

200932003A

平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
(H19-エイズ-一般-003)

HAART 時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリ
ンパ腫に対する多面的治療戦略開発に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡田 誠 治

(熊本大学エイズ学研究センター 教授)

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I.	総括研究報告書	
	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対する 多面的治療戦略開発に関する研究	-----1
	岡田 誠治	
II.	分担研究報告書	
	1) エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き作成	-----5
	味澤 篤	
	2) HAART 時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫 に対する多面的治療戦略開発に関する研究	-----9
	一本邦におけるエイズ関連脳原発悪性リンパ腫— 永井 宏和	
	3) 日本人リンパ腫治療成績検討、分子標的療法の確立と 日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化	-----17
	照井 康仁	
	4) 未治療の HIV 関連 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫に対する 抗レトロウイルス療法併用 R-CHOP 療法の有用性に関する 多施設共同臨床第 II 相試験	-----23
	田沼 順子	
	5) エイズ合併リンパ腫の分子標的治療法開発に関する研究	-----27
	渡邊 俊樹	
	6) B 細胞腫瘍化の主因である EBV を標的にした治療法開発	-----37
	駒野 淳	
	7) EB ウイルスによるリンパ腫発症モデルの開発	-----43
	藤原 成悦	
	9) エイズ関連悪性リンパ腫発症マウスモデルの確立	-----49
	岡田 誠治	
	(資料) エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き	-----55
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----73

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対する 多面的治療戦略開発に関する研究

研究代表者 岡田 誠治 熊本大学エイズ学研究センター予防開発分野 教授

研究要旨 エイズ関連悪性リンパ腫は世界的にも日本国内でも増加している。エイズリンパ腫は、治療困難例が多いこともあり、エイズ患者の長期予後を大きく規定するが、未だに標準的な治療法は確立していない。そこで、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立と新規治療法の開発を目指した研究を行った。本年度は、「エイズリンパ腫治療の手引き」を公開しエイズリンパ腫治療の日本全国レベルの多施設共同研究を立ち上げた。また、病態解析に基づいた治療薬のスクリーニングとエイズリンパ腫発症・治療モデルの開発を行った。エイズリンパ腫の治療法確立のためには、今後も長期的視野に立った多面的治療戦略の展開が必要である。

研究分担者：

渡邊 俊樹

（東京大学大学院新領域創成科学研究科教授）

味澤 篤

（東京都立駒込病院 感染症科）

永井 宏和

（国立病院機構名古屋医療センター 部長）

藤原 成悦

（国立成育医療センター研究所 部長）

照井 康仁

（癌研究会癌研有明病院血液腫瘍科 癌化学療法
センター臨床部 血液腫瘍科担当部長）

田沼 順子

（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療開
発研究センター 厚生労働技官）

駒野 淳

（国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研
究官）

研究協力者：

小田原 隆

（東京大学医科学研究所附属病院 講師）

上平 朝子

（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 医長）

四本 美保子

（東京医大附属病院臨床検査科 助教）

萩原 将太郎

（国立国際医療センター 血液内科 医長）

竹内 賢吾

（癌研究会癌研究所病理部 研究員）

片野 晴隆

（国立感染症研究所感染病理部 室長）

A. 研究目的

HAART 導入後エイズが慢性疾患化した現在、エイズ関連悪性リンパ腫（以下エイズリンパ腫）はエイズ患者の長期予後を規定する最重要因子のひとつとなった。エイズリンパ腫は難治性・再発性であり、有効な標準的治療法は確立していない。従って、エイズリンパ腫の標準的な治療法の

確立と治療抵抗性エイズリンパ腫に対する有効な新規治療法の開発は、エイズ対策として厚生労働行政上急務である。本研究では、エイズと悪性リンパ腫治療の最前線に立つエイズ治療専門医・血液化学療法専門医と基礎研究者が有機的に提携し、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療プログラムの確立と新規治療薬の開発を軸に多面的治療戦略を展開する。

B. 研究方法

研究は、相互に関連のある3つの大きな柱を軸に研究を展開した。

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化プログラムと新規サルベージ療法開発に関する研究

エイズリンパ腫は予後不良であり、海外で開発されたエイズリンパ腫治療プロトコルは、必ずしも日本人に適したものではない。そこで、日本におけるエイズリンパ腫の発生状況と治療状況を把握し、専門家により日本人に最適化された標準的治療法の「治療の手引き」を策定し、その普及を図る。合わせて標準的プロトコルを作成して、多施設共同治験を行う。また、病態解析に基づいた新規分子標的療法とサルベージ療法の考案と研究段階にある治療法の有効性を検討し、日本人エイズリンパ腫に有効な治療最適化プログラムを構築することを長期目標としている。

柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

日本人エイズリンパ腫の臨床病理学および分子生物学的解析を通して、リンパ腫発生の分子メカニズムおよび化学療法耐性細胞出現の分子機構解明を試みる。また、予後因子として様々な遺伝子の関与を解析し、臨床にフィードバックする。マイクロアレイ、miRNA解析等による分子病態解析・発症機序解析に基づいたエイズリンパ腫の新たな分子標的療法と発症予防法の開発を目指す。また、研究段階にある治療法(NF- κ B 阻害薬、JAK・MEK 阻害剤、Statin系薬剤、免疫療法等)の有効性を検討し、病態解析に基づいた新規分子標的療法と発症予防法の開発を目指す。

柱3 エイズリンパ腫再現マウスモデルの開発と治療法開発への応用

高度免疫不全マウス体内でヒト造血・免疫系を構築する系及びリンパ腫細胞が生着する系(ヒト化マウス)を用いて日和見エイズリンパ腫発生を

再現する「エイズリンパ腫再現マウスモデル」を樹立し、その分子病態の解析から新たな治療法の開発及び治療法の標準化に資する。また、リンパ腫モデルマウスを用いた治療薬の評価法を確立する。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料及び動物を用いた研究では、各施設の必要な委員会の承認を得た上で、規則に従い実施する。ヒト臍帯血・末梢血・手術標本を使用した研究では、医師により本研究の趣旨を説明し、同意を得られた方のみ同意書に署名をいただいた上で試料を採取する。試料は匿名処理を行うため個人情報が流出することはなく、同意の撤回を可能にするなど人権擁護上の配慮を行っている。エイズ関連悪性リンパ腫の治療に関する多施設共同治験においては、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守してプロトコルを作成し、各共同臨床研究機関の倫理委員会の承認を得た上で、規則に従い実施する。

C. 研究結果

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化プログラムと新規サルベージ療法開発に関する研究

平成19年度のエイズ拠点病院369施設、血液研修指定病院502施設(重複209施設)へのアンケート調査での結果、エイズリンパ腫の症例は53施設が経験していたが、ほとんど施設が1-2例の少数例で、そのような施設では治療法の選択に苦慮しており、標準的な治療法の確立と治療指針の策定を強く希望していた。そこで、味澤を中心としたワーキンググループにより「エイズリンパ腫治療の手引き」を作成した。昨年度、日本血液学会及び日本エイズ学会などにおいて専門家からの意見聴取を行った。これらの結果をもとに「エイズリンパ腫の治療の手引き」を作成して公開し、WEB上でも閲覧可能なものとした。この分野の進歩は速いため、今後継続的にUp-to-dateな改定を行っていく予定である。

(<http://jaids.umin.ac.jp/journal/2009/20091102/20091102108125.pdf>)

日本人エイズリンパ腫の最適化された治療プログラム作成のために全国規模の臨床治験を行うためのワーキンググループを立ち上げ、エイズリンパ腫で最も多いび慢性大細胞性リンパ腫と

治療抵抗性リンパ腫の治療に関する全国規模多施設共同試験を開始した。参加施設は、エイズ診療拠点病院・ブロック拠点病院を中心に 11 施設が登録され、事務局とデータセンターが国立病院機構名古屋医療センター（臨床研究センター）内に設置された

本邦におけるエイズ関連原発性脳リンパ腫の現状についての調査を行った。2002-2008 年に発症した 23 症例中、3 年生存率は 64%であった。治療には HAART と全脳放射線照射が有効であり、白質脳症の合併は長期生存例の 21%に合併するのみであった。本邦においては、諸外国よりエイズ関連原発性脳リンパ腫の予後が良好であることが示唆された。

柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

エイズリンパ腫と EBV 陽性 LCL 細胞株では、NF- κ B が強発現し NF- κ B 阻害剤が有効であることが確認された。また、保存検体を用いた miRNA 解析が可能であることが判明した。リンパ腫は検体収集と保存が困難なため、パラフィンブロックの少量検体や凍結保存検体を用いた miRNA 解析が可能なのは、今後エイズリンパ腫の分子病態解析に極めて有用である。

柱3 エイズリンパ腫再現マウスモデルの開発と治療法開発への応用

新たな高度免疫不全マウスを用いてヒトの造血・免疫系を構築したマウス（ヒト化マウス）を樹立した。「ヒト化マウス」に EBV を感染させることにより、潜伏感染とリンパ増殖性疾患のモデルを確立し、T 細胞の機能が EBV 感染細胞の増殖抑制に重要であることを示した。また、リンパ腫細胞株を移植した悪性リンパ腫のマウスモデルを作成し、NF- κ B 阻害剤などの薬剤の効果を判定可能なエイズリンパ腫治療モデルを樹立した。

D. 考察

本邦においてもエイズリンパ腫症例が増加していること、各施設が治療に苦慮していることが判明したため、「エイズリンパ腫治療の手引き」を作成した。日本人エイズリンパ腫の症例が少ないため、世界の状況を参考に現時点で最良と思われる治療法を示したが、今後症例を蓄積して、日本人に最適化された治療法を継続的に提示していくことが必要である。また、エイズリンパ腫で

最も多いび慢性大細胞性リンパ腫と治療抵抗性リンパ腫の多施設共同試験を開始した。本研究により治療上の問題点が抽出され、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立に大きく寄与することが期待できる。また、エイズリンパ腫の病態解析とそれに基づいた新規治療法の開発にはエイズリンパ腫の検体収集が必要であり、多施設共同研究はその母体として機能することも期待される。

エイズリンパ腫発症には EBV の関与が指摘されていることから、EBV によるエイズリンパ腫発症マウスモデルと EBV 陽性 LCL 細胞株を作成し、病態解析とこれらを標的とした治療薬開発を行っている。近年 EBV が関与しないエイズリンパ腫が増加していることから、EBV 陽性例と陰性例の遺伝子プロファイルの比較を行い、エイズリンパ腫の再分類と病態解明に資することが必要であろう。また、マウスモデルは、エイズリンパ腫研究と治療法開発において非常に有用なツールとなりうる。今後も、多施設臨床試験を中心に、エイズリンパ腫の多面的治療戦略を展開することが必要である。

E. 結論

日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療プログラムの確立と新規治療薬の開発を軸に多面的治療研究を展開した。本年度は、エイズリンパ腫の「治療の手引き」を公開し、全国レベルの多施設共同試験を開始した。また、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、NF- κ B 阻害剤の有用性についての知見を得るなどの研究の進展が認められた。

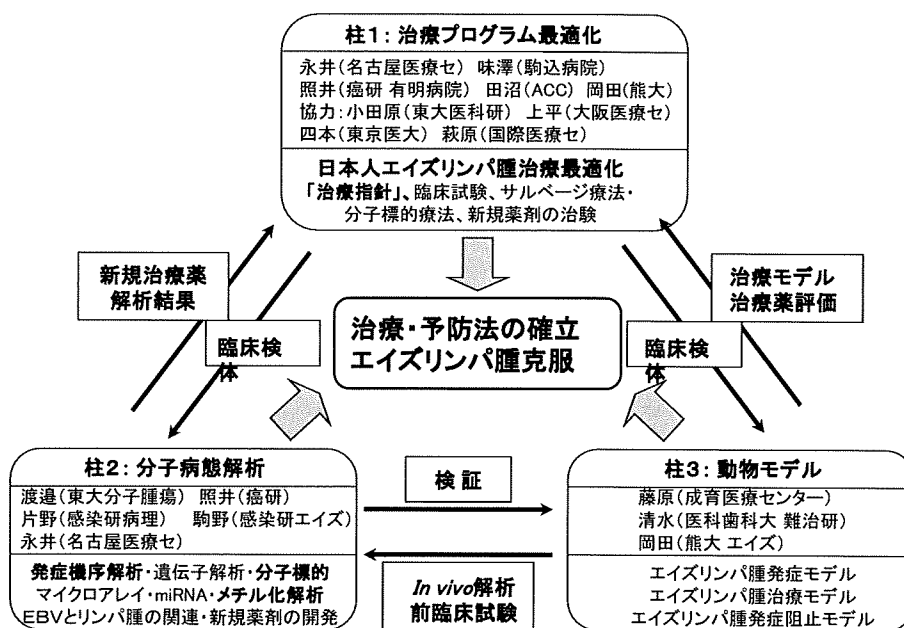
F. 健康危機情報

該当なし

図1. 日本人エイズ関連悪性リンパ腫の克服

	柱1: 最適化治療プログラム [永井、味澤、田沼、照井、岡田] 研究協力: 小田原(医科研病院)、上平(大阪医療セ)、四本(東京医大)、萩原(国際医療セ)	柱2: 分子病態解析 [渡邊、照井、片野、駒野、永井] 研究協力: 竹内(癌研有明病院)	柱3: 動物モデル [藤原、清水、岡田]
19年度	・日本人エイズリンパ腫の現状と治療成績検討 ・分子標的療法(抗CD20/22)	・がん関連遺伝子のメチル化解析 ・遺伝子多型(CD20, FcγIIIa)解析 ・リンパ腫症例の遺伝子解析 ・臨床検体の収集計画	・EBV持続感染系の確立 ・エイズリンパ腫モデルマウス ・薬物治療モデルの開発
20年度	・日本人エイズリンパ腫の治療指針の作成 ・日本人エイズリンパ腫の最適化治療プログラムの臨床試験開始 ・サルベージ療法の提言	・EBVとエイズリンパ腫の関連 ・分子標的療法の機序と副作用解析 ・リンパ腫症例の遺伝子解析	・EBVによるリンパ腫発症モデル ・エイズリンパ腫モデルを用いた新規治療法の開発
セミナー開催による研究成果の公開と社会還元			
21年度	・び慢性大細胞性リンパ腫の全国規模多施設共同試験 ・サルベージ療法の臨床試験開始 ・「治療の手引き」の公開	・エイズリンパ腫発症機序の分子生物学的解析 ・エイズリンパ腫中央診断と検体収集システム構築の検討 ・病態解析に基づく新規治療薬のデザイン	・エイズリンパ腫発症モデルマウスの樹立 ・エイズリンパ腫治療モデルを用いた新規治療薬の開発 ・エイズリンパ腫発症阻止マウスモデルの作成
研究成果発表会開催による研究成果の公開と社会還元			
成果: エイズリンパ腫治療法の確立、新規治療薬の開発			
長期的成果: 患者救済と医療費削減			

図2. 研究ネットワーク



エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き作成

分担研究者 味澤 篤 都立駒込病院感染症科 部長

研究要旨 Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) に関連した非ホジキン悪性リンパ腫 (AIDS-related non-Hodgkin lymphoma、ARNHL) の経験のない血液科医師および human immunodeficiency virus (HIV) 担当医師を対象にエイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引きを作成した。ARNHL が非 HIV 感染者における非ホジキン悪性リンパ腫とどのような点で異なり、その治療方針はどうあるべきかを総論的に記載した。

A. 作成目的

UNAIDS(Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)の推定では、現在世界で 3,340 万人の HIV-1 感染者がおり、年間 270 万人が新たに感染し、200 万人が死亡している(2008 年末)。一方、本邦における HIV-1 感染者は増加の一途をたどり 2008 年度の HIV-1 感染者とエイズ患者の新規発生件数は 1557 件となっている。近年、多剤併用療法 (HAART: Highly active antiretroviral therapy)の普及により HIV-1 感染者の日和見感染の発現頻度は減少し、HIV-1 感染者の予後は劇的に改善しているが、代わって悪性腫瘍の合併増加が問題となっている。

AIDS 非ホジキン悪性リンパ腫 (AIDS-related non-Hodgkin lymphoma、ARNHL) は AIDS 指標疾患として位置づけられており、HIV-1 感染者の 5-20%は生涯にエイズリンパ腫を合併するため、その長期予後を規定する最重要因子とされている。永井らは、全国の血液研修施設とエイズ拠点病院へのアンケート調査を行い、回答のあった 349 施設中 143 施設(41%)で ARNHL を経験していると報告した (Int J Hematol 87:442,2008)。また、HIV-1 感染の診断がされおらず ARNHL で発症して血液科を訪れる「いきなりエイズ」の症例もあることから、ARNHL は血液専門医が遭遇する可能性の高い疾患となっている。しかし、ARNHL の施設当たりの

症例経験数が少なく、難治性再発性でエイズ特有の合併症も多く、標準的な治療法が確立していないことから、本邦における ARNHL の標準的治療法の確立は急務である。

B. 作成方法

手引きは、厚生労働省エイズ対策研究事業「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対する多面的治療戦略開発に関する研究」班のワーキンググループで、ARNHL の経験の少ない血液専門医と HIV-1 感染者担当医を対象に作成した。特に ARNHL 治療時に注意が必要な抗 HIV-1 薬と抗悪性腫瘍薬の併用上の注意や ARNHL の特徴、エイズ特有の合併症に重点をおいて解説した。

平成 20 年度にワーキンググループを立ち上げた。メンバーは、主にエイズリンパ腫の臨床経験豊富なエイズ・血液専門医と悪性リンパ腫を専門とする血液専門医により構成した。平成 20 年度中に 3 回の会合を行ってたたき台を作成した。また、日本血液学会教育講演と日本エイズ学会シンポジウムにおいてたたき台を配布し、広く意見を求めた。これらの意見をもとに、日本人 AIDS 非ホジキン悪性リンパ腫治療における標準的な治療法について解説した「エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き Ver 1.0」を作成し、日本エイズ学会誌に公表した。内容は、WEB

上でも閲覧可能なものとした。
(<http://jaids.umin.ac.jp/journal/2009/20091102/20091102108125.pdf>)

表 1. ワーキンググループメンバー

名前	所属
味澤篤	都立駒込病院感染症科
永井宏和	名古屋医療センター臨床研究センター
小田原隆	東京大学医科学研究所感染免疫内科
照井康仁	癌研究会有明病院癌化学療法センター
上平朝子	大阪医療センター免疫感染症科
四本美保子	東京医科大学臨床検査医学科
萩原将太郎	国立国際医療センター血液内科
岡田誠治	熊本大学エイズ学研究センター

C. 研究結果

エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き Ver. 1.0 を作成し、日本エイズ学会誌に公表した。

また、平成 20 年度に本研究班を中心に日本人エイズリンパ腫の最適化された治療プログラム作成のために全国規模の臨床治験を行うためのワーキンググループが立ち上がり、エイズリンパ腫で最も多いび慢性大細胞性リンパ腫と治療抵抗性リンパ腫の全国規模多施設共同試験を平成 21 年度から開始した。これらのプロトコール作成にあたっては、化学療法中の HAART、日和見感染症の治療等の部分で「治療の手引き」を有効に活用した。

D. 考察

ARNHL は標準治療法が確立しておらず、明確なガイドラインはない。British HIV Association の「HIV Associated Malignancies」、National Cancer Institute のホームページ「AIDS-Related Lymphoma Treatment」および National Comprehensive Cancer Network の「Non Hodgkin's Lymphoma」を参考に日本人 ARNHL に最適化された治療手引きを作成した。今後の国内外でのエビデンスを基に、適宜修正していく必要がある。したがって今回の手引きは、ARNHL が非 HIV 感染者における非ホジキン悪性リンパ腫とどのような点で異なり、その治療方針はどうあるべきかを総論的に記載した。

E. 結論

日本国内での ARNHL の診療・治療に有用と考えられる。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanebe T, Uehira T, Uchiyama H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kanbe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, and Okada S; Whole Brain radiation alone produces favorable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol* in press
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 (ARNHL) 治療の手引き Ver 1.0 日本エイズ学会誌 11(9):108-120,2009
3. 味澤篤. HIV 感染症とエイズの診断基準. 日本内科学会雑誌 98(11):2767-2773,2009
4. 味澤篤. HAART に見られる副作用とその対策. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 65 HIV 感染症と AIDS, pp156-164. 最新医学社 (大阪)、2010 年
5. 味澤篤. HIV 関連悪性腫瘍—Kaposi 肉腫/非ホジキンリンパ腫/肛門がん/Hodgkin リンパ腫/肝臓がん/肺がん. がん診療パーフェクト 基礎知識から診断・治療の実際まで. 羊土社 (東京) pp333-338, 2010
6. 味澤篤. HIV 関連悪性腫瘍—非ホジキンリンパ腫. がん診療パーフェクト 基礎知識から診断・治療の実際まで. 羊土社 (東京)

学会発表

(国内学会)

- 1) 蟹沢充、柳澤如樹、菅沼明彦、今村顕史、味澤篤. HIV 感染症に合併し、ABVd 療法が有効であったホジキンリンパ腫の一例. 第 23 回日本エイズ学会学術集会総会、2009 年 11 月 26-28 日、名古屋
- 2) 浅畑さやか、柳澤如樹、菅沼明彦、今村顕史、味澤篤. HIV 感染症に合併した Multicentric castleman disease の 3 例についての臨床的検討. 第 23 回日本エイズ学会学術集会総会、2009 年 11 月 26-28 日、名古屋
- 3) 関谷紀貴、今村顕史、柳澤如樹、菅沼明彦、味澤篤. 内臓病変を有する HIV 関連カポジ肉腫の治療と転帰に関する臨床的検討. 第

23 回日本エイズ学会学術集会総会、2009 年 11 月 26-28 日、名古屋

(国際学会)

- 1) NAOKI YANAGISAWA, MINORU ANDO, ATSUSHI AJISAWA, AKIFUMI IMAMURA, AKIHIKO SUGANUMA, KEN TSUCHIYA, KOSAKU NITTA, Use of Protease Inhibitors and Kidney Tubular Injury without Glomerular Abnormalities in HIV-infected Patients, Infectious Diseases Society of America 47th Annual Meeting, Philadelphia, 2009

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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対する 多面的治療戦略開発に関する研究 —本邦におけるエイズ関連脳原発悪性リンパ腫—

分担研究者 永井 宏和 国立病院機構名古屋医療センター 部長

研究要旨 HAARTが導入され AIDS defining illness である中枢神経原発リンパ腫(PCNSL)の予後は改善したとの報告がされているが、当該疾患に対する治療法の確立はなされていない。当研究班ではエイズ関連 PCNSL の全国の後方視的検討を行い、HAART 時代における臨床成績を解析するとともに生存に影響する臨床因子の同定を行った。多変量解析にて 30Gy 以上の全脳照射による治療が生存に有意に寄与することが明らかとなった。また、全身状態が良好であることも予後良好である傾向があることが示唆された。当該疾患はきわめて予後不良の疾患とされてきたが、HAART 時代においては治癒目的の全脳照射を行うことで長期予後改善が期待されることが示唆された。

A. 研究目的

HAARTが広く導入され、AIDS-defining illness (ADI)としての日和見感染の頻度は劇的に減少してきている状況において、エイズリンパ腫は ADIとして最も頻度の高い疾患となってきている。エイズリンパ腫のなかで中枢神経原発悪性リンパ腫(PCNSL)は非常に予後不良の疾患であることが知られており、発症からの平均生存期間は3カ月以内とされてきた。HAART 導入以来、欧米では発生頻度の低下と予後の改善が報告されている。しかし、本邦の疫学統計では PCNSL の発生頻度の減少傾向はない。また、国際的な研究においてもその至適治療法は確立しておらず、化学療法・放射線療法の選択は現場の医療に任されている状況である。当研究班では本邦におけるエイズ関連 PCNSL の診療の実情を調査することにより、当疾患の診療実態と治療成績を解析できると仮定し、全国調査を行った。

B. 研究方法

対象：2002年1月から2008年12月に全国のエイズ拠点病院の12施設に受診した初発のエイズ関連 PCNSL 患者を全例連続的に登録

した (retrospective cohort study)。

収集臨床データ

患者背景：性別、PCNSL 診断時の年齢、ECOG scale での performance status (PS)、CD4 数、HIV ウイルス量、ADI の既往の有無、合併している Opportunistic diseases、神経学的症状 (認知障害、運動障害 CTCAE ver.3.0 にて評価)

診断法：生検・画像診断・脳脊髄液の EBV のゲノム検出・剖検

治療法：化学療法・放射線療法 (照射量)

治療効果：完全寛解・部分寛解・不変・進行
放射線治療後の白質脳症発症の有無：CTCAE ver.3.0 にて評価

最終追跡時生存者の PS、神経症状

Primary endpoint：全生存に影響を与える臨床因子の同定

統計解析：全生存にたいする各臨床因子は univariate、multivariate Cox 回帰解析を用いて解析。生存率は Kaplan-Meier 法にて解析。使用解析 software は STATA 10.0 (STATA CORP LP, College Station, TX,

USA)。

(倫理面への配慮)

後方視的研究であり、個人の特定につながる情報は収集していない。

C. 研究結果

症例:2002年1月から2008年12月の6年間に新規発症したエイズ関連PCNSLが23症例登録された。年齢の中央値は41歳(21-60)。96%(22/23)が男性。

1. 患者背景

性別,	n (%)
Male	22 (96%)
Female	1 (4%)
年齢 (years)	
Median	41
Range	21-60
AIDS diagnosed before PCNSL, n (%)	12 (52 %)
Jiroveci 肺炎	6
サイトメガロ感染症	2
カンジダ症	3
クリプトコッカス症	1
PCNSL 発症前の HAART 療法, n (%)	7 (30%)
PCNSL 発症時の日和見疾患, n (%)	15 (65%)
PCNSL 発症時 CD4+ 細胞数(cells/ml)	
Median	22
Range	1-657
PCNSL 発症時の HIV ウイルス量 (copy/ml)	
Median	77000
Range	0-1.23x10 ⁷
PCNSL 発症時の PS,	n (%)
0	2 (7%)
1	4 (17%)
2	4(17%)
3	5 (22%)
4	8(35%)
PCNSL 発症時の認知障害と運動障害 (≥grade 3)	n(%)
	12 (52%)
診断法,	n (%)
生検	8 (35%)
画像診断のみ	3(13%)

剖検 1 (4%)

CSF EBV 陽性(PCR) 11(48%)

PCNSL 診断後 HAART を開始された症例, n (%)
21 (91%)

2. 単変量解析

年齢 (40 未満 vs. 40 以上)、PS (0-2 vs. 3-4)、CD4 数(50 以上 vs. 50 未満)、エイズの既往 (— vs. +)、日和見疾患の合併(— vs. +)、HAART 治療歴(— vs. +)、HIV ウイルス量 (1x10⁵ を超える vs. 以下)、神経障害(— vs. +)、治療 (30Gy 以上の全脳照射:WBRT vs. その他)、初期治療の効果 (CR/PR vs. SD/PD)について単変量解析を行い、log-rank test にて評価した。良好な PS(0-2)群と 30Gy 以上の全脳照射群が 全生存に対し有意な予後良好因子となった。

3. 多変量解析

単変量解析で全生存に影響を及ぼすことが示唆された年齢、PS、治療法について多変量解析を行った。表 1 に示すように 30Gy 以上の全脳照射治療群が統計的な有意差で抽出された。

4. 生存曲線

登録全症例の全生存曲線を示す。登録全患者の 3 年全生存率は観察中央期間 20 カ月で 64% (95% CI, 41.0 - 80.3%) であった。多変量解析で全生存に影響を与えることが示唆された PS (0-2 群 vs. 3-4 群と治療法 (30Gy 以上の WBRT 群 vs. それ以外の治療群)の臨床指標による生存曲線の比較を図 2 と図 3 に示す。Log-rank test で有意差を持って PS 良好群が PS 不良群に対し、WBRT 治療群がその他の治療法群に対し良好な全生存を示した。

5. 白質脳症

全脳照射(30Gy 以上)にて治療を受け 12 カ月以上生存した 12 症例に対し中枢神経への放射線療法の晩期合併症である白質脳症の発症を検討した。3 例に grade 2 以上(CTCAE ver. 3.0)を認めたが、8 例では白質脳症の合併は認められなかった。

D. 考察

エイズ関連の PCNSL はきわめて予後不良の疾患とされていた。しかし、HAART が導入されてからその頻度の低下と予後の改善が報告されている。今回のわれわれの本邦における retrospective cohort study(2002-2008 年、HAART 時代)においても 23 症例の解析で 3 年生存率 64%と比較的良好な生存を示した。殆どの症例が放射線療法にて治療されていた。多変量解析にて治療法で 30Gy 以上の全脳照射群が有意な予後良好因子となった。また、多変量解析では統計学的に有意差は検出できなかったが PCNSL 診断時の PS 良好群も予後良好因子の可能性が示唆された。また、全脳照射の晩期合併症と考えられる白質脳症は grade 2 以上では 25%の発症であり、比較的頻度は高くはなかった。エイズ関連 PCNSL の至適療法が放射線療法単独であるか化学療法の併用が必要であるかはいまだ明らかになっていないが、今回の研究から全身状態良好な症例では治癒目的の全脳照射単独にて長期の予後が期待できることが示唆された。

E. 結論

エイズ関連 PCNSL は、HAART 時代において治療成績は向上しており、特に PS 良好で全脳照射(30Gy 以上：治癒目的)を受けた症例は長期の生存が得られる傾向にある。HIV 感染者のスクリーニング、注意深い経過観察により当疾患を全身状態が悪化する前に早期に診断できれば、治癒目的の全脳照射にて良好な予後が得られる可能性が高い。

F. 健康危機情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kanbe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S. Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. Eur J Haematol (Epub ahead of

print) 2010

- 2) Hagiwara K, Li Y, Kinoshita T, Kunishima S, Ohashi H, Hotta T, Nagai H. Aberrant DNA methylation of the *p57KIP2* gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. Leukemia Res. 34 (1): 50-54, 2010
- 3) Kubota T, Moritani S, Yoshino T, Nagai H, Terasaki H. Correlation of autoantibodies and CD5+ B cells in ocular adnexal marginal zone B cell lymphomas. J Clin Pathol. 63(1):79-82, 2010.
- 4) Terasawa T and Nagai H. Current clinical evidence on interim FDG-PET for advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma to predict treatment outcomes. Leukemia Lymphoma. 50(11); 1750-1750, 2009
- 5) Ohashi H, Arita K, Fukami S, Oguri K, Nagai H, Yokozawa T, Hotta T, Hanada S. Two rare MPL gene mutations in patients with essential thrombocythemia. Int J Hematol. 90(3); 431-432, 2009
- 6) Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, Nihashi T, Nagai H. 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. J Clin Oncol 27(11); 1906-1914, 2009
- 7) 永井宏和 リンパ系腫瘍—新 WHO 分類 (第 4 版) はどのように変わったか—成熟 B 細胞腫瘍臨床血液, 50(4); 244-252, 2009

- 8) 味澤篤、永井宏和、小田原隆、照井康仁、上平朝子、四本美保子、萩原將太郎、岡田誠治. エイズ関連非ホジキンリンパ腫 (ARNHL) 治療の手引き Ver 1.0 日本エイズ学会誌、11(9); 108-120, 2009
- 9) 永井宏和 悪性リンパ腫治療の進歩—限局期症例は治癒可能か— Current Therapy, 27(8); 23-26, 2009
- 10) 永井宏和 難治性悪性リンパ腫の治療戦略—再発・治療抵抗性濾胞性リンパ腫—血液フロンティア、20(2); 21-28, 2010
- 11) 永井宏和 リツキシマブ導入後の B 細胞性腫瘍治療—未治療 B 細胞性リンパ腫治療におけるリツキシマブの有用性：国内一般診療データに基づく検討血液・腫瘍科、60(1); 6-10, 2010
- 12) 永井宏和 現場で役立つ血液腫瘍治療プロトコール集「低悪性度非ホジキンリンパ腫」pp98-113, 直江知樹編、医薬ジャーナル社、2009 年
- 13) 永井宏和 2010-2011 EBM 血液疾患の治療「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は、胚中心 B 細胞(GCB)と活性型 B 細胞(ABC)型で治療方針をかえるべきか？」pp301-306, 金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神田嘉伸編、中外医学社、2009 年
- 14) 永井宏和 悪性リンパ腫治療マニュアル。「ホジキンリンパ腫—限局期ホジキンリンパ腫」pp177-181, 飛内賢正、堀田知光、木下朝博編、南江堂 2009 年
- 15) 永井宏和 悪性リンパ腫治療マニュアル。「ABVD 療法」pp285-287, 飛内賢正、堀田知光、木下朝博編、南江堂 2009 年
- 16) 永井宏和 インフォームドコンセントのための図説シリーズ「悪性リンパ腫」改訂版 病気のひろがり (臨床病期) pp20-23, 堀田知光編、医薬ジャーナル (大阪) 2009 年
- 学会発表 (国際学会)
- 1) Nagai H, Kusumoto S, Sawada K, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Omachi K, Ogura M, Hotta T. Phase II study of cladribine with rituximab (R-2-CdA) therapy in patients with relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 29-June 2 2009, Orlando, USA
- 2) Iida S, Nagai H, Okamoto S, Chou T, Takatoku M, Hotta T. A Phase I/II Clinical Study to Investigate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Lenalidomide with/without Dexamethasone in Japanese Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 14th Congress of European Hematology Association, June 4-7 2009, Berlin, Germany
- 3) Aoki E, Oki Y, Kihara R, Kato C, Yokozawa T, Kagami Y, Taji H, Yamamoto K, Ohashi H, Nagai H, Morishima Y. Patterns of Relapse and Value of Surveillance Procedures in Patients with Diffuse Large Cell Lymphoma (DLBCL) who Achieve a Complete Remission (CR). Pan-pacific lymphoma conference 2009, June 22-26, 2009, Hawaii, USA
- 4) Ogura M, Uchida U, Ando K, Ohmachi K, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K. Bendamustine Is Highly Effective for Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma

(B-NHL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL):
Final Results of a Japanese Multicenter Phase II
Study. 41th Annual Meeting of the American
Society of Hematology, December 5-8, New
Orleans, USA

- 5) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S,
Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa
T, Watanabe A, Konishi M, Saito S, Takahama
S, Tateyama M, Okada S. Whole Brain
Radiation Alone Brings the Favorable
Outcomes for AIDS Related Primary Central
Nervous System Lymphoma (PCNSL)
Especially with Good Performance Status in the
HAART Era. 41th Annual Meeting of the
American Society of Hematology, December
5-8, New Orleans, USA

(国内学会)

- 1) 鈴木康裕、横澤敏也、木原里香、青木恵津
子、加藤千明、永井宏和。発熱性好中球減少
症を呈した血液疾患患者に対するイトラコ
ナゾール注射薬による経験的治療の有効性
と安全性の検討。第 83 回日本感染症学会総
会、4 月 23-24 日 2009、東京
- 2) 蓮尾隆博、井本直人、鈴木康裕、木原里香、
青木恵津子、加藤千明、横澤敏也、大橋春
彦、森谷鈴子、市原周、濱口元洋、堀田知
光、永井宏和。濾胞性リンパ腫病変を伴った
intermediate BL/DLBCL の一例。第 49 回日
本リンパ網内系学会総会、7 月 10-11 日 2009、
淡路、兵庫
- 3) 永井宏和。リンパ腫疾患単位の鑑別診断上
の問題点と治療選択－Low-grade B-cell
lymphoma 第 49 回日本リンパ網内系学会総
会、7 月 10-11 日 2009、淡路、兵庫
- 4) 木原里香、井本直人、鈴木康裕、木原里香、
青木恵津子、加藤千明、横澤敏也、大橋春

彦、濱口元洋、堀田知光、永井宏和。マン
トル細胞リンパ腫の治療成績の後方視的解析。
第 49 回日本リンパ網内系学会総会、7 月
10-11 日 2009、淡路、兵庫

- 5) Kojima Y, Odawara T, Hagiwara S, Ajisawa A,
Yotsumoto M, Miyakawa T, Uehira T, Uchiumi
H, Herai Y, Konishi M, Saito S, Takahama S,
Tateyama M, Okada S, Nagai H. Actual status
of AIDS related PCNSL in Japan
第71回日本血液学会学術集会、10月23-25日
2009、京都
- 6) Nagai H, Kusumoto S, Sawada K, Yamaguchi
M, Takayama N, Kinoshita K, Motoji T,
Okamoto M, Ohyashiki K, Kosugi H, Ohnishi
K, Ohmachi K, Ogura M, Hotta T. Phase II
study of cladribine with rituximab in relapsed
indolent B-cell non Hodgkin's lymphoma
第 71 回日本血液学会学術集会、10 月 23-25
日 2009、京都
- 7) Hagiwara K, Li Y, Kinoshita T, Kunishima S,
Hotta T, Nagai H. Detection of p57KIP2 gene
methylation is useful marker for MRD in
DLBCL
第 71 回日本血液学会学術集会、10 月 23-25
日 2009、京都
- 8) Chou T, Iida S, Okamoto S, Nagai H, Hatake K,
Murakami H, Takagi T, Shimizu K, Takatoku
M, Hotta T. Phase I/II study of Lenalidomide ±
Dex in Japanese Patients with Rel/Ref Multiple
Myeloma
第 71 回日本血液学会学術集会、10 月 23-25
日 2009、京都
- 9) Suzuki Y, Moritani Y, Imoto N, Kihara K,
Aoki E, Kato C, Yokozawa T, Ohashi H,
Hamaguchi M, Ichihara S, Hotta T, Nagai H.

The difference of clinical outcome between
Burkitt lymphoma and intermediate
BL/DLBCL

第 71 回日本血液学会学術集会、10 月 23-25
日 2009、京都

- 10) Imoto N, Yokozawa T, Suzuki Y, Kihara R,
Aoki E, Kato C, Ohashi H, Hamaguti M, Hotta
H, Nagai H. Clinical Outcome of
hyperleukocytosis in adult acute myeloid
leukemia: single institute experience
第 71 回日本血液学会学術集会、10 月 23-25
日 2009、京都
- 11) Kihara R, Aoki E, Imoto N, Suzuki Y, Kato C,
Yokozawa T, Ohashi H, Hamaguchi M, Hotta T,
Nagai H. Bloodstream infections in patients
with lymphoid malignancy
第 71 回日本血液学会学術集会、10 月 23-25
日 2009、京都
- 12) Ohashi H, Arita A, Oguri K, Yokozawa T,
Nagai H, Hamaguchi M, Hanada S, Hotta T.
Mutation analysis of the MPL gene in patients
with essential thrombocythemia
第 71 回日本血液学会学術集会、10 月 23-25
日 2009、京都
- 13) 森島聡子、山本一仁、中村栄男、永井宏和、
森谷鈴子、宮村耕一、伊藤雅文、木下朝博、
杉浦勇、三原英嗣、津下圭太郎、宮内英征、
鏡味良豊、葛島清隆、森島泰雄. 加齢性EBV
関連リンパ増殖性疾患の発症に関する免
疫学的な病態の解明
第 71 回日本血液学会学術集会、10 月 23-25
日 2009、京都
- 14) 永井宏和、張 高明、飯田真介、岡本真一
郎、畠 清彦、高木敏之、清水一之、村上
博和、高德正昭、堀田知光、再発・難治性の

日本人多発性骨髄腫におけるレナリドミド/
デキサメサゾン併用療法に関する臨床試験
第 34 回日本骨髄腫研究会総会、11 月 21 日
2009、新潟

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

表 1 全生存期間に影響する因子の多変量解析

Clinical variables	Hazard Ratio (95% CI)	P value
年齢	<40	1
	≥40	5.27 (0.76-36.1)
PS	0-2	1
	3-4	9.24 (0.86-96.43)
治療法	WBRT (≥ 30Gy)	1
	Other	8.10 (1.35-48.43)

図 1 全症例の生存曲線(Kaplan-Meier 法)

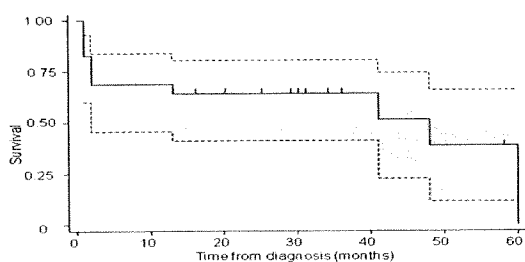


図 2 PS 良好群(0-2)と不良群(3-4)の生存曲線(Kaplan-Meier 法、log-rank test)

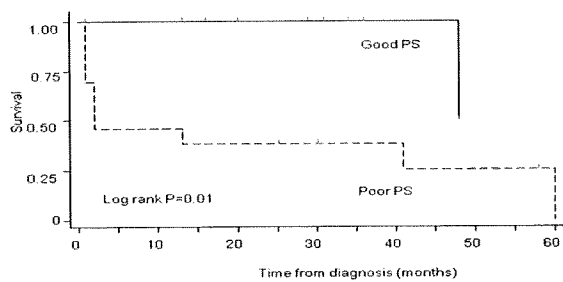
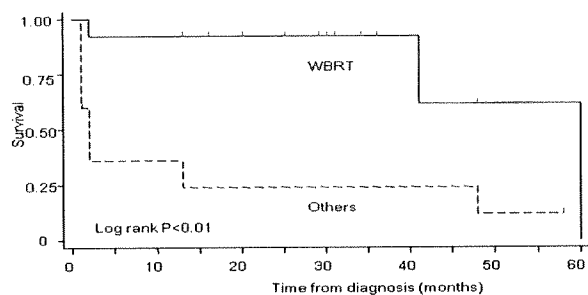


図 3 全脳照射(30Gy 以上)治療群とそれ以外の治療群(Kaplan-Meier 法、log-rank test)



日本人リンパ腫治療成績検討、分子標的療法の確立と日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化

分担研究者 照井 康仁 癌研究会 癌研有明病院・血液腫瘍科
癌化学療法センター・臨床部 血液腫瘍科担当部長

研究要旨 日本人リンパ腫治療成績検討、分子標的療法の確立と日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化のため、1) B細胞性リンパ腫における CD20 変異の解析とリツキシマブ耐性機序、2) リンパ腫症例の抗体医薬リツキシマブ併用 CHOP 療法と可溶性 IL-2 受容体の予後予測的価値、3) リツキシマブ併用化学療法の臨床効果を予測する補体依存性細胞障害を利用したイメージングに基づいた迅速評価法の開発、4) リツキシマブ併用 CHOP 療法を受けた B細胞性リンパ腫患者におけるスタチン非依存的予後の解析など B細胞性リンパ腫の標準治療におけるリツキシマブの耐性化や予後因子の解析に迫る臨床的基礎データの集積を行なうことで、エイズ関連リンパ腫治療プログラムの最適化に寄与した。

A. 研究目的

エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) は、年々その感染者が増加しているが、HAART 療法のような有効な薬剤治療法が開発され、HIV-1 感染者の治療状況は大幅に改善された。生存が改善される一方で、HIV に関連した疾患、特に悪性リンパ腫の発症は懸念される場所である。そのため、日本人リンパ腫治療成績検討、分子標的療法の確立と日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化は急務である。

HIV 関連リンパ腫のうち、びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫 (Diffuse Large B cell Lymphoma, DLBCL) は EB ウイルス感染との関連で注目されている。また、HIV 非感染の非ホジキンリンパ腫の中で最も多い組織型は DLBCL であり、治療の標準化もされていることから HIV 関連リンパ腫治療モデルの一つと成り得ることが想定される。

DLBCL の標準治療には、B 細胞の細胞表面にある CD20 分子を標的とした抗体医薬であるリツキシマブと CHOP 療法 (エンドキサン、ドキ

ソルビシン、オンコビン、プレドニゾロン) の併用療法があり、CHOP 療法との比較でその奏効が有意に改善することが報告されている。

リツキシマブ治療の有害事象として最も多く見られるものは、アレルギーを主体としたインヒュージョン・リアクションであり、その他はほとんど見られない。しかしながら、最近になって遅発性の好中球減少や免疫グロブリンの低下など免疫系への影響が少なからず報告されるようになってきている。また、リツキシマブ治療への耐性化も問題となっており、その機序と対応策は解決すべき事柄である。

我々は、日本人リンパ腫治療成績検討、分子標的療法の確立と日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化のため、1) B細胞性リンパ腫における CD20 変異の解析とリツキシマブ耐性機序、2) リンパ腫症例の抗体医薬リツキシマブ併用 CHOP 療法と可溶性 IL-2 受容体の予後予測的価値、3) リツキシマブ併用化学療法の臨床効果を予測する補体依存性細胞障害を利用したイメージングに基づいた迅速評価法の開発、4) リツキシマブ併用 CHOP 療法を受けた B細胞性リンパ腫患者におけるスタチン非依存的予後の解析を

行なった。B細胞性リンパ腫の標準治療におけるリツキシマブの耐性化や予後因子の解析に迫る臨床的基礎データの集積を行なうことで、エイズ関連リンパ腫治療プログラムの最適化に寄与することを試みた。

B. 研究方法

1) B細胞性リンパ腫におけるCD20変異の解析とリツキシマブ耐性機序

B細胞性リンパ腫の50症例のリンパ節検体を浮遊細胞にしてMACSによりCD19陽性細胞を採取する。CD19陽性細胞由来のRNAを抽出し、RT-PCRによりCD20遺伝子のcDNAを合成した。さらに、CD20遺伝子のcDNAの塩基配列をシーケンサーにより決定した。

変異遺伝子のクローニングと培養細胞への遺伝子導入を行ない、変異遺伝子の意義についてフローサイトメトリー法と補体依存性細胞障害アッセイにて検討を行った。

また、遺伝子解析による変異群間のリツキシマブ治療に関する奏効性と無増悪期間の比較を統計学的に行なった。

2) リンパ腫症例の抗体医薬リツキシマブ併用CHOP療法と可溶性IL-2受容体の予後予測的価値
リツキシマブ併用CHOP(R-CHOP)療法あるいはCHOP療法を受けたB細胞性リンパ腫患者における血清可溶性IL-2受容体(sIL-2R)値を測定し、R-CHOP療法群とCHOP療法群でsIL-2R値の予後の価値の評価の統計的解析を施行した。

3) リツキシマブ併用化学療法の臨床効果を予測する補体依存性細胞障害を利用したイメージングに基づいた迅速評価法の開発

患者新鮮リンパ腫生細胞のin vitro イメージング技術を利用した補体依存性細胞障害アッセイをリツキシマブ存在下に施行した。リツキシマブの臨床効果と組織型、in vitro 補体依存性細胞障害活性の関係の統計的解析を行った。

4) リツキシマブ併用CHOP療法を受けたB細胞性リンパ腫患者におけるスタチン非依存的予後

R-CHOP療法を受けたびまん性大細胞型リンパ腫患者256例をスタチン服用群(35例)と非服用例(221例)に分けて後方視的に予後を解析した。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料(末梢血・リンパ節検体等)を用いた研究は、癌研究会倫理委員会の承認を受け、規則に従い実施している。また、遺伝子解析においてはゲノム等解析倫理委員会の承認を得た上で「癌研究会倫理指針」に従い実施している。

1) 研究対象者に対する人権擁護上の配慮

研究に用いる末梢血、生検検体は、他の研究目的には使用しない。末梢血、生検検体は匿名処理を行うため、個人情報が出ることはない。また、同意書に署名後も試料採取・使用までの期間に同意を撤回することを可能としている。

2) 研究方法による研究対象者に対する利益・不利益

本研究により、直接提供者が医学上の利益・不利益を得ることはない。

3) 危険性の排除

生検検体はリンパ節を切り出した後で、通常のリンパ節生検同様に採取するため、患者の身体への影響はない。また、リンパ節の採取は患者の状態が安全な時のみに限るとし、リンパ節採取によって患者の状態の危険性が増す可能性を排除している。

末梢血は、医師が問診した上で、検査技師、看護師、あるいは医師が採血している。採血に伴う身体への危険性はありうるが、これは通常の診療行為を越えるものではない。一回の採取量は10-100mlであり、採血量は、本人の了解のもとに通常の採血と同様に決定している。

4) インフォームドコンセントに係わる状況

リンパ節採取に関しては、協力医療機関の医療スタッフ(医師)が本研究の趣旨を説明し、リンパ節生検手術の同意を得られた方のみ同意書に署名していただいている。この際、説明を行った医療スタッフ名を明記し、同意書は協力医療機関において厳重に保管している。

末梢血採取に関しては、癌研究会癌研有明病院のスタッフ(医師)が本研究の趣旨を説明し、末梢血提供の同意を得られた方のみ同意書に署名していただいている。この際、説明を行った医師名を明記し、同意書は癌研有明病院にお

いて厳重に保管している。

C. 研究結果

本年度は以下の研究を行なった。

1) B細胞性リンパ腫におけるCD20変異の解析とリツキシマブ耐性機序

リツキシマブ抵抗性におけるCD20変異の関与についての報告はいままでなかったが、B細胞性リンパ腫50症例のCD20遺伝子の塩基配列解析により、C末端欠損変異型(8%)、細胞外ドメイン変異型(2%)、膜貫通ドメイン変異型(2%)、早期終止変異型(10%)の4つの変異型を見出した。C末端欠損型ではCD20分子の細胞表面発現が正常型に比べて有意に低下していた。リツキシマブの作用機序のひとつである補体依存性細胞障害(CDC)活性では、細胞表面CD20低発現変異体であるC末端欠損変異型でCDC活性の低下が有意にみられた。また、抗CD20抗体に対する奏効率では、正常型とC末端欠損型で非CR率に有意差はないが、C末端欠損変異型で非CR率が高い傾向がみられた。リツキシマブ療法後の無増悪期間中央値は正常型とC末端欠損変異型でそれぞれ31ヶ月と7ヶ月であり、log-rank試験で有意差をみとめた。この結果はClinical Cancer Researchで2009年に掲載された。

2) リンパ腫症例の抗体医薬リツキシマブ併用CHOP療法と可溶性IL-2受容体(sIL-2R)の予後予測的価値

R-CHOP療法群141例とCHOP療法群87例の計228例でsIL-2R値の予後に関する解析を行った。R-CHOP療法およびCHOP療法群ともに、sIL-2R高値群は低値群に比較して無増悪生存率と全生存率において有意に不良であった(R-CHOP療法群:2年無増悪生存率66%対92% $p<0.001$ 、2年全生存率82%対95% $p=0.005$ 。CHOP療法群:2年無増悪生存率40%対82% $p<0.001$ 、2年全生存率61%対90% $p<0.001$)。International prognostic index (IPI)の予後因子との多変量解析では、sIL-2R値は、R-CHOP療法およびCHOP療法群において、無増悪生存率および全生存率の独立した予後因子であることが示された。

3) リツキシマブ併用化学療法の臨床効果を予測する補体依存性細胞障害(CDC)活性を利用したイメージングに基づく迅速評価法の開発

234症例から得られたリンパ節生検検体から得られたCD19陽性B細胞性リンパ腫細胞を用いて、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)と濾胞性リンパ腫(FL)におけるCDC感受性とリツキシマブ併用化学療法に対する臨床効果との関係を統計的に解析した。患者から得られた新鮮リンパ腫細胞のCDC感受性がDLCLおよびFLでリツキシマブ併用化学療法に対する臨床効果と強く関連していることが分かった。しかしながら、リツキシマブを併用しない化学療法での相関は明らかではなかった。

4) リツキシマブ併用CHOP療法を受けたB細胞性リンパ腫患者におけるスタチン非依存的予後

新規診断DLBCL256例中、35例でスタチンを服用していた。スタチン服用群および非服用群の予後の比較では、3年無増悪生存率および3年全生存率に有意差は認められなかった(3年無増悪生存率:84%対73%、 $p=0.38$ 、3年全生存率:89%対78%、 $p=0.28$)。

D. 考察

C末端欠損変異型は4例でみられたが、そのうち3例はリツキシマブ治療の後の再発時にみられた。また2例はリツキシマブ投与前に放射線照射を受けていた。放射線照射やシクロホスファミドなどのアルキル化剤は変異原性が知られており、CD20遺伝子の変異に関係すると考えられる。HIV感染患者のHIVウイルス粒子の変異頻度も高いことが知られているが、HIV感染者へのリツキシマブ治療時の易耐性性も考慮する必要がある。

また、sIL-2R値はCHOP療法のみならず、R-CHOP療法でも独立した予後因子となり得た。HIV関連リンパ腫の治療では、CD4細胞数が予後因子となっておりHIV関連リンパ腫においても、R-CHOP療法を行うのであれば、sIL-2R値の測定と予後解析が必要になる。

HIVリンパ腫に対して免疫低下をおこすリツキシマブ治療においては、リツキシマブ投与前のin vitroでの感受性試験があれば、リツキ

シマブの必要な症例と必要のない症例を分別することができるため、リンパ腫に対する治療とはいえ、むやみに免疫能を低下させず、感染症リスクを下げる事が出来る。

今回、スタチンはR-CHOP療法における予後を改善させることはなかったが、HIVリンパ腫で見られるようなEBV関連したリンパ腫における解析も行う必要がある。

E. 結論

日本人リンパ腫治療成績検討、分子標的療法の確立と日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化のため、B細胞性リンパ腫の標準治療におけるリツキシマブの耐性化や予後因子の解析に迫る臨床的基礎データの集積を行なうことで、エイズ関連リンパ腫治療プログラムの最適化に寄与した。今後、エイズ関連リンパ腫の治療プロトコールが開始されるが、様々な耐性化や予後に関する因子の解析が重要になってくると考える。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. 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. *Ann Oncol.* 20(3), 526-533, 2009.
2. 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. *Clin Cancer Res* 15(7), 2523-2530, 2009.
3. 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. *Clin Cancer Res* 15(10):3624-32, 2009.

4. Terui Y. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Rinsho Ketsueki* 50(4):271-275, 2009
5. Kodaira M, Takahashi S, Yamada S, Ueda K, Mishima Y, Takeuchi K, Yamamoto N, Ishikawa Y, Yokoyama M, Saotome T, Terui Y, and Hatake K. Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy. *Ann Oncol.*, in press, 2009.
6. Ennishi D, Asai H, Maeda Y, Shinagawa K, Ikeda K, Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, Yoshino T, Matsuo K, Hatake K, Tanimoto M. Statin-independent prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol.*, in press, 2009.

和文

- 1) 畠清彦、照井康仁、高橋ナヲ子、東江朝子、横井麻珠美 編集 血液がん患者の治療と看護 看護師ががんチーム医療のレベルアップに貢献するために がん看護 14 (2) 増刊 南江堂, 2009
- 2) 照井康仁 : IGF-IGF-IR システムと抗 IGF-IR 抗体 腫瘍内科 3(3) 255-259, 2009
- 3) 照井康仁 : 末梢T細胞リンパ腫 (非特定) 血液・腫瘍科 58(6) 676-679, 2009
- 4) 照井康仁 : V I . マクログロブリン血症 現場で役に立つ血液腫瘍治療プロトコール集 直江知樹編 144-152, 2009