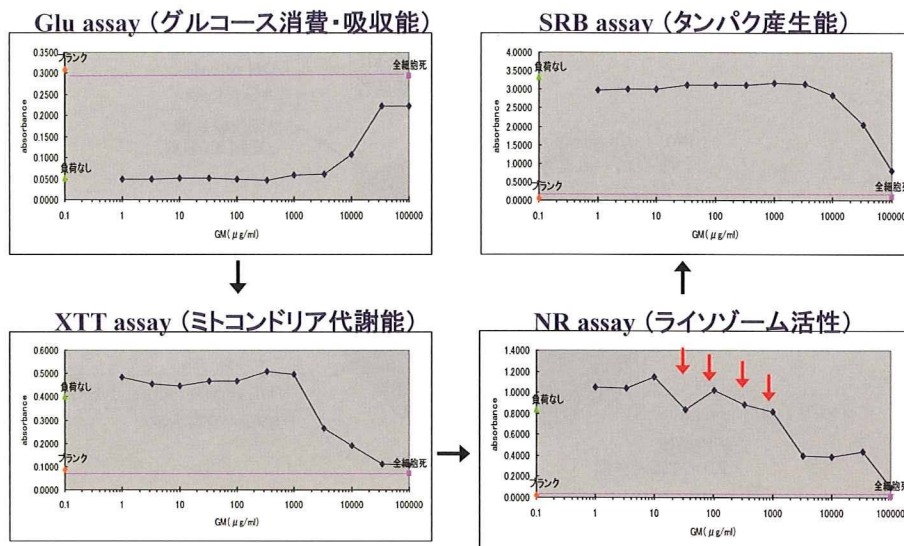
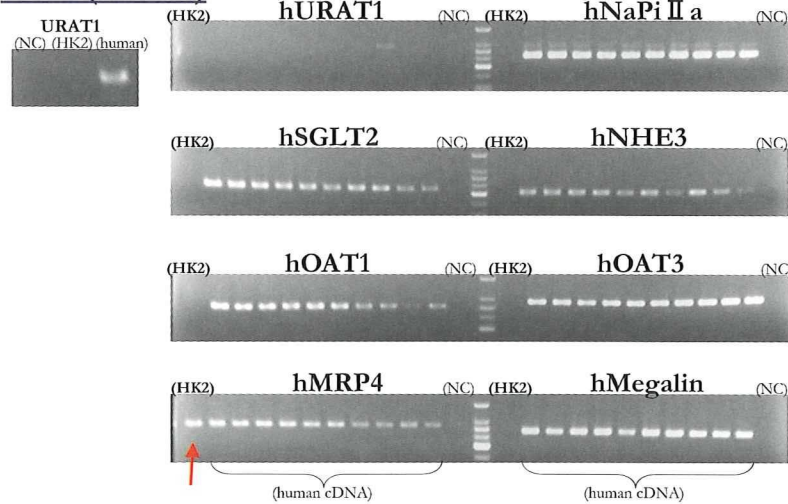


資料

1. 尿管細胞機能傷害実験 (GM24時間負荷)

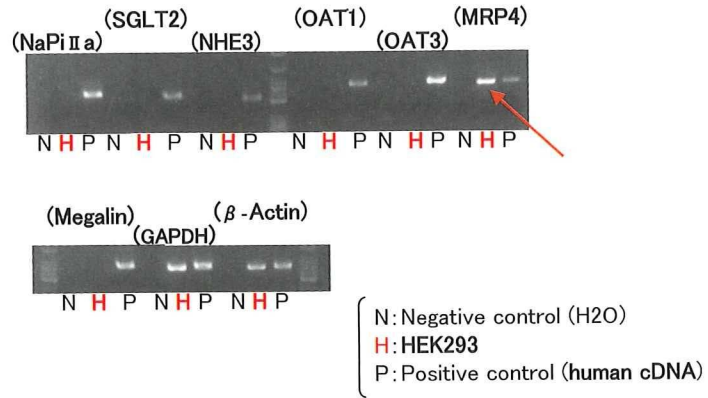


HK-2 (human)

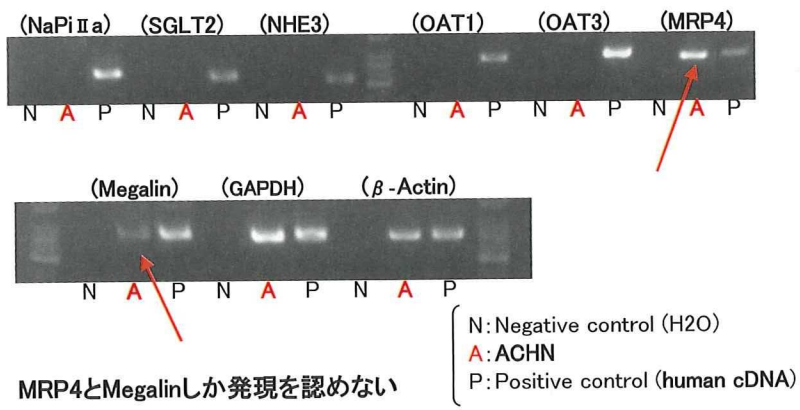


資料

HEK293 (human)

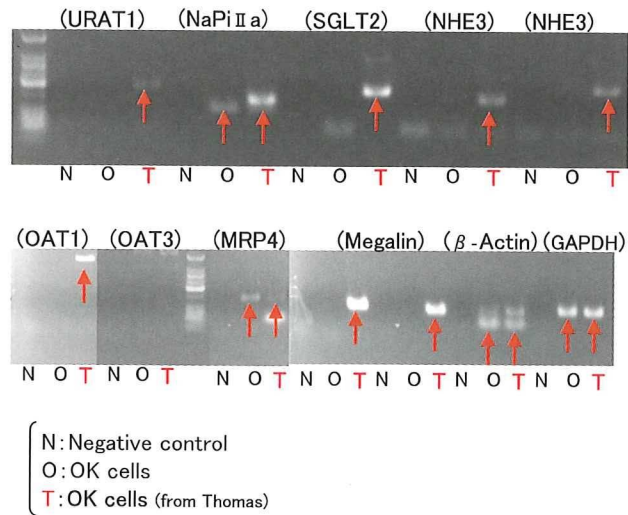


ACHN (human)



資料

OK (opossum)



## 薬剤負荷実験のまとめ

- ・ゲンタマイシン負荷では近位尿細管細胞のライソゾーム機能低下を介する用量依存性の腎障害が示唆された。
- ・近位尿細管に特異的な各種トランスポーターやエンドサイトーシス受容体を有する培養細胞を見出した。
- ・薬剤負荷によるこれらの発現や機能の変化、シグナル伝達、回復性などの基礎的検討を行い、テノホビルとアミノグリコシド系抗菌薬を比較することにより薬剤性腎障害の分子学的機序を解明していく。

# ウルソデオキシコール酸のアタザナビルによる高ビリルビン血症改善に関する臨床試験 (URSO試験) H19-エイズ一般-002

研究分担者：安岡 彰（長崎大学病院感染制御教育センター 教授）

## 研究要旨

Atazanavirによる高ビリルビン血症を改善させる治療法として、ウルソデオキシコール酸600mg/日経口投与の有効性を検討する臨床試験を平成19年度から21年度の3年間で行った。試験計画を策定したうえで各施設での倫理委員会の承認を得て、国内4施設での多施設共同研究を行った。16例がエントリーし、途中辞退した1例を除く15例の成績を解析した。血中総ビリルビン値はウルソデオキシコール酸投与により、投与前 ( $3.813 \pm 0.578$ ;  $\text{mean} \pm 2\text{SE}$ ) と比較し投与後では ( $2.970 \pm 0.382$ ) と有意に ( $p < 0.001$ ) 低下した。投与によりALTの低下も観察された。自覚症状では下痢やめまいなどが見られたが重篤なものはなく、臨床検査値の異常も観察されなかった。ウルソデオキシコール酸はAtazanavirによる高ビリルビン血症を安全に低下させる方法であることが明らかとなった。

## A. 研究目的

抗HIV療法 (ART) はこの数年の間に簡便に服用でき、治療効果が得られやすい薬剤が多く登場し、従来と比べてよりシンプルで継続しやすいものとなってきた。Atazanavir (ATV) は1日1回服用でよいプロテアーゼ阻害薬で、プロテアーゼ阻害薬にみられやすい代謝系の副作用が少ないなど2009年11月の米国DHHSガイドラインにおいても第1推奨薬の一つとなっており、使用頻度が高い。しかし本剤服用により高ビリルビン血症が出現することが知られており、汗などの体液の黄染や顔色の変化などのため服薬を躊躇する例がある。この対処法としてはこれまで薬剤の中止以外有効な方法は知られていなかった。我々はこの高ビリルビン血症が、胆石治療薬であるウルソデオキシコール酸 (URSO) によって改善する可能性を示唆する症例を複数経験した。これを実証する臨床試験を計画し、本剤の副作用軽減策を確立することを最終目的として研究を行った。

## B. 研究方法

1) 臨床試験計画： 初年度には臨床試験計画を策定した。リトナビルを併用したATVを含む治療を1年以上継続し、有効性が持続し、ATVによって血中総ビリルビン値が $2.0\text{mg/dl}$ 以上に上昇した20歳以上の症例を対象に、ウルソデオキシコール酸600mg/日を分3で12週投与し、その効果を検討した。本試験は多施設共同の非盲検、非対照試験であるため、有効性の判定には投与前の3回の平均値、

投与中4週毎3回の変動および投与終了後4週毎3回の検査値と臨床所見に関するデータを収集し、投与前、投与中、投与後のデータの変化を見ることにより本剤の効果を可能な限り客観的に判定することを試みた。主な検討目的は投与による総ビリルビン値の変動を観察することであり、あわせて投与による抗ウイルス療法の治療効果への影響、有害事象発生の有無を検討した。抗ウイルス療法への影響の検討の一環として投与前及び投与中のATVの薬剤血中濃度を測定した。測定はNHO名古屋医療センター薬剤部で集中測定を行った。プロトコルを元に参加4施設で倫理委員会に諮り、承認を得た。

2) 臨床試験： 次年度から最終年度にかけて、国立国際医療センター戸山病院、NHO名古屋医療センター、NHO大阪医療センター、富山大学附属病院の4施設で倫理委員会の承認を得て臨床試験を開始した。25症例のエントリーを目標とした。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針に則り、国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター (ACC) に設置された臨床試験センターがプロトコル作成を行い、主たる臨床試験実施施設である国立国際医療センターおよび分担研究者の長崎大学病院の倫理委員会に諮り、承諾を得た。実施施設ではそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得たのち、プロトコルに則って文書で患者の同意を得た上で臨床試験を行った。データはACC内に設置されたデータセンターに集積され、漏洩がないよう厳重に管理された。

## C. 研究結果

研究参加施設4施設から、合計16症例がエントリーした。うち1例は開始後に辞退の申し出があり、15例の成績が得られた。全例男性であり、年齢は25～52歳（平均42歳）であった。観察期間を終了した15例では一部の欠損データがあったものの解析に支障がある問題はなく、すべてを解析対象とした。辞退した1例は希望の翻意であり、服薬に伴う自覚症状の出現は認められなかった。

URSOによる総ビリルビン値の変化では、開始前3回の平均の平均値が3.813mg/dLであり、投与中（4週後、8週後、12週後）の平均値は2.970 mg/dL、投与後の平均値は3.129 mg/dLであり、投与前と比べてそれぞれ有意な低下 ( $p < 0.001$ ) を認めた（図1）。またASTは投与中のデータ（ $19.8 \pm 4.4$ , mean  $\pm$  2SE）は、投与後（ $23.8 \pm 5.8$ ）と比較して有意な低下 ( $p = 0.033$ ) がみられ、投与前（ $25.8 \pm 4.2$ ）との間でも低下傾向 ( $P = 0.057$ ) を認め、胆汁排泄促進剤としてのURSOの効果が確認された（図2）。これ以外の臨床検査値（WBC、Hb、PLT）では特定の変化傾向を認めなかった。CD4（図3）やHIV-RNA量（図4）も投与による変化はなく、URSOによるATV治療効果への影響は認められなかった。

自覚症状では投与後に下痢・軟便、めまい・たちくらみ、吐き気、しびれ、などの出現を認めたが（表1）、重篤なものは見られなかった。

## D. 考察

これまでATVの高ビリルビン血症を改善させる方策は知られていなかったが、URSOの投与により、投与前と比べて有意な低下が観察された。また、投与を中止してからも症例によってはビリルビン値投与前値に復せず、低下した状態が持続する例も見られ、平均値としても投与前と比べて有意な低下が観察された。投与中、投与後のHIV-RNA量やCD4数には変化が認められなかった。自覚症状としては下痢やしびれなどの症状が見られた例があるものの、重篤なものはなかった。URSO投与によりATVによる高ビリルビン血症を安全に約1 mg/dL程度低下できることが明らかとなった。ATVによる高ビリルビン血症の改善方法が初めて明らかにされたことは、副作用対策や、さらにはATVの高ビリルビン血症の発生機序解析と今後の改善方法にきわめて有用な成果が得られたと考えられる。5 mg/dL以上の高ビリルビン血症ではATVの中止も考慮すべきことが指摘されており、そのような状況での治療継続にも有用と思われた。

## E. 結論

ATVによる高ビリルビン血症に対するURSOの効果を検討し、有意な改善効果が明らかとなった。

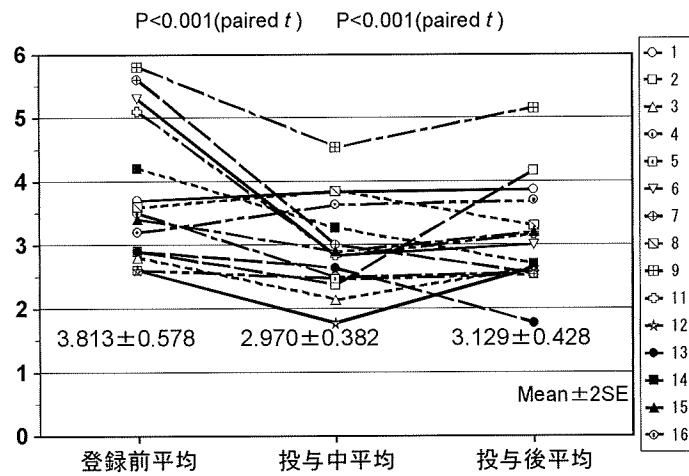


図1 投与前後の総ビリルビン平均値の変化

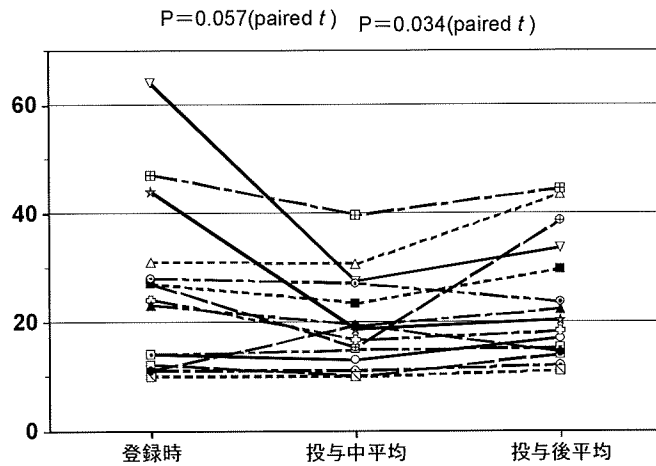


図2 投与前後でのALTの平均値の変化

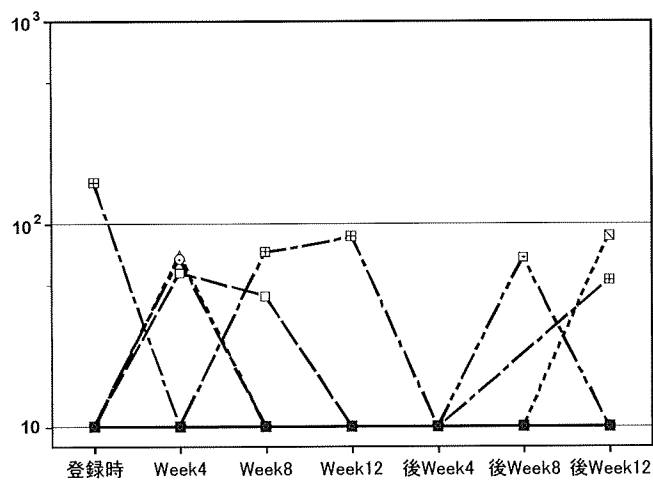


図3 投与前後でのHIV-RNAの動き

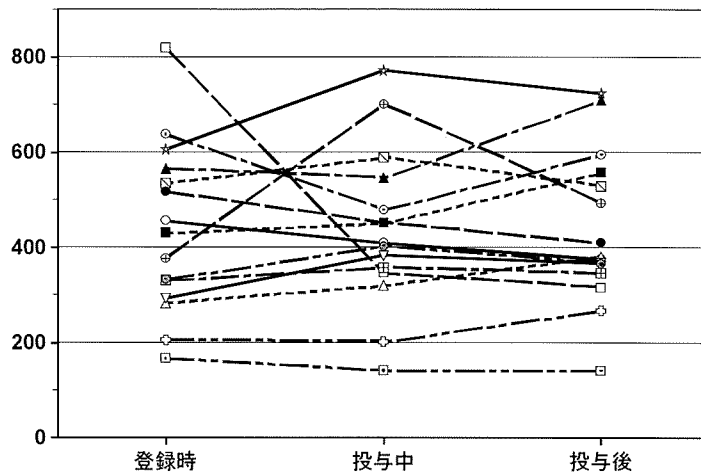


図4 投与前後でのCD4数の変化(平均値)

表1 投与中に見られた有害事象

- 下痢・軟便 4例
- めまい・たちくらみ 2例
- 吐き気 1例
- 片手のしびれ 1例
- 発熱 1例
- ウイルス感染 1例
- 搔痒感 1例
- 乳房のしこり 1例

※有害事象報告例 6/15例 (40.0%)

## 研究成果の刊行に関する一覧表

平成19年度 長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター 安岡 彰

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
安岡 彰	遺伝子診断の実際 12)感染症 (14)原虫	臨床検査	51	1537-1539	2007
安岡 彰	Q&A形式で学ぶ 真菌感染症診療の実際 ～免疫抑制患者(入院患者)の真菌症予防では、どのような環境対策が必要でしょうか?～	深在性真菌症 -SFI Forum-	13	30-31	2007
安岡 彰	針刺しに関わる基礎知識	感染対策 ICTジャーナル	2	249-253	2007
安岡 彰	ノロウイルスの感染対策	日本透析医会 雑誌	22	210-215	2007

## 平成20年度

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
安岡 彰	日和見感染症としての抗酸菌感染症	呼吸器科	13	13-17	2008
安岡 彰	7 届出が必要な感染症 第Ⅱ部 臓器別アプローチ - 感染症	臨床透析	24	1002-1004	2008
安岡 彰	V. 感染症 ニューモシスチス肺炎	内科	101	1395-1397	2008
安岡 彰	エイズにおける日和見感染症の早期発見と最適治療	日本医師会雑誌	137	78-79	2008
安岡 彰	23. ウイルス性肺炎・ニューモシスチス肺炎	総合臨床	57	86-89	2008



## 平成21年度

## 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
Watanabe T, Yasuoka A, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S.	Serum (1→3) $\beta$ -D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with AIDS.	Clin Infect Dis.	49	1128-1131	2009
Narukawa M, Yasuoka A, Note R, Funada H.	Sequence-based spa typing as a rapid screening method for the areal and nosocomial outbreaks of MRSA.	Tohoku J Exp Med.	218	207-213	2009
安岡 彰	2. 微生物別の種類別にみた施設内感染制御 3) 真菌 ニューモシスチス・イロベツイ	臨床検査	53	1391-1394	2009
安岡 彰	VI. HIV感染症の合併症 1. HIV感染症に合併する日和見感染症の現状	日本内科学会	98	70-77	2009
安岡 彰	家庭・職場での感染対策	最新医学社	65	86-90	2010
安岡 彰	ニューモシスチス肺炎の診断	日本胸部臨床	69	124-130	2010
安岡 彰	日和見感染症	日本臨床	68	486-490	2010

## 研究協力者一覧

分担研究者	安岡 彰（長崎大学病院感染制御教育センター）
研究協力者	栗原慎太郎（長崎大学病院感染制御教育センター）
	塚本 美鈴（長崎大学病院感染制御教育センター）
	高見 陽子（長崎大学病院感染制御教育センター）
	鳴河 宗聡（富山大学附属病院感染症治療部）
	岡 慎一（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター）
	高野 操（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター）
	小形 幹子（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター）
	伊藤 将子（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター）
	白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター）
	吉野 宗宏（国立病院機構大阪医療センター 薬剤科）
	濱口 元洋（国立病院機構名古屋医療センター 統括診療部、エイズ・感染症診療部）
	奥村 直哉（国立病院機構名古屋医療センター 薬剤部）
	平野 淳（国立病院機構名古屋医療センター 薬剤部）

# HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究 H19-エイズ-一般-002

研究分担者：立川 夏夫（横浜市立市民病院 感染症内科）

## A. 研究目的

ニューモシスチス肺炎の治療はST合剤が最も有効であることは明白である。が、それ故、副作用での中断率の高さ（約67%）は問題である。通常問題である筈だが、これに関する正式な試みは少ない。この治療法がガイドライン、教科書として最も良い治療法として推奨されているためである。しかし現実には中断率が異常に高いことより、各施設の各医師が自己の経験に基づきST合剤を減量している。ニューモシスチス肺炎の治療には、建前でのガイドライン遵守と具体例でのさじかげんに非常に乖離が存在している。

本研究の研究目的は、におけるニューモシスチス肺炎の治療において、最終的にはST合剤（trimethoprim換算）10mg/kg/日の治療が有効であることを証明することである。

## B. 研究方法

いきなり10mg/kg/日は劇的すぎるため、まずは減量の程度の少ない量での研究開始とした。即ちtrimethoprim換算で12mg/kg/日の段階で試み、その後、10mg/kg/日を試みる2段階方式とすることとした。

まず、横浜市立市民病院においてpilot studyを先行させることとした。「ガイドラインの実施の重要性」に関する考え方が強いため、対象患者を軽症のニューモシスチス肺炎（動脈血液ガスにおいてA-aDO<sub>2</sub>が45mmHg以下）とした。薬剤量はtrimethoprim換算で12mg/kg/日とした。

しかし、12mg/kg/日で有意差を出すには、想定されるニューモシスチス肺炎の症例数が少ないことと、既存にガイドラインに反してST合剤の減量を試みることへの抵抗感から、横浜市立市民病院以外の医療機関での参加施設が認められなかった。

そのため、症例を選びながら、医師の裁量の範囲で症例を選びながら10mg/kg/日を試みることとした。

最終年は横浜市立市民病院でのニューモシスチス肺炎の治療歴をretrospectiveに検討することで、ST合剤の減量の有効性を検討した。

（倫理面への配慮）

文科省・厚労省の疫学倫理ガイドラインに従って全ての研究を行った。研究は参加する全ての医療機関で倫理委員会の承認を得ることを基本としている。対象となる全ての患者に対して説明文書を用いた十分な説明の後、文書による同意を得ている。また全ての研究結果において、個人が特定できるような情報は省くこととしている。血液等検体の扱いに関しても、感染防止の注意に加えている。研究成果は迅速にHIV感染者に還元出来るよう努めた。

## C. 研究結果

2008年1月より2009年12月までに、横浜市立市民病院に新たに受診したHIV感染者は106例であった。男性95例、女性11例であった。平均年齢は37歳（範囲：19歳～75歳）。AIDS発症症例が30例であり、その内ニューモシスチス肺炎の発症例は17例であった。2例は09年12月現在でニューモシスチス肺炎を治療中であり、15例がretrospectiveな検討対象であった。

男性は12例、女性は3例。15例中、2例が経過中に死亡。1例は30日目に敗血症にて死亡。1例は12ヶ月後に中枢性原発性脳リンパ腫にて死亡。その他13例は生存中（QOLも問題なし）。ニューモシスチス肺炎の重症度は、重症：13例、軽症または中等症：2例であった。尚、死亡例の2例はいずれもニューモシスチス肺炎は重症であった。

全例が最初はST合剤にて治療を開始されていた。Trimethoprim換算での治療量は以下の結果であった。

●15mg/kg/日：7例

この内、治療を21日完遂可能であった例は3例（43%）、治療中断例は4例（57%）であった。治療中断の原因は発疹を伴う過敏症状が3例、腎障害が1例であった。この7例は全例重症例であった。治

療開始30日目に敗血症で死亡した症例はこの群の症例であった。治療開始12ヶ月目に中枢性原発性脳リンパ腫で死亡した症例はこの群の症例であった。

●10mg/kg/日：6例

この内、治療を21日完遂可能であった例は4例(67%)、治療中断例は2例(33%)であった。治療中断の原因は発疹を伴う過敏症状が1例、発熱が1例であった。この6例は全例重症例であった。またこの6例前例が現在生存している。

●4.5mg/kg/日：2例

この内、治療を21日完遂可能であった例は1例(50%)、治療中断例は1例(50%)であった。治療中断の原因は発熱が1例であった。この2例は現在生存している。

少ない症例であるが統計的解析を試みてみる。

	治療中断	治療継続
15mg/kg/日	4	3
10mg/kg/日	2	4

この場合のP値(片側):0.383。カイ2乗検定では有意差は認められなかった。

15mg/kg/日の1例は21日治療完遂後の6日目に肝機能障害にてST合剤は中断となっている。継続期間を30日間に延ばすと以下の結果となる。

	治療中断	治療継続
15mg/kg/日	5	2
10mg/kg/日	2	4

この場合のP値(片側):0.209。カイ2乗検定では有意差は認められなかった。

#### D. 考察

症例数は少ないが、10mg/kg/日の治療中断率は33.3%であった。今までの結果と比較すると非常に優れた結果であった。

ST合剤の副作用は多く報告されており、他の多くの報告が15mg/kg/日での治療中断率を66.7%前後で報告している。その結果と、当院での結果を外挿して今回の結果を検討してみる。即ち、歴史的結果からの症例数を30例、10mg/kg/日の症例数を30例として上記と同様の検討を試みる。

	治療中断	治療継続
15mg/kg/日	20	10
10mg/kg/日	10	20

この場合のP値<0.01であり、カイ2乗検定で有意差が認められることとなる。

今後症例数を増やして試みるべき研究である。

尚、John Hopkins Antibiotics GuideにおいてもST合剤の使用は以下の記載がある。

5mg/kg, q8h (usually 5-6 DS/d but must be dose based upon TMP component)

これは、70kgの患者では11.4mg/kg/日換算に相当することとなる。米国においても、重症症例以外では、量の調整が行われていると考えられる。

#### E. 結論

本研究ではニューモシチス肺炎の治療においてST合剤(trimethoprim換算)10mg/kg/日の治療が有効であることを証明する糸口を提示することが可能であった。

#### F. 健康危険情報

(本研究では認められていない。)

#### G. 研究発表

- Katano H, Sato Y, Hoshino S, Tachikawa N, Oka S, Morishita Y, Ishida T, Watanabe T, Rom WN, Mori S, Sata T, Weiden MD, Hoshino Y. Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient. *Microbes Infect.* 2007 9:1581-9.
- Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS.* 2007 Jan 11;21 (2) :264-5.
- Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy. *Intern Med.* 2007;46 (7) :359-62. Epub 2007 Apr 2.
- Katano H, Sato Y, Hoshino S, Tachikawa N, Oka S, Morishita Y, Ishida T, Watanabe T, Rom WN, Mori S, Sata T, Weiden MD, Hoshino Y. Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient. *Microbes Infect.* 2007 Nov-Dec;9 (14-15) :1581-9. Epub 2007 Sep 14.
- Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Takiguchi M, Oka S. HLA-A\*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions.

- Microbes Infect. 2008 May;10 (6) :689-98.  
Epub 2008 Mar 29.
6. Kawabata KC, Hagiwara S, Takenouchi A, Tanimura A, Tanuma J, Tachikawa N, Miwa A, Oka S. 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. Intern Med. 2009;48 (2) :111-4. Epub 2009 Jan 15.
  7. 立川夏夫. 若者におけるHIV感染症 Mebio 2007 ; 24 (1) : 129-139.
  8. 立川夏夫. プライマリケア医が行うHIV/AIDSの診断と治療 クリニカルプラクティス 2007 ; 26 (4) : 284-291.
  9. 立川夏夫. HIV抗体検査と告知について 医薬の門 2008 ; 48 (1) : 15-22.
  10. 立川夏夫. HIV/AIDS治療の現状と課題 公衆衛生 2008 ; 72 (6) : 456-460.

#### H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

# 難治性再発性AIDS関連悪性リンパ腫に対する 自己末梢血幹細胞移植を用いたサルベージ療法 H19-エイズ-一般-002

研究分担者：萩原将太郎（国立国際医療センター戸山病院 血液内科医長）

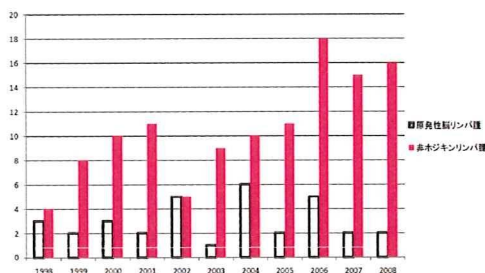
## 研究要旨

AIDS関連リンパ腫は、HIV感染者の約5%が発症する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、治療方法の確立が喫緊の課題である。本研究は、難治性・再発性AIDS関連リンパ腫に対するサルベージ療法に引き続いて施行する自己末梢血幹細胞移植の安全性および有効性を評価するものである。サルベージ療法に引き続いてMEAM療法を前処置とする自己末梢血幹細胞移植に関する多施設共同第II相臨床試験（ARLSCT209）を計画し、全国11施設において実施する。

## A. 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、治療方法の確立が喫緊の課題である。

日本におけるAIDSリンパ腫の動向



(厚生労働省エイズ動向委員会年報より)

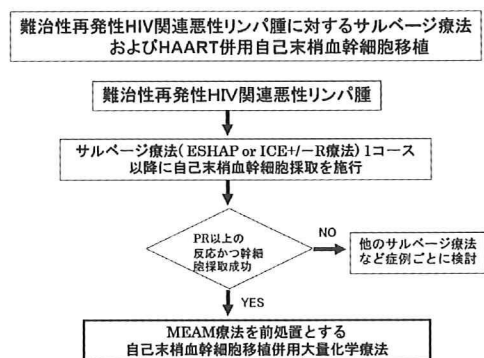
国立国際医療センターでは2005年より難治性再発性AIDS関連リンパ腫に対して、自己末梢血幹細胞移植を用いた治療を開始した。10例中8例に移植を実施し、7例で長期寛解を得ている。初回治療抵抗性および再発性AIDS関連リンパ腫に対するサルベージ療法の有効性安全性を検討するため、多施設共同臨床第II相試験を計画した。また、難治性AIDS関連リンパ腫についての後方視的解析を行った。

## B. 研究方法

〈自己末梢血幹細胞移植を用いたサルベージ療法〉

HIV感染に関連した日和見合併症としての悪性リンパ腫を発症した患者のうち、初回化学療法に対して難反応のもの、あるいは再発例を対象とする。本試験では、初回治療でCRまたはCRuに到達できなかった症例、あるいは再発の患者について仮登録を

行い、移植適応を確認できた症例について本登録を行う。本試験への参加者は、仮登録の際にサルベージ療法から始まる一連の幹細胞採取、本登録後の自己末梢血幹細胞移植について十分な説明を受けて文書で同意を得た者とし、さらに本登録前に確認のために自己末梢血幹細胞移植について再度十分な説明をうけることを前提とする。難治性再発性HIV関連悪性リンパ腫に対して、ESHAP±リツキシマブあるいはICE±リツキシマブによるサルベージ療法を1-4コース施行する。サルベージ療法の骨髄回復期において自己末梢血幹細胞採取術を施行し、CD34陽性細胞 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を採取する。サルベージ療法により部分寛解以上の治療効果が得られた症例で、HAARTを併用し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。

(倫理面への配慮) 本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言(2008年ソウル改訂)および臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)に従って本試験を実施する。患者登録に先立って、

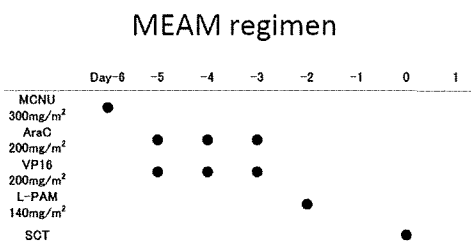
担当医は患者本人に施設の倫理委員会の承認が得られた説明文書により同意を得る。

また、1998年より2009年までのAIDS関連リンパ腫について後方視的解析を行った。

### C. 研究結果

2005年から2010年までに国立国際医療センター単一施設として11例の難治性再発性AIDS関連リンパ腫に対してサルベージ療法を施行し、10例で自己末梢血幹細胞採取を試みた。9例で $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上のCD34陽性細胞を採取できたため自己末梢血幹細胞移植を実施した。移植を実施した10例中1例は、移植後早期に病勢の進行を認め、寛解には至らず原病悪化により死亡した。しかし、他の9例では完全寛解に到達し、無再発生存を維持している。

治療関連毒性はGrade3以下の悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状であり、明らかな腎・肝などの臓器障害を認めなかった。



単一施設での治療経験から、HAART併用MEAM療法を前処置に用いた自己末梢血幹細胞移植の有用性と安全性が示唆された。しかし、統計学的な証明には至らず症例数の蓄積が必要と思われた。また、単一施設では、バイアスを含む恐れがあり、より妥当性の高い多施設共同臨床第Ⅱ相試験を計画した。2009年9月に国立国際医療センター倫理審査委員会の承認を得て国立国際医療センターでの同試験を開始。当、田邊班と、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（岡田班）との2班合同による協議を行い、2班合同による本臨床試験を運用することとした。全国11施設が試験への参加を表明しており、施設倫理委員会の承認が得られ次第、症例の登録を行い、プロトコル治療を開始する。1998年より2009年までに国立国際医療センターで59例のAIDS関連リンパ腫が診断された。Diffuse large B cell lymphoma, Burkitt lymphoma, Primary CNS lymphomaの順で頻度が高く、近年Burkitt lymphomaの症例が増加傾向であった。

### D. 考察

日本では、HIV感染者の増加が問題となっており、他の先進国に比して十分な対策が奏功しているとは言いがたい。またHAARTによる長期生存が得られるようになり、感染症ではなく、悪性腫瘍による死亡が増加している。特に悪性リンパ腫の発症は20人に1人とされており、その対策は急務である。

国立国際医療センター単一施設としての経験では、難治性再発性AIDS関連リンパ腫に対するサルベージ療法と引き続く、自己末梢血幹細胞移植を目標に治療を行った症例の平均生存期間は30.6か月であり、移植を用いない標準療法の平均生存期間8.5か月を有意に上回っている。

非HIV関連の難治性再発性悪性リンパ腫に対する自己造血幹細胞移植の妥当性についてはParma studyにて示されている。化学療法にて完全寛解あるいは部分寛解が得られた症例については、サルベージ化学療法を続けた群よりも自己末梢血幹細胞移植を実施した群の方が有意に生存率、無再発生存率が高かった。一方、HIV関連悪性リンパ腫の再発例および初回治療不応例は、従来、極めて予後不良とされていた。しかし2003年イタリアのReらは難治性再発性HIV関連悪性リンパ腫に対してBEAMレジメンを移植前処置にもちいた自己末梢血幹細胞移植を行いIntent to treatの解析で2年生存率約40%を報告し。その後、AIDS malignancy consortium 020 studyではbusulfan-cyclophosphamideを用いて2年生存65%、EBMTではBEAMを用いて3年生存61%をそれぞれ報告している。再発・難治性HIV関連悪性リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植は、長期生存を可能にする有効な治療法として妥当と考えられつつある。本研究では、日本におけるAIDS関連リンパ腫のサルベージ療法を確立し、今後、増加が見込まれる同疾患の治療成績の向上を図るものである。

また、AIDS関連リンパ腫の後方視的解析では、近年Burkittリンパ腫の増加が指摘された。Burkittリンパ腫は進行が急速であり、多臓器にわたる浸潤をきたすため、治療が極めて困難である。安全で効果的な標準的治療法の開発が望まれる。

### E. 結論

HAART時代におけるHIV感染者の長期予後の脅威であるAIDS関連リンパ腫の再発例、難治例に対する自己末梢血幹細胞移植を用いたサルベージ療法を開発している。

これまでの国立国際医療センターにおける単一施

設の経験では有効性・安全性が示唆されている。多施設共同臨床第Ⅱ相試験として全国規模での臨床研究を実施する。参加予定施設での倫理審査を経た後に患者登録を開始する。

また、難治性AIDS関連リンパ腫に対する初回治療について、有効かつ安全な治療法の研究開発が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kawabata KC, Hagiwara S, Takenouchi A, Tanimura A, Tanuma J, Tachikawa N, Miwa A, Oka S.  
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. Intern Med. 2009;48 (2) :111-4. Epub 2009 Jan 15.
- 2) 味澤篤、永井宏和、小田原隆、照井康仁、上平朝子、四本美保子、萩原将太郎、岡田誠治  
エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き  
The Journal of AIDS Research 11 (2) 108-125,2009

### 2. 学会発表

- 1) 川畑公人、寺迫桐子、竹之内礼子、奥田慎也、平井理泉、谷村聡、田中勝、萩原将太郎、三輪哲義、源河いくみ、岡慎一  
難治性AIDS関連リンパ腫に対するHAART併用自己末梢血幹細胞移植  
第29回日本造血細胞移植学会総会 2007年、福

岡

- 2) 萩原将太郎.AIDS関連リンパ腫の克服へ向けての取り組み.第21回日本エイズ学会総会、2007年、広島
- 3) 萩原将太郎.難治性・再発性AIDS関連リンパ腫に対するサルベージ療法.第22回日本エイズ学会総会、2008年、大阪
- 4) 萩原将太郎、田沼順子、岡慎一. 難治性・再発性AIDS関連リンパ腫に対するサルベージ療法  
第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年、名古屋
- 5) 萩原将太郎、田沼順子、北原英晃、塚本彩人、木村悠子、後藤裕樹、玉井洋太郎、美山貴彦、平井理泉、谷村聡、竹下昌孝、三輪哲義、エイズ関連パーキットリンパ腫/白血病：単一施設での後方視的解析。第71回日本血液学会学術集会、2009年、京都
- 6) 萩原将太郎、田沼順子. AIDS関連リンパ腫：当院における後方視的検討  
第56回日本化学療法学会東日本支部総会、2009年、東京
- 7) 萩原将太郎、田沼順子、岡慎一.難治性・再発性AIDS関連リンパ腫の後方視的解析 第23回日本エイズ学会総会、2009年、名古屋
- 8) 萩原将太郎. HIV関連白血病.シンポジウム HIV-1感染と悪性腫瘍. 第23回日本エイズ学会総会、2009年、名古屋

## G. 知的所有権の取得状況

特記なし



## 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
萩原将太郎	HIV関連悪性腫瘍	佐藤 隆美	がん治療エッセンシャルガイド	南山堂	東京	2009	589-604

## 論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
味澤篤、永井宏和、小田原隆、照井康仁、上平朝子、四本美保子、萩原将太郎、岡田誠二	エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き	日本エイズ学会誌	11 (2)	108-125	2009
Kawabata KC, Shotaro Hagiwara Takenouchi A Tanimura A Tanuma J Tachikawa N Miwa A Oka S	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

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 (ARLSCT209)**

**難治性および再発性 HIV 関連悪性リンパ腫に対する  
MEAM 療法を前処置とする  
HAART 併用自己末梢血幹細胞移植に関する  
多施設共同第Ⅱ相臨床試験**

### **実施計画書**

**Ver.1.5**

#### **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@imcj.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

Version 1.1 2009年4月10日

Version 1.2 2009年5月15日

Version 1.3 2009年5月20日

Version 1.4 2009年6月23日

Version 1.5 2010年1月21日

## 資料

## Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

## 目次

0. 概要	1
0.1. シェーマ	1
0.2. 目的	1
0.3. 対象	2
0.4. 推奨サルベージ治療	2
0.4.1. (参考)ESHAP±リツキシマブ(ESHAP±R)療法	2
0.5. 本試験治療	3
0.5.1. 自己末梢血幹細胞採取	3
0.5.2. MEAM 療法を前処置にもちいた自己末梢血幹細胞移植	3
0.5.3. HAART 療法	3
0.6. 予定登録数と研究期間	3
0.7. 問い合わせ先	3
1. 目的	4
2. 背景と試験計画の根拠	5
2.1. 対象	5
2.2. HIV 関連悪性リンパ腫に対する標準治療と自己末梢血幹細胞移植の位置付け	5
2.2.1. HIV 関連悪性リンパ腫に対する標準治療	5
2.2.2. 自己末梢血幹細胞移植の位置づけ	5
2.3. 治療計画設定の根拠	5
2.3.1. MEAM を前処置とした自己末梢血幹細胞移植	6
2.4. 試験デザイン	7
2.4.1. エンドポイントの設定根拠	7
2.4.2. 患者集積見込み	7
2.4.3. 臨床的仮説と登録症例数設定根拠	7
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益	7
2.5.1. 予想される利益	7
2.5.2. 予想される不利益	7
2.6. 本試験の意義	7
3. 本実施計画書に記載されている薬剤の特徴及び副作用	8
3.1. 前処置療法	8
3.1.1. MCNU	8
3.1.2. AraC	8
3.1.3. エトポシド	10
3.1.4. L-PAM	11
3.1.5. メトレキサート	13
3.2. 日和見感染症予防薬	14
3.2.1. ST 合剤	14
3.2.2. ペンタミジン(吸入投与)	14
3.2.3. イトラコナゾール	14
3.2.4. フルコナゾール	14
3.2.5. レボフロキサシン	15
3.2.6. シプロフロキサシン	15
3.2.7. アジスロマイシン	15
3.2.8. クラリスロマイシン	15
3.2.9. イソニアジド	15

## 資料

## Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

3.3. 抗 HIV 薬 .....	15
3.3.1. ホスアンプレナビル(FPV) .....	15
3.3.2. ラミブジン(3TC) .....	15
3.3.3. アバカビル(ABC) .....	16
3.3.4. ラルテグラビル(RAL) .....	16
4. 本試験で用いる基準・定義 .....	17
4.1. 悪性リンパ腫の診断と分類 .....	17
4.2. 病期分類基準 .....	17
4.2.1. 臓器浸潤の定義 .....	17
4.2.2. パルキー病変 .....	18
4.3. 用語 .....	18
4.3.1. 生着・不生着 .....	18
4.3.2. 悪性リンパ腫効果判定基準 .....	18
4.3.3. HAARTにより HIV 感染のコントロールが可能なもの .....	20
4.3.4. 活動性の日和見感染症を合併していないこと .....	20
5. 患者選択基準 .....	22
5.1. 患者選択基準 .....	22
5.1.1. 仮登録 .....	22
5.1.2. 本登録 .....	22
5.1.2.1. 本登録の適格基準 .....	22
5.1.2.2. 本登録の除外基準 .....	22
6. 登録 .....	23
6.1. 登録の手順 .....	23
6.1.1. 仮登録 .....	23
6.1.2. 本登録 .....	23
6.1.3. 登録に際しての注意事項 .....	23
7. 治療計画と治療変更基準 .....	24
7.1. プロトコール治療 .....	24
7.1.1. 前処置療法 .....	24
7.1.2. 幹細胞の輸注 .....	24
7.1.3. HIV コントロールのための併用薬剤について .....	24
7.1.3.1. 抗 HIV 薬の組み合わせ .....	24
7.1.3.2. HAART 療法など抗 HIV 療法の変更基準 .....	25
7.2. 薬剤投与における体重および体表面積の決定 .....	25
7.3. プロトコール治療中止・完了基準 .....	25
7.3.1. プロトコール治療完了の定義 .....	25
7.3.2. プロトコール治療中止の基準 .....	25
7.4. プロトコール治療変更に関する相談 .....	25
7.5. 推奨治療 .....	26
7.5.1. 自己末梢血幹細胞移植に関する併用療法・支持療法 .....	26
7.5.2. 放射線療法 .....	27
8. 予期される有害事象 .....	28
8.1. 有害事象の評価 .....	28
8.1.1. レジメン関連毒性 .....	28
8.2. 予期される有害事象 .....	28
8.2.1. 自己末梢血幹細胞移植により予期される薬物有害事象 .....	28