

201029026A

平成 22 年度 厚生労働科学研究費補助金  
エイズ対策研究事業  
(H22-エイズ-一般-002)

HIV 感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の  
探索と治療法確立に向けた全国規模多施設共同  
研究の展開

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡田 誠 治

(熊本大学エイズ学研究センター 教授)

平成 23 (2011) 年 3 月

## 目 次

I.	総括研究報告書	
	HIV 感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた 全国規模多施設共同研究の展開	-----1
	岡田 誠治	
II.	分担研究報告書	
	1) エイズ関連リンパ腫治療の手引き作成	-----7
	味澤 篤	
	2) HIV 感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法 確立に向けた全国規模多施設共同研究の展開	-----9
	永井 宏和	
	3) 未治療の HIV 関連 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫に対する 抗レトロウイルス療法併用 R-CHOP 療法の有用性に関する 多施設共同臨床第 II 相試験	-----15
	田沼 順子	
	4) 難治性・再発性 HIV 関連血液腫瘍の実態調査 および治療法開発	-----21
	萩原 将太郎	
	5) エイズ関連リンパ腫の予後マーカーに関する研究	-----27
	上平 朝子	
	6) リンパ腫発症検出に関する血清学的検査法に関する研究	-----31
	照井 康仁	
	7) エイズリンパ腫発症危険因子の探索	-----35
	渡邊 俊樹	
	8) エイズリンパ腫の新たな病型分類法と新規病因の探索	-----43
	片野 晴隆	
	9) EB ウイルスによるリンパ腫発症モデル	-----51
	藤原 成悦	
	10) エイズ関連悪性リンパ腫マウスモデルを用いた HIV-1 プロテアーゼ阻害剤の抗腫瘍効果の検討	-----57
	岡田 誠治	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----65

## HIV 感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた 全国規模多施設共同研究の展開

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

**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ている。エイズに合併する血液悪性腫瘍の実態調査を実施し、エイズリンパ腫治療の日本全国レベル多施設共同臨床試験を行っている。また、病態解析に基づいた治療薬のスクリーニングとエイズリンパ腫発症・治療モデルの開発を行った。エイズリンパ腫の治療法確立のためには、今後も長期的視野に立った多面的治療戦略の展開が必要である。

### 研究分担者：

渡邊 俊樹

（東京大学大学院新領域創成科学研究科教授）

味澤 篤

（東京都立駒込病院 感染症科）

永井 宏和

（国立病院機構名古屋医療センター 部長）

片野 晴隆

（国立感染症研究所感染病理部 室長）

藤原 成悦

（国立成育医療センター研究所 部長）

照井 康仁

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

田沼 順子

（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療開発研究センター 厚生労働技官）

萩原 将太郎

（国立国際医療センター 血液内科 医長）

上平 朝子

（国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター 医長）

### 研究協力者：

小田原 隆

（三菱東京 UFJ 銀行健康センター 副所長）

四本 美保子

（東京医大附属病院臨床検査科 助教）

大田 泰徳

（癌研究会癌研究所病理部 研究員）

藤井 毅

（東京大学医科学研究所附属病院感染症内科 講師）

### 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、未だ標準的な治療法は確立していない。そのため、本邦におけるエイズリ

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・血液腫瘍専門医と基礎研究者が有機的に提携し、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療プログラムの確立と新規治療薬の開発を軸に多面的治療戦略を展開する。

## B. 研究方法

研究は、相互に関連のある2つの大きな柱を軸に研究を展開している。

### 柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化に関する研究

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

### 柱2 エイズリンパ腫発症危険因子の探索と新規治療薬の開発

日本人エイズリンパ腫の臨床病理学および分子生物学的解析を通して、リンパ腫発生の分子メカニズムおよび化学療法耐性細胞出現の分子機構解明を試みる。また、予後因子として様々な遺伝子の関与を解析し、臨床にフィードバックする。マイクロアレイ、miRNA解析等による分子病態解析・発症機序解析に基づいたエイズリンパ腫の新たな分子標的療法と発症予防法の開発を目指す。更に、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（ヒト化マウス）及びリンパ腫細胞が生着する系を用いて日和見エイズリンパ腫発生を再現する「エイズリンパ腫再現マウスモデル」を樹立し、その分子病態の解析から新たな治療法の

開発及び治療法の標準化に資する。また、リンパ腫モデルマウスを用いた治療薬の評価法を確立する。

（倫理面への配慮）

ヒト由来試料及び動物を用いた研究では、各施設の必要な委員会の承認を得た上で、規則に従い実施する。ヒト臍帯血・末梢血・手術標本を使用した研究では、医師により本研究の趣旨を説明し、同意を得られた方のみ同意書に署名をいただいた上で試料を採取する。試料は匿名処理を行うため個人情報流出することなく、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臨床試験においては、「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に関する研究

1) エイズリンパ腫多施設共同臨床試験：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臨床試験を開始し、症例登録を行っている。また、来年度のエイズバーキットリンパ腫臨床試験開始に向けて調査を行った。

2) エイズリンパ腫の現状把握：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結果を国際誌に公表した(*Eur J Haematol*,2010)。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。また、エイズに合併する血液悪性腫瘍についての全国調査を行った。その結果、白血病(19例)ホジキン病(16例)の合併が比較的多いことが判明した。現在、それらの特徴を解析中である。

3) エイズリンパ腫標準的治療法の普及：「エイズリンパ腫治療の手引き」改定のための情報収集を行った。平成23年度に「エイズリンパ

腫治療の手引き」の改訂と「エイズ関連脳リンパ腫治療の手引き」の上梓を予定している。また、専門誌などにエイズリンパ腫に関する総説を公表した。

4) 病理診断：エイズリンパ腫においては、炎症反応が修飾されるために、通常のリンパ腫と比べて病理診断が困難である。リンパ腫の治療は病理診断に基づいて行われるが、時に病理診断と臨床像が乖離している場合がある。そのような症例について、病理医と臨床医による検討会を行った。今後、病理診断の標準化のためには、エイズリンパ腫の中央診断とコンサルトシステムを構築し、症例を蓄積していくことが必要である。

## 柱2 エイズリンパ腫発症危険因子の探索と新規治療薬の開発

1) エイズリンパ腫のマーカー検索：エイズリンパ腫の早期診断のためには、適切な腫瘍マーカーの同定が必要である。そこで、抗 TRIM68 抗体検出 ELISA 法を確立し、悪性リンパ腫症例において血清中抗 TRIM68 抗体が上昇していることが判明した。現在、エイズリンパ腫においても血清中抗 TRIM68 抗体が上昇しているか否かを検討中である。また、エイズの感染初期において血清中 soluble CD30 の上昇が認められた。Soluble CD30 は、リンパ腫においても上昇していることが知られていることから、エイズリンパ腫の早期診断と経過観察に有用で有る可能性が示唆された。

2) 病因・病態解析：エイズリンパ腫の病型分類と治療標的探索に資するためにエイズリンパ腫組織の miRNA 解析を行った。その結果 miR-31 の発現がエイズリンパ腫発症に関連していることが示唆された。

3) エイズリンパ腫マウスモデル：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- $\kappa$ 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。本系を用いてプロテアーゼ阻害剤の抗腫瘍効果について検討した。また、EBV 感染によるエイズリンパ腫の発症モデルを用いて発症要因を解析中である。

## D. 考察

HIV-1 感染者の増加に伴い、本邦においてもエイズリンパ腫症例が増加しており、各診療施設が治療に苦慮している。前班において、「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、日本人に最適な治療法を継続的に提示していくことが必要である。実際、新たな抗 HIV-1 薬としてインテグラーゼ阻害薬 Raltegravir が発売されたが、本剤は薬剤相互作用が非常に少ないため、化学療法中の HAART の第一選択となっている。今後、日本人のエイズリンパ腫の治療実績を元に、日本人に最適化された治療法を確立することが必要である。そのために、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臨床試験を開始した。本研究により治療上の問題点が抽出され、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立に大きく寄与することが期待できる。また、エイズリンパ腫の病態解析とそれに基づいた新規治療法の開発にはエイズリンパ腫の検体収集が必要であり、多施設共同臨床研究はその母体として機能することも期待される。

エイズリンパ腫の治療法開発と予防のためには、その病態解析により発症要因を同定することが必要である。そのためには、臨床症例のゲノム解析や miRNA 解析、プロテオミクス解析が必要になる。また、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。

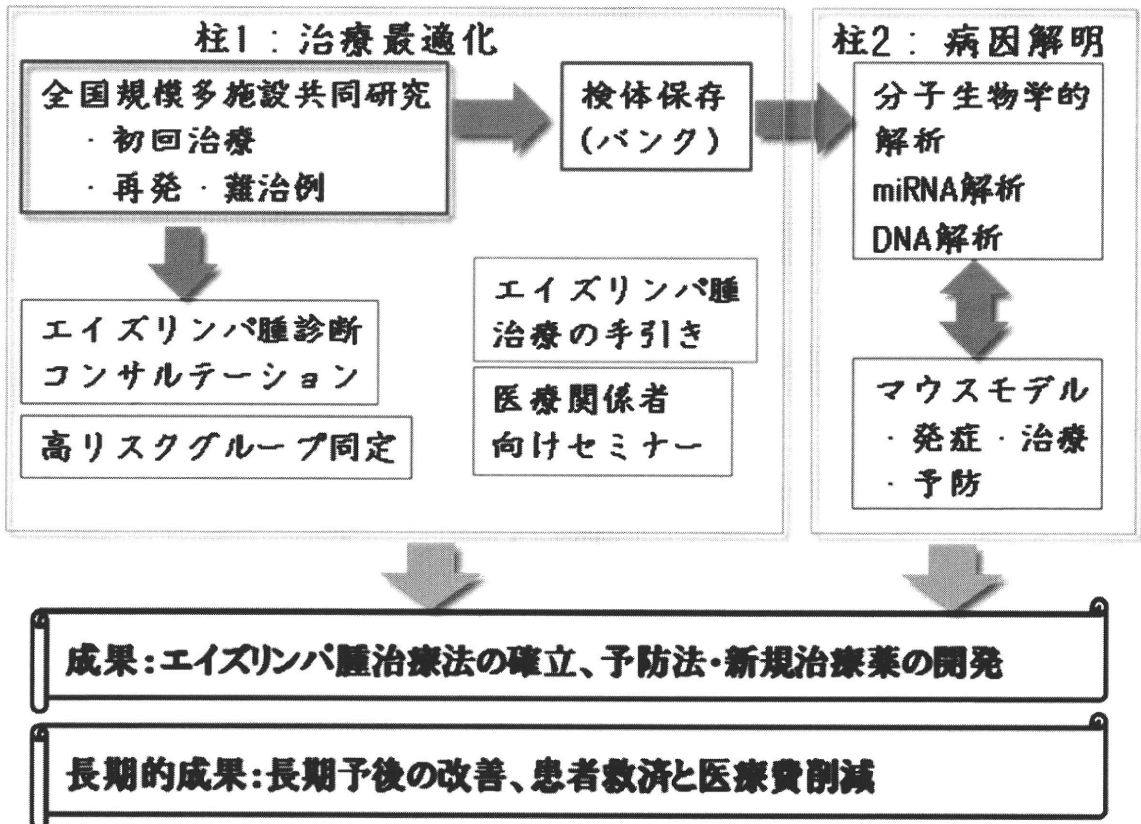
## E. 結論

日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療法の確立に向けて、本邦におけるエイズリンパ腫の実態調査を行い、多施設共同臨床試験を開始している。また、新たなエイズリンパ腫のバイオマーカーの検索を行い、miR-31 の発現がエイズリンパ腫発症に関連していること、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、NF- $\kappa$ B 阻害剤の有用性についての知見を得るなどの研究の進展が認められた。

## F. 健康危機情報

該当なし

## 目的:日本人エイズ関連悪性リンパ腫の克服



## エイズ関連リンパ腫治療の手引き作成

分担研究者 味澤 篤 都立駒込病院感染症科 部長

**研究要旨** Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) に関連した非ホジキン悪性リンパ腫 (AIDS-related non-Hodgkin lymphoma、ARNHL) の経験のない血液科医師および human immunodeficiency virus (HIV) 担当医師を対象にエイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引きを作成し、2009 年にエイズ学会誌で公開した。今回 ARNHL 治療の改訂に加え、原発性脳リンパ腫およびホジキンリンパ腫も含めた新たな手引きを作成する。

### A. 作成目的

多剤併用療法 (HAART: Highly active antiretroviral therapy) および日和見感染症治療の進歩により、AIDS 発症後の予後も劇的に改善された。しかし、AIDS 非ホジキン悪性リンパ腫 (AIDS-related non-Hodgkin lymphoma、ARNHL) をはじめとする悪性腫瘍による死亡率はいまだ高い。また欧米を中心にホジキンリンパ腫をはじめとする非 AIDS 指標悪性腫瘍による死亡率増加が指摘されている。

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」の症例も多く、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はいまだ少なく、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「HIV 感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた全国規模多施設共同研究の展開に関する研究」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および HIV 感染者担当医を対象に作成中で

ある。

1. ARNHL 全般、特に ARNHL 治療時に注意が必要な抗 HIV 薬と抗悪性腫瘍薬の併用上の注意を中心に改訂を行う
  2. 原発性脳リンパ腫の項を追加する
  3. ホジキンリンパ腫の項を追加する
- 上記を中心に検討を行った。

ワーキンググループのメンバーは、主にエイズリンパ腫の臨床経験豊富なエイズ・血液専門医と悪性リンパ腫を専門とする血液専門医により構成した。平成 22 年度中に 2 回の会合を行った。

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	国立国際医療研究センター血液内科
田沼順子	国立国際医療研究センター エイズ治療研究・開発センター
岡田誠治	熊本大学エイズ学研究センター



### C. 研究結果

エイズ関連リンパ腫治療の手引きを検討した。

### 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、国内でも活用されている。これをふまえて今後の国内外でのエビデンスを基に、修正した手引きを現在作成中である。今回の手引きは、ARNHL の修正に加え原発性脳リンパ腫およびホジキンリンパ腫を加え、非 HIV 感染者における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する予定である。

### E. 結論

日本国内でのエイズ合併悪性リンパ腫の診療・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* 84(6):499-505, 2010
2. Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, Imamura A, Suganuma A, Tsuchiya K, Nitta K. Clinical

Characteristics of Kidney Disease in Japanese HIV-Infected Patients. *Nephron Clin Pract.* 118(3):c285-c291,2010.

3. 味澤篤 AIDS 関連悪性リンパ腫、血液診療エキスパート 悪性リンパ腫、297-300 ページ、中外医学社(東京)、2010 年
4. 味澤篤 抗 HIV 薬、50 音順・商品名でひける治療薬辞典、3 ページその他、総合医学社(東京)、2010 年
5. 味澤篤 HIV 感染者における HBV の動向と治療上の問題、医薬ジャーナル 46:133-140,2010
6. 黒井克昌、山下年成、鈴木栄治、堀口和美、有賀智之、北川大、関根進、鶴田博美、今村顕史、味澤篤 ヒト免疫不全ウイルス感染症と乳腺疾患 乳腺の臨床 25:417-428,2010

#### 2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 関谷紀貴、加藤生真、柳澤如樹、菅沼明彦、今村顕史、比島恒和、味澤篤、エイズ関連末梢性 T 細胞性リンパ腫に血球貪食症候群を合併した一例 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月 24 日-26 日、東京 (国際学会)

- 1) NAOKI YANAGISAWA, MINORU ANDO, AKIHIKO SUGANUMA, AKIFUMI IMAMURA, ATSUSHI AJISAWA, Predicting near-term incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients 18th International AIDS Conference, Vienna, Austria, 2010

### 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

## HIV 感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた 全国規模多施設共同研究の展開

分担研究者 永井宏和 国立病院機構名古屋医療センター 血液・腫瘍研究部長

**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。特にバーキットリンパ腫は HAART の導入後も発症頻度の低下はなく、近年相対的に増加している状況である。本研究では本邦における AIDS 関連バーキットリンパ腫の病態を明らかにするための後方視的研究を行い、治療の最適化を図る臨床第 2 相試験を計画する。これまでの解析では AIDS 関連バーキットリンパ腫においても非 AIDS 症例と同様の強力な化学療法にて良好な治療効果が得られている事が示唆されている。

### A. 研究目的

HAART が導入されてからエイズ関連のリンパ腫の発症頻度は低下してきている。しかし、バーキットリンパ腫のみは発症率の低下が示されていない。

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) の予後が HAART 導入後に劇的に改善したのに対して、バーキット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との報告がある。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。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、非 HIV 感染者のバーキットリンパ腫と同様に CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, high-dose cytarabine)、hyperCVAD/MA (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin,

dexamethasone, methotrexate, cytarabine) が有用であるとされている。HAART 導入例におけるエイズ、非エイズ症例でバーキットリンパ腫の治療成績は変わらないという報告が多く、バーキットリンパ腫の治療成績向上には、これら非エイズ症例と同様な治療戦略が取れるかが注目されている。

本邦においても AIDS 関連バーキットリンパ腫の治療法は CODOX-M/IVAC, hyperCVAD/MA が用いられていることが症例報告されている。しかし、本邦全体における AIDS 関連バーキットリンパ腫の予後および治療法などの検討はなされていない。今回の研究により、本邦における AIDS 関連バーキットリンパ腫の予後の解析をするとともに、治療法・各臨床指標の予後に対する影響を解析し、今後の標準的治療法開発の基礎データを集積する。

### B. 研究方法

2002 年 1 月から 2010 年 7 月までに発症した

AIDS 関連バーキットリンパ腫を対象とし後方視的解析を行う。

収集データ項目：年齢、性別、エイズの既往（種類）、バーキットリンパ腫発症前の HAART 療法の有無、バーキットリンパ腫の発症時の日和見疾患の有無（種類）、バーキットリンパ腫の発症時の HIV ウイルス量、バーキットリンパ腫の発症時の performance status、臨床病期（Ann Arbor 分類）、節外病変の有無と場所、バーキットリンパ腫の発症時の LDH 値、初回寛解導入療法レジメン、減量の有無、施行コース数、治療関連死亡、治療中の感染症の有無（種類）、寛解導入の奏効率（CR/PR）、生存期間、無増悪生存期間

評価項目

主評価項目

AIDS 関連バーキットリンパ腫の全生存率

副次的評価項目

各化学療法別における予後

各化学療法の完遂率

化学療法中の死亡率

予後因子としての各種臨床指標の解析

（倫理面への配慮）

後方視的研究であり、個人の特定につながる情報は収集していない。

## C. 研究結果

現在までに 8 症例が登録された。全例 MSM(男性)であり、年齢の中央値は 44 歳 (39-68)。Magrath のリスク分類では全 8 症例が high risk、Ann-Arbor 病期分類では 1 例を除き臨床病期は IV 期であった(1 症例は II 期)。化学療法として 4 症例が hyperCVAD/MA、4 症例が CODOX-M/IVAC が施行された。全例 Rituximab の併用はされていなかった。完全奏効率は 87.5%(7/8)。再発は 2 症例であり、1 年以上の無増悪生存は 5 症例で得られた。

1 症例が化学療法関連の有害事象で死亡した以外は全例生存中である。

予定化学療法の遂行率は 50% (4/8)であった。

## D. 考察

AIDS 関連バーキットリンパ腫においても非 AIDS 症例と同様の強力な化学療法が遂行可能であることが示唆された。1 例化学療法中に敗血症で死亡した症例を除き、全例が現在も生存中である。完全奏効率、無再発生存については非 AIDS バーキットリンパ腫と比べ同等であった。しかし、予定治療遂行率が 50%であり、50 歳を超える症例においては高度の骨髄抑制により、治療が中断されていた。AIDS 関連バーキットリンパ腫においては非 AIDS バーキットリンパ腫と同様な治療戦略により同等の高い有効率が得られる。しかし、有害事象の発症頻度も高い。強力な支持療法を併用し前方向臨床試験を行う必要があると考えられた。

## E. 結論

AIDS 関連バーキットリンパ腫は HIV 感染者において予後に影響する重要な疾患である。本研究より AIDS 関連バーキットリンパ腫の HAART 時代における予後および治療実態が明らかとなり、有望な治療法開発の基礎データとなることが期待される。

## F. 健康危機情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, Takahashi N, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Ohyashiki K, Kosugi H, Matsuda S, Ohnishi K, Omachi K, Hotta T  
Cladribine combined with rituximab

- (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma  
Eur J Haematol. 2011 Feb;86(2):117-23
- 2) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe 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. 2010 Jun;84(6):499-505.
- 3) Iida S, Chou T, Okamoto S, Nagai H, Hatake K, Murakami H, Takagi T, Shimizu K, Lau H, Takeshita K, Takatoku M, Hotta T. Lenalidomide plus dexamethasone treatment in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma.  
Int J Hematol. 2010 Jul;92(1):118-26.
- 4) Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K; The Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma.  
Cancer Sci. 2010 Sep;101(9): 2059-64
- 5) Kubota T, Moritani S, Yoshino T, Nagai H, Terasaki H. Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma infiltrated by IgG4-positive plasma cells.  
J Clin Pathol. 2010 Dec;63(12):1059-65
- 6) Hodgkin リンパ腫の治療  
「血液診療エキスパート 悪性リンパ腫」  
金倉讓編 中外医学社 pp217-230 平成  
22年6月25日
- 7) ホジキンリンパ腫  
「血液疾患最新の治療 2011-2013」 直江知  
樹、小澤敬也、中尾眞二編 南江堂  
pp224-227 平成22年10月1日
- 8) 54歳女性、IPI high-intermediate のびまん性  
大細胞型 B 細胞性リンパ腫がある。移植を  
行うのがいいか。さてどうしよう？  
「造血器腫瘍治療 これは困ったぞ、どう  
しよう！2版」押味和夫 監修 中外医学社  
pp171-174 平成22年10月1日
- 9) Stage III の濾胞性リンパ腫で、R-CHOP 療法  
後に再発した。さてどうしよう？  
「造血器腫瘍治療 これは困ったぞ、どう  
しよう！2版」押味和夫 監修 中外医学社  
pp184-188 平成22年10月1日
- 10) PNP 阻害剤（フォロデシン）による T 細胞  
性リンパ腫の治療と開発状況  
「血液疾患における分子標的治療 ドラッ  
グ消滅に向けて」堀田知光編 血液フ  
ロンティア別冊 20(S-1) 医薬ジャーナル  
社 pp 179-182 平成22年9月25日
- 11) Follicular lymphoma, Grade 1, 2 に対するリッ  
キサン単独を用いた治療のエビデンス。  
Advanced stage におけるリツキサン（リツキ  
シマブ）は単独か併用か？  
「EBM がん化学療法・分子標的療法  
2011-2012」西條長宏 監修 中外医学社

pp497-502 平成 22 年 11 月 1 日

- 12) マントル細胞リンパ腫の分子病態と治療戦略

血液腫瘍科、60 (4) 506-513, 2010

- 13) 臨床医から見る分子標的治療薬のメディカルニーズ～悪性リンパ腫～

PHARMSTAGE、10(2)48-50, 2010

- 14) 濾胞性リンパ腫—治療戦選択のポイント

臨床血液、51(10) 37-46, 2010

- 15) 悪性リンパ腫における分子病態解明の進歩

Myeloma & Lymphoma, 2: 12-15, 2010

## 2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Igarashi T, Murayama K, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Watanabe T, Tobinai K

Eight weekly infusions of rituximab (R) for relapsed patients (pts) with indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with R: A Japanese multicenter phase II study.

46<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 4-8, 2010, Chicago, USA

- 2) Nagai H, Suzuki Y, Moritani S, Imoto N, Kihara R, Aoki E, Kato C, Yokozawa T, Ohashi H, Hamaguchi M, Ichihahara S, Hotta T

Poorer prognosis of intermediate BL/DLBCL compared to Burkitt lymphoma in rituximab era: A retrospective analysis with clinical and pathological features.

15<sup>th</sup> Congress of European Hematology Association, June 10-13, 2010, Barcelona, Spain

- 3) Tsukasaki K, Ogura M, Nagai H, Taguchi J, Suzuki T, Maruyama D, Uchida T, Oyama T, Hotta T, Tobinai T

Phase I Study of Forodesine (BCX1777), An Oral PNP Inhibitor In Patients with Relapsed or Refractory T/NK Malignancies

52th Annual Meeting of the American Society of Hematology (Orland, USA) Dec.4-7, 2010

- 4) Morisima S, Yamamoto K, Kimura H, Iwata S, Kinoshita T, Nagai H, Sugiura I, Tsushita K, Kagami Y, Miyamura K, Kuzushima K, Nakamura S, Morishima Y

Increased Peripheral T Cell Response to EBV-Infected Cells with Frequent Detection of EBV-DNA In Plasma and Viral mRNA In Peripheral B-Cells In Immunocompetent EBV-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients.

52th Annual Meeting of the American Society of Hematology (Orland, USA) Dec.4-7, 2010

- 5) Itoh K, Ando K, Ogura M, Ishizawa K, Watanabe K, Uike N, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Kubota N, Ohmachi K, Uchida T, Yamamoto J, Choi I, Tobinai T

Durable Responses with Bendamustine Monotherapy In Patients with Relapsed/Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) and Mantle-Cell Lymphoma (MCL): Updated Follow-up Data From a Japanese Multicenter Phase II Study

52th Annual Meeting of the American Society of Hematology (Orland, USA) Dec.4-7, 2010

(国内学会)

- 1) 玉利洋介、小島勇貴、森谷鈴子、井本直人、青木恵津子、加藤千明、横澤敏也、大橋春彦、堀田知光、永井宏和  
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に胸水貯留として発症した EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫の 1 例  
第 50 回日本リンパ網内系学会総会、平成 22 年 6 月 18-19 日、新潟
  - 2) 永井宏和  
濾胞性リンパ腫—治療選択のポイント  
第 72 回日本血液学会学術集会、9 月 24-26 日 2010、横浜
  - 3) Imai F, Kojima Y, Imoto N, Aoki E, Kato C, Miyata Y, Ohashi H, Yokozawa T, Hotta T, Nagai H  
Myoclonus attack possibly caused by high dose melphalan in multiple myeloma  
第 72 回日本血液学会学術集会、9 月 24-26 日 2010、横浜
  - 4) Itoh K, Igarashi T, Kurosawa M, Nagai H, Watanabe T, Tobinai K  
Eight weekly infusions of rituximab (R) monotherapy for relapsed pts with indolent B-cell lymphoma  
第 72 回日本血液学会学術集会、9 月 24-26 日 2010、横浜
  - 5) Ishizawa K, Yamamoto J, Ando K, Ohmachi K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K  
Phase 2 study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-NHL and mantle cell lymphoma  
第 72 回日本血液学会学術集会、9 月 24-26 日 2010、横浜
  - 6) Imoto N, Kihara R, Kojima Y, Miyata Y, Moritani S, Aoki E, Kato T, Yokozawa T, Ohashi H, Hotta T, Nagai H  
MTX-associated LPD in rheumatoid arthritis: A single institute experience  
第 72 回日本血液学会学術集会、9 月 24-26 日 2010、横浜
  - 7) Kojima Y, Imoto N, Miyata Y, Aoki E, Kato C, Yokozawa T, Ohashi H, Hotta T, Nagai H  
Primary orbital diffuse large B-cell lymphoma: Clinical features of 9 patients  
第 72 回日本血液学会学術集会、9 月 24-26 日 2010、横浜
  - 8) 助田葵、横澤敏也、小島勇貴、井本直人、宮田泰彦、青木恵津子、加藤千明、大橋春彦、永井宏和  
臍帯血移植後に 2 度の髄外再発を来した t(10;11)染色体異常を有する AML の 1 例  
第 64 回国立病院総合医学会、平成 22 年 11 月 26-27 日、福岡
  - 9) 國島伸治、山村喜美、永井宏和、堀部敬三、澤村守夫、下村壮司、岩井朝幸、岡村精一  
NHO ネットワーク共同研究—先天性血小板減少症の診断ガイドライン作成に関する研究—  
第 64 回国立病院総合医学会、平成 22 年 11 月 26-27 日、福岡
- G. 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

## 未治療の HIV 関連 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫に対する抗レトロウイルス療法併用 R-CHOP 療法の有用性に関する多施設共同臨床第 II 相試験

分担研究者 田沼順子 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター

**研究要旨** HIV 関連 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫に対する標準治療は確立されておらず、データの蓄積が急務である。本研究班では、2009 年度より HIV 関連 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫に対する抗レトロウイルス療法（HAART）併用 R-CHOP 療法の腫瘍縮小効果と安全性を評価する多施設共同研究を実施し、同時に本邦におけるエイズリンパ腫の実情を調査している。2010 年には登録施設 12 施設において 25 例のエイズリンパ腫が確認された。しかし、本試験の組み入れ基準に合致する症例は少なく、その理由として適応外の組織型、特に Burkitt lymphoma の増加が顕著であることが分かった。時代とともにエイズリンパ腫の組織型が多様化しているとみられ、今後全国的な調査を実施する予定である。

### A. 研究目的

HIV 感染者においては、HIV 非感染者に比べて、悪性リンパ腫の発生頻度が 100 倍も高いことが知られている。抗レトロウイルス療法（HAART）により、HIV 感染者の長期予後は改善され、日和見疾患による死亡数も激減したが、HIV 関連悪性リンパ腫は、相対的に増加しており、今なお予後不良の悪性疾患である。しかし、HIV 関連 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫に対する標準的治療は、未だ確立されておらず、検討の余地がある。通常、HIV 非感染者の CD20 陽性非ホジキンリンパ腫と同様に、R-CHOP 療法が選択されることが最も多いが、効果と安全性に関する一定の見解は得られておらず、治療成績に関するデータの蓄積が急務である。

そこで本研究班では、本邦における HIV 関連 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫に対する R-CHOP 療法の腫瘍縮小効果を検証すると共に、HAART 療法や日和見予防対策などの支持療法を強化した場合の治療関連感染症死や日和見疾患発生頻度を検証することを目的に、HAART 併用 R-CHOP 療法の多施設共同第 II 相試験を 2009 年度より実施している。今年度は

参加を表明した各施設における倫理委員会手続き等、研究の基盤整備を行った。

また、本邦におけるエイズリンパ腫の実情を知るべく、この多施設共同研究に参加している施設に対しアンケート調査を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 試験デザインと治療プロトコール

多施設共同臨床第 II 相試験である。治療プロトコールは、非エイズ aggressive lymphoma の標準療法であり、安全性も確立している CHOP 療法を採用している。Rituximab の併用は奏効率を向上することが明らかになっているが、HIV 陽性例における安全性は確立していないため、本試験では、必ず HAART を併用することとし、積極的な日和見疾患対策を推奨しつつ、Rituximab の併用を行っている。

#### 2. エンドポイント

本試験の第一の目的は、HIV 関連 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫に対する初回標準治療としての寛解率の確認である。そのため、主要評価項目（primary endpoint）を治療終了時の完全寛解率（complete response）とした。

副次的評価項目（secondary endpoint）として

は、2年時点での無増悪生存率 (progression-free survival) および生存率 (overall survival)、無イベント生存率 (期間) Event-free survival (EFS)、4コース、6コース、8コース終了時の寛解率、重要な有害事象・治療感染死亡、日和見疾患発生頻度、など、治療有効性と治療関連毒性を評価する予定である。

### 3. 対象・登録期間

対象は、病理学的に診断された未治療の HIV 陽性 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫で、測定可能な標的病変を有し、performance status score 0 から 3、登録時年齢が 20 歳以上 70 歳未満とした。バーキットリンパ腫と中枢神経浸潤例、またコントロール不良な感染症合併例は除外した。

先行研究における本邦での年間発症数は 20-30 例と推測されたことから、年間 15 例/年の登録は可能と想定した。また、過去の報告によると、HIV 関連非ホジキンリンパ腫の CHOP による完全寛解率は、およそ約 50%<sup>2)</sup>、CD20 陽性非ホジキンリンパ腫に対する R-CHOP 療法の完全寛解率は 47-77%<sup>3-5)</sup>である。よって、本研究では完全寛解が 65%に期待されると仮定した。閾値を 45%、有意水準 0.05 (片側)、検出力 0.80 として統計学的に必要なサンプル数を推計し、事後不適格や逸脱等の確率を 10%と仮定して、目標症例数は 42 例とした。

登録期間は 2012 年 3 月までで (但し予定症例数に達した時点で終了)、主たる解析終了後も副次的評価項目の評価目的にて登録終了後 2 年を追跡期間とした。

#### (倫理面への配慮)

本試験は、ヘルシンキ宣言 (2008 年ソウル改訂) の精神に従い、「臨床試験に関する倫理指針」(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省)に準拠して実施する。また、本試験が実施される各施設において、倫理委員会で承認を得てから行われる。

研究代表施設である国立国際医療研究センターにおいては、2009 年 12 月 14 日に倫理委員会で承認を得た (申請番号 678)。2011 年 1 月

現在、C で述べた参加 12 施設中、8 施設で倫理委員会の承認を得ており、残る 4 施設においても申請手続きが進められている。

## C. 研究結果

### 1. 実施施設拡大

昨年度は、多施設共同プロトコールを作成し参加施設の呼びかけを行ったが、本年度は、参加施設を正式登録し、倫理委員会申請手続きをすすめる等、更なる研究体制の整備を行った。

2011 年 1 月現在、参加施設は次の 12 施設になる。施設名 (施設代表者) : 北海道大学第二内科 (遠藤知之)、国立病院機構仙台医療センター血液内科 (伊藤俊広)、都立駒込病院感染症科 (味澤篤)、東京医科大学臨床検査医学科 (四本美保子)、国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター (田沼順子)、横浜市立市民病院血液腫瘍内科 (仲里朝周)、国立病院機構名古屋医療センター血液内科 (永井宏和)、国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科 (上平朝子)、広島大学輸血部 (藤井輝久)、国立病院機構九州医療センター免疫感染症科 (南留美)、熊本大学 血液内科 (宮川寿一) また、事務局とデータセンターは、国立病院機構名古屋医療センター (臨床研究センター) 内に設置した。

### 2. 2010 年の症例登録

過去のデータに基づいて症例数を予測していたが、2010 年内に登録された症例は 1 例にとどまった。以下、登録症例の経過を述べる。

#### 【症例】30 歳代男性

2010 年 1 月に呼吸困難のため近医を受診したところ、大量の心嚢水・胸水・縦隔腫瘍を指摘された。別の病院に転送され、心嚢水および骨髄の細胞診・組織診断で Diffuse Large B cell lymphoma (DLBCL) と診断された。臨床経過が極めて急速で数日単位で進行していたため、PSL100mg の投与が開始された。かつ HIV 感染が判明したことから、最初の受診から 2 週間後に当院へ転院となった。当院での全身検索では、縦隔の他、腹腔内や両大腿骨・椎体・両上腕骨・肝内など、多数のリンパ腫病変を認めた。骨髄生検では、大型異型リンパ



球 (CD10+, CD19+, CD20+, CD79a+, bcl2-, bcl6-) の増殖を認め、FISH 検査では MYC/IgH, BCL6/IgH, BCL 1/IgH, BCL 2/IgH がすべて陰性で、DLBCL の診断であった。以上より、DLBCL stageIVB と診断した。

当院入院当初より心嚢水貯留と腫瘍が心周囲を取り囲んでいることによる心拡張障害があり、頻脈・発作性心房細動と心不全症状があった。

化学療法を開始するまでステロイド (デカドロン 20mg 内服) を用いつつ全身評価を行った。本試験に登録の上 2 月 1 日より CHOP 療法を行った。リツキサンについては、腫瘍量が多く腫瘍崩壊症候群のリスクが高いことから、CHOP 終了後に行う方針としていた。しかし、翌日未明に大量のタール便を認め、Hb11.8g/dl から 7.0g/dl まで低下、かつ消化管出血によるプレショック状態となった。輸血 (RCC8 単位と PC4 単位) を行ったが循環動態が安定することはなく内視鏡は実施できず、出血部位を確認することはできなかった。数時間後の血液検査で血清 K, P, LDH の上昇を認め、腫瘍崩壊症候群と考えられた。補液等の積極的な処置を行ったが、下血から数時間後に死亡した。剖検の結果、胃内に出血源と考えられるリンパ腫病変が認められた。本試験登録後に死亡したことから、現在、効果安全評価委員会で審議が行われている。

### 3. 2010 年のエイズリンパ腫診療実態調査

症例登録が少ない点について実態を知るべく、参加 12 施設にアンケート調査を行った。結果を表 1 に示す。全体で、25 例のエイズ関連悪性リンパ腫が確認され、うち 2 例は脳原発悪性リンパ腫であった。残りの 23 例のうち、ホジキンリンパ腫が 2 例で、21 例が非ホジキンリンパ腫であった。しかし、非ホジキンリンパ腫には Burkitt's Lymphoma、Plasmablastic Lymphoma、NK/Tcell Lymphoma、Follicular Lymphoma といった R-CHOP が適さない組織型が多く含まれ、組織型が適応していたのは 5 例にすぎなかった。その 5 例において、4 例は CT または MRI で測定可能な標的病変を有していなかった (1 例)、中枢神経浸潤病変を有していた (1 例)、倫理委員会承認通知前だった

(2 例) という理由で適応外となった。前述のとおり、残りの 1 例から同意取得を得て試験治療が行われた。

このように、組織型が時代とともに変化していることが、症例登録が進まなかった主な理由であった。特に、Burkitt's Lymphoma は全体の 3 分の 1 を占め、現在もっとも多くみられる組織型となっている。

### D. 考察

本試験参加施設は、エイズ診療ブロック拠点病院を中心に全国に広がっており、施設選択は適切と考えられる。各施設での準備状況はほぼ予定通り進行しており、来年度にはすべての施設で倫理委員会の承認が得られる見込みである。

一方、本試験への組み入れ症例は、1 例にとどまった。その 1 例は、リンパ腫病変が心臓を取り囲むように存在していたことと、胃病変からの大量出血したこと、腫瘍崩壊症候群により死亡した。診断時すでに全身に病変が進展しており、早急に化学療法を開始する必要があったが、本試験への組み入れ基準には合致していた。腫瘍量が多いことから主治医は腫瘍崩壊症候群のリスクを見込み、試験治療に先立ちステロイドの投与を行い、1 サイクル目の Rituximab 併用を行っていなかった。また、HAART も実施していなかった。CHOP 療法によって胃病変からの出血と腫瘍崩壊症候群が惹起されたことは否めないが、何らかの化学療法は必要な状態であり、CHOP 療法以外の化学療法においても、腫瘍崩壊症候群のリスクは同様に高かったと考えられる。

また、参加施設への調査で、エイズリンパ腫の組織型が時代とともに変化し、DLBCL が減少して、Burkitt's Lymphoma が増加傾向にあることが分かった。2006 年に行われた先行研究では、HAART 以前エイズリンパ腫の 2% であった Burkitt's Lymphoma が 13% になったと報告されていたが、今回の研究では、実に 32% が Burkitt's Lymphoma が占めており、短期間のうちに急増していることが明らかとなった。また、Plasmablastic Lymphoma や NK/Tcell Lymphoma、Hodgkin's Lymphoma といったこれ

まで非常に稀であった組織型が1年のうちに複数確認された。これらの参加施設は、本邦におけるエイズリンパ腫診療の中心を担っていることから、集められたデータは全国のエイズリンパ腫症例のほとんどをカバーしているものと考えられる。このような組織型分布の変化が、普遍的か否か、またはHAARTの普及によるものかどうか、詳細は不明である。今後、背景因子について詳しく再調査する必要があると考える。

#### E. 結論

本研究は、エイズリンパ腫治療を対象とした、日本初の多施設共同臨床試験であり、エイズリンパ腫治療指針を作成する上で、質の高い evidence を提供することを目的としている。

本試験を通じてエイズリンパ腫に対する全国的な診療体制が整備されたことは意義深い。エイズリンパ腫の治療は、HAART と抗がん剤の薬物相互作用や、多岐にわたる合併症のため、しばしば困難を極め、非常に専門性が高い。本試験を通じて組織されたネットワークは、エイズリンパ腫の診療上重要な情報交換の場となり、高度医療の均点化に寄与するものと考えられる。

また、この多施設共同研究に参加している施設に対して調査を行うことで、本邦におけるエイズリンパ腫診療について、非常に効率的かつスムーズな実態把握が可能となった。その結果、エイズリンパ腫の組織型が時代とともに変化し、特に、Burkitt's Lymphoma が急増してエイズリンパ腫の多くを占めていることが分かった。これは、本研究班が初めて明らかにした事実であり、エイズリンパ腫の診療上、極めて重要な疫学情報である。

今後は、本臨床試験を継続するとともに、本試験で整備されたエイズリンパ腫診療ネットワークを通じて、更なる情報交換と疫学的研究、病態解明の基礎研究に貢献するシステムの構築を行ってゆきたい。

#### F. 健康危機情報

該当なし

#### G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

#### H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

#### 参考文献)

- 1) Nagai H et al: Actual status of AIDS-related lymphoma management in Japan. *Int J Hematol* 87:442-443, 2008
- 2) Sparano JA, 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*. 22:1491-500. 2004
- 3) Kaplan LD, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*, 106:1538-1543. 2005
- 4) Boué F, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 24:4123-8. 2006
- 5) Ribera JM, et al: PETHEMA, GELTAMO, GELCAB and GESIDA Groups. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol*. 4:411-9. 2008
- 6) Hishima T, Oyaizu N, Fujii T et al. Decrease in Epstein-Barr virus-positive AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Microbes Infect*. 8:1301-7. 2006

表 1 2010 年に臨床試験参加 12 施設で診断されたエイズリンパ腫

	(n=25)
Primary CNS Lymphoma 以外	23
Non-Hodgkin Lymphoma	
Diffuse Large B cell Lymphoma	5
Burkitt's Lymphoma	8
Plasmablastic Lymphoma	3
NK/Tcell Lymphoma	2
Tcell Lymphoma	1
Follicular Lymphoma	1
分類不能	1
Hodgkin's Lymphoma	2
Primary CNS Lymphoma	2

## 難治性・再発性 HIV 関連血液腫瘍の実態調査および治療法開発

分担研究者 萩原将太郎 国立国際医療研究センター血液内科 医長

**研究要旨** 難治性・再発性 HIV 関連悪性リンパ腫の予後は極めて不良であるが強力な化学療法に引き続く自己末梢血幹細胞移植を用いることにより予後が改善する可能性が示されている。自己末梢血幹細胞移植による治療法の安全性と有効性を確かめるため多施設共同臨床第 II 相試験を行っている。〇〇例の仮登録と2例の本登録を得ている。現時点では重篤な治療関連毒性は出現しておらず試験を継続する予定である。また、非 AIDS 指標疾患としての血液腫瘍の我が国における実態を調査し、適切な治療法の手掛かりについて検討する。

### A. 研究目的

AIDS 関連リンパ腫は、HAART 時代における日和見合併症の中で重要かつ難治性の疾患である。特に初回治療不応あるいは再発性の AIDS 関連リンパ腫は極めて予後不良であり、治療方法の確立が喫緊の課題である。国立国際医療センターでは 2005 年より難治性再発性 AIDS 関連リンパ腫に対して、自己末梢血幹細胞移植を用いた治療を開始した。10 例中 8 例に移植を実施し、7 例で長期寛解を得ている。初回治療抵抗性および再発性 AIDS 関連リンパ腫に対するサルベージ療法の有効性安全性を検討するため、多施設共同臨床第 II 相試験を計画した。

また、近年、非 AIDS 指標疾患の悪性腫瘍が問題になっており、特に急性白血病は死亡率が高いとされている。しかし、我が国における実態は不明である。AIDS 拠点病院を中心に全国調査にて HIV 感染に合併する血液疾患についての実態を調査し、アウトカムについて考察を試みる。

#### 研究方法

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

### 同第 II 相臨床試験

HIV 感染に関連した日和見合併症としての悪性リンパ腫を発症した患者のうち、初回化学療法に対して難反応のもの、あるいは再発例を対象とする。本試験では、初回治療で CR または CRu に到達できなかった症例、あるいは再発の患者について仮登録を行い、移植適応を確認できた症例について本登録を行う。本試験への参加者は、仮登録の際にサルベージ療法から始まる一連の幹細胞採取、本登録後の自己末梢血幹細胞移植について十分な説明を受けて文書で同意を得た者とし、さらに本登録前に確認のために自己末梢血幹細胞移植について再度十分な説明をうけることを前提とする。難治性再発性 HIV 関連悪性リンパ腫に対して、ESHAP ± リツキシマブあるいは ICE ± リツキシマブによるサルベージ療法を 1-4 コース施行する。サルベージ療法の骨髄回復期において自己末梢血幹細胞採取術を施行し、CD34 陽性細胞  $2 \times 10^6/\text{kg}$  以上を採取する。サルベージ療法により部分寛解以上の治療効果が得られた症例で、HAART を併用し MEAM 療法を前処置とした自己末梢血幹細胞移植を行う。Primary endpoint は 2 年生存率。Secondary endpoints は移植後 100 日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、採取率、生着率、CD4 の数、HIV