

表 1-a. アンケート調査の回答表

日和見感染症 回答票

貴施設名： _____

ID _____ 性別（ 男性・女性 ） 年齢： _____ 歳

日和見感染症－ 1

①日和見感染症の種類番号： _____ ②発症年月 2004/ _____ (日は不要です)

③発症時 CD4 陽性リンパ球数： _____ / μL 不明

④診断根拠番号： (1)・(2)・合致せず 「指標疾患の診断法」に合致しない場合、具体的な診断根拠を記載下さい。
その他の根拠： _____

⑤転帰：（ 完治・改善・不変・死亡・その他 ）

⑥日和見感染症発症時の抗 HIV 治療
（未治療・治療中の発症・中断中の発症・治療開始後 6 ヶ月以内の発症・その他 ）

⑦日和見感染症発症時期は HIV と診断されてから
（3 ヶ月以内・1 年以内・1 年を超える・HIV 診断は以前だが最近まで受診せず・不明 ）

日和見感染症－ 2

①日和見感染症の種類番号： _____ ②発症年月 2004/ _____ (日は不要です)

③発症時 CD4 陽性リンパ球数： _____ / μL 不明

④診断根拠番号： (1)・(2)・合致せず 「指標疾患の診断法」に合致しない場合、具体的な診断根拠を記載下さい。
その他の根拠： _____

⑤転帰：（ 完治・改善・不変・死亡・その他 ）

⑥日和見感染症発症時の抗 HIV 治療
（未治療・治療中の発症・中断中の発症・治療開始後 6 ヶ月以内の発症・その他 ）

⑦日和見感染症発症時期は HIV と診断されてから
（3 ヶ月以内・1 年以内・1 年を超える・HIV 診断は以前だが最近まで受診せず・不明 ）

日和見感染症－ 3

①日和見感染症の種類番号： _____ ②発症年月 2004/ _____ (日は不要です)

③発症時 CD4 陽性リンパ球数： _____ / μL 不明

④診断根拠番号： (1)・(2)・合致せず 「指標疾患の診断法」に合致しない場合、具体的な診断根拠を記載下さい。
その他の根拠： _____

⑤転帰：（ 完治・改善・不変・死亡・その他 ）

⑥日和見感染症発症時の抗 HIV 治療
（未治療・治療中の発症・中断中の発症・治療開始後 6 ヶ月以内の発症・その他 ）

⑦日和見感染症発症時期は HIV と診断されてから
（3 ヶ月以内・1 年以内・1 年を超える・HIV 診断は以前だが最近まで受診せず・不明 ）

表 1-b. アンケート調査の連絡票

日和見感染症アンケート 連絡票

富山大学 医学部 感染予防医学 行
FAX 076-434-5018

貴施設名 _____

ご担当者名 _____

- 2004 年は、_____例のエイズ診断疾患を満たす疾患を発症した患者を診療しました。
- 2004 年には、該当する患者は認めませんでした。

※ FAX による送付は該当症例がない場合のみとしてください。

----- (切り取り) -----

日和見感染症 回答表 記入例

貴施設名：富山大学

ID 富01 性別 (男性) 女性) 年齢： 29 歳

日和見感染症-1

- ①日和見感染症の種類番号： 5 ②発症年月 2004/ 5 (日は不要です)
- ③発症時 CD4 陽性リンパ球数： 63 / μ L 不明
- ④診断根拠番号：(1)・(2)・合致せず 「指標疾患の診断法」に合致しない場合、具体的な診断根拠を記載下さい。
その他の根拠： 両側間質性肺炎 + β -glucan 高値
- ⑤転帰：(完治・改善・不変・死亡・その他)
- ⑥日和見感染症発症時の抗 HIV 治療
(未治療・治療中の発症・中断中の発症・治療開始後 6 ヶ月以内の発症・その他)
- ⑦日和見感染症発症時期は HIV と診断されてから
(3 ヶ月以内・1 年以内・1 年を超える・HIV 診断は以前だが最近まで受診せず・不明)

表 1-c. アンケート調査の記入上の注意

記入上の注意

○対象は平成 16 年 1 月 1 日～同年 12 月 31 日の期間にエイズ診断基準を満たす疾患を発症した患者のみです。この期間より以前に既にエイズを発症した患者でも、適切な予防投与などで対象期間にエイズ関連の日和見感染症などを発症しなかった場合には対象となりません。逆に既にエイズを発症していた患者でも、この期間に再びエイズ診断基準を満たす日和見感染症などを発症した場合には記載をお願いいたします。この期間に初めてエイズを発症して貴施設を訪れた患者も含まれます。該当者が無ければ連絡票に「無し」をチェックしてご返送下さい。

○同封の指標疾患(Indicator Disease)サーベイランスのための HIV 感染症/AIDS 診断基準よりをご参照の上、「日和見感染症・回答票」にご記入下さい。

○一人の患者さんに、一枚の回答票(3 ケの日和見感染症を記入できます)をお使いください。万が一、3 ケ以上の日和見感染症があれば回答表をコピーするか、余分の回答表をお使いになり、1 枚目に糊付けするか、ホッチキスでお留め下さい。

○各施設に十分な枚数の回答票をお送りするように留意致しましたが、回答票が足りない場合には、コピーしてお使い頂ければ幸いです。

○患者情報保護法の施行に伴い、個人情報の収集はいたしません。ID の項目は貴施設で照合できる適当な番号等をおつけください。これは調査項目などの際にお問い合わせをするためのもので、データとしては保存されません。貴施設での ID 対応表は調査用紙返送後、3 ヶ月後に破棄していただきますようお願い申し上げます。

○各日和見感染症につき、7 項目の質問がございます。各項目につき注意点を記させていただきます。

1. 種類 ← AIDS の「指標疾患」を参照し、その種類を番号(1～23)でお答え下さい。例えばカンジダ症は 1 番です。
4. 診断根拠 ← 「指標疾患の診断法」のどれによったかを番号((1)または(2))によりご記入下さい。診断した根拠が「指標疾患の診断法」の選択肢の内容に合致しなければ、具体的な診断根拠を簡単に手書きして下さい。
6. 日和見感染症発症時の抗 HIV 療法：日和見感染症を発症した時点で抗 HIV 薬による治療を行っていたかどうかを選択してください。発症時点で 2 ヶ月以上服薬がなされていなかった場合は「中断中の発症」を選んでください。
7. 日和見感染症の発症時期：HIV と診断されてから当該日和見感染症を発症するまでの大まかな期間を記載ください。日和見感染症と HIV の診断が同時、あるいは日和見感染症が先の場合も「3 ヶ月以内」を選択してください。HIV 診断は 1 年以上前になされたが、日和見感染症発症直前まで医療機関を受診していなかった場合は「HIV 診断は以前だが最近まで受診せず」を選んでください。

表 1-d. 回答用の指標疾患一覧表

指標疾患 (Indicator Disease) サーベイランスのための HIV 感染症/AIDS 診断基準より
日和見感染症の種類番号

↓ 診断根拠番号
[真菌症] ↓

1. カンジダ症 (食道、気管、気管支、肺)

① 確定診断 (いずれか一つに該当)

- ① 内視鏡もしくは剖検による肉眼的観察によりカンジダ症を確認
- ② 患部組織の顕微鏡検査によりカンジダを確認

② 臨床的診断

嚥下時に胸骨後部の疼痛があり、以下のいずれかが確認される場合

① 肉眼的に確認 (いずれか一つ)

< A > 紅斑を伴う白い斑点

< B > プラク (斑)

② 粘膜擦過標本で真菌のミセル様繊維を
顕微鏡検査で確認できる

口腔カンジダ症が存在

2. クリプトコッカス症 (肺以外)

① 確定診断 (いずれか一つに該当)

① 顕微鏡検査、② 培養、③ 患部組織又はその浸出液においてクリプトコッカスを検出。

3. コクシジオイデス症

1) 全身に播種したもの

2) 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの

① 確定診断 (いずれか一つに該当)

① 顕微鏡検査、② 培養、③ 患部又はその浸出液
においてコクシジオイデスを検出。

4. ヒストプラズマ症

1) 全身に播種したもの

2) 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの

① 確定診断 (いずれか一つに該当)

① 顕微鏡検査、② 培養、③ 患部又はその浸出液
においてヒストプラズマを検出。

5. カリニ肺炎 (注) 原虫という説もある

① 確定診断

顕微鏡検査により、ニューモシチス・カリニを確認。

② 臨床的診断 (すべてに該当)

① 最近 3 か月以内に (いずれか一つの症状)

< a > 運動時の呼吸困難

< b > 乾性咳嗽

② (いずれか一つに該当)

< a > 胸部 X 線でび漫性の両側間質像増強

< b > ガリウムスキャンでび漫性の両側の肺病変

- ③ (いずれか一つに該当)
 < a > 動脈血ガス分析で酸素分圧が 70 mmHg 以下
 < b > 呼吸拡散能が 80 % 以下に低下
 < c > 肺泡-動脈血の酸素分圧較差の増大
 ④ 細菌性肺炎を認めない

[原虫症]

6. トキソプラズマ脳症 (生後 1 か月以後)

(1) 確定診断

組織による病理診断により、トキソプラズマを確認

(2) 臨床的診断 (すべてに該当)

- ① < a > 頭蓋内疾患を示唆する局所の神経症状
 または、
 < b > 意識障害
 ② < a > CT、MRI などの画像診断で病巣を認める
 または、
 < b > コントラスト薬剤の使用により、病巣が確認できる
 ③ < a > トキソプラズマに対する血清抗体を認める
 または、
 < b > トキソプラズマ症の治療によく反応する

7. クリプトスポリジウム症 (1 か月以上続く下痢を伴ったもの)

(1) 確定診断

組織による病理診断または一般検査により、クリプトスポリジウムを確認

8. イソスポラ症 (1 か月以上続く下痢を伴ったもの)

(1) 確定診断

組織による病理診断または一般検査により、イソスポラを確認

[細菌感染症]

9. 化膿性細菌感染症 (13 歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌により以下のいずれかが 2 年以内に、二つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの)

- 1) 敗血症、 2) 肺炎、 3) 髄膜炎、 4) 骨関節炎
 5) 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍

(1) 確定診断

細菌学的培養により診断

10. サルモネラ菌血症 (再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く)

(1) 確定診断

細菌学的培養により診断

11. 活動性結核 (肺結核又は肺外結核)

(1) 確定診断

細菌学的培養により診断

(2) 臨床的診断

培養により確認できない場合には、X線写真等により診断

12. 非定型抗酸菌症

- 1) 全身に播種したもの
- 2) 肺、皮膚、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの

① 確定診断

細菌学的培養により診断

② 臨床的診断

下記のいずれかにおいて、顕微鏡検査により、結核菌以外の抗酸菌を検出した場合は、非定型抗酸菌症と診断。

<a> 糞便、汚染されていない体液

 肺、皮膚、頸部もしくは肺門リンパ節以外の組織

[ウイルス感染症]

13. サイトメガロウイルス感染症 (生後1か月以後で、肝、脾、リンパ節以外)

① 確定診断

組織による病理診断により、核内封入体を有する巨細胞の確認

② 臨床的診断

サイトメガロウイルス性網膜炎については、特徴的臨床症状で診断可。

(眼底検査によって、網膜に鮮明な白斑が血管にそって遠心状に広がり、数か月にわたって進行し、しばしば網膜血管炎、出血又は壊死を伴い、急性期を過ぎると網膜の痂皮形成、萎縮が起こり、色素上皮の斑点が残る。)

14. 単純ヘルペスウイルス感染症

- 1) 1か月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの
- 2) 生後1か月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの

① 確定診断

①組織による病理診断、②培養、③患部組織又はその浸出液からウイルスを検出することにより診断。

15. 進行性多巣性白質脳症

① 確定診断

組織による病理診断

② 臨床的診断

CT、MRIなどの画像診断法により診断

[腫瘍]

16. カポジ肉腫

① 確定診断

組織による病理診断

② 臨床的診断

肉眼的には皮膚または粘膜に、下記のいずれかを認めること。

①特徴のある紅斑

②すみれ色の斑状の病変

ただし、これまでカポジ肉腫を見る機会の少なかった医師は推測で診断しない。

17. 原発性脳リンパ腫

① 確定診断

組織による病理診断

② 臨床的診断

CT、MRIなどの画像診断法により診断

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

 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) の継続) 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。

表2 アンケートにご協力いただいた施設 (254 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 JA 北海道厚生連総合病院旭川厚生病院 厚生連総合病院帯広厚生病院
 市立釧路総合病院 総合病院釧路赤十字病院 市立函館病院 北海道立江差病院 釧路労災病院
 弘前大学医学部附属病院 青森県立中央病院 八戸市立市民病院 岩手医科大学附属病院
 独立行政法人国立病院機構 弘前病院 岩手県立中央病院 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 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 西多賀病院 独立行政法人国立病院機構 宮城病院 大館市立総合病院
 宮城県立がんセンター 宮城県立循環器・呼吸器病センター 平鹿総合病院 山形県立中央病院
 秋田大学医学部附属病院 山形大学医学部附属病院 山形県立新庄病院 山形県立河北病院
 鶴岡市立荘内病院 山形県立日本海病院 福島県立医科大学附属病院 いわき市立総合磐城共立病院
 財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院 公立岩瀬病院 財団法人竹田総合病院
 福島県厚生農業協同組合連合会白河厚生総合病院 独立行政法人労働者健康福祉機構 福島労災病院
 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 国民健康保険 原町市立病院
 筑波大学附属病院 水戸赤十字病院 茨城西南医療センター病院 芳賀赤十字病院
 独立行政法人国立病院機構 栃木病院 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
 大田原赤十字病院 足利赤十字病院 栃木県立がんセンター 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 西群馬病院 埼玉医科大学附属病院
 防衛医科大学校病院 自治医科大学附属大宮医療センター 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 鉄蕉会亀田総合病院
 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 都立広尾病院 都立大塚病院 東京都立墨東病院
 都立府中病院 財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院 国立国際医療センター
 独立行政法人国立病院機構 東京病院 公立昭和病院 順天堂大学医学部附属順天堂医院
 昭和大学病院 東京医科大学病院 町田市民病院 東京大学医学部附属病院 慶應義塾大学病院
 東邦大学医療センター大森病院 日本医科大学附属病院 東京都老人医療センター 聖路加国際病院
 東京大学医科学研究所附属病院 東京女子医科大学病院 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 日本医科大学附属多摩永山病院 厚木市立病院
 日本私立学校振興・共済事業団 東京臨海病院 神奈川県立足柄上病院 神奈川県立こども医療センター
 横浜市立大学医学部附属病院 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 東海大学医学部附属病院 秦野赤十字病院
 北里大学病院 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 新潟大学医歯学総合病院
 長岡赤十字病院 新潟市民病院 新潟県立新発田病院 新潟県立中央病院 富山大学附属病院
 富山県立中央病院 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
 独立行政法人国立病院機構 医王病院 石川県立中央病院 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 福井大学医学部附属病院 福井県立病院 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 市立甲府病院 富士吉田市立病院
 大月市立中央病院 韮崎市立病院 山梨赤十字病院 独立行政法人国立病院機構 長野病院
 長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院 長野県立須坂病院 信州大学医学部附属病院
 独立行政法人国立病院機構 松本病院 長野赤十字病院 岐阜大学医学部附属病院 木沢記念病院
 岐阜県立多治見病院 高山赤十字病院 富士宮市立病院 焼津市立総合病院 藤枝市立総合病院
 市立島田市民病院 浜松赤十字病院 社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院
 共立湖西総合病院 富士市立中央病院 静岡県立総合病院 静岡県立こども病院
 浜松医科大学医学部附属病院 県西部浜松医療センター 岡崎市民病院 名古屋市立東市民病院

社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院 順天堂大学医学部附属順天堂伊豆長岡病院
 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 名古屋大学医学部附属病院 安城更生病院
 藤田保健衛生大学病院 三重県立総合医療センター 三重大学医学部附属病院 山田赤十字病院
 滋賀医科大学附属病院 独立行政法人国立病院機構 滋賀病院 京都大学医学部附属病院
 京都府立医科大学附属病院 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 公立南丹病院 京都府立与謝の海病院
 京都第一赤十字病院 独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 大阪医科大学附属病院
 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院 大阪大学医学部附属病院 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
 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 公立豊岡病院
 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 姫路医療センター
 兵庫医科大学病院 奈良県立医科大学付属病院 和歌山県立医科大学附属病院 鳥取県立中央病院
 島根大学医学部付属病院 島根県立中央病院 独立行政法人国立病院機構 浜田医療センター
 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 川崎医科大学附属川崎病院 広島大学病院 広島市立広島市民病院
 独立行政法人国立病院機構 福山医療センター 独立行政法人国立病院機構 呉医療センター
 広島県立広島病院 独立行政法人国立病院機構 岩国医療センター 香川大学医学部附属病院
 独立行政法人国立病院機構 関門医療センター 徳島大学病院 独立行政法人国立病院機構 愛媛病院
 独立行政法人国立病院機構 香川小児病院 高松赤十字病院 愛媛県立三島病院 住友別子病院
 愛媛県立新居浜病院 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 松山記念病院 市立大洲病院
 市立八幡浜総合病院 市立宇和島病院 宇和島社会保険病院 愛媛県立南宇和病院 九州大学病院
 高知大学医学部附属病院 独立行政法人国立病院機構 高知病院 福岡大学病院 麻生飯塚病院
 久留米大学病院 佐賀大学医学部附属病院 佐賀県立病院好生館 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 長崎医療センター 佐世保市立総合病院 熊本大学医学部附属病院
 独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター 熊本市立熊本市市民病院 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 大分医療センター
 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 都城病院 鹿児島大学病院 鹿児島県立大島病院 沖縄県立中部病院
 県民健康プラザ鹿屋医療センター 琉球大学医学部附属病院 沖縄県立那覇病院

HIV 合併血液悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植療法

都内複数施設へのアンケート調査と当センターでの試み

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：萩原将太郎（国立国際医療センター 血液内科）

- 研究要旨 HIV 合併血液悪性腫瘍は予後不良であり有効な治療法の確立が求められている。予後不良例に対して、非 HIV 患者においては、積極的な造血幹細胞移植療法が、血液悪性腫瘍を治癒に導く治療法とされている。今回、東京都内の造血幹細胞移植施設の HIV 合併血液悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植療法の実態を調査し、HIV 合併血液悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植療法の適応について検討を行った。調査の結果、4 症例の HIV 陽性患者に対して造血幹細胞移植が施行されていた。造血幹細胞移植療法は、自家移植、同種移植、臍帯血移植など多様な幹細胞ソースが利用されていた。移植対象症例は、Ph1 陽性急性リンパ性白血病や ATL など予後不良悪性腫瘍、また重症型再生不良性貧血など通常の治療では治癒が極めて困難なものであった。HIV 関連リンパ腫に対する造血幹細胞移植例は、今回の調査では見出せなかったが国内でも既に、HIV 陽性患者に対して同種造血幹細胞移植など高度な幹細胞移植療法が既に実施されていることから、HIV 関連リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植については技術的には十分実施可能と考える。今回の HIV 関連血液疾患に対する造血幹細胞移植療法の実態調査を踏まえ、今後の HIV 関連リンパ腫に対する有望な治療戦略として、HIV 関連リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植についての試案を作成した。

研究目的

HIV 合併血液悪性腫瘍は予後不良であり有効な治療法の確立が求められている。本研究班で行った国立国際医療センターの症例の調査においても HIV 合併悪性リンパ腫の多くは diffuse large B cell type で化学療法を行っても予後不良であった。このような予後不良例に対して、非 HIV 患者においては、積極的な造血幹細胞移植療法が、血液悪性腫瘍を治癒に導く治療法とされている。

近年、米国および欧州から HIV 関連悪性リンパ腫に対する造血幹細胞移植療法が報告されているが、日本での報告は少なく、我が国における HIV 関連血液悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植の実態は不明である。

今回、我が国における HIV 合併血液悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植療法の実態を調査し、HIV 合併血液悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植療法の適応について検討する。

研究方法

東京都内の造血幹細胞移植施設3箇所にて HIV 陽性患者に対する造血幹細胞移植療法の経験に関する質問紙を送付し、移植症例の患者背景、移植方法、生着率、生存期間、移植に伴う合併症などについて調査した。(調査用紙：図1)。回答のあった症例について集計と検討をおこなった。また、

当センターでも移植を検討している HIV 合併悪性リンパ腫例がありその症例についても報告する。

倫理面への配慮

研究にあたっては、個人のプライバシー保護のため、質問紙の回答には特定の患者が特定されないように匿名化した。

研究結果

1. 都内複数施設の調査結果

質問紙を送付した3施設すべてから回答を得た。合計症例数は4例、移植例6例。(再移植2例を含む)

内訳は、多発性骨髄腫1例、Ph1陽性 ALL1例、成人T細胞白血病リンパ腫型1例、重症型再生不良性貧血1例であった。

幹細胞ソース：血縁同種骨髄移植2例(3回)

自己末梢血幹細胞移植1例

臍帯血移植1例(2回)

移植前処置：骨髄破壊の前処置3例

骨髄非破壊の前処置1例

表1に各症例について移植時の年齢、性別、移植方法と前処置、移植中における HAART 併用の有無、移植時の CD4 細胞数、HIV ウイルス量、移植合併症および生存の有無と生存期間についての詳細を述べた。

表1. HIV 合併血液疾患に対する移植症例 (都内複数施設への調査結果)

| Case | 疾患/年齢 | 移植法/移植前処置 | 移植回数 | HAART / CD4 / HIV量 | 合併症 | 生存 | 生存期間(月) |
|------|-------------|--------------------------------|------|-------------------------------------|--------------------------------|----|---------|
| 1 | MM 41 ♂ | Auto/ L-PAM | 1 | なし /272 />1.5×10 ⁶ | 移植後早期 感染症/再発 | 死亡 | 19 |
| 2 | ALL 30 ♀ | CBT/ CY-TBI | 1 | あり /72 /<50 | なし | 生存 | 26 |
| 3 | ATL 51 ♂ | Allo/ FluMeIT BI /ATG | 2 | あり /61 /<50 | 再発 | 死亡 | 2 |
| 4 | AA 47 ♂ | Allo/ CY-TBI | 2 | あり /630 /<50 | Cystitis, CMV, VRE, MRSA | 死亡 | 4 |

調査結果要約

東京都内 3 施設への質問調査結果では、4 症例の HIV 陽性患者に対して造血幹細胞移植が施行されていた。造血幹細胞移植療法は、自家移植、同種移植、臍帯血移植など多様な幹細胞ソースが利用されていた。

移植対象症例は、Ph1 陽性急性リンパ性白血病や ATL など予後不良悪性腫瘍、また重症型再生不良性貧血など通常治療では治癒が極めて困難なものであった。HIV 関連リンパ腫に対する造血幹細胞移植例は、今回の調査では見出せなかった

2. 当センターでの移植予定例について

43 歳女性。現病歴：2005 年 6 月に胃部不快感で発症。近医受診し、十二指腸粘膜下腫瘤指摘。生検にて Diffuse large B cell lymphoma と診断され、精査中に HIV 陽性を指摘された。診断時の CD4=111/μl、HIV-RNA=1.9 × 10⁵ コピー/ml。

経過：CHOP 療法 1 コース施行後に顔面神経麻痺、意識変調あり、髄液検査にて浸潤をみとめた。以後、MTX 大量療法 5 コース、AraC 大量療法 1 コース後に自己末梢血幹細胞採取。2006 年 1 月、乳房に再発あり、RICE 療法によるサルベージ療法を施行している。抗 HIV 療法は d4T、3TC、NFV で継続中である。今後、MEAM 療法を前処置とする自己末梢血幹細胞移植を実施予定である。

考察

今回の調査では、都内 3 施設において同種造血

幹細胞移植、臍帯血移植、自己末梢血幹細胞移植など様々な方法による造血幹細胞移植療法が HIV 陽性患者に対して施行されていた。対象疾患は、急性白血病や成人 T 細胞性白血病リンパ腫など極めて治癒の困難なものに限られていた。

近年、米国や欧州より難治性再発性 HIV 関連リンパ腫に対する HAART 併用での Auto-stem cell transplantation の妥当性および有効性が報告されている。(表 2)

国内でも既に、HIV 陽性患者に対して同種造血幹細胞移植など高度な幹細胞移植療法が既に行われていることから、HIV 関連リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植については技術的には十分実施可能と考える。

今回の HIV 関連血液疾患に対する造血幹細胞移植療法の実態調査を踏まえ、今後の HIV 関連リンパ腫に対する有望な治療戦略として、HIV 関連リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植についての試案を作成した。

対象：難治性再発性 HIV 関連リンパ腫

除外：HAART 不応例、CD4<100/μl、60 歳以上。

方法：ESHAP、ICE などサルベージ療法 2-3 コース施行後に自己末梢血幹細胞採取。

MEAM(MCNU, VP16, AraC, Melphalan)による移植前処置を施行後に CD34 陽性細胞 2 × 10⁶/kg 以上の幹細胞を輸注。

移植中は原則として HAART を併用する。

表 2. HIV 合併悪性リンパ腫に対する末梢血幹細胞移植治療について (欧米での成績)

| Author | Type | n | Transplantation rate | CR@ report | Median F/U | Overall Survival |
|--------------------|---|----|----------------------|------------|------------|------------------|
| Gabarre et al. | Ref/rel NHL, Hodgkin | 8 | NR | 5/8 | NR | 50%@9mo |
| Krishnan et al. | Relapsed NHL | 20 | 100% | 17/20 | 32mo | 85%@32m |
| Re et al. | Ref/rel NHL | 20 | 65% | 8/16 | 12mo | 55%@9mo |
| Diez-Martin et al. | Ref/rel/high risk 1 st CR NHL, Hodgkin | 14 | 79% | 8/14 | 30mo | 71%@21mo |

NR: not reported.

この試案を元にプロトコールを作成し、臨床試験を実施予定である。

結論

HIV 関連血液腫瘍に対する造血幹細胞移植療法は、国内で既に複数症例で実施されており一部の症例では長期生存が得られている。この結果を踏まえて難治性 HIV 関連リンパ腫に対する HAART 併用造血幹細胞移植療法の試案を作成した。

参考文献

- 1) 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
- 2) Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Lblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet*. 2000; 355: 1071-1072.
- 3) Krishnan A, Morina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV associated lymphomas. *Blood*. 2005; 105: 874-878.
- 4) Re A, Cattaneo C, Michieli M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem cell transplantation as salvage treatment for HIV associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4423-4427.
- 5) Diez-Martin JL, Balsalobre P, Carrion R, et al. Long term survival after autologous stem cell transplant(ASCT) in AIDS related lymphoma patients [abstract 868] *Blood*. 2003; 102: 247a.

研究発表

- 1) 萩原将太郎、梅野富輝、玉井洋太郎、今滝修、阿部義明、川上公宏 フルダラビンー低用量TBIによるシアトル式同種ミニ移植の検討 第28回日本造血細胞移植学会総会 東京 2006.
- 2) 川畑公人、平井理泉、松丸 陸、奥田慎也、谷村 聡、萩原将太郎、山形 昇、三輪哲義 MEAMを前処置として用いた悪性リンパ腫に対する自家幹細胞移植の検討 第28回日本造血細胞移植学会総会 東京 2006.
- 3) 源河いくみ、阿部泰尚、恩田順子、上田晃弘、横田恭子、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、

岡 慎一、木村 哲 Atazanavirを含む抗HIV療法の1年間の治療成績 第19回日本エイズ学会 熊本 2005.

知的財産権の出願・登録状況

なし。

図1. 調査用紙

HIV 合併血液疾患に対して移植治療を行ったそれぞれの症例について下記の項目に回答おねがいたします。

(下線部：データ、日付など、()：該当項目に○、四角枠内または、空欄：情報の記載をおねがいたします。)

1. 年齢： _____ 歳
2. 性別：(男性、 女性)
身長 (_____ c m) 体重 (_____ Kg) 人種 (黄色、 白色、 黒色)
3. HIV の感染経路：(性行為感染 (異性間、同性間)、血友病、輸血、薬物静注、不明、
その他： _____)
4. 移植日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
5. 対象血液悪性疾患名：
6. 病期分類：
7. 寛解導入療法時の CD4 陽性細胞数： _____ / μ l
8. 移植時の CD4 陽性細胞数： _____ / μ l
9. 移植時の HIVRNA 量： _____ c/ml
10. 移植時の HAART の有無：(あり、 なし)
11. 移植時の HAART の内容：

1 2. 移植方法：(同種移植、 自家移植)

1 3. 移植時の病状：(第1寛解期、第2寛解期、第3以上の寛解期、部分寛解、非寛解)

1 4. 移植前の化学療法の内容について教えてください。(内容と回数について)：

1 5. 自家骨髄または幹細胞採取について

(1) 幹細胞動員のレジメンは何を用いましたか？

2) 採取細胞数を教えてください。

(総細胞数、患者体重1Kgあたり細胞数)： _____

(3) 目標細胞数に達するまでのハーベスト回数は何回でしたか？： _____回

1 6. コンディショニング レジメンについて

(1) 治療レジメンは何を用いましたか？

2) 同種移植の場合、GVHD 予防はどのように行いましたか？：

(CYA+MTX、FK506+MTX、CYA 単独、FK506 単独、その他：)

17. 生着の有無：(あり、 なし)

18. 生着に要した日数

(好中球 $500/\mu$ 1 以上 3 日間持続を確認するまでの日数)： _____ 日

19. 移植に関連した合併症について

(1) 移植後 100 日未満の初期感染症の有無：(あり、 なし)

ありの場合の感染症名：(敗血症、肺炎、尿路感染症、カテーテル感染、心内膜炎、
深部膿瘍、その他：)

[複数回答可]

主な起因菌：

(2) 移植後 100 日以降の感染症の有無：(あり、 なし)

ありの場合：(CMV 肺炎、CMV 網膜症、CMV 消化管感染症、カリニ肺炎
アスペルギルス肺炎、その他の真菌肺炎、細菌性肺炎、
その他の感染症：)

[複数回答可]

20. その他の合併症

(1) 口腔粘膜障害の程度：

NCI-CTC グレード： _____

(2) 下痢の程度

NCI-CTC グレード： _____

(3) 肝障害の程度

ビリルビンの最高値 (T-Bil;)
 トランスアミナーゼの最高値 (GOT; GPT;)
 アルカリフォスファターゼの最高値 (ALP;)

(3) 肺障害の有無 : (あり、なし)

NCI-CTC グレード : _____

(4) 心機能障害の有無 : (あり、なし)

「あり」の場合、障害の種類 ()
 NCI-CTC グレード : _____

(5) 腎障害の程度

BUN 最高値 (BUN;)
 クレアチニン最高値 (Cr;)

2 1. 移植中の HAART について

(1) 内服の有無 : (あり、なし)

(2) HAART の内容 :

2 2. 同種移植の場合—GVHD について

(1) 急性 GVHD の有無 : (あり、なし)

ありの場合 : Grade : (I、 II、 III、 IV)

消化管 : stage (I、 II、 III、 IV)

皮膚 : stage (I、 II、 III、 IV)

肝 : stage (I、 II、 III、 IV)

急性 GVHD に対する治療法をお教えてください

(2) 慢性 GVHD の有無 : (あり、 なし)

ありの場合 : (限局型、 広汎型)

2 3. 移植後の予後について

(1) 生存の有無 : (生存、 死亡)

最終生存確認日 : 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

再発の有無 : (再発あり、 再発なし)

再発確認日 : 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

2) 再発時の治療について

ドナーリンパ球輸注 : (あり、 なし)

化学療法 : (あり、 なし)

再寛解導入療法の有無 : (あり、 なし)

姑息的化学療法の有無 : (あり、 なし)

24. HIV 症例に対する移植治療についてのご意見、お気づきの問題点などがありましたら
お願いいたします。

ご協力ありがとうございました。

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：木ノ本正信^{1,2}、佐藤 由子¹、徳永 研三¹、佐多徹太郎¹、
森 茂郎³、森下 保幸⁴、立川 夏夫⁵、岡 慎一⁵、
Michael Weiden⁶、Yoshihiko Hoshino⁶

(¹国立感染症研究所感染病理部、²エイズ予防財団、³帝京大学病理、
⁴東京大学病理、⁵国立国際医療センター ACC、⁶New York University)

■研究要旨 エイズ関連リンパ腫は EBV や KSHV の日和見腫瘍として発症し、HIV は免疫不全を誘導することにより間接的にリンパ腫発症に関与すると考えられてきた。しかし、近年、本邦では EBV や KSHV の検出されないリンパ腫が増加してきており、他の発症機構の存在が推察される。本研究でわれわれは日本人エイズ患者の肺に発症したリンパ腫症例で HIV がリンパ腫細胞のゲノムにインテグレーションしている症例を見いだした。ゲノム DNA の解析から、HIV は STAT3 遺伝子の第 1 エクソン上流にインテグレーションしていることがわかった。HIV 3' LTR には強いプロモーター活性が認められ、これにより下流の STAT3 遺伝子が恒常的に転写され、リンパ腫細胞に STAT3 が高発現することで発症したリンパ腫と考えられた。本例は HIV が直接リンパ腫形成に関わったことが証明された最初の症例であり、エイズ関連リンパ腫の新たな発症機構を示唆する症例と考えられる。

研究目的

エイズ患者にはリンパ腫やカポジ肉腫といった悪性腫瘍が合併することが知られている。近年の HAART の導入により、エイズの発症が抑えられ、多くの日和見感染症が予防、治療可能であるが、ひとたび悪性腫瘍、特にリンパ腫が発症すると患者の予後は悪い。日本のエイズ関連リンパ腫の特徴は、多くの症例で Epstein-Barr virus (EBV) または Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV, human herpesvirus 8, HHV-8) の感染が認められることである。EBV や KSHV はそれ自身が癌遺伝子をコードする「癌ウイルス」と考えられており、本邦のエイズ関連リンパ腫はヘルペスウイルスに

よる日和見腫瘍という性格を持つ。すなわち、EBV や KSHV の感染により不死化したリンパ球が免疫不全に乗じて増え続け、クローナルな腫瘍として認識されるようになったものがエイズ関連リンパ腫である、という理解が一般的であった。事実、数年前までの報告では、ほとんどの日本人エイズ関連リンパ腫症例で EBV が検出され、数少ない EBV 陰性のリンパ腫からは KSHV が検出されていた。ところが、前年度に当班が行った日本のエイズ関連リンパ腫の実態調査では、HAART が導入された 1997 年以前にはエイズ関連リンパ腫のほぼ 9 割に EBV が検出されていたが、1998 年以降では EBV 陽性率は 6 割以下に減少していた。エ