

臨床懇話会

第 421 回東京医科大学臨床懇話会

HIV ウィルス感染症で内服治療中に増大傾向を示した 肺原発 Solitary Fibrous Tumor (SFT)

Growing Solitary Fibrous Tumor (SFT) under medical treatment for HIV virus infection

日 時：平成 24 年 5 月 25 日（金）18:00～19:10

場 所：東京医科大学病院本館 6 階臨床講堂

当 番 講 座：東京医科大学外科学第一講座

関連診療科：東京医科大学病院 臨床検査医学科

東京医科大学病院 病理診断部

東京医科大学病院 画像診断部

東京医科大学病院 循環器内科

東京医科大学病院 麻酔科

司 会：大平 達夫（外科学第一 准教授）

発 言 者：前田 純一（外科学第一）

村松 崇（臨床検査医学科）

松林 純（病理診断部）

高良 憲一（画像診断部）

斎藤友紀雄（循環器内科）

板橋 俊雄（麻酔科）

大平（司会）：それでは、第 421 回の東京医科大学臨床懇話会を行いたいと思います。本日の議題となりますのは、「HIV ウィルス感染症で内服治療中に増大傾向を示した肺原発 Solitary Fibrous Tumor (SFT)」ということで行いたいと思います。

初めに、当番教室であります外科学第一講座から症例の提示をしていただきたいと思います。前田先生、よろしくお願ひいたします。

症 例

前田（外科学第一講座）：症例は 60 歳代の男性です。2001 年夏に行った検診で胸部異常陰影を指摘され、CT で左下葉に結節影を認められた方です。気管支鏡検査を受けられましたが、確定診断に至ら

ず、定期的な経過観察となりました。2012 年冬に行なった胸部 CT で結節が 33 mm 大に増大したということで当科へ紹介となっております。喫煙歴はありません。

既往歴ですが、20 代前半に HBs に感染、40 歳代のときに HCV に感染、現在内服加療中です。約 6 年後に HIV に感染され、現在内服加療中です。50 代後半に、慢性心房細動でワルファリンを現在内服しております。その後、脳梗塞を罹患しています。

入院時の呼吸機能検査は、特に異常はありませんでした。

入院時の検査所見ですが、血小板がやや低下しており、GOT がやや上昇しています。LDH、γ-GTP も上昇が見られました。

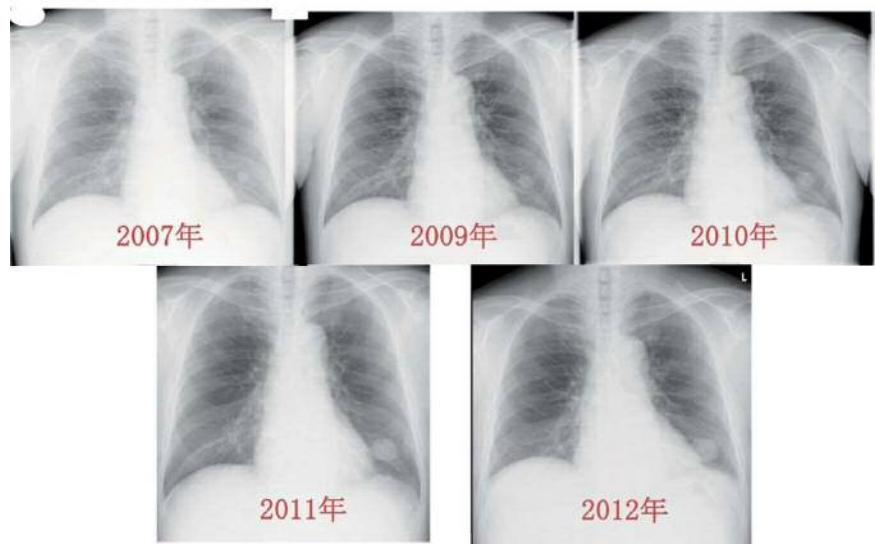


図 1 胸部単純写真的経過

入院時の感染症の検査です。HBs 抗原が陽性、HBe 抗体が陽性、HCV 抗体陽性、TPLA が陽性、RPR が陽性となっています。

入院時の胸部単純写真では、左下葉に約 30 mm 大の腫瘍影を認めます。

胸部単純写真的経過を示します（図 1）。2007 年から検診を受けていまして、初めは小さい結節影が徐々に増大傾向になっていることが分かります。

CT では、左肺 S9 に 33 mm 大の境界明瞭、辺縁平滑な腫瘍性病変を認めます。内部は均一で、造影効果は認めませんでした（図 2）。

緩やかな増大傾向が見られ、手術の方針となりました。術前診断としては硬化性血管腫やカルチノイドなどが鑑別に挙げられました。併存症に慢性心房細動があり、ワルファリンを内服されていたため、手術 5 日前より内服を中止し、ヘパリンを投与しました。

胸腔鏡下左肺下葉切除の際のポートの図です（図 3）。完全な胸腔鏡下の手術ですので、小さな創 4 カ所で手術を施行しています。

HIV 感染、その他の感染症がありますので、フェイスシールドを全員が付けて手術に臨みます。創のところですが、ラッププロテクターという柔らかい素材の創縁を覆うシリコン製のものを入れて、創縁をガードします。手は入りませんので、様々な道具や器械を用いて、術者と助手が道具を用いながら手術をします。

まず、肺静脈を剥離して、自動縫合器を用いて切断する方針としました。この手術の欠点は、実際に術野を直視、目で見ているわけではなく、モニター越しに見ていますので、両目で見ている場合と違い、2 次元となり、奥行きが分かりにくいという欠点があります。

肺静脈を切離します。継ぎまして、肺の動脈を剥離します。その他の欠点としまして、直接指で触っているわけではないので、触っている感覚がやや分かりにくいという難点があります。操作に慣れるまでにやや経験を要する手術と言われています。

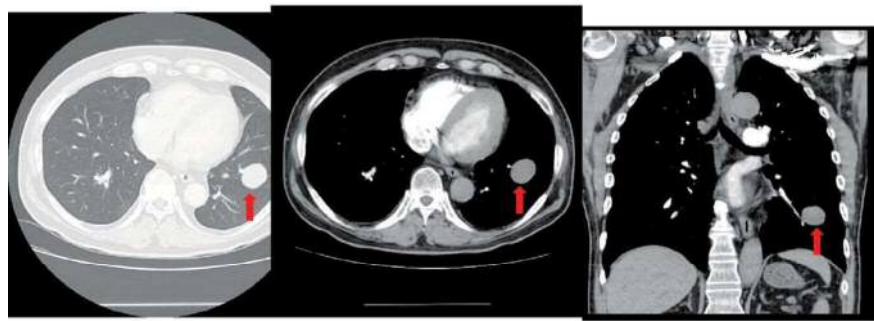
気管支を切り離したところで左下葉が完全に切除されました。この大きな肺を取り出すのに、小さな創から取り出さないといけませんので、専用のビニール袋を用います。ビニール袋を広げまして、カメラ越しに肺を入れて、引っ張り上げてくるような方法で、3 cm 弱ぐらいの創から左の下葉を取り出します。

術中迅速病理診断を依頼して、異型の弱い紡錘形細胞を有する腫瘍ということでしたので、良性腫瘍と判断して、リンパ節郭清は施行していません。

術式は胸腔鏡下左肺下葉切除、手術時間は 2 時間 45 分、出血量は少量でした。

術後経過は、術後 5 日目に胸腔ドレーンを抜去して、6 日目にワルファリン、ヘパリンを再開、10 日目にヘパリンを終了、13 日目に退院しています。

SFT は、まれな線維性腫瘍で、1931 年に Klem-



左肺S9に33×28mmの境界明瞭、
辺縁平滑な腫瘍性病変を認める。

内部は均一で造影効果は
見られない。

図2 初診時胸部CT

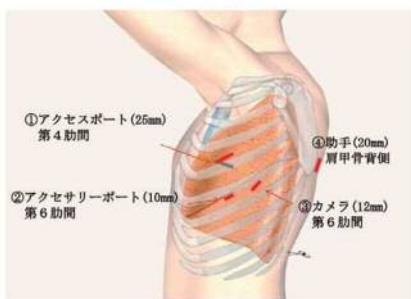


図3 胸腔鏡下左肺下葉切除術

perer が胸膜原発の症例を最初に報告したものです。

急速に増大する悪性中皮腫と異なって、SFT は中皮下の間葉組織から発生する発育の遅い腫瘍です。

当初は胸膜特有のものと考えられていましたが、その後に腹膜、心膜にも認められ、非常にまれではありますが、肺実質、肝臓、唾液腺、甲状腺などの実質臓器にも腫瘍が発生すると報告されております。肺由来のものが本邦では 20 例程度の報告があります。

ほとんどの症例は完全切除で予後良好とされていますが、再発や遠隔転移を来し予後不良とされる症例も報告されています。

HIV 感染症例の手術について話します。HIV 感染の手術に際して、医療従事者側に感染リスクへの不安が生じてしまうという問題があります。

感染血の皮膚穿刺による HIV 感染のリスクは平均 0.3% と言われています。目などの粘膜面への曝露後は 0.09% と言われています。

感染率としては高率ではありませんが、一度感染が成立した場合、現在のところ完全に治癒する方法がない点が問題です。

手術が予定された HIV 陽性患者については、合併症の有無のチェックに加えて、CD4 陽性細胞数、血中ウイルス量を術前に検査して、病期、病像、治療を把握する必要があると言われています。

医療者側の感染防御として、感染を防ぐために、まず眼鏡、ゴーグル着用を徹底する。それから、手袋は二重で手術に臨むことがすすめられています。こちらは今回の手術ではないのですが、血液が非常に飛散するような手術の場合には、頭からのマスクをつける施設も多いと聞いています（図4）。

皮膚切開に使用したメスなど鋭利な手術器具の受け渡しは、声を掛けながら慎重に行うことが重要と言われています。助手が不用意に手を出して針が刺さったことがあると感染のリスクが生じてしまいます。今回の手術もそうですが、トレーにメスなどを入れて渡します。

手術が終わるときに皮下洗浄を行いますが、そのときも勢いをつけてまき散らして目に入らないように、丁寧な処置、皮膚切開、閉創を行っています。閉創の際、通常は助手と術者と 2 人でやるのですが、今回は 1 人で行っています。相手を刺さないようにという配慮からです。

胸腔鏡下手術は、開胸手術と比較して、創が小さく、筋肉などを切りませんので出血量が少ないという利点があります。また、肋骨を切離しなくてよいという利点もあります。肋骨を切離したところで手を傷つけるというリスクがありますが、胸腔鏡下手術ではそのような危険はありません。

また、モニター視のもとで胸腔内の操作となりますので、血液が周囲に飛散する可能性は非常に少ないという利点があります。



図 4

あと、手術創が小さく、術後の炎症反応や疼痛が少ないため、患者にとっても低侵襲です。

術後 17 日目に創感染を起こしました。しばらく感染が続きましたので、連日のように外来に来て処置をしていました。自然に肉芽が盛り上がってきましたので、毎日シャワーを浴びていただくというような方法に変えました。

術後 77 日目には、治癒しました（図 5）。

創感染については、大きな開胸では感染が広範囲に広がって、場合によっては膿胸といったリスクも高くなると思われます。今回は胸腔鏡下手術で行いましたので、感染の程度も小さかったのではないかと考えています。

大平：創の感染後に創処置を行ってシャワーを浴びるという話でした。以前だとよく消毒をしていましたが、最近は行わないということで良いのでしょうか。

前田：創部は消毒をしても治りが逆に遅くなる

ということが分かっていますので、最近ではご自宅でシャワーを浴びていただいて、肉芽を盛り上がらせたほうが早く治癒すると言われています。

画像診断

大平：画像について放射線科の高良先生から説明をお願いします。

高良（放射線科）：それでは、画像について説明したいと思います。

先ほども出ましたが、左下葉の境界明瞭な腫瘍で、大きさは 3 cm ぐらいです。単純 CT では内部の濃度は比較的均一で、石灰化や脂肪成分は認めませんでした。造影 CT では、少し分かりにくいのですが、全体にわずかな造影効果を認めました（図 2）。

MRI ですが、はじめに T1 強調画像の in phase で、真ん中が T1 強調画像の opposed phase です。T1 強調画像では筋肉とほぼ同程度の低信号を示して、in phase と opposed phase というのは、この 2 つを比べて微量な脂肪成分の有無を検出する検査ですが、この腫瘍の場合は、脂肪成分は特にありませんでした。T2 強調画像では全体に低信号で、内部がより低信号を示していました（図 6）。

MRI の dynamic study です（図 7）。造影前と早期相で、60 秒、150 秒の画像です。全体に淡い造影効果が後期相に向かって遷延して、150 秒後には全体が淡く濃染するという所見でした。造影効果は全体にやや不均一です。

画像上の鑑別疾患です。辺縁平滑な円形の境界明瞭な腫瘍で、CT から、過誤腫、カルチノイド、硬



図 5 術後経過

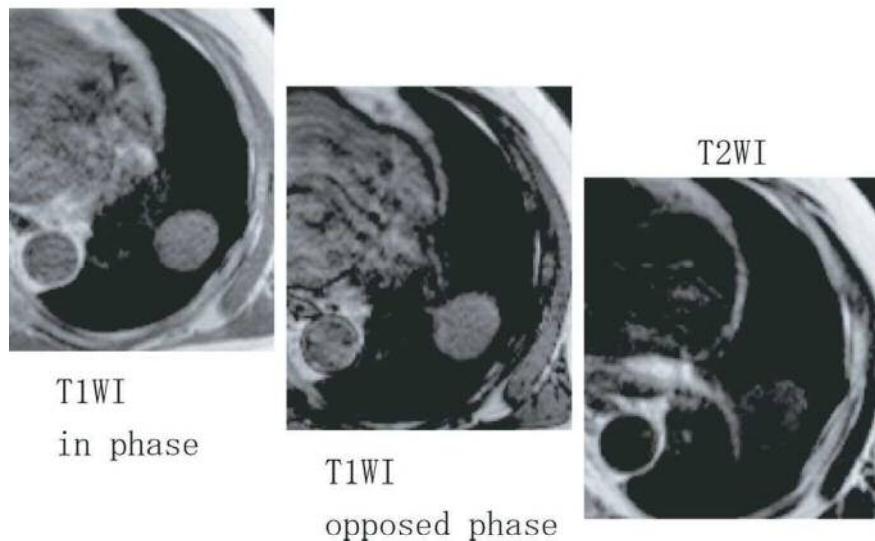


図6 MRI

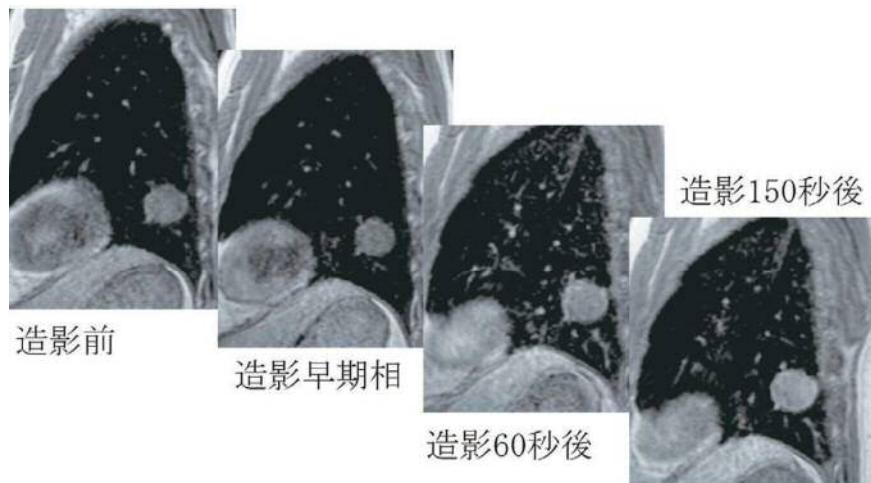


図7 Dynamic study

化性血管腫がまず挙がると思いますが、過誤腫に関しては脂肪成分と石灰化がないということで否定的です。カルチノイドはもう少し均一に染まりますので考えづらいです。他には神経原性腫瘍が挙がるのですが、腫瘍の場所が椎体の近くに多いということと、T2の信号が少し低信号というのが合いません。SFTは、画像のMRの信号としては合うのですが、肺発生がまれということでした。ここには挙げていないのですが、平滑筋腫瘍の転移などもT2の信号所見では疑われます。

SFTの画像所見についてです。辺縁平滑の境界明

瞭な腫瘍で、しばしば分葉状を呈します。有茎性腫瘍の場合には呼吸とか体動によって位置が変化するのが特徴的とされています。

CTでは5%程度に石灰化を伴って、悪性のmalignant SFTは20%で、悪性のほうが石灰化の頻度が上がるとされています。線維性腫瘍なので、線維成分を反映して後期相にかけて徐々に濃染していくのが特徴です。腫瘍の大きさによって、6cm以下のものは比較的均一に濃染するのですが、10cmを超えるような大きなものだと、変性、出血、壊死などを伴うことがあるので、全体に濃度が不均一、

造影効果も不均一になる傾向があります。

MRI ですが、基本的には T1、T2 ともに低信号、線維成分を反映して T2 で低信号を示すというのがこの腫瘍の特徴だと思います。MRI でも、10 cm を超えるようなものは、粘液変性などが出てくるので、T2 の信号が不均一になり、全体に高信号に近くなる傾向があります。画像上で良悪性の鑑別は困難とされています。

参考症例は、胸膜発生の SFT ですが、造影 CT で全体が淡く濃染しています。境界明瞭な腫瘍です。

2 例目は、比較的大きいのですが、全体に不均一な造影効果を示しています。3 例目は、左の胸腔全体を占めるような大きな腫瘍です。粘液変性を反映するように、囊胞に近いような吸収値を全体に示しています。4 例目は、石灰化を伴った SFT で、これも全体に吸収値が低くて、囊胞変性を反映しているような所見です。

MRI ですが、T1 強調画像を示しますが、胸膜下の腫瘍で、筋肉より高信号です。T2 でも全体に高信号主体で、中に低信号の部分を伴っています。造影すると比較的全体が均一に濃染するというパターンです。

2 例目は、T1 で低信号を示し、T2 で全体が高信号です。少し分かりにくいのですが、点状の低信号域が多くあるのだと思います。造影すると、腫瘍は、下のほうが濃染するという所見です。

3 例目は、比較的大きな腫瘍で、T1 で筋肉よりも高信号で、T2 では粘液変性を反映して全体に高信号の中に低信号部分を含んでいます。造影すると、比較的よく染まるというパターンです。

4 例目は、左の胸膜下の腫瘍で、T1 で高信号、少し分かりにくいのですが、T2 で全体が低信号です。造影すると、全体が不均一に染まるというパターンです。

術中管理

大平：続きまして、術中の管理に関して、麻酔科の板橋先生から発表していただきます。

板橋（麻酔科）：麻酔管理上の問題について話したいと思います。本症例では、先ほどの高良先生の紹介でも特別サイズが大きな腫瘍でないということで、通常どおりでよいかと思われます。本症例では心房細動と HIV、その他にも感染症を持っているということで、そちらの管理について話します。

心房細動患者の麻酔管理ですが、まず循環の問題があります。心房細動では、心房収縮が消失するために、心拍出量の減少がおよそ 20~30% と言われています。また、頻脈を呈しやすく、頻脈を呈したときは当然拡張期の時間が短縮するということで、心室の充満が不十分になり、心拍出量はやはり減少します。また、心拍が不整で、1 回心拍出量が安定しないということで、すべて心拍出量の減少または変動とともに血圧も変動を来しやすいことになります。

そして、対策としては、十分な鎮痛を行うことで頻脈を抑えることが第一で、そのために、術中、術後に関しても硬膜外麻酔を使うこと、または麻薬を使用することが挙げられます。それでも頻脈が起きてしまった場合には心拍数コントロールが重要になりますが、頻脈に対して β ブロッカーまたはカルシウム拮抗薬が一般的なものになります。特に手術室では β ブロッカーであるランジオロールが血圧の低下を来しにくく作用時間も短く、また調節性に優れているので、使用が最も多い薬剤になっております。

また心房細動患者では血栓の形成が問題となります。まずは、術前に血栓を検索ということで、左房内血栓を中心に心臓の超音波検査を行うことが重要となります。また、脳梗塞の既往がある方も多くいますし、脳梗塞のような症状がある場合には頭部 CT も必須の術前検査となります。血栓の治療としては、術前からワルファリンを内服されている方が多くありますが、ワルファリンは中止してもすぐに効果は切れませんので、術前数日前からヘパリン化を行います。手術当日朝、ヘパリンを中止し、手術中は抗凝固の影響がかなり少なくなるような管理をしています。

ここで、その前に循環のところでお話ししました硬膜外麻酔とヘパリンとの問題が出てきます。抗凝固中の硬膜外麻酔ですが、問題となるのは硬膜外麻酔に伴う血腫の危険性が起こるということです。抗凝固を行っていない一般の症例では、症例の種類、患者背景等によって報告はいろいろですが、10 万例に 1 例ぐらいの血腫の形成という問題があります。抗凝固によってその危険性が 10 倍にも上がると言われています。

実際の対策としては、硬膜外チューブの挿入及び抜去の前後にヘパリン投与の中止が必要となります。特に決まったガイドラインはないのですが、一

般によく行われているプロトコールとしては、挿入または抜去の2~4時間前にヘパリン投与中止、1時間後に再開。それから、PT-INRが1.5以下というのを確認してから行うと言われています。ただし、もう1つ別の問題もあります。近年問題となっておりますヘパリン投与に伴うヘパリン誘発性血小板減少症（HIT）の存在です。特にカテーテル抜去の前とか、挿入前は術前検査で検索していると思いますが、血小板数を必ず確認してからカテーテルの抜去を行うことも推奨されています。あとは自己抜去、予期しないときに抜去された場合、当然、血腫の危険性は非常に高いものと思われます。このように手術後の硬膜外カテーテルの抜去は特に血腫の危険性が高いので、代替の鎮痛法としてフェンタニルを使ったIV-PCAや神経ブロックが用いられるようになっています。

IV-PCAに関してお話ししますと、これは患者が自分で鎮痛薬をコントロールできるもので、当院ではここ1年間導入されて、各病棟ごとに順次拡大しているところであります。利点としては、患者個々の痛みまたは個人差について、患者が自分でコントロールすることで調節性がよいこと。欠点は、特別な装置が必要なこと。副作用としては、麻薬の使用に伴う呼吸抑制と恶心嘔吐が挙げられます。現在、当院でのIV-PCAの使用法は一律に決まっておりまして、持続投与としてはフェンタニル20μg/hの投与。それから、痛みが発生したとき、本来は患者様がご自身でボタンを押してワンショットのフェンタニルを投与する形ですが、当院ではそれは行ってお

らず、ナースコールを押していただきて、看護師が患者のもとに行き、ボタンを押してフェンタニルをワンショットする。1度ボタンを押すとワンショット20μgが流れる形になっております。ロックアウトタイムは10分です。

もう1つ、感染症の問題、HIVの患者の周術期の問題として挙げさせていただきます。当然、重要なのは術前の評価が1つあります、術前、感染症は当院では全例をHIVに関して調べておりますが、病院によっては調べていない病院もあります。さらに、術前の評価という面では、CD4陽性リンパ球数が1つ挙げられます。このリンパ球数が高いと有意に術後の合併症が減少するという報告があります。要は、病態の把握ということになるかと思います。2番目としては、HIV以外、特にカリニ肺炎、その他感染症を起こしていないか。また、凝固異常の有無が挙げられます。麻酔上問題となってくるのは、抗HIVウイルス薬の副作用、相互作用でチトクロムの活性が変化するということで、一部の麻酔薬、ベンゾジアゼピン系や抗不整脈薬の中で投与が禁忌とされる薬が幾つか見られます。主に麻酔薬ですとミダゾラムになります。このように合併症によって麻酔法の制限が発生します。

最後に、HIVでは医療従事者の感染対策ということで、先ほど前田先生からも話がありました。原則としては標準感染予防でいいとはされておりますが、実際には鋭利な手術器具は手渡しせずにトレーを介する、またはゴーグルを使用し、二重手袋といったような追加での感染対策を行っている施設も多い

症例	： 60才代 男性 身長175cm位 体重 約80kg
麻酔法	： 空気、酸素、セボフルラン + IV-PCA
輸液量	： 1780ml 尿量 : 204ml 出血量 : 少量
麻酔時間	： 4時間23分 手術時間 : 2時間45分

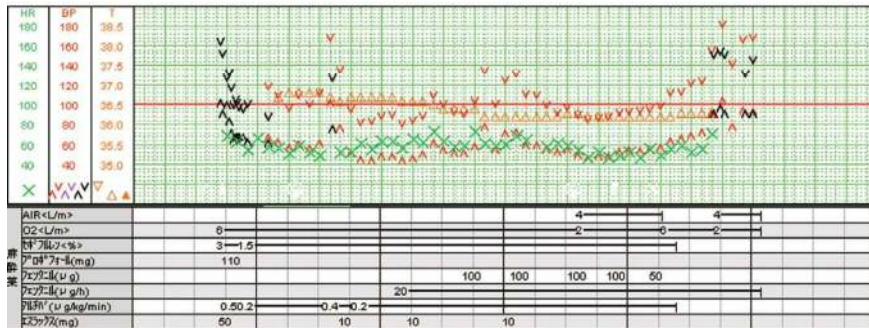


図8 麻酔経過

ようです。

実際の麻酔経過を示します（図8）。麻酔はプロポフォールとロクロニウムで導入、レミフェンタニル、セボフルランを併用しています。導入から挿管に関しても、心拍数の増加等のバイタルの変化は見られず、術中の維持もセボフルラン、レミフェンタニルで行いまして、著明な頻脈や血圧の低下などは認めず、手術は無事終了しております。術中後半にはフェンタニルを適宜投与し、IV-PCAを開始することでフェンタニルの血中濃度をきっちりと上げ、鎮痛を行って手術を終了し、手術終了時には、術野で0.375%のアナペインを局所麻酔して、肋間神経ブロックを行っていただくような形が一般的で、本症例でも行われております。この方法は心房細動などで硬膜外麻酔が行えない場合によく行っている方法になります。輸液量は1,780 ml、尿量は204 cc、出血は少量でした。麻酔時間としては4時間23分となっております。麻酔上は特に問題なく、本症例でも管理を終えることができました。

大平：IV-PCAは特殊な装置ということでしたが、緩和医療でも使う鍵がかかるようなタイプで、自分で扱えないようになっているのでしょうか。

板橋：現在、IV-PCAは、簡易型のポンプを使っておりまして、ポンプ自体は病棟に上がって使うときも、鍵がかかったような状態ではなく、静脈ラインに普通に三方活栓を介してつながっているだけという形になっています。

循環器疾患管理

大平：続きまして、当患者が罹患していた心房細動に関しまして詳しいご説明を循環器内科の齋藤先生から提示していただきます。

齋藤（友）（内科学第二講座）：この方は慢性心房細動でワルファリンを内服中でした。ワルファリンを内服している疾患として一番多いのは心房細動で、その他には肺塞栓で内服している方とか、低左心機能、陳旧性心筋梗塞に伴う血栓症、機械弁置換術で内服している方が多いと思います。

こういった方の抗凝固療法を中止しますと脳梗塞の発症率が増加すると言われていますので、何からかの抗凝固療法の継続が必要です。手術の程度によりますが、例えば眼科で白内障の手術をされるとか、歯科で抜歯をされる場合にはワルファリンを継続してそのまま手術していただくというふうに最近は話

しています。本症例のように、手術で出血のリスクがある場合には、ワルファリンを中止していただきヘパリンに置換するように指示しています。術後のいつから再開するかということが、いつも問題になるのですけれども、これは創の具合を見ていただいて、出血が減ったと判断されたところでヘパリンとワルファリンを同時に再開していただき、ワルファリンの効果が十分になったところでヘパリンを中止していただくようにしています。本症例でも、ヘパリンを術前に開始していただき、術後ヘパリンとワルファリンを再開して、無事にコントロール良好で退院しています。

大平：この患者様は脳梗塞を繰り返していましたのでヘパリン化は必要と思われます。心房細動の程度によっても違うと思いますが、心房細動に対するワルファリンの適用はいかがでしょうか。

齋藤：リスク評価としまして、心不全のある方と高齢の方、75歳以上、高血圧、糖尿病、これがあれば1点ずつと換算しまして、脳梗塞があれば2点と換算して、2点以上はワルファリンを飲んだほうがいいと言われています。1点の方に関しても、必要があればワルファリンを内服しても良いと最近は言われています。以前はバイアスピリンを内服している方も多かったのですが、バイアスピリンは出血のリスクが増して、脳梗塞の発症率をそんなに下げないのでないかと言われています。今の日本のガイドラインからは消えてしまっています。しかしながら、ESC、ヨーロッパのガイドラインを見ますとバイアスピリンは、まだ残っていますので、日本人の出血しやすさとか脳梗塞の発症とか、人種による差があるのかもしれませんけれども、今のところバイアスピリンではなくてワルファリンが推奨されています。

大平：我々の領域ですと近年、高齢者の患者さんが非常に多いものですから、心疾患を併存した患者が非常に増えています。特に心筋梗塞後や狭心症の後で冠動脈ステントを入れた方も非常に多く認めます。そのような機会で循環器内科の先生方によくお世話になるのですが、どの辺までを受診させた方が良いのか迷うときがあります。循環器内科受診前行って欲しい検査など、何かありましたら一言お願いします。

齋藤：それは術前のコントロールですか。

大平：術前ということで絞って考えますと、どう

いう患者さんだったら先生方に診てもらうのがいいのか。何か基準はありますか。

齋藤：麻酔科の先生とも以前相談しているとは思うのですけれども、まず心電図とレントゲンは必ず行うと思いますので、そこで異常がある患者に関しては何かしらの精査が必要かと思います。恐らくは外来の段階で手術するかどうか決める事になると思います。入院してから循環器疾患が見つかって手術が延期であるとか中止になると非常に具合が悪いので、外来での検査が望れます。異常があったら、まず心臓超音波検査をしていただいて、その結果を見て考えるということです。狭心症に関しては、心臓超音波検査では分かりませんので、運動耐容能が、4メツツあれば一般的な手術に関しては大丈夫だと思います。心臓のバイパス手術であるとか大血管の手術に関しては別にご相談が必要です。

大平：何か麻酔科の先生からコメントとかございますか。

板橋：術前の心機能の評価は難しいところはあるのですが、齋藤先生から今お話をあったとおりで、基本的には心電図、胸部レントゲンを行って、心機能の評価のため心臓の超音波、それから虚血があれば心筋シンチ等、負荷をかけた検査が可能であれば一番良いです。そのような検査が済んだ状態で麻酔科にコンサルトいただければ、必要があれば循環器の先生と麻酔科でも相談して対応を決める形が一番良いかと思います。

齋藤：他院に受診していて、ステントが入っている方ないしは、狭心症の既往がある方は、前医に問い合わせて診療情報も書いていただければと思いま

す。心筋梗塞の方でしたらどういうステントがどこに入っていて、最後の確認をいつしたのかということが非常に参考になりますので、外来で前医にそういうことを確認していただくことが望ましいと思います。

HIV 感染

大平：続いて HIV 感染に関する話題について臨床検査科の村松先生から発表をお願いしたいと思います。

村松（臨床検査医学科）：外来で主治医を担当している村松です。今回、各科の先生方にご協力いただき、ありがとうございました。今回は HIV 感染症と肺癌というテーマにさせていただきました。SFT という比較的まれな良性腫瘍であったということで、HIV と SFT で文献検索しても 2 件しか抽出できませんでした。関連が特に指摘されている疾患ではないと思っていて、本題から少しそれどころがあるかと思いますが、話します。

はじめに、現状から話しますが、HIV 感染者というのは日本では、増加傾向にあると言われています（図 9）。ニュースなどで言われているので、ご存じの方は多いかと思います。

初診の患者数ですが、当科におきましても HIV 感染者の方の増加傾向が続いている様子です（図 10）。一方で、HIV 感染症の治療は、ここ 20 年間で劇的に変わったと言われています。それを如実に表していると思われるグラフがあるので示します。25 歳から生存期間がどの程度かというものをグラフにしたものです。ポピュレーションコントロールは、一般人口の

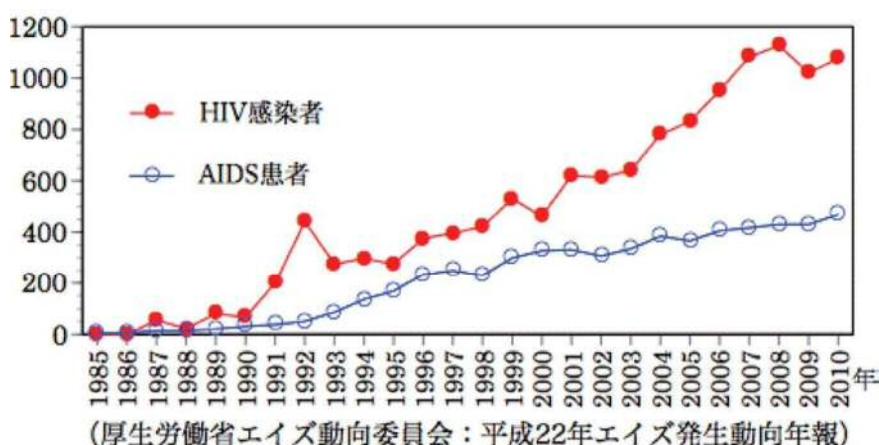


図 9 HIV 感染者は現在も増加している
日本における報告症例数の年次推移

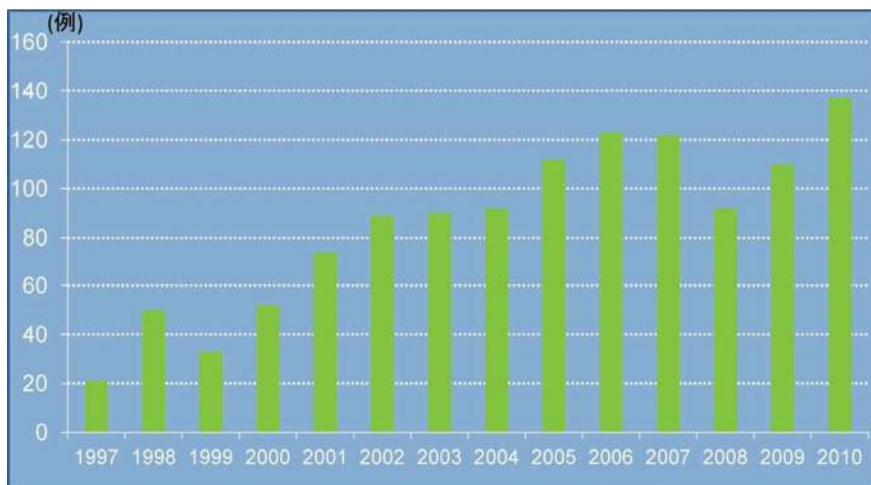


図 10 当科における HIV 感染症初診数

25 歳からの平均生存率を示しています。HIV の治療で HAART と呼ばれていますが、それが確立する前の pre-HAART と呼ばれる時期の生存期間は短かったことが分かります。それが HIV の標準的な治療で HAART と呼ばれるものが開始されて徐々に改善傾向となっています。2000~2005 年になりますとかなり一般人口に近づいてきています(図 11)。生存期間が延びてきていることは分かると思うのですが、その生存期間が延びて健康に生きられるかというと、そうとは限らないところがあります。HIV 感染者の患者さんは合併症の有病率が高いと言われています。感染していない方と比べてみると、合併症が幾つあるかというもので簡単に色分けをしているのですけれども、それぞれ年齢別に並べています。40 代、50 代、60 代といった形で並んでいるのですが、これを見ていただくと、複数の合併症を持っている患者の割合は HIV 感染者のほうが圧倒的に多いことが分かります。HIV 感染者は非感染者に比べて 10 歳から 20 歳ぐらい年をとっているとよく言われます。その背景にはこのような傾向があることが挙げられると思います。これには悪性腫瘍は評価基準に入っていないのですが、悪性腫瘍も同じような傾向があるのではないかと特に最近言われてきています。

HIV 感染症の診療は過去 20 年間でかなり大きく変わってきています、当初のころは AIDS ですか日見感染症に対する治療が主体であった状態から、HIV の治療が進歩するにつれて治療が長期化しています。また患者さんが高齢化していくことによ

る合併症の治療が主体になりつつあるという現状があります。特に高齢化という点は問題になってきていました、アメリカでは 2015 年までに HIV 感染者の半数は 50 歳以上の高齢者になってくるという報告もあります。当科では比較的若い患者さんが多いので、それほど強い傾向はありませんが、50 歳以上が、約 2 割を占めるようになってきています。それについて合併症も多くなり、悪性腫瘍などの患者も増えてくることが予想されます。

HIV 感染症と悪性腫瘍という点でもこの 20 年間でかなり大きな変化が出てきています。まず 1 つは、エイズ関連腫瘍と呼ばれるエイズ指標疾患の中に入っている悪性腫瘍としてカポジ肉腫や子宮頸癌、悪性リンパ腫などが挙げられています。これは HIV 感染者でかなり免疫不全が進行している人に特徴的にみられる悪性腫瘍として指標疾患の中に入っています。当初はこのような悪性腫瘍が多かったのですが、最近は非エイズ関連悪性腫瘍と呼ばれる、特にエイズに多いとは思われていなかった悪性腫瘍が増えてきている傾向があります。その代表的なものが肺癌と言われています。最近の報告で見てみると、HIV 感染者の死因の 3 分の 1 は悪性腫瘍になってきているということです。昔は日見感染症などで死亡する例が多かったのですが、最近はそれがなくなってきたこともあります、悪性腫瘍のほうが死因として徐々に増えてきていると言われています。

HIV の治療が行われるようになってからの死因で見てみると、極端に多いというほどではないのですが、エイズ関連の悪性腫瘍ですか、非エイズ関

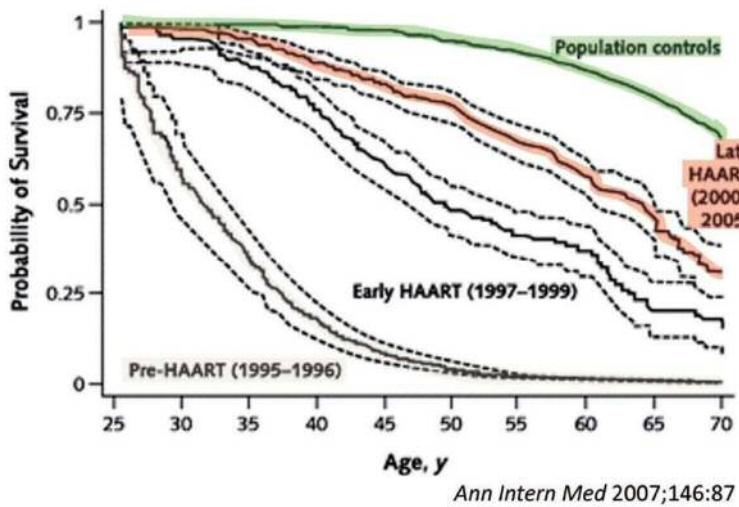


図11 HIV感染者の生命予後は大幅に改善している
HIV感染者の25歳からの生存曲線（C型肝炎合併を除く）

連の悪性腫瘍が徐々に増加傾向にあることが分かります。

HIV感染者の悪性腫瘍の中でも非エイズ関連の悪性腫瘍が増加傾向になってきています。標準化発症率を示すと、HIVの治療が一般的になる前に比べて増加傾向にあることが言われています。その中でも肺癌は増加傾向にあるとも言われています。2000年代のHIV悪性腫瘍の71%はこの非エイズ関連の悪性腫瘍という報告もあります。また、その中では肺癌が、特に生命予後という意味も兼ねて、致命率という意味ではかなり注目を集めていると言われています。当科におきましても肺癌の患者さんは最近、増加傾向になっています。

HIV感染症と肺癌について簡単にお話しさせてもらいますが、発症リスクは非感染者に比べて2~4倍程度という数字も出ております。問題点としては、特に免疫不全に関連があまり見られないところがありまして、HIVの治療が順調であってもリスクは高いことが指摘されています。その原因の1つとしては、以前から指摘されている喫煙死との関連で、HIV感染者の方は喫煙者が多いと言われています。ただ、喫煙を除外して検討しても、HIV感染者はやはり肺癌が多いと言われています。死亡例で検討しますと3.6倍多いといった報告もありまして、HIVによる免疫不全が肺癌の独立した危険因子であるという報告も近年出てきています。

傾向としましては若年発症が多いと言われており

まして、平均46歳とかなり若い年齢で発症することが多いと言われています。また、進行例が多いとも言われております。Stage IV、遠隔転移が起きているような状態で発見されることも多く、根治的な手術の適用になる例は少なく、化学療法による治療になってくるパターンが多い印象です。症状は特に非感染者と変わることはありませんが、組織別に見ましてもHIVの患者で特に大きな特徴があるといったことは、はっきりと言われておりません。

治療と予後については、生命予後は基本的に不良です。かなり進行例で見つかる例が多いことと、様々な合併症を持っている例が多いこともあります。生存期間がかなり短いと言われております。ただ、近年かなりHIV感染者の悪性腫瘍も積極的に治療する方向が全世界的に見られてきておりまして、抗癌剤を使用して治療することでかなり改善するという報告もあります。この様に積極的な治療が行われる傾向にあります。その上で問題点となりますのがHIV感染者の方ですと、HIVによる骨髄抑制が起きているという点で、化学療法による骨髄抑制が強く出てしまいます。先ほど麻酔科の先生も説明されていましたが、薬剤の相互作用が問題点となってきております。この点に関しましては新しい薬も出てきています。それまではリトナビルという薬で特に相互作用を起こすことが多かったのですが、近年はリトナビルを使用しないレジメンも可能になり、相互作用については以前ほど大きな問題にはならなく

なってきています。

少し話がそれてしまつたかと思いますが、HIV 感染者でも悪性腫瘍が増加している問題があることと、肺癌も今後も大きな問題になっていくものと考えられますので、今後多くの診療科の先生方との連携が必要と考えています。進行が速い例も多くて、定期的に受診している患者さんでも 3 カ月置きの受診で急激に症状が進行して遠隔転移で発見された例などもあります。かなり治療が困難な例も多いのですが、非感染者と同等な治療が実施できるような時代になってきていますので、改善はできるものと思っています。

垣花（外科学第一講座）：長期化することによって、エイズ、HIV のための治療薬による発癌ということはないのでしょうか。

村松：ある種の薬については、催奇形性ですとか変異原性を持っているのではないかと言われている薬があります。その中の 1 つでラルテグラビルという薬で以前それが指摘されていたことがあります。その後あまり発症報告が出ていないので、今のところはつきりと HIV の治療薬によって癌が起きやすくなるといった報告は出ていないと思います。ただし、HIV の治療薬自体が開発されてから 10 年も経過していない薬がほとんどという現状がありますので、もしかすると今後 5 年後、10 年すると明らかになってくることがあるかもしれません。正確には、分からぬというのが現状だと思います。

大平：肺癌で非常に多いということでしたが、逆に言うと、肺癌の患者さんはルーチンに HIV の測定はしておいたほうがいいというふうに先生も思いますか。

村松：一般人口でも肺癌は多いほうの癌だとは思いますので、それを反映しているとも言えると思います。全例で肺癌を契機にスクリーニングすべきかというと、あまり積極的には進めなくてもよいかなど私個人は思っています。HIV の感染経路という点で、HPV 関連の腫瘍ですとか、子宮頸癌とかも含めたパピローマウイルス関連の腫瘍とか感染が疑われた場合等については、それをきっかけに疑うことも重要なと思いますが、肺癌については、それだけで危険因子とすることは現時点ではまだ必要ではないのではないかと思っています。

池田（外科学第一講座）：悪性腫瘍以外にもいろいろな成人病を合併するというグラフを先生がお見

せになったのですが、この患者は心房細動を合併していました。HIV 感染者の方がいろいろな疾患を合併する原因は、例えばお酒をたくさん飲んでいたりとか、たばこをたくさん吸っていたりとか、あまり健康に気を使わない方が多いということでしょうか。それとも、HIV の疾患によって何らかの免疫学的な機序があつて病気になってしまうのか。どちらでしょうか。

村松：どちらもあると思います。1 つは、HIV 感染のきっかけが性行為での感染が日本では大多数であるということもあります。あと、薬物依存症も関与している可能性もあると思いますので、そういう点で精神疾患を合併しやすいとか、依存症による生活習慣が悪くなってしまうといった影響もあると思います。もう 1 つ、HIV そのものの影響も指摘されておりまして、以前は免疫系にのみ悪影響を与えていたと考えられていたのですが、血管内皮細胞への悪影響ですとか、慢性炎症を惹起しているという報告も増えてきて、それが動脈硬化関連疾患の原因の 1 つにもなっているのではないかといわれています。最近の傾向としては、心臓ですとか腎臓、骨とか神経系も含めて様々な臓器に HIV ウィルス自身が悪影響を与えていたという報告があるようです。また、HIV の治療薬自体も開発されて間もなかつたこともありますし、かなり生活習慣病を合併しやすくなってしまう副作用を持っているものも多かったという点がありました。糖尿病になりやすい薬もありましたし、脂質代謝に悪影響を与える薬も結構多く指摘されています。最近の薬はその点も改善してきてはいるのですが、やはり生活習慣病関連のものはかなり起きやすくなってきたという点は現状としてあると思います。ウイルス自身や治療に関連する者の生活習慣によっても、それらの要素がすべて絡み合つてこのような現状になってしまっていると思います。

大平：最後に松林先生から病理に関しましてご報告をお願いしたいと思います。

病 理

松林（病理診断部）：こちらには左下葉の切除検体を示します（図 12）。S9 に 35 mm 大。40 mm と書きましたけれども、35 mm に訂正します。境界明瞭な灰白色、弾性硬の腫瘍性病変が肺の中に認められます。



図12 左肺下葉切除検体

弱拡大で示します（図13）。右のほうに正常の肺組織、圧排された肺組織が認められますけれども、こちらに境界明瞭な腫瘍性病変が認められます。上半分は細胞密度が低く、エオジン好性のピンクに染まる領域が広がっています。下半分には細胞密度が非常に高い領域が広がっています。

拡大を上げますと、境界部です。細胞密度が低い部分と細胞密度が高い部分が混在している像です。個々の細胞に関しては大小不同的の違いは認められず、全体的に小型の細胞が増殖しています（図14）。そのパターンですが、SFTという診断を既に最終診断としたのですが、逆にSFTの特徴をここから見ていきますと、通常ですと storiform pattern(花むしろ状)、それから平滑筋腫で見られるような interlacing pattern、そういった配列が認められるはずですが、そのような配列があまり認められない領域が目立っておりまして、いわゆる patternless pattern という特徴を呈しています（図15）。

それから、このように細胞密度が低いところでは、豊富な膠原線維がベニヤ板状、ケロイド状に増生している像が認められます（図16）。

こちらもSFTに特徴的ですけれども、細い血管が腫瘍によって圧排されて、鹿の角のように認められる staghorn appearance が認められます（図17）。

このように紡錘形細胞の一部には核分裂像が認められますけれども、ごく少数にとどまっております（図18）。

なお、腫瘍の中には壞死は認められませんでした。

Elastic van Gieson (EVG) 染色では、膠原線維が非常に豊富な腫瘍であることが分かります。通常

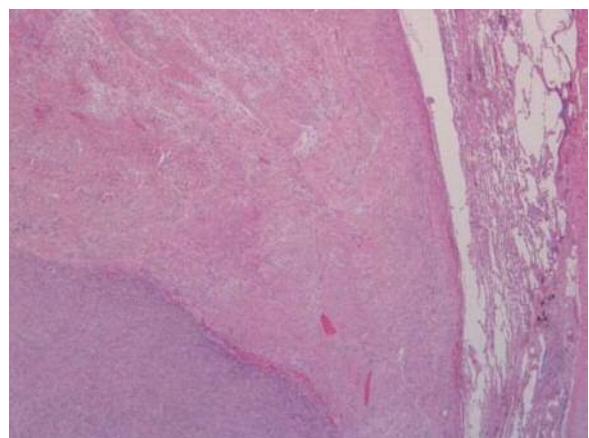


図13

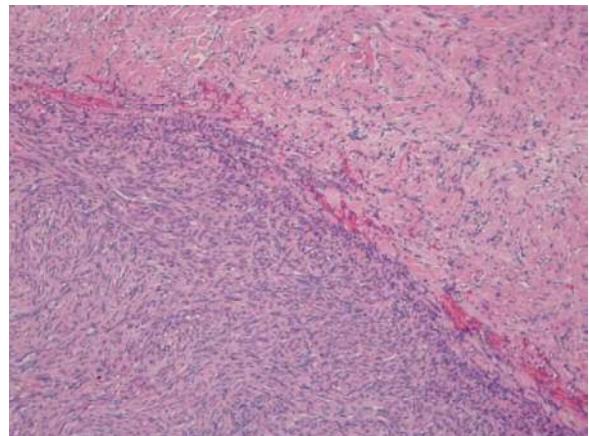


図14

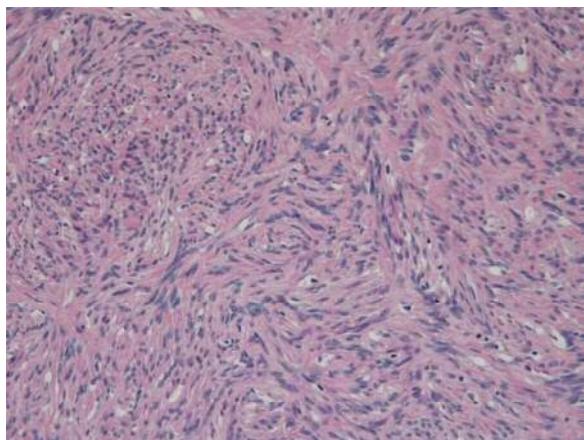


図 15

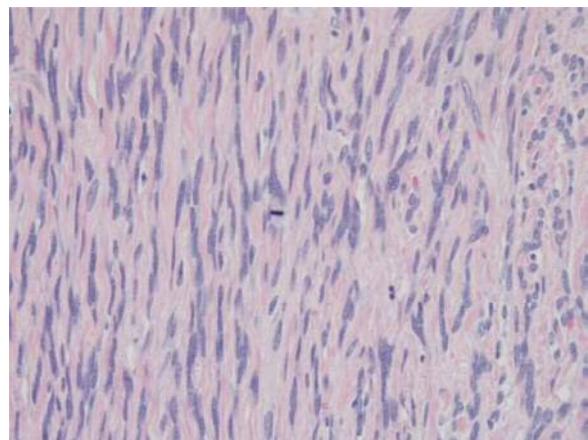


図 18

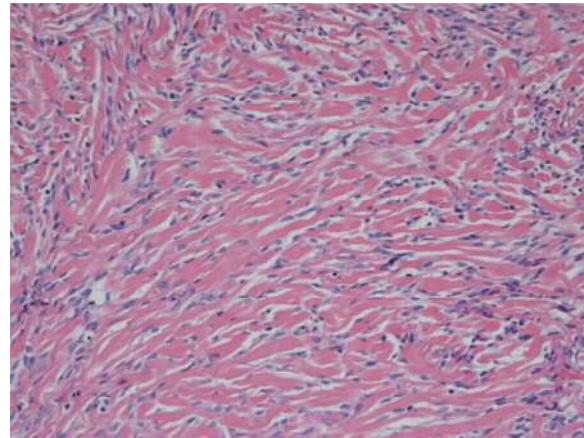


図 16

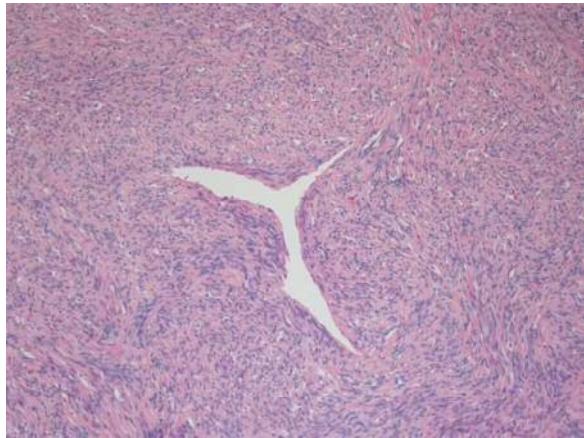


図 17

EVG 染色では、膠原線維は赤、弾力膜は黒、そして細胞成分は少し黄色っぽく見えるのですが、上半分では膠原線維が豊富であることが分かります。

免疫染色ですが、CD34 という SFT のキーのマーカーであります。こちらは多くの腫瘍細胞が陽性

になっています。CD99 も SFT のマーカーですが、陽性。Bcl-2 も陽性です。その他に α -smooth muscle actin (SMA) とか Desmin といった筋原性マーカーはすべて陰性でした。増殖活性のマーカーであります Ki-67 に関しては最大で 4% 程度の陽性率を示しました。

免疫染色の結果を図にまとめると（図 19）、CD34、CD99、Bcl-2 が陽性、S100 タンパクは陰性、そしてサイトケラチン AE1/AE3 も陰性、Desmin が陰性、SMA も陰性、Ki-67 に関してはラベリングインデックスが 4% 程度でした。

このような結果から SFT と診断しました。郭清したリンパ節に関しては腫瘍の転移は認められませんでした。

肺実質発生の紡錘形細胞腫瘍の鑑別診断ですが、すべて頻度の低い腫瘍です。hamartoma に関しては比較的頻度は高いのですけれども、まずは inflammatory myofibroblastic tumor、筋線維芽細胞性の腫瘍で、形質細胞などの炎症性細胞が浸潤する腫瘍です。それから、SFT があります。さらに頻度が低いのですが、leiomyoma があります。hamartoma は頻度は高いのですが、紡錘形細胞が増殖し、平滑筋成分が増殖する hamartoma に関しては頻度が低いと言われています。他にも、神経原性腫瘍であります schwannoma などもごく少数例の報告がされています。

SFT の悪性度の指標について示します。通常の悪性腫瘍の診断基準である細胞密度、腫瘍の壊死、核の多形性、核分裂度、こういったものが一般的で、SFT でも同様に挙げられます。特に核分裂像に関しては高倍率 10 視野当たり 4 個以上と言われており

- CD34(+)
- CD99(+)
- Bcl-2(+)
- S100 protein(-)
- Cytokeratin (AE1/AE3)(-)
- Desmin(-)
- Alpha-smooth muscle actin(-)
- Ki-67 (MIB-1) labeling index:4%

図19 免疫染色まとめ

ます。

迅速診断で、平滑筋、筋原性腫瘍、leiomyomaなどの紡錘形細胞腫瘍が鑑別に挙がるということで答えています。

私は診断に携わっていませんが、私の個人的な見解としましては、SFT、leiomyomaなどが鑑別に挙がってくるかなと考えております。迅速病理標本では、通常の標本と比較してすぐれのようになつた標本であることがあり、紡錘形細胞が増殖している様に見えます。その中に気道上皮が取り込まれている像が認められます。

拡大を上げますと、赤いバンドを膠原線維ととのか筋原性腫瘍の細胞質ととのか非常に難しくて、これは迅速診断の限界かなと考えています。膠原線維の豊富な腫瘍であるとするならば、SFTが鑑別の第一に挙がってくるのではないかと考えています。しかしながら、肺原発のSFTに関しては頻度が非常に低いので、やはり通常の迅速診断でそこまで踏み込むのは難しいと考えています。永久標本でも見られましたpatternless patternを呈する紡錘形細胞の腫瘍の増殖像も認められます。

大平：何か質問等ありますか。

赤田（放射線科）：松林先生に聞きしたいのですが、通常の胸膜からできるSFTだと中皮下の細胞からできると思うのですが、肺の場合はどこから筋線維芽細胞のようなものができていると考えられますか。

松林：SFTは、他の各臓器から発生し得るということを前田先生が示しましたが、血管周囲の間質にあるCD34が陽性になるような非常に未熟な間葉系細胞から発生するのではないかと考えられています。

赤田：それから、hemangiopericytomaとほとんど同じというふうに書いてある本もあるのですが、その点についてはどうでしょうか。

松林：歴史的には、最初 hemangiopericytoma（血管周皮腫）、中皮腫と主に診断がなされてきたわけですが、次第に胸膜下発生のSFTの報告例が多数出てきまして、最終的には、CD34が陽性という共通点のある腫瘍であることが分かつてきました。最新のWHO分類では併記されるような形になっています。

赤田：画像的にMRIのT2強調画像で低信号になって、線維芽細胞、筋原性のようなものだろうという診断がつくとは思うのですが、その量によって画像が様々になってくると思います。それは多いもので少ないと少ないとというのではなく、線維芽細胞のものが多かったり少なかったりということはあり得るのでしょうか。

松林：ケース・バイ・ケースだと思います。それから、ちょっとコメントしますが、恐らく画像上、信号がちょっと違うところが隣り合わせになっている病変が多いと思います。それに関しては、病理と照合しますと、やはり細胞の成分が非常に多いところと少ないところが比較的大きなユニットで隣り合わせになっているケースがありますので、そういう意味ではモザイク状になってくる、あるいは多彩な像を呈してくるのもSFTの特徴かなというふうに考えています。

赤田：ありがとうございました。よく分かりました。

村松：なかなかこの腫瘍について勉強できる機会がないので、ちょっと教えてください。当初、私も外来で診ていたときに、良性腫瘍だから特に取る必要はないかと考えて、手術などについても、積極的に勧めたわけではなくて、本人が気になるので取ってほしいということでした。悪性もあり得るということですか。その場合だと、臨床的な出現の仕方、進展の仕方とかはかなり違ってくるものでしょうか、それを教えていただきたいと思います。

松林：イメージとしては、ちょっと違った臓器になりますけれども、thymoma（胸腺腫）がそれの一一番いい例と考えています。胸腺腫に比較的近いような生物学的態度をとるのではないかと思っています。と申しますのも、胸腺腫自身は完全に良性腫瘍というふうには言い切れない腫瘍です。具体的には遠隔転移する場合もありますし、胸腔内に播種する、といった悪性の態度を示すものも含まれています。それと同様に、SFTも遠隔転移、それから局所

再発を来しやすい腫瘍群が一部に含まれていると言われています。悪性の SFT の診断基準に関しては、先ほど申し上げたような病理の幾つかの所見が多くは多いほど悪性の可能性が高いと考えています。SFT に関しては非常に広いスペクトラムなのではないかと考えています。

村松：となると、悪性かどうかという点については、生検しないと分からぬことでしょうか。

松林：もし細胞成分が少ないとから生検がされますと、その分だけ悪性度が低いという返答にならざるを得ないのかなと思います。この症例もそ

うですし、これまで見てきた症例も幾つか、いずれも細胞密度がほとんど金太郎あめで同じように均一であるという腫瘍は少ないものですから、やはり取る部位によって随分変わってきますので、術前診断としては非常に難しいかなと思っています。

大平：ご協力ありがとうございました。これからも HIV 感染ですとか基礎疾患を持った症例は非常に増えてくると思います。各科のご協力のもとで診療に当たりたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。ありがとうございました。

(瀬戸口靖弘編集委員査読)