

【症例報告】

電撃的に進行する汎発性帯状疱疹を併発した非ホジキンリンパ腫の1剖検例

遠藤 一博¹⁾・川井 信孝¹⁾・伊東 克郎¹⁾・富永 一則¹⁾・楠本 修也¹⁾・福田 正高¹⁾
 室橋 郁生¹⁾・別所 正美¹⁾・山崎 勉²⁾・平嶋 邦猛³⁾・宇野 浩正⁴⁾

¹⁾埼玉医科大学第一内科, ²⁾同 小児科,

³⁾同 健康管理センター, ⁴⁾同 皮膚科

(平成 11 年 7 月 1 日受付・平成 11 年 11 月 4 日受理)

49 歳女性。1996 年 7 月, 非ホジキンリンパ腫 (IBL-like T cell) と診断。CHOP 療法 (cyclophosphamide /doxorubicine/vincristine/prednisolone) を施行した。その後再燃し多剤併用療法を施行したが皮疹は増悪しリンパ節も増大した。quality of life (QOL) を考慮し 97 年 8 月より etoposide (ETP) 経口少量投与を開始した。98 年 7 月 2 日より肛門部に帯状疱疹を認め, アシクロビル 4 g/日を 7 日間経口投与にて開始し水疱は残存するも疼痛は軽減した。同年 7 月 20 日より全身に水疱が播種し汎発性帯状疱疹と診断, ビダラビン 600 mg/日を 6 日間点滴静注するも電撃的な経過をとり呼吸不全で死亡した。剖検組織にて抗 Varicella Zoster 抗体を使用し, 免疫組織化学的に検討したところ肺を含め検索し得たすべての臓器で陽性像を呈していた。死因は varicella zoster virus (VZV) の肺浸潤による呼吸不全と考えられた。全身に播種を起こした誘因は, 原疾患, 放射線照射, 抗腫瘍剤投与による細胞性免疫の低下であり, 特に抗腫瘍剤投与時には注意が必要であると考えられた。

Key words: low-dose etoposide, lymphoma, dissemination, varicella-zoster virus

帯状疱疹は, 水痘帯状疱疹ヘルペスウイルス (VZV) によって小児期に初感染し終生免疫を獲得する。治癒後は脊髄後根神経に潜伏し再活性化によって発症する。疲労, ストレス, 老化, 悪性腫瘍, 自己免疫疾患, 免疫抑制剤, 抗腫瘍剤, 放射線治療が再活性化の誘因となって発症し, 非典型的な経過をたどることや VZV の臓器浸潤が知られている。われわれは非ホジキンリンパ腫 (NHL) に帯状疱疹を合併しアシクロビル, ビダラビン投与するも全身に電撃的に進行し汎発性帯状疱疹を併発し死亡した症例を経験した。そして剖検にて VZV の多臓器浸潤を証明し得たので報告する。

症例: 49 歳女性。

既往歴: 水痘症の既往あり。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 1996 年 7 月, 両頸部リンパ節腫脹と小丘疹を認め頸部リンパ節生検にて NHL (IBL like T cell) と診断した。1996 年 10 月 18 日~1997 年 3 月 19 日まで CHOP 療法を 6 クール施行し部分寛解を得た。その後, 再燃し多剤併用療法を施行したが皮疹は増悪しリンパ節も増大した。PD と判定し, 1997 年 8 月から ETP 経口少量長期隔日投与を開始した。1998 年 7 月 2 日より肛門部に疼痛を伴った水疱が出現。帯状疱疹と診断しアシクロビル 4 g/日を 7 日間経口投与し水疱は残存するものの疼痛は軽減した。しかし 7 月 20 日より水疱が全身に播種したため汎発性帯状疱疹と診断し 7 月 30 日入院

となった。

入院時現症: 意識清明, 血圧 102/62 mmHg, 脈拍 84 /分 (整), 体温 37.6 度, 呼吸数 19 回/分, 眼瞼結膜貧血軽度あり, 肝脾腫なし, 神経学的に異常所見は認めなかった。全身には水疱が多発し一部自壊していた (Fig. 1)。入院時検査所見 (Table 1) ではヘモグロビン値 10.5 g/dL と軽度貧血, 血液凝固系は異常なく, 血清学的に CRP 値は 4.83 mg/dL, 免疫グロブリンは γ グロブリン製剤投与後の値であるため IgG 1,175 mg/dL と正常範囲であったが, IgA 65 mg/dL, IgM 55 mg/ μ L は低下していた。LDH は 464 IU/L と上昇し helper T cell 155/ μ L, phytohemagglutinin (PHA), concanavalin A (Con-A) 刺激とも低下していた。ウイルス学的検査では VZV IgG, IgM とともに陰性であった。しかし水疱蓋および内溶液の所見から汎発性帯状疱疹と診断した。

入院後経過 (Fig. 2): 1998 年 7 月 30 日~8 月 4 日までビダラビン 600 mg/日を 6 日間点滴静注にて投与, 細菌学的検査では原因菌は不明であったが, 細菌性敗血症の合併を疑い sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) と amikacin (AMK) を併用し γ グロブリン製剤 5 g/日を 3 日間点滴静注し一部痂皮化するも水疱は残存した。しかし上記治療にもかかわらず 8 月 4 日呼吸不全で死亡した。剖検で舌, 口腔粘膜, 咽頭, 食道上部から下部, 膣に水疱を認め, 気管, 気管分岐部内腔, 脾臓, 胸膜,

肺, 膀胱内腔に水疱癩爛形成を認めた。VZV の nucleoprotein ならびに glycoprotein を認識する単クローン抗体を使用し, パラフィン切片上で免疫組織化学的に検討した結果, 肺 (Fig. 3) を含め検索したすべての臓器が

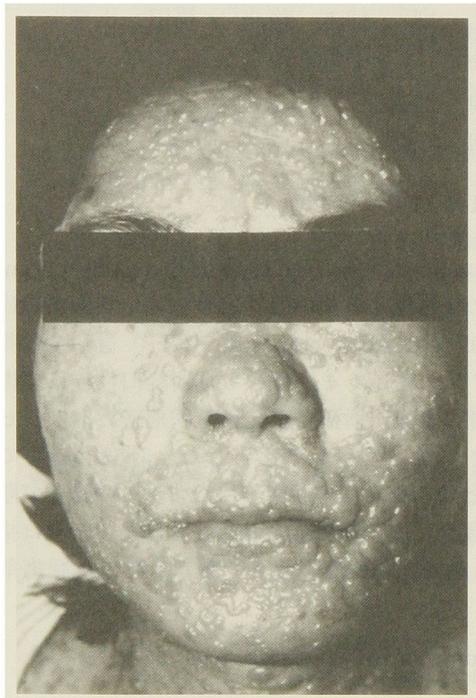


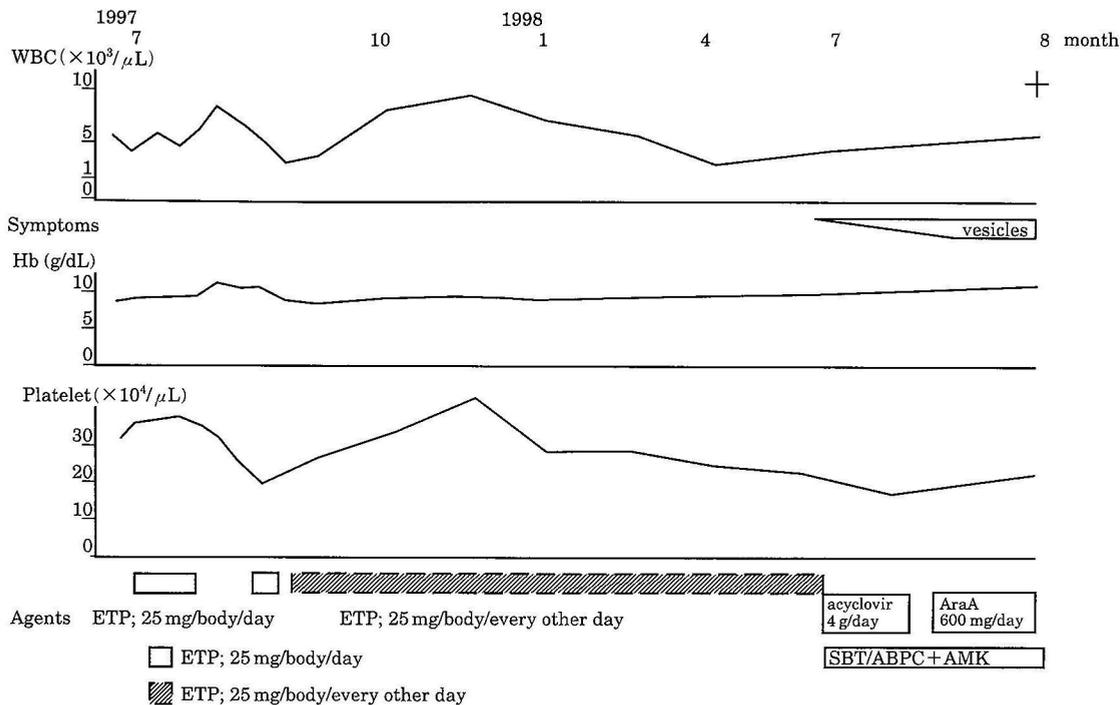
Fig. 1. Numerous blisters developed over the entire body, and some on the face burst spontaneously.

陽性像を呈していた。死因は VZV の肺浸潤による呼吸不全と考えられた。

考察: 近年, 支持療法の進歩に伴い NHL に対して末梢血幹細胞移植などを併用した強力な化学療法が行われるようになり, 治療成績は向上している。しかし高齢者や再発症例については, 臓器機能不全, 治療抵抗性などの問題から強力な化学療法を施行した場合重篤な副作用の出現も懸念され, その治療成績は依然不良である。一方 1990 年 Maurice ら¹⁾は topoisomerase 阻害剤である ETP が濃度依存性, 時間依存性の殺細胞作用を有することから同剤による経口少量投与の有用性を提唱し, その後諸施設の報告でも重篤な副作用は報告されず, 簡便に施行し得ることから外来治療も含めて使用されるようになった。筆者らも²⁾再発および高齢者の NHL に対する ETP の有用性を報告している。患者の QOL の面を考慮すると, 外来で同様の化学療法が適応となる NHL が今後も増えてくると予想される。それに伴い, これら免疫不全例における感染症の合併が問題となってくる。われわれはすでに³⁾汎発性帯状疱疹を合併しアシクロビル長期投与が有効であった NHL を報告しているが, 反面, VZV の再活性化によって臓器に播種する例^{4,5)}や肺炎^{6,7)}, 肝機能障害など重症化例の存在が知られている。われわれの施設で ETP 投与後, 16 例中 2 例 (12.5%) に汎発性帯状疱疹がみられた。1 例は皮疹が出現した時期にアシクロビルを静脈内投与し痂皮化, 軽快した。もう 1 例の本例は, 原疾患が治療抵抗性, 難治性であっ

Table 1. Laboratory findings on admission

Hematology		Blood chemistry	
WBC	$5.47 \times 10^3/\mu\text{L}$	Total protein	6.1 g/dL
RBC	$4.16 \times 10^6/\mu\text{L}$	Albumin	3.4 g/dL
Hemoglobin (Hb)	<u>10.5 g/dL</u>	Albumin	62.3%
Hematocrit (Hct)	31.9%	$\alpha 1$ globulin	3.1%
Platelet (Plt)	$273 \times 10^3/\mu\text{L}$	$\alpha 2$ globulin	8.3%
Reticulocytes	1.3%	β globulin	7.3%
band-form	18%	γ globulin	19%
segmented neutrophil (seg.)	67%	GOT	26 mU/mL
monocyte	8%	GPT	16 mU/mL
<u>lymphocyte</u>	<u>7%</u>	<u>LDH</u>	<u>464 mU/mL</u>
Hemostasis & coagulation		total bilirubin	0.4 mg/dL
activated partial thromboplastin time (APTT)	34.6 sec	BUN	21 mg/dL
prothrombin time (PT)	10.6 sec	Creatinine	0.3 mg/dL
fibrin degradation products (FDP)	6.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$	Immunoserological	
fibrinogen	356 mg/dL	CRP	<u>4.83 mg/dL</u>
Virus antibody		IgG	1,175 mg/dL
Varicella Zoster Virus		IgA	<u>65 mg/dL</u>
IgG (ELISA)	<u>2.0x</u>	IgM	<u>55 mg/dL</u>
IgM (ELISA)	<u>0.0x</u>	IgE	<u>1,563 IU/mL</u>
		T-cell	<u>52.1%</u>
		B-cell	<u>36.2%</u>
		herper T	<u>40.5% (155/μL)</u>
		suppressor T	<u>19.8%</u>
		phytohemagglutinin (PHA)	<u>1,002 CPM</u>
		concanavalin A (Con-A)	<u>4,484 CPM</u>



ETP: etoposide, SBT/ABPC: subactam/ampicillin, AMK: amikacin sulfate, Ara-A: vidarabine

Fig. 2. Clinical course of the patient.

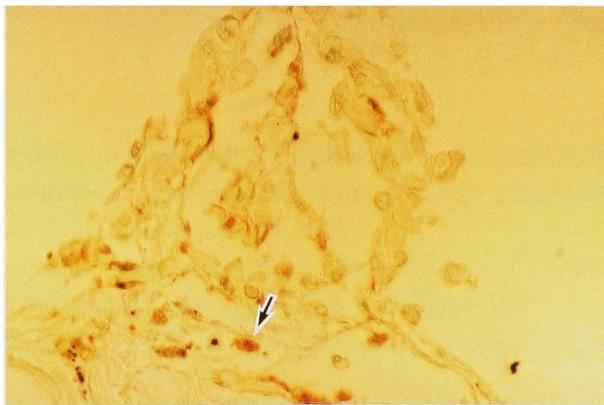


Fig. 3. Paraffin-embedded sections were examined immunohistochemically using monoclonal antibodies that recognized the nucleoproteins and glycoproteins of the varicella-zoster virus. A pulmonary tissue section is shown. As indicated by the arrow, antigens of the varicella-zoster virus are stained primarily in the interstitial cells.

たこと、ETP投与による相対的リンパ球数減少、CD4陽性細胞数の減少、液性免疫の低下⁹⁾、IgG、IgMの低下を認め、水疱が出現した時期にアシクロビルを経口投与していたことが初期のVZVの増殖を抑制できず全身に播種し、ビダラビン投与にもかかわらずさらに全身諸臓器に播種、電撃的な経過をとったものと思われた。森下⁹⁾らは50歳以上の汎発性帯状疱疹42例のうちNHLが占める割合は7% (3例)と報告している。そして基礎疾

患を有するものがこのうち37例含まれていたことより全身に播種を起こす誘因は、原疾患、放射線照射、抗腫瘍剤投与による細胞性免疫の低下であり、特に抗腫瘍剤投与時には注意が必要であると考えられた。診断は発疹の性状、特異抗体価の上昇から通常は容易である。しかし水痘には罹患しているものの本例のように抗体価の上昇しない免疫抑制状態の例や特異的皮疹を欠く全身のVZV感染を示した例の報告¹⁰⁾もあり注意を要する。治療

はMoriyamaら¹⁰⁾がアシクロビルとビダラビンを併用し有効であることを報告し、またわれわれもアシクロビル長期投与の有効性を報告している。水痘の再感染や家族内感染に対し早期からアシクロビル、 γ グロブリン製剤投与にて発症を遅らせる報告もある¹¹⁾。本例はQOLを考え、まず外来でアシクロビル経口投与を行った。そしていったん抑制されていたウイルスがその後再増殖し血行性に播種したものと考えられた。以上より外来での免疫不全症患者の経過観察に際しては、細胞性免疫、液性免疫を経時的に測定し、VZVの再活性化が疑われる場合には水疱が出現するごく早期に速やかにアシクロビルの静注投与を施行することが重要かつ有効であると考えられた。また、今後は投与期間についても症例を集積し検討すべきと思われた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御教授いただいた国立感染症研究所感染病理部、岩崎塚也室長に深謝致します。

文 献

- 1) Maurice L S: Low-dose oral etoposide: a new role for an old drug?. *J. Clin. Oncol.* 8: 1607~1609, 1990
- 2) 伊東克郎, 坂田 亨, 島田恒幸, 他: 再発及び高齢者悪性リンパ腫に対する経口etoposide低用量連日療法。日化療会誌 47: 172~177, 1999
- 3) 遠藤一博, 小林功幸, 川井信孝, 他: アシクロビル長期投与が有効であった再発性、難治性汎発性帯状疱疹を合併した非ホジキンリンパ腫の1例。感染症学雑誌

- 73: 341~345, 1999
- 4) 松井俊和, 丸山文夫, 宮崎 仁, 他: 特徴的皮疹を欠く全身性 varicella-zoster ウイルス感染症にて死亡した悪性リンパ腫の1例。臨床血液 33: 483~487, 1992
- 5) Turner R J, Sviland L, Lawernce C M: Acute infiltration by non-Hodgkin's lymphoma of lesions of disseminated Herpes zoster. *Br. J. Derma.* 139: 295~298, 1998
- 6) 堅田 均, 今井照彦, 浜田 薫, 他: 悪性リンパ腫経過中水痘症を発症しその下気道, 肺病変を認めた1例。気管支学 9: 242~248, 1989
- 7) 斎藤聖子, 矢野敬文, 小柳徳明, 他: 気管支洗浄液より水痘帯状疱疹ウイルスDNAを検出し, 気管支病変を伴った水痘肺炎の1例。感染症学雑誌 73: 346~350, 1999
- 8) 吉田正巳, 寺内小枝子, 手塚 正, 他: 免疫不全を伴う高齢者に発症した水痘。皮膚臨床 29: 945~949, 1987
- 9) 森下桂子, 長尾 洋, 赤木芳文, 他: 広島市民病院における5年間の帯状疱疹の統計。西日皮膚 52: 555~559, 1990
- 10) Moriyama K, Asano Y, Fujimoto K, et al.: Successful combination therapy with acyclovir and vidarabine for disseminated varicella zoster virus infection with retinal involvement in a patient with B-cell lymphoma and adult-T cell leukemia. *Am. J. Med.* 85: 885~886, 1998
- 11) 田中里恵子, 百井 亨, 吉田 晃, 他: 水痘潜伏期にAcyclovirと γ グロブリンを投与して興味ある経過を示したハイリスク児。小児感染免疫 9: 13~16, 1997

An autopsy case of non-Hodgkin's lymphoma complicated by fulminant infiltration by disseminated herpes zoster

Kazuhiro Endoh¹⁾, Nobutaka Kawai¹⁾, Katsuro Itoh¹⁾, Kazunori Tominaga¹⁾
Shuya Kusumoto¹⁾, Masataka Fukuda¹⁾, Ikuo Murohashi¹⁾, Masami Bessho¹⁾,
Tsutomu Yamazaki²⁾, Kunitake Hirashima³⁾ and Hiromasa Uno⁴⁾

¹⁾First Dept. of Int. Medicine, ²⁾Dept. of Pediatrics, ³⁾Health Management Center,

⁴⁾Dept. of Dermatology, Saitama Medical School, 38 Morohongo, Moroyama-cho, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan

A 49-year-old woman was diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma (IBL-like T cells) and received combination therapy consisting of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (CHOP). Shortly there after, she suffered a relapse and was treated with multi-agent chemotherapy, but the skin eruptions became worse and her lymph nodes were enlarged. With the patient's quality of life in mind, treatment with low-dose oral etoposide was initiated in August 1997. On July 2, 1998, herpes zoster lesions were noted in the anal region, and acyclovir, 4 g/day, was administered orally for seven days. The pain diminished, but the vesicles persisted. On July 20, vesicles developed over her entire body, and generalised herpes zoster was diagnosed. Vidarabine (600 mg/day) was administered intravenously for six days, but the patient died of respiratory failure after rapid clinical deterioration. At autopsy, immunohistochemical staining with anti-varicella zoster antibody was positive for varicella-zoster virus in the lungs as well as in all other organs examined. The cause of the dissemination of the virus throughout the body was impairment of cellular immunity by the primary disease, irradiation, and chemotherapy. This emphasizes that chemotherapy should be administered to such patients with care.