

## AIDS 患者に発症した肝 EBV 関連平滑筋腫瘍の一例 Hepatic Epstein-Barr virus associated leiomyoma in an AIDS patient.

金谷 本真<sup>1,2</sup>、坂本 圭太<sup>\*1</sup>、笠原 耕平<sup>3,4</sup>、高桑 恵美<sup>5</sup>、加藤 扶美<sup>1</sup>、工藤 與亮<sup>6,7</sup>  
Motoma Kanaya, Keita Sakamoto\*, Kohei Kasahara, Emi Takakuwa, Fumi Kato, Kohsuke Kudo.

1 北海道大学病院 放射線診断科、2 JA 北海道厚生連 帯広厚生病院 放射線科、3 北海道大学病院 血液内科、  
4 札幌北楡病院 血液内科、5 北海道大学病院 病理診断科、6 北海道大学大学院医学研究院 画像診断学教室、  
7 北海道大学大学院医学研究院 医理工学グローバルセンター  
Department of Radiology, Hokkaido University Hospital, Department of Radiology, Obihiro Kosei-general hospital,  
Department of Hematology, Hokkaido University Hospital, Department of Hematology, Sapporo Hokuyu Hospital,  
Department of Pathology, Hokkaido University Hospital, Department of Diagnostic Imaging,  
Hokkaido University Graduate School of Medicine, Global Center for Biomedical Science and Engineering,  
Hokkaido University Graduate School of Medicine

2020年11月18日論文受領、修正依頼12月3日、最終受領日12月15日

**【要旨】**EBV (Epstein-barr virus) 関連平滑筋腫は、免疫不全状態の患者に発生するごく稀な腫瘍として知られており、さらに肝に発生することは稀である。今回、同疾患を経験したため、文献的考察を加えて報告する。症例は20歳台男性。簡易キットによる検査でHIV陽性であり、当院血液内科受診。受診時、発熱及び右下腹部痛を認め、精査のCTで虫垂炎の診断となった。同CTで偶発的に肝S2に低吸収域を認め、辺縁には軽度の増強効果を認めた。EOB-MRIではT2強調像で中～低信号を示し、辺縁主体に早期濃染及び造影効果の持続を認め、肝細胞相ではEOB取り込みの低下を認めた。画像上は特異的な所見に乏しく、組織型確定のため肝生検が施行され、EBV関連平滑筋腫の診断となった。肝EBV関連平滑筋腫瘍に関する報告は少ないが、免疫抑制患者においてT2強調像で低信号を示し、持続的な造影効果を示す腫瘍を認めた際にはEBV関連平滑筋腫の存在を考慮する必要がある。

**【責任著者の連絡先】**坂本圭太

060-8648 札幌市北区北14条西5丁目 TEL011-716-1161 e-mail: ksakamoto@pop.med.hokudai.ac.jp

**【キーワード】**acquired immunodeficiency syndrome、Epstein-Barr virus、liver、smooth muscle tumor、image findings

**【利益相反】**開示すべき利益相反状態はない。

**【グラント】**なし。

**【Abstract】** Epstein-Barr virus (EBV)-associated leiomyomas are rare tumors observed in immunocompromised patients, such as in those with AIDS or in patients who undergo organ transplantation, and liver involvement is extremely rare. We report a case of EBV-associated leiomyoma along with a literature review. A man in his 20s presented to our hematology department with a positive HIV test result using a simple kit. On examination, he was febrile with right lower abdominal pain. Abdominal computed tomography (CT) revealed appendicitis and an incidental low-density area in the S2 segment of the liver with a peripheral area of mild enhancement. Gadoteric acid-enhanced (EOB) magnetic resonance imaging revealed an intermediate/low-intensity area on T2-weighted images and early staining with a persistent contrast effect in the peripheral region, together with decreased EOB uptake in the hepatobiliary phase. In view of the few specific findings detected, we performed a liver biopsy, and the patient was diagnosed with EBV-associated leiomyoma. Few reports have described hepatic EBV-associated leiomyoma; however, clinicians should consider EBV-associated leiomyoma in the differential diagnosis in immunosuppressed patients who present with a mass that shows low signal intensity on T2-weighted images and a persistent contrast effect.

## 【緒言】

Epstein-Barr virus (EBV)は免疫正常者及び免疫不全者の両方において、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、鼻咽頭癌などあらゆる種類の腫瘍発生に関連していることが報告されている<sup>1-3</sup>。その中で平滑筋腫瘍(Smooth muscle tumor, SMT)との関連も報告されており、特に移植後患者やAIDS患者を含む免疫不全患者において報告が散見される<sup>4,6</sup>。正確な発症機序に関しては未だ不明であるが、免疫抑制状態がSMTの発症を引き起こす可能性が示唆されている<sup>7</sup>。近年ではAIDS患者におけるEBV関連平滑筋腫瘍の報告は増加傾向である<sup>8,9</sup>。

EBV関連平滑筋腫瘍は1995年にMcClainらによって初めて報告された極めて稀な腫瘍であり<sup>10</sup>、中枢神経に最も発生しやすい<sup>8</sup>。その他多彩な部位に生じうるものの、肝に発生したEBV関連平滑筋腫瘍に関する報告は少なく、特にその画像所見について焦点を当てた報告はない。今回AIDS患者に発生した肝EBV関連平滑筋腫瘍の一例を経験したため、その画像所見を中心として文献的考察を加え報告する。

## 【症例：20歳台男性】

生活歴：10歳台から不特定多数の男性と性交渉あり

現病歴：受診4ヶ月前より夜間に限局した体全体の熱感を自覚するも受診には至らなかった。パートナーの勧めにより、インターネットで購入した簡易キットで検査したところHIV陽性であったため、北海道大学病院血液内科受診。精査加療のため入院となった。

入院時現症：発熱あり。右下腹部圧痛あり。反跳痛あり。筋性防御なし。

血液検査所見：白血球2900/ $\mu$ l、CD4 7.0%、HIV-1抗体陽性、HIV-RNA 9390 $\times$ 10<sup>2</sup>copu/mlでありHIV感染及び高度の免疫不全状態と診断された。

画像所見：CTで虫垂腫大を認め、蜂窩織炎性の虫垂炎の診断となった。また、同CTで肝S2に17mm大の低吸収域を認め、内部はやや不均一で辺縁部にわずかに増強効果を認めた(図1A,B)。同病変はEOB-MRI T1強調像 in-phase及びout-of-phaseでは共に低信号を、T2強調像では辺縁は一部に低信号を含む中程度の信号を、内部は軽度高信号を示し、拡散強調像では高信号、ADCは不均一で平均ADC値は1.66 $\times$ 10<sup>3</sup>mm<sup>2</sup>/secであった(図2A-E)。動脈優位相では辺縁主体に増強効果を認め、門脈優位相、後期相では周囲肝実質より低信号ではあるものの造影効果の持続を認めた。肝細胞相ではEOB取り込みの低下を認めた(図2F-J)。以上の所見やAIDSの背景から、悪性リンパ腫、転移性肝腫瘍、炎症性偽腫瘍などが鑑別に挙げられたが特異的な所見はなかったため、経皮的針生検が施行された。

病理所見：組織学的には、長円状に腫大した核を有する紡錘形細胞が束状に錯綜し増殖していた。凝固壊死はなく、核分裂像も確認できず、標本上は悪性を示唆する所見はみられなかった。免疫組織化学的には、Desmin、 $\alpha$ SMA陽性で、EBER-ISHでびまん性に陽性を示した(図3A-C)。以上よりEBV関連肝平滑筋腫瘍と診断した。

入院後治療経過：虫垂炎は抗生剤による保存的加療のみで軽快した。その後AIDSに対しART療法(抗レトロウイルス療法。本症例ではドルテグラビル、アバカビル、ラミブジン3剤の合剤を内服)を開始したところ肝腫瘍の縮小を認めたため、外科的切除は施行せず経過観察の方針となった。

## 【考察】

EBV関連平滑筋腫瘍は1995年にMcClainらによって初めて報告がなされた極めて稀な平滑筋腫瘍である<sup>10</sup>。AIDS、移植後の免疫抑制剤使用、先天性免疫不全などの免疫不全状態の

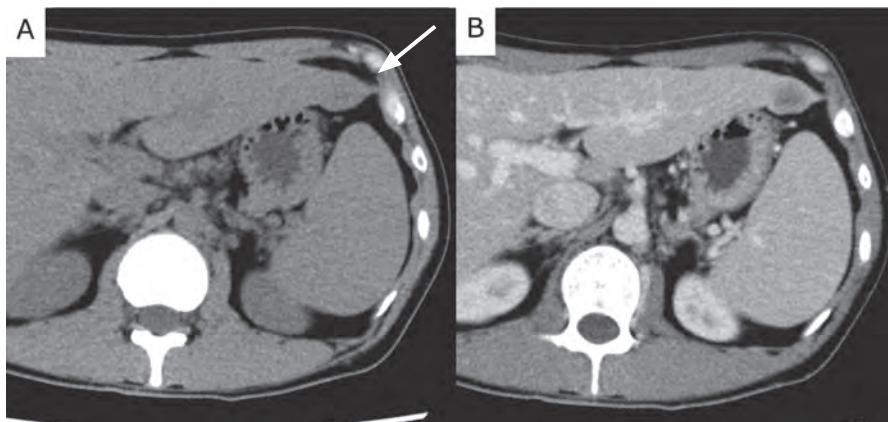


図1：腹部CT。単純CT(A)、造影CT(B)

単純CTで、肝S2に肝実質より僅かに低吸収病変(矢印)。造影CTで、病変の境界は不明瞭で辺縁主体に増強効果があり、内部はやや不均一。

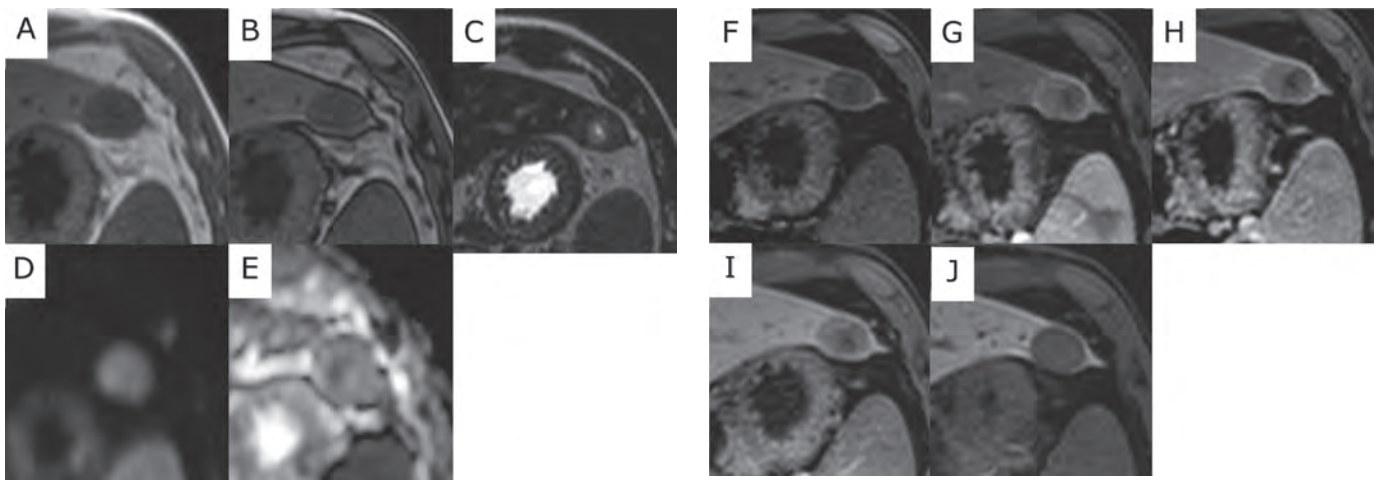


図2：EOB-MRI

T1強調像in phase (A)、T1強調像out-of-phase (B)、T2強調像(C)、拡散強調像(D)、ADC map(E)、造影前(F)、動脈相(G)、門脈相(H)、後期相(I)、肝細胞相(J)。

肝S2の腫瘍性病変はT1強調像で低信号、T2強調像で辺縁は一部に低信号を含む中程度の信号、内部は軽度高信号。拡散強調像で軽度高信号を示し、ADCは不均一で平均ADC値は $1.66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ 。動脈相では辺縁主体に増強効果があり、門脈相、後期相では周囲肝実質より低信号ながら造影効果は持続。肝細胞相ではEOB取り込みの低下を認めた。

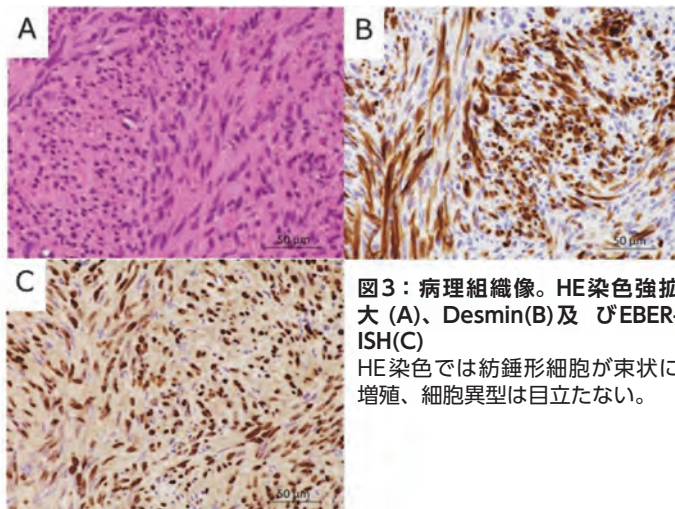


図3：病理組織像。HE染色強拡大(A)、Desmin(B)及びEBER-ISH(C)

HE染色では紡錘形細胞が束状に増殖、細胞異型は目立たない。

患者に生じる<sup>46</sup>。発症に際して性差はほぼ認められない。好発部位は脳、脊髄で、その他肺、肝、脾、副腎、腎、膀胱、消化管、骨、心膜、胸膜等極めて多彩な部位に生じ得、発見時には多巣性であることが多いとされている<sup>8</sup>。本症例においては、胸腹部CT及び頭部MRI検査による全身検索が行われたが、病変が肝のみに認められ、稀な症例と考えられた。病態に関しては平滑筋細胞へのEBVの感染及び異常増殖が原因と考えられており、Akt/mTORシグナル伝達経路が関与しているとの報告もある<sup>11</sup>。がしかし、未だ正確な機序は不明である。組織学的にはEBER-ISH陽性の紡錘形細胞が存在することが確定診断に重要である<sup>12</sup>。治療法に関してはエビデンスが確立されているものではなく、切除可能な場合は外科的切除がなされていることが多い<sup>13</sup>。詳細な長期予後の報告はないが、AIDS患者においては同疾患で死亡することは稀であり、日和

見感染症での死亡が大部分である<sup>8</sup>。

EBV関連肝平滑筋腫瘍の画像所見について詳細に報告している文献は、我々が検索した範囲では認められなかった。EBV陽性の平滑筋腫瘍がEBV陰性の平滑筋腫瘍と比較しHE染色上の形態において大きく異なるとの報告は検索した範囲ではなく、画像所見は類似していると推察される。EBV陰性の原発性肝平滑筋腫についてはMRIの所見についていくつか報告がなされており、T2強調像での低信号、動脈相での早期濃染及び以降の相での造影効果の持続が特徴として挙げられている<sup>14-16</sup>。本症例の画像所見も上記所見と概ね一致していた。肝平滑筋腫は内部壊死、変性をきたし<sup>11</sup>、画像所見は多彩な変化を呈し得ることから、厳密には他の肝腫瘍性病変との鑑別が困難な場合もあるが、AIDS患者を含む免疫不全状態の患者において、上記の様な特徴的な画像所見を呈する腫瘍性病変を認めた際にはEBV関連平滑筋腫瘍の可能性を考慮するべきである。

### 【結語】

AIDS患者に発症したEBV関連肝平滑筋腫瘍の一例を経験した。疾患自体が非常に稀であり、その画像所見について焦点を当てた報告が少ないため、文献的考察を加えて報告した。

### 【引用文献】

1. Shah KM, Young LS. Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. Clin Microbiol Infect 2009;15: 982-988,
2. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Eng J Med 2000;343: 481-492

3. Baumforth KR, Young LS, Flavell KJ, Constandinou C, Murray PG. The Epstein-Barr virus and its association with human cancers. *Mol Pathol* 1999;52: 307-322
4. Lee ES, Locker J, Nalesnik M, Reyes J, Jaffe R, Alashari M, Nour B, Tzakis A, Dickman PS. The association of Epstein-Barr virus with smooth-muscle tumors occurring after organ transplantation. *N Engl J Med* 1995;332: 19-25
5. Cheuk W, Li PC, Chan JK. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumour: a distinctive mesenchymal tumour of immunocompromised individuals. *Pathology* 2002;34: 245-249
6. Deyrup AT, Lee VK, Hill CE, Cheuk W, Toh HC, Kesavan S, Chan EW, Weiss SW. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors are distinctive mesenchymal tumors reflecting multiple infection events. A clinicopathologic and molecular analysis of 29 tumors from 19 patients. *Am J Surg Pathol* 2006;30:75-82
7. Pritzker KP, Huang SN, Marshall KG. Malignant tumours following immunosuppressive therapy. *Can Med Assoc J* 1970 ;13: 1362-1365.
8. Purgina B, Rao UN, Miettinen M, Pantanowitz L. AIDS-related EBV-associated smooth muscle tumors: a review of 64 published cases. *Patholog Res Int* 2011: 561548
9. Gallien S, Zuber B, Polivka M, Lagrange-Xelot M, Thiebault J-B, Gray F, Molina J-M. Multifocal Epstein-Barr Virus-associated smooth muscle tumor in adults with AIDS: case report and review of the literature. *Oncology* 2008;74: 167-176
10. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, Joshi VV, Pollock BH, Parmley RT, DiCarlo FJ, Chadwick EG, Murphy SB. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. *N Engl J Med* 1995;332: 12-18
11. Shen Q, Feng W, Long MS, Duan X, Jaijakul S, Arias CA, Brown RE, Xhao B. Multicentric hepatic EBV-associated smooth muscle. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4:421-9.
12. Hussein K, Rath B, Ludewig B, Kreipe H, Jonigk D. Clinico-pathological characteristics of different types of immunodeficiency-associated smooth muscle tumours. *Eur J Cancer* 2014;50:2417-24.
13. Adam E, Wang L, Herrington C, Bliss D, Church JA. Synchronous HIV/AIDS-related Epstein-Barr Virus-associated smooth muscle tumors in a 20-year-old female. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:1055-6.
14. Marin D, Catalano C, Rossi M, Guerrisi A, Di Martino M, Berloco P, Passariello R. Gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging of primary leiomyoma of the liver. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(3):755-758.
15. Santos I, Valls C, Leiva D, Serrano T, Martinez L, Ruiz S. Primary hepatic leiomyoma: case report. *Abdom Imaging*. 2011;36(3):315-317.
16. Vyas S, Psica A, Watkins J, Yu D, Davidson B. Primary hepatic leiomyoma: unusual cause of an intrahepatic mass. *Ann Transl Med*. 2015;3(5):73.