

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³⁾。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

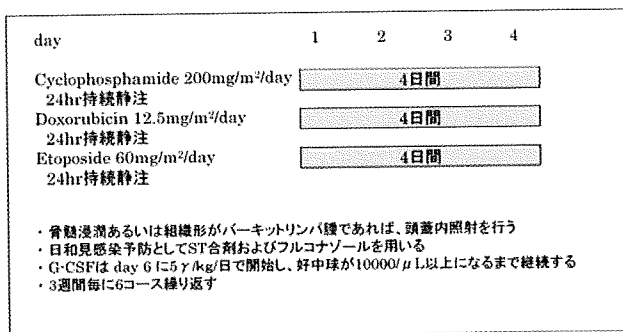


図 2 CDE 療法のレジメ

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+

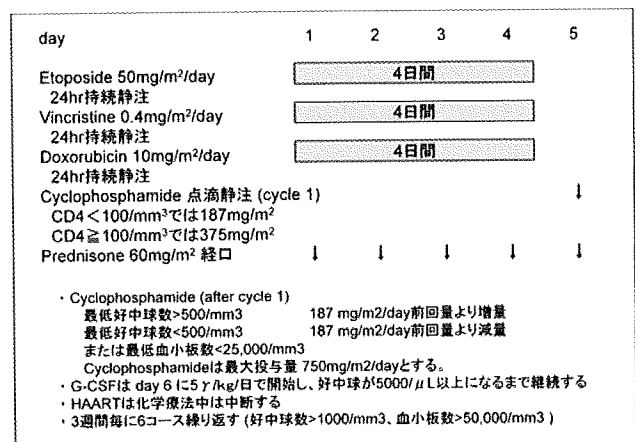


図 3 Dose adjusted EPOCH 療法のレジメ

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効をもつ薬剤の組合せ (1) 非ピリリン系解熱鎮痛剤: 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-マレイン酸ケトルフェナミン (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 治験をまとめた。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 ・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り大腸, 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
Abacavir ギイアジェン	○	—	○	—	○	—	○	—	○	—
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 ゼリット	△ 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 レイアタッツ	△ 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	○ ノービアに準ずる	?	△ 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
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	—	○	—	○	—	○	—	△ 肺炎・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

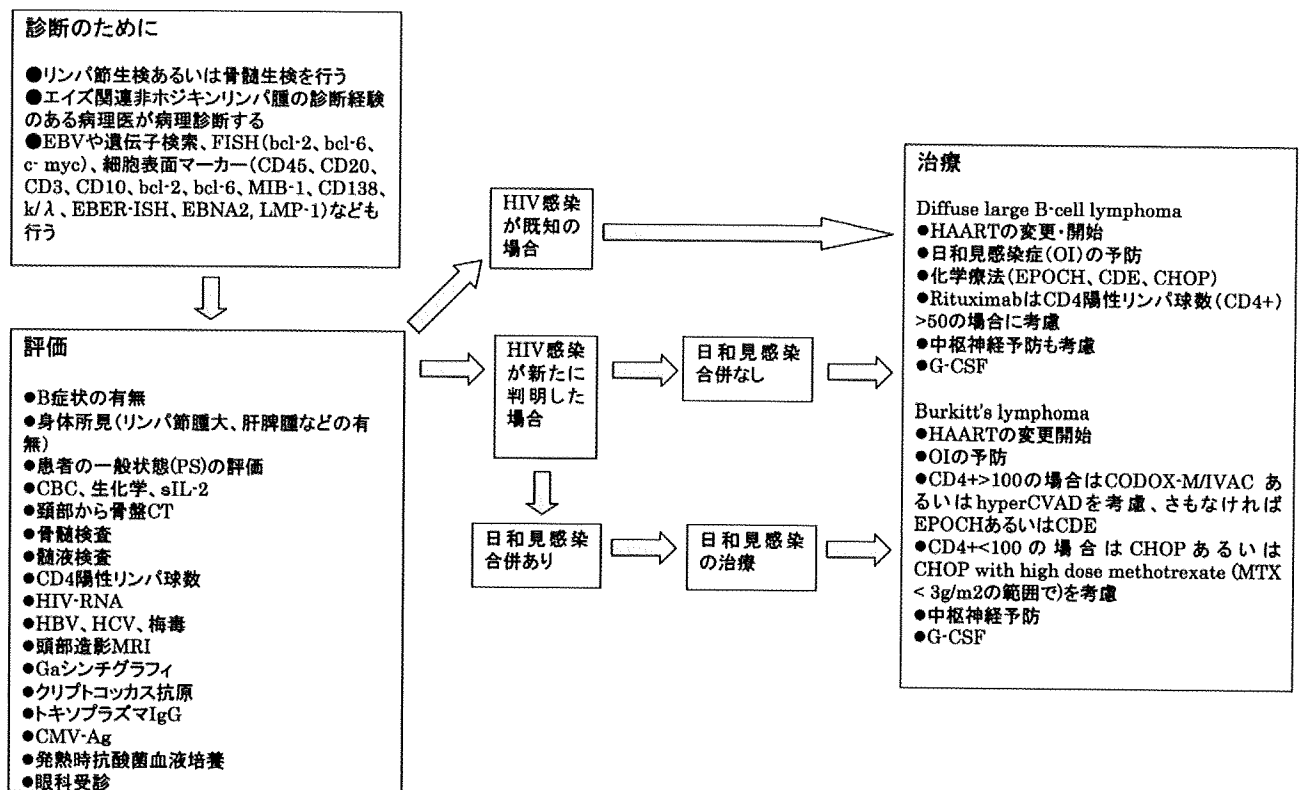
表 13 エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療における日和見感染症の予防

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, ペン 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。



- 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 cytosine arabinoside 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

- plasmablastic lymphoma manifesting in sinus, testicles, and bones : a further expansion of the disease spectrum. *Am J Hematol* 77 : 291-295, 2004.
47. Hoffmann C, Wolf E, Faetkenheuer G. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 17 : 1521-1529, 2003
48. Gill PS, Rarick MU, Brynes RL, Causey D, Levine AM. Azidothymidine and bone marrow failure in AIDS. *Ann Intern Med* 107 : 502-505, 1987
49. Lillibridge JH, Liang BH, Kerr BM, Webber S, Quart B, Shetty BV, Lee CA. Characterization of the selectivity and mechanism of human cytochrome P450 inhibition by the human immunodeficiency virus-protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Drug Metab Dispos* 26 : 609-616, 1998
50. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, Granda BW, Duan SX, Fogelman SM, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450 : high risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacol* 38 : 106-111, 1998
51. Williams GC, Sinko PJ. Oral absorption of the HIV protease inhibitors : a current update. *Adv Drug Deliv Rev* 39 : 211-238, 1999
52. 岡慎一, 味澤篤. 第16回日本エイズ学会シンポジウム記録 臨床医学 Selected Papers. 日本エイズ学会誌 5 : 118-125, 2003

付録 1

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

味澤 篤, 柳沢如樹, 菅沼明彦, 今村顕史

東京都立駒込病院感染症科

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

抄 録

AIDS 関連非ホジキンリンパ腫 (ARNHL) の予後は非 HIV 感染者の非ホジキンリンパ腫 (NHL) に比較して不良である。その原因としては HIV 感染症を基盤とした日和見感染症の合併, 潜在的な骨髄障害による高度な副作用などが考えられている。また現在非 HIV 感染者における NHL の標準的治療は rituximab-CHOP であるが, ARNHL に対する有効性は CHOP と変わりがない。したがって ARNHL に対する標準治療はその簡便性から CHOP であるが, dose adjusted (DA) EPOCH の評価も高い。しかし DA EPOCH では, 薬物相互作用による副作用予防のために, 化学療法中は HAART を中断することになっており HAART 中断による問題点も多い。そこで今回われわれは ARNHL に対して d4T+3TC+NFV を併用した dose adjusted EPOCH 療法を試みたのでその結果を報告する。【対象と方法】 2001 年から 2006 年に当院を受診した ARNHL の患者で, 診療録を用いてレトロスペクティブに検討を行った。プロトコルを図 1 に示す。【結果】 症例は 11 例で全

例男性であった。ARNHL 発症時の年齢は中央値 44 歳 (31-63 歳), CD4 リンパ球数は 62/ μ L (16-320), HIV-RNA は 230000 copies/ml (830-2500000), LDH は 201 (128-1882) であった。組織形は diffuse large B-cell が 10 例, Burkitt が 1 例であった。病期は stage 1・2 が各 2 例, 3 が 3 例, 4 が 4

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

・ARNHLと診断し、他に日和見感染がなければ直ちにd4T+3TC+NFVを開始する
 ・CD4が低値かつIPIスコアが高い場合はG-CSFをday6より通常量で開始する、それ以外では通常量を適宜使用する
 ・Cyclophosphamideの投与量は、2クール目以後も直近のCD4値で決定する
 ・Prednisone以外の投与量は、CD4、年齢を考慮しながら適宜調整する

図 1 HAART 併用 EPOCH 療法のレジメ

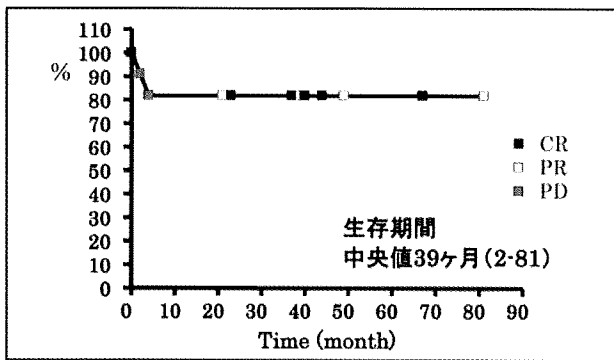


図 2 生存曲線

例。治療成績はCR5例, PR4例, PD2例であるがPR4例も生存していた。生存期間(図2)は中央値36ヶ月(2-78)。CD4数別にみると(表1), 100/ μ L未満群は病期に差はないが, IPIスコアは高く, 投与量減量にもかかわらず好中球は早期に減少した。死亡した2例はCD4<100/ μ Lであった。その他, 便秘が高頻度に見られた。【結論】HAARTを併用したDA EPOCH療法はARNHLに対して有効な治療法である。

表 1 CD4陽性リンパ球数による臨床像の違い

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

*; 死亡例 #; 1例はイレウス

付録2 抗HIV薬一覧

核酸系逆転写酵素阻害薬一覧

商品名	一般名	略名	含有量	用法・用量	食事の影響	生物学的利用率	血清中半減期	細胞内半減期	P-450への影響	備考
レトロビル	ジドブジン	ZDV AZT	100mg	500~600mgを2~6回に分けて投与	なし	60%	1.1h	3h	なし	CrCl<20ml/min:300-400mg/day.血液透析患者:標準肝機能障害:300mg/day
ゼット	サニルブジン	ddI	15mg 20mg	80mg/分2(体重60kg未満の場合) 60mg/分2	なし	86%	1.0h	3.5h	なし	体重60kg以上:CrCl>50ml/min:40mgを1日2回、26-50ml/min:40mgを1日1回、10-25ml/min:20mgを1日1回.血液透析患者:透析後に20mgを1日1回.体重60kg未満:CrCl>50ml/min:30mgを1日2回、26-50ml/min:30mgを1日1回、10-25ml/min:15mgを1日1回.血液透析患者:透析後に15mgを1日1回
エヒビル	ラミブジン	3TC	150mg 300mg	300mg/分1または300mg/分2	なし	86%	3-6h	12h	なし	CrCl<50ml/min:150mgを1日2回、30-49ml/min:150mgを1日1回、15-29ml/min:初回150mgその後100mgを1日1回、5-14ml/min:初回150mgその後50mgを1日1回、<5ml/min:初回50mgその後25mgを1日1回
エムトリバ	エムトリシタビン	FTC	200mg	200mg/分1	なし	92%	1.0h	>20h	なし	CrCl<50ml/min:200mg/分1、30-49ml/min:200mgを2日に1回、15-29ml/min:200mgを3日に1回、<15ml/min:200mgを4日に1回.血液透析患者:200mgを4日に1回.透析日に投与する場合は透析後投与
スクレラオ シンドラ	ジタラジン	ddI	125mg 200mg	400mg/分1(体重60kg未満の場合) 250mg/分1	食間	30-40%	1.6h	25-40h	なし	体重60kg以上(1日投与量):CrCl<50ml/min:400mg、30-49ml/min:200mg、10-29ml/min:125mg、min:125mg 体重60kg未満(1日投与量):CrCl<50ml/min:250mg、30-49ml/min:125mg、10-29ml/min:125mg、<10ml/min:125mg
ハイビッド	ザルシタビン	ddC	0.375mg	2.25mg/分3	なし	85%	1.2h	3h	なし	CrCl>50ml/min:2.25mg/分3、10-50ml/min:1.5mg/分2、<10ml/min:0.75mg/分1
ザイアジエン	アバカビル	ABC	300mg	600mg/分1または600mg/分2	なし	83%	1.5h	3.3h	なし	
コンビル	ジドブジン +ラミブジン	COM	ZDV 300mg 3TC 150mg	2錠/分2	なし	-	-	-	なし	
エプソコム	アバカビル +ラミブジン	EZC	ABC 600mg 3TC 300mg	1錠/分1	なし	-	-	-	なし	
ビルアード	アマルブチノビル +エムトリシタビン	TDF	300mg	300mg/分1	なし	空腹時25% 高脂肪食摂取時39%	1.7h	10-50h	なし	CrCl>50ml/min:300mg/分1、30-49ml/min:300mg/分1を2日に1回、10-29ml/min:300mg/分1を1週間に2回.血液透析患者:分1を1週間に1回又は錠剤別12時間の透析終了後に本剤300mgを投与(<10ml/minで透析を行っていない患者における検討はされていない)
ツルバタ	アマルブチノビル +エムトリシタビン	TVD	TDF 300mg FTC 200mg	1錠/分1	なし	-	-	-	なし	CrCl<50ml/min:1錠/分1、30-49ml/min:1錠を2日に1回、<30ml/min:TDF/FTC製剤により個別に用法用量の調整を行う

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

非核酸系逆転写酵素阻害薬一覧

商品名	一般名	略名	含有量	用法・用量	食事の影響	生物学的利用率	血清中半減期	細胞内半減期	P450への影響	備考
ビラミューン	ネビラピン	NVP	200mg	400mg/分2	なし	>90%	20-30h	-	誘導 CYP3A4	
エスタックリン	エファビレンツ	EFV	200mg	600mg/分1	なし	No Data	40-55h	-	誘導 CYP3A4 阻害 CYP2C9, 2C19, 3A4	高脂血症投与後、本剤1200mgを単回投与したとき、bioavailabilityは50%上昇。
レスクリプター	メシル酸デラビルジン	DLV	200mg	1200mg/分3	なし	85%	5.8h	-	阻害 CYP2C9, 2C19, 3A4	高脂血症投与後の服用でAUCは26%低下、半減期との併用でAUCは48%低下。

プロテアーゼ阻害薬一覧

商品名	一般名	略名	含有量	用法・用量	食事の影響	生物学的利用率	血清中半減期	代謝・排泄	P450への影響	備考
クリキソラン	硫酸インジナビル	IDV	200mg	2400mg/分3	食後	85%	1.5-2h	糞中83±1% 尿中19±3%	阻害 CYP3A4	食事投与後の800mg単回投与では空腹時と比べCmaxが43%、AUCが24%減少。
インビラーゼ	メシル酸サキナビル	SQV	200mg 500mg	SQV2000mg+ RTV200mg/分2	食後	4%(SQV 単剤投与時)	1-2h	糞中88% 尿中1%	阻害 CYP3A4	
ノービア	リトナビル	RTV	100mg	1200mg/分2	食後	No Data	3-5h	糞中85.4% 尿中11.3%	誘導 CYP3A4, 2C19, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4に対する影響は不明	空腹時と食後投与の比較ではCmax, AUCとも両群間に統計的有意差は認められていないが、副作用を軽減するため、食後の服用が望ましい。
ビラセプト	メシル酸ネルフィナビル	NFV	250mg	2500mg/分2 2250mg/分3	食後	20-80%	3.5-5h	糞中78.2% 尿中1.6%	阻害 CYP3A4	500mg空腹時単回投与結果を食後単回投与と比較Cmaxが51%に減少、AUCが41%に減少
レアシグワ	ホスアンブレオビルカルシウム水和物	FPV	700mg	FPV1400mg+ RTV200mg/分2* FPV1400mg+ RTV200mg/分1 FPV2500mg/分2	なし	No Data	7-7h (APV)	糞中75% 尿中14.3% (APV)	阻害 CYP3A4, 2C19, 2E1 (APV)	*別の投与経路がある場合は FPV1400mg+RTV200mg/分2のみ適用 軽度又は中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類の合計点数5-8) に対し、リトナビルを併用せずに本剤を投与する場合には、ホスアンブレオビルとして1400mg/分2に減量し、慎重に投与すること。
カレトラゼ	ロシナビル/リトナビル	LPV/RTV	200mg/50mg	4錠/分2	なし	No Data	5-6h	糞中83% 尿中10%	阻害 CYP3A4 (LPV)	本剤の単回投与における薬物動態を食後投与 (高脂血症、872kcal, 56%の脂肪摂取) と空腹投与とで比較したところ、CmaxおよびAUCで有意差は認められなかった。
レイアタック	硫酸アタザナビル	ATV	150mg 200mg	20cap/分1	食中 食後投与	No Data	7h	糞中79% 尿中13%	阻害 CYP3A4	高脂血症のある患者には、高量投与、中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B) には、本剤の投与量を300mg/分1に減量を考慮、重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) には本剤を投与しない。
アズスタ	ダルナビル	DRV	300mg +RTV200mg/分2	DRV1200mg	食中 食後投与	DRV600mg: 37% DRV600mg+RTV100mg: 82%	15h	糞中79.5% 尿中13.93%	阻害 CYP3A4	DRV/ATV400/100mgを食事と共に投与したときのDRVのCmaxおよびAUCは、空腹投与と比較して約30%増加、検討した食事の範囲内(総カロリーは240~928kcal)では、食事の内容によるDRVのCmaxおよびAUCには差はみられなかった。

付録 3

エイズ関連日和見感染の診断と治療

味澤 篤

東京都立駒込病院感染症科

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

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

標準的治療

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

2. トキソプラズマ症

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

標準的治療

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

3. マイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス (MAC) 症

AIDS では全身性あるいは肺外の病変が多く、肺病変も典型的なものは少ない。

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

標準的治療

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

4. サイトメガロウイルス感染症

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

標準的治療

- (1) ガンシクロビル 5 mg/kg 点滴静注 12 時間毎
副作用としては好中球減少や血小板減少が高頻度でみられる
- (2) ホスカビル静注
- (3) バルガンシクロビル経口 (CMV 網膜炎の導入治療に有効な経口薬である。有効性はガンシクロビルと同等)

5. カンジダ症

AIDS で最も多く見られる真菌症である。口腔および食道カンジダ症がほとんどで深在性はまれ。口腔カンジダ症では、肉眼所見および鏡検で診断する。食道カンジダ症で

は内視鏡所見および病理学的所見で診断する。

標準的治療

口腔カンジダ症

(1) クロトリマゾールトローチ

(2) フルコナゾール (FCZ) 100mg/日

食道カンジダ症

(1) FCZ 200mg/日

6. クリプトコッカス症

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

標準的治療

髄膜炎導入治療 (2W まで)

(1) アムホテリシン B 0.7mg/kg/日あるいはリボソーマルアムホテリシン B 6mg/kg/日+5-Flucytosine 100mg/kg/日 (リボソーマルは 5FC の毒性が出やすいので注意)

(2) アムホテリシン B 0.7mg/kg/日

(3) FCZ 400-800mg/日

導入治療後 10W までの治療

(1) FCZ 400mg/日

(2) アムホテリシン B 0.7mg/kg/日

7. クリプトスポリジウム症

AIDS 患者では、慢性の重篤な胃腸炎を呈し死に至ることもある。クリプトスポリジウムは乾燥や 60 度以上の高熱に弱い、病院内で通常使われている消毒薬では死滅し

ない。糞便汚染された飲食物や手指を介して感染が生じる。食道から直腸までの消化管に感染し、時には胆道あるいは肺胸膜にも感染する。水様下痢、腹痛、体重減少、食欲不振、鼓腸および倦怠感が認められる。ショ糖浮遊液法による便の鏡検で見つかる場合もあるが、抗酸菌染色を行うとオオシストを見つけやすくなる。小腸生検によって診断される場合もある。

標準的治療

(1) HAART

8. カポジ肉腫

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

標準的治療

(1) HAART

(2) 放射線療法

(3) 抗腫瘍薬

Liposomal doxorubicin

ABV (adriamycin, bleomycin and vincristine or vinblastine)

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

エイズ関連悪性リンパ腫の現状と治療戦略

岡田 誠治¹, 永井 宏和², 味沢 篤³

Key words : AIDS, Malignant lymphoma, Highly active antiretroviral therapy (HAART)

I. はじめに

世界3大感染症の一つである AIDS は、現在世界中で 3,300 万人の感染者がおり、年間 250 万人が新たに感染、210 万人が死亡している (2008Report on the global AIDS epidemic; http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp)。また、本邦における HIV-1 感染者は依然増加の一途をたどっている (エイズ動向委員会. 平成 19 年エイズ発生動向年報. 2008; http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/07nenpo/nenpo_menu.htm)。近年、抗 HIV-1 薬の開発と多剤併用療法 (HAART: highly active antiretroviral therapy)^{1,2)}の普及により HIV-1 感染者の予後は劇的に改善し、AIDS 関連日和見感染症の発現頻度は著しく減少した³⁾。そのため HAART 普及以降の HIV-1 感染者における合併症の構成は著しく変わり、日和見感染症に代って悪性腫瘍の合併が増加している⁴⁾。

AIDS 関連悪性リンパ腫 (AIDS-related lymphoma, エイズリンパ腫) は、AIDS 指標疾患として位置づけられている。AIDS 患者の 30% に悪性腫瘍が合併するが、悪性リンパ腫はカポジー肉腫に次いで 2 番目に多い。最近の報告では、AIDS 患者に合併する最も多い悪性腫瘍は、悪性リンパ腫となりつつある⁵⁾。AIDS 患者の悪性リンパ腫合併率は、一般人の 100 倍高いとされており⁶⁾、AIDS 患者剖検例の 10~30% に悪性リンパ腫の合併が認められる^{7,8)}。AIDS 発症を契機に HIV 感染が判明するいわゆる“いきなりエイズ”例で、リンパ種を初発症状として来院する場合がありますので、血液内科医としては注意が必要

である。エイズリンパ腫は、治療困難で生命予後が悪いこともあり、今後 HIV-1 感染者の生命予後を規定する最重要因子として位置づけられる。本稿では、エイズリンパ腫の現状と今後の治療戦略について概説する。

II. 非ホジキンリンパ腫

非ホジキンリンパ腫 (Non-Hodgkin's Lymphoma; NHL) は、エイズ指標悪性腫瘍で最も多く、HAART 普及後においてエイズ患者の死因で最も多い疾患の一つである⁹⁾。そのほとんどが B 細胞リンパ腫、それも high grade aggressive lymphoma であり、Diffuse B large B cell lymphoma (DLBCL) が最も多く、次いで Burkitt リンパ腫が多い。また、頻度は少ないがエイズに特異的なリンパ腫が存在する¹⁰⁾ (Table 1)。DLBCL は、Centroblastic 型と Immunoblastic 型に分類されるが、ARL では Immunoblastic 型が多く、Centroblastic 型の EB ウィル

Table 1 Categories of HIV-1 associated lymphomas

- | |
|---|
| 1. Lymphoma also occurring in immunocompetent patients |
| Burkitt lymphoma |
| Diffuse large B-cell lymphoma |
| Centroblastic |
| Immunoblastic |
| Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated |
| Lymphoid tissue type (MALT lymphoma) (rare) |
| Peripheral T-cell lymphoma (rare) |
| 2. Lymphomas occurring more specifically in HIV+ patients |
| Primary effusion lymphoma |
| Plasmablastic lymphoma of the oral cavity |
| 3. Lymphomas also occurring in other immunodeficiency states |
| Polymorphic B-cell lymphoma (PTLD-like) |

¹ 熊本大学エイズ学センター予防開発分野

² 国立病院機構名古屋医療センター

臨床研修センター 血液・腫瘍研究部

³ 東京都立駒込病院感染症科

ス感染が30%であるのに対し Immunoblastic 型の90%にEBウィルスの感染が認められていることが報告されている¹¹⁾。また、EBウィルスの潜伏感染遺伝子 LMP-1が、Centroblastic 型ではほとんど認められないのに対し Immunoblastic 型の90%に認められていることから¹²⁾、EBウィルス感染がエイズリンパ腫の発症に関わっていることが想定されているが、HARRT 普及以降エイズリンパ腫におけるEBウィルス感染の割合は減少している⁷⁾。

エイズリンパ腫では、非エイズ例に比べて発熱・夜間盗汗・10%以上の体重減少等のB症状を認めることが多く(75~85%)、中枢神経、消化管、骨髄、肝臓、肺、副腎など節外臓器に高頻度に発生する^{13,14)}。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。予後不良因子としては、①CD4陽性リンパ球数<100個/ μ l、②病期 Stage III or IV、③年齢35歳以上、④Performance Status (PS) 不良、⑤AIDS発症、⑥静脈麻薬常用者、⑦LDH高値、⑧HAARTへの反応不良がある^{15~18)}。近年、HAARTによりHIV-1のコントロールが良好になり診断時の全身状態も良好なものが増えているため、リンパ腫の予後不良因子そのものが、エイズリンパ腫においても最も重要な予後不良因子となっている^{19,20)}。

1. 化学療法

HAART 普及以前は、エイズリンパ腫に対して標準的な治療では合併症の頻度が極めて高かったため、投与量を減らした治療が行われてきた。エイズリンパ腫を対象に標準的な治療法と Low dose M-BACOD 療法 (methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, dexamethasone) や Low dose CHOP 療法とを比較した大規模試験が行われ、Low dose M-BACOD では、標準治療と完全寛解率は変わらず (42% vs. 41%) 副作用の頻度が大幅に減少していた²¹⁾。一方、Low dose CHOP 療法では標準治療と比べて副作用の頻度は低いが完全寛解率も低い (49% vs. 32%) ことが報告された²²⁾。いずれにせよ、HAART 普及以前のエイズリンパ腫治療は満足のものではなかったが²³⁾、HAART 普及後エイズリンパ腫の治療成績、特に DLBCL の治療成績は劇的に改善し、CHOP 療法での完全寛解率は45~65%となっている^{24,25)}。

悪性度の高い非エイズリンパ腫において CHOP 療法よりも強力な化学療法が有用であるとの報告が増えている^{26~28)}が、エイズリンパ腫におけるその有用性については確立していない。ACVB 療法と CHOP 療法の比較試験では、ACVB 療法では明らかに感染症の合併が多く、完全寛解率や5年生存率は変わらないという結果であった¹⁸⁾。一方、米国 NCI の Little らは²⁹⁾、エイズリンパ腫 39 例に対して末梢血中の CD4 陽性リンパ球数及び血球

Table 2 Dose-adjusted EPOCH chemotherapy regimen

Etoposide	50 mg/m ² /day for 4 days
Vincristine	0.4 mg/m ² /day for 4 days
Doxorubicin	10 mg/m ² /day for 4 days
Cyclophosphamide IV	
	187 mg/m ² on day 5 when CD4-cell count <0.1×10 ⁹ /l
	375 mg/m ² on day 5 when CD4-cell count >0.1×10 ⁹ /l
Prednisolone	60 mg/m ² orally, from day 1 to 5
Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF):	start on day 6
Every 21 days, repeat for a maximum six cycles	

減少の状態により Cyclophosphamide の投与量を変える dose-adjusted EPOCH 療法 (Etoposide, Prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) (Table 2)³⁰⁾により、完全寛解率74%、5年生存率60%という驚異的な成績を上げている。Little らは化学療法中 HAART を中止しているが、この点で議論の余地があり、現在多施設共同試験を遂行中である。本邦においては、都立駒込病院の味澤ら dose-adjusted EPOCH 療法に適切な HAART (d4T+3TC+NFV) を組み合わせることにより、11 例中 CR 5 例、PR 4 例、生存期間中央値 36 カ月という好成績を上げている³¹⁾。

2. 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法

自家造血幹細胞移植併用大量化学療法は、非エイズ悪性リンパ腫では、Salvage 療法として行われているが、エイズリンパ腫においても、再発例・治療抵抗例を対象に自家末梢血移植が試みられ、一定の成果を上げている²³⁾ (Table 3)。最近では HIV-1 感染であっても、HAART によりコントロールがされていれば、Salvage 療法として積極的に方向に進んでいる³²⁾。

3. エイズリンパ腫における Rituximab の有効性

抗 CD20 抗体 Rituximab は、CD20 陽性 B 細胞性リンパ腫においてその有効性が確立しており³³⁾、Rituximab と CHOP 療法を組み合わせた R-CHOP 療法は、今や B 細胞性悪性リンパ腫の標準的治療法となっている³⁴⁾。Rituximab 投与時には、B 細胞の回復が遅い場合があり、時に重篤な好中球減少をきたすが、ほかには重篤な副作用は認められない。

エイズリンパ腫治療においても様々な症例で Rituximab は使用され、その効果が期待されてきた^{35~39)}。しかし、2005 年 Kaplan らは、CHOP 療法と R-CHOP 療法を比較した臨床試験において、有効率・生存率には差は認められなかったが、Rituximab 投与群では好中球減少と感染症合併が顕著であり、特に治療中に感染症により死亡した 16 名のうち 15 名が Rituximab 投与群であったと報告し、Rituximab の併用に警告を発した。一方、フランス

Table 3 Studies of hematopoietic stem cell transplantation for AIDS-related malignant lymphoma²³⁾

Reference	Type and comments	No. of patients	Transplantation rate	CR at report	Median follow up	OS
Gabarre et al. ⁸⁶⁾ 2000	Ref/rel NHL, Hodgikin; PBSC collections OK	8	NR	5/8	NR	50% at 9 mo
Re et al. ⁸⁷⁾ 2003	Ref/rel NHL, BEAM preparation, 85% PBSC collection rate	20	65%	8/16	12 mo	55% at 9 mo
Diez-Martin et al. ⁸⁸⁾ 2003	Ref/rel high risk 1st CR NHL, Hodgikin disease	14	79%	8/14	30 mo	71% at 21 mo
Krishnan et al. ⁸⁹⁾ 2005	Relapsed NHL, CBV preparation, 20/20 Harbested, 1 delayed engraftment	20	100%	17/20	32 mo	85% at 32 mo
Spitzer et al. ⁹⁰⁾ 2008	Ref/rel NHL, Hodgikin;	27	74%	10/19	—	65%

Ref/rel indicates refractory/relapsed; CBV, cyclophosphamide, BCNU, VP-16 BEAM; BCNU, etoposid, ara-C, melphalan; PBSC, peripheral-blood stem cell

Table 4 Chemotherapy combined with Rituximab for AIDS-related NHL.

reference	Schedule	Sample size	CR rate	2-year OS (%)
Kaplan et al. ⁹¹⁾ 2005	R-CHOP	99	58	55
Spina et al. ⁴⁴⁾ 2005	R-CDE	74	70	64
Boue et al. ⁴⁰⁾ 2006	R-CHOP	61	77	75
Ribera et al. ⁹²⁾ 2008	R-CHOP	81	69	56

の Boue らの臨床試験⁴⁰⁾では R-CHOP 療法が CHOP 療法に比べて感染症の合併率は変わりなく、完全寛解率は 77% とかなり良い成績を示したことから、各国で追試が行われている (Table 4)。2 つのグループの成績の違いは治療開始時の CD4 細胞数が異なることが原因であると考えられる。治療開始時の CD4 細胞数が 50/ μ l 以下の場合には、特に重篤な感染症の合併率が増えるので使用を控えた方が良い⁴⁾。しかし、HAART により HIV-1 感染が良好にコントロールされている場合には、非エイズ症例と同様の治療を行うことにより、同様の治療成績が得られることが期待できる^{4, 18)}。エイズリンパ腫 (DLBCL) に対しては、CHOP 療法もしくは dose-adjusted EPOCH 療法のような持続点滴療法に HIV-1 のコントロールや全身状態を考慮して Rituximab を併用することが良いと考えられる。

4. 中枢神経浸潤

エイズリンパ腫における中枢神経浸潤は比較的多く、17~23% に認められ、予後不良である⁴¹⁾。そのため、初診時のステージングのための頭部 CT と髄液検査は必須

である。また、中枢神経浸潤例のほぼ 100% に EB ウィルス感染が認められたとの報告があり、PCR による髄液中の EBV DNA 検査は中枢神経浸潤の診断に非常に有用である⁴²⁾。Burkitt リンパ腫、骨髄浸潤例、傍脊髄・硬膜外・鼻腔や精巣のリンパ腫、全身浸潤例では中枢神経浸潤の合併が多いため注意が必要である⁴³⁾。エイズリンパ腫では化学療法中に 2~4 回予防的に Ara-C または MTX の髄注が行われる¹⁸⁾。中枢神経浸潤が明らかな場合には、週に 2 回 Ara-C または MTX の髄注が行われる。初発時に中枢神経浸潤がない例での中枢神経における再発率は 2~14% と報告されており⁴¹⁾、非エイズリンパ腫と変わりが無い。Burkitt リンパ腫と骨髄浸潤例では、中枢神経における再発が多いので注意が必要である^{29, 42)}。

5. Burkitt リンパ腫

DLBCL の予後が HAART 導入後に劇的に改善したのに対して、Burkitt リンパ腫の予後は約 6 カ月と HAART 導入後も改善されていない⁴⁴⁾。CHOP 療法や R-CDE 療法の有効性は乏しく、DLBCL と異なり HAART 併用による生存率の改善は認められていない⁴⁵⁾。HAART 導入

後 PS が良好な症例が増えていることから、最近ではより強力な化学療法が推奨されており^{44, 45)}、非 HIV 感染者の Burkitt リンパ腫と同様に CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, high-dose cytarabine)⁴⁶⁾、hyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone, methotrexate, cytarabine)⁴⁷⁾ が有用である。CODOX-M/IVAC を行った Wang らの報告では、エイズ、非エイズ症例で有効性及副作用はほとんど変わらなかった⁴⁶⁾。HAART 導入例におけるエイズ、非エイズ症例で Burkitt リンパ腫の治療成績は変わらないという報告が多く⁴⁸⁻⁵⁰⁾、Burkitt リンパ腫の治療成績向上には新たな治療法の導入が必要であろう。ごく最近、dose-adjusted EPOCH 療法³⁰⁾に Rituximab を加えた DA-EPOCH-R 療法が、HIV-1 陽性者 8 例を含む 23 例の行われ、全例に有効であったと報告されており⁵¹⁾、期待が持てる。

6. エイズに特徴的なリンパ腫

Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL)

エイズ患者においては、しばしば PCNSL の合併が認められる。HARRT 以前では放射線療法と化学療法を行っても平均生存期間 3 か月と極めて予後が悪かったが、HAART 以降その発症数は減少し、予後も改善されている^{52, 53)}。MRI と CT の併用で診断は容易であるが、HIV-1 感染者の場合、しばしば Toxoplasma との鑑別が困難である。抗トキソプラズマ療法 (Sulphadiazine 4 g/day, Pyrimethamine 75 mg/day) による診断的治療を先行して行う場合がある⁵⁾。ほぼ全例で Epstein-Barr ウィルスの感染が認められ、その関与が示唆されている⁵⁴⁾。脳生検材料による EB-DNA の確認が診断に役立つ。全脳照射 (30 Gy) と HARRT の併用で生命予後は大幅に改善されたが、放射線による白質脳症による痴呆の発症が問題となっている。近年、患者の QOL を考慮した Methotrexate 大量療法 (3 mg/day, every 14 d) が推奨されており⁵⁵⁾、小規模臨床試験では約半数で CR に入り、神経学的な副作用は認められなかったと報告されており^{53, 56)}、NCI では Methotrexate 大量療法 (Leucovorin rescue), Rituximab, HARRT 併用療法の Phase II 臨床試験が進められている (Methotrexate, Leucovorin, Rituximab, and Highly Active Antiretroviral Therapy in Treating Patients With AIDS-Related Primary Central Nervous System Lymphoma; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00304044?term=Neurotoxicity&rank=21>)。また、IDARAM 療法の有用性が検討されている^{5, 57)}。

Primary Effusion Lymphoma (PEL)

Primary Effusion Lymphoma (PEL) は、リンパ節や節外臓器に明らかな腫瘤を形成せず体腔内に腫瘍細胞が

浮遊した状態で発症する B 細胞性リンパ腫である⁵⁸⁾。エイズのような免疫不全状態の患者に発症し、カポジ肉腫の原因ウィルスである KSHV (Kaposi's sarcoma-associated herpes virus)/HHV-8 (Human herpes virus-8) 感染が原因であり、その 60~80% に EB ウィルス感染が合併する⁵⁹⁾。エイズリンパ腫の 1~5% を占めるエイズに特異的なリンパ腫である (Table 1)。CHOP 療法などが試みられ一定の効果が認められるが⁶⁰⁾、大多数は化学療法抵抗性で予後は極めて悪く数か月である⁶¹⁾。

Plasmablastic Lymphoma

Plasmablastic Lymphoma⁶²⁾ は、口腔内 (歯肉) 腫瘍浸潤を主症状とする EB ウィルスが関連する DLBCL であるが、HIV-1 感染者にかなり特異的に発症する⁶³⁾。CD20 は陰性で、形質細胞のマーカーである CD138, CD38, vimentin が陽性である。EPOCH 療法、CHOP 療法が行われているが、予後は悪い。HAART の導入により治療成績は改善されており⁶⁴⁻⁶⁶⁾、CHOP よりも強力な化学療法が推奨されている⁶³⁾。

III. HAART

HAART 導入以降により化学療法中の感染症の合併が激減したことなどにより、化学療法による合併症が減少している。従って、既に HAART を行っている患者の場合には、可能な限り化学療法中も HAART を続けることが望ましい。また、HAART を行っていない場合には、HAART を早期に開始した方が予後が良いとの報告が多く^{67, 68)}、通常化学療法を 1, 2 クール行ってから HAART を開始する。Little らは薬剤相互作用による合併症を回避するために化学療法を完全に終了してから HAART を開始して好成績を挙げているが²⁹⁾、HAART の有無による randomize study は行われておらず彼らの報告でも治療開始時の CD4 数が 100/ μ l 未満の場合には 5 年生存率が 16% 以下と治療成績が極端に落ちていることから、早期の HAART の併用が望ましいと考えられる。Sparano らは、CDE 療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide) で HAART 併用により、血液毒性と化学療法死が減少し、生存期間が延長することを報告している⁶⁹⁾。

化学療法中の HARRT は、薬剤相互作用による副作用に特に気をつけなければならない。化学療法中は、合併症の多い AZT (骨髄抑制)⁷⁰⁾、d4T/ddI (末梢神経障害、イレウス：特に vincristine 併用時) は避ける。プロテアーゼ阻害薬 (PI) と非核酸計逆転写阻害剤 (NNRTI) は、肝臓において CYP450 により代謝されるが、これらの薬剤は CYP450 の作用を阻害する⁷¹⁻⁷³⁾。そのため抗腫瘍薬の血中濃度が上昇し、副作用が増強する恐れがある。一方、非核酸計逆転写阻害剤 (NNRTI) のうち Efavirenz (EFV) と Nevirapine (NVP) は、肝臓における cyto-

chromes P450 (CYP450) を活性化するため抗腫瘍薬の代謝を亢進し、結果としてその作用を減弱する⁷⁴⁾。また、Abacavir (ABC) は、投与患者の約5%に過敏症の発現を認めており、化学療法中の合併症との鑑別診断が困難なため、化学療法中の新規投薬は避けた方が良い。Tenofovir (TDF) 使用中は腎障害に注意が必要である。また、Indinavir (IDV) を含んだHARRTでCyclophosphamideのクリアランスが1.5倍に上昇したという報告⁷⁵⁾、DidanosineによりEtoposideの血中濃度が減少したとの報告がある⁷⁶⁾。抗HIV-1薬はすべて経口薬であるが、化学療法の副作用による吐気・嘔吐により服用困難な場合もあるが、不完全な投薬により薬剤耐性ウイルスが出現する可能性もあることから注意が必要であり、静注可能な抗HIV-1の開発が望まれる。このように、化学療法中のHAART併用は様々な困難があるが、免疫系の回復による日和見合併症の防止や長期予後を考慮して、可能な限り併用することが望ましい。また、化学療法施行にあたっては、血液腫瘍科専門医とエイズ治療専門医が密に連携を保って治療を行うことが必要である⁷⁷⁾。

IV. エイズリンパ腫治療上の注意点のまとめ

エイズリンパ腫は一般のリンパ腫と比べて、①aggressiveなタイプが多い、②中枢神経浸潤等のB症状を呈することが多い、③組織の炎症を伴いしばしば病理診断が困難である、④HIV-1感染と日和見感染の制御が必要である、⑤化学療法中の抗HIV-1薬による副作用に注意が必要である点を考慮して治療を行う必要がある。Mounierらによるエイズリンパ腫治療上の注意点を以下に示す (Table 5)¹⁸⁾。エイズリンパ腫は、中枢神経浸

潤・骨髄浸潤が多いため、初診時の髄液検査と骨髄検査は必須である。HIV-1ウイルス量の測定と最近の日和見感染の既往の確認が必要である。化学療法中は、HAARTは継続するが、薬剤相互作用による合併症の出現に注意が必要である。抗ウイルス薬の選択には考慮が必要であり、特にAZTは禁忌である。化学療法中の感染症の予防は必要であり、カリニー肺炎予防にST合剤、带状疱疹予防にAcyclovir、真菌感染予防にFluconazole、その他の細菌感染症予防にG-CSFを投与する。また、特に肝障害に出現には細心の注意を要する。強力な化学療法中には、CD4陽性T細胞数が回復するまで非定型好酸菌 (Mycobacterium avium) 感染とCMVの感染にも注意が必要である。

V. Hodgkinリンパ腫

HIV-1感染者のHodgkinリンパ腫発症率は一般人の5～25倍高いとされている^{78, 79)}。HAART導入後Hodgkinリンパ腫発症率はかえって増加しており^{79, 80)}、HIV-1感染者では、予後の悪い混合細胞型Mixed Cellularity (MC) とリンパ球減少型Lymphocyte depletion (LD)が多い。不思議なことにHodgkinリンパ腫は、HAARTによりウイルス量が良好にコントロールされ免疫状態の良い患者に多く、その理由は不明である。AIDS合併Hodgkinリンパ腫では、診断時に骨髄浸潤等の節外病変があることが多く、Reed-Sternberg細胞が多く認められ、80～100%にEBウイルス感染が合併する⁸¹⁾。

HIV-1感染者のHodgkinリンパ腫も治療法は確立していない。HAART導入後、治療後の生存率は上昇したが、非エイズ患者と同じレベルまでには達していない⁸²⁾。治

Table 5 Practical points for the treatment of AIDS-related Lymphoma

Diagnosis
Lumber puncture with cytology
Bone marrow biopsy
Assessment of viral load
History of recent opportunistic infection
Standard Chemotherapy Treatment
Continue HAART but watch for drug interactions
Non-zidovudine HAART regimen
Pneumocystis prophylaxis with trimethoprine-sulfamethaxazole
Herpes zoster prophylaxis (acyclovir)
Granulocyte colony-stimulating factor: start on day 6
Antifungal prophylaxis using fluconazole
Monitor of hepatotoxicity
Intensified regimen
Mycobacterium avium infection prophylaxis (azithromycin)
Monitoring for CMV till day +100