

## 2種の悪性リンパ腫を有する患者に発症し 難治であった汎発性帯状疱疹の一例

京都第二赤十字病院 皮膚科

河相美奈子 大東 淳子 曾我富士子  
山田 康子 池田 佳弘

京都第二赤十字病院 血液内科

赤荻 照章

**要旨：**症例は64歳，女性．2種の悪性リンパ腫に罹患していた．最初に発症した胃・十二指腸球部 Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) リンパ腫の治療後，悪性リンパ腫の中でも高度な免疫不全を特徴とする血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に対しシクロスポリン，プレドニゾロンで治療されていた．治療中に右軀幹の帯状疱疹を認めたが抗ヘルペスウイルス薬内服にて軽快した．抗腫瘍効果を強めるため少量のエトポシドを追加後帯状疱疹は再発し重症化した．エトポシド中止，抗ヘルペスウイルス薬静注， $\gamma$ -グロブリン静注によっても改善せず汎発化した．同時に免疫抑制の緩和のためシクロスポリンを漸減した．静注終了後も抗ヘルペスウイルス薬（主にファムシクロビル）内服を継続し，汎発疹は痂皮化した．その後もシクロスポリン増量後やファムシクロビル減量後に速やかに再発したため，シクロスポリンは低用量に留めファムシクロビルの予防的内服を1年以上継続している．

**Key words：**汎発性帯状疱疹，血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫，ファムシクロビル，予防的内服

### はじめに

帯状疱疹とは，水痘帯状疱疹ウイルスが水痘として初感染を起こした後，神経節にて潜伏感染の状態をとり，それが再活性化することにより生じる疾患である．免疫不全状態は再活性化を誘導する大きな要因の1つであると考えられている．免疫不全が高度になると帯状疱疹は重篤になりやすく複数の神経支配領域に拡がったり，さらにはウイルス血症となり全身に汎発疹を形成したり内臓に播種性病変を引き起こしたりする．また頻回の再発を繰り返す場合がある．今回我々は2種の悪性リンパ腫を有する患者に発症し難治であった汎発性帯状疱疹の一例を経験したので報告する．

### 症 例

患者：64歳，女性．

主訴：右下腹部～腰部にかけての疼痛を伴う紅斑

既往歴：47歳時に慢性甲状腺炎，54歳時にアレルギー性紫斑病，60歳時に胃・十二指腸球部

MALT リンパ腫，63歳時に血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に罹患した．

胃・十二指腸球部 MALT リンパ腫に対する化学療法：当院血液内科にて60～62歳の間にリツキシマブ-フルダラビン療法を計8コース，63歳時にフルダラビン療法を計1コース施行し，一部で腫瘍消退を認めていた．

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に対する化学療法：胃・十二指腸球部 MALT リンパ腫に併発したため，63歳時に CHOP 療法を計2コース施行した．しかし無効であったためエトポシド療法を帯状疱疹発症35週前～28週前に施行し，その後プレドニゾロン（同発症30週前より開始），シクロスポリン（同発症28週前より開始）を継続した．

初診時内服薬：レボチロキシナトリウム水和物 75  $\mu$ g/日，シクロスポリン 200 mg/日，プレドニゾロン 20 mg/日，フルコナゾール 200 mg/日，スルファメトキサゾール/トリメトプリム 400 mg/80 mg/日，アレンドロン酸ナトリウム水和物

35 mg/回 (週1回)

現病歴：発症2日前シクロスポリンが150 mg/日から200 mg/日に増量された。発症1日目に右腰部に疼痛が出現した。その後同部位に、浮腫性紅斑、小水疱が出現した。発症3日目に当院救急外来を受診した。右軀幹帯状疱疹の診断でバラシクロビル3000 mg/日を2日分処方された。発症5日目に当科を初診した。

初診時現症：右下腹部～腰部にかけて軽度の疼痛を伴う紅斑が広がっていた。明らかな水疱は認めなかった。

初診時血液検査所見：白血球は $11,000/\mu\text{L}$ と上昇していた。sIL2-R ( $706 \mu\text{mL}$ )は前月 ( $1,070 \mu\text{mL}$ )よりやや低下、IgG ( $1,824 \text{ mg/dL}$ )は前月 ( $2,192 \text{ mg/dL}$ )より低下しているものの、ともに高値であった。CRPは軽度上昇にとどまった。クレアチニンは $1.0 \text{ mg/dL}$ とやや高値であった

(表1)。

初診後経過：当科初診時(発症5日目)、腎機能に応じてファムシクロビルを1000 mg分2で計5日間内服した。発症11日目には紅斑は退色し疼痛もほとんどなくなり、帯状疱疹は一旦治癒したと考えられたため、原疾患の治療を強化するためにエトポシドを25 mg/2日間で再開した。発症14日目には右下腹部～腰部にかけて疼痛と水疱が再発し、拡大・増悪したため発症20日目に当科を再診した。免疫抑制状態の患者に発症した重症な帯状疱疹と考え、抗ウイルス剤点滴加療のために同日緊急入院した。

入院時現症：体温 $36.9$ 度、脈拍70回/分、血圧 $149/60 \text{ mmHg}$ 。右腹部～腰部の広範囲にわたって暗紫色の水疱、紫斑を認め一部潰瘍化していた。癒合した大きな水疱も認めた(図1)。

入院後経過：入院初日(発症20日目)よりアシ

表1 血液生化学検査

WBC	$11 \times 10^3/\mu\text{L}$	CRP	0.59 mg/dL
後骨髄球	10%	LDH	376 U/L
桿状核球	31%	ALP	411 U/L
分葉核球	45%	T-Bil	1.1 mg/dL
リンパ球	14%	TP	8.2 g/dL
単球	0%	ALB	3.66 g/dL
RBC	$407 \times 10^4/\mu\text{L}$	BUN	30.9 mg/dL
HGB	12.0 g/dL	CRE	1.00 mg/dL
PLT	$18.4 \times 10^4/\mu\text{L}$	Na	136 MEQ/
IgG	1824 mg/dL (前月 2192)	K	4.9 MEQ/
IgA	155 mg/dL	Cl	101 MEQ/
IgM	141 mg/dL	sIL2-R	706 U/mL (前月 1070)

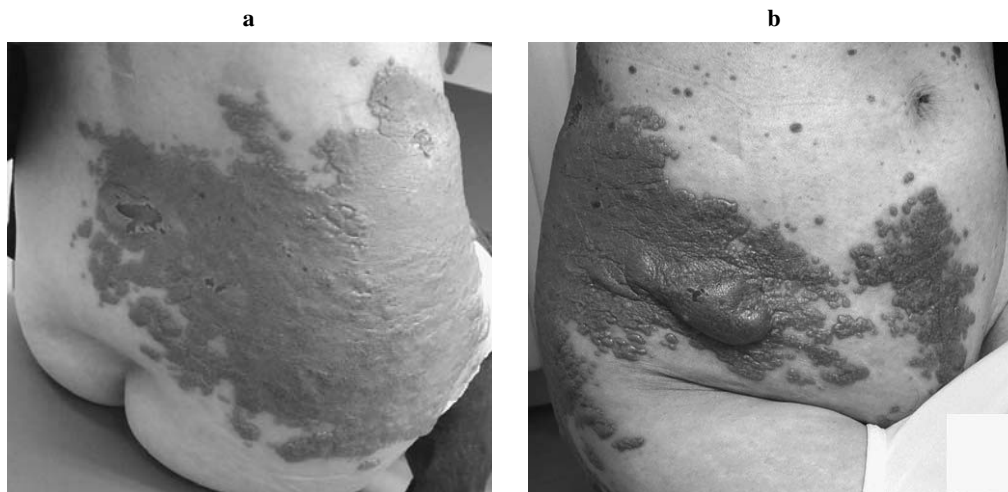


図1 a, b 入院時の臨床写真(発症20日目)

クロビル 250 mg/12 時間の点滴静注を開始し、発症 30 日目まで計 11 日間の投与を行った。また重症感染症として発症 20~22 日目、27~30 日目には  $\gamma$ グロブリン 5 g/日の点滴静注を行った。一方免疫抑制を弱めるため、発症 21 日目にはシクロスポリンを 150 mg/日に、発症 22 日目には 100 mg/日に、発症 28 日目には 80 mg/日に減量した。しかし水疱は痂皮化せず、紫斑は拡大し発

症 29~31 日目には 38 度以上の発熱を認め CRP も上昇傾向となったため、ウイルスがアシクロビル耐性となった可能性も考えて発症 31 日目にはピタラビン 300 mg/日の点滴静注を開始した。ところが発症 35 日目には顔面・胸部にも水疱が出現し、発症 38 日目には水疱が全身に拡大した(図 2)。带状疱疹の汎発症と考え確定診断のために腹部の水疱より病理組織検査を施行したとこ

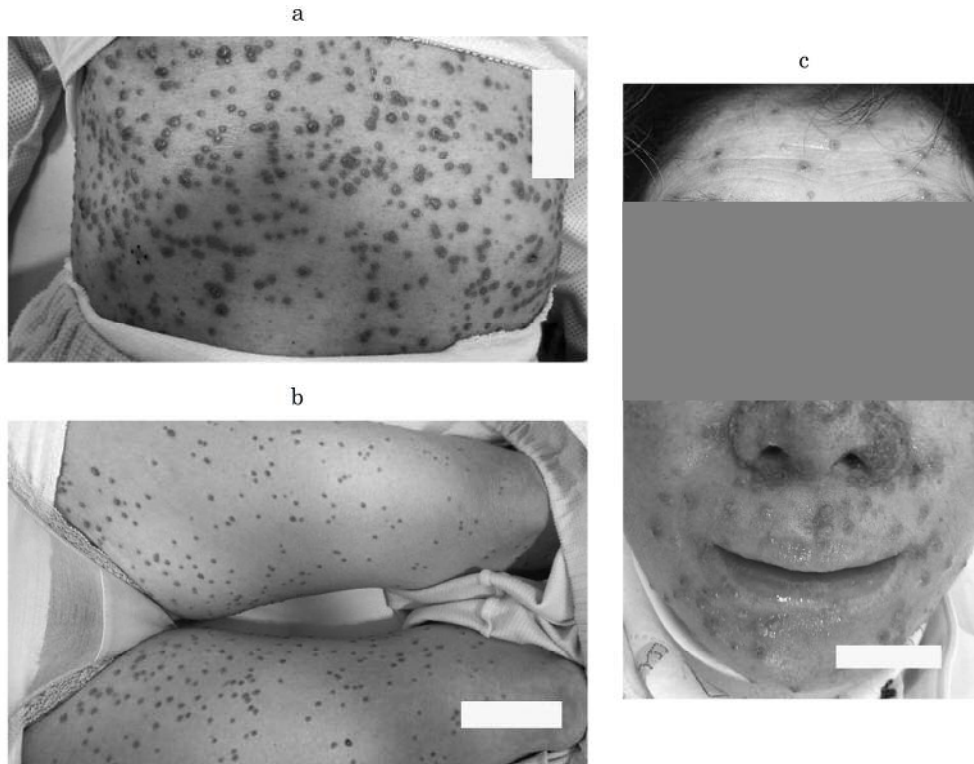


図 2 a, b, c 汎発化した際の臨床写真 (発症 38 日目)

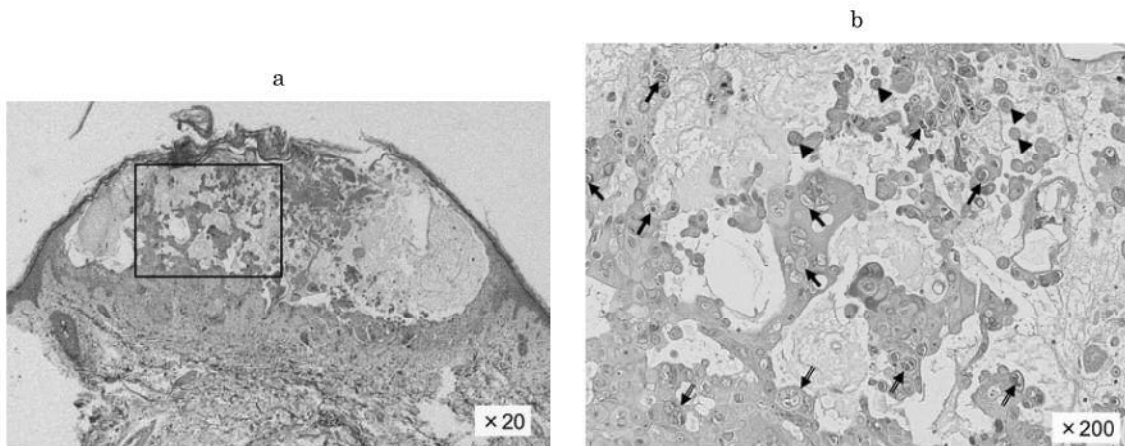


図 3 病理組織像 (発症 38 日目)

a: 網状変性による表皮内水疱を認めた。

b: a の□で囲まれた部位の強拡大像。球状変性した棘融解細胞 (▲), 核内封入体を有する巨細胞 (→), 多核巨細胞 (⇒) を認めた。

ろ、網状変性による表皮内水疱を認め、球状変性した棘融解細胞、核内封入体を有する巨細胞、多核巨細胞を認めヘルペスウイルス感染と考えられる所見（図3）であり、同時に施行した水痘ウイルス抗原定性も陽性で帯状疱疹の汎発疹であることが確定診断された。ピタラピンは発症40日目までに計10日間点滴静注したが著効はみられなかった。同日シクロスポリンを60mg/日に減量した。発症41日目からはファムシクロビル1500

mg/日の内服加療に変更した。その後痂皮化が進むようになり発症47日目には汎発疹の痂皮化が完了した（図4）。症状の改善をみたため発症48日目よりファムシクロビルを1000mg/日に減量した。その後右腹部～腰部に認める潰瘍の黄色壊死組織は徐々に消退し、発症59日目にファムシクロビルの内服を中止した。発症61日目には悪性リンパ腫の治療を強化するため、トラフ値が96ng/Mと低値であったこともあり、シクロスポリ

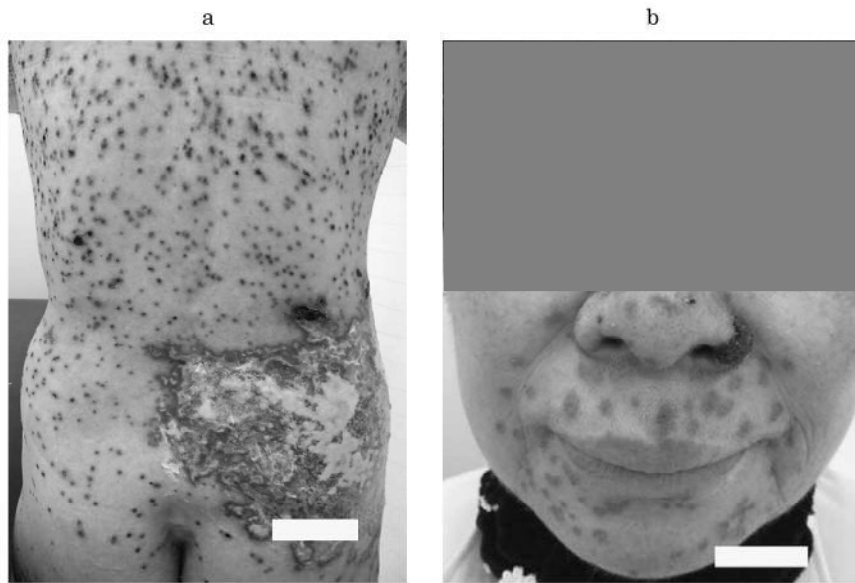


図4 a, b 汎発疹が痂皮化した際の臨床写真（発症47日目）

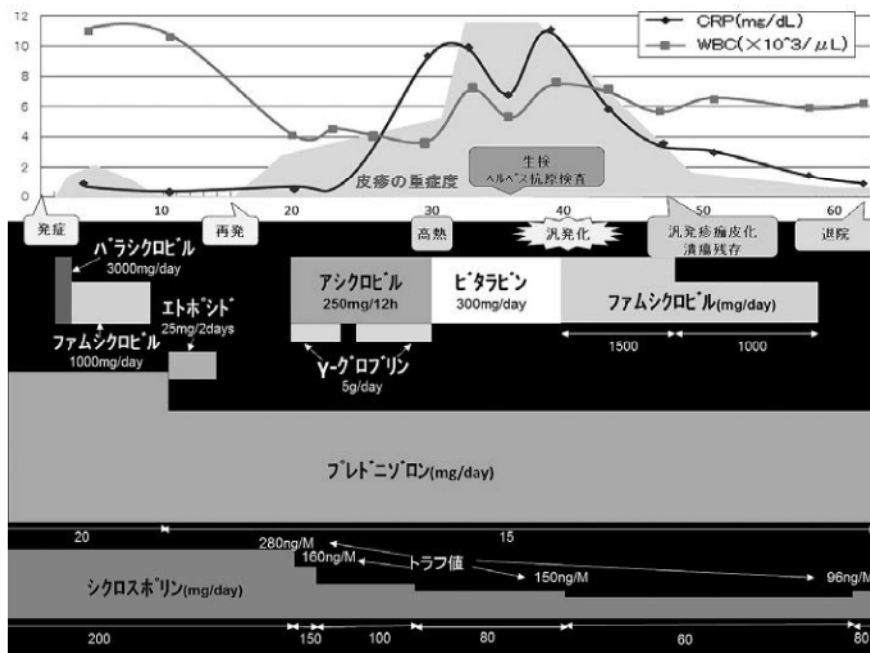


図5 発症から退院までの臨床経過

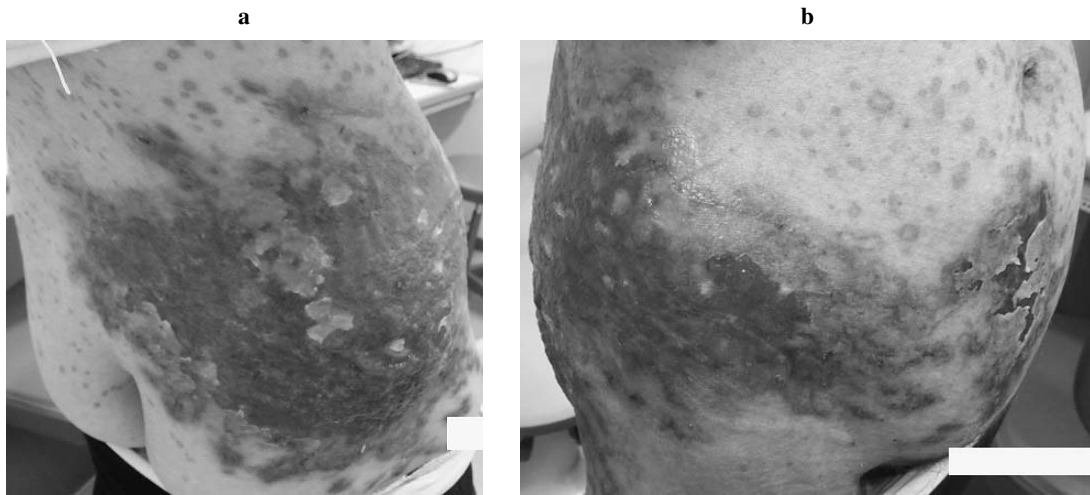


図 6 a, b 軽快時の臨床写真 (発症 107 日目)

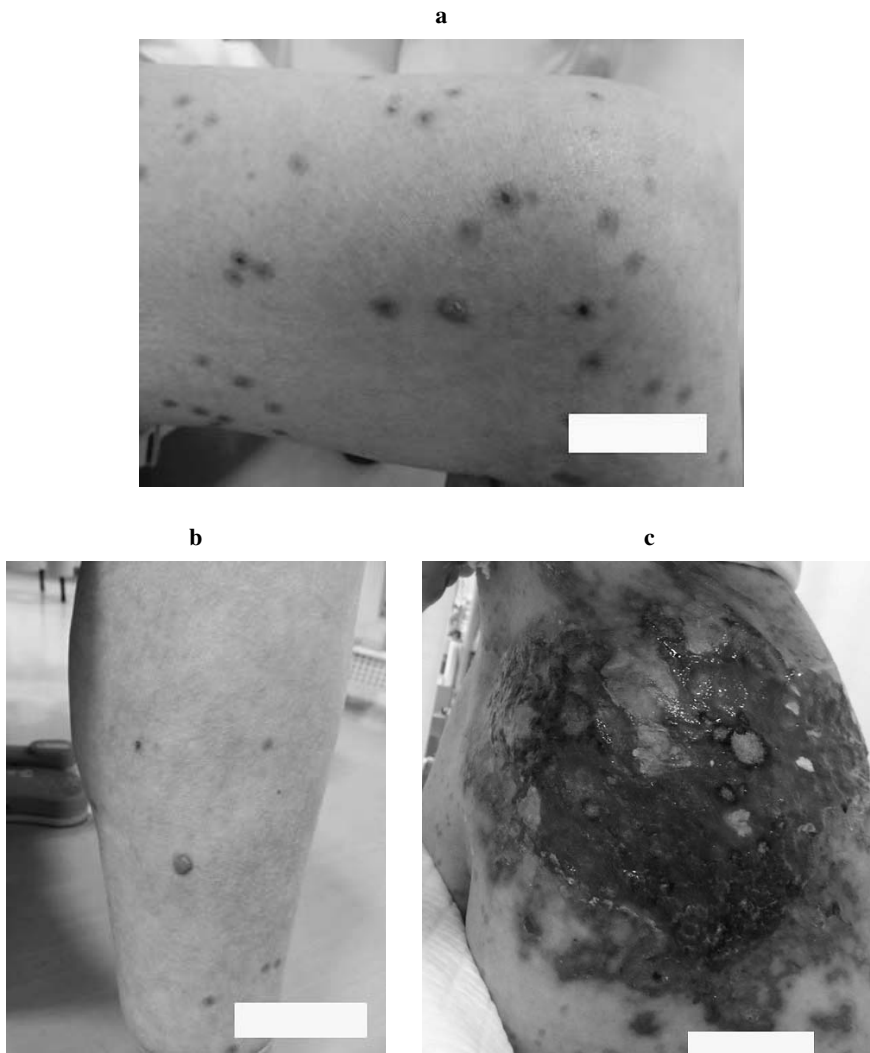


図 7 a, b, c 水疱新生, 黒色壊死出現時の臨床写真 (発症 114 日目)  
a: 左大腿, b: 左下腿, c: 右腰部

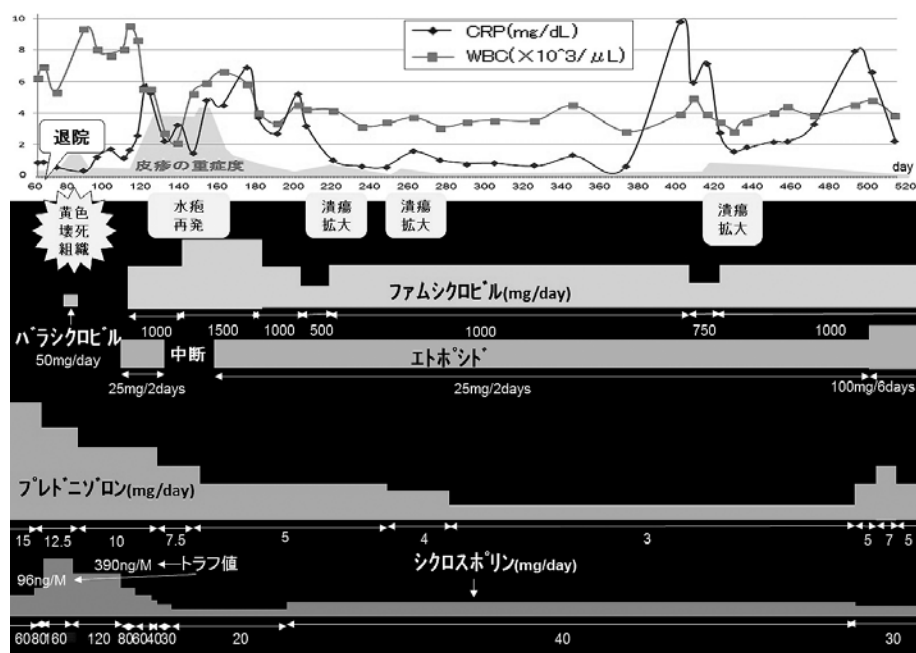


図8 退院後の臨床経過

表2 免疫不全患者における帯状疱疹の治療指針<sup>1)</sup> (腎機能正常の場合)

軽症	アシクロビル	800 mg	1日5回	経口投与 7-14日間
	バラシクロビル	1000 mg	1日3回	経口投与 7-14日間
	ファミシクロビル	500 mg	1日3回	経口投与 7-14日間
重症	アシクロビル	5-10 mg/kg	1日3回	点滴静注 10-14日間
	2回以上の再発(アシクロビルに耐性が疑われる場合)	ホスカルネット または ビタラビン	40 mg/kg 60 mg/kg 5-10 mg/kg	1日3回 1日2回 1日1回

ンを80 mg/日に増量した。潰瘍は残存するものの帯状疱疹は一旦治癒したと考え発症62日目に退院となった。

退院後経過：発症65日目に悪性リンパ腫の治療のためにシクロスポリンを増量したところ、発症76日目に右腰部～腹部の潰瘍に黄色壊死組織が出現し、帯状疱疹の再発を疑いバラシクロビルの内服を行い、シクロスポリンを減量して軽快した(図6)。ところが発症111日目にエトポシドを再開したところ、四肢の一部に水疱が新生し、腰部の潰瘍に黒色壊死組織が出現した(図7)。水疱部より病理組織検査を施行したところ発症38日目と同様の所見を認め、水痘ウイルス抗原定性も陽性であり帯状疱疹の再発と診断した。ファミシ

クロビルを再開しシクロスポリンをさらに減量するも改善不良で、エトポシドを中断しファミシクロビルを増量後に軽快した。その後もファミシクロビルを1000 mg/日未満に減量した際は潰瘍の拡大を認めた。これらの経過からシクロスポリンは低用量投与に留め、予防的にファミシクロビルを1000 mg/日で内服継続することで帯状疱疹の再発を抑制している。

## 考 察

免疫不全を生じる要因としてHIVに代表される感染症、悪性リンパ腫などの造血器系腫瘍、造血幹細胞移植、SLEなどの膠原病などが挙げられる<sup>1)</sup>。自験例にみられた血管免疫芽球性T細胞

リンパ腫は悪性リンパ腫の中でも高度な免疫不全を引き起こすことが特徴で、化学療法時には日和見感染症に対する注意が必要であるとされている<sup>2,3)</sup>。

免疫不全患者における帯状疱疹の臨床的な特徴として、皮疹が皮膚分節全域に分布すること、水疱の大きさが大小不均一で癒合傾向が強いこと、赤紫色の壊死性水疱を形成し潰瘍化しやすいことその他、ウイルス血症に伴う汎発疹の形成が挙げられる<sup>1)</sup>。自験例もそれら全ての特徴を認めていた。またウイルスが内臓に播種し重篤化したという報告もある<sup>4)</sup>が自験例では明らかなものは認めていない。

免疫不全患者における帯状疱疹の治療（表2）は十分な血中濃度を維持できるアシクロビルの点滴静注が第一選択である<sup>1)</sup>。比較的軽症の場合にはアシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルの経口投与（1～2週間）を考慮するが治療効果に劣ることが多い<sup>1)</sup>。重症例に $\gamma$ グロブリンを投与したという報告もある<sup>5)</sup>。

帯状疱疹に対する抗ウイルス剤の予防的内服に関しては、造血幹細胞移植例で長期的なアシクロビルの予防的内服を行い、帯状疱疹の発症を有意に減少させ、発症例においても内臓播種は認めなかったという報告がある<sup>6,7)</sup>。またボルテゾミブとデキサメタゾン併用療法を行った骨髄腫症例においてアシクロビルの予防的内服を行った群は、投与無しの群と比較して有意に帯状疱疹の発症が低下したという報告もある<sup>8)</sup>。以上より、免疫不全患者に対してアシクロビルを予防的に内服することは帯状疱疹発症抑制に有効である可能性が考えられた。しかし至適投与量、投与期間については定まっておらず今後の検討が必要である。

## 結 語

2種の悪性リンパ腫を有する患者に発症して汎発化し、一旦軽快したものの再発を繰り返すためファムシクロビルの予防的内服を継続している帯状疱疹の一例を経験した。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) 小野文武, 安元慎一郎. HIV感染者などの免疫不全患者. 腎機能低下患者への抗ウイルス薬の使い方. *MB Derma* 2008; **147**: 31-36
- 2) Imafuku S, Yoshimura D, Moroi Y, et al. Systemic varicella zoster virus reinfection in a case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *J Dermatol* 2007; **34**: 387-389
- 3) 岡本昌隆, 岡部起代子. 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 - 病理・病態・治療. *医のあゆみ* 2005; **212**: 479-484
- 4) 矢島 萌, 松村由美, 一戸辰夫 他. 急性腹症を生じた内臓播種性水痘・帯状疱疹ウイルス感染症の1例. *臨皮* 2011; **65**: 1005-1008
- 5) 山中 伸, 南 裕隆, 松本達始. 汎発性帯状疱疹を合併したハント症候群例. *耳鼻臨床* 2006; **99**: 737-741
- 6) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; **28**: 689-692
- 7) Asano-Mori Y, Kand Y, Oshima K, et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2008; **83**: 472-476
- 8) 長谷川佳美, 川原史子, 長井春樹他. ボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法時の帯状疱疹発症とアシクロビル予防投与の有効性. *臨血* 2009; **50**: 488-494

## A case report of refractory generalized herpes zoster in which the patient developed two different malignant lymphomas

Department of Dermatology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital

Minako Kawai, Junko Daito, Fujiko Soga,  
Yasuko Yamada, Yoshihiro Ikeda

Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital

Teruaki Akaogi

### Abstract

A 64-year-old female developed two different malignant lymphomas. At 60 years of age, she developed MALT lymphoma of the gastroduodenal bulb and was treated with rituximab and fludarabine, achieving partial remission. At 63 years of age, she subsequently developed angioimmunoblastic T-cell lymphoma characterized by severe immunodeficiency and was treated with CHOP and etoposide. These drugs were ultimately discontinued, and therapy with cyclosporine-prednisolone was started. Twenty-eight weeks later, the patient was diagnosed with herpes zoster of the right trunk, which resolved following treatment with oral valacyclovir and famciclovir. After adding a low dose of etoposide in order to intensify the antitumor efficacy, the herpes zoster relapsed significantly. Although etoposide was discontinued and acyclovir, gamma globulin and vidarabine were administered intravenously, the herpes zoster did not improve, but rather became generalized. The dose of cyclosporine was then gradually decreased with the goal of reducing the immunosuppression in parallel with the administration of antiherpesvirus therapy. Following the completion of the intravenous antiherpesvirus therapy, the oral antiherpesvirus agents (primarily famciclovir) were restarted, and the generalized vesicles became crusted.

Immediately after increasing the dose of cyclosporine and decreasing the dose of famciclovir, the herpes zoster recurred. Therefore, the lymphoma was treated with low-dose cyclosporine, and the preventive internal administration of famciclovir was continued for more than one year.

**Key words** : generalized herpes zoster, angioimmunoblastic T-cell lymphoma, famciclovir, preventive internal administration