

200932003B

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 19-21 年度 総合研究報告書

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.	総合研究報告	
	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	
	1) エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き作成	-----7
	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	-----11
	永井 宏和	
	3) 日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化	-----21
	に対する多面的治療戦略開発に関する研究	
	小田原 隆	
	4) 日本人リンパ腫治療成績検討、分子標的療法の確立と	-----27
	日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化	
	照井 康仁	
	5) 未治療の HIV 関連 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫に対する	-----35
	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	
	田沼 順子	
	6) 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	-----39
	渡邊 俊樹	
	7) エイズ関連リンパ腫の分子病態に基づく治療法の開発	-----53
	片野 晴隆	
	8) エイズリンパ腫発症モデルと薬剤治療モデルの確立	-----61
	清水 則夫	

9) B細胞腫瘍化の主因である EBV を標的にした治療法開発 駒野 淳	-----69
10) EB ウイルスによるリンパ腫発症モデルの開発 藤原 成悦	-----85
11) エイズ関連悪性リンパ腫発症マウスモデルの確立 岡田 誠治	-----93
(資料) 研究成果発表会	-----101
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----105
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----123

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。本邦におけるエイズリンパ腫の実態調査を行い、その結果を元に「エイズリンパ腫治療の手引き」を策定した。また、エイズリンパ腫治療の日本全国レベルの多施設共同試験を立ち上げた。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、今後も長期的視野と多面的戦略に基づいた研究の展開が必要である。

研究分担者：

味澤 篤 （平成 20-21 年度）
（東京都立駒込病院 感染症科 部長）
永井 宏和 （平成 19-21 年度）
（国立病院機構名古屋医療センター 部長）
小田原 隆 （平成 19 年度）
（東京大学医科学研究所附属病院 講師）
照井 康仁 （平成 19-21 年度）
（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 （平成 21 年度）
（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）
渡邊 俊樹 （平成 19-21 年度）
（東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）
片野 晴隆 （平成 19-20 年度）
（国立感染症研究所感染病理部 室長）
清水 則夫 （平成 19-20 年度）
（東京医科歯科大学難治疾患研究所 准教授）

駒野 淳 （平成 19-21 年度）

（国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研
究官）

藤原 成悦 （平成 19-21 年度）

（国立成育医療センター研究所 部長）

研究協力者：

小田原 隆 （平成 20-21 年度）
（東京大学医科学研究所附属病院 講師）
上平 朝子 （平成 20-21 年度）
（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 （平成 20-21 年度）
（東京医大附属病院臨床検査科 助教）
萩原 将太郎 （平成 21 年度）
（国立国際医療センター 血液内科 医長）
竹内 賢吾 （平成 21 年度）
（癌研究会癌研究所病理部 研究員）
片野 晴隆 （平成 21 年度）
（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した。

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、平成 19 年度にアンケート調査などを行い、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た。そして、専門家によるワーキンググループにより、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、その普及を図った。合わせて標準的プロトコルを作成して、エイズリンパ腫の多施設共同治験を開始した。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、日本人に最適化されたエイズリンパ腫治療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た。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して研究を行った。

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エイズリンパ腫の予防法、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流出することなく、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、平成 20 年度に味澤篤（都立駒込病院）を中心としたワーキンググループを立ち上げ、エイズリンパ腫の治療

経験の少ない施設向けの「エイズリンパ腫治療の手引き」作成に着手した。日本血液学会で「エイズリンパ腫」についての教育講演を行い、日本エイズ学会では「エイズリンパ腫」のシンポジウムにおいて班員が発表を行うなど、研究成果の公開と普及に努めた。両学会で、「治療の手引き」を合計 500 部配布し、併せて専門家から意見聴取を行った。これらの結果をもとに「エイズリンパ腫の治療の手引き」を作成して日本エイズ学会誌上に公開し、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://jajids.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試験を行うためのワーキンググループを立ち上げ、平成 21 年度よ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(Nagai H, et al. Eur J Haematol, in press)。

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、エイズリンパ腫治療において Rituximab は有効であるが、非エイズリンパ腫において CD20 変異により耐性が生じること、CD5 発現例では治療成績が悪いことなどが報告された。保存検体を用いたマイクロアレイ解析を試みたが、検体の保存状態が悪く解析に適さないことが判明した。しかし平成 21 年度の研究で 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

全国規模のアンケート調査により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、エイズリンパ腫の治療経験の少ない施設向けに「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。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、多施設共同試験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。3年間の研究期間に、本邦におけるエイズリンパ腫の現状把握を行い、その結果を元にエイズリンパ腫の「治療の手引き」を作成した。また、エイズリンパ腫の全国レベル多施設共同試験を開始した。更に、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、エイズリンパ腫の予防・治療法開発の基盤を樹立した。

エイズリンパ腫は、予後不良で HIV-1 感染者の長期予後を規定する最重要因子のひとつであり、今後も増加することが予想されるため、今後も継続的に対策を講じていくことが必要である。

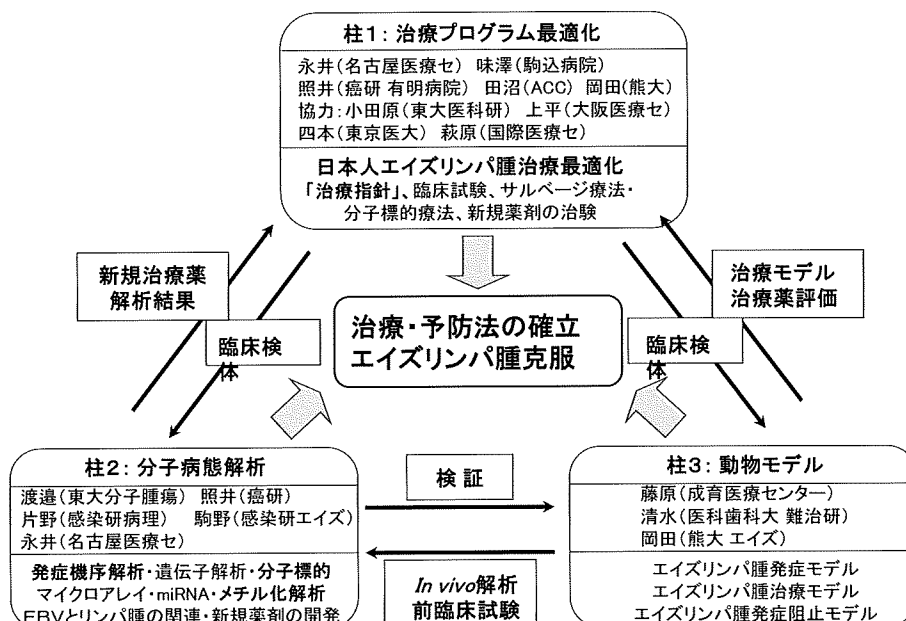
F. 健康危機情報

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) の経験の少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。第 1 回ワーキンググループ会合 (2008 年 4 月 12 日)で、たたき台を作成しワーキンググループで検討することに決定した。2008 年 6 月 18 日に Ver 0.1 を作成しワーキンググループに配布し、意見を求めた。それをもとに 2008 年 9 月 29 日 Ver 0.5 を作成しワーキンググループに配布した。2008 年 10 月 11 日、血液学会での AIDS 関連悪性リンパ腫の教育講演で Ver 0.5 を 200 部配布し

意見を求めた。第2回ワーキンググループ会合も行った。集まった意見をもとに、Ver 0.9を作成し、2008年11月27日、日本エイズ学会のエイズ関連悪性リンパ腫シンポジウムで Ver 0.9を300部配布し、再度意見を求めた。第3回ワーキンググループ会合も行った。その後も様々な方からご意見をいただいた。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等で「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。治療の手引きは、エイズリンパ腫の治療経験の少ない医師が治療を行う場合の指針として有用であると考えられる。今後、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, 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
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/Hodgikin 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) pp379-380, 2010
7. 岡田誠治、永井宏和、味澤篤. エイズ関連リンパ腫の現状と治療戦略. 臨床血液、49: 206-214, 2008

2. 学会発表 (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

(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
- 4) 味澤篤. AIDS 関連非ホジキンリンパ腫における HAART 併用 EPOCH 療法、第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、2008 年 11 月 26 日-28 日、大阪

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

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 としての日和見感染症の頻度は劇的に減少し、生命予後の改善が認められている。しかし、エイズ関連リンパ腫は減少傾向になくエイズ患者の予後に関わる重大な疾患となっている。エイズ関連リンパ腫の本邦における診療実態の把握のため全国規模の診療実態調査を行ったところ、施設間に大きな差があることが明らかとなった。治療レジメンをはじめ、HAART 開始時期などの標準化が必要であり、当研究班でガイドラインの作成・治療研究の実施を行っている。また、エイズ関連中枢神経原発リンパ腫について行った全国規模の後方視的解析により、HAART 時代には治療量の全脳照射単独により良好な QOL が保たれた長期生存が得られることが示唆され、今後の治療研究に重要な知見が得られた。

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減少し、エイズ患者の日和見感染による死亡は著しく低下している。しかし、エイズリンパ腫の頻度は HAART 時代となっても変化はなく、エイズ患者の予後に影響する重要な疾患となってきている。しかし、エイズリンパ腫に対する標準的治療法は確立しておらず、本邦においてはその実態も明らかとなっていない。今回の研究ではエイズリンパ腫の本邦における診療実態を調査することにより、その問題点を明確とすることを目的とした。また、エイズ関連中枢神経原発リンパ腫(PCNSL)は他のリンパ腫と病態が異なるため、全国的な後方視的研究を行い、予後因子を解析するとともに有効な治療法開発の基礎データの形成を行った。

B. 研究方法

1)エイズリンパ腫の診療実態調査アンケートはエイズ拠点病院 369 施設、血液研修指定病院 502 施設(重複施設 209 施設)に対して行った。

アンケート内容

- ・ エイズリンパ腫の治療経験

- ・ エイズリンパ腫治療の担当診療科
- ・ 過去 5 年間のエイズリンパ腫の経験件数
- ・ エイズリンパ腫治療時の HAART 開始時期
- ・ エイズ関連のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) の治療経験数
- ・ DLBCL 治療時の化学療法レジメン

2)エイズ関連 PCNSL の後方視的解析は 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 (STACORP LP, College Station, TX, USA)。

(倫理面への配慮)

後方視的研究と施設に対するアンケート調査であり個人の特長につながる情報は収集していない。

C. 研究結果

エイズリンパ腫実態調査：

アンケートの回収率は約 60%であった。回答をした 349 施設中 143 施設が過去に少なくとも 1 例のエイズリンパ腫を経験していた。過去 5 年間のエイズリンパ腫の発症については 110 施設から回答を得、54 施設でエイズリンパ腫の診療が行われていた。症例数は 129 例であった。54 施設中 43 施設で血液内科が診療担当であったが、内 39 施設が 5 年間で 2 例以下と少数の症例経験であり、これらの施設でエイズリンパ腫の 50%程度が治療されていた (表 1)。また 8 施設が感染症科でエイズリンパ腫の治療を担当していた (表 1)。これらの施設でエイズリンパ腫 129 例中約 40%の症例を診療しており、1 施設あたりの治療経験も多い傾向にあった。このことから大半の症例はエイズリンパ腫の治療経験の少ない施設で診療を受けていることが明らかとなった。

エイズ関連 PCNSL 後方視的解析：

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. 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

(1×10^5 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。

2. 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。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。

3. 生存曲線

単変量・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 1 と図 2 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。

4. 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 症例における白質脳症の発症は grade 2 以上が 3 例に認められたが、8 例では白質脳症の合併は認められなかった。

D. 考察

エイズ関連リンパ腫は予後不良の疾患群であり、標準的治療法は確立していない。本研究により本邦における診療実態が明らかとなった。大半のエイズリンパ腫は診療経験の少ない施設で診療していることが分かった。エイズリンパ腫は悪性リンパ腫の治療に精通しているだけではなくエイズ診療にも経験が必要な疾患である。この診療実態から病院間、地域間でのエイズリンパ腫診療に格差があることが示唆された。これらの調査結果からエイズリンパ腫の治療ガイドラインの策定、臨床試験の実施が急務であることが明らかとなった。

エイズ関連 PCNSL はきわめて予後不良の疾患とされている。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、PCSNL 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。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にて長期の予後が期待できることが示唆された。

E. 結論

本邦におけるエイズ関連リンパ腫の診療実態の調査からエイズリンパ腫の診療ガイドライの策定、標準治療確立のための臨床試験が急務であると考えられた。当研究班では「エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き ver. 1.0」を作成した。また、エイズリンパ腫に対する標準療法確立のための臨床試験（臨床第 2 相試験）を全国規模で開始した。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可能性がある。HIV 感染者の注意深い経過観察による当該疾患を早期に発見は予後を大きく改善することが期待される。これらの研究により本邦でのエイズリンパ腫の問題点が明らかになり具体的解決策を講じることが可能となった。エイズリンパ腫はエイズ患者の死因の上位を占める状況であり、エイズリンパ腫の診療の改善が HIV 感染患者全体の医療レベルの向上に繋がるものと考えられる。

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, Nishashi 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) Nagai H, Iwasaki N, Odawara T, Okada S. Actual status of AIDS-related lymphoma management in Japan. *Int J Hematol.* 87(4): 442-443, 2008
- 8) Nagai H, Yano T, Watanabe T, Uike N, Okamura S, Hanada S, Kawano F, Sunami K, Inoue N, Sawamura M, Nishiura T, Hotta T,

- Horibe H. Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma. *British J Haematol.* 143(5): 672-680, 2008
- 9) Kubota T, Moritani S, Yoshino T, Nagai H, Terasaki H. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with polyclonal hypergammaglobulinemia. *Am J Ophthalmol.* 145(6):1002-1006, 2008
- 10) Hagiwara, K., Nagai, H., Li, Y., Ohashi, H., Hotta, T., Saito, H. Frequent DNA methylation but no mutation of ID4 gene in malignant lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol.* 47(1): 15-18, 2007
- 11) Terazawa, T., Nihashi, T., Hotta, T., Nagai, H. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-therapy assessment of Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med.* 49(1): 13-21, 2008
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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, 金倉謙、木崎昌弘、鈴木律朗、神田嘉伸編、中外医学社、2009 年
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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) 堀田知光編、医薬ジャーナル (大阪) 2009 年
- 22) 永井宏和 ホジキンリンパ腫 がん薬物療法学—基礎・臨床研究のアップデート—
日本臨床、67(増刊号): 764-770, 2009
- 23) 永井宏和 再発または難治性多発性骨髄腫におけるレナリドマイドの役割
医薬ジャーナル、44(7): 113-118, 2008
- 24) 永井宏和 濾胞性リンパ腫—悪性リンパ腫 update in 2008
内科、102(2): 293-299, 2008
- 25) 岡田誠治、永井宏和、味澤篤
エイズ関連リンパ腫の現状と治療戦略
臨床血液、49(10): 206-214
- 26) 永井宏和 ホジキンリンパ腫

Cancer Treatment Navigator(中川和彦編)、メ
ディカルビュー社、pp206-207, 2008

27) 永井宏和

造血器腫瘍—基礎・臨床領域における最新
の研究動向—病因・病態解析—最近の展開
— 悪性リンパ腫 日本臨床, 65(suppl 1):
80-85, 2007

28) 永井宏和

濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブの維
持療法 血液・腫瘍科、54(6):732-736, 2007

29) 永井宏和

がん診療の最前線—ホジキンリンパ腫—最
新医学、62(6): 1329-1340, 2007

30) 永井宏和

低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対する標準的
治療戦略 血液・腫瘍科、56(1): 1-6, 2008

31) 濱口元洋、加藤千明、横澤敏也、寺澤晃彦、
鈴木伸明、青木恵津子、大橋春彦、永井宏和
単一施設における HLA 不一致
NIMA(non-inherited maternal antigen)相補的
血縁間造血幹細胞移植 13 例の検討 日本輸
血細胞治療学会誌 53(6): 591-597, 2007

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, 2009 (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, 2009 (New Orleans, USA)

- 6) Nagai H, Hagiwara K, Hamaguchi M, Hotta T. p57KIP2 gene methylation is useful to detect minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. 10th International Congress on Malignant lymphoma. June 4-7, 2008 (Lugano Switzerland)
- 7) Nagai H, Yano T, Watanabe T, Uike N, Okamura S, Kawano F, Hanada S, Sunami K, Ikeda H, Sawamura M, Nishiura T, Hotta T, Horibe K. Remission induction therapy containing rituximab improved the outcome of untreated DLBCL especially at poor risk of R-IPI- a retrospective analysis. The 32th World Congress of the International Society of Hematology, October 19-23, 2008 (Bangkok, Thailand)
- 8) Sakiai T, Nagai H, Watanabe T, Uike N, Okamura S, Yano T, Kawano F, Hanada S, Sunami K, Ikeda H, Sawamura M, Nishiura T, Hotta T, Horibe K. Addition of rituximab improves progression-free and overall survival in patients with B-cell lymphoma receiving doxorubicin-containing chemotherapy. The 49th annual meeting of American society of hematology. Dec 7-11, 2007 (Atlanta, USA)
- 9) Hagiwara, K., Nagai, H., Yokozawa, T., Kato, C., Hamaguchi, M., Hotta, T., Horibe, K. Detection of p57KIP2 gene methylation is useful marker for minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. The 49th annual meeting of American society of hematology. Dec 7-11, 2007 (Atlanta, 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年、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年、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年、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年、淡路、兵庫
- 5) Kojima Y, Odawara T, Hagiwara S, Ajisawa A, Yotsumoto M, Miyakawa T, Uehira T, Uchiyama 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年、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年、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年、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年、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年、京都
- 10) Imoto N, Yokozawa T, Suzuki Y, Kihara R, Aoki E, Kato C, Ohashi H, Hamaguchi 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年、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年、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年、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關与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年、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關する臨床試験 第34回日本骨髄腫研究会総会、11月21日 2009年、新潟
- 15) 永井宏和、岩崎奈美、小田原隆、岡田誠治. 本邦での AIDS-related lymphoma の診療実態調査. 第70回日本血液学会総会、10月10-12日 2008年、京都
- 16) 塚崎邦宏、渡辺隆、吉村健一、木下朝博、鏡味良豊、伊藤国明、小椋美知則、加藤晴美、山口素子、黒澤光俊、笠井正晴、飛内賢正、鈴木孝世、薄井紀子、正木康史、末岡栄三郎、張高明、永井宏和、安藤潔、大西一功、畑裕之、吉田功、松田信、前田嘉治、向井清、中村栄男、大島孝一、堀田知光、下山正徳. 多施設共同臨床試験併合解析による末梢 T/NK細胞性リンパ腫の新たな予後予測モデル (JCOG0108A) 第70回日本血液学会総会、10月10-12日 2008年、京都
- 17) 萩原和美、小栗佳代子、堀田知光、永井宏和. 癌抑制遺伝子としての PROX1 の機能解析. 第70回日本血液学会総会、10月10-12日 2008年、京都
- 18) 鈴木康裕、横澤敏也、萩原彰人、青木恵津子、加藤千明、大橋春彦、堀田知光、濱口元洋、永井宏和. 高齢者急性骨髄性白血病における救援化学療法としての Gemtuzumab Ozogamicin (GO). 第70回日本血液学会総会、10月10-12日 2008年、京都

- 19) 小島勇貴、萩原彰人、森谷鈴子、鈴木康裕、横澤敏也、青木恵津子、大橋春彦、市原周、濱口元洋、堀田知光、永井宏和. HIV 陰性 HHV-8 陰性の primary effusion lymphoma の一例. 第70回日本血液学会総会、10月10-12日 2008年、京都
- 20) 萩原彰人、鈴木康裕、青木恵津子、森谷鈴子、間宮均人、加藤千明、横澤敏也、大橋春彦、堀田知光、市原周、濱口元洋、永井宏和. HAART と強力化学療法を併用した AIDS 関連 Burkitt lymphoma/leukemia の3例. 第70回日本血液学会総会、10月10-12日 2008年、京都
- 21) 萩原彰人、森谷鈴子、鈴木康裕、青木恵津子、加藤千明、横澤敏也、大橋春彦、堀田知光、市原周、濱口元洋、永井宏和. AILT と診断された MTX 関連リンパ増殖症 (MTX-LPD) の1例. 第48回日本リンパ網内系学会総会、6月13,14日 2008年、札幌
- 22) 永井宏和. 悪性リンパ腫の臨床—エイズリンパ腫と非エイズリンパ腫(シンポジウム). 第22回日本エイズ学会学術集会、11月26-28日 2008年、大阪
- 23) 永井宏和. 末梢血幹細胞移植の今日的課題、臨床応用の現況と将来 悪性リンパ腫 (シンポジウム)、第52回日本輸血・細胞治療学会東海支部例会、10月25日 2008年、名古屋.
- 24) 永井宏和 B 細胞性リンパ腫に対する抗体療法の動向「Rituximab による濾胞性リンパ腫治療の進歩と最新の臨床試験成績」第47回日本リンパ網内系学会総会、5月24-26日 2007年、淡路
- 25) 永井宏和、横澤敏也、渡辺智之、鶴池直邦、岡村精一、矢野尊啓、花田修一、河野文夫、角南一貴、池田弘和、澤村守夫、西浦哲雄、堀田知光、堀部敬三. B 細胞性リンパ腫の治療成績の後方視的解析 (リツキシマブ導入前後の比較). 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、10月11-13日 2007年、横浜
- 26) 大橋春彦、深見晶子、小栗佳代子、永井宏和、横澤敏也、濱口元洋、堀田知光. 骨髄増殖性疾患患者の造血コロニーを対象とした JAK2/V617F 変異と X 染色体の不活化パターンの検討. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、10月11-13日 2007年、横浜
- 27) 鈴木康裕、横澤敏也、萩原彰人、寺澤晃彦、青木恵津子、加藤千明、大橋春彦、永井宏和、堀田知光、濱口元洋. 当施設における高齢者急性骨髄性白血病の臨床的検討：単一施設での治療成績. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、10月11-13日 2007年、横浜
- 28) 萩原和美、横澤敏也、堀田知光、永井宏和. p57KIP2 遺伝子のメチル化を指標とした B 細胞性リンパ腫における微少残存病変の検出. 第54回日本臨床検査医学会学術集会、11月22-25日 2007年、大阪

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 施設間でのエイズリンパ腫診療経験数(過去 5 年間)

過去 5 年間のエイズリンパ腫診療症例数	10 例以上	6 例から 9 例	3 例から 5 例	1 例から 2 例
血液内科でのエイズリンパ腫診療施設	0	0	4	35
感染症科でのエイズリンパ腫診療施設	2	1	2	3
その他	0	0	3	4
合計	2	1	9	42

図 1 PS 良好群(0-2)と不良群(3-4)の生存曲線(Kaplan-Meier 法、log-rank test)

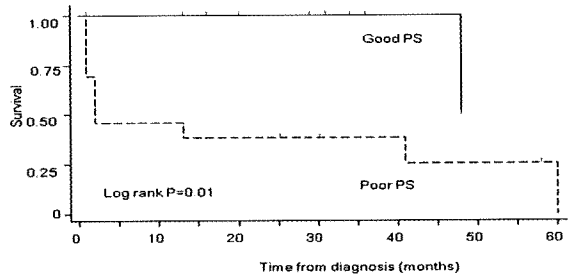


図 2 全脳照射(30Gy 以上)治療群とそれ以外の治療群(Kaplan-Meier 法、log-rank test)

