

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染, human papilloma virus (HPV) 感染を合併した膀胱癌の一例

野村 恵, 平山 貴博, 坂田 裕介, 師尾 繁孝, 綿貫 翔, 松本 和将, 岩村 正嗣

北里大学医学部泌尿器科学

症例は64歳の男性。16年前にhuman immunodeficiency virus (HIV) 感染が判明し, 抗HIV療法が開始された。3年前より肉眼的血尿を認め経過観察されていたが, 尿細胞診class IIIBとなったため当院を紹介受診となった。超音波検査で膀胱内に腫瘍を認め, 経尿道的膀胱腫瘍切除術が施行された。病理組織診断は尿路上皮癌pTaG2であった。抗HIV療法により感染者の予後は明らかに改善したが, 平均余命はいまだ短い。一方, 非acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標悪性腫瘍は増加しており, 治療に対する反応性は非HIV感染者と比較し不良なことが多く, その管理は重要とされている。またHIV感染と性感染症の1つであるhuman papilloma virus (HPV) 感染は合併率が高い。HPVは膀胱癌の発症にも関与しており, HPV感染症例での膀胱癌は若年発症, 低悪性度と有意な相関関係があったと報告されている。

HIVとHPV合併感染症例では低悪性度で根治可能な膀胱癌を見落とさないように慎重に検索することが推奨される。

Key words: 膀胱癌, HIV, HPV

序 文

Human immunodeficiency virus (HIV) に対する治療の進歩により, human papilloma virus (HPV) 感染者におけるカポジ肉腫などのacquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標悪性腫瘍や日和見感染の頻度が減少し, 長期生存が可能となっている。それに伴い非AIDS指標悪性腫瘍の発症が散見されるようになった。またHIV感染者では, 膀胱癌の発症に関連するとされるHPVの合併感染も多く報告されている。HPV感染者の膀胱癌は若年発症, 低悪性度と相関関係があることから早期発見で根治可能な症例が多い。

HIV, HPV感染を合併した膀胱癌症例の診療上留意したい点に関して考察を加え報告する。

症 例

患 者: 64歳, 男性

主 訴: 肉眼的血尿

既往歴: HIV感染症, 糖尿病, 脂質異常症

家族歴: 特記すべきことなし

生活歴: 喫煙; 20本/44年, 飲酒; 機会飲酒程度

職業歴: 特記すべき事項なし

現病歴

16年前にHIV感染症と診断され, 他院にてラミブジン・アバカビル硫酸塩錠とラルテグラビルカリウム内服より加療されていた。3年前より肉眼的血尿を認め泌尿器科受診したが, 前医での細胞診はclass IIにて経過観察されていた。その後尿細胞診class IIIBとなったため, 当院紹介受診となった。超音波検査にて腫瘍性病変を認め, 経尿道的膀胱腫瘍切除術施行目的に入院となった。

入院時検査所見

尿所見: 比重; 1.004, pH; 6.0, 尿蛋白 (-), 尿糖 (-), 尿

潜血 (-) (尿沈渣; RBC < 1/HPF, WBC < 1/HPF)

尿細胞診: urothelial carcinoma

血液検査所見: WBC; 4,100/ μ l (CD4; 400/ μ l), Hb; 12.7 g/dl, Plt; 11.1×10^4 / μ l, TP; 6.8 g/dl, AST; 9 IU/l, ALT; 8 IU/l, LDH; 152 IU/l, Na; 140 mEq/l, K; 4 mEq/l, CL; 107 mEq/l, BUN; 11.2 mg/dl, Cre; 0.73 mg/dl, HbA1c; 8.7%, TPLA (+)

画像所見: MRI検査にて膀胱右側壁に乳頭状腫瘍を認めた (Figure 1)。

病状経過

膀胱鏡にて右側壁を中心とした多発する乳頭状腫瘍を認め、経尿道的膀胱腫瘍切除術施行された。術後adriamycin膀胱内注入を行った。病理所見はurothelial carcinoma pTa, G2であった。経過問題なく第6病日目に退院となった。3か月後のフォローアップの超音波検査にて13 mm大の腫瘍性病変を認め、再び経尿道的膀胱腫瘍切除術目的に入院となった。病理所見はinflammatory granulation tissue, 膀胱切除標本のPCRにてHPV16陽性であった。外来にて定期的なフォローアップ施行しているが術後3年まで再発は認められていない。

考 察

HIVはレトロウイルスの一種であり、主としてCD4陽性Tリンパ球に感染する。未治療の場合、HIVの増殖に伴い、CD4陽性Tリンパ球の破壊が進行し、細胞性免疫不全の状態となる¹。近年、HIV感染者に対する多剤併用療法により、HIV感染者の予後は飛躍的に改善

されてきている。HIV感染症に発生する悪性腫瘍はAIDS指標悪性腫瘍と非AIDS指標悪性腫瘍の2つに分類される。AIDS指標悪性腫瘍はAIDS発症の指標となる悪性腫瘍であり、カボジ肉腫、原発性脳リンパ腫、非ホジキンリンパ腫などが挙げられる。一方、非AIDS指標悪性腫瘍はAIDS指標悪性腫瘍以外の悪性腫瘍で、CD4陽性Tリンパ球の値と関係なく発症する²。HIV感染者に対する多剤併用療法により、AIDS指標悪性腫瘍での死亡は減少し、非AIDS指標悪性腫瘍での死亡が増加してきている。海外では非AIDS指標悪性腫瘍がHIV感染者の死因の22%を占めるようになり³、長期予後を規定する事から重要性が増してきている。

HIV感染者では2.7%が膀胱癌を合併するとの報告がある⁴。HIV感染者の膀胱癌での死亡率のハザード比はHIV非感染者と比較して1.66と高値であり⁴、非感染者より死亡率が有意に高くなることから注意して診療する必要がある。HIV感染者において死亡率が高くなるのは免疫抑制状態にあることが原因の1つではないかと考える。長年免疫抑制剤を服用している臓器移植患者において癌による死亡率が高くなることが報告されており⁵、同様の病態により死亡率が上昇するのではないかと。

また、本症例では経尿道的膀胱腫瘍切除術により提出された膀胱組織よりハイリスクHPVの1つであるHPV16が検出されている。HPV感染と膀胱癌の発症に関連性があることを示唆する研究はいくつか存在している^{6,7}。膀胱癌の経尿道的膀胱腫瘍切除術標本でのHPV陽性率は15%であり、ほぼ全例で腫瘍発生リスクの高いHPV16やHPV18が検出されたとの報告がある⁶。また、ハイリスクHPV合併感染例の膀胱癌では60歳以下の若年発症と悪性度G1の膀胱癌と関連があると報告されている⁶。今回の症例では当院受診の3年前から肉眼的血尿を呈していたことを考慮すると、60歳前後の発症とも考えられる。また悪性度に関してはG2であり、当てはまらなかった。年齢と腫瘍の悪性度に相関があるとの報告⁶もある。一般に中リスクの筋層非浸潤性膀胱癌では術後補助療法としてBCG膀胱内注入療法が行われることとなっている⁸が、HIV感染患者では播種性BCG感染を招く危険性があることからBCG膀胱内注入療法は禁忌である。低リスクの膀胱癌であれば経尿道的膀胱腫瘍切除術により根治する可能性も高いため、早期に発見する事が肝要であると考えられる。

本症例の男性は同性愛者であったが、男性同性愛者のHIV感染者においてはハイリスクHPV合併感染が73%で認められ、非HIV感染者のハイリスクHPV合併感染例の51%と比較して有意に高い合併率であったとする報告もある⁹。この理由としては性感染症の1つであるHPVが粘膜のバリア機能を破壊するためHIVに感受性の高い細胞がHIVにさらされる危険性が増加する事が一因であると推察される。

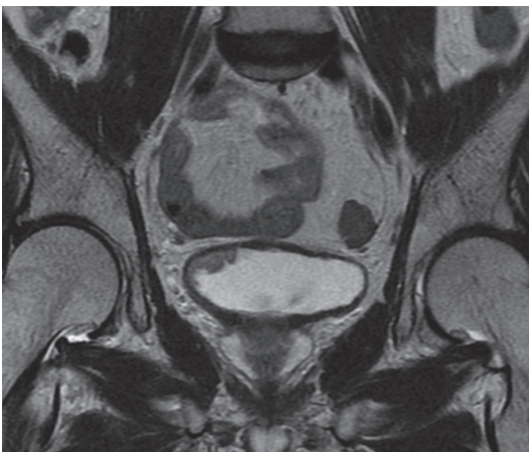


Figure 1. Tumor in the right wall of the bladder

泌尿器科診療では性感染症を診療する機会も多く、HIV検査を施行することも少なくない。HIV感染が判明した場合にはHPVの合併感染が多いこと、HPV感染例では膀胱癌の発症リスクが高いことを念頭に置き、低悪性度で根治可能な膀胱癌を見落とさないように精査する必要がある。

また、HIV感染者を診察する機会の多い内科等においては定期的な尿検査を行い、顕微鏡的血尿等の異常を呈した際には泌尿器科への迅速なコンサルトも重要であると考えられる。

結 語

HIV感染者では性感染症の1つであるHPV感染が合併している症例も多い。HPV感染が合併している症例では膀胱癌との関連も考えられるので肉眼的血尿等を呈したHIV感染者では十分な精査が必要である。

利益相反

本論文内容に関する著者の利益相反: なし

文 献

1. 村松 崇. 【特集: すべての内科医のためのHIV感染症—長期管理の時代に】 <HIVとAIDSの基礎知識> HIV感染症の病態と自然経過. 内科 2015; 116: 747-52.
2. 後藤裕樹, 岡田 誠. 【最新がん薬物療法学—がん薬物療法の最新知見—】 IV. 器別がんの薬物療法 20. HIV/AIDS関連悪性腫瘍. 日本臨牀 2014; 72 (増刊号): 510-4.
3. Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014; 28: 1181-91.
4. Coghill AE, Han X, Suneja G, et al. Advanced stage at diagnosis and elevated mortality among US patients with cancer infected with HIV in the National Cancer Data Base. *Cancer* 2019; 125: 2868-76.
5. D'Arcy ME, Coghill AE, Lynch CF, et al. Survival after a cancer diagnosis among solid organ transplant recipients in the United States. *Cancer* 2019; 125: 933-42.
6. Shigehara K, Sasagawa T, Kawaguchi S, et al. Etiologic role of human papillomavirus infection in bladder carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 2067-76.
7. Li N, Yang L, Zhang Y, et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2011; 204: 217-23.
8. Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer: ©NICE (2015) Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer. *BJU Int* 2017; 120: 755-65.
9. Brown B, Marg L, Leon S, et al. The relationship between anogenital HPV types and incident HIV infection among men who have sex with men and transgender women in Lima, Peru: Findings from a prospective cohort study. *PLoS One* 2018; 13: e0204996.

A case of bladder cancer with human immunodeficiency virus (HIV) and human papilloma virus (HPV) co-infection

Megumi Nomura, Takahiro Hirayama, Yusuke Sakata, Shigenori Moroo,
Sho Watanuki, Kazumasa Matsumoto, Masatsugu Iwamura

Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

A 64-year-old man with HIV infection was started anti-HIV therapy at another hospital 16 years ago. Although gross hematuria was observed since 3 years ago, and he was followed up, he developed a urine cytology class IIIB infection and visited our hospital. Ultrasonography revealed many papillary tumors in the bladder, so transurethral bladder tumor resection was performed. The histopathological diagnosis was urothelial carcinoma pTaG2. Anti-HIV therapy has clearly improved the prognosis of infected patients, but life expectancy remains short. On the other hand, non-AIDS-defining malignancies are increasing, response to treatment is often worse than in non-HIV infected patients, and its management is considered important.

Moreover, HPV infection, one of the HIV infections and a sexually transmitted disease, has a high rate of complications. HPV is also involved in the development of bladder cancer, and bladder cancer in HPV-infected cases has been reported to have a significant correlation with early onset and low malignancy.

Careful searches are recommended to avoid overlooking bladder cancer that can be cured at low grades in HIV and HPV combined infection cases.

Key words: bladder cancer, HIV, HPV