

Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Kasai M, Oyama T, Suzuki T, Kobayashi Y, Watanabe T, Azuma T, Mori M, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Ono C, Ohata J.	Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy.	<i>Cancer Sci.</i>	101卷 8号	1840-1845	2010
Ueda K, Yokoyama M, Asai H, Koudaira M, Yamada S, Katsube A, Mishima Y, Sakajiri S, Takeuchi K, Saotome T, Terui Y, Takahashi S, Hatake K.	Efficacy of CHOP+/-Rituximab-like therapy plus radiation therapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma stage I.	<i>Gan To Kagaku Ryoho</i>	37卷 5号	853-857	2010
Asai H, Yokoyama M, Terui Y, Ennishi D, Takeuchi K, Hatake K.	Is statin use really associated with efficacy of rituximab?	<i>J Clin Oncol</i>	20卷 28号	e424-425	2010
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.	<i>Cancer Sci</i>	In press		

Takeuchi K, Yokoyama M, Ishizawa S, <u>Terui</u> <u>Y</u> , Nomura K, Marutsuka K, Nunomura M, Fukushima N, Yagyuu T, Nakamine H, Akiyama F, Hoshi K, Matsue K, Hatake K, Oshimi K.	Lymphomatoid Gastropathy: A Distinct Clinicopathological Entity of Self-limited Pseudomalignant NK-cell Proliferation.	<i>Blood</i>	116卷 25号	5631-5637	2010
Arai, A., Imadome, K., Fujiwara, S. and Miura O.	Autoimmune hemolytic anemia accompanied by reactivation of an Epstein-Barr virus infection with suppressed CTL response to EBV- infected cells in an elderly man.	<i>Inter Med</i>	49卷	325-329	2010
Iwata S, Yano S, Ito Y, Ushijima Y, Gotoh K, Kawada J, Fujiwara S, Sugimoto K, Isobe Y, Nishiyama Y, Kimura H.	Bortezomib Induces Apoptosis in T Lymphoma Cells and Natural Killer Lymphoma Cells Independent of Epstein-Barr Virus Infection.	<i>Int J Cancer</i>		In press	
Yamamoto K, Ishikawa C, <u>Katano H</u> , Yasumoto T, Mori N	Fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol, induce apoptosis of primary effusion lymphomas.	<i>Cancer Lett</i>	300	225-234	2011
<u>Katano H</u> , Kano M, Nakamura T, Kanno T, Asanuma H, Sata T	A novel real-time PCR system for simultaneous detection of human viruses in clinical samples from patients with uncertain diagnoses.	<i>J Med Virol</i>	83:	322-330	2011
Sakamoto K, Asanuma H, Nakamura T, Kanno T, Sata T, <u>Katano H</u>	: Immune response to intranasal and intraperitoneal immunization with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in mice.	<i>Vaccine</i>	28	3325-3332	2010
Kanno T, Sato Y, Nakamura T, Sakamoto K, Sata T, <u>Katano H</u>	Genotypic and clinicopathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan.	<i>J Med Virol</i>	82	400-406	2010

Hatano B, Kojima A, Sata T, <u>Katano H</u>	Virus detection using viro-adembeads, a rapid capture system for viruses, and plaque assay in intentionally virus-contaminated beverages.	<i>Jpn J Infect Dis</i>	63	52-54	2010
萩原将太郎	診断と治療の Topics HIV 関連リンパ腫	<i>HIV感染症とAIDSの治療</i>	1巻 2号	2185-1689	2010
Hagiwara S	Altered gut bacterial flora and organic acids in feces of patients undergoing autologous stem cell transplantation with guinolone-based antibacterial prophylaxis	<i>Gan to Kagakuryoho</i>	37巻 6号	1075-1079	2010
岡本尚, 木村宏, <u>片野晴隆</u> , 塚田訓久, 今井健一, 高折晃史	エイズ発症の危険因子としての微生物間相互作用	<i>日本エイズ学会誌</i>	12	59-66	2010
<u>岡田誠治</u> , <u>片野晴隆</u> , 萩原将太郎, 永田安伸, <u>安岡彰</u>	HIV-1 感染と悪性腫瘍	<i>日本エイズ学会誌</i>	12	81-88	2010
<u>片野晴隆</u>	特集 ヘルペスウイルスのウイルス学 Epstein-Barr ウイルス(EBV)とカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV, HHV-8)	<i>ウイルス</i>	60	237-246	2010
<u>渡邊俊樹</u>	特集細胞死と造血器腫瘍 ウイルスによる細胞死抑制と造血器腫瘍	<i>血液内科</i>	62巻 2号	200-207	2010
Ono A, Hattori S, Kariya R, Iwanaga S, Taura M, Harada H, Suzu S, and <u>*Okada S.</u>	Comparative study of human hematopoietic cell engraftment into Balb/c and C57BL/6 strain of Rag-2/Jak3 double-deficient mice.	<i>J Biomed Biotechnol</i>	2011	539748	2011
Chihara T, <u>*Suzu S</u> , Hassan R, Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Motoyoshi K, Kimura F, and <u>*Okada S.</u>	IL-34 and M-CSF share the receptor Fms but are not identical in biological activity and signal activation.	<i>Cell Death Differ</i>	17巻 12号	1917-1927	2010

Satoh M, Saito M, Tanaka K, Iwanaga S, Nagla S, Seki T, <u>Okada S</u> , Kohara M, Harada S, Kai C, and *Tsukiyama-Kohara K.	Evaluation of a recombinant measles virus expressing hepatitis C virus envelope proteins by infection of human PBMC-NOD/Scid/Jak3 <sup>null</sup> mouse.	<i>Comp Immunol Microbiol Infect Dis</i>	33巻 6号	e81-88	2010
Towata T, Komizu Y, Suzu S, *Ueoka R, and * <u>Okada S</u>	Highly selective fusion and accumulation of Hybrid Liposomes into Primary Effusion Lymphoma Cells along with induction of apoptosis.	<i>Biochem Biophys Res Comm</i>	393巻 3号	445-448	2010
Towata T, Komizu Y, Suzu S, Matsumoto Y, *Ueoka R, and * <u>Okada S</u>	Hybrid liposomes inhibit the growth of primary effusion lymphoma in vitro and in vivo.	<i>Leukemia Res</i>	34巻 7号	906-911	2010
後藤裕樹、 <u>岡田誠治</u>	AIDS関連悪性リンパ腫の現状と治療戦略.	血液内科	印刷 中		
<u>岡田誠治</u>	エイズ関連悪性リンパ腫—その現状と治療戦略—	医学の歩み	235巻 5号	431-437	2010
<u>岡田誠治</u>	血液悪性腫瘍における細胞膜の揺らぎと膜標的療法.	揺らぎと生体機能. <i>Medical Bio</i>	10月 別冊	91-95	2010
<u>味澤篤</u>	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巻	133-140	2010
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、鎗田博美、今村顕史、 <u>味澤篤</u>	ヒト免疫不全ウイルス感染症と乳腺疾患	乳腺の臨床	25巻	417-428	2010
<u>味澤篤</u> .	診断と治療のTopics HIVと脳血管障害.	<i>HIV感染症とAIDSの治療</i>	1巻 1号	20-23	2010
Yanagisawa N, Ando M, <u>Ajisawa A</u> , Imamura A, Suganuma A, Tsuchiya K, Nitta K.	Clinical Characteristics of Kidney Disease in Japanese HIV-Infected Patients.	<i>Nephron Clin Pract.</i>	118巻 3号	C285-291	2010

## ORIGINAL ARTICLE

## Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era

Hirokazu Nagai<sup>1</sup>, Takashi Odawara<sup>2</sup>, Atsushi Ajisawa<sup>3</sup>, Shotaro Hagiwara<sup>4</sup>, Tomoyuki Watanabe<sup>5</sup>, Tomoko Uehira<sup>6</sup>, Hideki Uchiumi<sup>7</sup>, Mihoko Yotsumoto<sup>8</sup>, Toshikazu Miyakawa<sup>9</sup>, Akira Watanabe<sup>10</sup>, Toshiyuki Kambe<sup>11</sup>, Mitsuru Konishi<sup>12</sup>, Seiji Saito<sup>13</sup>, Soichiro Takahama<sup>14</sup>, Masao Tateyama<sup>15</sup>, Seiji Okada<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo; <sup>3</sup>Division of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Tokyo; <sup>4</sup>Division of Hematology, International Medical Center of Japan, Tokyo; <sup>5</sup>Faculty of Psychological and Physical Science, Aichi Gakuin University, Nisshin; <sup>6</sup>Department of Infectious Diseases, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka; <sup>7</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma; <sup>8</sup>Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo; <sup>9</sup>Department of Hematology, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences Kumamoto University, Kumamoto; <sup>10</sup>Division of Control and Treatment of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba; <sup>11</sup>Department of Respiratory Medicine, Asahi General Hospital, Asahi; <sup>12</sup>Center for Infectious Diseases, Nara Medical University, Nara; <sup>13</sup>Division of Blood Transfusion Services, Hiroshima University Hospital, Hiroshima; <sup>14</sup>Division of Immunology and Infectious Diseases, Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka; <sup>15</sup>First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa; <sup>16</sup>Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

### Abstract

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) related to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is a lethal disorder, but the recent application of highly active antiretroviral therapy (HAART) has significantly improved prognosis. This retrospective cohort study of AIDS-related PCNSL examined the actual clinical outcomes and prognostic variables affecting overall survival (OS) in the HAART era. Twenty-three newly diagnosed AIDS-related PCNSL at 12 regional centre hospitals for HIV/AIDS in Japan between 2002 and 2008 were consecutively enrolled. The estimated 3-yr OS rate of the entire cohort was 64% (95%CI, 41.0–80.3%). Whole brain radiation therapy (WBRT) had an independent positive impact on survival (WBRT  $\geq 30$  Gy vs. others,  $P = 0.02$ ). Nine of 10 patients with a good performance status (PS) (0–2) remained alive with complete response, whereas 10 (77%) of 13 of those with a poor PS (3–4) died mostly after a short period. The estimated 3-yr OS rate of the groups with a good and poor PS was 100% and 38% (95%CI, 14–63%), respectively ( $P = 0.01$ ). Leukoencephalopathy (grade  $\geq 2$ ) developed in 21% of those that survived more than 12 months after radiation. The patients receiving a curative intent radiation dose ( $\geq 30$  Gy) of WBRT achieved prolonged survival while maintaining a good quality of life in the HAART era, especially among patients with a favourable PS.

**Key words** acquired immunodeficiency syndrome; primary central nervous system lymphoma; highly active antiretroviral therapy; whole brain radiation; leukoencephalopathy

**Correspondence** Hirokazu Nagai, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, 4-1-1, Sannomaru, Naka-ku, Nagoya 460-0001, Japan. Tel: 81 52 951 1111; Fax: 81 52 951 9075; e-mail: nagaih@nnh.hosp.go.jp

Accepted for publication 30 January 2010

doi:10.1111/j.1600-0609.2010.01424.x

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is one of several acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-defining illnesses (ADI), and it is the second most frequent cerebral mass lesion after toxoplasmosis

among those infected with the human immunodeficiency virus (HIV) (1). This type of lymphoma typically arises at the severely immunocompromised late stage of HIV infection, and CD4+ cell counts at diagnosis are

<20/ $\mu$ L in most patients (2, 3). The pathological diagnosis is usually diffuse large B cell lymphoma (4, 5). Although Epstein–Barr virus (EBV) is generally absent from PCNSL in immunocompetent patients, about 80–100% of AIDS-related PCNSL is associated with EBV in lymphoma lesions (6). Pathogenetic roles of EBV infection in AIDS-related PCNSL have been suggested. The incidence of PCNSL has significantly decreased since highly active antiretroviral therapy (HAART) was introduced (7), as have all other types of EBV-positive AIDS-related lymphomas (8). Before the introduction of HAART, the prognosis of AIDS-related PCNSL was dismal and median survival was typically <3 months (9–13). After HAART became available, the clinical outcome of AIDS-related PCNSL radically improved (14–19). However, a standard management procedure for these patients remains to be established. We performed a nationwide retrospective survey to elucidate the actual clinical outcome and to identify the significant prognostic variables of AIDS-related PCNSL in the HAART era, in addition to determining the quality of life of long-term survivors of whole brain radiation.

### Patients and methods

This retrospective cohort study examined the clinical outcomes of patients diagnosed with AIDS-related PCNSL (in the HAART era) who visited the 12 regional hospitals for HIV/AIDS in Japan during the period January 2002–December 2008. HAART was defined as two kinds of nucleoside reverse transcriptase inhibitor combined with protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. HAART was introduced in 1997 in Japan. This study received approval from the responsible ethics committee.

### Patients

The patients included in this study were newly diagnosed with AIDS-related PCNSL during the study period. The pathological diagnosis of each institution was accepted. Those with disseminated lymphoma lesions other than CNS were excluded, whereas those diagnosed with possible AIDS-related PCNSL according to some clinical-based modalities were included. All patients who satisfied the above-mentioned criteria were serially enrolled. Data from all patients registered in this study were statistically analysed.

### Clinical characteristics of the patients

Data regarding age, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) at diagnosis, number of CD4+ cells at diagnosis, HIV viral load at

diagnosis, prior AIDS, concurrent opportunistic diseases, presence of severe neurological symptoms at diagnosis and prior HAART were analysed. Diagnostic modalities and the primary therapy of all enrolled patients were also determined and analysed.

A complete response (CR) to treatment was defined as the disappearance of all clinical evidence of disease at the completion of first induction therapy. The presence of residual disease but with  $\geq 50\%$  decrease in the sum of the products of the greatest diameter was defined as a partial response (PR). Intra-ocular lesions were not assessed in any of the patients. Overall survival (OS) was defined as the interval from diagnosis to death from any cause. Grades of leukoencephalopathy were evaluated based on each institutional decision according to CTCAE v3.0 (20).

### Statistical analysis

The primary endpoint of this study was the identification of factors that significantly impacted OS. Both multivariate and univariate Cox regression analyses were performed to assess the effects of treatment and the various baseline prognostic factors on OS. All *P* values are two-tailed. OS was assessed using the Kaplan–Meier method. Groups divided by clinical variables were compared using the log-rank test. Data were statistically analysed using STATA 10.0 (STACORP LP, College Station, TX, USA).

### Results

#### Patients' background

Table 1 shows the characteristics of the 23 registered patients with AIDS-related PCNSLs. The median age was 41 (21–60), and male gender accounted for 96% of the patients. Eleven patients developed PCNSL as ADI, and 12 patients were diagnosed with AIDS before the development of PCNSL. Radiological imaging examinations were carried out in all 23 patients. Eleven were diagnosed with PCNSL based on both imaging features and the presence of EBV DNA in cerebrospinal fluid by PCR without a brain biopsy, while three were diagnosed by radiological MRI and SPECT imaging, and the favourable response of brain tumour by radiation therapy. One patient was diagnosed at autopsy. PCR tests of EBV genome in cerebrospinal fluid were performed in 20 patients, and 16 patients out of them showed positivity (80%, 16/20). Seven (30%) were treated with HAART at diagnosis; and finally, HAART was administered to 91% of the patients. Concurrent opportunistic diseases were identified in 15 (65%). Twelve patients had other ADIs before the diagnosis of PCNSL. The median count

**Table 1** Characteristics of patients with AIDS-related PCNSL (*n* = 23)

Gender	<i>n</i> (%)
Male	22 (96%)
Female	1 (4%)
Age(years)	
Median	41
Range	21–60
AIDS diagnosed before PCNSL, <i>n</i> (%)	12 (52%)
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	6
Cytomegalovirus infection	2
Candidiasis	3
Cryptosporidiosis	1
HAART therapy before PCNSL, <i>n</i> (%)	7 (30%)
Opportunistic diseases at diagnosis of PCNSL, <i>n</i> (%)	15 (65%)
CD4+ cell count at PCNSL diagnosis (cells/mL)	
Median	22
Range	1–657
HIV viral load at diagnosis of PCNSL (copy/mL)	
Median	77000
Range	0–1.23 × 10 <sup>7</sup>
PS at diagnosis of PCNSL, <i>n</i> (%)	
0	2 (7%)
1	4 (17%)
2	4 (17%)
3	5 (22%)
4	8 (35%)
Ataxia and/or cognitive disturbance (grade ≥ 3) at PCNSL diagnosis, <i>n</i> (%)	12 (52%)
Diagnostic modality, <i>n</i> (%)	
Biopsy	8 (35%)
Imaging only	3 (13%)
Autopsy	1 (4%)
Positive for EBV genome in CSF by PCR	11 (48%)
PCR test of EBV genome in CSF ( <i>n</i> = 20)	
Positive	16/20
Negative	4/20
HAART after diagnosis of PCNSL, <i>n</i> (%)	21 (91%)

HAART, highly active antiretroviral therapy; PCNSL, Primary central nervous system lymphoma.

Neurological symptoms graded according to CTCAE v3.0.

of CD4+ cells at PCNSL diagnosis was 22/μL (1–657), and 13 (57%) of 23 patients had a poor PS at diagnosis (3–4). Twelve patients (52%) had severe neurological symptoms defined as ataxia or cognitive disturbance grade ≥ 3 according to CTCAE v3.0 at the time of PCNSL diagnosis.

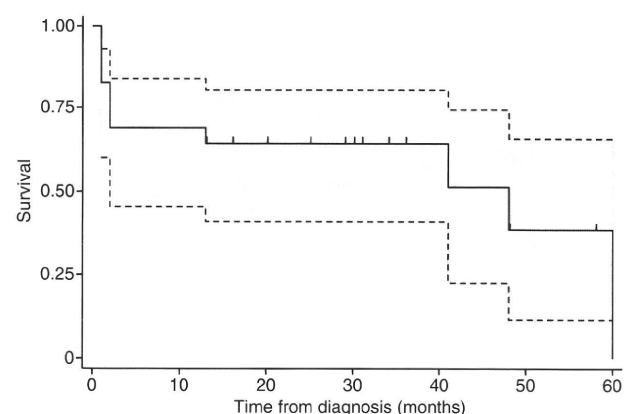
### Treatment and initial response

Twenty-one patients were treated by radiotherapy alone, and only one received combined modality treatment (high-dose methotrexate and cytoxan followed by whole brain radiation (WBRT)). One patient received only best supportive care (BSC). Thirteen patients received a curative intent radiation dose (≥30 Gy) of WBRT. The

**Table 2** Initial treatment modality and early clinical response

Treatment modality	<i>n</i> (%)	CR/PR, <i>n</i> (%)
Whole brain radiation ± local boost (≥30 Gy)	13 (57%)	10 (77%)
Whole brain radiation (<30 Gy)	5 (22%)	1 (20%)
Local brain radiation	3 (13%)	3 (100%)
Combined modality therapy	1 (4%)	1 (100%)
Best supportive care	1 (4%)	0 (0%)
Total	23	15 (65%)

Combined modality therapy: high-dose methotrexate and high-dose cytoxan followed by WBRT.



**Figure 1** Overall survival curves (All patients with Primary central nervous system lymphoma). Kaplan–Meier estimate with 95% CI (dashed line). Marks indicated censored observation. The total number of censored cases was 12.

overall response rate to all of these strategies including BSC was 65%, while the response rate to a curative intent WBRT was 77% (Table 2).

### Clinical variables affecting OS

The estimated 3-yr OS rate of all patients was 64% (95% CI, 41.0–80.3%) with a 20-month median follow-up (Fig. 1).

Significant clinical variables that affected OS were distinguished using univariate and multivariate analyses. Univariate analysis showed that better PS (ECOG) at diagnosis (0–2 vs. 3–4) and receiving curative intent radiation dose (≥30 Gy) of WBRT (WBRT ≥ 30 Gy vs. others) were significant positive survival predictors (*P* = 0.01 and <0.01, respectively), and younger age (<40 yr vs. ≥40) also tended to affect positively on OS but did not reach statistical significance (*P* = 0.12) (Table 3). Multivariate analysis of these three variables revealed that receipt of WBRT (≥30Gy) had an independent positive impact on OS (*P* = 0.02) (Table 4). Favourable PS (ECOG) was second strong predictor to

**Table 3** Factors affecting OS (univariate analysis)

Clinical variables	No. of patients	Median survival (Month)(95% CI)	P value*
Age (yr)			
<40	9	41 (1.7–80.3)	0.12
≥40	14	2 (2–34.1)	
PS (ECOG)			
0–2	10	48 (N/A)	0.01
3–4	13	2 (0–12.6)	
CD4 (cells/mL)			
<50	18	60 (N/A)	0.77
≥50	5	41 (0–97.7)	
Prior AIDS			
(–)	11	48 (0–114.1)	0.69
(+)	12	41(0–93.2)	
Prior HAART			
(–)	16	41 (0.6–81.4)	0.52
(+)	7	48(12.2–83.9)	
HIV viral load (copy/mL)			
≤1 × 10 <sup>5</sup>	13	13 (N/A)	0.07
>1 × 10 <sup>5</sup>	10	60 (N/A)	
Severe neurological symptoms at PCNSL onset			
(–)	12	NR	0.12
(+)	11	41 (12.3–69.7)	
Opportunistic disease			
(–)	8	48 (33.8–62.2)	0.34
(+)	15	NR	
Therapy			
WBRT (≥30 Gy)	13	60 (N/A)	<0.01
Other	10	2 (0.7–3.3)	
Response rate			
SD/PD	8	2 (N/A)	0.14
CR/PR	15	48(31.7–64.3)	

\*Log-rank test.

CR, complete response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HAART, highly active antiretroviral therapy; N/A, not applicable; NR, not reached; OS, overall survival; PCNSL, Primary central nervous system lymphoma; PR, partial response; WBRT, whole brain radiation therapy.

**Table 4** Factors affecting OS (multivariate analysis)

Clinical variables	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Age		
<40	1	0.09
≥40	5.27 (0.76–36.1)	
PS		
0–2	1	0.06
3–4	9.24 (0.86–96.43)	
Therapy		
WBRT (≥30Gy)	1	0.02
Other	8.10 (1.35–48.43)	

OS, overall survival; PS, performance status; WBRT, whole brain radiation therapy.

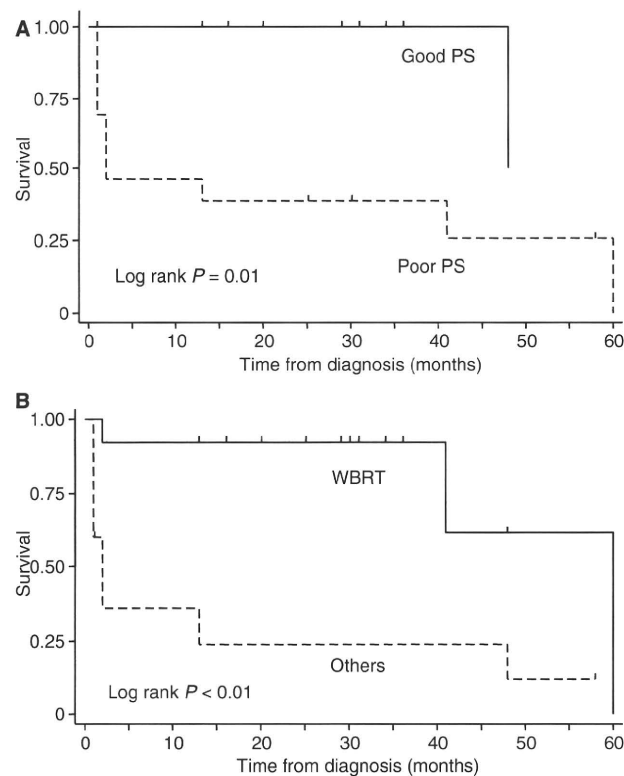
better OS with highest hazard ratio but was not statistically significant ( $P = 0.06$ ).

Nine of ten patients with a good PS (0–2) remained alive with CR (all received curative intent WBRT), nevertheless 10 (77%) of 13 of those with a poor PS (3–4) died mostly within 2 months (7/10; 70%). The estimated 3-yr OS rate of each group was 100% and 38% (95% CI, 14–63%), respectively ( $P = 0.01$ , log-rank test) (Fig. 2A).

The 3-yr OS rates for 13 patients who received WBRT (≥30Gy) estimated from Kaplan–Meier survival curves and in the group that received a different type of treatment were 92% (95% CI, 57–99%) and 24% (95% CI, 4–58%), respectively ( $P < 0.01$ , log-rank test) (Fig. 2B).

**Leukoencephalopathy and PS in survivors**

Leukoencephalopathy is a late-onset, serious adverse event associated with radiation therapy to the brain



**Figure 2** Overall survival curves. (A) Survival according to performance status (PS) at Primary central nervous system lymphoma(PCNSL) diagnosis. Solid line, patients with PS 0–2 (good PS); dashed line, patients with PS 3–4 (poor PS). Marks indicated censored observation. The number of censored cases was nine in good PS group and three in poor PS group. (B) Survival according to initial therapy for PCNSL. Solid line, patients receiving WBRT (≥30 Gy); dashed line, patients receiving other therapy. Marks indicated censored observation. The number of censored cases was 10 in WBRT (≥30 Gy) group and two in others’ group.



**Table 5** Current status and neurological symptoms of patients who survived  $\geq 12$  months

Patient No.	Survival (months)	Neurological symptoms Ataxia/cognitive disturbance	Leukoencephalopathy	PS
1	48	0/2	1	1
2	25	4/3	3	4
3	30	0/0	0	0
4	31	3/0	0	1
5	34	2/1	0	1
6	13	0/0	0	0
7	58	1/0	1	1
8	20	0/1	0	1
9	16	0/0	0	0
10	29	0/0	0	0
11	36	0/0	0	0

PS, performance status.

Neurological symptoms and leukoencephalopathy graded according CTCAE v3.0.

(21–23). We analysed the incidence and grade of radiation-related leukoencephalopathy, which was assessed among the patients who survived for  $\geq 12$  months after initial radiation therapy. Leukoencephalopathy was graded according to CTCAE v3.0. Twelve patients survived for  $\geq 12$  months after WBRT ( $\geq 30$  Gy), and two patients survived for  $\geq 12$  months after local brain radiation. Among these fourteen patients, five (36%) were diagnosed with leukoencephalopathy by CT or MRI imaging, and three of them had leukoencephalopathy grade  $\geq 2$  (median follow-up, 30 months; range, 13–58 months). No signs of leukoencephalopathy have developed in eight of the 12 survivors who received WBRT ( $\geq 30$  Gy).

We also analysed the current neurological symptoms and PS of 11 living patients. The PS of all patients except for one with severe neurological symptoms was  $\leq 1$  (Table 5).

## Discussion

AIDS-related PCNSL was a highly lethal ADI in the pre-HAART era, with survival being generally quoted as  $< 3$  months (9–13). Many studies have indicated improved survival of patients with AIDS-related PCNSL after the introduction of HAART (14–19), but standard management for such patients has not been established.

Our retrospective cohort study of AIDS-related PCNSL in the HAART era showed favourable survival especially in patients with a good PS who underwent WBRT at the dosage of  $\geq 30$  Gy designed for curative intent. Univariate analysis showed that significant clinical factors for a favourable OS were a good PS (ECOG 0–2) at diagnosis and the receipt of WBRT ( $\geq 30$  Gy). Multi-

variate analysis selected the receipt of WBRT ( $\geq 30$  Gy) as the statistically significant clinical factor for a favourable OS. Even in the HAART era, low CD4+ cell counts was reported to be a significant poor prognostic factors for AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma (24). Our data could not show that CD4+ cell count had the prognostic effect in AIDS-related PCNSL in the HAART era. Systemic non-Hodgkin lymphomas were usually treated with systemic chemotherapy, which could impair host immune status, and one of the major causes of death was severe infection during treatment. Thus CD4+ cell count in AIDS-related systemic lymphoma would be more important than in PCNSL treated with brain radiation, which might have minimal damages to host immunity, in the context of control of infectious complications.

Some reports during the HAART era have indicated improved survivals of patients with PCNSL after treatment with curative intent WBRT. However, in each study, all patients with PCNSL were not reported to be actually treated with this modality in the HAART era; the largest study comprised 25 patients (16), but only 10 of the patients described in that study underwent both WBRT ( $\geq 30$  Gy) and therapy with two or three anti-retroviral agents. All of our 23 patients were diagnosed in the HAART era, 12 were treated with both HAART and the curative intent WBRT, and we followed up the survivors for longer (median: 18 months) than any other studies (14–16). The 3-yr OSs of the entire cohort, the group with a favourable PS, and the group that underwent WBRT were 64%, 100% and 92%, respectively. These data showed that the survival of patients with AIDS-related PCNSL could be favourable if treated with curative WBRT under a relatively good general PS during the HAART era. The reported 3-yr OS of patients with non-AIDS-related PCNSL is 29% when treated only with brain radiation (25) and 50–70% when treated with high-dose MTX-based chemotherapy plus brain radiation (26, 27). Our survival findings were comparable with those of immunocompetent patients and might be superior if PS is favourable at diagnosis.

One major difference between AIDS-related and immunocompetent PCNSL is considered the consistent association with EBV. The presence of EBV in the setting of prolonged immunosuppression might cause B cell activation that result in the development of PCNSL. Anti EBV therapy or HAART with/without ganciclovir and interleukin two have been applied to treat AIDS-related PCNSL, with some good responses (28–30). In the context of these concepts, the role of chemotherapy in AIDS-related PCNSL remains obscure. The adequacy of such therapeutic modalities, as WBRT, a high-dose MTX-based regimen, and com-

bined therapy should be further analysed in prospective clinical trials.

Our long-term follow-up allowed an analysis of the incidence of leukoencephalopathy, general status and neurological symptoms after therapy was completed. The adverse effects of brain radiation comprise an acute type that can occur even during radiation, an early-delayed type that occurs 2–4 months later, and a late type that manifests about 9–12 months later. Leukoencephalopathy is a late-onset complication that requires long-term follow-up. Our patients were followed up for 13–56 months, which should have allowed most leukoencephalopathy to be recognised. The incidence was 36% (5/14), and severe events (grade  $\geq 2$ ) developed in three patients. The PS of all eleven survivors except for one with grade 3 leukoencephalopathy was  $\leq 1$ . Two patients showed cognitive disturbance of grade  $\geq 2$ , and three showed ataxia of grade  $\geq 2$ . PCNSL itself, even in the remission status, might account for some neurological symptoms. Longer observation might be required to determine the final outcome of late-onset radiation-damage to the brain.

Our findings suggested that patients with AIDS-related PCNSL achieved durable remission after curative intent WBRT, especially those with a good PS during the HAART era. These findings indicate that early diagnosis of this disease before symptoms can affect general status could result in prolonged survival with a favourable outcome. Thus, surveillance of a high-risk population for HIV infection and close follow-up of patients infected with HIV should improve the outcomes of AIDS-related PCNSL.

### Acknowledgements

This study was supported by a Health and Labour Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (Grant number: H19-AIDS-003).

### References

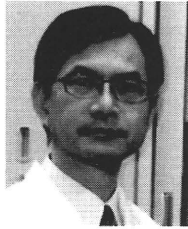
- Gray F, Gherardi R, Scarvalli R. The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). A review. *Brain* 1998;**111**:245–66.
- Pluda JM, Venzon DJ, Tosato G, Lietzau J, Wyvill K, Nelson DL, Jaffe ES, Karp JE, Broder S, Yarchoan R. Parameters affecting the development of non-Hodgkin's lymphoma in patients with severe human immunodeficiency virus infection receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 1993;**11**:1099–107.
- Raez LE, Patel P, Feun L, Restrepo A, Raub WA Jr, Cassileth PA. Natural history and prognostic factors for survival in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-related primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Crit Rev Oncog* 1998;**9**:199–208.
- So YT, Beckstead JH, Davis RL. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1986;**20**:566–72.
- Larocca LM, Capello D, Rinelli A, *et al.* The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B cells. *Blood* 1998;**92**:1011–9.
- Camilleri-Broët S, Davi F, Feuillard J, *et al.* AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIV-Associated Tumors. *Hum Pathol* 1997;**28**:367–74.
- Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, Katlama C, Lazzarin A, Skinshøj P, Barton SE. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;**98**:3406–12.
- 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* 2006;**8**:1301–7.
- Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, Meeker TC, Levy RM, Wara WM, Rosenblum ML. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 1990;**73**:206–11.
- Levine A. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992;**80**:8–20.
- Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993;**119**:1093–104.
- Donahue BR, Sullivan JW, Cooper JS. Additional experience with empiric radiotherapy for presumed human immunodeficiency virus-associated primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 1995;**76**:328–32.
- Bower M, Fife K, Sullivan A, Kirk S, Phillips RH, Nelson M, Gazzard BG. Treatment outcome in presumed and confirmed AIDS-related primary cerebral lymphoma. *Eur J Cancer* 1999;**35**:601–4.
- Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, *et al.* Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001;**15**:2119–27.
- Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS* 2003;**17**:1787–93.
- Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, DeGraaff B, Grulich AE, Bryant M, Millar JL, Brew BJ, Quinn DI. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer* 2004;**100**:2627–36.
- Cingolani A, Fratino L, Scoppettuolo G, Antinori A. Changing pattern of primary cerebral lymphoma in the

- highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol* 2005;**11**(Suppl 3):38–44.
18. Wolf T, Brodt HR, Fichtlscherer S, Mantzsch K, Hoelzer D, Helm EB, Mitrou PS, Chow KU. Changing incidence and prognostic factors of survival in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Leuk Lymphoma* 2005;**46**:207–15.
  19. Bower M, Powles T, Nelson M, Mandalia S, Gazzard B, Strbbing J. Highly active antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus-associated primary cerebral lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2006;**98**:1088–91.
  20. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Last updated: 2006. Accessed August 9, 2006.
  21. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994;**12**:627–42.
  22. Conill C, Berenguer J, Vargas M, López-Soriano A, Valduvico I, Marruecos J, Vilella R. Incidence of radiation-induced leukoencephalopathy after whole brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Clin Transl Oncol* 2007;**9**:590–5.
  23. Doyle DM, Einhorn LH. Delayed effects of whole brain radiotherapy in germ cell tumor patients with central nervous system metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;**70**:1361–4.
  24. Bower M, Gazzard B, Mandalia S, *et al.* A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2005;**143**:265–73.
  25. Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, *et al.* A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000;**89**:1359–70.
  26. Blay YJ, Conroy T, Chevreau C, *et al.* High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998;**16**:864–71.
  27. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000;**18**:3144–50.
  28. Slobod KS, Taylor GH, Sandlund JT, Furth P, Helton KJ, Sixbey JW. Epstein–Barr virus-targeted therapy for AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 2000;**356**:1493–4.
  29. Aboulafia DM, Ratner L, Miles SA, Harrington WJ Jr. AIDS Associated Malignancies Clinical Trials Consortium Antiviral and immunomodulatory treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: AIDS Malignancies Consortium pilot study 019. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;**6**:399–402.
  30. Aboulafia DM, Puswella AL. Highly active antiretroviral therapy as the sole treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a case report with implications for treatment. *AIDS Patient Care STDS* 2007;**21**:900–7.

# AIDS関連悪性リンパ腫

—その現状と治療戦略

AIDS-related malignant lymphoma



岡田 誠治

Seiji OKADA

熊本大学エイズ学研究センター予防開発分野

◎抗 HIV-1 薬の開発と多剤併用療法(HAART)の普及により、HIV-1 感染者の予後は劇的に改善した。しかし、AIDS 治療の長期化に伴い、AIDS 患者の長期予後を脅かす問題として悪性腫瘍、とくに悪性リンパ腫の合併がクローズアップされている。AIDS リンパ腫は、非 AIDS リンパ腫と比べて骨髄・中枢神経浸潤などの節外病変が多く病期が進行しており、HIV-1 感染と日和見感染のコントロールが必要なため、治療が困難である。近年、強力な化学療法の導入により AIDS リンパ腫の生命予後は改善している。



多剤併用療法(HAART)、AIDS、悪性リンパ腫、EBV

抗 HIV-1 薬の開発と多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy : HAART) (「サイドメモ」参照)の普及により HIV-1 感染者の予後は劇的に改善し、HIV-1 感染症は慢性疾患化している。AIDS 治療の長期化に伴い、循環器疾患、代謝性疾患、肝疾患とともに悪性腫瘍の合併が増加しており、HIV-1 感染者の長期予後を脅かす問題としてクローズアップされている。HIV-1 感染者に合併する悪性腫瘍には偏りがあり、大多数はウイルス感染症に起因するものである(表 1)。以前は、Kaposi 肉腫や原発性脳リンパ腫などの免疫不全状態で発症する腫瘍が多かったが、近年、Hodgkin 病や肺癌など HIV-1 のコントロールが良好な例でも合併する腫瘍が増加している。

HIV-1 感染者ではその約 30%に悪性腫瘍が合併するといわれている。以前は Kaposi 肉腫の合併がもっとも多かったが、HAART 導入後、悪性リンパ腫の合併がもっとも多くなっている<sup>1)</sup>。HIV-1 感染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<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。わが国でも HIV-1 感染者の増加とともに AIDS 関連悪性リンパ腫(AIDS-related malignant lymphoma ; AIDS リ

ンパ腫)の患者数は増加している。AIDS 発症を契機に HIV-1 感染が判明する、いわゆる“いきなり AIDS”例で、悪性リンパ腫を初発症状として来院する場合があるので、注意が必要である。AIDS リンパ腫は治療困難で生命予後が悪いこともあり、

## サイド メモ

### 多剤併用療法(HAART)

HIV-1 は突然変異を起こしやすいため、単一薬剤ではすぐに薬剤耐性ウイルスを誘導してしまう。そこで作用機序の異なる複数の薬剤を組み合わせることで、耐性変異を起こしにくくする治療法が多剤併用療法(HAART)である。通常、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の 3 種類から 1~2 剤を選び組み合わせる。最近ではインテグラーゼ阻害剤や進入阻害剤などのあらたな薬剤も開発されている。これらの薬剤は HIV-1 の生活環に作用するため、潜伏感染細胞を排除することはできないが、予後が劇的に改善している。薬剤耐性ウイルスは薬剤の血中濃度が十分でないときに出現するため、薬の飲み忘れをしてしまう(コンプライアンスの低い)感染者では、薬剤耐性ウイルスの出現度が高くなる。

表 1 HIV-1感染と発癌

腫瘍		原因	特徴	
AIDS 指標疾患	Kaposi 肉腫	KSHV/HHV-8	CD4 低値に多い	
	非 Hodgkin リンパ腫	びまん性 B 細胞性リンパ腫(DLBCL)	EBV(約半数)	CD4 低値に多い
		Burkitt リンパ腫	EBV(30~40%)	CD4 数に関係なく発症
		原発性滲出性リンパ腫(PEL)	HHV-8	CD4 低値に多い
	原発性脳リンパ腫(PCNSL)	EBV(100%)	CD4 低値に多い	
浸潤性子宮頸癌	HPV	CD4 数に関係なく発症		
HIV-1 感染者に合併の多い非 AIDS 指標悪性腫瘍	肛門癌/口腔/喉頭癌	HPV	CD4 数に関係なく発症	
	Hodgkin リンパ腫	EBV	CD4 数に関係なく発症	
	肺癌	喫煙/麻薬常用	禁煙で予防可・予後不良	
	肝癌	HCV/HBV	IFN 療法などでウイルス排除可能	

表 2 AIDSリンパ腫の特徴

- ・ HIV-1 感染者の 5~20%に合併
- ・ Aggressive なタイプが多い
- ・ B 症状(全身症状)を呈することが多い
- ・ 診断時に病変が進行していることが多い(75%以上が Stage III/IV)
- ・ 節外病変が多い：中枢神経・骨髄・消化管など
- ・ 組織の炎症を伴い、しばしば病理診断が困難
- ・ HIV-1 感染と日和見感染の制御が必要
- ・ HAART なしでリンパ腫の治療をすると HIV-1 感染が悪化することが多い

HIV-1 感染者の生命予後を規定する最重要因子のひとつとして位置づけられている。

### ● 非Hodgkinリンパ腫

非 Hodgkin リンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma: NHL)は、AIDS 指標悪性腫瘍でもっとも多く、HAART 導入後 AIDS 患者の死因でもっとも多い疾患のひとつとなっている。AIDS リンパ腫のほとんどが B 細胞リンパ腫であり、びまん性大細胞型 B リンパ腫(diffuse large B cell lymphoma: DLBCL)が 60%程度と最も多く、ついで Burkitt リンパ腫が 30%程度を占める。また、頻度は少ないが AIDS に特異的なリンパ腫が存在する<sup>4)</sup>。DLBCL は Centroblastic 型と Immunoblastic 型に分類されるが、AIDS リンパ腫では Immunoblastic 型が多く、Centroblastic 型の Epstein-Barr virus(EBV)感染が 30%であるのに対し、Immunoblastic 型の 90%に EBV の感染が認められる<sup>5)</sup>。また、EBV 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、EBV

感染が AIDS リンパ腫の発症に大きくかかわっていることが想定されているが、HART 導入以降 AIDS リンパ腫における EBV 感染の割合は減少してきている<sup>3)</sup>。EBV 非感染例における原因は不明である。

AIDS リンパ腫では、非 AIDS 例に比べて発熱、夜間盗汗、10%以上の体重減少などの B 症状を認めることが多く(75~85%)、中枢神経、消化管、骨髄、肝、肺など節外臓器に高頻度に発生する<sup>6)</sup>。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(表 2)。とくに EBV 感染例で中枢神経浸潤の確率が高い。予後不良因子としては、①CD4 陽性リンパ球数低値(<100 個/ $\mu$ 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、などがある<sup>7)</sup>。

## AIDS関連非Hodgkinリンパ腫(DLBCL)の治療

### 1. 寛解導入療法

HAART 導入以前は、AIDS リンパ腫に対して標準的な治療では合併症の頻度がきわめて高かったため、抗腫瘍薬の投与量を減らした治療が行われてきた。そのため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く、満足のいく成績は得られていなかった<sup>8)</sup>。HAART 普及後 AIDS リンパ腫の治療成績、とくに DLBCL の治療成績は劇的に改善し、現在では標準的な CHOP 療法での完全寛解率は 45~65% となっている<sup>7)</sup>。アメリカ NCI の Little ら<sup>9)</sup>は、AIDS リンパ腫 39 例に対して末梢血中の CD4 陽性リンパ球数および血球減少の状態により Cyclophosphamide の投与量を変える DA-EPOCH 療法により、完全寛解率 74%、5 年生存率 60% という驚異的な成績をあげている。彼らは薬剤相互作用を懸念して化学療法中 HAART を中止しているため、CD4 陽性細胞数が低値な例ではきわめて予後の悪いことが問題とされている。わが国においては、がん・感染症センター都立駒込病院の味澤らが DA-EPOCH 療法に適切な HAART (d4T+3TC+NfV) を組み合わせることにより、好成績を上げている<sup>10)</sup>。化学療法中早期の抗 HIV-1 療法開始が推奨されている。

### 2. AIDS 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、Rituximab と CHOP 療法を組み合わせた R-CHOP 療法は、B 細胞性悪性リンパ腫の標準的治療法となっている<sup>11)</sup>。AIDS リンパ腫治療においては治療開始時の CD4 細胞数が 50/ $\mu$ l 以下の場合には、とくに重篤な感染症の合併率が増えるので使用を控えたほうがよいとされている<sup>12)</sup>。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、良好な治療成績が得られている<sup>13)</sup>。

### 3. 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 AIDS 悪性リンパ腫ではサルベージ療法として行われているが、最近 AIDS リンパ腫においても再発例、治療抵抗例を対象に試みられ、成果を上げている<sup>8)</sup>。HIV-1 感染であっても HAART により

ウイルス量がコントロールされている場合には、サルベージ療法として積極的に行うことが推奨される<sup>14)</sup>。

### 4. 中枢神経浸潤

中枢神経浸潤は AIDS リンパ腫の 17~23% に認められ、予後不良因子である<sup>15)</sup>。そのため、初診時の頭部 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 EBV 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<sup>16)</sup>。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とくに注意が必要である。AIDS リンパ腫では化学療法中予防的に Ara-C または Methotrexate (MTX) の髄注が行われ<sup>7)</sup>、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<sup>9,16)</sup>。

## Burkitt リンパ腫

HIV-1 感染者では DLBCL に次いで 2 番目に多く、CD4 数が良好にコントロールされている例でも発症するので注意が必要である。その 30~40% に EBV 感染が認められる。CHOP 療法や R-CDE 療法の有効性は乏しく、HAART 併用による生存率の改善は認められていない<sup>17)</sup>。最近では非 HIV-1 感染者の Burkitt リンパ腫と同様に CODOX-M/IVAC<sup>18)</sup>、hyperCVAD<sup>19)</sup> のような強力な化学療法が推奨され、とくに Rituximab を加えた強力な化学療法導入により治療成績の大幅な改善が認められている<sup>20)</sup>。中枢神経浸潤が多いため注意が必要であるが、寛解導入に成功した場合には、長期予後がよいことが多い。

## 原発性中枢神経リンパ腫

(primary central nervous system lymphoma : PCNSL)

HIV-1 感染者では、とくに CD4 陽性細胞減少例で PCNSL の合併が認められる。HAART 導入以降その発症数は減少しているが、HIV-1 感染に気づかず PCNSL 発症を AIDS の初発症状として来院する例もあるので注意を要する。HIV-1 感染者の脳腫瘍の原因としてもっとも多いのは、トキシ

プラズマ症と PCNSL である。両者ともに免疫不全状態(CD4 数 $<50/\mu\text{l}$ )で発症することが多く、頭痛や focal neurologic defects を伴う。また、CT や MRI では両者とも弧発性あるいは多発性の ring-enhancing lesion を示すため、しばしば PCNSL とトキソプラズマ脳症との鑑別が困難である。また、非 AIDS PCNSL と異なり、AIDS 関連 PCNSL はほぼ全例で EBV の感染が認められるため、PCR による脳脊髄液中の EBV-DNA の確認が診断に有用である<sup>21)</sup>。脳トキソプラズマ症においては、10~15%の患者においてトキソプラズマ Ig-G が偽陰性を示すので、注意が必要である。

PCNSL の画像診断には、<sup>201</sup>Thalium single photon emission computed tomography(<sup>201</sup>Th-SPECT) と <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography(FDG-PET)が有用とされている。PCNSL では Thalium が取り込まれず、FDG 取込みが上昇する。診断に窮した場合には、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い、2週間以内に効果が認められなかった場合に脳生検と髄液検査を行うことが推奨されている<sup>1)</sup>。確定診断には、脳生検がもっとも有用である。しかし HIV-1 感染者の場合、脳生検時の合併症が多く、脳生検による死亡率も高いことから、慎重な対応が必要である。

治療は、以前は日和見感染を合併し全身状態が悪い例が多かったことから、全脳照射が第一選択とされたが、全脳照射では腫瘍縮小効果は認めるが生命予後の改善は認められなかった(平均生存2.5カ月)。HAART 普及後、全脳照射(30 Gy)と HAART の併用で生命予後は改善されたが、晩発性白質脳症による認知症の発症が大きな問題となっている<sup>1,22)</sup>。EBV を標的として Ganciclovir などを用いた抗ウイルス療法が一部で行われているが、その効果は限定的である<sup>23)</sup>。近年では、非 AIDS PCNSL と同様に患者の QOL を考慮して MTX 大量療法などの大量化学療法が推奨されている。AIDS PCNSL に対する high dose MTX 療法は CR 率が 47%で、平均生存率 19 カ月であると報告されている<sup>24)</sup>。

## ● 原発性滲出性リンパ腫

### (primary effusion lymphoma : PEL)

リンパ節や節外臓器に明らかな腫瘍を形成せず、体腔内(胸腔・腹腔・心膜腔)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<sup>25)</sup>。Kaposi 肉腫の原因ウイルスである HHV-8(human herpes virus-8)の B 細胞への感染が原因であり、その 60~80%に EBV 感染が合併する。AIDS リンパ腫の 1~5%を占める、AIDS に特異的なリンパ腫である。CHOP 療法などが試みられるが、大多数は化学療法抵抗性で予後はきわめて悪い。

## ● 口腔内形質芽球性リンパ腫

### (plasmablastic lymphoma of the oral cavity : PBL)

口腔内(歯肉)腫瘍浸潤を主症状とし、EBV が関連する AIDS に特異的なリンパ腫である。歯槽膿漏などとの鑑別が困難であり、免疫不全状態で歯肉腫脹を認めたら生検を行うことが必要である。EPOCH 療法、CHOP 療法、放射線療法などが行われているが、1年生存率は 60%と予後は悪い。HAART 導入により治療成績は改善されており、Burkitt リンパ腫と同様のより強力な化学療法が推奨されている<sup>26)</sup>。

## ● Hodgkinリンパ腫

Hodgkin リンパ腫は近年、非 AIDS 指標悪性腫瘍中でもっとも多い腫瘍のひとつとなっており、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<sup>27)</sup>。HAART 導入後 Hodgkin リンパ腫発症率は増加しており、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。興味深いことに、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よい患者に多く発症するが、その原因は不明である。AIDS 合併 Hodgkin リンパ腫では、診断時に約 50%で骨髄浸潤を伴うなど節外病変があることが多く、寝汗、体重減少、発熱などの B 症状を呈し、PS が悪いことが多い。また、Reed-Sternberg 細胞が多く認められ、80~100%に EBV 感染が合併する。

表 3 チトクロームP450との相互作用により影響を受ける抗腫瘍薬

抗腫瘍薬		影響を受ける アイソフォーム	非核酸系逆転写酵素 阻害剤(CYP inducers)	プロテアーゼ阻害剤 (CYP inhibitors)
アルキル化剤	Cyclophosphamide	3A4, 2B6, 2D6	↑	—
	Ifosfamide	3A4	↑	↓
	Lomustine	3A4	↑	↓
アンスロサイクリン系	Doxorubicin	3A4	—	↓
	Mitoxantrone	3A4	—	↓
トポイソメラーゼ I 阻害薬	Irinotecan	3A4	↓	↑
	Topotecan	3A4	↑	—
トポイソメラーゼ II 阻害薬	Etoposide	3A4	↓	↑
タキサン系	Docetaxel	3A4	↓	↑↑
	Paclitaxel	3A4, 2C8	↓	↑
植物アルカロイド	Vincristine	3A4	↓	↑
キナーゼ阻害剤	Imatinib	3A4	↓	↑
	Erlotinib	3A4, 1A2	↓	↑
プロテオソーム阻害剤	Bortezomib	3A4	↓	↑

↑：相互作用により血中濃度が上昇する， ↓：相互作用により血中濃度が上昇する， —：ほとんど影響がない，

↑↑：ritonavir により血中濃度が著しく上昇する。

HIV-1 感染者の Hodgkin リンパ腫の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、いまだ非 AIDS 患者と同レベルには達していない。治療は HIV-1 感染者では進行例が多いことから ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, dacarbazine) や BEACOPP が行われ<sup>28)</sup>、治療中は HAART を併用する。Stanford V 療法は骨髄抑制と神経毒性を伴うが、完全寛解率は 81% で標準的治療法より生存率も高いと報告されている<sup>29)</sup>。再発例、難治例では、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が推奨される。

### 化学療法中の抗 HIV-1 療法

1996 年以降の HAART 導入により HIV-1 感染者の免疫状態が改善され、化学療法中の感染症の合併が激減したことなどにより、化学療法中の合併症そのものも減少している。すでに HAART を行っている患者の場合には、可能なかぎり化学療法中も HAART を続けることが望ましい。HAART を行っていない場合には、HAART を早期に開始したほうが予後がよいとの報告が多い<sup>30)</sup>。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あげたが<sup>31)</sup>、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/μl 未満の場合には 5 年生存率が 16% 以下と治療成績がきわめて悪いことから、早期の HAART 併用開始が推奨されている。

化学療法中の HAART は、薬剤相互作用にとくに気をつけなければならない(表 3)<sup>10)</sup>。化学療法中、Azidothymidine (AZT、骨髄抑制) は禁忌であり、d4T/ddI (末梢神経障害、イレウス：とくに Vincristine 併用時) は避ける。プロテアーゼ阻害薬 (PI) は、肝においてチトクローム P450 (cytochromes P450 : 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。そのため抗腫瘍薬の血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがある。一方、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) のうち Efavirenz (EFV) と Nevirapine (NVP) は肝における CYP450 を活性化するため抗腫瘍薬の代謝を亢進し、その作用を減弱する。化学療法中はこれらの相互作用を考慮して、比較的問題の少ない抗 HIV-1 薬を使用することが必要である。インテグラーゼ阻害剤 (Raltegravir : RTV) は肝で代謝されるが CYP450 への影響はないため、今後化学療法中の HAART における第一選択薬となると考えられている。

毎年あらたな抗 HIV-1 薬が開発され、推奨される第一選択薬も変化しているのが現状であり<sup>31,32)</sup>、



表 4 AIDSリンパ腫治療中の日和見感染症の予防

日和見感染症	適応	予防法	付記
カリニ肺炎(PCP)	全例 CD4>200/ $\mu$ l 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( <i>Mycobacterium avium complex</i> )症	CD4<100/ $\mu$ l 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/ $\mu$ l
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感染症	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

つねに最新情報をもとに化学療法中の抗 HIV-1 薬を選択することが必要である。また、抗 HIV-1 薬はほとんどが経口薬であるが、化学療法の吐気・嘔吐により服用困難な場合、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、非経口投与可能な抗 HIV-1 の開発が望まれる。このように化学療法中の HAART 併用はさまざまな困難があるが、免疫系の回復による抗腫瘍作用・日和見合併症の防止や長期予後を考慮して、可能なかぎ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 AIDS 治療専門医が密に連携を保ち、専門看護師、医療ソーシャルワーカー (medical social worker : MSW)、臨床心理士などの専門家を加えたチームにより集学的治療を行うことが必要である<sup>33)</sup>。

### 化学療法中の日和見感染症の予防

AIDS リンパ腫は CD4 数が低いときに発症することが多く、他の AIDS 指標疾患を合併している可能性が高い。また、化学療法により免疫機能がさらに低下するため、日和見感染症の予防は必須である (表 4)。カリニ肺炎予防に ST 合剤、帯状疱疹予防に Acyclovir、真菌感染予防に抗真菌剤 (Fluconazole など)、その他の細菌予防に G-CSF と抗菌薬 (Ciproxacin) など投与する。また、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となる<sup>1,10)</sup>。

### おわりに

AIDS リンパ腫の現状と今後の治療戦略について

て概説した。AIDS リンパ腫のなかで、原発性中枢神経リンパ腫と非 Hodgkin リンパ腫の半数は HIV-1 感染に伴う免疫不全により発症するリンパ腫であり、HIV-1 感染を適切に治療していれば発症予防が可能である。わが国では HIV-1 感染者が年々増加しているが、AIDS 発症まで HIV-1 感染に気がつかない例が 30% もあることから、HIV-1 の啓蒙活動や HIV-1 抗体検査のさらなる普及が望まれる。一方、HAART により HIV-1 感染がコントロールされている場合にも、Hodgkin リンパ腫や Burkitt リンパ腫が発症することがわかってきた。抗 HIV-1 薬により CD4 リンパ球数が回復していても免疫状態は完全には回復していないことが原因とされるが、その詳細な発症機序は不明であり、今後の研究成果が待たれる。近年、HAART 導入により強力な化学療法が可能になり治療がしやすくなったとはいえ、AIDS リンパ腫は非 AIDS リンパ腫と比べて治療にはさまざまな困難を伴う<sup>7)</sup>。とくに HIV-1 感染と日和見感染症のコントロールは、AIDS リンパ腫治療を行ううえできわめて重要である。また、抗腫瘍薬、抗 HIV-1 薬、日和見感染症治療薬など多くの薬剤を使用するため、薬剤相互作用や副作用には細心の注意が必要である。HIV-1 感染者の増加に伴い、今後も AIDS リンパ腫の発症増加が予想されることから<sup>33)</sup>、AIDS リンパ腫の標準的治療法の確立が必要である<sup>10)</sup>。

### 文献

- 1) Bower, M. et al. : *HIV Med.*, **9** : 336-388, 2008.
- 2) Goedert, J. J. et al. : *Lancet*, **351** : 1833-1839, 1998.
- 3) Hishima, T. et al. : *Microbes Infect.*, **8** : 1301-1307, 2006.

- 4) Carbone, A. et al. : *Br. J. Haematol.*, **130** : 662-670, 2005.
- 5) Ambinder, R. F. et al. : *Eur. J. Cancer*, **37** : 1209-1216, 2001.
- 6) Levine, A. M. : *Blood*, **80** : 8-20, 1992.
- 7) Mounier, N. et al. : *Br. J. Haematol.*, **136** : 685-698, 2007.
- 8) Navarro, W. H. et al. : *Blood*, **107** : 13-20, 2006.
- 9) Little, R. F. et al. : *Blood*, **101** : 4653-4659, 2003.
- 10) 味澤 篤・他 : 日本エイズ学会誌, **11** : 108-125, 2009.
- 11) Molina, A. et al. : *Ann. Rev. Med.*, **59** : 237-250, 2008.
- 12) Spano, J. P. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **26** : 4834-4842, 2008.
- 13) Boue, F. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **24** : 4123-4128, 2006.
- 14) Re, A. et al. : *Blood*, **114** : 1306-1313, 2009.
- 15) Hill, Q. A. et al. : *Blood Rev.*, **20** : 319-332, 2006.
- 16) Cingolani, A. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **18** : 3325-3330, 2000.
- 17) Lim, S. T. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **23** : 4430-4438, 2005.
- 18) Wang, E. S. et al. : *Cancer*, **98** : 1196-1205, 2003.
- 19) Cortes, J. et al. : *Cancer*, **94** : 1492-1499, 2002.
- 20) Oriol, A. et al. : *Cancer*, **113** : 117-125, 2008.
- 21) MacMahon, E. M. et al. : *Lancet*, **338** : 969-973, 1991.
- 22) Nagai, H. et al. : *Eur. J. Haematol.*, **84** : 499-505, 2010.
- 23) Racz, L. et al. : *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **15** : 713-719, 1999.
- 24) Jacomet, C. et al. : *AIDS*, **11** : 1725-1730, 1997.
- 25) Chen, Y. B. et al. : *Oncologist*, **12** : 569-576, 2007.
- 26) Riedel, D. J. et al. : *Lancet Infect. Dis.*, **8** : 261-267, 2008.
- 27) Biggar, R. J. et al. : *Blood*, **108** : 3786-3791, 2006.
- 28) Xicoy, B. et al. : *Haematologica*, **92** : 191-198, 2007.
- 29) Spina, M. et al. : *Blood*, **100** : 1984-1988, 2002.
- 30) Weiss, R. et al. : *Cancer*, **106** : 1560-1568, 2006.
- 31) HIV 感染症治療研究会 : HIV 感染症—治療の手引き, 2010.
- 32) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 : 抗 HIV 治療ガイドライン, 2010.
- 33) Nagai, H. et al. : *Int. J. Haematol.*, **87** : 442-443, 2008.

\* \* \*

