

パラメータ	グレード1 軽度	グレード2 中等度	グレード3 重症	グレード4 致死性
その他				
発熱	37.7 — 38.5 C	38.6 — 39.5 C	39.6 — 40.5 C	40.5C 以上
頭痛	軽度 治療を要しない	中等度または 非麻薬性の鎮痛剤有効	重度または 麻薬性の鎮痛剤有効	麻薬性鎮痛剤無効
アレルギー反応	皮疹を伴わないかゆみ	局在する皮疹	全身性の皮疹 血管性浮腫	アナフィラキシー
皮膚症状	発赤、かゆみ	瀰漫性紅斑または 乾燥性表皮剥脱	水疱形成 または湿性表皮剥脱 または潰瘍形成	粘膜疹
局部反応	紅斑	硬結 10mm 未満または 炎症	硬結 10mm 以上または 潰瘍	皮膚壊死
疲労感	日常生活が 1/4 程度 妨げられる	日常生活が 1/4 — 1/2 妨げられる	日常生活が半分以上 妨げられる 就労不能	介助を要する

資料

ST スタディ
説明同意文書

(Version 2)
-2009年2月-

資料

STスタディ Version1.0 2008年6月

**HIV感染者ニューモシスチス肺炎治療における
トリメトプリム/サルファメトキサゾール (ST合剤)の減量試験**

1. はじめに

この臨床試験は、診療に携わる医師が、医学的な必要性・重要性を考え立案・計画し、複数の施設で実施するものです。ニューモシスチス肺炎治療が必要な方々にこの臨床試験への参加をお願いします。臨床試験の趣旨とその内容にご賛同いただける場合には、同意書に署名をお願いいたします。なお、この臨床試験は、厚生労働科学研究費補助金を受けて実施されます。

- この試験への参加に対して同意するかどうかは、患者さんの自由です。参加に同意されない場合でも、治療を続ける上で患者さんが不利な扱いを受けることは決してありません。
- この試験に参加することに同意をした後でも、「試験への参加を取りやめたい。」と思った時には、たとえ試験期間中でも自由に同意を撤回して試験の参加をやめることができます。最後まで試験に参加しなくても不利な扱いを受けることは決してありません。
- この試験は、患者さんの人権を守るために、横浜市立市民病院の倫理委員会で科学性および倫理性を審議されています。
- 患者さんのプライバシーには注意しています。この試験に参加した患者さんの氏名は、登録番号によって管理されます。
- この試験結果が医学誌などに公表されることがありますが、患者さんの個人情報は一切わからないように配慮されます。なお、同意文書に署名することによって、患者さんの記録の閲覧をご了解いただいたこととなります。

2. この試験の背景および根拠

ニューモシスチス肺炎の治療は治療ガイドラインをもとに行われます。このガイドラインが示す治療薬の第一選択薬はトリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST合剤)です。トリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST合剤)は錠剤と顆粒があります。錠剤の場合、1錠にトリメトプリムが80mg、サルファメトキサゾールが400mg含まれています。顆粒の場合、1gにトリメトプリムが80mg、サルファメトキサゾールが400mg含まれています。

通常の治療量はトリメトプリム換算で15mg/kgを1日で内服します。例えば64kgの患者の場合、 $64 \times 15\text{mg} = 960\text{mg}$ です。これは顆粒では1日12g、錠剤では1日12錠に相当します。この量を3回に分けて内服します。通常は、朝4g(4錠)、昼4g(4錠)、夜4g(4錠)です。

この方法は非常に治療効果は高く、軽症から中等症のニューモシスチス肺炎であれば、ほぼ100%治療が成功します。

しかし、問題があります。非常に副作用(有害事象)の率が高いのです。日本人の治療のデータで

資料

ST スタディ Version1.0 2008年6月

は、27人中18人(66.7%)が副作用(有害事象)のために治療中断になっていました。結局、3人中2人は治療中断になる計算です。その結果、66.7%の患者は、別の治療法に変更されています。

別の治療法は①ペンタミジンの点滴、②ペンタミジンの吸入、③アトバコン内服です。ペンタミジンの点滴(①)は、低血糖や肺炎などの副作用がある薬剤です。実はトリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)がニューモシスチス肺炎の第一推奨薬になる以前は、このペンタミジンの点滴が第一推奨薬でした。しかし、副作用のためトリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)によって替われました。ペンタミジンの点滴(②)は、ニューモシスチス肺炎の予防には有効ですが、治療としては非常に弱い効果しかありません。アトバコン内服内服(③)は、抗ニューモシスチス肺炎効果が中等度と考えられ、更に本邦で認可された薬剤ではありません。トリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)が使用できることが最も良いということになります。

今回の研究は

「トリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)の治療量を減らすことで、治療効果は保たれたまま、副作用(有害事象)のために治療中断が減るのではないか」

を確かめるための研究です。

「減量の程度は、ガイドラインの1日推奨量がトリメトプリム換算で15mg/kgです。あるのに対して、本研究では1日使用量をトリメトプリム換算で12mg/kgに減らします。」

薬剤量で20%の使用量低下となります。

以下にまず「1日使用量がトリメトプリム換算で15mg/kgから12mg/kgに減らして効果は低下しない」ということの根拠をお示しします。

【ポイント1:治療を中断した場合には、次に弱い治療に変えるが、それでもほぼ100%治療は成功している】

実際の臨床ではトリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)をトリメトプリム換算15mg/kgで開始しますが、前述の通り約67%が副作用(有害事象)により中断となっています。ニューモシスチス肺炎の治療は21日間が必要ですが、副作用(有害事象)による中断の時期は通常2週目です。

その後は、ペンタミジンの点滴、ペンタミジンの吸入、(時にアトバコンの内)に治療が変更されます。治療の後半は治療効果の弱い薬剤で治療し、21日間の治療を完了させます。

通常のニューモシスチス肺炎患者は、10日間のトリメトプリム換算15mg/kgのトリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)プラス11日間のより弱い治療で、肺炎を治療しています。即ち、トリメトプリム換算15mg/kgのトリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)量が21日間分必要ではない可能性があります。

【ポイント2:トリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)は少量でも効果がある】

ニューモシスチス肺炎の予防はトリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)1g/日(または1錠/日)で施行されます。HIV患者ではCD4数が200/mm³を下回った患者では「予防すべき」と

資料

ST スタディ Version1.0 2008年6月

推奨されています。

研究室レベルでは *Pneumocystis jiroveci* (ニューモシスチス肺炎の原因病原体) に対する抗体が検査され、一般人の約 90% が抗体陽性であったと報告されています。ST 合剤による予防がされない場合には、CD4 数が $50/\mu\text{l}$ 未満の患者では 85% が肺炎を発症したと報告されています。しかしトリメトプリム/サルファメトキサゾール (ST 合剤) による予防では、患者が内服を遵守する限り、ほとんどニューモシスチス肺炎は発症しません。かなり高い予防率を示します。これは一旦ニューモシスチス肺炎を発症し、治療成功した後に続ける維持療法 (または二次予防と呼ばれます) においても同様です。維持療法 (または二次予防) としてのトリメトプリム/サルファメトキサゾール (ST 合剤) は、やはり、予防効果は高く、患者が内服を遵守する限り、ほとんどニューモシスチス肺炎は再発しません。

Pneumocystis jiroveci はニューモシスチス肺炎として臨床的に顕在化しない場合においても、菌体は体内に存在していると考えられています。それをトリメトプリム/サルファメトキサゾール (ST 合剤) 1g/日 (または 1錠/日) が治療していると考えられます。

通常の治療量は 64kg の患者の場合、1日 12g (12錠) です。即ち、体内の *Pneumocystis jiroveci* の菌量が少ない場合には、トリメトプリム/サルファメトキサゾール (ST 合剤) の治療量は少なくとも良いということの意味しています。

【ポイント 3: 薬剤治療量が必要な重症例・高齢者は除きます】

ニューモシスチス肺炎で治療難渋例は、重症例と高齢者です。このため対象患者を軽症から中等症までとし、重症例は除外します。重症例は人工呼吸器を必要とする場合です。重症例は体内の *Pneumocystis jiroveci* 菌体量が多いことが推測され、そのため十分な薬剤量が必要と考えられるためです。

また高齢者は予後が不良なため、やはり該当症例からは除かれます。

しかし、治療難渋は、多くの場合は治療失敗ではありません。実は治療難渋の意味は、ニューモシスチス肺炎は治癒するのですが、後遺症として残った肺の繊維化が患者の日々の生活レベルを下げるという意味です。治療後、時に人工呼吸器から離脱できない例も存在します。

このため、重症例・高齢者を除いた軽症から中等症を ST 合剤減量の対象とします。

【ポイント 4: 実際にトリメトプリム/サルファメトキサゾール (ST 合剤) がトリメトプリム換算 12mg/kg で治療として使用されたことが報告されています】

1996 年米国医学雑誌 *Annals of Internal Medicine* には中等症までのニューモシスチス肺炎の治療に関する研究が報告されています。これはニューモシスチス肺炎治療において、3 種類の治療法 (ST 合剤、ダブソン+トリメトプリム、クリンダマイシン+プリマキン) の治療効果を比較検討した研究でした。

この研究でのトリメトプリム/サルファメトキサゾール (ST 合剤) の使用量はトリメトプリム換算で 12~20mg/kg/日でした。この研究結果では治療効果はこの 3 群で有意差は認められず、トリメトプリム/サルファメトキサゾール (ST 合剤) の治療量の幅に関するコメントも記されていません。即ち中等症までのニューモシスチス肺炎の治療においてトリメトプリム換算で 12mg/kg の治療群が (トリ

資料

ST スタディ Version1.0 2008年6月

メトプリム換算で 13mg/kg 以上の治療群と比較して)研究者にとって検討に値する差がなかったことを示しています。

中等症までのニューモシスチス肺炎の治療においてトリメトプリム換算で 12mg/kg の治療量が、治療効果が十分あることの可能性をしめています。

上記の文献

Safrin S, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. Ann Intern Med. 1996 May 1;124(9):792-802.

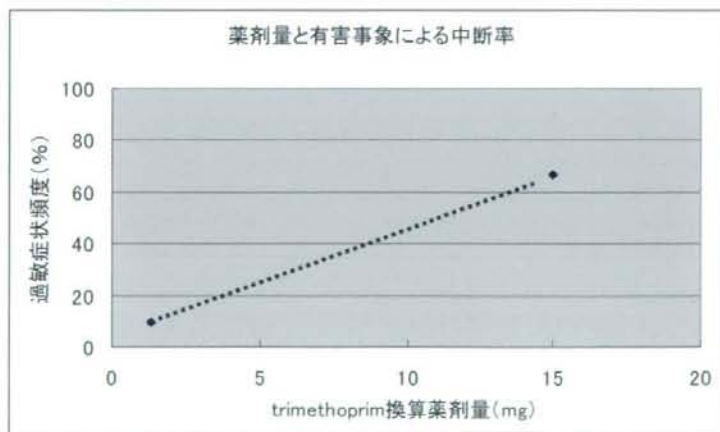
次に、「1日使用量がトリメトプリム換算で 15mg/kg から 12mg/kg に減らすことで、副作用(有害事象)のために治療中断率が減る可能性がある」ことの根拠をお示します。

前述の通り、HIV 感染者の CD4 数が $200/\text{mm}^3$ 未満に至った場合にはニューモシスチス肺炎予防を開始することが勧められています。その第一推奨薬がトリメトプリム/サルファメキサゾール(ST 合剤)です。トリメトプリム/サルファメキサゾール(ST 合剤)1日 1g(1錠)を毎日内服することが通常行われています。この時の薬剤中断率は約 10%です。体重を 60kg で計算すると trimethoprim 換算 1.3mg/kg/日に相当します。当然ですが、薬剤量が減ると副作用(有害事象)が低下することが認められています。

以下の想定で薬剤量と有害事象による中断率を示します。

- トリメトプリム換算 15mg/kg での副作用(有害事象)による中断率は 67%
- トリメトプリム換算 12mg/kg での副作用(有害事象)による中断率は 10%

図 1 ST 合剤薬剤量と有害事象による中断率



資料

ST スタディ Version1.0 2008年6月

以上の直線からはトリメトプリム換算 1mg/kg を減量すると、副作用(有害事象)による中断率は4.16%低下することとなります(図1参照)。

以上の非常に荒い推測からは、トリメトプリム換算 12mg/kg/日での副作用(有害事象)による中断率は54.5%と推測されます。

3. この試験の目的

この臨床試験の目的は、

「トリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)の治療量を減らすことで、治療効果は保たれたまま、副作用(有害事象)のために治療中断が減るのではないか」

という課題を科学的に検討することです。

4. この試験のデザインおよび参加予定人数

これは大規模な研究をする前段階で、第2相試験と呼ばれるものです。まず10人の方にお願ひする予定です。

5. この試験に参加する場合のお薬の飲み方

服用は、1日量でトリメトプリム換算 12mg/kg となります。60kgの場合には、1日9g(9錠)になります。これを3回に分けて内服していただきます。特に食事とは無関係に内服できます。

6. 経過観察のための入院と通院

通常、ニューモシスチス肺炎の治療は入院となります。特に問題がなければ21日間の治療を終了後は外来となります。21日日後の治療終了の後には、ニューモシスチス肺炎が再発しないかどうかを確かめるために、4週から8週以内に外来に通院していただき、フォローの検査をさせていただきます。また、状況によっては入院がそのまま続いている場合もあります。

7. あなたの費用負担について

治療・検査・薬などに関しては通常の保険診療内で行われ、患者さんの負担も一般診療に準じます。

8. この試験の予定参加期間

登録から約3ヶ月参加していただくこととなります。

9. この試験のお薬で起こるかもしれない副作用

使用されるトリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)の重要な副作用は以下の項目です。

- 再生不良性貧血、溶血性貧血、巨赤芽球性貧血、メヘモグロビン血症、汎血球減少、無顆粒球症(頻度不明)
- ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)(初期症状:不快感、口内異

資料

ST スタディ Version1.0 2008年6月

- 常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、浮腫等)
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(0.1%未満)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明)
 - 急性膀胱炎(頻度不明)
 - 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)(腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。)
 - 重度の肝障害(頻度不明)
 - 急性腎不全(頻度不明)
 - 無菌性髄膜炎、末梢神経炎(頻度不明)
 - 間質性肺炎、PIE 症候群(頻度不明)(発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等)
 - 低血糖発作(頻度不明)
 - 高カリウム血症、低ナトリウム血症(頻度不明):これらの電解質異常があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。
 - 横紋筋融解症(頻度不明):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。これに伴い急激に腎機能が悪化し、急性腎不全等の重篤な症状に至ることがある。

国立国際医療センターでの解析では以下の有害事象が認められていました。

- 発熱は 8/27 例(29.6%)、このうち中断に至った例は 8 例全例(29.8%)でした。
- 皮疹は 11/27 例(40.7%)、このうち中断に至った例は 9 例(33.3%)でした。
- 電解質異常は 11/27 例(40.7%)、このうち中断に至った例は 1 例(3.7%)でした。
- 肝障害は 9/27 例(33.3%)、このうち中断に至った例は 2 例(7.4%)でした。
- 白血球減少は 1/27 例(3.7%)、このうち中断に至った例は 1 例全例(3.7%)でした。
- 肺臓炎は 1/27 例(3.7%)、このうち中断に至った例は 1 例全例(3.7%)でした。
- 全体での中断率は 18/27 例(66.7%)でした。

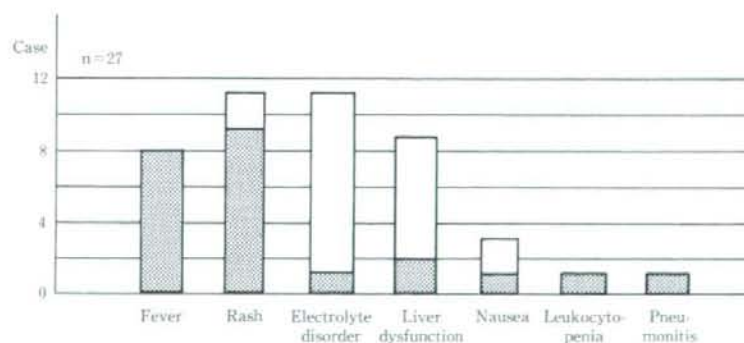


Figure 1. Adverse effects of trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in 27 HIV-1-infected patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. Shaded bars indicate an adverse effect by which T/S was ceased. Some cases experienced plural adverse effects.

資料

ST スタディ Version1.0 2008年6月

(3)症状

10. 試験に参加しない場合の治療法

この臨床試験に参加しない場合には、現在の治療ガイドラインに従った標準的な治療が行われず。

11. 試験中に、健康に被害が生じた場合について

この試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし試験の期間中あるいは終了後に患者さんに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診療と治療を行います。本試験は既に市販されているお薬をその適応内で使用して行いますので、そのお薬による健康被害の治療も通常の診療と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。

12. この試験に関する情報は、随時ご連絡します

試験の期間中、あなたの健康や試験継続の可否に関わる新しい医療情報が得られた場合には、すぐにお知らせします。また、試験が終了した時点で、本試験の結果についてお知らせいたします。

13. この試験を中止する場合があります

本院の倫理委員会がこの臨床試験の中止を決定した場合には、患者さんの許可をとらずに臨床試験を中止することがあります。

14. 患者さんの個人情報(プライバシー)と安全を守るために

患者さんの個人情報(プライバシー)を守るために、登録後は「登録番号」が割り当てられ、その「登録番号」に基づいて研究はおこなわれます。取り扱われる情報は医学的情報のみとなります。例えば、年齢、性別、体重、検査結果、画像情報などの医学的情報です。研究結果は学会または論文として発表する予定です。しかしその際にも、個人が特定できるような情報は決して公表されません。

患者さんの安全をまもるために、現在服用している薬剤は、漢方薬や健康食品を含めてすべて医師へお伝え下さい。

15. 質問の自由

この試験について知りたいことや心配なことが生じた場合には、いつでも質問することができます。遠慮なく、下記担当医師までご相談下さい。

担当医師:

☆試験中の検査スケジュール表

(1) 登録時

資料

ST スタディ Version1.0 2008年6月

- 年齢
- 体重
- 副腎皮質ステロイドホルモンの使用歴
- HIVスクリーニング検査
- (可能性であれば) 動脈血液ガスまたは経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)
- 胸部 X 線写真
- 胸部 CT 検査
- 血清 LDH または血液 β-D-glucan 検査
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 血液電解質
- 好中球数
- Hb 量
- 血小板数
- ST 合剤に対する薬物アレルギーの有無
- 妊娠の有無
- 尚、可能であれば尚、痰、咽頭ぬぐい液、気管支洗浄液での PCR による遺伝子診断、または、痰、気管支洗浄液での菌体の証明

(2) トリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤) 治療開始 7 日目

- (可能性であれば) 動脈血液ガスまたは経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 血液電解質
- 好中球数
- Hb 量
- 血小板数

(3) トリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤) 治療開始 21 日目

- (可能性であれば) 動脈血液ガスまたは経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)
- 胸部 X 線写真
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 血液電解質
- 好中球数
- Hb 量
- 血小板数

資料

ST スタディ Version1.0 2008年6月

- (3) トリメトプリム/サルファメトキサゾール(ST 合剤)治療開始後 49~77 日目
- 動脈血液ガスまたは経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)
 - 胸部 X 線写真

資料

STスタディ Version1.0 2008年6月

同 意 書

■■■■病院 病院長 殿

研究名:「HIV感染者ニューモシステス肺炎治療におけるトリメプリム/サルファメキサゾール (ST合剤)の減量試験」

- 1)はじめに 臨床試験として実施されること
同意拒否と同意撤回の自由
- 2)試験の背景および根拠
- 3)試験の目的
- 4)試験のデザインおよび参加予定人数
- 5)試験に参加する場合の薬の飲み方
- 6)経過観察のための通院
- 7)費用負担
- 8)試験の予定参加期間
- 9)予想される有害事象
- 10)試験に参加しない場合の治療法
- 11)試験中に健康被害が生じた場合
- 12)試験に関する情報を随時提供すること
- 13)試験を中止する場合
- 14)患者さんの個人情報(プライバシー)と安全を守るために
- 15)質問の自由

私は、上記の試験について担当医から説明を受け、試験の目的、方法、副作用などについて十分に説明を受けました。私は、他の治療法があること、臨床試験に参加しない場合でも不利益を受けないこと、同意した後でもいつでも中止の申し出ができそれによって受けるべき利益を失うことはないこと、などを理解しました。またプライバシーおよび個人情報の保護が行われることを納得しましたので、学会などに発表することを同意します。

自らの意思により、下記に同意いたします。

本人署名

署名年月日

年 月 日

私は、今回の試験について上記の項目を説明し、同意が得られたことを認めます。

説明した医師の署名

説明年月日

年 月 日

署名年月日

年 月 日

※この説明同意文書のコピーを患者さんにお渡しし、原本は本臨床試験ファイルに保管する。

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009 年 2 月 Ver.2 1

ST study 症例登録表

ST study 症例番号 □□

院内ID番号 □□□□□□□□□□右詰で記入下さい

選択基準確認

- 年齢 20 歳以上である はい いいえ
- 年齢 60 歳未満である はい いいえ
- 体重 33kg 以上である はい いいえ
- HIV スクリーニング検査陽性(確認検査の結果はなくても良い)である はい いいえ
- ニューモシスチス肺炎と診断された症例(初発例のみ)である はい いいえ
- ニューモシスチス肺炎の治療が開始され 3 日以内である はい いいえ
- 人工呼吸器が使用されていない はい いいえ
(人工呼吸器が使用されている場合は「いいえ」に相当する)
- インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有する はい いいえ

- ST 合剤に薬物過敏症状がある いいえ はい
- 過去にニューモシスチス肺炎を罹患した既往がある いいえ はい
- 治療が必要な活動性のある AIDS 指標疾患である日和見感染症を合併している
(ただし、カンジタ食道炎合併例、治療が必要なサイトメガロウイルス感染症は
除外基準には当てはまらない。そのため、「いいえ」で良い) いいえ はい
- 血清クレアチニンが正常上限を超えている いいえ はい
- 血清 ALT (GPT) が正常の 2.5 倍以上を超えている いいえ はい
- 血清ナトリウムが 130 meq/l 未満である いいえ はい
- Hb が 8g/dl 未満である いいえ はい
- 好中球数が 1000/ μ l 未満である いいえ はい
- 血小板数が 5 万/ μ l 未満である いいえ はい
- 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性がある いいえ はい
- その他、担当医師が不適当と判断した症例である いいえ はい

作成日

年 月 日

担当者名

AIDS悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage療法 の検討

研究分担者：萩原将太郎（国立国際医療センター血液内科 医長）

研究要旨

AIDS関連リンパ腫はHAART時代における日和見合併症の中で重要かつ難治性の疾患である。特に初回治療不応あるいは再発性のAIDS関連リンパ腫は極めて予後不良であり、治療法の確立が急がれている。我々は、HAART併用自己末梢血幹細胞移植を用いたサルベージ療法を考案し再発難治性AIDS関連悪性リンパ腫の予後改善のための臨床研究を行っている。

1. 研究目的

AIDS関連リンパ腫は、HAART時代における日和見合併症の中で重要かつ難治性の疾患である。特に初回治療不応あるいは再発性のAIDS関連リンパ腫は極めて予後不良であり、治療法の確立が喫緊の課題である。我々は過去2例の自己末梢血幹細胞移植を用いた難治性再発性AIDS関連リンパ腫に対する治療を試み、1年以上の長期寛解を経験している。初回治療抵抗性および再発性AIDS関連リンパ腫に対するサルベージ療法の有効性安全性を検討する。

2. 研究方法

難治性再発性HIV関連悪性リンパ腫に対して、改良ESHAPエリツキシマブによるサルベージ療法を行い、部分寛解以上の治療効果が得られた症例で、MEAM療法を前処置とした自己末梢血幹細胞移植を行う。Primary endpointは2年生存率。Secondary endpointsは移植後100日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、採取率、生着率、CD4の数、HIVウイルス量。

3. 研究結果

2007年4月から2008年12月まで1名の患者が登録し臨床試験を実施した。初回治療不応例であり、リツキサン併用ESHAP療法を施行した。3コース目のESHAP後、病勢増悪のためプロトコールから離脱している。参考であるが、同レジメンをもちいた非登録患者1名あり、R-ESHAP 3コース後に放射線療法を実施、その後にMEAMを前処置とした放射線療法を実施し完全寛解を維持している。また、

中枢神経再発をきたした1例があり、MTX大量療法後に自己末梢血幹細胞を採取し、MEAMを前処置として自己末梢血幹細胞移植を実施した。以後、頭蓋内腫瘍は消失し無再発生存を続けている。

4. 考察

現在までのところ、症例の登録が少なく目標症例数に到達していない。しかしながら登録外で施行された移植については、無再発生存を維持しており、HAART併用自己末梢血幹細胞移植は、安全かつ有用と思われる。希少疾患であるAIDS関連リンパ腫をもれなくリクルートするために、多施設共同プロトコールの作成を行っている。

5. 結論

AIDS関連リンパ腫はHAART導入後も減少しておらず、早急に有効な治療法を開発する必要がある。今後、多施設共同プロトコールによる再発・難治性AIDS関連リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植の有効性安全性を評価する必要がある。

6. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

7. 研究発表

1. 論文発表

Kawabata KC, Hagiwara S, Takenouchi A, et al: Autologous stem cell transplantation using MEAM regimen for relapsed AIDS-related

lymphoma patients who received highly active anti-retroviral therapy: a report of three cases. Inter Med 48:111-114.2009

2. 学会発表

萩原将太郎 難治性・再発性AIDS関連リンパ腫に関するサルベージ療法 第22回日本エイズ学会学術集会

玉井洋太郎、竹下昌孝、田頭紀子、美山貴彦、竹之内礼子、谷村聡、萩原将太郎、三輪哲義 中枢神経浸潤を来した難治性・治療抵抗性AIDS関連リンパ腫に対して自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を施行した1例 第31回日本造血細胞移植学会総会

CASE REPORT

Autologous Stem Cell Transplantation using MEAM Regimen for Relapsed AIDS-Related Lymphoma Patients Who Received Highly Active Anti-Retroviral Therapy: A Report of Three Cases

Kimihito C Kawabata¹, Shotaro Hagiwara¹, Ayako Takenouchi¹, Akira Tanimura¹,
Junko Tanuma², Natsuo Tachikawa², Akiyoshi Miwa¹ and Shinichi Oka²

Abstract

AIDS-related lymphoma (ARL) is a serious complication of HIV infection. We performed MEAM (MCNU + etoposide + cytarabine + L-PAM) regimen with autologous stem cell transplantation (ASCT) for three patients with refractory or relapsed ARL. All three patients had been treated with highly active anti-retroviral therapy (HAART) during the course of the treatment regimen and ASCT. The regimen was well tolerable, and no uncontrollable infection was noted. All patients are still alive and maintain complete remission at 24, 20 and 9 months after transplantation. ASCT using MEAM regimen as a conditioning regimen was feasible for our patients with refractory or relapsed ARL.

Key words: HIV, lymphoma, AIDS, MCNU, stem cell transplantation

(*Inter Med* 48: 111-114, 2009)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1295)

Introduction

The incidence of malignant lymphoma has increased 60 to 200 fold in individuals who are infected with HIV (1, 2). It is included in AIDS-defining diseases, in which the diagnosis determines that the patient with positive HIV is affected with AIDS. Since the introduction of highly active anti-retroviral therapy (HAART), the risk of opportunistic infection has been reduced and the prognosis of HIV infected patients has improved; nevertheless, AIDS related lymphoma (ARL) is still a major cause of death of HIV-infected patients.

Encouragingly, however, the recent reports of studies of first line chemotherapy for ARL, such as dose-adjusted EP-OCH (3), R-CHOP (4), and R-CDE (5), have shown 59 to 75% of long term survival. To date there are no satisfactory second line chemotherapy regimens for refractory or relapsed ARL. Several studies have reported success in the salvage therapy of refractory and relapsed ARL using high-

dose chemotherapy with stem cell support. We report three cases with relapsed or refractory ARL treated with MEAM (MCNU, etoposide, cytarabine, L-PAM) regimen as a high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Case Report

Case 1

A 41-year-old woman presented with abdominal discomfort. A computed tomography and an endoscopic examination showed abdominal mass which invaded duodenum. An endoscopic biopsy revealed CD20 positive diffuse large B cell lymphoma stage IVA, and a serological screening test revealed HIV positivity and CD4 count was 19/ μ L. Then, 50% reduced dose CHOP and HAART (d4T + 3TC + NFV) was started concurrently. After the first course of CHOP, facial nerve hemiparalysis developed. A cerebrospinal fluid analysis and a MRI scan revealed central nervous system

¹Division of Hematology, Internal Medicine, International Medical Center of JAPAN, Tokyo and ²AIDS Clinical Center, International Medical Center of JAPAN, Tokyo

Received for publication May 7, 2008; Accepted for publication September 6, 2008

Correspondence to Dr. Shotaro Hagiwara, shagiwar@imc.hosp.go.jp

資料

Inter Med 48: 111-114, 2009 DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1295

Table 1. MEAM Regimen

	day-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
MCNU 300mg/m ²	○						
Etoposide 200mg/m ²		○	○	○			
Cytarabine 200mg/m ²		○	○	○			
L-PAM 140mg/m ²					○		
							SCT ↓

Table 2. Regimen-related Toxicity

Adverse events	Case1	Case2	Case3
Anorexia	Grade 3	2	1
Vomiting	0	0	0
Stomatitis	2	1	1
Diarrhea	3	2	1
FN	3	0	0

Grade: CTCAE3.0

FN: febrile neutropenia

(CNS) involvement of malignant lymphoma. Salvage chemotherapy using five courses of high-dose methotrexate (3.5 g/m²) and two courses of high-dose cytarabine (3 g/m² × 2) was started, and 5.2 × 10⁶/kg of CD34-positive cells were obtained at the hematological recovery from the first course of high-dose cytarabine using granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). Intra-thecal administration of methotrexate (15 mg) and prednisolone (20 mg) was performed on the preceding day of each course of chemotherapy. After the second course of high-dose cytarabine, she noted her right breast mass, then a core needle biopsy of the breast tumor revealed relapse of non-Hodgkin's lymphoma. Therefore, we added RICE regimen (rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide) as a third line chemotherapy. Subsequently, auto-PBSCT using MEAM regimen (Table 1) as a conditioning regimen was undertaken, followed by infusion of 3.7 × 10⁶/kg of CD34 positive cells. At day 12 post transplantation, she achieved complete hematological recovery. The regimen-related toxicity was mild to moderate as described in Table 2. The quantification of HIV virus maintained good control (lower than 50 copies/μL) through the regimen. Since, she has remained complete remission.

Case 2

A 31-year-old man, who was transmitted HIV virus by blood product, had been treated with HAART (TDF + 3TC + ATVr) for ten years. He was admitted to the hospital because of bilateral axillary lymph node swelling. A CT scan and a lymph node biopsy revealed CD20-positive diffuse large B cell lymphoma clinical stage IIA. He received three courses of CHOP and involved-field irradiation. Three months after the completion of irradiation, a FDG-PET scan demonstrated re-growth of the tumor at bilateral axillary, and Rituximab(R)-EPOCH was administered, but no im-

provement was obtained. Therefore, R-ESHAP was started as a third regimen. He received four courses of R-ESHAP and peripheral blood stem cells (48.9 × 10⁶/kg of CD34-positive cells) were harvested using G-CSF at the hematological recovery from the third course. Then he received MEAM regimen followed by transplantation of 3.9 × 10⁶/kg of CD34-positive cells. The day of engraftment was day 10 and regimen-related toxicity was mild. He could take HAART drugs without any discontinuation and the HIV virus was maintained in good control (lower than 50 copies/μL). He is alive and well without relapse.

Case 3

A 41-year-old man was admitted to our hospital for autologous stem cell transplantation for relapsed ARL. At another hospital, a mediastinal bulky tumor was noted and CT guided needle biopsy revealed that it was CD20 positive diffuse large B cell lymphoma stage IIA. Serological screening tests revealed that it was HIV positive. Initially, he was treated with ten courses of 70% dose of CHOP regimen with HAART (d4T, 3TC, NFV) and he achieved complete remission. Five months after completion of chemotherapy, he was found to have recurrence of a mediastinal tumor. He was administered three courses of R-EHSAP as salvage chemotherapy. During the recovery from the second course of R-ESHAP, 2.3 × 10⁶/kg of CD34-positive cells were obtained using G-CSF, and total 30 Gy of irradiation was added to the residual tumor of the mediastinum. Subsequently, he was treated with MEAM regimen followed by ASCT. He achieved engraftment on day 10 post transplantation and no significant regimen-related toxicity was observed. The HIV virus load was maintained at less than 50 copies/μL during salvage chemo-radiation-therapy and transplantation. He is also alive without relapse.

Discussion

High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for high risk first remission, refractory to first-line chemotherapy or relapsed ARL has been reported by several institutes. The first study on ASCT for ARL was reported by Gabarre et al in 2000 (6). Krishnan et al reported long-term remission in 20 patients of high risk ARL (7).

In terms of conditioning regimen, CBV (cyclophosphamide, BCNU, etoposide) (6), BEAM (BCNU, etoposide,

資料

Inter Med 48: 111-114, 2009 DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1295

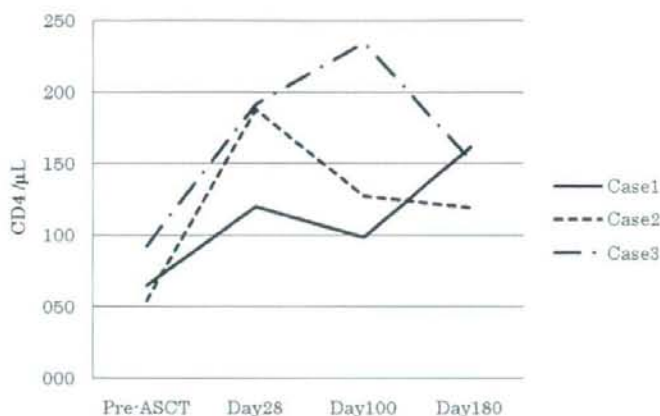


Figure 1. Transition of CD4 positive cell count before and after MEAM with autologous stem cell transplantation (ASCT).

cytarabine, melphalan) (8), total body irradiation-based regimen (6), and BU-CY (busulfan, cyclophosphamide) (9) have been reported.

In this case series, we used MEAM regimen which was based on BEAM; BCNU was replaced with MCNU. MCNU containing high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation, such as MCVAC (MCNU, cytarabine, etoposide, cyclophosphamide) (10) and MEAM (11), have been reported. MCNU is a water-soluble nitrosourea, and is considered to have good permeability to the central nervous system (12). In the first case, the patient had invasion of lymphoma to CNS, this is why we chose MEAM regimen. Indeed this case was controlled with intrathecal chemotherapy first, it would also be possible that MCNU-containing regimen, high-dose cytarabine, and high-dose methotrexate worked altogether for CNS lesion control.

Major regimen-related toxicity of BEAM was gastrointestinal damage, such as mucosal damage of oropharynx, diarrhea, abdominal pain and gastrointestinal bleeding. Mills et al reported that 73% of patients required intravenous opiate analgesia and total parenteral nutrition was necessary in 76% of patients who were treated with BEAM regimen (13). In the present cases, grade 2 stomatitis and grade 3 diarrhea were noted in case 1, in the other patients, gastrointestinal symptoms were mild. In all cases, neither liver toxicity nor renal damage was noted (Table 2).

In order to prevent reactivation of HIV, HAART was continued during the process of conditioning regimen and ASCT, as tolerated. In the present cases, HAART was well tolerated and no discontinuation was observed. Krishnan et al reported that one patient of 20 treated with stem cell transplantation experienced delayed engraftment after treatment with ZDV (7). We avoided ZDV containing HAART regimen, because of its bone marrow toxicity. And we used

d4T/3TC/NFV or TDF/3TC/ATVr during ASCT. HIV viral load was well suppressed and no HAART associated adverse reaction was noted in all cases.

As described in Fig. 1, CD4 positive cell count was suppressed before the ASCT in all cases, and it increased after ASCT accompanied with hematological recovery. It has been maintained above 100/ μ L and no opportunistic infection as a delayed complication of stem cell transplantation has been noted. Previous reports noted that CD4 count showed decline at various extents after a stem cell transplantation, and substantial recovery in a few months (7, 14, 15).

We administered levofloxacin as a prophylactic antibiotic against gram negative bacteria, and sulfamethoxazole/trimethoprim for prevention of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (discontinued on day 1 in all cases, and was restarted when engraftment was confirmed), fluconazole or itraconazole for fungal infection, and azithromycin for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex to all patients. One of three patients developed grade 3 febrile neutropenia, however, neither *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, MAC infection, nor other serious infection was noted.

Peripheral stem cell mobilization was successfully done in all cases, $2.3\text{--}48.9 \times 10^6/\text{kg}$ of CD34 cells were collected. Infused CD34-positive cells ranged from 2.3 to $3.9 \times 10^6/\text{kg}$, and hematological recovery was prompt in all cases without secondary graft-failure (Table 3).

The anti-tumor efficacy of the BEAM regimen was well demonstrated. EBMT-lymphoma party performed BEAM regimen or TBI-based regimen followed by stem cell transplantation for 68 patients with ARL, and reported 56% of progression-free survival and 61% of overall survival at 3 years (8). The published study about the MEAM regimen followed by ASCT was small, and the efficacy of the MEAM regimen was not fully known (11). All three cases

資料

Inter Med 48: 111-114, 2009 DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1295

Table 3. Summary of Three Cases

	Case1	Case2	Case3
Age	41	31	41
Sex	Female	Male	Male
	CHOP	CHOP-RT	CHOP
Prior chemotherapy	HD-MTX RICE	R-EPOCH R-ESHAP	R-ESHAP
Disease status at ASCT	CR	CR	CR
Collected CD34 cells($\times 10^6$ /kg)	5.2	48.9	2.3
Infused CD34 cells($\times 10^6$ /kg)	3.7	3.9	2.3
Engraftment(ANC>500/ μ L)	day12	day10	day10
Relapse free survival (months)	24+	21+	9+

are still alive without relapse. ASCT using MEAM regimen as a conditioning regimen for relapsed or refractory ARL appears to be well tolerable, efficient and equivalent to

ASCT with BEAM regimen. Further prospective large studies would be valuable to clarify the more precise efficacy and safety of this treatment.

References

- Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer* 73: 645-650, 1997.
- Raphael M, Borisch B, Jalle ES. Lymphoma associated with infection by the human immune deficiency virus (HIV). In: WHO Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Elaine S, Harris LN, Stein H, Vardiman JW, Eds. IARC Press, Lyon, 2001: 260-263.
- Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 101: 4653-4659, 2003.
- Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 4123-4128, 2006.
- Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 105: 1891-1897, 2005.
- Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet* 355: 1071-1072, 2000.
- Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 105: 874-878, 2005.
- Balsalobre P, Diez-Martin JL, Re A, et al. Autologous stem cell transplantation in HIV associated lymphoma patients: An updated analysis of the EBMT lymphoma working party experience. *Blood* 110: abstract #1887, 2007.
- Spitzer TR, Ambinder RF, Lee JY, et al. Dose-reduced busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for human immunodeficiency virus-associated lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 020. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 59-66, 2008.
- Kawano Y, Takaue Y, Miyama J, et al. Marginal benefit/disadvantage of granulocyte colony-stimulating factor therapy after autologous blood stem cell transplantation in children: results of a prospective randomized trial. *Blood* 92: 4040-4046, 1998.
- Ishii R, Morimoto A, Hibi S, Sugimoto T, Imashuku S. Successful treatment with autologous peripheral blood stem cell transplantation for a relapsed Hodgkin's disease with lung infiltration. *Jpn J Pediatr Hematol* 19: 25-29, 2005 (in Japanese).
- Hodozuka A, Sako K, Nakai H, Tomabechi M, Suzuki N, Yonemasu Y. Delivery of a novel nitrosourea, MCNU, to the brain tissue in glioma-bearing rats. Intracarotid versus intravenous infusion. *J Neurooncol* 15: 79-86, 1993.
- Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 13: 588-595, 1995.
- Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 33: 487-494, 2005.
- Re A, Cattaneo C, Micheli 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* 21: 4423-4427, 2003.

資料

厚生労働省科学研究費エイズ対策研究事業
HAART の長期的副作用対策・長期的予後に関する研究班
HAART 時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に関する
多面的治療戦略開発に関する研究班

**AutoPBSCT for relapsed HIV associated lymphoma
(ARL209)**

**難治性再発性HIV関連悪性リンパ腫に対するHAART
併用自己末梢血幹細胞移植に関する Phase II 試験**

研究実施計画書

研究代表者

萩原将太郎
国立国際医療センター戸山病院血液内科
〒162-8655 東京都新宿区1-21-1
Phone : 03-3202-7181
FAX : 03-3207-1038
E-mail: shagiwar@imej.hosp. go. jp

研究事務局

永井 宏和
国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1
Phone:052-951-1111
E-mail: nagaih@nnh.hosp. go. jp

Version 1.0 2009年2月14日