

< 4 >

18. 非ホジキンリンパ腫

L S G 分類により

- 1) 大細胞型
- 2) 免疫芽球型
- 3) Burkitt 型

(1) 確定診断

組織による病理診断

19. 浸潤性子宮頸癌

(1) 確定診断

組織による病理診断

[その他]

20. 反復性肺炎

(1) 1年以内に二回以上の急性肺炎が临床上又はX線写真上認められた場合

21. リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成: LIP/PLH complex (13歳未満)

(1) 確定診断

組織による病理診断

(2) 臨床的診断

胸部X線で、両側性の網状小結節様の間質性肺陰影が2か月以上認められ、病原体が検出されず、抗生物質療法が無効な場合。

22. HIV 脳症 (痴呆又は亜急性脳炎)

(1) 下記のいずれかの状態があり、①脳脊髄液検査、②脳のCT、MRIなどの画像診断、③病理解剖のいずれかによっても、HIV感染以外にこれを説明できる疾病や状況がない場合。

< a > 就業もしくは日常生活活動に支障をきたす認識もしくは運動障害が臨床的に認められる場合

< b > 子供の行動上の発達障害が数週から数か月にわたって進行

これらは確定的な診断法ではないがサーベイランスの目的のためには十分である。

23. HIV 消耗性症候群 (全身衰弱又はスリム病)

(1) 以下のすべてに該当するもの

- ① 通常の体重の10%を超える不自然な体重減少
- ② 慢性の下痢 (1日2回以上、30日以上継続) 又は慢性的な衰弱を伴う明らかな発熱 (30日以上にわたる持続的もしくは間歇性発熱)
- ③ HIV感染以外にこれらの症状を説明できる病気や状況 (癌、結核、クリプトスポリジウム症や他の特異的な腸炎など) がない

※ 11 活動性結核のうち肺結核及び 19 浸潤性子宮頸癌については、HIV による免疫不全を示唆する症状または所見がみられる場合に限る。

アンケートにご協力いただいた施設 (263 施設)

市立札幌病院 札幌医科大学医学部附属病院 北海道大学病院 旭川医科大学附属病院
 独立行政法人国立病院機構 札幌南病院 独立行政法人国立病院機構 道北病院
 市立旭川病院 旭川赤十字病院 厚生連総合病院帯広厚生病院 市立釧路総合病院
 北海道立紋別病院 市立函館病院 北海道立江差病院 釧路労災病院 八戸市立市民病院
 青森県立中央病院 独立行政法人国立病院機構 弘前病院 岩手医科大学付属病院
 独立行政法人国立病院機構 盛岡病院 独立行政法人国立病院機構 岩手病院
 岩手県立中央病院 独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター 東北大学病院
 独立行政法人国立病院機構 宮城病院 宮城県立がんセンター 仙台市立病院
 宮城県立循環器・呼吸器病センター 秋田大学医学部付属病院 大館市立総合病院
 平鹿総合病院 山形大学医学部附属病院 山形県立中央病院 山形県立新庄病院
 山形県立河北病院 米沢市立病院 山形県立日本海病院 福島県立医科大学付属病院
 財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院 独立行政法人国立病院機構 福島病院
 福島県厚生農業協同組合連合会白河厚生総合病院 財団法人竹田総合病院
 いわき市立総合磐城共立病院 社団医療法人呉羽会呉羽総合病院 筑波大学付属病院
 財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病院 財団法人温知会会津中央病院 水戸赤十字病院
 総合病院土浦協同病院 独立行政法人国立病院機構 茨城東病院 芳賀赤十字病院
 独立行政法人国立病院機構 栃木病院 獨協医科大学病院 栃木県立がんセンター
 社会福祉法人恩賜財団済生会支部栃木県済生会宇都宮病院 栃木県立岡本台病院
 群馬大学医学部附属病院 独立行政法人国立病院機構 高崎病院 前橋赤十字病院
 独立行政法人国立病院機構 西群馬病院 埼玉医科大学附属病院 都立広尾病院
 独立行政法人国立病院機構 西埼玉中央病院 独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院
 総合病院国保旭中央病院 独立行政法人国立病院機構 千葉医療センター 公立昭和病院
 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 千葉大学医学部附属病院 東京都立墨東病院
 国保直営総合病院君津中央病院 都立府中病院 国立国際医療センター 昭和大学病院
 財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院 武蔵野赤十字病院 都立豊島病院
 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 独立行政法人国立病院機構 東京病院
 順天堂大学医学部附属順天堂医院 東京医科大学病院 東京大学医学部附属病院
 帝京大学医学部附属病院 東京慈恵会医科大学附属病院 東邦大学医学部附属大森病院
 慶應義塾大学病院 日本医科大学付属病院 東京大学医科学研究所附属病院
 東京都多摩老人医療センター 東京都老人医療センター 東京女子医科大学病院
 医療法人財団荻窪病院 国家公務員共済組合連合会立川病院 社会保険中央総合病院
 駿河台日本大学病院 日本私立学校振興・共済事業団 東京臨海病院 厚木市立病院
 神奈川県立足柄上病院 横浜市立市民病院 神奈川県衛生看護専門学校附属病院
 川崎市立川崎病院 津久井赤十字病院 聖マリアンナ医科大学病院 秦野赤十字病院
 北里大学病院 独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院 新潟大学医歯学総合病院
 新潟市民病院 新潟県立新発田病院 新潟県立中央病院 富山県立中央病院
 富山医科薬科大学附属病院 独立行政法人国立病院機構 医王病院 石川県立中央病院
 独立行政法人国立病院機構 金沢医療センター 金沢大学医学部附属病院
 国民健康保険小松市民病院 金沢医科大学病院 公立能登総合病院 福井県立病院
 福井大学医学部附属病院 市立敦賀病院 独立行政法人国立病院機構 福井病院
 山梨大学医学部附属病院 独立行政法人国立病院機構 甲府病院 市立甲府病院
 富士吉田市立病院 都留市立病院 大月市立中央病院 韮崎市立病院 山梨赤十字病院
 長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院 独立行政法人国立病院機構 松本病院

長野県立須坂病院 長野赤十字病院 岐阜大学医学部附属病院 岐阜県立多治見病院
 木沢記念病院 岐阜県立下呂温泉病院 独立行政法人国立病院機構 岐阜病院
 沼津市立病院 焼津市立総合病院 社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院
 浜松赤十字病院 藤枝市立総合病院 市立島田市民病院 県西部浜松医療センター
 順天堂大学医学部附属順天堂伊豆長岡病院 静岡県立総合病院 共立湖西総合病院
 社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院 岡崎市民病院 県立尾張病院
 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 安城更生病院 愛知医科大学附属病院
 三重大学医学部附属病院 独立行政法人国立病院機構 滋賀病院 滋賀医科大学附属病院
 京都大学医学部附属病院 独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 公立山城病院
 関西医科大学附属洛西ニュータウン病院 独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター
 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 大阪医科大学附属病院 市立堺病院
 独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 大阪市立大学医学部附属病院
 独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 大阪大学医学部附属病院
 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院 近畿大学医学部附属病院 東大阪市立総合病院
 大阪市立総合医療センター りんくう総合医療センター市立泉佐野病院 星ヶ丘厚生年金病院
 神戸大学医学部附属病院 兵庫県立尼崎病院 明石市医師会立明石医療センター
 独立行政法人国立病院機構 神戸医療センター 公立学校共済組合近畿中央病院
 独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院 公立豊岡病院 兵庫医科大学病院
 独立行政法人国立病院機構 兵庫中央病院 奈良県立医科大学付属病院
 独立行政法人国立病院機構 南和歌山医療センター 鳥根医科大学医学部付属病院
 鳥取県立中央病院 鳥根県立中央病院 独立行政法人国立病院機構 浜田医療センター
 松江赤十字病院 川崎医科大学附属病院 岡山大学医学部歯学部附属病院
 総合病院岡山赤十字病院 恩賜財団岡山済生会総合病院 財団法人倉敷中央病院
 岡山労災病院 独立行政法人国立病院機構 南岡山医療センター 津山中央病院
 広島大学病院 独立行政法人国立病院機構 福山医療センター 広島市立広島市民病院
 独立行政法人国立病院機構 呉医療センター 独立行政法人国立病院機構 岩国医療センター
 広島県立広島病院 徳島大学病院 香川大学医学部附属病院 香川県立中央病院
 独立行政法人国立病院機構 香川小児病院 三豊総合病院 高松赤十字病院
 独立行政法人国立病院機構 愛媛病院 愛媛県立三島病院 住友別子病院 愛媛労災病院
 財団法人積善会附属十全総合病院 恩賜財団済生会西条病院 西条中央病院
 村上記念病院 市立周桑病院 愛媛県立今治病院 松山赤十字病院 愛媛県立中央病院
 松山記念病院 市立大洲病院 市立八幡浜総合病院 高知大学医学部附属病院
 宇和島社会保険病院 愛媛県立南宇和病院 市立宇和島病院
 独立行政法人国立病院機構 高知病院 高知県・高知市病院組合立高知中央病院
 高知県立幡多けんみん病院 高知県・高知市病院組合立高知市民病院 高知県立安芸病院
 九州大学病院 福岡大学病院 独立行政法人国立病院機構 九州医療センター
 久留米大学病院 産業医科大学病院 麻生飯塚病院 佐賀大学医学部附属病院
 佐賀県立病院好生館 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 佐世保市立総合病院
 長崎大学医学部・歯学部附属病院 独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター
 熊本大学医学部附属病院 熊本市立熊本市民病院 大分大学医学部附属病院
 独立行政法人国立病院機構 別府医療センター 独立行政法人国立病院機構 都城病院
 独立行政法人国立病院機構 大分医療センター 鹿児島大学病院 鹿児島県立大島病院
 独立行政法人国立病院機構 西別府病院 宮崎大学医学部附属病院 宮崎県立宮崎病院
 独立行政法人国立病院機構 九州循環器病センター 県民健康プラザ鹿屋医療センター
 出水市立病院 琉球大学医学部附属病院

HAART 時代の日和見合併症に関する研究 分担研究報告書

当センターで経験したバーキットリンパ腫の調査報告

当センターにおける *Mycobacterium avium complex* (MAC) に関連した免疫再構築症候群症例の検討

分担研究者：源河いくみ（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター）

研究協力者：恩田 順子、原田 壮介

（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター）

■研究要旨 1. 当センターで経験したバーキットリンパ腫の調査報告

昨年度の研究班報告で HIV に合併した悪性リンパ腫の 12 症例の報告を行い、それらの組織型のほとんどが diffuse large B cell type であったが、今回、我々は初めてしかも同時期に 2 例の Burkitt Lymphoma/Burkitt Like Lymphoma を経験した。症例 1 は、左腋窩リンパ節原発の Burkitt Lymphoma、症例 2 は胃粘膜および右腸骨原発の Burkitt Like Lymphoma であった。2 例ともに CODOX-M・IVAC 療法を行った。CMV 感染などの日和見感染症や、著明な骨髄抑制を認め、HAART の併用が望ましいと考えられたが、両例とも著しい嘔気により化学療法中の併用は困難であった。

欧米では Burkitt Lymphoma は AIDS 関連の全身性悪性リンパ腫の 20% を占めており、DLBCL は減少傾向にあると報告されている。今後日本においても Burkitt Lymphoma が増加する可能性がある。

2. 当センターにおける MAC に関連した免疫再構築症候群症例の検討

CD4 陽性リンパ球数 $50/\mu\text{l}$ 未満の状態から HAART を開始し、3 ヶ月以上の経過観察が可能であった患者を対象として診療録を用いて調査を行い、MAC 関連の免疫再構築症候群をきたした患者 12 例を抽出し、MAC 感染症の対象臓器ごとに分類し、臨床的特徴や治療後の経過についての検討を行った。

MAC 関連再構築症候群は肺 MAC 症、表在リンパ節 MAC 症、播種性 MAC 症の 3 臨床病型があり臨床病型ごとに特徴が見られた。

CD4 陽性リンパ球数 $50/\mu\text{l}$ 未満の状態から HAART を開始した患者群を用いた解析では MAC 一次予防は HAART 開始後の MAC 症の発症予防に有効であることが示唆されたが、予防中の発症例もみられたためにさらなる症例の蓄積による検討を要するものと考えられた。

1. 当センターで経験したバーキットリンパ腫の調査報告

研究目的

当センターで経験した2例のBurkitt Lymphoma/Burkitt Like Lymphomaを検討しその臨床的背景、経過を明らかにする。

研究方法

病理学的にBurkitt Lymphoma/Burkitt Like Lymphomaと診断された2症例の発症時のCD4数、病理所見、EBVの関与の有無、治療経過について検討した。

研究結果

以下に対象2症例の両症例の現病歴・病理結果・臨床経過について示す。

【症例1】40歳 男性

主 訴：左腋窩リンパ節腫脹

現病歴：2004年4月左腋窩リンパ節腫大し近医で生検実施。starry-sky appearanceを認め免疫染色CD20/CD79a/CD10陽性、MIB-1が高率に陽性でBurkitt lymphomaと診断した。またHIV抗体陽性が判明し、6月25日当科に紹介入院となった。

入院時身体所見：BW79.3kg(-3kg/月)、BT36.4℃
表在リンパ節腫大；左腋窩φ15cm大・硬結、左頸部φ1cm弾性軟、右鼠径φ2cm弾性軟のもの触知

入院時検査所見：WBC 6570/ μ l (N 57.2%, L 35.9%), Hb 14.5 g/dl, Plt 23.9×10^4 / μ l, LDH 354 IU/L

< HIV関連検査 > CD4 360/ μ l (15.3%), HIV-RNA 3.6×10^4 copies/ml

< その他 > β 2MG 3.0 mg/L, 可溶性IL2-receptor 2267 U/L, TK 活性 40.4 U/L,

EBV-VCA-IgG 80 \times , EBV-VCA-IgM <10 \times , EBV-EA-IgG <10 \times , EBV-EA-IgM <10 \times , EBNA-Ab 40 \times , EBV-DNA <2 $\times 10^2$ copies/ml

< PET > 左腋窩の腫瘍へのFDG集積が非常に高い。

病理所見：左腋窩リンパ節生検

① HE染色：「starry-sky appearance」

②免疫染色：CD10/CD20 陽性、腫瘍細胞ほぼ全てMIB-1陽性

以上より、形態学的にBurkitt Lymphomaに合致する所見であった。

更にFISH法にてmyc-IgH融合シグナルが26%陽性であり、Burkitt Lymphomaと確定診断した。

臨床経過：病期はCT上頸部リンパ節、両側腋窩、鼠径リンパ節腫大を認めStageIII、節外病変、髄膜浸潤、骨髄浸潤はなかった。International Prognostic Index(IPI)はAge adjusted indexにてHigh intermediateであった。また、EBVは既感染であり、関連を示唆する所見は認めなかった。

現在non-HIVおよびHIV患者を合併したBurkitt Lymphomaに対し、最も有効とされているCODOX-M/IVAC療法^{1,2)}を行った。CODOX-M/IVAC療法とは大量methotrexate療法を中心としたCODOX-M(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, high-dose methotrexate)と大量Ara-C療法を中心としたIVAC(IVAC: ifosfamide, etoposide, high-dose cytarabine)を交互に2クールずつ行う化学療法である。

化学療法中は強い骨髄抑制、嘔気、嘔吐、methotrexateに伴う口内炎、下痢などの粘膜障害を認めた。化学療法期間中に血中にてCMV-DNAが検出されたが、網膜炎あるいは腸炎などの臓器症状はなく、Foscarnetにて検出感度以下となった。

化学療法終了後、治療前に指摘された頸部、鼠径などのリンパ節腫大は消失したが左腋窩にPETで微少残存病変を認めたため左腋窩中心に放射線療法を行った。放射線療法後PET集積部は軽減し、軟部組織の炎症と思われる所見のみとなり完全寛解となった。放射線終了後、水痘・帯状疱疹ウイルス髄膜炎を発症したが、Acyclovir点滴にて軽快した。

化学療法中は粘膜障害、嘔気・嘔吐が強くHAARTの併用は困難であったが化学療法終了後8月31日よりStavudine, Lamivudine, Lopinavirを開始した。HAART開始3ヶ月後の11月25日にはCD4は349/ μ l、HIV-RNA量は50 copies/ml未満となりコントロール良好となった。

【症例2】27歳 男性

主 訴：右大腿基部痛、左眼瞼下垂

現病歴：2002年HIV感染が判明するも受診中断。2004年4月右大腿基部痛が出現し、鎮痛薬を多用していた。同年4月30日近医でMRIを実施し右

腸骨周囲の腫瘍が疑われ、当院紹介受診した。同年5月14日左眼瞼下垂が出現、5月15日黒色便が出現したため、5月17日当科入院となった。

入院時身体所見：左眼瞼下垂，鼠径部圧痛，右頸部リンパ節腫大 ϕ 1cm 弾性軟，第III脳神経麻痺を認めた。

入院時検査所見：WBC 4810/ μ l, Hb 6.7g/dl, Plt 22.4 \times 10⁴/ μ l, LDH 296IU/l, CRP1.35mg/dl

< HIV 関連検査 > CD4 138/ μ l (20.7%), HIV RNA 量 1.3 \times 10⁵ copies/ml

< その他 > β 2MG 2.3 mg/L, 可溶性 IL-2receptor 985 U/l, TK 活性 74.4 U/l,

EBV-VCA-IgG 160 \times , IgM<10 \times , EBV-EA-IgG 40 \times , IgM<10 \times , EBNA-Ab <10 \times

EBV-DNA <2 \times 10² copies/ml,

< 髄液 > EBV-DNA 6 \times 10² copies/ml

< 上部消化管内視鏡 > 胃体部～胃前庭部前壁に多発性の中央に潰瘍を伴った隆起性病変あり。

病理所見：胃粘膜生検

① HE 染色：「starry-sky appearance」

② 免疫染色：CD10/CD20 陽性、腫瘍細胞ほぼ全て MIB-1 陽性

Burkitt Lymphoma に比して核に異型性が強く、細胞の大きさが不均一であることなどから、形態上 Burkitt Like Lymphoma と診断された。更に FISH 法にて myc-IgH 融合シグナルが 10% 陽性であり、Burkitt Like Lymphoma と確定診断した。

右腸骨生検の病理所見での免疫染色は胃粘膜生検と一致、染色体検査にて t(8:14), (q24; q32), t(11;22) (q 13;q13) がみられ、Burkitt Like Lymphoma の所見として相違なかった。以上より胃病変と腸骨病変と同組織型であることが確認された。

臨床経過：病期は髄液中にリンパ腫細胞を認めないが、動眼神経麻痺があること、EBV が検出されていることから髄膜浸潤が疑われ、Stage IV と判断した。IPI (age-adjusted) は High risk であった。

症例 1 と同様に CODOX-M・IVAC 療法を開始した。化学療法中は強い骨髄抑制、嘔気、嘔吐、methotrexate に伴う口内炎、下痢などの粘膜障害を認めた。また、化学療法期間中に血中にて CMV-DNA が検出されたが、網膜炎あるいは腸炎などの臓器症状はなく、Foscarnet にて検出感度以下となった。化学療法を開始後、動眼神経麻痺は

徐々に改善し、CODOX-M 2 クール目終了時には完全に回復した。また右大腿基部痛も軽快した。

CODOX-M 2 クール目を終了した後、骨髄抑制が回復せず、2 クール目の IVAC を開始することができなかった。しかし治療効果に関しては、① 右腸骨：MRI 上縮小、② 左大腿骨：MRI 上縮小、③ 胃：内視鏡での肉眼所見上消失、と、それぞれ著しい縮小が認められた。また、7月15日、10月27日、11月24日の PET で取り込みは認められず、質的にも効果良好と判断された。また、化学療法後、徐々に動眼神経麻痺が改善したことから、中枢神経浸潤があったものと考えられ、症状の再発はみられなかった。化学療法休止中に再発がみられなかったため、化学療法は一旦終了し 12月7日退院となった。以後外来にて、PET を中心にフォローしているが、化学療法中断後約7ヶ月を経過し再発はみられていない。

また7月12日化学療法中に HAART (Stavudine, Lamivudine, Atazanavir) を開始したが、化学療法に伴う嘔気が強く継続できなかった。化学療法を休止後、9月23日より HAART (Stavudine, Lamivudine, Lopinavir) を再開し、11月22日 CD4 129/ μ l, HIV-RNA 量は 2 \times 10² copies/ml に順調に回復している。

考察

HIV に合併した Burkitt lymphoma における治療に関して、Eunice²⁾らが CODOX-M/IVAC 療法について報告している。CODOX-M/IVAC 療法を行った患者群では CR が 63% でした。これ以外の化学療法を行った患者群においても同様な結果であったが、CODOX-M/IVAC 療法の患者群ではステージ IV が 88% と重症例が多く占めており、より有効な治療法であると報告されている。現在、non-HIV 患者の Burkitt lymphoma に対する治療も同療法が推奨されている。しかし、この治療は複雑な治療内容に加えて、消化器症状や粘膜障害が著明であるとともに骨髄抑制も強く治療継続が容易ではなかった。CMV 感染などの日和見感染症や著明な骨髄抑制を認め、リンパ腫の治療としても重要な HAART の併用がのぞましいと考えられたが両例とも著しい嘔気により化学療法中の開始、継続は困難であった。

昨年度に報告した HIV に合併した悪性リンパ腫 12 例の組織型は 9 例が diffuse large B cell type

(DLBCL)、1例が diffuse large immunoblastic type、2例が anaplastic large type でほとんどが DLBCL であった。これらの予後は多剤併用化学療法をはじめとする集学的治療にもかかわらず、きわめて不良であった³⁾ 今回、初めてしかも同時期に2例の Burkitt Lymphoma を経験した。欧米は Burkitt Lymphoma は AIDS 関連の全身性悪性リンパ腫の約20%であり、DLBCLは減少傾向にあると報告されている。今後日本においても Burkitt Lymphoma が増加する可能性がある。今回の Burkitt Lymphoma/ Burkitt Like Lymphoma の2症例は化学療法が奏功したが、HIV 合併リンパ腫の予後はいままではきわめて不良であり、今後も厳重な経過観察が必要である。Burkitt Lymphoma 再発時の Salvage therapy が確立しておらず、今後のよりすぐれた治療法の開発も強く望まれる。

結論

欧米は Burkitt Lymphoma は AIDS 関連の全身性悪性リンパ腫の約20%であり、DLBCLは減少傾向にあると報告されている。今後日本においても Burkitt Lymphoma が増加する可能性がある。当センターの症例では CODOX-M/IVAC 療法が奏功したが粘膜障害、消化器症状が著明で、リンパ腫の治療に重要な HAART の併用が困難であった。

参考文献

- 1) Magraath IT et al : Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. J cli Oncol 14 : 925-934, 1996
- 2) Eunice S. Wang et al : Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated burkitt lymphoma. Cancer 98: 1196-1205, 2003
- 3) 上田晃弘、源河いくみ：当センターで経験した悪性リンパ腫とカポジ肉腫症例の検討。厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HAART時代の日和見感染症に関する研究平成15年度 総括・分担報告書

研究発表

- 1) 恩田順子、上田晃弘、原田壮平、阿部泰尚、福島篤仁、横田恭子、田沼順子、矢崎博久、

本田美和子、渦永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一、木村哲。HIV 感染者に合併した Burkitt Lymphoma/Burkitt like lymphoma の2症例 第18回エイズ学会、静岡、2004年

2. 当科における *Mycobacterium avium complex (MAC)* に関連した免疫再構築症候群症例の検討

研究目的

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センターで経験した MAC に関連した免疫再構築症候群の症例について調査を行い、その臨床的背景、発症病型、発症後の臨床経過について検討を行った。

研究方法

当センターに通院されている患者のうち2001年4月から2004年3月までの期間に CD4 陽性リンパ球数 $50/\mu\text{l}$ 未満の状態から HAART を開始し、3ヶ月以上の経過観察が可能であった患者を対象として診療録を用いて調査を行い、MAC 関連の免疫再構築症候群をきたした患者12例を抽出し、MAC 感染症の対象臓器ごとに分類し、臨床的特徴や治療後の経過についての検討を行った。MAC 関連免疫再構築症候群の定義は HAART 開始後3ヶ月以内の「新規に発症した MAC 感染症」および「MAC 感染症の治療中であり臨床的な安定が得られていた患者の増悪」とした。

また、同時期に CD4 値 $50/\mu\text{l}$ 未満の状態から HAART を開始し MAC 関連免疫再構築症候群を来たさなかった患者群を対照群とし、これを含めた患者群を用いて「HAART 開始後の CD4 値、HIV-RNA 量の変動」および MAC 一次予防の効果を検討した。

研究結果

(1) 患者背景 (表1)

対象は12例。発症時の平均年齢は44歳、性別は男性10例、女性2例であった。MAC 一次予防を行っていた症例1例(症例12)と、MAC 症治療中

であった3例(症例3, 10, 11)が含まれていた。HAART開始時およびHAART開始1ヵ月後のCD4陽性リンパ球数は15.6(1-32)/ μ l、108.6(18-198)/ μ lであり、HAART開始時およびHAART開始1ヵ月後のHIV-RNA量は5.56log copies/ml、3.36log copies/mlであった。発症前の合併AIDS指標疾患はニューモシスチス肺炎が7例、サイトメガロウイルス感染症4例、食道カンジダ症2例、播種性MAC症が2例であった。HAARTに使用したNNRTI、PIはLovinavirが8例、Efavirenzが3例、Nelfinavirが1例であった。なお、同定された菌種は1例のみ(症例8) *Mycobacterium intracellulare*であり他の11例は *Mycobacterium avium*であった。

(2) MAC症の病型

①肺MAC症

5例の症例がありHAART開始から発症までの期間は平均56.2(18-95)日であった。臨床症状は1例で発熱、1例で喀痰の増加を認めたのみであ

り、他の症例は胸部画像検査で偶然に発見された。4例では喀痰あるいは胃液の培養でMACが検出され、1例(症例3)は肺MAC症の治療中にHAARTを開始し、その後肺野の浸潤影が増悪し診断された。診断後に抗菌薬投与が開始あるいは継続され、いずれの症例も臨床的に改善が認められ、治療経過は良好であった。

②表在リンパ節MAC症

4例の症例があった。いずれの症例もHAART開始直後、平均11(7-19)日後より局所リンパ節の腫脹、疼痛を自覚し、その後腫大リンパ節の吸引穿刺や自壊部から得られた検体および生検リンパ節の微生物学的検索により診断に至った。すべての例で検体よりMACが培養された。抗菌薬開始後も高度の病変部の腫脹、疼痛がみられHAARTの中断に至った症例が3例あった。HAART中止後は速やかに病変部の腫脹は改善し全例でその後HAARTを再開し免疫学的およびウイルス学的成功が得られた。

表1. 患者背景

症例	対象臓器	CD4陽性リンパ球数 (/ μ l)		HIV-RNA (log copies/ml)		Regimen	AIDS指標疾患
		ART前	ART1ヶ月後	ART前	ART1ヶ月後		
1 76M	肺	26	162	5.949	4.114	d4T/3TC/LPVr	PCP 食道カンジダ
2 47M	肺	32	70	4.763	<2.602	d4T/3TC/EFV	PCP 食道カンジダ
3 31M	肺	29	107	6.342	3.505	AZT/ddI/LPVr	なし
4 29M	肺	9	195	5.748	3.519	AZT/ddI/EFV	PCP
5 54F	肺	13	198	5.176	3.322	d4T/3TC/LPVr	PCP
6 49M	リンパ節	14	67	4.400	2.041	AZT/ddI/LPVr	PCP CMV網膜炎
7 54M	リンパ節	10	33	6.114	2.544	AZT/ddI/LPVr	CMV網膜炎
8 21F	リンパ節	16	40	4.748	2.732	AZT/ddI/LPVr	なし
9 28M	リンパ節	22	185	5.740	2.519	d4T/3TC/LPVr	PCP
10 58M	播種性	8	18	6.591	5.322	d4T/3TC/LPVr	播種性MAC CMV脳炎
11 27M	播種性	1	21	5.322	2.531	d4T/3TC/NFV	播種性MAC
12 50M	播種性	7	25	5.845	<2.602	d4T/3TC/EFV	PCP CMV網膜炎

③播種性MAC症

HAART開始前に播種性MAC症治療中患者のHAART開始後の増悪として診断に至った症例が2例(症例10, 11)、HAART開始直後より発熱し、開始後6日目に抗酸菌血液培養が陽性となり診断がなされた例が1例(症例12)あった。治療中の増悪であった2例については抗菌薬の継続に加えてステロイドの使用により対処し、ステロイドは体温を指標に漸減することが可能であった。

(3) 非発症患者との比較検討

症例群12例と対照群49例を含めた母集団を用いて発症リスク因子の検討を行った。両群について診療録を参照しHAART開始1ヶ月後のCD4値、HIV-RNA量の変動を比較した。これらに加え、MAC感染症一次予防の有無とMAC関連免疫再構築症候群の発症の関連について検討した。

なお、HAART開始前にMAC感染症の診断がなされ治療開始されていた症例は観察期間中4例ありうち3例が免疫再構築症候群による増悪をきたした(症例3, 10, 11)。なお、MAC症治療中に免疫再構築症候群をきたさなかった1例はM.intracellulare腸炎の症例であった。

HAART開始後1ヶ月のCD4値の変動は症例群が $93 \pm 68.6/\mu\text{l}$ 対照群が $92.79 \pm 75.27/\mu\text{l}$ 、HAART開始1ヶ月後のHIV-RNA量の変動も症例群が $2.195 \pm 0.36\log\text{ copies/ml}$ 対照群が $2.547 \pm 0.608\log\text{ copies/ml}$ でありともに両群間の有意差は認められなかった。

症例群では12例中3例でMAC一次予防を行っており、治療中の症例は3例であった。対照群では一次予防がなされていた症例は25例、治療中の症例は1例であった(表2)。

MAC治療中の症例を除いて、「HAART開始後1ヶ月のCD4値、HIV-RNA量の変動」および「MAC一次予防の有無」と「MAC関連免疫再構築症候群の発症の有無」を変数としたロジスティック回帰分析の結果からは「MAC一次予防」の「MAC関連免疫再構築症候群の発症の抑制」に有効であったと考えられた。

考察

当センターで経験したMAC関連免疫再構築症候群の症例はその臨床病型ごとに特徴が見られた。肺MAC感染症の症例は、HAART開始から発症までの期間は平均56.2日と他の病型よりも緩徐に発症しており臨床症状も軽度であった。いずれの症例も抗MAC薬投与のみで治療に成功しており、これはこれまでの文献の記載と合致する結果であった。

表在リンパ節MAC症は効果的な抗レトロウイルス治療が可能となり播種性MAC症の発症が減少した近年ではMAC症の最も一般的な病型といえる。播種性MAC症と比較してその生命予後は良好であることが知られているが、当センターの症例は抗MAC薬開始後も局所のリンパ節の腫脹とそれに伴う疼痛が制御困難であり、4例中3例でHAARTの一時中断に至った。HAART中断に際しては抗レトロウイルス薬に対する耐性形性や、免疫能の回復が遅延することに伴う他の日和見感染症の発症リスクを勘案する必要があると考えられるが、当センターで経験した3例においてはHAART中断後に局所の炎症が軽減し、十分な抗MAC薬投与後に他の日和見感染症を発症する前にHAARTを再開し、ウイルス学的成功が得られた。

表2. MAC一次予防の有無

	MAC再構築あり(n=12)	MAC再構築なし(n=49)
抗MAC薬の使用		
一次予防あり	1	25
治療中	3	1
投与なし	8	23

播種性 MAC 症の3例のうち1例は HAART 開始直後に播種性 MAC 症が発症しており、これは免疫再構築症候群というよりは通常の播種性 MAC 症が HAART 開始直後に発症したと考えるのが妥当であろう。他の2例は播種性 MAC 症治療中の患者の HAART 開始後の臨床所見の増悪として診断された。2例ともに一時的なステロイド投与による炎症のコントロールが有効であった。ステロイド投与による他の感染症の罹患、増悪のリスクがあるので、投与前に他の感染症の十分な除外を行うことが必要であると考えられた。

MAC 感染症の一次予防は免疫不全患者における播種性 MAC 症の予防は可能であるが、免疫再構築症候群に伴う局所性リンパ節炎は十分に予防できないという報告がある²⁾。当センターにおいて CD4 陽性リンパ球数 $50/\mu\text{l}$ 未満の状態から HAART を開始した患者群を用いた解析では MAC 一次予防は HAART 開始後の MAC 症の発症予防に有効であることが示唆されたが、予防中の発症例もみられたためにさらなる症例の蓄積による検討を要するものと考えられた。

結論

MAC 関連再構築症候群は肺 MAC 症、表在リンパ節 MAC 症、播種性 MAC 症の3臨床病型があり臨床病型ごとに特徴が見られた。

CD4 陽性リンパ球数 $50/\mu\text{l}$ 未満の状態から HAART を開始した患者群を用いた解析では MAC 一次予防は HAART 開始後の MAC 症の発症予防に有効であることが示唆されたが、予防中の発症例もみられたためにさらなる症例の蓄積による検討を要するものと考えられた。

参考文献

- 1) Salma C et al. Isolated Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection: Case Reports and Literature Review. Clin Infect Dis. 2003; 37:e35-e40
- 2) Philips P et al. Azithromycin Prophylaxis for *Mycobacterium avium* Complex during the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Evaluation of a Provincial Program. Clin Infect Dis. 2002;34:371-378

研究発表

- 1) 原田壮平、恩田順子、阿部泰尚、福島篤仁、

横田恭子、上田晃弘、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、渦永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一、木村哲 当科に置ける *Mycobacterium avium complex*(MAC)に関連した免疫再構築症候群症例の検討 第18回エイズ学会、静岡、2004年

HAART 時代の日和見合併症に関する研究 分担研究報告書

難治性日和見合併症(悪性腫瘍)に関する研究

分担研究者：片野 晴隆 (国立感染症研究所感染病理部)

研究協力者：佐多徹太郎¹、佐藤 由子¹、菅野 隆行¹、藤井 丈士²、
立川 夏夫³、比島 恒和⁴、小柳津直樹⁵

(¹国立感染症研究所感染病理部、²国立国際医療センター臨床検査部病理、

³同 ACC、⁴東京都立駒込病院病理科、⁵東京大学医科学研究所付属病院検査部病理)

■研究要旨 研究要旨：HAART 導入により、欧米諸国ではエイズリンパ腫の組織型が変化しているデータが報告されている。日本におけるエイズリンパ腫は EBV の陽性率が高いなど、欧米諸国と比べ独自の特徴がある。本邦におけるエイズ関連リンパ腫の臨床病理学的病態の把握を目的とし、東京地区の 3 つのエイズ拠点病院における HAART 導入以降のエイズリンパ腫の組織型・EBV の陽性率について HAART 導入前と比較検討した。その結果 (1) バーキットリンパ腫が増加する傾向がある、(2) EBV の陽性率が低くなってきている、(3) リンパ節性病変の頻度が増加している、などの変化が見られた。これらの結果から、近年の本邦におけるエイズリンパ腫には多彩な病型が含まれ、正確な診断と病型に適した治療の選択が必要であることが示唆された。また、悪性リンパ腫における節外性病変発症機構の検討を行った。通常のリンパ腫と異なりエイズリンパ腫が節外性病変になる理由は接着因子発現の亢進にある。接着因子発現に関連するタンパクを同定することを目的に、primary effusion lymphoma (PEL) の細胞株を用いて、液性リンパ腫から固形リンパ腫を作成する動物実験モデルを作成し、液性、固形の二つの成分からタンパクを抽出した。これらのタンパクを 2 次元電気泳動で解析することにより、液性リンパ腫に高発現するタンパクと固形リンパ腫に高発現するタンパクを同定した。現在これらタンパクのうち接着因子発現と関連する分子を検索中である。

研究目的

エイズに合併する悪性腫瘍としてはリンパ腫、カポジ肉腫、子宮頸部癌が知られる。本邦においてはリンパ腫が剖検例の約 3 割に認められ、カポジ肉腫は 2 割程度、子宮頸部癌はまれである。エイズに合併する悪性腫瘍はいずれも潜在ウイルスが免疫不全状態により日和見的に増殖、活性化され起こる病態と考えられていることから日和見腫瘍ともいわれ、その病態は宿主の免疫状態と深く関係する。欧米の統計によると HAART 導入後、

エイズに合併する悪性腫瘍の発症率に微妙な変化が生じてきている。HAART 導入により多くの日和見感染症は減少傾向にあるが、リンパ腫は発症率としては減少傾向にあるものの治療は困難であり、HAART 導入前よりも死亡原因として重要な合併症になりつつある。

これまでの研究報告によると日本におけるエイズ関連リンパ腫の多くはエプスタイン・バーウイルス (Epstein-Barr virus, EBV) の感染が認められる。EBV はヒトヘルペスウイルスの一種であり、日本

人のほぼすべての人が感染しているウイルスである。健常者ではB細胞に潜伏感染し、試験管内でEBVをヒトのB細胞に感染させるとB細胞は不死化する。健常者ではEBV感染B細胞はEBVの抗原を発現することにより、細胞障害性T細胞に認識され、異物として排除されるのでリンパ腫を起こすことはない。しかし、エイズなどの免疫不全患者では細胞性免疫の欠如によりEBV感染B細胞は排除されず、そのままクローナルな増殖を続け腫瘍として認識される。これがEBV関連日和見リンパ腫の発症機序と考えられている。エイズリンパ腫は欧米と日本では様々な点でその特徴が異なると考えられる。欧米のデータによるとエイズリンパ腫におけるEBV陽性率は10%から70%と報告にばらつきがあるものの、おおむね50%以下であり、日本のエイズリンパ腫の9割以上がEBV陽性であることと比べると大きな隔りがある。日本と欧米のエイズリンパ腫は組織型も大きく異なるものと考えられる。欧米のエイズリンパ腫にはパーキットリンパ腫やホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫に免疫芽細胞性リンパ腫など多彩な組織型が報告されているが、日本の症例ではそのほとんどはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)であり、そのほかの組織型を示すエイズリンパ腫は日本ではまれである。このように、本邦で見られるエイズリンパ腫は欧米のそれとは病型が大きく異なるため、欧米で報告される治療法の成績と日本で実施された同一の治療法の成績が大きく異なることもしばしばである。本研究では日本のエイズリンパ腫の実態を把握し、日本人に発症するエイズリンパ腫に適した治療法を模索していく基礎情報としたい。

本研究のもう一つの目的はエイズリンパ腫の節外性病変の発症機構を検討することである。節外性病変の発症に関連する因子としてリンパ腫細胞の接着性の亢進があり、多くのエイズリンパ腫ではその細胞表面において接着因子が高発現している。それにより、リンパ腫細胞が血中に流れ出した際に血管内皮細胞等、組織へ接着する確率が高くなり、接着後、小塊となったリンパ腫細胞の集団が血管から周辺組織に浸潤することにより節外性病変を形成する。また、リンパ腫細胞同士が互いに強く接着することにより自らの分泌するサイトカイン等で周囲の微少環境をリンパ腫の成長しやすい環境に変えていくものと考えられる。した

がって、この接着因子の発現を制御することができれば、節外性病変の形成を抑えることができ、さらにはエイズリンパ腫の予後も改善される見込みがある。エイズリンパ腫の一種で非常にまれなリンパ腫としてprimary effusion lymphoma (PEL, 原発性体液性リンパ腫)がある。PELは腹水や胸水などに培養細胞のように浮遊した形で増殖する固形腫瘍を作らないリンパ腫であり、カポジ肉腫の原因ウイルスであるヒトヘルペスウイルス8(Human herpesvirus 8, HHV-8, KSHV)が感染していることが知られている。興味深いことにPELはリンパ腫に分類される疾患でありながら、その細胞表面に接着因子を発現しておらず、そのために固形腫瘍を形成しない。HHV-8に接着因子発現を抑制する機構があるかどうかは知られておらず、PELにおける接着因子発現抑制機構を解明することはリンパ腫における接着因子発現機構の解明につながり、また、エイズリンパ腫の節外性病変を抑える治療薬の開発に結びつく可能性がある。本研究ではPEL細胞株を用いて、PELにおける接着因子発現抑制機構を解明し、新たなエイズリンパ腫の治療薬の標的分子の同定を目的とする。

研究方法

1. 本邦におけるエイズリンパ腫の臨床病理学的統計について

(1) 症例

エイズ拠点病院の病理に提出された生検例あるいは剖検例につき組織型、EBVの結果を集計した。組織型については2000年に発行されたリンパ腫の最新の分類である新WHO分類(WHO classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Jaffe ES et al., IARC Press, Lyon, 2001)に従いあらためて分類しなおした。EBVの検査はin situ hybridizationによりEBERを検出することにより行った。また、リンパ腫の組織型を決定するため、免疫組織染色で細胞表現型の検索を行ったケースもある。HAART導入時の判定は個々の症例で不明なものも多くあったため、便宜上1997年以前と1998年以降の症例に分類した。また、検索できる範囲でHHV-8 LANAの免疫染色を行った。

(2) 免疫組織学的検出法

生検および剖検病理組織を10%緩衝ホルマリンで固定し、パラフィンに包埋した。4 μ m厚の切片を作製し、シランコートガラススライドに貼付し

た。脱パラフィン後、クエン酸処理にて抗原賦活化処理を行い、リン酸バッファーで洗浄後、一次抗体を反応させた。洗浄後、ビオチン標識二次抗体を、三次抗体にはペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを順次反応させた。抗体の種類により、Catalyzed Signal Amplification kit (DAKO) によりシグナルを増強させた。ジアミノベンチジンで発色後、アルコール脱水、キシレン透徹、封入後、検鏡した。また、免疫染色とは別に各標本はヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色で全体の形態変化を観察した。

(3) EBV-encoded small RNA (EBER)の *in situ* hybridization

パラフィン切片に対し脱パラフィン、プロテナーゼ処理後、ビオチン標識されたEBERに対するanti-sense probeを42℃のハイブリダイゼーションバッファー中で90分間反応させた。洗浄後、ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを反応させジアミノベンチジンを用いて発色後、ヘマトキシリンで核染、脱水透徹後、封入した。

2. 細胞培養

HHV-8感染PEL細胞の細胞株は10%牛胎児血清添加RPMI1640(抗生物質添加剤)中で37℃、5%CO₂の培養器にて培養を行った。

3. 動物実験

PEL細胞1×10⁷個を重度複合免疫不全マウスの腹腔に移植した。2ヶ月後に腹腔内に液性腫瘍とともに固形腫瘍を認め、これらのそれぞれの成分を採取し、次のマウスに移植した。こうして継代した腫瘍成分をそれぞれ採取し、タンパクを抽出し保存した。

4. タンパク実験

液性、固形それぞれのリンパ腫成分から抽出したタンパクをEttan DIGEシステム(GE社)を用いて二者間で発現の異なるタンパクの同定を行った。それぞれCy2, Cy3で標識し、同量を混合後、二次元電気泳動を行った。泳動後のゲルはイメージアナライザーで蛍光撮影後、画像をコンピュータ上で解析した。液性と固形の間有意な差があると結果が得られたスポットをゲルから切り出し、トリプシン消化後、MALDI-TOF Massにより質量分析を行った。

研究結果

1. 本邦におけるエイズリンパ腫の臨床病理学的統計について

東京地区の3つのエイズ拠点病院におけるエイズリンパ腫の組織型およびEBVの陽性率、発症部位について検討した。症例は1986年から2004年までの合計75例であり、HAART導入前の1997年までの症例が39例、1998年以降に診断された症例が36例であった。データの解析により以下の結論を得た。

(1) diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)がほとんどであった1997年以前に比べると1998年以降の症例ではバーキットリンパ腫など他の組織型のリンパ腫が見られ、組織型が多彩になっている。(図1)

(2) 1997年以前ではほとんどの症例がEBV陽性であったのに対し、1998年以降の症例ではEBVの陽性率が低くなってきている。特にDLBCLにおけるEBVの陽性率が低下していた。(図2)

(3) 1998年以降の症例ではリンパ節病変の頻度が増加し、中枢神経原発リンパ腫の頻度が減少したなど、発症部位の変化が見られる。(図3) また、HHV-8関連リンパ腫(PELおよびHHV-8関連固形リンパ腫)は全例中4例のみであり、HAART導入前後にかかわらず、非常にまれなリンパ腫であることが示された。これらの結果は1998年以降の本邦におけるエイズリンパ腫には多彩な病型が含まれていることを示唆するものであり、正確な診断と病型に適した治療の選択が必要であることが示唆される。

2. 悪性リンパ腫における節外性病変発症機構の検討

エイズに合併するEBV陽性DLBCLは節外性病変を形成し、予後不良の一つの要因となっている。通常のリンパ腫と異なりエイズリンパ腫が節外性病変になる理由は接着因子発現の亢進にある。われわれはリンパ腫の中で唯一、接着因子をまったく発現していないprimary effusion lymphoma (PEL)の細胞株を重度免疫不全マウスの腹腔に移植することで、液性リンパ腫から固形リンパ腫が発症する動物実験モデルを作成した。この系を利用して接着因子の発現に関与するタンパク群の同定を行った。

PEL細胞株TY-1を重度免疫不全マウスの腹腔に移植後、2ヶ月で腹腔内に液性リンパ腫のほか固形リンパ腫の形成を見た。ここで得られた液

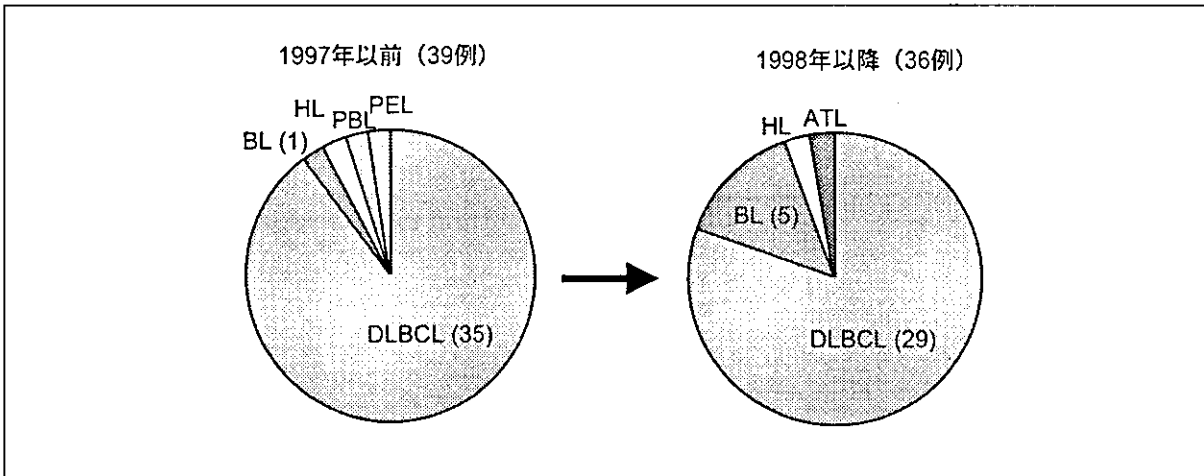


図1. エイズリンパ腫の組織型の変化

DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma, BL; Burkitt lymphoma, HL; Hodgkin lymphoma, PBL; polymorphic B-cell lymphoma, ATLL; adult T-cell leukemia/lymphoma.

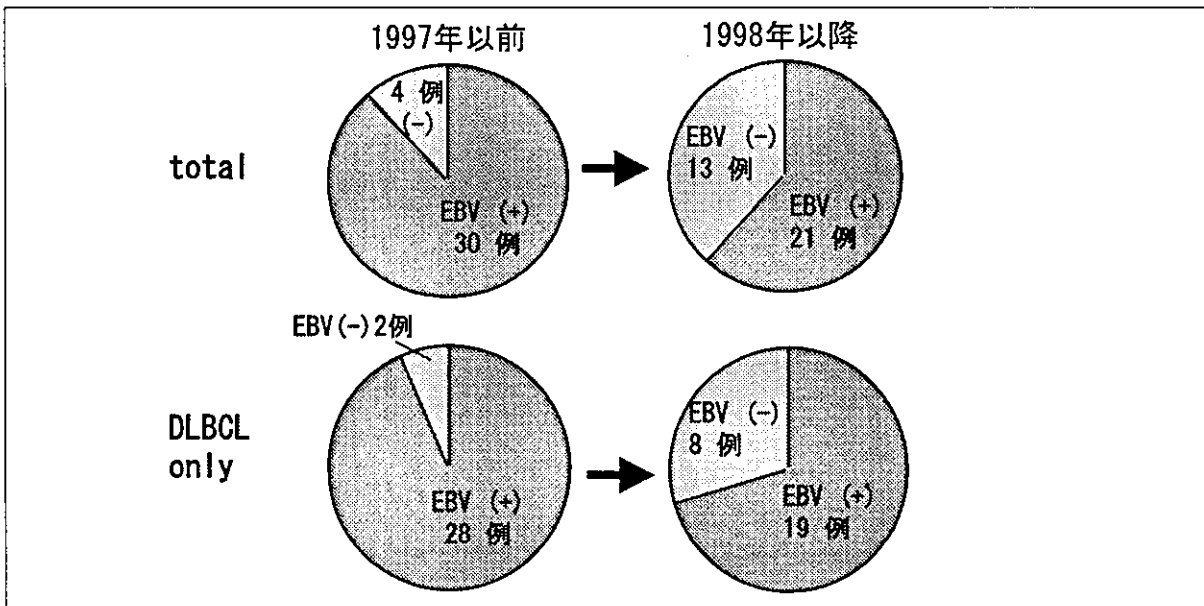


図2. エイズリンパ腫における EBV 陽性率の変化
EBV の検索は EBER の in situ hybridization による。

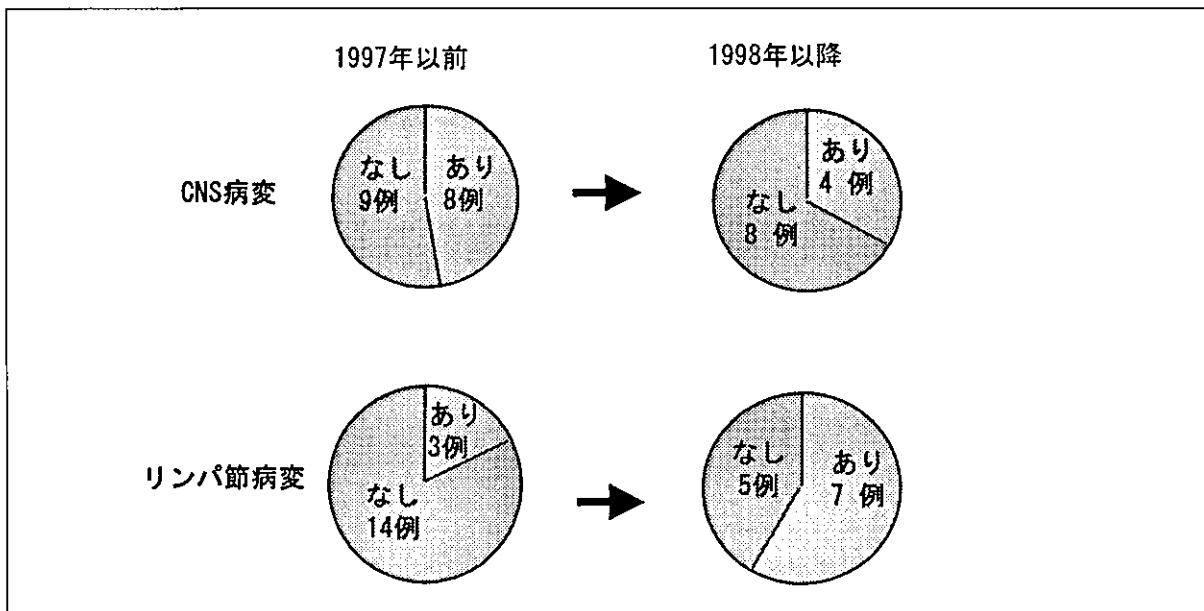


図3. エイズリンパ腫の発症部位の変化 (剖検例における検討)

性・固形リンパ腫はそれぞれを他のマウスに移植することによりその形質を保持したまま継代が可能であった。接着因子のひとつLFA-1の発現を免疫染色及びウエスタンブロットにより固形腫瘍と液性腫瘍とを比較したところ液性腫瘍においてはLFA-1の発現は抑制されていたのに対し、固形腫瘍ではその発現が亢進しているのが確認された。数回の継代の後、液性、固形の二つの成分からタンパクを抽出し、GE社のEttan DIGEシステムと

MALDI-TOF Massを用いて発現に差のあるタンパクを同定した(図4)。その結果、液性リンパ腫に高発現するタンパク8個と固形リンパ腫に高発現するタンパク6個を同定した。現在これらタンパクのうち接着因子発現と関連する分子を検索中である。

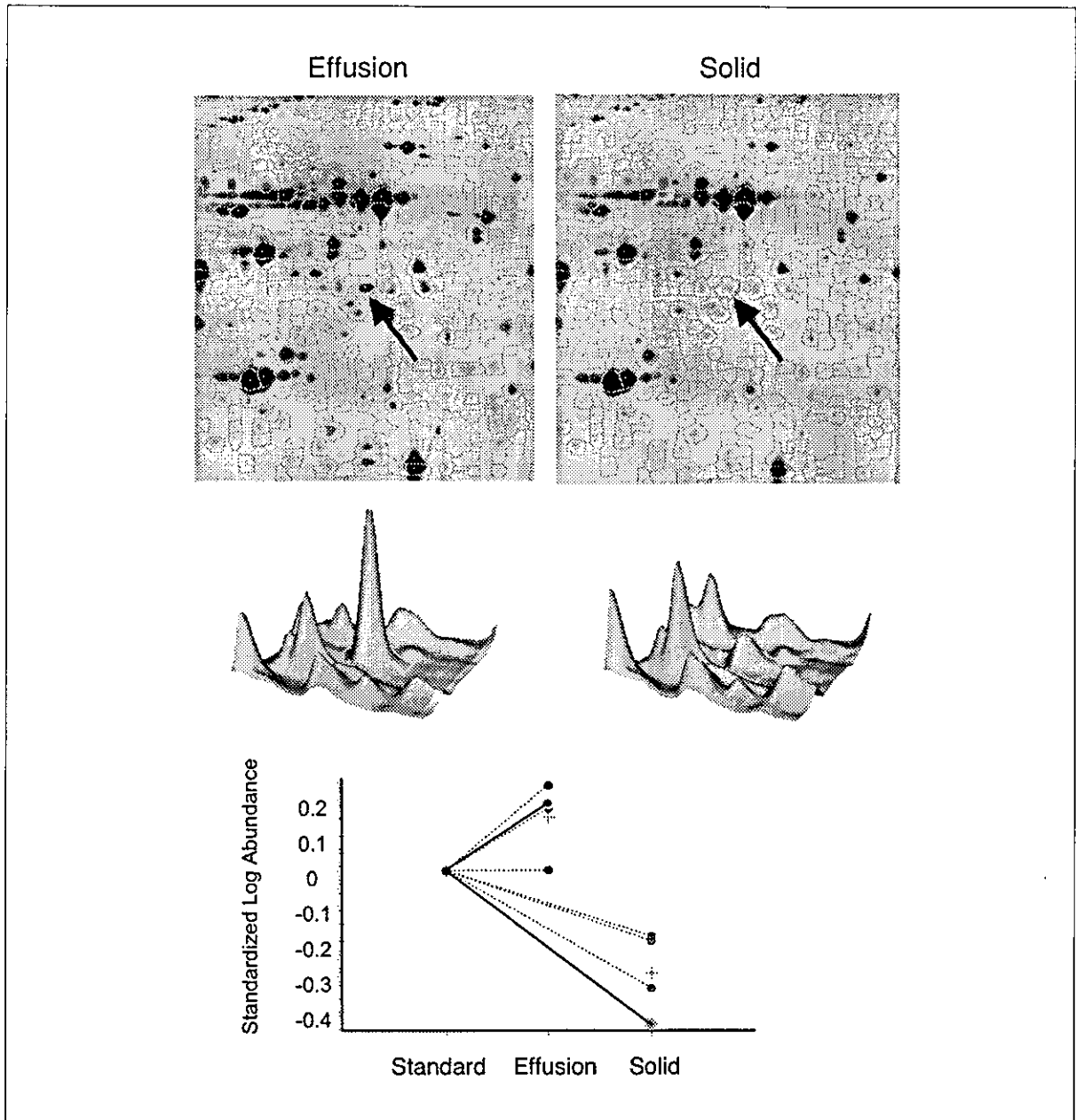


図4. 液性リンパ腫と固形リンパ腫の間で発現の差のあるタンパクの同定

(上)二次元電気泳動のパターン。矢印は差のあるタンパクのスポットを示す。(中)解析ソフトDeCyderによるスポットのイメージ。タンパクスポットの濃さがピークで示され、上図の矢印のスポット液性と固形で差があることが分かる。(下)DeCyderによるタンパクピークの標準化。StandardはEffusionとSolidから抽出したタンパクを混和し、蛍光ラベルしたもの。4回の実験を行い、その平均と標準化した後の蛍光強度が示されている。このスポットのタンパクが4回の実験ともEffusionで発現が高くなっていることが分かる。

考察

1. 本邦におけるエイズリンパ腫の臨床病理学的統計について

本研究の結果から、本邦においても HAART 導入以降、エイズリンパ腫の病型が変わりつつあることが示された。欧米諸国の報告と比べ、かねてから日本のエイズリンパ腫は高い EBV 陽性率を示していた。HAART 導入後、EBV の陽性率が減少したことやバーキットリンパ腫など他の組織型のリンパ腫が現れてきたことは日本のエイズリンパ腫も欧米のそれと近づいてきたことを示している。欧米のデータでは HAART による組織型や発症部位の変化に関する報告はあるものの、EBV の陽性率が変化しているとする報告は見られない。これはもともと欧米のエイズリンパ腫では EBV が関与する症例が 50% 以下であり、症例として少ないことに加え、健常人における EBV 陽性率も日本に比べると低率であることも関係する。HAART によるエイズリンパ腫における EBV の陽性率の変化を明らかにした報告はなく、このデータは貴重なものといえる。

バーキットリンパ腫はもともとアフリカなどの風土病と考えられていた疾患で、小児の下顎に好発し、EBV 陽性で c-myc の転座が証明されるリンパ腫であった。しかしその後、EBV の非流行地においても散発的に見られることが分かり、それらは c-myc の転座は見られるものの EBV が陰性であることが多い。今回の調査で挙げられたバーキットリンパ腫のほとんどは c-myc の転座が確認されたものの、EBV が陰性であった。エイズでなぜバーキットリンパ腫が発症するかはいまだに明らかにされておらず、HAART との関連や他の薬剤との関連も考慮に入れ、今後検討すべき課題である。

今回の結果からは最も多い組織型は DLBCL であり、それは HAART 導入前後で変化はない。近年の DNA アレイを使った研究から、DLBCL には実はさまざまな病型が含まれており、その遺伝子発現のパターンからおおまかに Germinal center B-like DLBCL と activated B-like DLBCL の 2 つに分類される。遺伝子発現のパターンからはおそらくさらに細分化されるものと考えられる。本邦における HAART 導入前のエイズリンパ腫では DLBCL の immunoblastic variant に分類されるものが多い。これらはほとんど全てが EBV 陽性で EBER のほかに LMP-1 や EBNA-2 などの EBV がコードするウ

イルスタンパクをその細胞表面に発現しており、いわゆる EBV-blast のリンパ腫として比較的単一の疾患と考えられていた。しかし、近年の本邦のエイズに合併する DLBL は EBV 陰性のものが混在し、その組織型も immunoblastic variant のみにとどまらない。すなわち、同じ DLBCL に分類されるリンパ腫でもかなり病型の異なるリンパ腫がエイズリンパ腫に含まれる点に注意を要する。

このような HAART 導入後の病型の変化はどのような理由によるものであるかは明らかになっていない。組織型や EBV の陽性率に関する変化に加え、臨床的に発症時期と部位に変化が見られる。本報告書には記載していないが、HAART 導入前、リンパ腫は CD4 値が 50 以下まで低下すると発症することが多かったが HAART 導入後では CD4 値が比較的高い段階で発症するリンパ腫症例が増えていた。このことはある程度宿主の免疫能が保たれた状態でリンパ腫が発症していることを意味する。推察ではあるが、宿主の EBV に対する細胞性免疫がまだ残った状態でありながら腫瘍免疫が不全に陥り、リンパ腫が発症した可能性がある。この場合、EBV は免疫により排除されるが、EBV 陰性のリンパ腫細胞は排除されず、リンパ腫として増殖することができる。HAART 導入後リンパ節病変が増加したのも HAART によりリンパ球の減少が抑えられ、リンパ節内に多くのリンパ球が残存している間にリンパ腫が発症したことが推察できる。HAART がリンパ腫の病型の変化にどのように関わっているかは今後の検討が必要である。

この結果から示唆される最も重要な点は HAART 導入前にはほぼ単一の疾患であった本邦のエイズリンパ腫が、HAART 導入後には多様な病型を含んだリンパ腫に変化しているという点である。さらに同じ組織型のものでも異なる病型に属するものがあることを考慮に入れなければならない。現在、エイズリンパ腫はいずれの病型にしても治療困難であるが、個々の症例がどの病型に属するかを明らかにし、病型ごとに治療を検討していくことがエイズリンパ腫の治療法を考える上で重要なことであろう。

2. 悪性リンパ腫における節外性病変発症機構の検討

本来リンパ腫 lymphoma のように -oma のつく疾患は固形腫瘍を意味している。それゆえ、液性リ

リンパ腫 effusion lymphoma という概念は本来のリンパ腫の概念からはずれ、臨床的には理解しにくい病変であった。PEL 自体の症例報告は 80 年代後半から散見されていたものの、液性リンパ腫という概念が理解されず、疾患概念としての確立は HHV-8 の発見を待たなければならなかった。PEL が一つの疾患概念として確立したのは 96 年に Nador らが effusion lymphoma の症例を収集、解析し、HHV-8 感染が共通に見られること、固形腫瘍を作らないが胸水や腹水などの体腔液に局限して増殖すること、遺伝子的に c-myc や ras の変異がないことなどの特徴から単一の疾患としてとらえ、PEL の名を命名したことによる (Nador et al. Blood 88, 645-656, 1996)。以降、PEL は HHV-8 関連リンパ腫として浸透したが、HHV-8 関連リンパ腫としては PEL のみでなく、固形腫瘍を形成するものがあることも分かってきた。つまり、PEL と同じ免疫学的表現型を採りながら固形腫瘍として増殖するリンパ腫が存在するわけで、なぜ、ウイルス感染も免疫学的表現型も同じ細胞が一方では固形に、他方では液性になるのかはいまだに解決されていない。

本研究は PEL 細胞株から液性リンパ腫と固形リンパ腫が作成できる動物実験系を用いて、この二つのリンパ腫の差を明らかにしようとするものである。固形になるかどうかは接着因子の発現に関わっていることは間違いない。接着因子の代表的な分子である LFA-1 はさまざまな白血球系の細胞に発現していることが知られており、免疫系やケモカキシスなど、リンパ球の機能にとって重要な役割を担う。このような細胞接着に関わる LFA-1 の機能は細胞表面にすでに発現している LFA-1 の活性化により起こる。LFA-1 の活性化機構については T 細胞でよく研究されており、T 細胞受容体の刺激から Rap 1-RAPL により LFA-1 が活性化する。またもう一つの LFA-1 活性化機構としてケモカインが small GTPase RhoA や atypical zeta PKC を通して、LFA-1 を活性化する系が知られる。このように T 細胞では TCR やケモカインの刺激から LFA-1 は活性化されるが、驚くべきことに PEL 細胞ではそもそも LFA-1 の発現そのものが見られない。また、PEL は B 細胞系であり T 細胞で証明された LFA-1 の活性化機構がそのまま PEL で機能しているかどうかは疑問である。EBV は B 細胞内で LMP-1 を発現させることにより LFA-1 の発現を亢

進するが、HHV-8 が LFA-1 の発現を抑制する働きがあることも考えられる。今回の研究で同定した分子は LFA-1 と連動している分子であり、固形リンパ腫に高発現する分子は LFA-1 の発現に連動する因子、液性リンパ腫で高発現する分子は LFA-1 の発現抑制と同時に連動する分子といえる。個々の分子の機能的な解析は今後の課題であるが、LFA-1 発現との関わりを調べることにより PEL における LFA-1 発現の抑制機構を明らかにし、他のさまざまな種類のリンパ腫に対する治療に応用できるものと期待される。

結論

HAART 導入以降のエイズリンパ腫の組織型・EBV の陽性率について HAART 導入前と比較検討した結果 (1) バーキットリンパ腫が増加する傾向がある、(2) EBV の陽性率が低くなってきている、(3) リンパ節性病変の頻度が増加している、などの変化が見られた。また、primary effusion lymphoma (PEL) の細胞株を用いて、液性リンパ腫から固形リンパ腫を作成する動物実験モデルを用いて、悪性リンパ腫における節外性病変発症機構の検討を行なった。その結果、動物モデルにおける液性リンパ腫に高発現するタンパクと固形リンパ腫に高発現するタンパクを同定した。現在これらタンパクのうち接着因子発現と関連する分子を検索中である。

倫理面への配慮

実験に用いたすべての生検組織については詳細な診断目的と治療への関与について十分に説明し、患者の同意を得て、採取されたものである。剖検組織の検討は事前の剖検承諾書を得、種々の検討は診断の過程で行われた。また、動物実験は当該施設 (国立感染症研究所) の承認の後、国立感染症研究所動物実験ガイドラインに沿って行われた。

研究発表

論文発表

- 1) Katano H, Cohen JI. Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders. Br J Haematol. 2005;(in press)
- 2) Katano H, Ito K, Shibuya K, Saji T, Sato Y, Sata T. Lack of Human Herpesvirus 8 Infection in Lungs of Japanese Patients with Primary Pulmonary Hypertension. J Infect Dis. 2005;

- 191:743-745
- 3) Song J, Yoshida A, Yamamoto Y, Katano H, Hagihara K, Oka S, Kimura S, Yoshizaki K. Viral Load of Human Herpesvirus 8 (HHV-8) in the Circulatory Blood Cells Correlates with Clinical Progression in a Patient with HHV-8-associated Solid Lymphoma with AIDS-associated Kaposi's Sarcoma. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:2343-2347
 - 4) Katano H, Pesnicak L, Cohen JI. Simvastatin induces apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV)-transformed lymphoblastoid cell lines and delays development of EBV lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:4960-4965
 - 5) Katano H, Ali MA, Patera AC, Catalfamo M, Jaffe ES, Kimura H, Dale JK, Straus SE, Cohen JI. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood*. 2004;103:1244-1252
 - 6) Hasegawa H, Katano H, Tanno M, Masuo S, Ae T, Sato Y, Takahashi H, Iwasaki T, Kurata T, Sata T. BCL-6-positive Human Herpesvirus 8-associated Solid Lymphoma arising from Liver and Spleen as Multiple Nodular Lesions. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:2169-2172

学会発表

- 1) 片野晴隆、伊藤金次、渋谷和俊、佐地 勉、佐藤由子、佐多徹太郎。原発性肺高血圧症とヒトヘルペスウイルス8感染。第93回日本病理学会総会（札幌）2004.6
- 2) 酒田昭彦、遠藤泰彦、佐多徹太郎、片野晴隆。消化管カポジ肉腫からHIV感染症およびHHV-8感染症が発見された一例。第93回日本病理学会総会（札幌）2004.6
- 3) 上野智規、後藤希代子、片野晴隆、倉田 毅、佐多徹太郎、入江伸吉。GFP-PML発現細胞株を用いたHCMV感染細胞の新規検出法。第19回ヘルペスウイルス研究会（知多半島）2004.6
- 4) Katano H, Pesnicak L and Cohen JI. Simvastatin induces apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV)-transformed lymphoblastoid cell lines and delays development of EBV lymphomas. 29th International Herpesvirus Workshop. (Reno, Nevada, U.S.A.) 2004. 7.
- 5) 菅野隆行、秋山ひと美、佐藤由子、樋口好美、佐多徹太郎、片野晴隆。ヒトヘルペスウイルス8 (HHV-8)がコードする Interferon regulatory factor (IRF)のホモログ K10, K11 の発現様式とその意義。第52回日本ウイルス学会総会（横浜）2004.11.
- 6) 上野智規、後藤希代子、片野晴隆、倉田 毅、佐多徹太郎、入江伸吉。GFP-PML発現細胞株

を用いたHCMV感染細胞の新規検出法。臨床分離株の薬剤感受性試験への応用、第52回日本ウイルス学会総会（横浜）2004.11.

- 7) 長谷川秀樹、澤 洋文、一戸猛志、大場靖子、片野晴隆、佐多徹太郎、倉田毅、長嶋和郎、William W. Hall. 成人T細胞白血病(ATL)発症モデルマウスの作成。第52回日本ウイルス学会総会（横浜）2004.11.

知的財産権の出願・登録状況

特に予定をしていない。

CMV 感染症における免疫再構築症候群の臨床的検討

分担研究者：中村 哲也（東京大学医科学研究所附属病院）

研究協力者：岡 慎一¹、永田 洋一²、蕪城 俊克³

（¹国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター、

²東京大学医科学研究所附属病院、³東京大学医学部附属病院眼科）

■研究要旨 75 例の CMV 網膜炎の既往のあるエイズ患者における眼病変を検討した。75 例のうち HAART を開始した症例（33 例）にのみ、開始後 1～30 ヶ月に何らかの新たな眼病変を生じた（33 例中 13 例：39.4%）。眼病変としては、HAART 開始後 6 ヶ月以内に起きる免疫再構築症候群と思われる硝子体炎及び網膜炎の悪化と、6 ヶ月以降に起こってくる眼病変（網膜前線維症、視神経乳頭新生血管、嚢胞様黄斑浮腫）が存在することが明らかとなった。これらは、網膜病変が大きく HAART 後の CD4 数の上昇が速やかな症例に多くみられた。

研究目的

CMV 網膜炎は HAART 導入以前には失明に至る危険性が高い日和見感染症として脅威であったが、HAART 以後は患者数が激減している。また、発症しても抗 CMV 治療薬や投与方法の選択肢が増え、治療が容易となってきている。しかし、免疫能の回復に伴い硝子体炎や新生血管、網膜前線維症、嚢胞様黄斑浮腫などの眼内における免疫再構築症候群（IRS）をきたし、視機能の低下をきたすことが問題となってきている。眼科的な IRS について、その臨床像を明らかにするために retrospective な検討を行なうこととした。

研究方法

1989 年から 2004 年までに東京大学医科学研究所附属病院と国立国際医療センター・エイズ治療研究センターにて診療を行った AIDS に合併した CMV 網膜炎のうち、3 か月以上内科および眼科で経過観察できた症例を対象とした。他院にて CMV 網膜炎を治療後に紹介された症例や、往診などで十分な眼科検査が行えていない症例などは

除外した。内科カルテより HAART 投与期間、血液データ（CD4、CD8、CMV antigenemia）など、眼科カルテより CMV 網膜炎の程度や治療内容、眼所見などについて情報を収集した。

（倫理面への配慮）結果の公表に際しては、患者個人が特定し得ないよう配慮を行った。

研究結果

全体で 75 例の症例を解析した。この中で HAART を施行し得なかった 42 例では、経過観察中に新たな眼病変の出現を認めなかった（表 1）。HAART を施行した 33 例（表 2 参照）において 13 例（39.4%）で何らかの眼病変の出現を認めた。表 3 に示すように、病変の内訳は、硝子体炎が 6 例、網膜前線維症が 6 例、網膜炎の悪化が 2 例、視神経乳頭新生血管が 1 例、嚢胞様黄斑浮腫が 1 例にみられた。発症時期に関しては、硝子体炎と網膜炎の悪化が HAART 開始後 6 ヶ月以内に見られたのに対し、それ以外の病変のほとんどは 6 ヶ月以後にみられた。これらの眼病変の出現頻度と各種臨床パラメーターの関連を解析したところ、