

た。本研究は国立成育医療センターおよび東京脐帯血バンク倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. CD8⁺ T 細胞除去実験

昨年度までの研究により、造血幹細胞移植後、ヒト T 細胞が十分に分化した時期に EBV を感染させると、T 細胞が分化せず B 細胞のみが存在している時期の感染と比較して生存期間が長いことが示されている。また感染後のマウスに OKT3 抗体を投与して T 細胞を除去した場合にはマウスの生存期間が有意に短縮することも示されている。EBV に対する免疫応答では CD8⁺ T 細胞が中心的な役割を果たすことが知られており、また感染マウスでは CD8⁺ T 細胞が著名に増加することが分かっていたので、次に CD8⁺ T 細胞の除去実験を行った。14 頭のヒト化マウスに EBV を感染させた後、7 頭には感染後 3 週間から週 4~5 回抗 CD8 抗体を投与し、残りの 7 頭には溶媒の PBS を同じスケジュールで投与した。また、5 頭の未感染ヒト化マウスのうち 3 頭には抗 CD8 抗体を、残りの 2 頭には PBS を同じスケジュールで投与した。これらのマウスの生存曲線

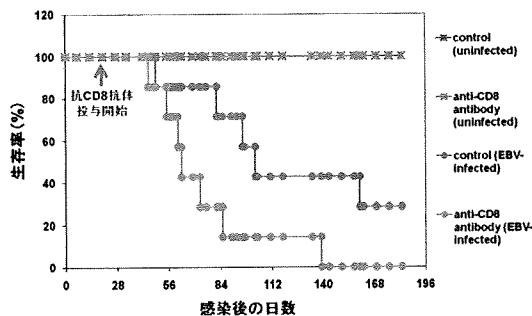


図 1 抗 CD8 抗体投与による EBV 感染ヒト化マウスの生存期間短縮。

を比較したところ EBV 感染後に CD8 抗体を投与された群では対象と比較して有意に生存期間が短縮されていた(図 1 ; P<0.05 by Logrank test)。死亡したマウスでは病理検査により EBV 陽性のリンパ腫が確認された。一方、EBV 未感染マウスでは抗 CD8 抗体の投与は生存曲線に影響を与えなかった。

2. EBV 感染マウス由来 CD8⁺ T 細胞によるトランスフォーメーション阻害実験

CD8⁺ T 細胞による宿主防御機能をより直接的に検証するために、感染マウス由来の CD8⁺ T 細胞が EBV による B 細胞トランスフォーメーションを阻害するかどうかを regression assay により検討した。EBV を感染させた B 細胞を感染マウスの脾臓から分離した CD8⁺ T 細胞と混合して培養したところ、6 頭中 4 頭のマウスに由来する細胞により阻害が認められ、50% regression dose は 2.0×10^4 cells から 2.7×10^5 cells と算定された(図 2 および表 1)。一方対照として未感染ヒト化マウスから得た CD8⁺ T 細胞と混合培養した群では阻害は認められなかった。

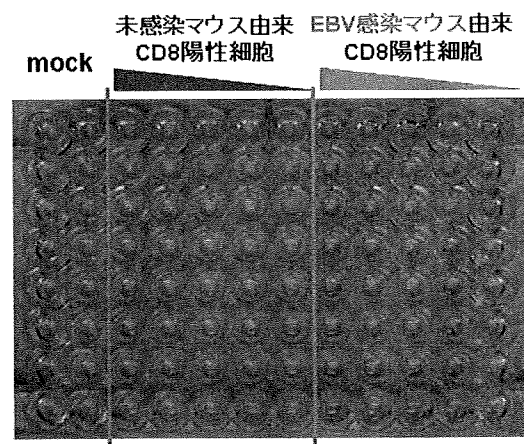


図 2. EBV 感染マウス由来 CD8⁺ T 細胞によるトランスフォーメーションの阻害。

表1. EBV感染マウス由来 CD8⁺ T細胞の 50% regression dose.

Experiment ^a	EBVinfected mouse	Un-infected mouse
A1	2.7×10 ⁴	>9.9×10 ⁴
B1-1	2.7×10 ⁵	>1.4×10 ⁵
B1-2	2.4×10 ⁵	>8.5×10 ⁵
B2	1.1×10 ⁵	>4.2×10 ⁵
B3 ^b	>2.3×10 ⁵	>3.0×10 ⁵
C1 ^b	>3.9×10 ⁵	>3.2×10 ⁵
C2	2.0×10 ⁴	>1.7×10 ⁵

^a アルファベット文字はヒト化マウスのロットを、それに続く数字は個々のマウス個体を示す。ハイフンに続く数字は実験番号を示す。

D. 考察

抗 CD8 抗体の投与により EBV 感染マウスの生存期間が短縮されたこと、また感染マウスから得られた CD8⁺ T 細胞が EBV によるトランスフォーメーションを阻害することが示された。これらの結果は、ヒト化マウスに誘導される EBV 特異的 T 細胞応答、特に CD8⁺ T 細胞による免疫応答が、実際に宿主マウスにおいて防御機構として働くことを示している。このことから、このモデルを用いて、EBV 感染症に対する免疫療法の基礎実験や、ワクチン候補の評価が可能であると考えられた。

最近 CD8 陽性の NKT 細胞が EBV に対する防御機構として働くことが示唆されているので (Yuling et al, Cancer Res, 2009)、本実験系における同細胞の役割について今後検証する予定である。

E. 結論

ヒト化 NOG マウスを用いた EBV 感染モデルでは、EBV 特異的 T 細胞免疫応答が誘導され、実際に宿主防御機構として機能することが示された。このモデルを用いて EBV 感染症に対する免疫療法の基礎実験や、ワクチン候補の評価が可能で

あると考えられる。

F. 健康危機情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. *Microbes Infect.* 11: 429-433, 2009.
- 2) Miyagawa, Y., Kiyokawa N., Ochiai, N., Imadome, K., Horiuchi, Y., Onda K., Yajima, M., Nakamura, H., Katagiri, U., Okita H., Morio, T., Shimizu, N., Fujimoto, J., and Fujiwara, S. Ex vivo expanded cord blood CD4 T lymphocytes exhibit distinct expression profile of cytokine-related genes from those of peripheral blood origin. *Immunology* 128: 405-419, 2009.
- 3) Inomata H, Takei M, Nakamura H, Fujiwara S, Shiraiwa. H., Kitamura N, Hirohata S, Masuda H, Takeuchi J, and Sawada S. Epstein-Barr-Virus-Infected CD15 (Lewis X)-Positive Hodgkin-Lymphoma-like B Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Open Rheumatol J.* 3: 41-47, 2009.
- 4) Yajima, M., Imadome, K., Nakagawa, A., Watanabe, S., Terashima, K., Nakamura, H., Ito, M., Shimizu, N., Yamamoto, N., and Fujiwara, S. T-cell-mediated control of Epstein-Barr virus infection in humanized mice. *J Infect Dis.* 200: 1611-1615, 2009.
- 5) Arai, A., Imadome, K., Fujiwara, S. and

Miura O. Autoimmune hemolytic anemia accompanied by reactivation of an Epstein-Barr virus infection with suppressed CTL response to EBV-infected cells in an elderly man. *Inter. Med.*, in press.

2. 著書

なし

3. 学会発表

1) Fujiwara S, Yajima M, Imadome K, Nakagawa A, Watanabe S, Terashima K, Nakamura H, Ito M, Shimizu N, and Yamamoto N. T cell-mediated control of Epstein-Barr virus infection in humanized mice. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections, Oct. 6-8, Kobe.

2) 矢島美彩子、今留謙一、中川温子、渡辺哲、寺嶋一夫、中村浩幸、伊藤守、清水則夫、山本直樹、藤原成悦. EBV 感染ヒト化NOGマウスモデルにおけるT細胞応答. 第6回EBウイルス研究会、2009年6月5日、東京.

3) 今留謙一、矢島美彩子、川野布由子、清水則夫、中川温子、伊藤守、中村浩幸、山本直樹、藤原成悦. NOGマウスを用いた慢性活動性EBウイルス感染症異種移植モデルの作製と解析. 第6回EBウイルス研究会、2009年6月5日、東京.

4) 今留謙一、矢島美彩子、川野布由子、清水則夫、中村浩幸、渡辺哲、寺嶋一夫、山本直樹、藤原成悦. EBウイルス関連T/NKリンパ増殖性疾患モデルマウスの作成と解析. 第57回日本ウイルス学会学術集会. 2009年10月25日、東京.

5) 矢島美彩子、今留謙一、渡辺哲、寺嶋一夫、中村浩幸、清水則夫、山本直樹、藤原成悦. EBV感染ヒト化NOGマウスにおけるT細胞応答. 第57回日本ウイル

ス学会学術集会. 2009年10月25日、東京.

6) 今留謙一、矢島美彩子、山本直樹、中村浩幸、藤原成悦. NOGマウスを用いた慢性活動性EBV感染症異種移植モデル. 第39回日本免疫学会学術集会. 2009年12月2日、大阪.

7) 矢島美彩子、今留謙一、渡辺哲、寺嶋一夫、中村浩幸、伊藤守、山本直樹、藤原成悦. EBV感染ヒト化NOGマウスにおけるT細胞応答の宿主防御的役割について. 第39回日本免疫学会学術集会. 2009年12月2日、大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

エイズ関連悪性リンパ腫発症・治療マウスモデルの確立

分担研究者 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

研究協力者 鈴 伸也 熊本大学エイズ学研究センター・予防開発分野 准教授

研究要旨 エイズリンパ腫の病態解析と新規治療法の開発に供するために、エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルの開発を進めている。新規高度免疫不全マウス(NOD/Scid/Jak3 欠損マウス)腹腔内にヒト Primary effusion lymphoma (PEL)細胞株を移植することにより、PEL マウスモデルを樹立した。NF- κ B 阻害剤 Cepharranthine (CEP)と Hybrid Liposomes (HL)は、PEL マウスモデルにおいて PEL の増殖を阻害したが、副作用は認められなかった。また、PEL の放射線照射後骨髄移植による治療モデルも樹立した。CEP と HL は、PEL の新たな治療薬として期待される。また、PEL は放射線感受性が強いことから、治療における放射線療法の有用性が期待できる。

A. 研究目的

本研究の目的は、エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルを作成し、エイズ関連リンパ腫の標準的な治療法、新規治療法の開発に供することである。本年度は、特に HIV-1 感染者にかなり特異的に発症し予後不良の Primary effusion lymphoma (PEL)の治療モデル樹立に重点をおいて研究を行った。

B. 研究方法

ヒト Primary effusion lymphoma (PEL)細胞株(BCBL-1, TY-1, RM-P1) と Burkitt リンパ腫細胞株(Raji 等)に様々な薬剤や抗体を添加し、MTT 法によりその効果を調べた。

高度免疫不全マウス NOD/Scid/Jak3 欠損マ

ウスは、NOD/Scid マウスに Jak-3 欠損マウス（理化学研究所 RCAI 斉藤隆博士から供与）を 10 世代バッククロスして作成した。

NOD/Scid/Jak3 欠損マウス腹腔に PEL 細胞株 BCBL-1 を移植して PEL モデルマウスを作成し、更に薬剤投与と放射線照射による治療モデルを作成した。

(倫理面への配慮)

免疫不全マウスの作成及び移植実験等の動物実験は、熊本大学本荘地区動物実験委員会の承認を得た上で「熊本大学動物実験指針」に従い実施した。動物実験は、「熊本大学動物実験指針」を遵守し、極力動物の苦痛軽減に配慮して行っている。動物実験における実験処置に対する倫理基準では、カテゴリー B（動物に対し

てほとんど不快感を与えないと思われる実験)レベルの実験であり、解析時には「動物の処分方法に関する指針」を遵守して、頸椎脱臼により安楽死させた。

C. 研究結果

1) MTT法による抗PEL薬剤のスクリーニング

PELではNF- κ Bが活性化していることが知られていることから、NF- κ B阻害作用のある物質を中心に抗PEL薬剤のスクリーニングを行い、数種類の候補物質を得た。それらの薬剤のうち、ツヅラフジ科植物から得られたアルカロイドであるCepharanthine (CEP)は、*in vitro*において強力な抗腫瘍効果を示し(図1)、既に臨床の場で使われていて、副作用が極めて少ないことから、CEPを中心に解析を行った。

2) Cepharanthine (CEP)の作用機序

PEL細胞株にCEPを投与後、ウェスタンブロット法にてNF- κ B p65の発現を検討した。細胞内のp65は増加していたがリン酸化(活性化)p65は減少しており、核内のp65量も減少していたことから、CEPは、細胞質内でNF- κ B p65の活性化を抑制することにより、NF- κ B阻害作用を呈することが判明した(図2)。

3) PEL発症マウスモデルの樹立

NOD/Scid/Jak-3欠損マウス腹腔にPEL細胞株BCBL-1を移植してPEL発症マウスモデルを作成した。BCBL-1 1×10^7 個を腹腔内に移植したところ3週間後には腹水の増加と肺・肝・脾臓に転移が認められた。

4) CEPによるPELマウスモデルの治療

NOD/Scid/Jak-3欠損マウス腹腔にPEL細胞株BCBL-1を移植し、5日目よりCEP 10mg/kgを連日腹腔内投与した。その結果、CEP投与群では、明らかな腹水量の低下と転移の抑制が認

められ、CEPの有効性が確認された(図3)。

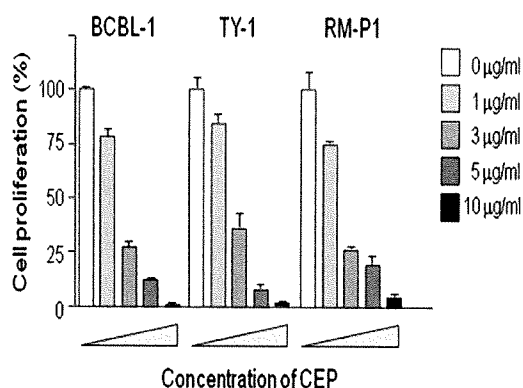


図1. Cepharanthine (CEP)の抗PEL作用. MTT法によりPEL細胞株に対するCEPの効果を検討した。

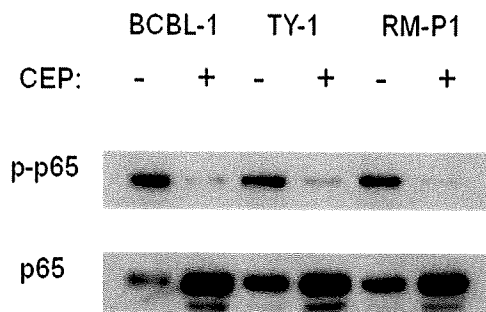


図2-1. CEPによるNF- κ B p65活性化抑制. CEP投与によりPEL細胞株細胞質内のp65量は増加するがリン酸化は抑制された。

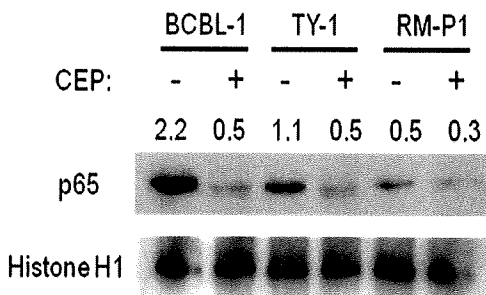


図2-2. CEPによるNF- κ B p65活性化抑制. CEP投与により核内NF- κ B p65は減少した。

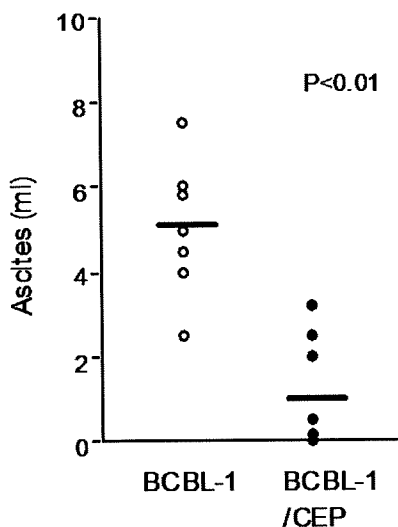


図3. CEP投与による腹水貯留の抑制

5) Hybrid Liposome による PEL マウスモデルの治療

Hybrid Liposome は、リン脂質とミセルを超音波処理して得られるが、種々の培養がん細胞に対する増殖抑制効果があることが明らかになっている。Hybrid Liposome は、PEL 細胞に選択的に取り込まれ、PEL 細胞の流動性を変えて、PEL 細胞にアポトーシスを誘導することを明らかにした。

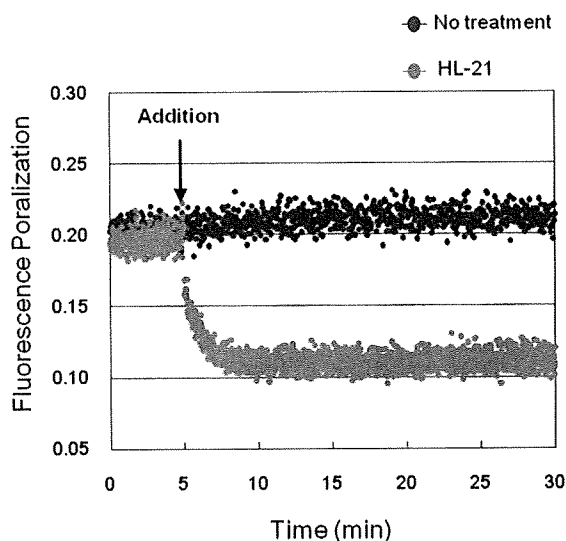


図4. Hybrid Liposome(HL-21)投与により PEL の細胞膜の流動性は亢進する。

また、PEL マウスモデルに Hybrid Liposome を投与すると明らかな腹水貯留抑制が認められた。Hybrid Liposome は、治療抵抗性の PEL に有効である可能性が示唆された。

6) 放射線による PEL マウスモデルの治療

PEL 細胞株は他の系統の血液腫瘍細胞株に比べて放射線感受性が高いことが明らかになった。PEL マウスモデルに照射線照射し、更に骨髄移植を行うことにより、PEL が完全に治癒したことから、放射線療法は治療抵抗性の PEL に対して有効な治療法であることが示唆された。

D. 考察

エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルを作成した。PEL の治療薬として、NF- κ B 阻害物質が期待されているが、本研究でも NF- κ B 阻害作用のある種々の薬物が有用であるという知見を得た。特に NF- κ B 阻害剤 Cepharanthine は、既に臨床で使われており、重篤な副作用がないことから、PEL の新たな治療薬として期待される。

一方、Hybrid Liposome(HL)が選択的に PEL 細胞に取り込まれ、早期にアポトーシスを誘導することを見出した。HL は正常細胞には取り込まれにくいため、副作用の少ない治療薬として期待される。

また、PEL 細胞株は放射線感受性が高いことを確認し、骨髄移植を伴う放射線治療モデルを樹立した。PEL は化学療法に耐性で予後不良であるが、幹細胞移植を伴う強力な放射線療法により治療可能であることが示唆された。

現在、マウスモデルを用いて、PEL に対する放射線療法、免疫放射線療法などの有効性を確認している。

E. 結論

高度免疫不全マウスを用いて、エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルを樹立した。更に、このマウスモデルを用いて薬剤による治療薬の評価系を確立し、Cepharanthine と Hybrid Liposomes が Primary Effusion Lymphoma の治療に有効であることを示した。本マウスモデルは、今後エイズ関連悪性リンパ腫の新たな治療法の開発に役立つことが期待される。

F. 健康危機情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Towata T, Komizu Y, Suzu S, Ueoka R, and Okada S ; Highly selective fusion and accumulation of Hybrid Liposomes into Primary Effusion Lymphoma Cells along with induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Comm* in press
2. Dessouki O, Kamiya Y, Nagahama H, Tanaka M, Suzu S, Sasaki Y, and Okada S. ; Chronic hepatitis C viral infection reduces NK cell frequency and suppresses cytokine secretion: Reversion by antiviral treatment. *Biochem Biophys Res Comm* in press
3. Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanebe T, Uehira T, Uchiumi 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
4. Towata T, Komizu Y, Suzu S, Matsumoto Y, Ueoka R, and Okada S ; Hybrid liposomes inhibit the growth of primary effusion lymphoma in vitro

and in vivo. *Leukemia Res* in press

5. Shiraishi Y, Gotoh K, Towata T, Shimasaki T, Suzu S, Kojima A, and Okada S; Therapeutic effects of γ -irradiation in a primary effusion lymphoma mouse model. *Exp Therap Med* 1(1):79-84, 2010
 6. Hattori S, Ide K, Nakata H, Harada H, Suzu S, Ashida N, Kohgo S, Hayakawa H, Mitsuya H, and Okada S; Potent activity of a Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, 4'-Ethylnyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine, against HIV-1 infection in a model using human peripheral blood mononuclear cell-transplanted NOD/SCID Janus kinase 3 knockout mice. *Antimicrob Agents Chemother* 53(9):3887-3893, 2009
 7. Hassan R, Suzu S, Hiyoshi M, Takahashi-Makise N, Ueno T, Agatsuma T, Akari H, Komano J, Takebe Y, Motoyoshi K, and Okada S; Dys-regulated activation of a Src tyroine kinase Hck at the Golgi disturbs N-glycosylation of a cytokine receptor Fms. *J Cell Physiol* 221(2):458-468, 2009
 8. Takahashi-Makise N, Suzu S, Hiyoshi M, Ohsugi T, Katano H, Umezawa K, and Okada S; Biscoclaurine alkaloid cepharanthine inhibits the growth of primary effusion lymphoma *in vitro* and *in vivo* and induces apoptosis via suppression of the NK- κ B pathway. *Int J Cancer* 125(6):1464-1472, 2009
- (総説等)
1. 岡田誠治. 漢方診断・再発見 4 「感染症と漢方。」 Dojin News No.133:6-7, 2010 .
 2. 岡田誠治. HIV感染者における悪性リンパ腫 (エイズ関連悪性リンパ腫). Confronting HIV2010 No.37. 8-9, 2010

3. 岡田誠治. HIV/AIDS-最新の治療研究の進歩 - 2) 悪性リンパ腫. 日本臨牀 68(3):491-496, 2010
 4. 岡田誠治. HIV-1 感染症と悪性腫瘍. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 65 HIV 感染症と AIDS. pp78-87. 最新医学社 (大阪)、2010 年
2. 学会発表
(国際学会)
なし
(国内学会)
1. 鈴 伸也、日吉真照、Ranya Hassan、Nopporn Chutiwitoonchai、岡田誠治. HIV-1 Nef 機能標的化合物の同定と阻害機序. 第 56 回日本ウイルス学会 東京 2009 年 10 月 25 日
 2. 千原 隆、鈴 伸也、岡田誠治. M-CSF と受容体 Fms を共有するサイトカイン IL-34 の機能解析. 第 71 回日本血液学会 京都 2009 年 10 月 24 日
 3. 鈴 伸也、日吉真照、Ranya Hassan、Nopporn Chutiwitoonchai、岡田誠治. マクロファージ特異的宿主因子を介した HIV-1 Nef の機能. 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
 4. 青木宏美、鋤田伸好、中村太平、服部真一郎、岡田誠治、満屋裕明. HIV-1 感染細胞の体内播種と in vivo imaging(1). 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
 5. 鋤田伸好、青木宏美、中村太平、服部真一郎、岡田誠治、満屋裕明. HIV-1 感染細胞の体内播種と in vivo imaging(2). 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
 6. 岡田誠治. エイズ関連悪性リンパ腫. 第 23 回日本エイズ学会シンポジウム 5. 「HIV-1 感染と悪性腫瘍」、2009 年 11 月 26-28 日、名古屋
- 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

エイズ関連非ホジキンリンパ腫 (ARNHL) 治療の手引き Ver 1.0

味澤 篤*¹, 永井宏和*², 小田原隆*³, 照井康仁*⁴
上平朝子*⁵, 四本美保子*⁶, 萩原将太郎*⁷, 岡田誠治*⁸

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

*¹ 都立駒込病院感染症科 *² 名古屋医療センター臨床研究センター
*³ 東京大学医科学研究所感染免疫内科 *⁴ 癌研究会有明病院癌化学療法センター
*⁵ 大阪医療センター免疫感染症科 *⁶ 東京医科大学臨床検査医学科
*⁷ 国立国際医療センター血液内科 *⁸ 熊本大学エイズ学研究センター

まえがき

UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) の推定では、現在世界で 3,300 万人の HIV-1 感染者があり、年間 250 万人が新たに感染し、210 万人が死亡している (2007 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 2007 年度の HIV-1 感染者とエイズ患者の新規発生件数は 1,500 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 感染の診断がされておらず 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。

この手引きは、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。

エイズ関連非ホジキンリンパ腫 (ARNHL) 治療の手引き

味澤 篤*¹, 永井宏和*², 小田原隆*³, 照井康仁*⁴
上平朝子*⁵, 四本美保子*⁶, 萩原将太郎*⁷, 岡田誠治*⁸

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

*¹ 都立駒込病院感染症科 *² 名古屋医療センター臨床研究センター
*³ 東京大学医科学研究所感染免疫内科 *⁴ 癌研究会有明病院癌化学療法センター
*⁵ 大阪医療センター免疫感染症科 *⁶ 東京医科大学臨床検査医学科
*⁷ 国立国際医療センター血液内科 *⁸ 熊本大学エイズ学研究センター

この手引きの対象は acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) に関連した非ホジキン悪性リンパ腫 (ARNHL) の経験のない血液科医師および human immunodeficiency virus (HIV) 担当医師である。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、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ている。

1. はじめに

ARNHL は HIV 感染症の進行した状態で生じる疾患である。CD4 陽性リンパ球数 (CD4) < 200/μL あるいは AIDS の既往を持つ患者に生じることが多い¹⁾。また節外性の非ホジキン悪性リンパ腫 (NHL) から HIV 感染が判明する症例も国内で増加してきている。

ARNHL の誘因としては、HIV による免疫不全、慢性の B 細胞への抗原刺激、遺伝的異常、サイトカインの調節不良、EBウイルスや human herpes virus 8 (HHV8) の影響などが考えられている²⁾。HIV 感染者では IL-6, IL-10, sCD23, sCD27, sCD30 および sCD40 が高値であり、これらは B 細胞の増殖因子でありアポトーシスを抑制する因子である。

2. 現 状

CD4 陽性細胞数 < 200/μL あるいは AIDS 指標疾患発症後に、悪性リンパ腫が生じる相対危険度は、immunoblastic lymphoma が 627x で、diffuse large B-cell lymphoma で 145x とされる³⁾⁴⁾。カポジ肉腫が男性同性愛者によく見られるのに対し、悪性リンパ腫はあらゆる層にみられる⁵⁾⁶⁾。ARNHL では immunoblastic lymphoma と脳原発悪性リンパ腫が、CD4 が 100 低下することそれぞれ相対危険度が 1.64, 2.29

と増加する⁷⁾。ARNHL の危険性は CD4 が低いほどリスクが高くなる (図 1)。

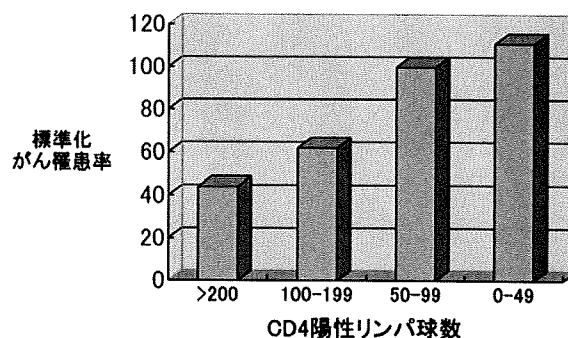


図 1 エイズ関連非ホジキンリンパ腫における標準化がん罹患率と CD4 陽性リンパ球数⁷⁾

3. 分 類

ARNHL の 95% 以上は B 細胞由来で、Burkitt's lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), immunoblastic lymphoma および primary effusion lymphoma がみられるが、頻度的には DLBCL 次いで Burkitt's lymphoma が多い。表 1 に HIV でみられる悪性リンパ腫を示す。

4. 臨床経過

診断

生検により診断する。組織所見により治療方針が異なってくるので重要な検査である。

症状

非 HIV 感染者に比べ診断時の病期が進行している。発熱、夜間盗汗および 10% 以上の体重減少などの B 症状を 75-85% に認める。中枢神経、消化管、骨髄、肝臓、肺、副腎

表 1 エイズ関連非ホジキンリンパ腫の分類

1. 免疫正常者でもみられるリンパ腫 (Lymphomas also occurring in immunocompetent patients)

Burkitt lymphoma

Classical

With plasmacytoid differentiation

Atypical

Diffuse large B-cell lymphoma

Centroblastic

Immunoblastic

Extranodal marginal zone B-cell-lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type ; MALT lymphoma (rare)

Perpheral T-cell lymphoma (rare)

Classical Hodgkin lymphoma

2. HIV 感染者により生じやすいリンパ腫

(Lymphomas occurring more specifically in HIV+ patients)

Primary effusion lymphoma

Plasmablastic lymphoma of the oral cavity

3. 免疫不全状態でもみられるリンパ腫 (Lymphomas also occurring in immunodeficiency states)

Polymorphic B-cell lymphoma (PTLD-like)

など節外臓器に高頻度に発生する。骨髄および中枢神経系への浸潤も、非 HIV 感染悪性リンパ腫に比べ高率である³⁾⁵⁾。

検査

表 2 に示すような検査を行う。

病期分類

初回治療前に解剖学的な病変の広がりについて定型書式を用い評価を行い、臨床病期を決定する (表 3)。再発した場合は、再発時点での解剖学的な病変の広がりを記録することは勧められるが、再治療時の病期分類 (r 病期) については初発時の病期分類とその臨床的意味を混同してはならない。

予後

ARNHL の予後不良の因子として、① CD4 < 100/μL、② 病期 Stage III or IV、③ 年齢 35 歳以上、④ PS 不良、⑤ AIDS 発症、⑥ 静脈麻薬常用者、⑦ LDH 高値、⑧ Highly active antiretroviral therapy (HAART) への反応不良がある⁸⁾⁹⁾。

最近では、国際予後指標 (IPI) に CD4 を合わせたものも良く使用される。予後は HAART 以降改善し、生存年数の中央値は 24 ヶ月に近づいている。IPI については表 4 を参照。

表 2 エイズ関連非ホジキンリンパ腫の際に行うべき検査

	検査項目	意義
NHL 関連	CBC	
	生化学	
	sIL-2R	
	HBV, HCV	HBsAg, HBsAb および HBcAb を測定しいずれかが陽性なら HBV-DNA を測定する
	頰部から骨盤 CT	PCP や MAC 症の鑑別にも必要
	頭部造影 MRI	トキソプラズマや中枢神経系のリンパ腫の鑑別にも必要
	FDG-PET	
ARNHL 関連	髄液検査	ARNHL では中枢浸潤が高率
	骨髄検査	ARNHL では骨髄浸潤が高率
HIV 関連	CD4 陽性リンパ球数	必須検査
	HIV-RNA	必須検査
	梅毒	合併が多い
	クリプトコッカス抗原	日和見感染症の検索として
	トキソプラズマ IgG	日和見感染症の検索として
	CMV-Ag	日和見感染症の検索として
	発熱時抗酸菌血液培養	日和見感染症の検索として
	Ga シンチグラフィ	PCP や MAC を疑う際にも有用
	眼科	CMV 網膜炎などの検索

治療法

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

推奨治療法

1. CHOP あるいは CDE, EPOCH が推奨される (推奨 B)。HAART 時代になってから比較試験はなく、非 HIV 感染者における CHOP, R-CHOP といった「gold-standard-therapy」が無い。
2. Rituximab は、CD4 < 50/μL の場合には治療関連死亡が生じやすくなるので併用しない (推奨 A)。
3. HAART を併用する (推奨 B)。
4. HAART は抗がん剤との薬物相互作用を考慮して選択する (推奨 C)。

治療の変遷

HAART 導入前の 1990 年代初期までは、ARNHL に対して表 5 に示したようなさまざまな化学療法が行われていた

表 3 病期分類

病期 I : 単独リンパ節領域の病変 (I) ; またはリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または部位の限局性病変 (IE) (ホジキンリンパ腫では稀)。
 病期 II : 横隔膜の同側にある 2 つ以上のリンパ節領域の病変 (II) ; または所属リンパ節病変と関連している単独リンパ外臓器または部位の限局性病変で、横隔膜の同側にあるその他のリンパ節領域の病変は有ってもなくてもよい (IIE)。病変のある領域の数は下付きで、例えば II3 のように表してもよい。
 病期 III : 横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変 (III) , それは更に隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり (IIIE) , または脾臓病変を伴ったり (IIIS) , あるいはその両者 (IIIE, S) を伴ってもよい。
 病期 IV : 1 つ以上のリンパ外臓器の瀰漫性または播種性病変で、関連するリンパ節病変の有無を問わない ; または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外臓器病変であるが、離れた部位の病変を合わせもつ場合。後出の「解剖学的病期診断規準」に該当する肝臓または骨髄のいかなる病変、あるいは肺の小結節性病変も IV 期とする。病期 IV の病変の場所は、ホジキンリンパ腫の部分で記述されている表に記載された表記法に従ってその部位を更に特定することによって確認される。

表 4 国際予後指標 (IPI)

国際非ホジキンリンパ腫予後因子プロジェクトは、アグレッシブ非ホジキンリンパ腫の転帰予測モデルを開発するため、ドキシソルビシンを基本とする併用化学療法で治療された数千人のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫患者集団の治療前予後因子を用いた。上記のデータセットの多変量解析で認定された因子に基づき、IPI が提唱された。
 IPI では 5 つの治療前特性は独立した統計学的に有意な因子であることが見いだされた : 年齢 (= < 60 vs. > 60) ; 病期 I または II (限局性) vs. III または IV (進行性) ; 節外病変数 (0 または 1 vs. > = 2) ; 患者の一般状態 (PS) (0 または 1 vs. > = 2) ; および血清 LDH レベル (正常 vs. 正常上限を越える)。
 Low risk 0-1
 Low-intermediate risk 2
 High-intermediate risk 3
 High risk 4-5
 これら 5 つの因子は非ホジキンリンパ腫の場合 Ann-Arbor の病期分類を補うものと考えられる。

表 5 エイズ関連非ホジキンリンパ腫の化学療法¹⁰⁾

Treatment	No. of Patients	CD4+ counts (cells/ μ L)	Prior AIDS	Karnofsky PS	Extranodal Disease	Bone Marrow-Positive	CR	Survival (mo)	Ref.
m-BACOD	13	368	NR	70	11 (85%)	2 (15%)	7 (54%)	11	11
COMET-A	38	164	8 (21%)	75	25 (66%)	NR	19 (50%)	6	12
CHOP	30	200-290	4 (13%)	84	21 (70%)	7 (23%)	16 (53%)	8.0-11.4	13
Low dose m-BACOD	42	150	8 (23%)	>80	23 (66%)	6 (17%)	16 (38%)	6.6	14
Infusional CDE	12	87	1 (8%)	60	10 (83%)	3 (25%)	8 (67%)	17.4	10

が、いずれも不十分な成績であった¹⁰⁾。完全寛解率 (CR) は 50% 前後で生存期間も 6 から 11 ヶ月に過ぎず、2 年生存率も 10% 程度であった。生存期間が短い原因としては悪性リンパ腫自体のコントロールが十分できないこと (HIV 感染症に伴う潜在的な骨髄障害により、化学療法後の骨髄回復が遅れることも重要な要因) に加えて、HIV 感染症に伴う日和見感染症の合併が高率に生じることがあげられた⁵⁾。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^{14) 15)}。

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-

表 6 HIV 関連悪性リンパ腫に対する m-BACOD 療法の投与量に関する比較 (ACTG142)

	Standard Dose	Low Dose	P Value
No. of Patients	81	94	—
CR	52%	41%	NS
Median survival (mo)	7.75	8.75	NS
Grade III 以上の toxicity	70%	51%	0.008
< 500/ μ L の好中球減少	69%	50%	0.007
日和見感染の合併	23%	22%	NS

文献 15) より

dose 群では 25%, G-CSF を併用した standard-dose 群では 12% に認めたが, 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¹⁶⁾。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^{17) 18)}。

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¹⁹⁾。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²⁰⁾。

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²¹⁾, 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) をもちいて治療したところ CD4+ 低値, PS 不

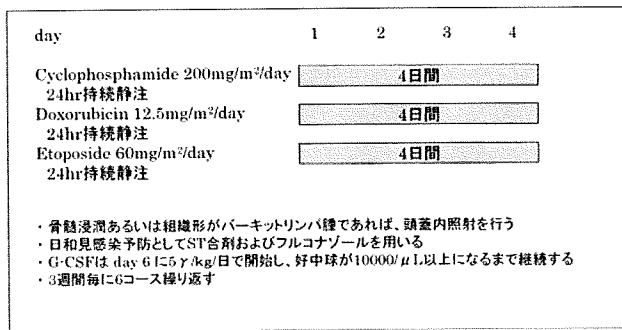


図 2 CDE 療法のレジメ

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²²⁾。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²³⁾。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+

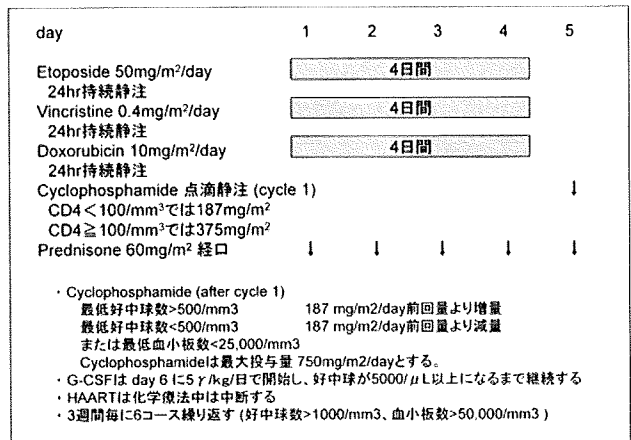


図 3 Dose adjusted EPOCH 療法のレジメ

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/μL)	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	30	132	86	Not reached	24 (80%)	HAART	23	

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²⁵⁾。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²⁶⁾。しかし初回投与時は、infusion reaction や腫瘍崩壊症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 8 に示すように R-CHOP 群で有意に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²⁷⁾。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 Rituximab²⁷⁾

	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*)

* P=0.035

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:d-マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン)(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

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²⁸⁾。しかしこの研究のクライテリアでは進行した HIV 感染症例は除外することになっており、CD4 < 50/μL の例は 4 例のみにすぎなかった。

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、20 例は原病で、4 例は日和見感染症で、2 例は敗血症で死亡した²³⁾。

サルベージ療法

HAART 以前は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^{29) 30) 31)}。ESHAP (etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin) の有効率は 54% を示したが、全例骨髄障害を認め、さらに生存率の中央値は 7 ヶ月にしかすぎなかった^{32) 33)}。

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^{34) 35)}、国内ではわずか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)³⁶⁾。同様な報告も多い^{37) 38)}。

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/IVAC 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が、非 HIV 感染者の BL と同様に CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methotrexate/ifosfamide, etoposide, cytarabine)³⁹⁾ 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⁴⁰⁾。CODOX-M における本邦での MTX の投与量は 1 日総投与量が 3.0 g/m² に減量する (原法は 6.72 g/m²)。その他に rituximab-EPOCH が有効であるとの報告もある⁴¹⁾。

中枢神経予防

中枢神経への予防は BL および高頻度で髄膜播種が予想されるタイプの DLBCL で行わなければならない (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¹⁵⁾²⁷⁾ 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²⁷⁾。

day	1
Methotrexate 10mg ± Cytarabine 40mg 水溶性PSL 20mg 生理食塩液 5mL 髄注	↓
<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	
<ul style="list-style-type: none"> • 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⁴²⁾。HIV では体腔内に生じる古典的な PEL に加え, 体腔外に病変が見られる solid PEL と呼ばれる病態もと大腸, 皮膚, 肺およびリンパ節などにも進展する⁴³⁾。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⁴⁴⁾。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⁴⁵⁾⁴⁶⁾。予後は不良である。CD20 は陰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 200 copies/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⁹⁾。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 の併用は有用であり, 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¹⁷⁾⁴⁷⁾。

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⁴⁸⁾。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, さらに抗腫瘍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 阻害作用は, 報告⁴⁹⁻⁵¹⁾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

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/μL。Day 12 には WBC1000/μL となり Day 13 に入院したところ WBC800/μL にて G-CSF 開始するも同日より発熱 CFPM 開始。Day 20 には WBC 18900/μL 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/μL。数日前より 39°C の発熱を認め, WBC 800/μL まで低下していたため, 入院して CFPM および G-CSF 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。Day 7 より発熱し CFPM 開始も解熱せず。Day 9 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。Day 6 より G-CSF を併用し, 発熱なく経過した。

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考えられる重篤な麻痺性腸閉塞を経験した⁵²⁾。また CYP3A は関与しないが、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¹⁷⁾。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²⁸⁾。

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たいする作用を示す。

ARNHL 化学療法併用時の HAART

ARNHL の化学療法時に組み合わせて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。また EFV は、HIV-RNA がコントロールされていない状態で中断すると耐性が誘導されやすい。

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 ベプシド		Cyclophosphamide エンドキサン		Doxorubicin アドリアシン		Prednisolone プレドニン	
	CYP3A4 にて代謝神経障害、血液毒性	VCR 血中濃度	グルクロン酸抱合にて代謝、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	CPA 血中濃度	CYP の関与なし	ADM 血中濃度	主に CYP3A4 で代謝	PSL 血中濃度
Abacavir ギアイアゼン	○	—	○	—	○	—	○	—	○	—
Tenofovir ビリアード	○	—	○	—	○	—	○	—	○	—
Emtricitabine/Tenofovir ツルバダ	○	—	○	—	○	—	○	—	○	—
Lamivudine エビビル	○	—	○	—	○	—	○	—	○	—
Zidovudine レトロビル*1	× 血液毒性 添:併用注	—	× 血液毒性 VP16 による AZT のグルクロン酸抱合阻害の可能性	—	× 血液毒性	—	× 血液毒性 添:併用注	—	○	—
Stavudine セリット	△ 末梢神経障害	—	○	—	○	—	△ 添: in vitro にて d4T の活性代謝物の生成抑制	—	○	—
Didanosine ヴァイデックス	△ 末梢神経障害	—	○	—	○	—	○	—	△ 膝炎・末梢神経障害 添:併用注	—
Efavirenz ストックリン	△ CYP3A4 誘導	↓	○	—	△ CYP3A4 の関与	?	○	—	△ CYP3A4 誘導 精神神経症状に注意	↓
Nevirapin ビラミューン	△ CYP3A の関与 添:併用注*2	↑↓	○	—	△ CYP2B で代謝	↑↓	○	—	△ CYP3A の関与 添:併用注*2	↑↓
Atazanavir レリアタツ	△ CYP3A4 競合	↑	△ UGT1 阻害、肝障害	↑	△ CYP3A4 の関与	?	○	?	△ CYP3A4 競合 血糖値上昇	↑
Ritonavir ノービア	× CYP3A4 阻害・強 VCR の副作用増強	↑↑ AUC 中等度増加・添	× VP16 の副作用増強	↑↑ AUC 中等度増加・添	△ CYP3A4 の関与	↑↓ 添	○	?	△ CYP3A4 競合・阻害 血糖値上昇	↑
Lopinavir/r カレトラ	× ノービアに準ずる	↑↑	× ノービアに準ずる	↑↑	△ ノービアに準ずる	↑↓ 添	○	?	△ CYP3A4 競合・阻害 血糖値上昇	↑
Fosamprenavir レクシヴァ	△ CYP3A4 競合 添:併用禁*3	↑	○	—	△ CYP3A4 の関与	?	○	—	△ CYP3A4 競合 血糖値上昇	↑
Nelfinavir ビラセプト	△ CYP3A4 競合	↑	○	—	△ CYP3A4 の関与	?	○	—	△ CYP3A4 競合・阻害 血糖値上昇	↑

*1 レトロビル 血液毒性のある薬剤との併用避ける

*2 添付文書に「CYP3A で代謝を受ける薬剤」相互に血中濃度変動の可能性について記載あり

*3 添付文書に「治療域が狭く CYP3A4 で代謝される薬剤」との記載あり

太字:添付文書に対象となる薬品として明記されているもの

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 ベブシド		Cyclophosphamide エンドキサン		Doxorubicin アドリアシン		Prednisolone プレドニン	
	CYP3A4にて代謝 神経障害、血液毒性	VCR 血中濃度	グルクロン酸抱合にて代謝 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	CPA 血中濃度	CYPの関与なし	ADM 血中濃度	主にCYP3A4で代謝	PSL 血中濃度
Ganciclovir デノシン*1	× 血液毒性 添：併用注	—	× 血液毒性 添：併用注	—	× 血液毒性 添：併用注	—	× 血液毒性 添：併用注	—	○	—
Foscarnet ホスカビル	○	—	○	—	○	—	○	—	○	電解質異常に注意
Clarithromycin クラリス	△ CYP3A4阻害	↑	○	—	△ CYP3A4の関与	?	○	—	△ CYP3A4阻害	↑
Azithromycin ジスロマック	○ 他のマクロライド のようなCYP3A4 の関与不明	—	○	—	○	—	○	—	○ 他のマクロライド のようなCYP3A4 の関与不明	—
Ethambutol エサンブトール	△ 末梢神経障害	—	○	—	○	—	○	—	△ 膝炎・末梢神経障害 添：併用注	—
Rifabutin ミコブティン	△ CYP3A4誘導	↓	○	—	△ CYP3A4の関与	?	○	—	△ CYP3A4誘導	↓
Fluconazole フルコナゾール	△ CYP3A4阻害	↑	○	—	△ CYP3A4の関与	?	○	—	△ CYP3A4阻害	↑
Voriconazole バイフェンド	△ CYP3A4阻害 添：併用注	↑	△ 肝障害	—	△ CYP3A4の関与	?	○	—	△ CYP3A4阻害	↑
AmphotericinB ファンギゾン	○	—	○	—	○	—	○	—	△ 低K血症 添：併用注	—
AmphotericinB (Liposomal) アンビゾーム	○	—	○	—	○	—	○	—	△ 低K血症 添：併用注	—

*1 添付文書に「骨髄抑制のある薬剤」と記載あり
太字：添付文書に対象となる薬品として明記されているもの

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

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。

6. 日和見感染症

通常 ARNHL は CD4 < 200/μL 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。

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

表 13 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/μL 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/μL 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/μL
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

PET scan を最後の治療終了後 6-8 週して行う。

8. 終わりに

ARNHL の治療には 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。

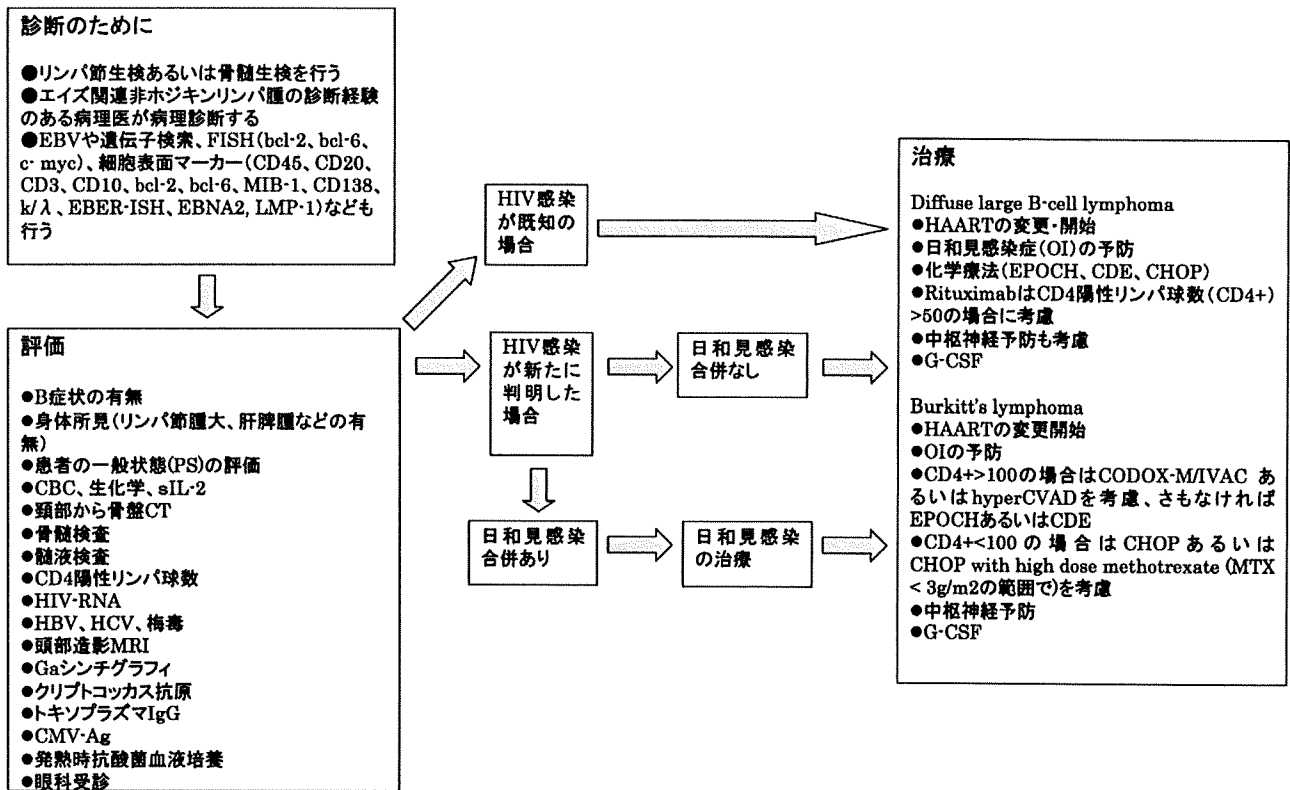


図 6 エイズ関連非ホジキンリンパ腫の診断・治療の流れ

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、権威者の臨床経験によるエビデンスがある

文 献

1. Matthews GV, Bower M, Mandalia S, Powles T, Nelson MR, Gazzard BG. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 96 : 2730-2734, 2000
2. Carbone A. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. *Lancet Oncol* 4 : 22-9, 2003
3. 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
4. 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
5. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 80 : 8-20, 1992
6. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 96 : 4084-4090, 2000
7. Mbulaiteye 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
8. 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* 16 : 3601-3606, 1998.
9. 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
10. Sparano JA, Wiernik PH, Strack 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
 11. 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 : 1322-1328, 1987
 12. 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 : 719-724, 1989
 13. 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 : 929-940, 1991
 14. Levine AM, Wernz 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
 15. 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
 16. 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
 17. Vaccher E, Spina M, di Gennaro 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
 18. Besson C, Goubar A, Gabarre J et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active anti-retroviral therapy. *Blood* 98 : 2339-2344, 2001
 19. 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* 106 : 1560-1568, 2006.
 20. 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.
 21. 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* 112 : 909-915, 2001.
 22. Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Manalo 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
 23. 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 : 4653-4659, 2003
 24. 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* 105 : 1891-1897, 2005. Epub 2004 Nov 18.
 25. 味澤篤, 柳澤如樹, 菅沼明彦, 今村顕史. 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
 26. 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* 346 : 235-242, 2002.

27. 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* 24 : 1538-1543, 2005.
28. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C et al. Phase II Trial of CHOP Plus Rituximab in Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 24 : 4123-4128, 2006. Epub 2006 Aug 8.
29. 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* 77 : 2127-2131, 1996.
30. 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* 15 : 1094-1103, 1997.
31. 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* 92 : 200-206, 2001.
32. Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM. High-dose cytosinearabioside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 28 : 416-421, 2001.
33. 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 MoPpB 1085.
34. 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](http://www.bhiva.org/cms1221367.asp)
35. National Cancer Institute, AIDS-Related Lymphoma Treatment. [http : //www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/AIDS-related-lymphoma/healthprofessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/AIDS-related-lymphoma/healthprofessional)
36. Krishnan A, Molina A, Zaia J et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 105 : 874-878, 2005. Epub 2004 Sep 23.
37. 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* 89 : 1100-1108, 2004.
38. 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* 21 : 4423-4427, 2003. Epub 2003 Oct 27. study 020. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 : 59-66, 2008.
39. 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* 98 : 1196-1205, 2003.
40. 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* 94 : 1492-1499, 2002.
41. 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)* 108 : Abstract 2736, 2006
42. 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 Retrovirol* 13 : 215-226, 1996.
43. 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* 28 : 1401-1416, 2004.
44. Colomo L, Loong F, Rives S. Plasmablastic lymphomas (PBL) : diverse lymphomas associated with immunodeficiency and HIV. 8th International Conference on Malignancies in AIDS and Other Immunodeficiencies 2004, abstract 41.
45. Chetty R, Hlatswayo N, Muc R et al. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients : an expanding spectrum. *Histopathology* 42 : 605-609, 2003.
46. Schichman SA, McClure R, Schaefer RF et al. HIV and