

●症 例

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

渡邊 景明^a 大熊 裕介^a 細見 幸生^a
田部井勇助^b 加藤 冠^c 岡村 樹^a

要旨：症例は 62 歳，男性。2003 年 5 月に後天性免疫不全症候群（AIDS）と診断され，その後，抗 Human immunodeficiency virus（HIV）療法を導入されていた。2009 年 9 月，胸部 CT 検査で，右上葉 S2b に 2.7 cm の結節を認め，経気管支肺生検にて肺腺癌と診断された。臨床病期 T1bN0M1b（BRA），IV 期であった。その後，抗 HIV 療法を併用し，化学療法とともに脳転移に対する放射線治療を行い，43ヶ月以上経過し治療中である。HIV-1 感染症を合併した進行非小細胞肺癌は，適切な治療管理のもと，非 HIV 症例と同様の化学療法を行うことにより，同等の生存が期待される。

キーワード：非小細胞肺癌，HIV 感染症，抗ウイルス療法

Non-small cell lung cancer, Human immunodeficiency virus infection,
Highly active antiretroviral therapy

緒 言

Human immunodeficiency virus（HIV）感染症を合併した肺癌は全生存期間が 5.2～8.1ヶ月（全病期）で予後は不良¹⁾と考えられ，非 HIV 症例（IV 期非小細胞肺癌の生存期間中央値は 11～14ヶ月）と同等の生存をした報告例は少ない。今回，HIV-1 感染症を合併した進行非小細胞肺癌で長期生存を得られた 1 例を経験したため，報告する。

症 例

患者：62 歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：25 歳時，梅毒。56 歳時，後天性免疫不全症候群（AIDS）[ニューモシスチス肺炎（pneumocystis pneumonia：PCP），サイトメガロウイルス（cytomegalovirus：CMV）肺炎，カポジ肉腫]。その他，抗 HIV 療法に合併した肝機能異常，耐糖能異常，脂質異常症を

指摘されていた。

家族歴：呼吸器疾患，がん家族歴なし。

喫煙歴：40～60 本/日×33 年（19～52 歳）。10 年前より禁煙。

飲酒歴：機会飲酒。

職業歴：事務系。アスベスト曝露歴なし。

ペット飼育歴：なし。

内服薬：エファビレンツ（efavirenz：EFV），エムトリシタピン/テノホビル・ジソプロキシル（emtricitabine-tenofovir disoproxil：TDF/FTC），プラバスタチンナトリウム（pravastatin sodium）。

現病歴：2003 年 5 月，PCP と CMV 肺炎を発症し，他院にて AIDS と診断された。抗 HIV 療法 [サンルブジン（sanilvudine：d4T）+ラミブジン（lamivudine：3TC）+EFV] を導入された。同年 9 月，がん・感染症センター都立駒込病院感染症科紹介受診し，放射線治療部にて扁桃腺のカポジ肉腫に対して放射線治療（30 Gy/15 fr）を行った。以後，当院にて治療を継続し，CD4 細胞数は 500/μl 以上，HIV-1 のウイルス量は 50 copies/μl 以下にて経過観察されていた。2009 年 9 月，胸部単純写真で 2008 年 8 月より指摘されていた右上肺野の結節陰影が増大してきた（Fig. 1a）ため，呼吸器内科を初診した。

初診時現症：体温 36.2℃，脈拍 70/min・整，血圧 140/80 mmHg，動脈血酸素飽和度 96%（室内気），performance status（PS）0（ECOG），眼球結膜貧血なし，

連絡先：大熊 裕介

〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22

^aがん・感染症センター都立駒込病院呼吸器内科

^b日本赤十字社医療センター脳神経外科

^c東京健生病院内科

(E-mail: y-okuma@cick.jp)

(Received 29 Oct 2012/Accepted 19 Feb 2013)



Fig. 1 (a) Chest radiography demonstrates a nodule in the right upper lung field that increased in size from August 2008 to September 2009. (b) Chest computed tomography shows a nodule with spiculation and pleural indentation in S2 of the right upper lung lobe.

眼瞼結膜黄染なし，頸部・鎖骨上リンパ節など体表リンパ節は触知せず，心音・呼吸音に異常所見なし，下腿浮腫なし，ばち指なし，神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血液・生化学検査では，以前から指摘されていたように，抗 HIV 療法に合併した軽度肝機能異常，脂質異常，耐糖能異常を認めた以外は異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーでは，CEA 3.9 ng/ml (基準値 0~5 ng/ml) は正常範囲内であったが，ProGRP 88.4 pg/ml (基準値 0~46 pg/ml) の上昇がみられた。CD4 細胞数は 682/ μ l，HIV-RNA 50 copies/ μ l 以下であった。各種真菌検査は陰性だった。

臨床診断：胸部造影 CT を施行し，右上葉 S2b 胸膜直下に，辺縁に spiculation，胸膜陥入を伴う 27 mm \times 16 mm 大の不整形結節を認めた。明らかな腫大リンパ節は認めなかった (Fig. 1b)。頭部造影 MRI を施行し，左頭頂葉に数ミリメートル大の小結節を 1 個認めた (Fig. 2)。経気管支肺生検の結果，腫瘍細胞は不規則な腺腔を形成しながら浸潤性に増殖しており，肺腺癌の所見を認めた (Fig. 3)。全身骨シンチグラフィーを施行したが，明らかな骨転移を疑う所見は認めなかった。上皮成長因子受

容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子変異の検討では遺伝子変異は認められなかった。以上より，肺腺癌 EGFR 遺伝子野生型，臨床病期 T1bN0M1b (BRA)，Stage IV と診断した。

治療経過：2009 年 10 月から 2010 年 1 月まで，シスプラチン/ペメトレキセド療法 [cisplatin 75 mg/m² (day 1, 3 週間ごと)/pemetrexed 500 mg/m² (day 1, 3 週間ごと)] を計 5 サイクル施行した。治療経過中，Grade 2 の悪心を認めた以外は特記すべき血液・非血液毒性を認めなかった。治療効果としては，40% 縮小し，部分奏効であった。治療終了後，外来経過観察としたが，2010 年 5 月，原発巣と脳転移巣のいずれも増悪を認めた。同年 6 月，化学療法に先行し，他院にて脳転移巣 3ヶ所に対して γ -ナイフ (22 Gy) にて治療を行った。2010 年 6 月から 2011 年 6 月まで，ドセタキセル療法 [docetaxel 60 mg/m² (day 1, 3 週間ごと)] を計 16 サイクル，途中減量しながら継続した。治療効果としては，stable disease (SD) であった。2011 年 6 月，原発巣の再度増大を認め，脳にも新規病変が出現したため 2ヶ所の脳転移巣に対し，サイバーナイフ (23 Gy) を施行，同年 6

Table 1 Laboratory findings on admission

Complete blood count		ALP	312 IU/L
WBC	7,600/ μ l	CK	212 IU/L
CD4	682/ μ l	T-chol	204 mg/dl
Hb	14.7 g/dl	TG	182 mg/dl
Hct	44.1%	Glu	127 mg/dl
Plt	40.5×10^3 / μ l	HbA1c (JDS)	5.8%
Biochemistry		CRP	0.2 mg/dl
TP	7.8 g/dl	HIV-RNA	<50 copies/ μ l
T-Bil	0.3 mg/dl	β -D-Glucan	<3.9 pg/ml
BUN	15 mg/dl	Anti- <i>Cryptococcus</i> Ag	(-)
Cr	0.8 mg/dl	Anti- <i>Aspergillus</i> Ag	(-)
UA	6.1 mg/dl	Tumor marker	
Na	142 mEq/L	CEA	3.9 ng/ml
Cl	107 mEq/L	SCC	0.6 ng/ml
K	4.1 mEq/L	CYFRA	1.3 ng/ml
AST	42 IU/L	NSE	5.0 ng/ml
ALT	71 IU/L	ProGRP	88.4 pg/ml
LDH	140 IU/L	CEA	3.9 ng/ml

月より、エルロチニブ療法 (erlotinib 150 mg/日) を開始した。約4ヶ月で再燃したため、ティーエスワン療法 (TS-1 60 mg 1日2回, 2週投与1週休薬) を開始, 1ヶ月で脳転移巣の増大を認めたため, 全脳照射 (35 Gy/14 fr) を施行した。2012年1月より, 5th-line therapy としてアムルピシン療法 (amrubicin 35 mg/m² (day 1, 2, 3, 3週間ごと)) を開始し, 計8サイクル行い, 増悪, 同年7月より, イリノテカン療法 [irinotecan 100 mg/m² (day 1, 8, 15, 4週間ごと)] を計5サイクル行い, 増悪を認め, 同年12月より, 7th-line therapy としてゲムシタピン療法 [gemcitabine 1,000 mg/m² (day 1, 8, 15, 4週間ごと)] を開始した。2013年6月時点で, 化学療法開始後43ヶ月を経過し, 治療継続している。また, 認知機能障害も認めていない。

考 察

1996年以降, 抗ウイルス薬の開発と多剤併用抗 HIV 療法 (highly active antiretroviral therapy : HAART) の普及により, HIV 感染者の予後は劇的に改善した²⁾³⁾。その結果, 日和見感染症やカポジ肉腫, 原発性中枢神経リンパ腫, 非ホジキンリンパ腫, 浸潤性子宮頸癌といった, AIDS 指標悪性腫瘍の割合は減少し, AIDS 指標疾患ではない悪性腫瘍 [非 AIDS 指標悪性腫瘍 (non-AIDS defining cancer)] の占める割合が増加し, 予後を規定するようになった⁴⁾。米国での HIV 感染患者でのがんの発生状況は, AIDS 指標悪性腫瘍 (カポジ肉腫, 非ホジキンリンパ腫, 子宮頸癌) の割合が, 88.9% (1991~1995年) から 49.6% (2001~2005年) に大幅に減少し

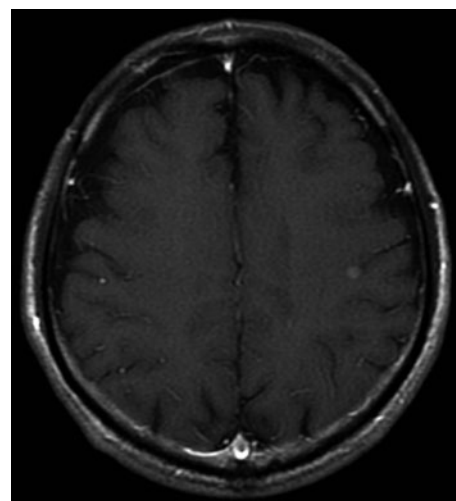


Fig. 2 Magnetic resonance imaging of the head demonstrates small nodules in the left occipital lobe.

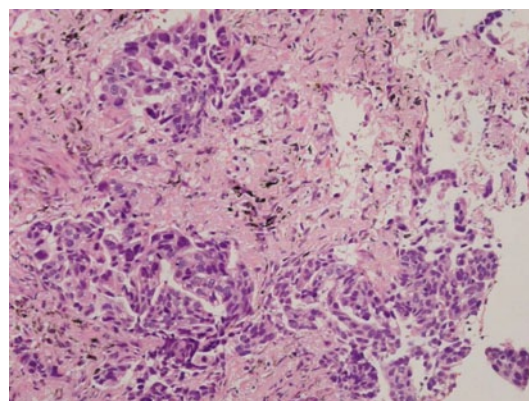


Fig. 3 A histopathological examination with hematoxylin-eosin staining showing adenocarcinoma of the lung.

たのに対し, 非 AIDS 指標悪性腫瘍 (肺癌, 乳癌, 消化器癌など) の割合は, 8.2% (1991~1995年) から 48.3% (2001~2005年) に大幅に増加している。なかでも, 肺癌の割合は, 2.2% (1991~1995年) から 9% (2001~2005年) と有意に増加しており, 非 HIV 指標悪性腫瘍のなかでは, 最も多い悪性腫瘍となっている⁵⁾。HIV 感染症を合併した肺癌は, 欧米からの報告が多く, 米国では稀な合併症ではなくなってきている。また, 欧州では各国で調査が行われ, 数十例程度が報告されている。我が国からは, 症例報告とケースシリーズにとどまっており, 調査は行われていないため実態を把握できていないものの, 欧州と同程度の患者数と考えられる。当院での HIV 感染症患者の死因の割合でも, 非 AIDS 指標悪性腫瘍による死亡者は増加しており, 欧米と同様の傾向が認められる。当院で 2003~2008 年の間に死亡した HIV

感染症患者 49 人のうち、非 HIV 指標悪性腫瘍による死亡者は 16 人 (32.7%) を占め、肺癌による死亡者数は 2 人 (4.1%) となっている。HIV 感染症患者の肺癌リスクは、非 HIV 感染症患者と比較すると、1.5~4.5 倍と報告されている⁶⁾。また、複数のコホート研究のメタ解析での標準化罹患比 (standardized incidence ratio : SIR) は 2.72 (95% 信頼区間 : 1.91~3.87) と報告され⁶⁾、HIV 感染症患者は、肺癌の高リスク集団といえる。原因については、喫煙率が高いこと、呼吸器感染症、慢性炎症、栄養不足になりやすいことが挙げられている⁶⁾。

HIV 感染症を合併した肺癌の臨床的特徴は、非 HIV 感染症合併肺癌と比較して、発症年齢が約 10 年若く、進行例が多い (75~90%) という特徴がある⁷⁾。HIV 感染症と診断されてから肺癌と診断されるまでの期間は、女性 4.1ヶ月、男性 7.7ヶ月と性差がある⁸⁾。組織型に関して大きな違いはないものの、予後は 5.2~8.1ヶ月 (非小細胞肺癌 : 5ヶ月、小細胞肺癌 : 7ヶ月) で予後不良と報告されている¹⁾。HIV 感染症を合併した肺癌が予後不良であるのは、その生物学的特性、抗がん剤と抗 HIV 治療薬併用に伴う効果の減弱や副作用の増強、治療に伴う合併症であるのか、その原因は不明である。一方、近年の報告では、HIV 感染症を合併した肺癌の予後について、D'Jaen らは 9ヶ月⁹⁾、Okuma らは 17ヶ月と報告し¹⁰⁾、予後が以前よりも改善してきているように見受けられる。特に、Okuma らの進行期症例 (n=10) に限ると生存期間中央値は 14ヶ月と、非 HIV 症例と遜色のない予後であった。また、HIV 感染症を合併した肺癌の化学療法は、PS、臓器機能が保たれており、HAART 併用下で CD4 細胞数が 200/ μ l 以上である場合に意義があると考えられている¹¹⁾。HIV 感染症を合併した肺癌に対する治療や管理の取り決めは、確立されておらず、以下の点が懸念されている。各種抗がん剤と抗 HIV 治療薬 (非逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬) との相互作用による、副作用の増強ないしは作用の減弱、また、HIV 感染症患者は骨髄機能が脆弱のため¹²⁾、遷延する骨髄抑制も懸念される。使用する化学療法のレジメンおよびその推奨投与量に関する臨床試験は、希少な合併症のため報告されておらず、明確な指針も定められていない。

本症例では、HIV-1 感染症を合併した EGFR 野生型の進行非小細胞肺癌で、43ヶ月以上の生存が得られた。長期生存が得られた要因は、抗がん剤投与量がいずれも通常投与量であった点、HIV-1 感染症のコントロールが良好であった点、リンパ節転移を認めなかった点、転移巣が脳に限局しており脳転移巣に対する局所療法が適切であった点の 4つの要因が考えられる。当初、抗がん剤と抗 HIV 治療薬との毒性の増強もしくは効果の減弱が懸念されたが、十分にインフォームド・コンセントを得

て、抗がん剤の投与量は非 HIV 症例に対する投与量と同一量にて治療を行った。しかし、重篤な副作用は出現せず、ほとんどの治療ラインにおいて認容性も問題はなかった。HIV-1 感染症に関しては、治療経過を通じ、適切に抗 HIV 療法が行われていた。CD4 細胞数は 500/ μ l 以上を保たれ、HIV-RNA 量は継続して検出感度以下であり、HIV 感染症のコントロールは良好であった。また、1次予防も行わなかった。

今回、HIV 感染症を合併した進行非小細胞肺癌に対し、抗 HIV 療法を併用し、化学療法を行った結果、長期生存を得られた 1例を経験した。HIV 感染症を合併した肺癌に対しては、治療指針および治療管理は確立していないが、感染症医と腫瘍内科医が協働した専門的管理が重要であり、非 HIV 症例と同様に適切な治療を行うことにより、同等の生存が期待される。

著者の COI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Pakkala S, Ramalingam SS. Lung cancer in HIV-positive patients. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1864-71.
- 2) Gulick R. Combination therapy for patients with HIV-1 infection: the use of dual nucleoside analogues with protease inhibitors and other agents. *AIDS* 1998; 12 (Suppl 3): S17-22.
- 3) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33.
- 4) Spano JP, Costagliola D, Katlama C, et al. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4834-42.
- 5) Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 753-62.
- 6) Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67.
- 7) Lavole A, Wislez M, Antoine M, et al. Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population. *Lung cancer* 2006; 51: 1-11.
- 8) Pakkala S, Chen Z, Rimland D, et al. Human immunodeficiency virus-associated lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2012;

- 118: 164-72.
- 9) D'Jaen GA, Pantanowitz L, Bower M, 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.
- 10) Okuma Y, Yanagisawa N, Takagi Y, et al. Clinical characteristics of Japanese lung cancer patients with human immunodeficiency virus infection. *Int J Clin Oncol* 2012; 17: 462-9.
- 11) Lavole A, Chouaid C, Baudrin L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65: 345-50.
- 12) Sanchez X, Cousins-Hodges B, Aguilar T, et al. Activation of HIV-1 coreceptor (CXCR4) mediates myelosuppression. *J Biol Chem* 1997; 272: 27529-31.

Abstract

A long-term survivor of advanced non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor with concomitant human immunodeficiency virus-1 infection

Kageaki Watanabe^a, Yusuke Okuma^a, Yukio Hosomi^a, Yusuke Tabei^b,
Kan Kato^c and Tatsuru Okamura^a

^aDepartment of Thoracic Oncology and Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan
Cancer and Infectious diseases Center Komagome Hospital

^bDepartment of Neurosurgery, Japanese Red Cross Medical Center

^cDepartment of Internal Medicine, Tokyo Kensei Hospital

The advent of highly active antiretroviral therapy (HAART) has led to longer survival for patients with human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection. As a result, nonacquired immune deficiency syndrome (AIDS)-defining carcinoma, mainly lung cancer, is becoming more prevalent among this population. A 62-year-old man with HIV-1 infection being treated with HAART was diagnosed with advanced lung adenocarcinoma harboring wild-type epidermal growth factor receptor with brain metastasis. He has been treated with seven lines of chemotherapy and radiotherapy to his brain with good control of the brain lesions. After more than 38 months, this patient remains alive with ongoing HAART therapy. Although advanced non-small cell lung cancer patients with concomitant HIV-1 infection are associated with poor prognoses, appropriate therapy may achieve outcomes similar to those seen in HIV-negative patients with advanced non-small cell lung cancer.