Thaler J. Lung cancer in persons with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12:31-38.
5. Santerre M, Chatila W, Wang Y, Mukerjee R, Sawaya BE. HIV-1 Nef promotes cell proliferation and microRNA dysregulation in lung cells. *Cell Cycle*. 2019;18:130-142.
6. Moses AV, Williams S, Heneveld ML, Strussenberg J, Rarick M, Loveless M, et al. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. *Blood*. 1996;87:919-925.
7. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, Granda BW, Duan SX, Fogelman SM, et al. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochrome P450: high risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:106-111.
8. Frega S, Ferro A, Bonanno L, Guarneri V, Conte PF, Pasello G. Lung Cancer (LC) in HIV Positive Patients: Pathogenic Features and Implications for Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1601.
9. Lavolé A, Guihot A, Veyri M, Lambotte O, Autran B, Cloarec N, et al. PD-1 blockade in HIV-infected patients with lung cancer: a new challenge or already a strategy? *Ann Oncol*. 2018;29:1065-1066.
10. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2016年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 金原出版; 2016.
11. Lavole A, Mazieres J, Schneider S, Brosseau S, Kiakouama L, Greillier L, et al. Assessment of nivolumab in HIV-Infected patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy. The IFCT-1602 CHIVA2 phase 2 clinical trial. *Lung Cancer*. 2021;158:146-150.