

### 【画像】

注目すべきは、入院時の胸部・腹部 CT で認められた新規の肝病変であり、肝臓全体に多発性低吸収域病変が認められた(Figure 1B)。また、バリウム嚥下造影検査(Figure 2A)では敷石像と壁肥厚を伴う食道のびまん性の粘膜異常が見られ、筋肥大が示唆された。また重度の食道の運動不全も見られた。内視鏡検査では、食道全長に広範囲に渡る融合性の白斑及び敷石像が認められたが、バリウム造影検査で見られた筋肥大は実際は多数のカンジダ斑であり、口腔内及び食道粘膜に存在した白斑はカンジダ症によるものであった。

### 【鑑別診断】

高齢患者ではよくある、複雑な医学的問題を多数伴い非特異的な症状を訴えるケースである。この患者はいくつかの長期に渡る疾患(糖尿病、うっ血性心不全、COPD、アスベスト症、抑うつ)を患っている。これらの疾患のいずれか単独でも、或いは組み合わせあって患者の現在の症状を起こしうるため、患者の急性の症状に対する各々の慢性的な疾患の相対的関与を決定することは困難である。

患者の長期に渡る喫煙とアスベスト暴露歴、COPD を考え合わせると、**肺原発疾患、特に肺癌**を考慮すべきである。アスベスト暴露歴は特に喫煙に関連した悪性疾患へのリスクを高める。肺癌は高齢者でよく見られる疾患であり、特にこの患者は多くのリスク因子を持ち合わせてはいるのだが、画像上はつきり分かる腫瘍や結節影が認められないため、肺癌である確率は下がる。患者はまた中皮腫のリスクもあるが、新規の胸膜腫瘍が無いため可能性は低い。加えて、長期間に渡って緩徐に進行するというプレゼンテーションは大部分の悪性腫瘍のそれと一致せず、口腔カンジダ症や食道カンジダ症を起こさせるような免疫不全状態も肺癌・中皮腫は引き起こさない。実際、血液腫瘍、免疫抑制薬、HIV 感染のみがこのような明らかな免疫不全状態を説明しうる。

**精神科的な疾患**についても検討する必要がある。鬱は高齢者で頻度が高く、高齢者の鬱はしばしば若年者の鬱よりも症状が出にくい。患者の家族によると、患者は抑うつ傾向で認知機能の低下もあったようである。体重減少、不衛生、不快感は鬱の症状を示唆する。この患者が抑うつ状態である可能性は否定できないが、この症例の多くの点はただ鬱であるというだけでは説明しきれない。特に口腔カンジダ症や肺炎、肝病変を説明するものが必要である。

**HIV 感染**はこのケースの多くの点と合致する。この患者が進行した HIV 感染を持っているのではないかと考える根拠がいくつかある。一つに、口腔カンジダ症は入れ歯を入れた高齢患者や糖尿病患者、コルチコステロイド吸入を行っている患者でも見られるが、口腔カンジダ症の患者の大部分は HIV に感染している。口腔カンジダ症から食道カンジダ症への進行は基本的に HIV の診断につながる。食道カンジダ症を持つ患者の 90%は HIV に感染している。食道カンジダ症は AIDS の指標となる日和見感染のうちで 2 番目に多く、この疾患の患者は大抵 CD4 の値が  $100/\text{mm}^3$  以下である。食道カンジダ症が見られる疾患は HIV 以外では非常に少なく、特にコルチコステロイド治療中、がんの化学療法中、或いはその他免疫抑制剤で治療中の患者に限られる。加えて、この患者の一連の症状(10%以上の体重減少、認知機能低下、倦怠感・疲労感、リンパ節腫脹、反復する明らかな肺炎、汎血球減少)は HIV を強く示唆する。

私の経験では、多くの臨床家が高齢者に対して HIV 感染の診断を考慮するのを躊躇う。何故なら我々は HIV を若い人の疾患であると考えがちだからである。しかし、高齢者の HIV も増加してきており、米国の AIDS 関連死の平均年齢は上昇している。50 歳以上の大人で HIV の有病率・発生率の増加が見られているが、これは HIV の流行が長く続いていることと高齢者での新規感染が増加していることによる。50 歳以上の HIV 感染のリスクがある人は、若い人と比べて HIV の検査を受けず、内科医はしばしば HIV 感染の症状といわゆる正常な加齢による症状とで混乱してしまう。以上の要因により高齢者の HIV 感染の診断が遅れ、診断時の AIDS 発症率と診断後 1 ヶ月の死亡率が若年者と比べて遙かに高くなる。診断の遅れにつながるのは、高齢者は性的に活発ではなく、ドラッグの注射などのハイリスク行動による HIV 感染も可能性が少ないだろうという医者の思い込みに基づく。しかし、多くの高齢者は性的に活発なのである。

もしこの患者が AIDS だとしたら、肝臓の新規病変と発熱を引き起こす鑑別疾患として**感染症**と**悪性疾患**が挙げられる。感染症としては結核や MAC 症、ヒストプラズマ症などの播種性感染症、悪性疾患としては Kaposi 肉腫、非 Hodgkin リンパ腫、Hodgkin リンパ腫が考えられる。Kaposi 肉腫は特徴的な皮膚病変が認められない

本症例では可能性は低い。

HIV 感染患者における不明熱で最も多い原因は結核であるが、肺結核の証拠が無いことと腹部のリンパ節腫脹が無いことから結核の可能性はリンパ腫と比べて低い。HIV 感染によって非 Hodgkin リンパ腫のリスクは 110 倍にも高まるため、この疾患は進行した HIV 感染を持つこの患者ではもっとも可能性の高い診断である。非 Hodgkin リンパ腫の症状は様々であるが、多くの患者は全身症状(例えば体重減少、発熱、盗汗など)を伴い、この患者と一致する。実際、リンパ腫は HIV 感染患者の不明熱で 2 番目に多い原因である。Hodgkin リンパ腫の可能性もあるが、非 Hodgkin リンパ腫ほどではない。何故なら Hodgkin リンパ腫は進行した HIV 感染患者での発生率が低く、またリンパ節を中心としたプレゼンテーションが多く肝臓のようなリンパ節以外での発症は頻度が少ないからである。

この患者は進行した AIDS と非 Hodgkin リンパ腫及び口腔・食道カンジダ症に罹患していると考えられるが、AIDS 患者では多くの日和見感染が併発することを忘れてはならない。患者の低酸素血症、慢性的な咳、そして X 線所見は非 Hodgkin リンパ腫によるものかもしれないが、感染など他の疾患によるものかもしれない。よって患者の肺感染症について精査を行う必要がある。

### 【診断のため追加する検査・手技】

HIV 抗体検査、誘発喀痰による *Pneumocystis jiroveci* の探索、CT ガイド下肝生検

### 【検査結果】

HIV 抗体陽性、CD4+ T-cell  $13/\text{mm}^3$ 、血漿中 HIV RNA  $\geq 10^6/\text{mm}^3$ 、誘発喀痰 *Pneumocystis jiroveci* 陽性

### 【Management①】

経口 fluconazole にて食道カンジダ症の治療を始めたところ、すぐに嚥下痛が改善した。ニューモシスチス肺炎に対しては、肺動脈血酸素分圧較差が 87mmHg と開大していたため trimethoprim-sulfamethoxazole 及び prednisone による治療を開始した。CMV 抗原検査では 2 つのスライドで 8 つの陽性細胞が認められ、CMV の軽度の再活性化を示した。眼科的な評価では急性の網膜炎を示す所見はなく、この時点では CMV の治療は行わないことにした。MAC 感染を想定して azithromycin を開始し、また stavudine、lamivudine、efavirenz により早期の抗レトロウイルス療法を開始した。さらに肝生検を勧めた。

### 【臨床診断】

進行した AIDS 及び非 Hodgkin リンパ腫

### 【肝生検及び病理学的 Discussion】

肝臓の微細針吸引生検及びコア生検が施行された。

組織のコア(Figure 3A)では、卵形の核と明瞭な核小体を持ち細胞質の乏しい中型サイズの細胞から成る腫瘍領域が認められた。これらの細胞の特徴は大型リンパ細胞の特徴と一致している。免疫染色では、細胞は白血球共通抗原(CD45)及び汎 B 細胞マーカー(CD20) (Figure 3B)、Bcl-2 陽性であり、CD5 と CD10 は陰性であった。およそ 90%の細胞が Ki67 陽性であり、急速増殖性の腫瘍であることを示していた。EBV RNA に対する in situ ハイブリダイゼーションは陰性であった。以上より病理学的診断は、HIV/AIDS 患者に起こったびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であった。

HIV 陽性患者、特に重度の免疫不全のある患者でのびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫では 70~80%で EBV 陽性である。T 細胞の監視が無いために EBV 感染が制御できなくなることがこのリンパ腫の発症に重要であると考えられている。このケースのように EBV 陰性であるリンパ腫の発症機序は不明である。肝臓にリンパ腫の病変があるケースでは、リンパ腫が肝臓原発である場合よりも、身体の広範囲におけるリンパ腫病変が肝臓も巻き込んだか、或いは再発によって肝病変が出現したかのどちらかの場合の方が多い。この患者では骨髄、末梢血、CSF には病変は認められなかった。

### 【Management②】

効果的な抗ウイルス療法が行えるようになって以来、AIDS に関連したリンパ腫の予後は改善してきている。しかし、この患者は予後不良な要因が数多くある(高齢、進行度、Performance Status の低さ、LDH 上昇)。HIV 感染患者では CD4 細胞数が低値であることも予後不良のリスクファクターである。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は治療可能ではあるが、この患者では細胞毒性のある化学療法を十分量行った場合、治療関連死を引き起こす可能性もあると考えられた。この患者において疾患の程度は比較的限定されており、リンパ腫による

症状はほとんど認められなかったことから、多発する日和見感染に対する一定期間の免疫再構築及び抗菌薬療法で患者の Performance Status を改善し、然る後に化学併用療法を治療目的に開始することを勧めた。

患者は入院第 28 日に退院した。数週間後、白血球増加、精神錯乱、体重減少、誤嚥性肺炎疑いにて再入院となった。栄養状態を改善することで患者の状態も改善することを期待し、栄養チューブが挿入された。しかし患者の精神状態は悪化し続け、もはや化学療法を受けられる状態では無くなった。家族と話し合った後、鎮痛ケアへと移行することにした。患者は数日後に死亡した(HIV 感染の診断が下された 10 週間後にあたる)。

### 【検視】

固く白い硝子質の斑が胸壁及び横隔膜の胸膜に認められ、アスベスト暴露の特徴と一致した。アスベスト関連肺病変と矛盾しない肺線維症と、それに重なった急性の両側性気管支肺炎がみられた。拡大した縦隔及び肺門リンパ節は反応性的変化を示しており、乾酪上肉芽腫が単独で見られた。この肉芽腫は病原体を含んではいなかったが、シリカと考えられる粒子を含んでいた。食道は正常であり、カンジダ症の所見は認められなかった。患者の糖尿病の既往と一致する典型的な Kimmelstiel-Wilson 症候群の病変、軽度の冠動脈疾患、巣状の心筋の線維化、大動脈及び主要動脈の硬化も見られた。肝臓では広範囲にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が認められた(Figure 4)が、肝臓以外への腫瘍の広がりは見られなかった。神経病理学的にアルツハイマー病に関連した変化があり、Braak and Braak stage IV/VIの神経原線維変化、まばらな老人斑が認められた。HIV 脳症に関連した変化は無かった。

### 【Discussion】

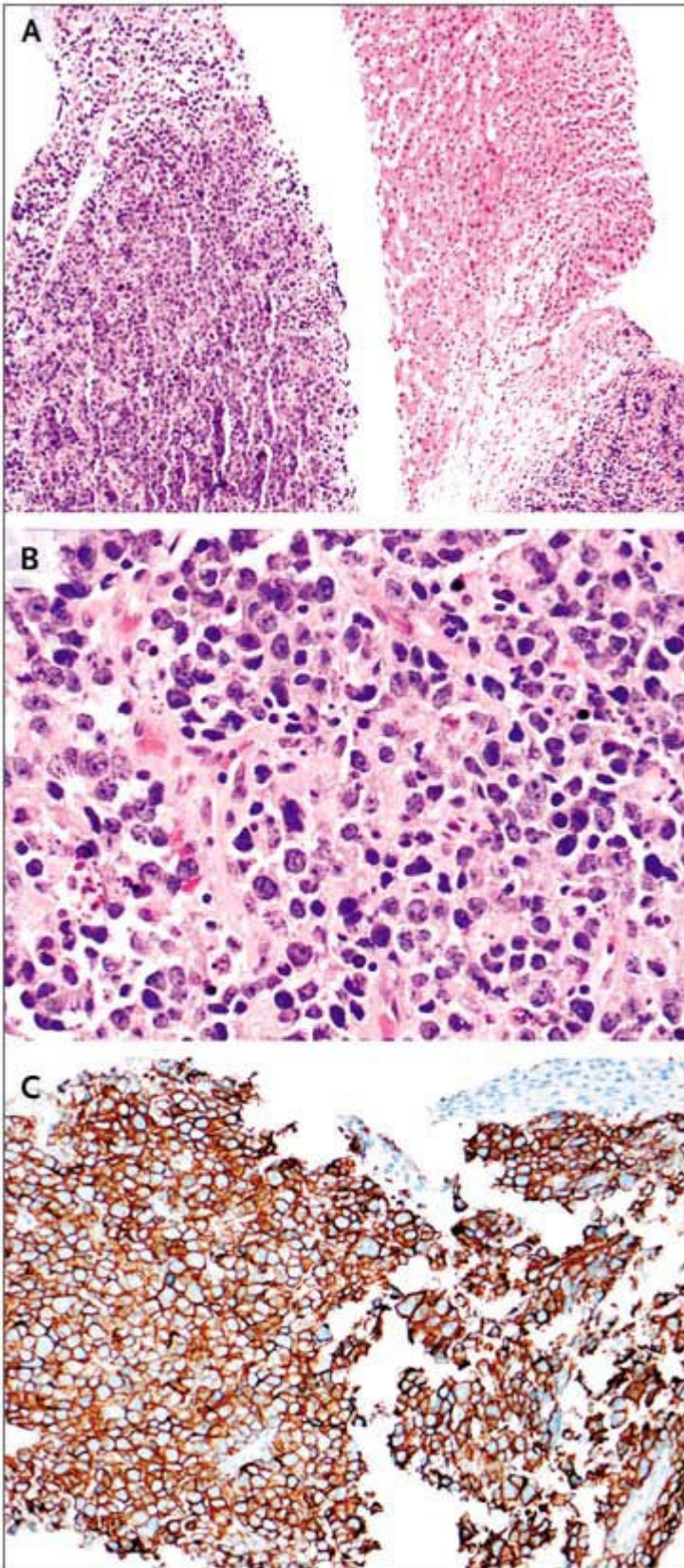
本症例は肝原発リンパ腫という、リンパ腫では稀なプレゼンテーションである。肝原発リンパ腫の大部分がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であり、肝原発リンパ腫を持つ患者の 40%が HIV などによる免疫異常を基礎疾患として持っている。肝原発リンパ腫は HBV・HCV 感染や、結核による慢性炎症などとも関連する。

本症例の患者は医療サービスを何度も利用していたにも拘わらず、HIV 感染の診断は非常に遅くなってしまった。高齢者 HIV 感染の早期診断の妨げとなるものとして、医療サイドからの疑いが低いことと、書面でのインフォームド・コンセントが必要であること、が挙げられる。2006 年以来 CDC は 13 歳から 64 歳の患者に対し HIV 感染のスクリーニングをルーチンに行うことを推奨している。ある研究では 75 歳までの患者に対して HIV のスクリーニングをすることの費用対効果の良さが示されている。本症例のように、高齢であるからといって HIV 感染の可能性が無くなるわけではない。CDC のガイドラインではさらに HIV 検査を口頭での同意に基づいて拒否した場合以外全例行うことを勧めている。2009 年中期現在、Massachusetts 州を含む一握りの州のみが未だに書面でのインフォームド・コンセントを要求している。救急外来では HIV 検査をルーチンで行うことは行っていないが、それは十分な結果報告やフォローアップのためのシステムが整っていないからである。HIV の迅速ベッドサイド検査は予備結果を 20 分という一回の来院時間内で報告出来るため、救急外来などでの検査がより行いやすくなってきている。

本症例で患者がどのようにして HIV に感染したかについてであるが、患者も患者の家族も過去の入院での多くの HIV 感染のリスクファクターについて考えたが、結局明らかにはならなかった。かなり昔に感染していた可能性もあるし、もしそうなら感染当時の患者の感染リスクファクターが何であったのかは知る由もない。患者がハイリスク行動を取ったという証拠はないが、どんな人でも性的に活発でさえあれば少なくとも一つの HIV 感染のリスクを持っているというのは重要な金言であろう。

### 【解剖学的診断】

HIV 感染患者に起こった、肝原発と思われるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫



**Figure 3. Liver Biopsy.**

A biopsy specimen of liver, under low-power magnification, shows cores of hepatic parenchyma with large areas replaced by a diffuse cellular infiltrate (Panel A, hematoxylin and eosin). At higher power, the infiltrate is composed of large, atypical, noncohesive cells with oval or irregular nuclei, distinct nucleoli, and scant cytoplasm (Panel B, hematoxylin and eosin). Immunostaining for CD20 was positive, indicating that the atypical cells were B cells (Panel C, immunohistochemical analysis for CD20).



**Figure 4. The Liver at Autopsy.**

At postmortem examination, a cross section of the liver shows many tumor nodules.