

に生じることがあげられた⁴⁾。AIDS clinical trial team (ACTG 142) によって行われた HAART 以前の m-BACOD 療法 (表 6) では、standard dose では有意に重篤な骨髄障害などを生じるうえに、治療効果も生存率にも有意差が見られなかった¹³⁾¹⁴⁾。

CHOP

Ratner らは stavudine (d4T)、lamivudine (3TC) および indinavir (IDV) による HAART と CHOP 療法を併用し、投与量を low-dose 群と standard dose 群に分け比較した。CR 率は standard-dose 群が 48% と low-dose 群の 30% より高かった。一方 grade III あるいは IV の白血球減少を low-dose 群では 25%、G-CSF を併用した standard-dose 群では 12% に認められたが、特に HAART 併用による副作用はみられず、日和見感染症の合併もほとんどみられなかった¹⁵⁾。また HAART を併用した CHOP 療法に関する他の報告でも、HAART 以降は生存期間の中央値が 2 年にまで改善した¹⁶⁾¹⁷⁾。

The German ARL study group は IPI スコアで調整した 72 例で CHOP と HAART の併用を行い、安全かつ有用であったと報告している¹⁸⁾。HAART 以前と以後を比較したケースコントロール研究でも HAART 以後、CHOP の生存率が改善した¹⁹⁾。

The AIDS Malignancy Consortium は HAART を併用した低容量と標準量の CHOP を比較した²⁰⁾、40 例が減量した CHOP、25 例が標準量を使用した。CR は標準量の CHOP が有意に高く (48%、一方減量群では 30%)。生存期間についての報告はなく副作用も両群で変化はなかった。

Infusional Therapy

Sparano らは cyclophosphamide、doxorubicin および etoposide による 24 時間持続点滴静注法 (infusional IDE 療法、図 2 参照) をもちいて治療

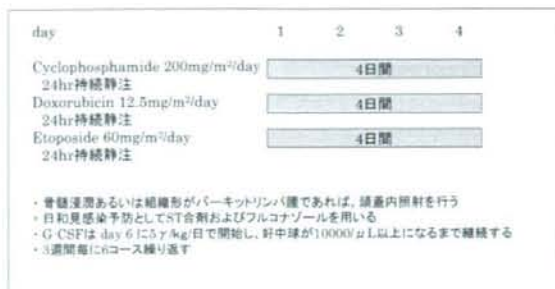


図2 CDE療法のレジメ

したところ CD4+ 低値、PS 不良などにもかかわらず優れた CR および生存期間延長がみられ注目を浴びた。その後症例が追加され、HIV 関連悪性リンパ腫 107 例に施行された²¹⁾。48 例は ddI 単独投与で、59 例は HAART を併用した。両群とも CR 率 (44%) には変化なかったが、HAART 群で生存期間の延長を認めた (表 7 参照)。

Little らは図 3 に示したレジメに従って etoposide、prednisone、vincristine、cyclophosphamide および doxorubicin による 24 時間持続点滴静注法 (EPOCH 療法) をもちいて治療を行った。53 ヶ月 (中央値) の経過観察で全体の生存率は 60%、CR を達成した

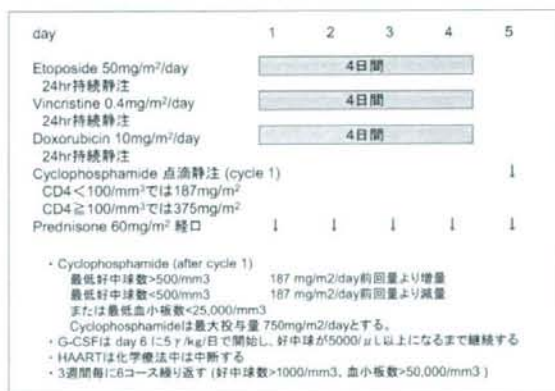


図3 Dose adjusted EPOCH療法のレジメ

表 7 エイズ関連非ホジキンリンパ腫の化学療法と抗 HIV 療法

Treatment	No. of Patients	Median CD4+ counts (cells/ μ L)	CR (%)	Median survival (mo)	Long term survival (mo)	Antiretroviral therapy	Ref.	
infusional CDE	Pre HAART	48	78	44	8.2	12 (48%)	ddI	15
	Post HAART	59	227	44	17.8	12 (55%)	HAART	
CHOP	Low dose	40	138	30	16.3	Not available	d4T+3TC+IDV	16
	Standard dose	23	122	48	Not available			
EPOCH	39	-	74	Not reached	53 (60%)	HAART Suspension	22	
infusional CDE with rituximab	74	161	70	Not reached	24 (59%)	HAART	23	

症例の disease-free が 92%であった。しかし化学療法施行中は、HAART は中断するためか、CD4 陽性リンパ球数が 100/μL 未満の症例での予後は 16%と 100/μL 以上の症例の 87%と比べ不良であった²²⁾。また化学療法後の HAART 再開で CD4 が元に戻るには 12 ヶ月を要した。副作用としては grade IV の白血球減少が 29%にみられ、12%は発熱を認めた。

味澤らは、抗腫瘍薬との相互作用の少ない d4T + 3TC + nelfinavir (NFV) を併用した EPOCH 療法を行ったところ、38 ヶ月 (中央値) で 11 例中 9 例 (81.8%) の生存を認め、特に CD4<100/μL の 7 例においても 37 ヶ月 (中央値) で 7 例中 5 例 (71.4%) の生存を認めた²⁴⁾。詳細は付録 1 に示す。

Rituximab

Rituximab は B リンパ球の表面にある CD20 を標的としたモノクローナル抗体である。Rituximab と CHOP との併用 (R-CHOP) は、非 HIV 感染者の DLBCL の生存率を明らかに改善した²⁵⁾。しかし初回投与時、infusion reaction や胸膈前候群候群が生じることがあるので注意が必要である。図 4 に標準的な R-CHOP のレジメを示す。

HIV 感染者における CHOP と R-CHOP との比較試験では、完全寛解率や生存期間に有意差がなかったが、表 9 に示すように R-CHOP 群で有意感染症による死亡が多く見られた (14%と 2%、P=0.027)。特に死亡例の 60%が、CD4<50/μL の症例であった²⁶⁾。少なくとも CD4<50/μL の場合は、rituximab の併用は行わない。

表 8 エイズ関連非ホジキンリンパ腫と Rituximab²⁶⁾

	R-CHOP (n=99)	CHOP (n=50)
	%	%
CR	57.6	47.0
PR	8.1	7.8
Stable	8.1	7.8
Progression	8.1	21.6
Death (treatment-related infection)	42(14)	45(2 ^a)

* P=0.035

別の 2 相試験では、61 例の ARL に R-CHOP を施行したが、特に感染症の増加無く有用性を示した²⁷⁾。しかしこの研究のクライテリアでは進行した HIV 感染症例が除外することになっており、CD4<50/μL の例は 4 例のみすぎなかった。

Spina らは Infusional CDE 療法に rituximab を組み合わせ、HAART および G-CSF を併用した 3 件の phase II 試験をまとめた。74 例中 CR は 70%、24 ヶ月で 59%の生存を認めたが、

day	1	2	3	4	5
Rituximab 375mg/m ²	↓				
点滴静注					
Cyclophosphamide 750mg/m ²	↓				
点滴静注					
Doxorubicin 50mg/m ² 静注	↓				
Vincristine 1.4mg/m ² 静注	↓				
Prednisone 100mg 経口	↓	↓	↓	↓	↓

- Rituximab は生理食塩水で 10 倍に希釈して最終濃度 1mg/ml とし、点滴静注投与する。CHOP の 1-2 日前でも可。初回投与には入院が必要である。薬物有害反応 (infusion-related toxicity) を予防するため、毎回の Rituximab 投与時には点滴開始 30 分前に経口で下記あるいはこれに類似した薬物をもつ薬剤の組合せ (1) 非ピロリン系解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン (カロナール) (200mg) 2 錠、(2) 抗ヒスタミン剤 (ロメチン酸クロルフェニラミン (ボラミン) (2mg) 1 錠またはジフェンヒドラミン (レスタミン) (10mg) 3 錠) で前投薬を行う。
- Cyclophosphamide は生理食塩水 250ml に溶解して 1.5 時間あるいは 500ml に溶解して 2.5 時間で点滴投与
- Doxorubicin は生理食塩水 100ml に溶解して 30 分で点滴投与
- Vincristine は生理食塩水 20ml に溶解して静注するが maximum 2.0 mg

図 4 R-CHOP 療法のレジメ

20 例は原病で、4 例は日和見感染症で、2 例は誤血症で死亡した²³⁾。

サルベージ療法

HAART 以前に治療抵抗性あるいは再発した ARL に対する有用な報告は数えるほどであった^{28,29,30)}。ESHAP (etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin) の有効率は 54%を示したが、全例骨髄抑制を認め、さらに生存率の中央値は 7 ヶ月にしかすぎなかった^{31,32)}。

治療抵抗例に対して、欧米では自家骨髄移植は考慮すべき治療として推奨となっているが^{33,34)}、国内では材料的な経験しかないので限られた施設で行うことが望ましい。Krishnan によると 20 例中 6 例に日和見感染症が見られたが ARL の再発なしの生存率が a progression-free survival は 85% (95% CI 69-100) で全体でも生存率が 85%であった (観察期間は 31.8 ヶ月)³⁵⁾。同様な報告も多い^{36,37)}。

Burkitt's lymphoma (BL)

推奨治療法

1. HIV 感染症に合併した BL の第一選択は、CODOX-M/VAC あるいは hyperCVAD と思われるが、比較試験は無く DLBCL と同様「gold-standard-therapy」がない (推奨 B)。
2. HAART を併用する (推奨 B)。

HIV-BL の予後は、HIV-NHL の中でも予後が最も悪い (23)。2 つの小規模のレトロスペクティブな研究しかないので、非 HIV 感染者の BL と同様に CODOX-M/VAC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methotrexate / ifosfamide, etoposide, cytarabine)³⁸⁾ あるいは hyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone, methotrexate, cytarabine) が有用である。副作用の程度も非 HIV 感染者と同様であった³⁹⁾。CODOX-M における本邦での

MTX の投与量は1日総投与量が 3.0g/m^2 に減量する（原法は 6.72g/m^2 ）。その他に rituximab-EPOCH が有効であると報告もある⁴⁰⁾。

中枢神経予防

中枢神経への予防は BL および高頻度で髄液対毒種が予想されるタイプの DLBCL で行われなければならない（推奨B）プロスペクティブあるいはランダム化された研究は2つしかない¹⁴²⁾が、多くの施設で一般的なプロトコールとして中枢神経予防が行われており、予防法もほぼ統一されている（図5参照）。Small noncleaved cell lymphoma、骨髄浸潤、副鼻腔病変、精巣病変および硬膜病変では中枢神経予防が必要である²⁶⁾。

day	1
Methotrexate 10mg ± Cytarabine 40mg 水溶性PSL 20mg 生理食塩液 5mL 註	↓
<ul style="list-style-type: none"> - Small noncleaved cell lymphoma - 骨髄浸潤 - 副鼻腔病変 - 精巣病変 - 硬膜病変 上記では中枢神経予防が必要で3週間毎（全身化学療法時）に投与する - Burkitt では cytarabine を併用する	

図5 中枢神経予防のレジメ

Primary effusion lymphoma および Plasmablastic lymphoma

Primary effusion lymphoma (PEL) は、ARNHL の5%未満にみられ、HHV8 感染およびEBV (70-80%陽性) の共感染と関連している⁴¹⁾。HIV では胸腔内に生じる古典的な PEL に加え、胸腔外に病変が見られる solid PEL と呼ばれる病態もとり大腸、皮膚、肺およびリンパ節などにも進展する⁴²⁾。DLBCL に準じて治療を行うが、予後は不良である。

Plasmablastic lymphoma は、口腔内に生じる EBV と強い関係がある HIV 特有の NHL である⁴³⁾。しかし、最近では肛門や副鼻腔、皮膚、精巣および骨などに病変が生じる例も報告されている^{44,45)}。予後は不良である。CD20 は陽性であることに注意が必要である。

5. Highly active antiretroviral therapy (HAART)

HAART の必要性

HAART 導入以前には標準的な投与量で化学療法を行っても、重篤な骨髄障害および日和見感染症の合併により十分な治療効果を得ることができなかった。DLBCL の予後も BL と同レベルで不良であった。

HAART 導入後は、HAART への良好な反応（HIV-RNA が 200copies/ml 以下にコントロールされ、かつCD4+が30%以上増加）が、悪性リンパ腫の完全寛解率（CR）と有意に関係していることが明らかとなった⁸⁾。さらに多変量解析を

行ったところ悪性リンパ腫のCRの有無、HAARTへの良好な反応および化学療法の投与量の3つが各々独立に、患者の生存と関与していた。HAARTは有用であるが^{16,46)}、HAART導入により標準的な投与量でも骨髄障害および日和見感染症の合併をコントロールすることができるようになった。

抗がん剤とHAARTの相互作用

抗HIV薬と抗腫瘍薬には相互作用があり、重篤な副作用をきたす場合がある。核酸系逆転写酵素阻害薬では一般的に抗腫瘍薬との相互作用は少ないが、zidovudine (ZVD) は抗腫瘍薬の骨髄毒性のリスクを増大させることが知られている⁴⁷⁾。非核酸系逆転写酵素阻害薬である efavirenz (EFV) および nevirapine (NVP) は、肝臓において cytochromes P450-3A (CYP3A) を誘導する。その結果として一部の抗腫瘍薬の代謝亢進および抗腫瘍薬の血中濃度低下を生じさせ、さらには抗腫瘍薬効果の減弱を引き起こす可能性がある。プロテアーゼ阻害薬は CYP3A を強力に阻害するため、抗腫瘍薬の代謝が低下し、抗腫瘍薬の血中濃度上昇および副作用増強を引き起こす。プロテアーゼ阻害薬の CYP3A 阻

HIV が判明する前に化学療法を行うと

ケース1

2004年10月左頸部の腫張に気づき近医受診。がん専門病院を紹介され、吸引針細胞診で悪性リンパ腫。骨髄生検で diffuse large B-cell lymphoma。11月上旬に Rituximab + Full dose CHOP で治療。翌日 HIV が判明し ST 合剤による PCP の予防が開始され当院紹介。前医での CD4 は $252\mu\text{L}$ 。Day 12 には WBC $1000\mu\text{L}$ となり Day13 に入院したところ WBC $800\mu\text{L}$ にて G-CSF 開始するも同日より発熱 CFPM 開始。Day20 には WBC $18900\mu\text{L}$ と改善し解熱したため退院した。

ケース2

2002年3月中旬に咽頭痛あり、4月耳鼻科で扁桃腫瘍指摘され、生検で悪性リンパ腫と診断。がん専門病院紹介され、11月下旬同院外来で CHOP 施行。その後 HIV 陽性が判明し当院紹介。初診時(day 12)の CD4 は $24\mu\text{L}$ 。数日前より 39C の発熱を認め、WBC $800\mu\text{L}$ まで低下していたため、入院して CFPM および GCSF 開始したところ徐々に解熱した。12月中旬より d4T+3TC+NFV 開始。下旬より 75%EPOCH 開始。Day7 より発熱し CFPM 開始も解熱せず。Day9 に TPN を抜去し、CAZ+AMK に変更したところ解熱した。1月中旬より2クール目の 75%EPOCH 開始。Day6 より GCSF を併用し、発熱なく経過した。

害作用は、報告^{48,50)}により異なるが、ritonavir (RTV) >IDV =amprenavir (APV) >nelfinavir (NFV) >saquinavir (SQV)の順序と考えられている。実際、筆者もEPOCH療法とlopinavir/RTVを含んだHAARTを併用したところ、vincristineの血中濃度増加によると思われる重篤な麻痺性腸閉塞を経験した⁵¹⁾。またCYP3A4は阻害しませんが、indinavirを含んだHAART療法でcyclophosphamideのクリアランスが1.5倍延長したという報告もある⁴⁶⁾。R-CHOPの2相試験のクライテリアでは、ZDVとRTVは併用するHAARTレジメンから除外していた²⁷⁾。

HIV関連悪性リンパ腫の治療に用いられる主たる抗腫瘍薬の代謝経路を理解しておくことが重要である(表9参照)。また表10に代表的な抗HIV薬、表11に日和見感染症治療薬のARNHLに用いられる抗腫瘍薬に与える作用を示す。

表9 抗腫瘍薬の代謝経路

Vincristine	主に肝ミクロソームのcytochromes P450-3A(CYP3A)で代謝される
Cyclophosphamide	主に肝ミクロソームのCYP2B6で代謝される
Doxorubicin	細胞内に存在するNADPH依存性のaldo-ketoreductaseおよびmicrosomalglycosidaseで代謝される
Etoposide	32~61%は未変化のまま尿より排泄される
Prednisone	主に肝代謝でCYP3A4が関与する

表10 抗HIV薬がエイズ関連非ホジキンリンパ腫治療薬に与える影響

	Vincristine オンコピン		Etoposide ヘブット		Cyclophosphamide エトキサン		Doxorubicin ドゾラジソン		Prednisone プレドニゾン	
	CYP3A4にて代謝 神経障害、血液毒性	VCR 血中濃度	2-750μg/kgにて代謝 CYPの関与なし、 血液毒性、肝障害	VP16 血中濃度	主にCYP2B6にて代謝 CYP3A4も関与、 血液毒性、肝障害	CYP 血中濃度	CYPの関与なし	ADM 血中濃度	主にCYP3A4にて代謝	PSL 血中濃度
Abacavir アバカビル *	○	-	○	-	○	-	○	-	○	-
Tenofovir テノホビル *	○	-	○	-	○	-	○	-	○	-
Emtricitabine エムトリシタビン *	○	-	○	-	○	-	○	-	○	-
Lamivudine ラミブジン *	○	-	○	-	○	-	○	-	○	-
Zidovudine ジドブジン *	×	血液毒性、 骨髄抑制	×	血液毒性、 骨髄抑制	×	血液毒性、 骨髄抑制	×	血液毒性、 骨髄抑制	-	○
Zalcitabine ザルシタビン *	△	末梢神経障害	-	○	-	○	-	△	末梢神経障害 骨髄抑制	-
Didanosine ジダノシン *	△	末梢神経障害	-	○	-	○	-	△	末梢神経障害 骨髄抑制	-
Stavudine スタブジン *	△	CYP3A4阻害	!	○	-	△	CYP3A4阻害	?	○	△
Nevirapine ネビラピン *	△	CYP3A4阻害、 末梢神経 *	!	○	-	△	CYP3A4阻害	!	○	△
Azidothymidine アジドチミジン *	△	CYP3A4阻害	!	○	-	△	CYP3A4阻害	?	○	△
Rifabutin リファブチン *	×	CYP3A4阻害、 VCRの血中濃度増大	!	×	VP16の血中濃度増大、 CYP3A4阻害	!	×	CYP3A4阻害	!	△
Zalcitabine ザルシタビン *	×	CYP3A4阻害 *	!	×	CYP3A4阻害 *	!	×	CYP3A4阻害 *	!	△
Zalcitabine ザルシタビン *	×	CYP3A4阻害 *	!	×	CYP3A4阻害 *	!	×	CYP3A4阻害 *	!	△
Didanosine ジダノシン *	△	CYP3A4阻害	!	○	-	△	CYP3A4阻害	?	○	△

*1 レトロビル、血液毒性のある薬剤との併用は注意
 *2 薬剤の量にCYP3A4で代謝を受けると薬剤に血中濃度増大の可能性について記載あり
 *3 薬剤の量に「血液毒性が強くCYP3A4で代謝される薬剤」の記載あり
 赤字：薬剤の量に「骨髄抑制のある薬剤」と記載あり

表11 日和見感染症治療薬がエイズ関連非ホジキンリンパ腫治療薬に与える影響

	Vincristine オンコピン		Etoposide ヘブット		Cyclophosphamide エトキサン		Doxorubicin ドゾラジソン		Prednisone プレドニゾン	
	CYP3A4にて代謝 神経障害、血液毒性	VCR 血中濃度	2-750μg/kgにて代謝 CYPの関与なし、 血液毒性、肝障害	VP16 血中濃度	主にCYP2B6にて代謝 CYP3A4も関与、 血液毒性、肝障害	CYP 血中濃度	CYPの関与なし	ADM 血中濃度	主にCYP3A4にて代謝	PSL 血中濃度
Ganciclovir ガンシクロビル *	×	血液毒性、 骨髄抑制	-	○	×	血液毒性、 骨髄抑制	-	×	血液毒性、 骨髄抑制	-
Foscarnet フォスカルネート *	○	-	○	-	○	-	○	-	○	末梢神経薬に注意
Clarithromycin クラリスロマイシン *	△	CYP3A4阻害	!	○	-	△	CYP3A4阻害	?	○	CYP3A4阻害
Azithromycin アジスロマイシン *	○	骨髄抑制のよう なCYP3A4阻害不 明	-	○	-	○	-	○	-	骨髄抑制のよう なCYP3A4阻害不 明
Ethambutol エタンブトール *	△	末梢神経障害	-	○	-	○	-	○	-	末梢神経障害 骨髄抑制
Rifabutin リファブチン *	△	CYP3A4阻害	!	○	-	△	CYP3A4阻害	?	○	△
Fluconazole フルコナゾール *	△	CYP3A4阻害	!	○	-	△	CYP3A4阻害	?	○	△
Voriconazole ヴォリコナゾール *	△	CYP3A4阻害 骨髄抑制	!	△	肝障害	-	△	CYP3A4阻害	?	○
AmphotericinB ファンゴセクトン *	○	-	○	-	○	-	○	-	○	低*血中 濃度、骨髄抑制
AmphotericinB (Liposomal) リスosomal ファンゴセクトン *	○	-	○	-	○	-	○	-	○	低*血中 濃度、骨髄抑制

*1 添付文書に「骨髄抑制のある薬剤」と記載あり
 赤字：添付文書に「骨髄抑制のある薬剤」として記載されているもの

ARNHL 化学療法併用時の HAART

ARNHL の化学療法単剤組み合わせで問題が少ない組み合わせとして、CYP3A の阻害作用が弱く、また AZT のような骨髄障害を生じない抗 HIV 薬が望ましい。RTV は CYP3A の阻害作用が強く、特に EPOCH 使用時には注意が必要である。表 12 の組み合わせが比較的副作用や相互作用が少ないと思われる。

ただしこれらの中には現時点での HAART の標準治療とは異なっている組み合わせもあり、ARNHL に対する化学療法終了後は適切な HAART への変更が必要である。付録 2 に抗 HIV 薬の一覧を示す。

表 12 エイズ関連非ホジキンリンパ腫の化学療法と併用して問題が少ない抗 HIV 薬の組み合わせ

A. 核酸系逆転写酵素阻害薬	B. 非核酸系逆転写酵素阻害薬 あるいは プロテアーゼ阻害薬
Abacavir + lamivudine Tenofovir + emtricitabine Didanosine + lamivudine Stavudine + lamivudine	Efavirenz Fosamprenavir Nelfinavir

6. 日和見感染症

通常 ARNHL は CD4<200 μ L で発病することが多いので、他の AIDS 指標疾患を合併している可能性も高い。また通常の HIV 感染症と異なる基準での日和見感染症予防が、化学療法を継続するために重要である (表 13 参照)。代表的な AIDS 関連日和見感染症の治療法を付録 3 に示す。また全体的な診断・治療の流れを図 6 に示す

表 12 エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療における
日和見感染症の予防

日和見感染症	適応	予防法	付記
PCP	全例 CD4<200 μ L でも行う	ST 合剤、ベン タミジン吸入 など	ST 合剤は高 率にアレルギー が生じる
播種性 MAC 症	CD4<100 μ L で行う	アジスロマイ シン、クラリス ロマイシン	HIV 感染症の みでは CD4<50 μ L
トキソプラズマ 症	トキソプラズマ IgG 抗体陽性で あれば行う	ST 合剤	ST 合剤は高 率にアレルギー が生じる
サイトメガロウ イルス症	血液疾患、移植 などと異なり CMV 血症陽性 のみでは治療し ない		骨髄障害によ り化学療法が 継続できなくな る

7. 評価

治療終了後の評価は CT で行う。腫瘍が残存していれば PET scan を最後の治療終了後 6-8 週して行う。

8. 終わりに

ARNHL の治療は NHL への経験のみならず HIV 感染症に対する理解が必要である。NHL の専門医と HIV の専門医がチームを作り対処していくことが重要である。

推奨のグレード

- A 少なくともひとつの無作為割付試験が行われており、十分推奨できるエビデンスがある
- B 少なくともひとつの良くデザインされた試験が行われているあるいは、比較研究、症例研究より得られた推奨してもよいエビデンスがある
- C 専門家の報告あるいは意見、権威者の臨床試験によるエビデンスがある

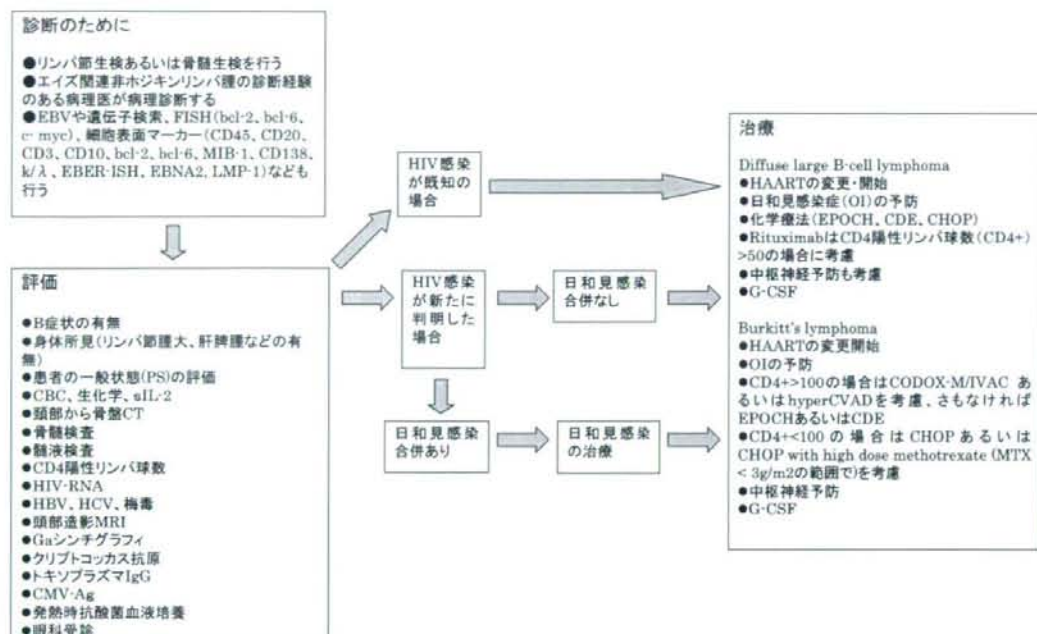


図6 エイズ関連非ホジキンリンパ腫の診断・治療の流れ

文 献

1. Matthews GV, Bower M, Mandakia S, Powles T, Nelson MR, Gazzard BG. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000; 96: 2730-2734.
2. Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. B cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS*. 14:133-140,2000
3. Cote TR, Biggar RF, Rosenberg PS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: Incidence, presentation and public health burden. *Int J Cancer*. 73:645-650,1997
4. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood*. 80:8-20,1992
5. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood*. 96:4084-4090,2000
6. Mbulaitwe SM, Biggar RJ, Goedert JJ et al. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32:527-533, 2003
7. Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142-low-dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases. J Clin Oncol*. 1998;16:3601-3606.
8. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 15:1483-1491,2001
9. Sparano JA, Wiemik PH, Strick M, Leaf A, Becker N, Valentine ES. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in human immunodeficiency virus- and human T-cell leukemia virus type I-related non-Hodgkin's lymphoma: a highly active regimen. *J Clin Oncol*. 81:2810-2815,1993
10. Gill PS, Levine AM, Krailo M, Rarick MU, Loureiro C, Deyton L, Meyer P, Rasheed S. AIDS-related malignant lymphoma: results of prospective treatment trials. *J Clin Oncol*. 5:1322-8,1987
11. Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, McGrath M, Kahn J, Neville P, Ziegler J, Volberding PA. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA*. 261:719-24,1989
12. Kaplan LD, Kahn JO, Crowe S, Northfelt D, Neville P, Grossberg H, Abrams DI, Tracey J, Mills J, Volberding PA. Clinical and virologic effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients receiving chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 9:929-40,1991
13. Levine AM, Wenz JC, Kaplan L, et al. Low dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma: A prospective multi-institutional trial. *JAMA*. 266:84-88,1991
14. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med*. 336:1641-1648,1997
15. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for HIV associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active anti-retroviral therapy. *J Clin Oncol*. 19:2171-2178,2001
16. Vaccher E, Spina M, di Genaro G. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 91:155-163,2001
17. Besson C, Goubar A, Gabarre J et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 98:2339-2344,2001
18. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival - results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 2006; 106: 1560-1568.
19. Antinori A, Cingolani A, Alba L et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1483-1491.
20. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 2001; 112: 909-915.
21. Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Marajo J, Li T, Von Roenn JH Phase II

Trial of Infusional Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide in Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol*. 22:1491-1500, 2004

22. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, Franchini G, Gutierrez M, Raffeld M, Jaffe ES, Shearer G, Yarchoan R, Wilson WH. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 15:101:4653-9, 2003

23. Spina M, Jaeger U, Sparano JA et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 2005; 105: 1891-1897. Epub 2004 Nov 18.

24. 味翠篤, 柳敦如樹, 菅沼明彦, 今村頼史. AIDS 関連非ホジキンリンパ腫に対する HAART (d4T+3TC+NfV) を併用した dose adjusted EPOCH 療法の検討. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会, 抄録 OS01-8, 2007, 広島

25. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242.

26. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood* 2005; 24: 1538-1543.

27. 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* 2006; 24: 4123-4128. Epub 2006 Aug 8.

28. Tirelli U, Errante D, Spina M et al. Second-line chemotherapy in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma: evidence of activity of a combination of etoposide, mitoxantrone, and prednimustine in relapsed patients. *Cancer* 1996; 77: 2127-2131.

29. Levine AM, Tulpule A, Tessman D et al. Mitoguanone therapy in patients with refractory or relapsed AIDS-related lymphoma: results from a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:1094-1103.

30. Spina M, Vaccher E, Juzbasic S et al. Human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma: activity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide as second-line chemotherapy in 40 patients. *Cancer* 2001; 92: 200-206.

31. Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM. High-dose cytosine arabinoside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 416-421.

32. Yuzon R, Espina BM, Tulpule A, et al. Treatment of relapsed/refractory AIDS-related lymphoma with high dose cytarabine/cisplatin combination regimens. Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference; July 9-14, 2000; Durban, South Africa. Abstract MoPpB1085.

33. Mark Bower, Simon Collins, Chris Cottrill, Kate Cwynarski, Silvia Montoto, Mark Nelson, Nneka Nwokolo, Tom Powles, Justin Stebbing, Nick Wales, Andy Webb. BHIVA guidelines: HIV associated malignancies (2008). <http://www.bhiva.org/cms1221367.asp>

34. National Cancer Institute, AIDS-Related Lymphoma Treatment. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/AID-S-related-lymphoma/healthprofessional>

35. Krishnan A, Molina A, Zaia J et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 2005; 105: 874-878. Epub 2004 Sep 23.

36. Gabarre J, Marcelin AG, Azar N et al. High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma: results and impact on HIV disease. *Haematologica* 2004; 89: 1100-1108.

37. 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. Epub 2003 Oct 27. study 020. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 59-66.

38. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J 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* 2003; 98: 1196-1205.

39. Cortes J, Thomas D, Rios A et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002; 94: 1492-1499.

40. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al. Novel Treatment of Burkitt Lymphoma with Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab: Preliminary Results Showing Excellent Outcome. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006 108: Abstract 2736

41. Komanduri KV, Luce JA, McGrath MS et al. The natural history and molecular heterogeneity of HIV-associated primary malignant lymphomatous effusions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 1996;13:215-226.
42. Chadburn A, Hyjek E, Mathew S et al. KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1401-1416.
43. Colomo L, Loong F, Rives S. Plasmablastic lymphomas (PBL): diverse lymphomas associated with immuno-deficiency and HIV. 8th International Conference on Malignancies in AIDS and Other Immunodeficiencies 2004, abstract 41.
44. Chetty R, Hlatwayo N, Muc R et al. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. *Histopathology* 2003;42:605-609.
45. Schichman SA, McClure R, Schaefer RF et al. HIV and plasmablastic lymphoma manifesting in sinus, testicles, and bones: a further expansion of the disease spectrum. *Am J Hematol* 2004;77:291-295.
46. Hoffmann C, Wolf E, Faetkenheuer G. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 17:1521-1529, 2003
47. Gill PS, Ranick MU, Brynes RL, Causey D, Levine AM. Azidothymidine and bone marrow failure in AIDS. *Ann Intern Med.* 107:502-505,1987
48. Lillibridge JH, Liang BH, Kerr BM, Webber S, Quart B, Shetty BV, Lee CA. Characterization of the selectivity and mechanism of human cytochrome P450 inhibition by the human immunodeficiency virus-protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Drug Metab Dispos.* 26:609-16,1998
49. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, Granda BW, Duan SX, Fogelman SM, Daily, JP, Hamratz JS, Shader RI. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacol.* 38:106-11,1998
50. Williams GC, Sinko PJ. Oral absorption of the HIV protease inhibitors: a current update. *Adv Drug Deliv Rev.* 39:211-238,1999
51. 岡 慎一、味澤 篤。第16回日本エイズ学会シンポジウム記録 臨床医学 Selected Papers。日本エイズ学会誌5:118-125,2003

付録1

AIDS 関連非ホジキンリンパ腫に対する
HAART (d4T+3TC+NfV) を併用した
dose adjusted EPOCH 療法の検討

味澤 篤、柳沢如樹、菅沼明彦、今村顕史

東京都立駒込病院感染症科

第21回日本エイズ学会学術集会・総会、抄録 OS01-8, 2007, 広島

抄 録

AIDS 関連非ホジキンリンパ腫 (ARNHL) の予後は非 HIV 感染者の非ホジキンリンパ腫 (NHL) に比較して不良である。その原因としては HIV 感染症を基盤とした日和見感染症の合併、潜在的な骨髄障害による高変な副作用などが考えられている。また現在非 HIV 感染者における NHL の標準的治療は rituximab-CHOP であるが、ARNHL に対する有効性は CHOP と変わりがない。したがって ARNHL に対する標準治療はその簡便性から CHOP であるが、dose adjusted (DA) EPOCH の評価も高い。しかし DA EPOCH では、薬物相互作用による副作用予防のために、化学療法中は HAART を中断することになっており HAART 中断による問題点も多い。そこで今回はおはれは ARNHL に対して d4T+3TC+NfV を併用した dose adjusted EPOCH 療法を試みたのでその結果を報告する。【対象と方法】2001 年から 2006 年に当院を受診した ARNHL の患者で、診療録を用いてレトロスペクティブに検索を行った。プロトコールを図 1 に示す。【結果】症例は 11 例で全例男性であった。ARNHL 発症時の年齢は中央値 44 歳 (31-63 歳)、CD4 リンパ球数は $62/\mu\text{L}$ (16-320)、HIV-RNA は 230000 copies/ml (830-2500000)、LDH は 201 (128-1882) であった。組織形は diffuse large B-cell が 10 例、Burkitt が 1 例であった。病期は stage I・2 が各 2 例、3 が 3 例、4 が 4 例。治療成績は CR 5 例、PR 4 例、PD 2 例であるが PR 4 例も生存していた。生存期間 (図 2) は中央値 36 ヶ月 (2-78)。CD4 数別にみると (表 1)、 $100/\mu\text{L}$ 未満群は病期に差がないが、IPI スコ

アは高く、投与量減量にもかかわらず好中球は早期に減少した。死亡した 2 例は $\text{CD4} < 100/\mu\text{L}$ であった。その他、便秘が高頻度に見られた。【結論】HAART を併用した DA EPOCH 療法は ARNHL に対して有効な治療法である。

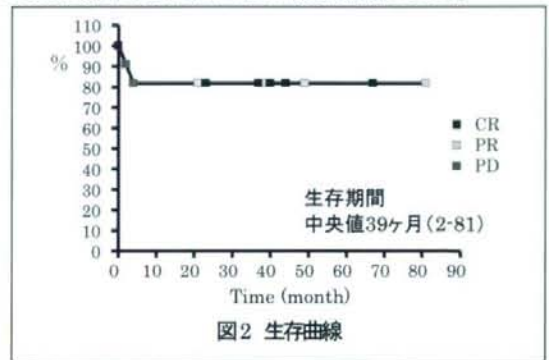


表 1 CD4 陽性リンパ球数による臨床像の違い

		CD4 陽性リンパ球	
		>100/ μL	<100/ μL
N		4	7
死亡例		0	2
病期	Stage I・II	1	2
	Stage III・IV	3	5
IPI スコア (例)	0-1	3	2
	2	-	3
	3	1	1*
	4-5	-	1*
1クール目の投与量	100%	2	1
	75%	2	2
	60%	-	2
	50%	-	2
好中球減少	Grade I	1	-
	Grade II	-	-
	Grade III	1	2
	Grade IV	2	5
好中球減少までの平均日数		13	10
便秘 (例)	あり	4#	4
	なし	0	3

*: 死亡例 #: 1例はイレウス

day	1	2	3	4	5
Etoposide 50mg/m ² /day 24hr持続静注	4日間				
Vincristine 0.4mg/m ² /day 24hr持続静注	4日間				
Doxorubicin 10mg/m ² /day 24hr持続静注	4日間				
Cyclophosphamide 点滴静注 CD4 < 100/mm ³ では187mg/m ² CD4 ≥ 100/mm ³ では375mg/m ²					↓
Prednisone 60mg/m ² 経口	↓	↓	↓	↓	↓

・ARNHLと診断し、他に日和見感染がなければ直ちにd4T+3TC+NfVを開始する
 ・CD4が低値かつIPIスコアが高い場合はG-CSFをday1より通常量で開始する。それ以外では通常量を適宜使用する
 ・Cyclophosphamideの投与量は、2クール目以後も直前のCD4値で決定する
 ・Prednisone以外の投与量は、CD4、年齢を考慮しながら適宜調整する

図1 HAART併用EPOCH療法のレジメ

付録2 抗HIV薬一覽

核酸系逆転写酵素阻害薬一覽

商品名	一般名	薬名	含有量	用法・用量	食事の影響	生物学的 利用率	血清中半減期	脳脊液中半減期	P-450への 影響	備考
レトロビル	ジドブジン	ZDV AZT	100mg	500~600mgを2 ~6回に分けて投与	なし	60%	1.1h	3h	なし	CrCl<20ml/min:300-400mg/day、血液透析患者:重量依存 機能的重さ<300mg/dsy
ゼラット	ザニドブジン	zdt	15mg 20mg	80mg/分2(体重 60kg未満の場合 60mg/分2)	なし	86%	1.0h	3.5h	なし	体重60kg以上:CrCl>50ml/min:40mgを1日2回、26- 50ml/min:40mgを1日1回、10-25ml/min:20mgを1日1 回、血液透析患者:透析後に20mgを1日1回 体重60kg未満:CrCl>50ml/min:30mgを1日2回、26- 50ml/min:30mgを1日1回、10-25ml/min:15mgを1日1 回、血液透析患者:透析後に15mgを1日1回
エゼル	ラミブジン	3TC	150mg 300mg	300mg/分1または 300mg/分2	なし	86%	3-6h	12h	なし	CrCl≥50ml/min:150mgを1日2回、30-49ml/min: 150mgを1日1回、15-29ml/min:初回150mgその後100 mgを1日1回、5-14ml/min:初回150mgその後50mgを1日 1回、<5ml/min:初回50mgその後25mgを1日1回
エムトリバ	エムトリシタビン	FTC	200mg	200mg/分1	なし	92%	10h	>20h	なし	CrCl≥50ml/min:200mg/分1、30-49ml/min:200mgを 2日に1回、15-29ml/min:200mgを3日に1回、<15ml /min:200mgを4日に1回、血液透析患者:200mgを4日に1 回、透析日に投与する場合は透析後投与
ブアデテックス EC	ジダブジン	ddl	125mg 200mg	400mg/分1(体重 60kg未満の場合 250mg/分1)	食前	30-40%	1.6h	25-40h	なし	体重60kg以上(1日投与量):CrCl≥50ml/min:400mg、 30-49ml/min:200mg、10-29ml/min:125mg、<10ml/ min:125mg 体重60kg未満(1日投与量):CrCl≥50ml/min:250mg、 30-49ml/min:125mg、10-29ml/min:125mg、 <10ml/min:避けること
ハイビット	ザルシタビン	ddC	0.375mg	2.25mg/分3	なし	85%	1.2h	3h	なし	CrCl≥50ml/min:2.25mg/分3、10-50ml/min:1.5mg/分 2、<10ml/min:0.75mg/分1
サイアジェン	アバカビル	ABC	300mg	600mg/分1または 600mik/分2	なし	83%	1.5h	3.3h	なし	
コンビビル	ジドブジン +ラミブジン	COM	ZDV 300mg 3TC 150mg	2錠/分2	なし	-	-	-	なし	
エプゾコム	アバカビル +ラミブジン	EZC	ABC 600mg 3TC 300mg	1錠/分1	なし	-	-	-	なし	
ヒリアード	アマルテナノホビ ルジシプロキシル	TDF	300mg	300mg/分1	なし	空腸内25% 高脂肪食併 取時39%	1.7h	10-50h	なし	CrCl>50ml/min:300mg/分1、30-49ml/min:300mg/分 1を2日に1回、10-29ml/min:300mg/分1を1週間に2回、 血液透析患者:分1を1週間に1回又は累積的12時間の透析終 了後に本剤300mgを投与(<10ml/minで透析を行っていない し、重量における検出は定めていない)
ツルバダ	アマルテナノホビ ルジシプロキシル +エムトリシタビン	TVD	TDF 300mg FTC 200mg	1錠/分1	なし	-	-	-	なし	CrCl≥50ml/min:1錠/分1、30-49ml/min:1錠を2日に1回、 <30ml/min:TDF/FTC薬劑により個別に用法用量の調節を行 う

平成19年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究班
「抗HIV治療ガイドライン」より小田原隆D許可にて引用

非核酸系逆転写酵素阻害薬一覧

商品名	一般名	商名	含有量	用法・用量	食事の影響	生物学的利用率	血清中半減期	細胞内半減期	P-450への影響	備考
ビラミューン	ネビラピン	NVP	200mg	400mg/分2	なし	>80%	20-30h	-	阻害 CYP3A4	
エトレクマート	エファレンソック	EFV	200mg	600mg/分1	なし	No Data	40-55h	-	阻害 CYP3A4 阻害 CYP2C9-2C19-3A4	高脂肪食摂取後、本剤1200mgを単回投与したとき、bioavailabilityは50%上昇。
スレソクリン	メルシロニ デラビルジン	DLV	200mg	1200mg/分3	なし	85%	5.8h	-	阻害 CYP2C9-2C19-3A4	高脂肪食後の服用でAUCは26%低下、製剤間との併用でAUCは48%低下。

プロテアーゼ阻害薬一覧

商品名	一般名	商名	含有量	用法・用量	食事の影響	生物学的利用率	血清中半減期	代謝・排泄	P-450への影響	備考
クリキシバン	碇酸イソナザビル	IDV	200mg	2400mg/分3	食後	65%	1.5-2h	糞中83% 尿中18.3%	阻害 CYP3A4	食事摂取後の800mg単回投与では空服時と比べCmaxが43%、AUCが2.4%減少。
インボラーゼ カブテール錠	メシロニ カキナ ビル	SOV	200mg 500mg	SOV2000mg+ RTV2000mg/分2	食後	4%(SOV 単剤使用時)	1-2h	糞中89% 尿中1%	阻害 CYP3A4	
ノービア ソットナザビル	リトナザビル	RTV	100mg	1200mg/分2	食後	No Data	3-5h	糞中86.4% 尿中11.3%	阻害 CYP3A4 4-2C9-2C19-2D6(CYP3A4に対する影響は強力)	空服時と食後投与との比較ではCmax、AUCとも高脂肪食に統計的有意差は認められていないが、副作用を軽減するため、食後の服用が望ましい。
ビラセプト	メシロニ ネルプロザビル	NFV	250mg	2500mg/分2 2250mg/分3	食後	20-80%	3.5-5h	糞中78.2% 尿中1.6%	阻害 CYP3A4	500mg空服単回投与と結果を食後単回投与と比較、Cmaxは1%に減少、AUCは1%に減少。
レグシグア	ホスファンルナ ビルカルシウム 水煎粉	FPV	700mg	FPV1400mg+ RTV2000mg/分2* FPV1400mg+ RTV2000mg/分1 FPV2800mg/分2	なし	No Data	7.7h(APV)	糞中75% 尿中14.3% (APV)	阻害 CYP3A4 2C19-2E1(APV)	*Pの投与経路がある場合は FPV1400mg+RTV2000mg/分2のみ通知 軽度又は中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類の合計点数5-8)に対し、リトナザビルを併用せずに本剤を投与する場合には、ホスファンルナビルとして1400mg/分2に減量し、注意して投与すること。
カルトラ錠	ロピナザビル/ リトナザビル	LPV/ RTV	200mg/ 50mg	4錠/分2	なし	No Data	5-6h	糞中83% 尿中10%	阻害 CYP3A4 A4(LPV)	本剤の単回投与における薬物動態を食後投与(高脂肪食、872kcal、56%の脂肪含有)と空服投与とを比較したところ、CmaxおよびAUCで有意差は認められなかった。
レイアタック	碇酸アタザナビル	ATV	150mg 200mg	2Cap/分1	食中 食後	No Data	7h	糞中79% 尿中13%	阻害 CYP3A4	高脂肪食でAUCは35%増加 軽度-中等度の肝機能障害のある患者には、食事投与、中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B)には、本剤の投与量を300mg/分1に減量を考慮、重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C)には本剤を投与しない。
プリジスタ	ダルナザビル	DRV	300mg +RTV200mg /分2	DRV1200mg	食中 食後	DRV600mg 3.7% DRV600mg +RTV100mg- 82%	15h	糞中78.5% 尿中13.93%	阻害 CYP3A4	DRV/RTV400/100mgを食事と共に投与したときのDRVのCmax及びAUCは、空服投与と比較して約30%増加、検出した食事の範囲内(カカロリーは240-928kcal)では、食事の内容によるDRVのCmax及びAUCに差は認められなかった。

付録3

エイズ関連日和見感染の診断と治療

味澤 篤

東京都立駒込病院感染症科

1. ニューモシスティス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*)

AIDSで最もよく見られる日和見感染症である。症状としては、乾性咳嗽、労作時息切れおよび発熱などが認められる。胸部X線ですりガラス陰影、血液ガスでAaDO₂の開大、胸部CTで両肺野の濃度上昇あるいはGaシンチグラフィで両肺野への異常集積が見られる。確定診断は、気管支洗浄液での *Pneumocystis jiroveci* (PJ) の証明および喀痰 PJ-PCR の証明などである。

標準的治療

- (1) トリメトプリム/スルファメトキサゾール
5mg/kg(トリメトプリム換算)で、8時間毎、少なくとも21日間
- (2) ペンタミジン
3-4mg/kg/日、24時間毎点滴静注、少なくとも21日間

2. トキソプラズマ症

AIDSで最もよく見られる中枢神経系の日和見感染症の一つである。発症部位は脳で、まれに肺、網膜、心臓、脾臓、肝臓、腸、精巣にみられる。局所神経症状(片麻痺、失語など)、頭痛、発熱、意識障害が認められる。頭部CTあるいはMRIで、リング状あるいは結節状の造影所見を認める。しかしトキソプラズマ脳炎の多くは抗原発現性リンパ腫との鑑別が困難であるので、トキソプラズマ脳炎が疑わしい場合は2週間の治療後診断をまず試みる。

標準的治療

- (1) Pyrimethamine 50mg(loadingは100mgで) + sulfadiazine 4g + ロイコボリン 10mg
 - (2) Pyrimethamine 50mg(loadingは100mgで) + クリンダマイシン 600mg 6時間毎 + ロイコボリン 10mg
- Pyrimethamineにより白血球や血小板減少が起きるので予防的にロイコボリンを経口的に10mg/日投与する。

3. マイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス (MAC) 症

AIDSでは全身性あるいは肺外の病変が多く、肺病変も典型的なものも少ない。

発熱、食欲低下、喀痰・咳嗽、胸痛、夜間盗汗および全身衰弱がみられる。確定診断は血液、喀痰、骨髄、消化管病変生検部などからの菌検出であるが、陰性のことも多い。CD4カ値値の症例で原因不明の発熱が継続する場合には治療的診断を行う。HAARTを行うことによって、免疫再構築症候群を生じることが多い。特にCD4<50個/μL未滿の場合には、より重篤になりやすい。発熱、体重減少、白血球増加および血液培養MAC陽性が生じる。治療は、HAARTの継続、抗MAC療法、鎮痛解熱薬、副腎皮質ステロイドホルモン(より重篤な場合のみ)の投与など。

標準的治療

- (1) クラリスロマイシン 800mg/日またはアジスロマイシン 600mg/日 + エサンブトール 750mg/日 + リファブチン 300mg/日(代替はシプロキサシムまたはレボフロキサシムあるいはアミカシム)

4. サイトメガロウイルス感染症

サイトメガロウイルス(CMV)は、AIDSでは網膜炎、消化管感染、中枢神経感染がよくみられ、移植の場合と異なり肺炎および肝炎はまれ。網膜炎では失明、霧視などではじまり、進行すると失明する。消化管感染では食道、胃、小腸、大腸にびらんや潰瘍形成が生じ疼痛、出血および穿孔が生じる。病変部からのCMVの分離、抗原検出、病理組織により診断される。血中CMV抗原もスクリーニング検査として有用である。

標準的治療

- (1) ガンシクロビル 5mg/kg 点滴静注 12時間毎
副作用としては好中球減少や血小板減少が高頻度でみられる

(2) ホスカビル静注

(3) ハレガンシクロビル経口 (CMV 網膜炎の導入治療に有効な経口薬である。有効性はガンシクロビルと同等)

5. カンジダ症

AIDS で最も多く見られる真菌症である。口腔および食道カンジダ症がほとんどで深在性生まれ。口腔カンジダ症では、肉眼下見および鏡検で診断する。食道カンジダ症では内視鏡所見および病理学的所見で診断する。

標準的治療

口腔カンジダ症

(1) クロトリマゾールトローチ

(2) フルコナゾール(FCZ) 100 mg/日

食道カンジダ症

(1) FCZ 200mg/日

6. クリプトコッカス症

AIDS では髄膜炎を生じることが多いが、無症候性肺感染を生じることがある。髄膜炎では頭痛、発熱、全身倦怠感が主で、髄液検査は診断に乏しい。スクリーニング検査として血清クリプトコッカス抗原が有用である。髄膜炎では髄液検査が有用であるが、髄液所見は通常の真菌性髄膜炎としては非典型的で細胞数増加や蛋白増加が見られないことが多く、髄液の塗抹染色、培養、および抗原検査が重要である。

標準的治療

髄膜炎導入治療(2W まで)

(1) アムホテリシンB 0.7mg/kg/日あるいはリボゾーマルアムホテリシンB 6mg/kg/日+5-Flucytosine 100 mg/kg/日 (リボゾーマルは5FC の耐性が広がっているのに注意)

(2) アムホテリシンB 0.7mg/kg/日

(3) FCZ 400-800mg/日

導入治療後 10W までの治療

(1) FCZ 400mg/日

(2) アムホテリシンB 0.7mg/kg/日

7. クリプトスポリジウム症

AIDS 患者では、慢性的な重篤な胃腸炎を呈し死に至ることもある。クリプトスポリジウムは乾燥や60度以上の高温に弱いが、病院内で通常使われている消毒薬では死滅しない。糞便汚染された飲食物や手指を介して感染が生じる。食道から直腸までの消化管に感染し、時には胆道あるいは肺臓にも感染する。水様下痢、腹痛、体重減少、食欲不振、鼓腸および倦怠感が認められる。シヨ糖浮遊体による便の鏡検で見つかる場合もあるが、抗酸菌染色を行うとオオシストを見つけやすくなる。小腸生検によって診断される場合もある。

振、鼓腸および倦怠感が認められる。シヨ糖浮遊体による便の鏡検で見つかる場合もあるが、抗酸菌染色を行うとオオシストを見つけやすくなる。小腸生検によって診断される場合もある。

標準的治療

(1) HAART

8. カポジ肉腫

HIV による免疫不全に加えてヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8) が関与して生じると考えられている悪性腫瘍。顔面、四肢、口腔内、内臓などさまざまな部位にみられる。皮疹、皮膚腫瘍、浮腫および疼痛を認める。内臓病変中に肺のカポジ肉腫で進行した場合に呼吸困難、胸水および喀血を認める。生検により診断される。悪性リンパ腫としばしば合併するので注意が必要である。

標準的治療

(1) HAART

(2) 放射線療法

(3) 抗腫瘍薬

Liposomal doxorubicin

ABV(adriamycin, bleomycin and vincristine or vinblastine)

HAART のみでも 60%はコントロール可能である。効果不十分の場合は抗癌剤、放射線療法などをもちいる。皮膚のみの場合は美容上の問題がなければ経過観察する場合が多い。内臓病変でも消化管の場合は HAART のみで改善することが多い。肺カポジ肉腫の場合は急速に呼吸不全に進行することがあり、HAART に加えて抗腫瘍薬が必要となる。Liposomal doxorubicin は ABV 療法に比べ毒性副作用が少ない点で優れている。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
永井宏和	ホジキンリンパ腫	中川和彦	Cancer Treatment Navigator	メディカルビュー社	東京	2008	206-207
藤原成悦	動物モデル	清水則夫 柳井秀雄	EBウイルス	診断と治療社	東京	2008	88-92
照井康仁 畠清彦	4 6 造血器腫瘍第V部 がんの分子標的治療薬のトランスレシヨナルリサーチ	鶴尾隆	がんの分子標的治療	南山堂	東京	2008	387-391
照井康仁	ibritumomab tiuxetan (90Y標識マウス型 CD20mb)	有吉寛	エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2009	メディカルレビュー社	東京	2008	512-514
照井康仁	IV-3 血液疾患の研究- トランスレシヨナルリサーチ-	畠清彦	腫瘍内科オリエンテーション	医薬ジャーナル	東京	2008	140-147
岡田誠治	フローサイトメトリーのための抗体の標識と細胞の染色.	高津聖志 三宅健介 山元 弘 瀧 伸介	抗体実験マニュアル 改訂版	羊土社	東京	2008	122-137

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Nagai H</u> , Iwasaki N, Odawara T, <u>Okada S</u> .	Actual status of AIDS-related lymphoma management in Japan.	<i>Int J Hematol.</i>	87 巻 4 号	442-443	2008
<u>Nagai H</u> , Yano T, Watanabe T, Uike N, Okamura S, Hanada S, Kawano F, Sunami K, Inoue N, Sawamura M, Nishiura T, Hotta T, Horibe H.	Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma.	<i>British J Haematol.</i>	143 巻 5 号	672-680	2008

Kubota T, Moritani S, Yoshino T, <u>Nagai H</u> , Terasaki H	Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with polyclonal hypergammaglobulinemia.	<i>Am J Ophthalmol.</i>	145卷 6号	1002-1006,	2008
Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, Nihashi T, <u>Nagai H</u> .	Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Interim Response Assessment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Systematic Review.	<i>J Clin Oncol.</i>	印刷 中		2009
Ennishi D, <u>Terui Y</u> , Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Takeuchi K, Ikeda K, Tanimoto M, Hatake K.	Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combines with rituximab.	<i>Int J Hematol</i>	87卷 4号	393-7	2008
Ennishi D, Takeuchi K, Yokoyama M, Asai H, Mishima Y, <u>Terui Y</u> , Takahashi S, Komatsu H, Ikeda K, Yamaguchi M, Suzuki R, Tanimoto M, Hatake K.	CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy.	<i>Ann Oncol</i>	19卷 11号	1921-6	2008
Mishima Y, <u>Terui Y</u> , Mishima Y, Taniyama A, Kuniyoshi R, Takizawa T, Kimura S, Ozawa K, Hatake K.	Autophagy and autophagic cell death are next targets for elimination of the resistance to tyrosine kinase inhibitors.	<i>Cancer Sci.</i>	印刷 中		2008
Ennishi D, Yokoyama M, <u>Terui Y</u> , Takeuchi K, Ikeda K, Tanimoto M, Hatake K.	Does rituximab really induce hepatitis C virus reactivation?	<i>J Clin Oncol</i>	26卷 28号	4695-6	2008

Ennishi D, Yokoyama M, Terui Y, Asai H, Sakajiri S, Mishima Y, Takahashi S, Komatsu H, Ikeda K, Takeuchi K, Tanimoto M, Hatake K.	Soluble interleukin-2 receptor retains prognostic value in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP (RCHOP) therapy.	<i>Ann Oncol</i>	20卷 3号	526-533	2008
Terui Y, Mishima Y, Sugimura N, Kojima K, Sakurai T, Mishima Y, Kuniyoshi R, Taniyama A, Yokoyama M, Sakajiri S, Takeuchi K, Watanabe C, Takahashi S, Ito Y, Hatake K.	Identification of CD20 C-Terminal Deletion Mutations Associated With Loss of CD20 Expression in Non-Hodgkin's Lymphoma.	<i>Clin Cancer Res.</i>	印刷中		2009
Mishima Y, Sugimura N, Matsumoto- Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Asai S, Ennishi D, Asai H, Yokoyama M, Kojima K, Hatake K.	An imaging-based rapid evaluation method for complement-dependent cytotoxicity discriminated clinical response to rituximab-containing chemotherapy.	<i>Clin Cancer Res.</i>	印刷中		2009
Miyake A, Dewan MZ, Ishida T, Watanabe M, Honda M, Sata T, Yamamoto N, Umezawa K, Watanabe T, Horie R.	Induction of apoptosis in Epstein-Barr virus-infected B-lymphocytes by the NF- κ B inhibitor DHMEQ.	<i>Microbes Infect</i>	10卷 7号	748-756	2008
Suzuki K, Juelich T, Lim H, Ishida T, Watanabe T, Cooper DA, Rao S, Kelleher AD.	Closed chromatin architecture is induced by an RNA duplex targeting the HIV-1 promoter region.	<i>J Biol Chem</i>	283卷 34号	23353- 23363	2008

Watanabe M, Nakashima M, Togano T, Higashihara M, Watanabe T.	Identification of the Rela domain responsible for action of a new NFkappaB inhibitor DHMEQ	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	376卷 2号	310-314	2008
Dabaghmanesh N, Matsubara A, Miyake A, Nakano K, Ishida T, Katano H, Horie R, Umezawa K, Watanabe T.	Transient inhibition of NF-kB by DHMEQ induces cell death of primary effusion lymphoma without HHV-8 reactivation	<i>Cancer Sci</i>	印刷中		2009
Yamagishi M, Ishida T, Miyake A, Cooper DA, Kelleher AD, Suzuki K, Watanabe T.	Retroviral delivery of Promoter-targeted shRNA induces long-term silencing of HIV-1 transcription	<i>Microbes Infect</i>	印刷中		2009
Dewan, MZ, Takamatsu, N, Hidaka, T, Hatakeyama, K, Nakahata, S, Fujisawa, J, Katano, H, Yamamoto, N, Morishita, K.	Critical role for TSLC1 expression in the growth and organ infiltration of adult T-cell leukemia cells in vivo. <i>J Virol.</i>	<i>J. Virol.</i>	82卷 23号	11958-11963	2008
Dewan, MZ, Tomita, M, Katano, H, Yamamoto, N, Ahmed, S, Yamamoto, M, Sata, T, Mori, N, Yamamoto, N.	An HIV protease inhibitor, ritonavir targets the nuclear factor-kappaB and inhibits the tumor growth and infiltration of EBV-positive lymphoblastoid B cells.	<i>Int J Cancer.</i>	124卷 3号	622-629	2009
Fuji H, Urano E, Futahashi Y, Hamatake M, Tatsumi J, Hoshino T, Morikawa Y, Yamamoto N, Komano J.	Derivatives of 5-nitro-furan-2-carboxylic acid carbamoylmethyl ester inhibit RNase H activity associated with HIV-1 reverse transcriptase	<i>J Med Chem</i>	印刷中		2009
Hamatake M, Aoki T, Futahashi Y, Urano E, Yamamoto N, Komano J.	Ligand-independent higher-order multimerization of CXCR4, a G-protein-coupled chemokine receptor involved in the targeted metastasis.	<i>Cancer Sci.</i>	印刷中.		2009

Urano E, Kariya Y, Futahashi Y, Ichikawa R, Hamatake M, Fukazawa H, Morikawa Y, Yoshida T, Koyanagi Y, Yamamoto N, Komano J.	Identification of the P-TEFb complex-interacting domain of Brd4 as an inhibitor of HIV-1 replication by functional cDNA library screening in MT-4 cells.	<i>FEBS Let.</i>	582卷 29号	4053-8	2008
Urano E, Aoki T, Futahashi Y, Murakami T, Morikawa Y, Yamamoto N, Komano J.	Substitution of the myristoylation signal of human immunodeficiency virus type 1 Pr55Gag with the phospholipase C delta 1 pleckstrin homology domain results in infectious pseudovirion production.	<i>J Gen Virol.</i>	89卷 (Pt12)	3144-9	2008
Urano E, Shimizu S, Futahashi Y, Hamatake M, Morikawa Y, Takahashi N, Fukazawa H, Yamamoto N, Komano J.	Cyclin K/CPR4 inhibits primate lentiviral replication by inactivating Tat/positive transcription elongation factor b-dependent long terminal repeat transcription.	<i>AIDS.</i>	22卷 9号	1081-3	2008
Yoshida T, Kawano Y, Sato K, Ando Y, Aoki J, Miura Y, Komano J, Tanaka Y, Koyanagi Y.	A CD63 mutant inhibits T-cell tropic human immunodeficiency virus type I entry by disrupting CXCR4 trafficking to the plasma membrane.	<i>Traffic.</i>	9卷 4号	540-58	2008
Imadome K, Shimizu N, Yajima M, Watanabe K, Nakamura H, Takeuchi H, and Fujiwara S.	CD40 signaling activated by Epstein-Barr virus promotes cell survival and proliferation in gastric carcinoma-derived human epithelial cells.	<i>Microbes and Infection</i>	印刷 中		2009
Nakamura, H., Ishii, C., Suehiro, M., Iguchi, A., Kuroda, K., Shimizu, K., Shimizu, N., Imadome, K., Yajima, M., and Fujiwara, S.	The Latent Membrane Protein 1 (LMP1) Encoded by Epstein-Barr Virus Induces Expression of the Putative Oncogene Bel-3 Through Activation of the Nuclear Factor- κ B.	<i>Virus Research</i>	131卷 2号	170-179	2008

Yajima, M., Imadome, K., Nakagawa, A., Watanabe, S., Terashima, K., Nakamura, H., Ito, M., Shimizu, N., Honda, M., Yamamoto, N., and Fujiwara, S.	A new humanized mouse model of EBV infection reproducing persistent infection, lymphoproliferative disorder, and cell-mediated and humoral immune responses.	<i>Journal of Infectious Diseases</i>	198卷 5号	673-682	2008
Takahashi H, Sugita S, Shimizu N, Mochizuki M.	A high viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in ocular fluids in a HLA-B27 negative acute anterior uveitis patient with psoriasis.	<i>Japanese Journal of Ophthalmology</i>	52卷 2号	136-138	2008
Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Mizukami M, Morio T, Sugamoto Y and Mochizuki M.	Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. 92(7):928-932, 2008.	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	92卷 7号	928-932	2008
Kido S, Sugita S, Horie S, Miyana M, Miyata K, Shimizu N, Morio T and Mochizuki M.	Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpette.	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	92卷 4号	505-508	2008
Kanno H, Watabe D, Shimizu N, Sawai T.	Adhesion of Epstein-Barr virus-positive natural killer cell lines to cultured endothelial cells stimulated with inflammatory cytokines.	<i>Clinical Experimental Immunology</i>	151卷 3号	519-527	2008
Okada S, Harada H, Ito T, Saito T, and Suzu S.	Development of human hematopoietic and acquired immune system in NOD/Scid/Jak3 ^{null} mice engrafted with cord blood-derived human hematopoietic stem cells.	<i>Int J Hematol</i>	88卷 5号	476-482	2008
Murakami T, Harada H, Suico MA, Shuto T, Suzu S, Kai H, and Okada S	Ephedrae herba, a component of Japanese herbal medicine <i>Mao-to</i> , efficiently activates the replication of latent HIV-1 in a monocytic cell line.	<i>Biol Pharm Bull</i>	31卷 12号	2334-2337	2008
Wang X, Xiao G, Zhang Y, Gao X, Okada S, and Liu X	Regulation of <i>Tcrb</i> recombination ordering by c-Fos-dependent RAG deposition.	<i>Nature Immunol</i>	9卷 7号	794-801	2008